

# 第一章 细胞和基因治疗产品概述

通过改变基因以治疗乃至治愈某种疾病的想法，在过去无异于天方夜谭。然而，时下的“基因即药物”的理念已让这种想法变为现实，并与其他尖端的技术方法相结合共同重塑药物治疗、治愈疾病的模式。约 20 世纪 70 年代，科学家们首次认识到直接改变人类基因的可能性；其后遗传学和分子生物学领域的飞速发展，引领生物医学走进了朝气蓬勃的新时代。生物医学研究对人类疾病生物学机制持续不断地探求，创造了推进治疗学进展的新途径；而突破性的创新技术则开启了一波又一波的研究前沿。其中最令人振奋的是细胞和基因治疗（cellular and gene therapy, CGT）产品所带来的广泛应用前景。

CGT 产品是一种日新月异、全新类型的药物，其巨大的生物医学应用潜能初现端倪。对于某些严重的和致命性的人类疾病而言，目前尚缺乏有效的治疗手段，故亟须创新性医药方式进行适当的治疗和干预，而 CGT 产品则是预防或治疗此类疾病的重要范式转变。CGT 技术旨在应对人类疾病（尤其是遗传病）发生、发展的根本原因，其疗效也具有持续乃至永久的特征；故此既迎来新药研发的新模式、新时代和新浪潮，又为治疗罕见病、老年病、失能性疾病等带来新希望、新途径和新思路。目前，全球范围内已有数十种 CGT 产品上市，正在开展的临床试验成千上万，研发资金投入呈现井喷式增长。另外，CGT 产品研发中也频频遭遇生产烦琐复杂、药物递送困难、患者群体小而散、支出花费惊人等挑战和限制。高效细胞收获法、精准基因编辑、下一代干细胞技术、先进制备纯化工艺、组织细胞低温冷链运输等技术的兴起、普及和应用，预示着 CGT 产品研发已走出隧道尽头的黑暗，并可能改变当代医疗保健的运行管理模式。本章扼要描述了 CGT 产品的定义，欧盟、美国和日本对其的分类和监管，CGT 的基本原理，CGT 相对于小分子化药和大分子生物药等传统药物的特殊性，CGT 的发展史，CGT 的发展现状与趋势，以及未来的机遇与挑战。

## 第一节 细胞和基因治疗产品的定义、分类与监管

细胞治疗是指使用患者自身或其他供体的细胞治疗疾病。细胞治疗中所使用的细胞通常为干细胞，即可在体内分化成熟为不同特化细胞的原始细胞。从患者体内提取细胞，施加遗传操作处理，再回输至患者体内以治疗疾病。所以基因治疗与细胞治疗殊途同归，时常相互重叠；以 CGT 描述此类产品既实至名归，又恰如其分。

基因治疗是指引入、去除或改变患者细胞内的遗传物质以治疗遗传病或其他发展性疾病的处理方式。从本质上看，基因治疗就是利用遗传物质治疗遗传性疾病。其中包括加入基因的野生型拷贝（基因添加）或将突变基因改变为野生型基因（基因编辑）；基因操作处理既可能发生于体外（离体治疗），也可能发生于体内（在体治疗）。体细胞基因治疗是指治疗性干预靶向体内占绝大多数的体细胞。如果干预的靶标为生殖细胞，则可称为种系基因治疗；其基因改变可传递至下一代，且带来严重的生物伦理问题。

CGT在欧洲药品管理局（EMA）被称为先进疗法药品（advanced therapy medicinal products, ATMP），指代治疗、预防和（或）诊断目前尚无有效疗法的疾病的基因治疗、体细胞治疗、组织工程产品和组合型 ATMP。欧洲议会的法令 1394/2007 规定：对申请欧盟上市授权的 ATMP，由 EMA 的高级疗法委员会在赋予授权前进行科学评估。EMA 的 ATMP 分类如下：①含有或由重组核酸组成的，用于调节、修复和（或）替换缺陷基因的基因治疗药品（GTMP）。此类疗法也可能向人基因组中插入新的基因。旨在直接或经由所表达的物质产生治疗性和预防性的效应或补充性的诊断信息。②含有或由细胞或组织所组成的细胞治疗药品（CTMP）具备经修饰的或非生物学的特性，利用其自然功能于治疗、诊断或疾病预防之目的。③含有经适当修饰细胞或组织的组织工程产品（TEP）用于修复、再生和（或）替换生病的或受损的组织。④掺入活性物质（即活细胞或非活性的细胞或组织）于一个或多个有活性的可植入医疗器械中的组合型 ATMP，而医疗器械则是治疗产品整体的一部分。EMA 已制定详细的指南确定新的基因、细胞或组织产品是否满足 ATMP 类的科学标准。

CGT在美国则被称为细胞和基因治疗产品（CGTP），FDA 的 CGTP 产品分类与 EMA 的分类有较大差异：①含有或由遗传物质组成的基因治疗产品，旨在用于治疗用途修饰或操纵基因产物的表达或改变活细胞的生物学性质；可对细胞进行离体修饰，随后再注入人体或者通过基因治疗直接给药至受试者进而出现体内改变。FDA 明确声明对细胞的离体遗传操纵及随后的注入患者体内过程就是一种体细胞治疗方式。②体细胞治疗涉及给予经过离体操作或处理的自体性、同种基因性或异种基因性活细胞。这种治疗包括植入经操纵的细胞群体（如肝细胞、肌细胞或胰岛细胞），旨在完成复杂的生物学功能。将细胞递送至患者体内所使用的基质、纤维、磁珠或其他材料则归类为辅药、附加的活性成分或医疗器械。③人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品（HCT/P），其定义为含有或成分为人体细胞或组织的产品，旨在植入、移植、输注或转移至接受者的体内。HCT/P 的示例包括骨、韧带、皮肤、源自外周血或脐带血的造血干细胞/前体细胞、置于人造基质上的自体软骨细胞或上皮细胞。

美国食品药品监督管理局（FDA）依据《公共卫生服务法案》将 CGT 归入人类细胞、组织及相关产品（HCT/P）管理，由生物制品评价与研究中心（CBER）的组织与先进疗法办公室（OTAT）监管，预防性 CGT 产品则由 CBER 的疫苗研究审评办公室（OVRR）评审。2023 年，为适应 CGT 产业发展之需要，OTAT 被重组为治疗产品办

公室（Office of Therapeutic Products, OTP）这一超级办公室，OTP 由 6 个办公室组成，负责监督 14 个部和 33 个支部。FDA 依据风险分级管理原则，将 CGT 产品分成高风险的 351HCT/P 和低风险的 361HCT/P。351 产品被当作药品来管理，必须经过 FDA 批准后方可用于临床试验，并在证明其安全、有效和好疗效后，经 FDA 批准方可上市销售。而 361 产品无须经过临床试验或 FDA 批准即可进行临床应用。

在日本，CGT 的名称为“再生医療等製”（再生药品）；基因治疗的定义为出于治疗目的将遗传物质或遗传修饰细胞注入人体，其中使用非病毒载体表达 siRNA 或反义 RNA 也属于基因治疗。细胞治疗是指将来自人或动物源性组织或器官的，经过处理的活细胞注入或植入体内。其中的处理包括以治疗疾病或修复重建组织为目标的：①人工扩增 / 分化细胞并建立细胞系；②化学处理以激活细胞或组织；③修饰生物学特性；④与非细胞 / 非组织性成分联合使用；⑤细胞的遗传修饰。日本的 CGT 技术和产品实施双轨制管理，技术对应临床研究，仅在获得认证的医疗机构进行，不可用于上市许可；产品对应注册试验，以上市许可为目的，上市后成为再生医学产品。临床研究和注册试验以是否上市为目的进行区分，两类临床研究均有明确的监管流程。与此同时，对临床研究的细胞进行风险分类，分别是：Ⅰ类风险，诱导多功能干细胞、胚胎干细胞、转基因细胞、同种异体加工细胞等；Ⅱ类风险，除Ⅰ类之外，大部分干细胞疗法和非同源细胞疗法；Ⅲ类风险，除Ⅰ、Ⅱ类风险外的非干细胞、非同源细胞的细胞疗法。

## 第二节 细胞和基因治疗产品的基本原理

### 一、细胞和基因治疗产品的研发策略

对于功能失调性基因所引起的隐性遗传病，加入某一基因的正常拷贝即可逆转疾病表型，所转移的遗传物质也仅为正确的基因。因此，此种情况下应用基因治疗也就直截了当、顺理成章。这种策略也被称为基因增强疗法，非常适合于治疗基因突变所引发的疾病，而此类基因突变可导致基因功能失常或基因编码蛋白的缺陷。在基因治疗时加入一份缺陷基因的功能性或正常的版本，理论上就可确保基因治疗的成功。但是，从更实用的观点看，此种成功至少应以如下两个因素为前提：①插入基因所表达的正常蛋白量必须够大且达到生理水平；②疾病的效应仍处于可恢复的状态下。此类基因治疗已应用于首个 CGT 产品临床试验 [ 适应证为腺苷脱氨酶缺乏型重度联合免疫缺陷病 (ADA-SCID) ]，但对各类重症联合免疫缺陷或囊性纤维化等疾病也同样有效。

对其他疾病而言，恢复正常蛋白的功能并不足以逆转疾病表型，事实上则应抑制突变基因的表达。这种策略也被称为基因沉默疗法（基因抑制疗法），非常适合于某些显性遗传病、某些类别的癌症或某些传染病的治疗。以显性疾病为例，这种策略的理论设想应当是引入一个可抑制突变基因表达或干扰突变蛋白活性的基因。随着 RNAi 途径在 1998 年被发现，这种基因治疗策略也有了临床实施的可行性。RNAi 是一种内

源的、保守的细胞途径，可通过与 mRNA 互补的小 RNA 分子来调节基因表达。对细胞和基因治疗产品而言，RNAi 途径提供了一种采用内源性细胞机制控制异常或缺陷基因表达的可能性。在几种疾病的非临床研究中已成功地测试了基因沉默策略，目前也正在开展相关的临床试验。

随着 TALEN 或 CRISPR 等基因编辑技术的兴起，我们高兴地迎来了另一种基因治疗策略，即通过去除突变基因和（或）精准纠正基因来编辑基因组。当然，所有的基因治疗策略都有其问题和需要考虑的特殊性。例如，基因增强疗法的主要安全性关注点是转基因随机插入的可能性，此种插入可能发生于有问题的基因组位点，如邻近癌基因、肿瘤抑制基因或不稳定基因组区。尽管基因沉默或抑制策略已取得很大的成功，但无法完全关闭靶基因的表达。此外，对于采用 RNAi 途径的基因沉默策略，需认真探讨和考虑脱靶效应、小 RNA 分子的长期毒性或 RNAi 途径饱和等安全性问题。为此，导向插入转基因或以正常的功能基因替换异常或缺陷基因则是一种理想的基因治疗方式，可避免增强和沉默基因治疗策略所遇到的某些问题。

然而，基因编辑工具也仅在最近一段时间才易于操纵，并得以应用于人的基因治疗中。例如，2016 年采用基因编辑技术治疗癌症的首个临床试验取得了令人满意的结果。当然，也应精心考虑和研究基因编辑技术潜在的脱靶效应或非预期的基因编辑现象。上述三种策略旨在恢复细胞的内稳态以期逆转病理学异常。但是在癌症等多种疾病中，其治疗目标则是杀死缺陷的细胞。在这种情况下，仍可以采用细胞和基因治疗策略，其实施方式为使用转基因以编码一种高毒性蛋白以杀死致病细胞或表达细胞标记蛋白作为免疫系统的靶标。

## 二、治疗靶标的选择

---

设计细胞和基因治疗产品时需考虑的另一个重要问题是靶基因或靶细胞的选择，进而需要准确理解和把握疾患或疾病的遗传病因和分子机制。以细胞疗法为例，首先考虑的治疗靶标即是发病的或缺陷的细胞。尽管如此，还需考虑以下几个重要问题：①所采用的治疗性细胞是否需要基因治疗处理？②若使用干细胞，干细胞应处于哪一个分化阶段？③细胞来自何处？

就基因治疗而言，靶标的选择则并非直接明了，因为相应的选项较多，其适宜性也取决于疾病的病理机制。对于单基因隐性遗传病，基因治疗在于加入缺陷基因的健康拷贝。但对于显性遗传病等病理更复杂的情况，这种策略不足以确保治疗的成功。对于这些疾病，可能的基因治疗策略应当是采用 RNA 和小 RNA 分子以沉默异常的致病基因表达。为此，可专门设计 siRNA、shRNA 和 miRNA 等各类 RNAi 分子以便靶向致病基因的 mRNA，使其裂解或防止其被翻译。也可采用基因来治疗显性疾病，旨在改善细胞功能（如激活自噬相关的基因）或导致细胞死亡（如自杀性基因治疗）。近年来，加入健康基因拷贝已成为显性疾病的治疗选项，只要用基因编辑工具将异常拷贝去除。

重要的是，在选择治疗靶标时应仔细权衡疾病的病理生理学，因为就众多影响人类健康的疾病而言，细胞疗法可能并不适用。

### 三、药物递送途径

---

靶细胞或器官的局域化，可能是决定投药途径以及选择基因递送载体的主要因素。概括地说，基因治疗的给药途径可能有两种：将基因直接递送至生物体内，也称为在体治疗；将基因递送至细胞内，之后将细胞植入生物体内，称为离体治疗。离体基因治疗是一类细胞治疗方法，其中包括免疫细胞治疗[如嵌合抗原受体(CAR)T细胞治疗、T细胞受体(TCR)治疗、自然杀伤细胞治疗、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、骨髓源性淋巴细胞(MIL)， $\gamma\delta$ T细胞和树突细胞疫苗]。体内投药时，直接将治疗序列递送至靶细胞、靶器官或身体内；这种方法的侵害性较低，但更易于发生脱靶效应。另外，在离体治疗时，在体外处理细胞后再植入患者体内，可以对被处理的细胞施加更多的控制，但技术上更为复杂。尽管如此，这种简单明了的投药途径事实上更为复杂。以体内直接投药为例，就应当考虑到很多重要的问题，如能否接近靶细胞或器官以便直接用药？在经全身给药的情况下，药物是否会对正常细胞产生影响？在设计基因治疗研究课题并将其应用之前，就需要周密考虑这些问题。在靶向中枢神经系统时，采用直接递送途径应考虑血-脑脊液屏障及其选择性。

脑实质内注射或输注进入脑脊液，是一种行之有效的绕过血-脑脊液屏障的方式。但是，此类投药途径具有较大的侵害性，极大地限制了其在患者中的应用。离体投药还可能面临细胞来源的问题。若采用同种基因型细胞，就存在免疫相容性问题，而自体细胞有时则呈缺陷型，故并不适合于细胞治疗。

### 四、药物递送系统

---

将外源的遗传物质递送至细胞或组织内，并不是一个直截了当或简易便捷的过程，因为生物体已进化出若干种策略和屏障防止此类事件的发生。故此，在考虑基因治疗策略时，另一个重要问题是递送治疗性序列的方式，即何种递送系统更适合于确保细胞和基因治疗的成功。现有的递送系统可分为两大类：病毒系统和非病毒系统。病毒载体系统包括慢病毒、反转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、单纯疱疹病毒、牛痘病毒、杆状病毒等工程化重组病毒。

非病毒载体系统所采用的递送方法可分为物理法和化学法两大类。物理法包括流体力学递送法、微量注射法、电穿孔法、核转染法、弹道递送或基因枪法、声波穿孔法、磁转染法、磁穿孔法、微针法。化学法则包括几丁质、P环糊精、聚L型赖氨酸、聚乙烯亚胺、葡聚糖、树状体等多聚体纳米载体，阳离子脂质体、特洛伊木马脂质体、高密度脂蛋白模拟系统、微囊泡外泌体等脂基系统，金属纳米颗粒、量子点、碳纳米管、硅基系统等无机化合物。病毒系统充分利用病毒的广泛多样及其先天性感染或转导细胞的能力。病毒性载体的主要优势在于离体和体内两种治疗方式下的基因转移的高效

性、某些情下载体表达的持续性、可转导细胞的多样性、工程化病毒的高度多样性和天然的核转位机制；其主要缺点是修饰病毒带来的安全性问题，以及可能诱发炎症和免疫应答、克隆能力有限、生产制备复杂、某些情况下趋向性较为有限、可能诱发突变和对病毒感染分子机制了解的局限性。非病毒系统的主要优势在于生产制备简易、毒性较低和无限的克隆能力。其主要不是在于基因的转移效率和表达水平均相对较低、不发生基因整合和趋向性较低。选择某一 CGT 治疗产品的正确、理想的递送系统，取决于多个变量，如基因的大小、预期效应和毒性特征谱。

### 五、基因或遗传序列的表达以及持续性

细胞和基因疗法应用中的另一个重要关注点，即插入转基因或序列的表达水平，因为几乎无法仅引入一份转基因拷贝到靶细胞内。同样重要的是，不同靶细胞中所引入的基因拷贝数也常常各不相同。基于以上两种原因，靶细胞之间的表达水平差异和增加相对于本底条件而言的表达水平增加。此外，如果采用反转录病毒载体等将外源基因整合至基因组内，将导致持续表达且所引起的表达水平可能不同于生理性本底水平（很可能要高得多），进而诱发毒性效应。为此，在临床中实施基因治疗需确保对转基因表达加以极为严格和一致的调控，此种调控可采用受控启动子来实现。合适的基因调控系统应显示出如下特性，包括：①转基因的本底表达水平低；②应当在投药小分子后启动表达，且对该分子的响应剂量较宽；③具有靶细胞或器官特异性；④不干扰内源性基因表达；⑤可快速有效地诱导或阻抑转基因的表达。

基因调控系统可大致分为两大类：采用外源化学物调节基因表达且最广泛地应用于 CGT 产品中的外源性调节系统和依赖于内部刺激以控制转基因表达的内源性控制系统。

在外源性调节系统中，四环素调控系统是应用最多的控制基因表达工具；同类系统中，其他较为成熟的是西罗莫司调节系统或 RU486 调节系统。在内源性控制系统中，启动子对葡萄糖水平或缺氧等生理参数和条件较为敏感。然而这种内源性调控较为困难，故绝大多数系统所使用的是递送外源分子。

### 六、CGT 产品细胞靶向

对于绝大多数人类疾病而言，未受到影响的细胞和器官则各不相同；为此基因或细胞疗法需确保优先治疗受累的细胞、组织和器官。细胞靶向的特异性将提高治疗的效力，提升治疗性分子在绝大多数受累细胞或器官中的浓度，避免治疗性分子在非靶向细胞中的隔离、稀释或失活，同时增加细胞治疗产品的安全性特征谱。

参考现有的常规药物开发经验以及细胞移植方面的理论基础，CGT 产品研发中可采用以下几种策略促进特殊靶向：①物理性策略，通过导管之类的器械将分子或细胞直接局部递送至靶区域。②生理性策略，以天然的生理性分布机制为基础。③生物性策略，以生物学方式更改溶媒以实现特异性局域化为基础。局部递送可能是最为直接

的递送 CGT 产品的方式，毫无疑问其操作也极具侵害性且某些细胞或器官难以接近。生理性基因递送策略则是利用血液循环等生理机制。尽管在某些情景下可采用全身性递送，但是须解决某些生理性屏障问题，如进入中枢神经系统的血 - 脑脊液屏障。生物性递送策略是指采用靶细胞特异性启动子等方式修饰载体或细胞，以改变其进入规则或调整进入后的特性。针对不同的载体（病毒或非病毒），可对载体表面进行不同的修饰。例如，可采用其他病毒的糖蛋白修饰慢病毒载体包膜，进而改变其趋向性。对于腺相关病毒，不同的血清型趋向于不同的细胞，进而可提供广泛的应用可选性。单纯疱疹病毒等对神经元具有天然的趋向性，因而尤其适合于作为神经系统的递送载体。对于非病毒载体，尤其是化学性的载体，外加其他的分子则有助于选择靶向细胞。如使用转铁蛋白可确保脂质体更易于进入脑内，绕过血 - 脑脊液屏障。

### 七、对细胞和基因治疗产品的免疫应答

除了疫苗开发和溶解肿瘤外，CGT 产品研发过程中的主要问题就是绕过免疫应答，尤其是在采用病毒载体的情况下。免疫系统通过多种复杂的机制使得机体免受病毒和细菌等病原体的损害。免疫应答可分为两大类，即初始的、快速的、以非特异性防御为主的先天性免疫应答和后期诱发且更为复杂的过继性免疫应答。过继性免疫应答中，涉及特异性抗原介导的病原体识别、体液免疫和（或）细胞免疫介导的病原体清除以及提高对未来感染抵抗力的免疫记忆。

病毒载体和非病毒载体都可能诱发免疫应答，导致载体与所转导的细胞被清除出体内，进而降低细胞和基因治疗的效力。此外，免疫应答中产生的促炎症细胞因子和趋化因子对机体也极为有害。影响载体或细胞免疫应答的因素复杂多样，包括：①投药的途径；②载体的剂量；③患者相关的因素（如年龄、性别、免疫状态和摄取药物）；④所采用的启动子和（或）增强子的种类；⑤对载体基因组序列和（或）结构的更改。

为确保细胞与基因治疗得以克服免疫应答，可采取如下几种针对性的应对策略：①避免被递送的基因在树状细胞、B 细胞或巨噬细胞等抗原呈递细胞中的表达；②采用转基因的表达调节来避免免疫应答，即将基因的表达延迟到组织已从递送载体相关的炎症中恢复时；③将基因递送至脑、眼等免疫特许部位；④对所使用的载体进行修饰，如对载体结构开展遗传性（病毒载体）、化学性和非化学性的修饰（针对病毒载体和非病毒载体）；⑤以免疫抑制为基础，类似于器官移植后的化学性抗排斥反应。但是，应用免疫抑制策略时应精心计划，因为免疫抑制可干扰 CGT 产品的其他方面，如修饰载体的内在化、稳定性和转导效率或导致癌症风险增加之类的长期并发症。

### 八、细胞和基因治疗产品管线的研发进程

CGT 产品的研发进程可大致分为概念验证、临床前研究、临床试验和上市后监测四个阶段。由于 CGT 产品的特殊性，传统的针对小分子化药和生物技术药物的 I ~ IV 期临床试验并不适合于 CGT。以开发人心肌膜片治疗心力衰竭为例予以说明。

传统的心力衰竭疗法并未再生所丧失的功能性心肌细胞。植入工程化的心肌膜片（EHM）则可能实现衰竭心脏的重肌肉化。将 hiPSC-CM 包埋于胶原水凝胶中，其后再暴露于适当的实验环境以驱动 hiPSC-CM 自组织并通过铸模和组织融合成为功能性合胞体，进而制成 EHM。其所显示的结构、组织、分子、生理和药理学等方面的特性，均与人心室收缩肌相当。此外，EHM 可整合和强化靶向心室壁的、受抑的收缩性能，且未见显著性不良反应。为此，按照 GMP 要求建立 EHM 生产工艺。

为确保 EHM 开发成功，就必须解决相关的监管问题。首先，选择既能达到临床阈限疗效又不导致无法接受的安全风险的 EHM 剂量。为了确定最大有效剂量，所制备的 EHM 膜片中所包含的心肌细胞数相当于疾病进程所破坏并被瘢痕组织取代的心肌细胞群（严重心力衰竭时约为  $1 \times 10^9$  个细胞）。在首次细胞和基因治疗临床试验中，在心力衰竭患者心肌内注射  $1 \times 10^8$  个 hPSC-CM，以测试其疗效和安全性。使用 hPSC-CM 植入体相关的重大风险可能是心律失常。其次，hiPSC-CM 中所含多能型干细胞杂质也具有形成畸胎瘤的风险。在动物模型中测试人特异性心肌细胞相关的不良反应（尤其是心律失常）的预测性较低，导致治疗窗的估算进一步复杂化。为此，可采用同源性临床前植入模型和非人灵长类等大动物模拟临床植入程序并按比速增长剂量标度法开展风险评估。在小鼠、大鼠和恒河猴中完成可行性、安全性和疗效研究，为 EHM 的人体临床试验铺路。迄今为止，所有的非临床研究都进展顺利，未发现严重的不良反应。对于包括 EHM 在内的心肌细胞治疗产品药效学评价，可采用收缩力测定法作为效价测定法进行离体评估。事实上，EHM 的收缩功能与移植物功能和拟定的治疗药物作用机制（即功能性重肌肉化）密切相关。

2020 年，对末期心力衰竭且缺乏替代性治疗选项的患者开展了 EHM 的首次临床试验，据估计，个性化 EHM 构建时间为 4 ~ 6 周。

### 第三节 细胞和基因治疗产品的特殊性

与传统的小分子化药、大分子生物技术药物相比较，CGT 的特殊性、先进性和研发艰巨性主要体现在以下几个方面。

#### 一、前所未有的治疗模式

传统药物一般旨在管理疾病、减轻症状和缓解疼痛，而 CGT 所针对的是某些遗传病和某些威胁生命的、获得性疾病的根本病因，旨在恢复、纠正或修正疾病导致的遗传性或获得性生理功能障碍。对于某些由于基因突变导致蛋白缺陷或缺乏功能的疾病而言，基因治疗可固定这种缺陷和（或）产生功能蛋白的方式。例如囊性纤维化电导调控子（CFTR）基因的基因突变导致黏液分泌改变，进而引起呼吸障碍、慢性呼吸道感染、高发病率和过早死亡。由于对囊性纤维化潜在的破坏性和疾病生物学的理解，其一直成为基因治疗的目标适应证。CGT 的先进性和研发艰巨性：需要在合适的组织、

以合适的水平、在合适的时间范围内表达细胞或载体基因，从而需要努力研发递送遗传物质的最佳方式，考虑机体免疫系统对 CGT 的应答情况。

### 二、直通病根的作用靶标

---

化学药物、生物技术药物的作用靶标是酶、受体等蛋白质，CGT 的作用靶标则是编码蛋白的基因本身或基因的表达机制。某些遗传病由单基因突变诱发，而癌症等其他疾病则是由多个基因突变所致。此外，紫外辐射之类的环境因素在癌症的病因和疾病严重性等方面也发挥重要作用。对于遗传病，纠正、恢复突变的基因可一劳永逸地控制乃至治愈疾病。对于多基因和环境因素共同引发的疾病，CGT 同样可以通过改变机体的细胞和基因功能而获得持续、稳定的疗效。

### 三、未被满足的治疗需求

---

CGT 的主要目的在于治疗那些目前尚缺乏有效的治疗手段或现有的治疗模式疗效欠佳、风险较高或无法达到治愈目标的疾病。这些应用 CGT 可能带来美好前景的疾病大多是罕见遗传病。据美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）报告，目前近 7000 种罕见病中约有 80% 由单基因缺陷所诱发，其中半数病例为儿童。许多罕见病为严重的或威胁生命的疾病，95% 的罕见病缺乏经过批准的治疗手段，故存在巨大的、未被满足的治疗需求。开发安全有效的罕见病治疗产品大多极具挑战性，如难以募集足够的罕见病患者参与临床试验、患者的临床表现复杂多样、病程进展速度难以预测等。如果 CGT 的适应证满足某些标准，如拟定用于治疗、预防或诊断那些危及生命、长期虚弱且尚缺乏满意治疗手段的疾病或罕见病，即可认定为孤儿药。认定孤儿药之后的激励性优势明显，如排他性上市许可期延长、为孤儿药量身定制的免费科学咨询和降低程序性费用，对 CGT 产品研发极为有利。

### 四、别具一格的生态系统

---

对于自体型 CAR-T 细胞类型的 CGT 产品，其制备过程从患者病床开始，其后再采集培养用的细胞，经针对性的基因改造处理后冻存，直到回输至供体或其他合适的患者体内为止。CGT 产品为活的药物，其制备、分析检测和营销渠道等均极为复杂昂贵，必须构建独特的生态系统和基础设施以实现 CGT 产品最大规模的市场渗透。

目前，欧美的 CAR-T 细胞治疗市场覆盖率远高于其他国家，数字技术化的供应链管理、冷链后勤、专业药房和细胞处理中心等高附加值服务正方兴未艾。预期这些新型医药服务势必将患者、政府、科研团体、学术界、医疗机构、保险公司和制药企业等利益攸关方有机整合，促进 CGT 生态系统的形成和持续稳定的先进治疗产品供应。

### 五、群雄并起的研发范式

---

PCT 产品大多从学术机构的生物医学研究发现中诞生并启动研发。这些学术机构

及随行就市创立的中小型生物制药企业的药物研发经验有限，也缺乏相应的资金和基础设施。为促进从实验室到病床的临床转化，2016年3月EMA推出了优先药物(PRIME)方案，旨在加速医药短缺领域药品的研发和审评进程，让患者尽早从中受益。PRIME与FDA突破性疗法认定(breakthrough therapy designation, BTD)有所重叠，但有所差别。入围PRIME的候选药物临床研究程度更低，而创新性更高。如果申办方在临床前研究和药物耐受性试验获得突出的数据，就更有早期进入PRIME方案的机会。一旦获得PRIME认定，EMA会采取一系列措施(包括提出科学建议、有条件审批和加速评估)与研发企业持续沟通和跟进。

### 第四节 细胞和基因治疗产品的发展历史

在细胞和基因疗法的发展史上，一系列具有里程碑意义的事件引领学科进展方向和趋势，有利地推动了遗传学、细胞生物学、医药学等领域的进展。

#### 一、基因转移理论形成期

Griffith于1928年通过肺炎球菌荚膜毒力转变试验发现细菌的转化原理，Lederberg于1947年发现某些细菌通过结合作用可转移遗传物质，并于1952年发现细菌通过第三种方式即转导作用转移基因，这些研究不仅为确定DNA为遗传物质的理论提供了最直接的证据，而且奠定了以噬菌体、肿瘤病毒为载体转移遗传物质进入真核细胞的基本技术工具和手段理论依据。因发现细菌结合和交换基因，Lederberg于1958年获得诺贝尔生理学或医学奖。

#### 二、基因转移实践和基因治疗概念的提出

1961年Howard Temin发现病毒感染细胞后可导致可遗传的基因突变。Szybalski于1962年基于人噬菌体方面的先驱研究，以次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶基因为目的基因，首次在哺乳动物细胞中实现DNA介导的细胞生化特性可遗传性转化。Edward Tatum于1966年发表了病毒用于体细胞遗传学及其在基因治疗中的潜在应用的论文。Marshall Nirenberg在1967年基于可化学合成遗传信息并用于编程细胞这一事实提出：人类社会是否对此有准备？Rogers和Pfuenderer于1968年开展了病毒介导的基因转移的概念验证研究，以烟草花叶病毒为载体工具将聚腺苷酸片段导入病毒RNA中。1972年，Jackson等将含有人噬菌体的“猴病毒40”插入含有乳糖操纵子的大肠埃希菌基因组中，构建首个重组DNA分子。1972年，Friedmann和Roblin在《科学》杂志上首提基因治疗概念，明确指出将基因递送进入人体细胞的所有要素均已具备，外加mRNA表达所需的转录启动子和多腺苷酸化信号，即可在体内被转译成为治疗性蛋白。Friedmann还预期单基因病，尤其是常染色体隐性孟德尔病，可通过基因治疗预防或逆转其表型特性。1973年，Rogers等完成了首个人体基因治疗试验尝试：以野生型

乳头状瘤病毒为载体将精氨酸酶基因引入两例患有尿素循环障碍的女孩体内。1975年，Howard Temin 因肿瘤病毒与细胞遗传物质之间的相互作用方面的研究而获得诺贝尔生理学或医学奖。

### 三、人类基因治疗临床试验的启动和拓展

构建基因递送系统是基因治疗关键，研究者花费很多心血致力于基因递送系统的开发。为此，基因治疗方面的另一项重要进展即为构建反转录病毒载体。1984年，Cepko、Roberts 和 Mulligan 报道开发鼠反转录病毒载体，从而得以有效地将 DNA 引入至哺乳动物细胞内。1988年，首个向人体内引入外源性基因的试验方案被批准。该项研究并非出于治疗目的，而是描述了将 1 个细菌基因引入肿瘤浸润性淋巴细胞中，随后再追踪细胞在回输至晚期黑色素瘤患者体内后的持续性和位置。1990年，首个基因治疗临床试验（ADA-SCID）开展，同时发起人体内的基因治疗干预。最初的想法是采用自体造血干细胞（HSC）和反转录病毒施行离体基因治疗，但是前期在非人灵长类中的研究令人失望，仅出现低水平的病毒转导和移植物植入。作为替代法，研究者采用经过功能 ADA 基因（由  $\gamma$  反转录病毒载体投递）处理的自体 T 细胞，经过体外刺激分裂后，再将细胞回输至患者体内。本项临床试验不仅仅是基因干预成功事件，而且是基因治疗的一个标志事件，因为它证明了开展人体基因治疗的安全可行性。迄今为止，已有上百位 ADA-SCID 患者经过基因治疗并获得巨大的成功，为批准 Strimvelis<sup>®</sup>（欧洲批准的第二个基因治疗产品）治疗 ADA-SCID 患者铺平了道路。

在随后的数十年内，基因治疗理论与实践经历了一段从最初的激动狂热、系列的挫折、兴趣的复归到最终的成功的发展历程。自首个基因治疗试验获得成功，一系列针对不同适应证的基因治疗试验如雨后春笋般兴起，但试验结果却不尽人意。1991年，中国开展了血友病基因治疗临床试验，该项试验也是世界范围内的第二项人基因治疗试验。1995年底，一个评估小组对 NIH 基因治疗研究方面的投资进行了全面评估，发现：①在多达 100 项试验方案中，均未出现临床受益的证据；②基础科学支撑方面存在严重缺陷；③仅有少数几项试验得出了有价值的基本信息；④卖空研究项目的情况极为普遍，妨碍科学进展和研究信心。1996年，全美基因治疗学会（ASGT）成立并建立了慢病毒载体，并在 1998 年于西雅图召开首次年会。1996—1999 年，在 2 型腺相关病毒 AAV2 作为基因治疗载体的非临床开发方面，有多个关键步骤在小鼠和犬类疾病模型中获得突破。1996 年，在同种基因移植受体中，实现有效的自杀基因治疗输注 T 细胞，减轻移植物抗宿主排斥反应。

Andrew Fire 和 Craig Mello 在 1998 年发现了一种称为 RNAi 的基因表达调节机制，即通过与 mRNA 互补的小 RNA 分子（siRNA 和 microRNA）激活 mRNA 降解途径，RNAi 对基因治疗具有重要意义。按照传统的基因治疗观点，将功能异常基因的功能性拷贝或正常拷贝引入患者体内可以治疗疾病。理论上说，对于某些隐性遗传病，此种基因干预治疗可完全治愈疾病。但对于显性遗传病，引入一个正常基因并不足以逆

转疾病进程。从这种意义上来讲，RNAi 提供了一种通过基因治疗手段治疗显性遗传病的可能性，即使用小 RNA 分子来治疗显性遗传病。通过设计与目标 mRNA 互补的小 RNA 分子，可导致目标蛋白表达水平下降，并在理论上减轻甚至治愈疾病。使用 RNAi 或反义寡核苷酸极大地促进了基因治疗沉默策略的发展，其目的在于清除或降低致病的缺陷型蛋白的表达。2006 年，Andrew Fire 和 Craig Mello 因 RNA 干扰方面的开创性研究而获得诺贝尔生理学或医学奖。

18 岁的 Jesse Gelsinger 于 1999 年在一项鸟氨酸转氨甲酰酶（OTC）缺乏症临床试验中死亡，发生了一项负面影响基因治疗领域发展的事件。OTC 缺乏症是一种影响氨消除的代谢病，在出生后前几天具有致命性，但某些患者为 OTC 部分缺乏症，可通过严格的进食和药物治疗而加以控制。Jesse 是 OTC 缺乏症患者，是理想的基因治疗干预候选者。经由肝动脉直接在他体内注射  $3.8 \times 10^{13}$  个含有正常 OTC 基因的重组腺病毒载体。Jesse 在基因治疗干预 4 天后因严重抗载体免疫反应诱发的休克综合征、细胞因子释放、急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭而死亡。但值得指出的是，参与本项研究的其他 17 例患者（包括无症状者）出现肌痛、发热等暂时性的轻度不良反应。截至 2000 年 2 月，在约 400 项临床试验中已有 4000 多例受试者参与了基因治疗，Jesse 是唯一的死亡病例。虽然如此，当时仍有几项基因治疗临床试验被中止、审核或暂停；美国 FDA 和国立卫生研究院督促建立两个新计划，以便加强对基因治疗临床研究的监督管理。2000 年《科学》杂志发表一项欧洲开展的反转录病毒介导造血干细胞的基因治疗临床试验，报道了对 10 例患有性连锁严重免疫缺陷病（X-SCID）男孩的治疗情况。该项试验获得成功，在试验后的 10 年内，所患疾病得以被纠正。但是，治疗性基因的插入位点导致 4 例男童发生白血病，并有 1 例因白血病死亡。该事件发生后，FDA 于 2003 年暂停基因治疗临床试验。

相反，中国在 2003 年首次批准了基因治疗产品今又生<sup>®</sup>（Gendicine<sup>®</sup>），并于 2004 年启动上市。今又生<sup>®</sup>中包含以腺病毒载体形式递送的野生型 *p53* 基因，旨在治疗头颈部鳞细胞癌患者。据报道，该产品显示出极好的治疗结果，未见较严重的不良反应；到 2013 年为止，1 万多例患者因各类癌症接受今又生<sup>®</sup> 治疗。尽管如此，今又生<sup>®</sup> 并未在欧洲、美国或日本批准上市。尽管基因治疗临床试验被暂时停止，但并未终止改进与发展基因治疗策略的步伐。2003—2004 年，有 3 篇重要文献阐明了基因治疗载体的整合模式。2004 年，欧洲药品管理局授予欧盟的首个商业化优良生产规范 GMP 证书，用于基因药物的商品化生产和供应。被授权许可的产品为 Cerepro<sup>®</sup>，是一种含有单纯疱疹病毒胸苷激酶基因的腺病毒载体，用于治疗恶性脑瘤。尽管开展了包括 1 项三期试验在内的几项临床试验，但 Cerepro<sup>®</sup> 并未获得欧洲药品管理局的上市授权。2004 年，基因治疗方面实现了一项重大突破。通过国际合作努力，人基因组被完全测序，故人类基因组计划全面完成，为精准定位所有的人类基因提供了无限可能性。除其他重要应用之外，人类基因组图谱为开发基因编辑技术用于基因治疗提供了框架。

2006 年，山中伸弥发表 CGT 领域的另一项重大突破，即诱导型多能干细胞（iPSC）

的开发应用。作者采用4种称为山中伸弥再编程因子的基因，即 *Oct3/4*、*Sox2*、*Klf4* 和 *c-Myc*，在成体成纤维细胞再编程这些多能干细胞。不久后，人们就认识到此项突破在再生医学方面的巨大应用前景。2012年，山中伸弥凭借诱导型多能干细胞方面的突破性研究而获得诺贝尔生理学或医学奖。

### 四、人类基因治疗产品的面世与发展

自细胞和基因研究领域的重大突破之后，通过改进递送载体安全性和开发更好的风险评估测试法方面的持续攻关，导致一系列疾病（如 Leber 先天性黑蒙、 $\beta$  地中海贫血或 B 型血友病）基因治疗临床试验的回归。2008年，人们对遗传性致盲症即 Leber 先天性黑蒙开展了先驱性的 AAV 基因治疗临床试验。2009年，人们对腺苷脱氨酶缺陷型 SCID 的造血干细胞反转录病毒基因治疗获得预期的临床收益，也具有较好的安全性。2009年，美国基因治疗学会更名为美国细胞和基因治疗学会。采用造血干细胞慢病毒基因治疗性连锁肾上腺脑白质营养不良和异染性脑白质营养不良的临床试验，分别于2009年和2013年获得阳性结果。2011年，以 AAV8 为载体的 B 型血友病基因治疗试验获得成功。2011—2014年，以嵌合抗原受体工程化 T 细胞（CAR-T）治疗 CD19<sup>+</sup> 型恶性淋巴瘤获得引人注目的临床反应。2012年，美国细胞和基因治疗学会发行《分子治疗：核酸》公开获取型杂志。2012年，通过非临床和临床基因治疗研究的协同努力，欧洲的首个基因治疗产品 Glybera<sup>®</sup> 被批准上市。Glybera<sup>®</sup> 以 AAV 载体递送脂蛋白酯酶基因功能拷贝为基础，适应证为遗传型高胆固醇血症。但是，Glybera<sup>®</sup> 的上市公司在2017年底并未更新其上市授权，故此被要求退市。2011年 Charpantier 在化脓链球菌的研究过程中发现一种以前未知的分子反式作用 CRISPR RNA，这种分子是细菌古老的免疫系统 CRISPR-Cas 的一部分，能通过切割病毒 DNA 来抵御病毒入侵。2012年，Charpantier 与 RNA 领域研究颇深的生物学家 Doudna 合作重建细菌中特有的基因剪刀，并简化这个特殊工具的分子成分，使其更易于使用。最后，通过一系列的改造和优化，该系统可在预定的位置切割 DNA 片段，进而重写基因密码。2020年，Charpantier 和 Doudna 因对新一代基因编辑技术 CRISPR 的贡献，而获得诺贝尔化学奖。2013年，FDA 批准合成型反义寡核苷酸 ApoB-100 抑制剂 Kynamro（mipomesen），用于高胆固醇血症患者的治疗。2014年，人们对艾滋病患者自体 CD4<sup>+</sup> T 细胞的 CCR5 基因开展基因编辑，首次开展基因组编辑临床试验。2014年，美国细胞和基因治疗学会出版《分子治疗：方法与临床开发》和《分子治疗：溶瘤病毒》两个公开获取型杂志。2014年，日本启动了 iPSC 源性细胞的首个应用试验，适应证为老年人中最为流行的视网膜黄斑变性。尽管所报道的结果较为积极，但由于安全考虑，该项临床试验在1年后被停止。2015年，Fischer 和 Friedmann 因提出基因治疗概念及应用而获得日本的杰出成就奖。2016年，FDA 批准寡核苷酸药物 Spinraza 用于儿童期发作型棘肌萎缩的治疗。2017年，采用通用供体型 TALEN 工程化 CAR-T 细胞实现难治性 CD19<sup>+</sup> 急性白血病患者的缓解。2017年诺华公司的 CAR-T 细胞治疗产品 Kymriah（用于复发型或难治型急性 B 淋巴细

胞白血病）和吉利德公司 CAR-T 细胞治疗产品 Yescarta（用于复发型或难治型大 B 细胞淋巴瘤）获得 FDA 批准上市。2019 年，中国之外的全球首个 CRISPR 系统基因编辑临床试验经 FDA 批准后启动，适应证为  $\beta$  地中海贫血。2021 年，mRNA 疫苗全球范围内用于新冠肺炎（COVID-19）的预防。2022 年是前所未有的批准基因疗法的创纪录年份，有三种新疗法被批准用于治疗罕见疾病，另一种被批准用于治疗膀胱癌。此外，五种已经在美国或欧洲获得批准的疗法首次在新地区或针对另一适应证获得批准。据估计到 2023 年底，美国、欧洲或两者同时批准可能多达 13 种全新的 CGT。已经达到了美国 FDA 经常引用的 2019 年的预测，即到 2025 年，每年将批准 10 ~ 20 种新的 CGT。到 2022 年底，全球范围内已批准的 CGT 产品已达到 100 余种，CGT 产品已进入蓬勃发展的快车道。

### 第五节 细胞和基因治疗产品的发展现状与趋势

自 1990 年首项临床试验起，细胞与基因治疗走过了伴随着成功与挫折的 30 年。通过科学家、临床医师、生物技术人员的不懈努力，CGT 领域在技术、体系和产品安全性等方面均取得持续的改进和提高。据统计，截至 2023 年 6 月，全球范围已上市的 CGT 产品达 100 余个，其中基因治疗产品、RNA 疗法产品和非基因修饰型细胞治疗产品，分别参见表 1-1、表 1-2 和表 1-3。基因治疗临床试验所针对的人类疾病主要有肿瘤学、血友病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化等。目前，CGT 领域的研发进展在基因递送载体系统，多能干细胞，基因编辑，肿瘤的工程化免疫细胞治疗，RNA 疗法及化学、生产和控制（CMC）六个方面最为突出。

#### 一、基因递送载体系统

##### （一）腺相关病毒

腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）属于细小病毒科，是较小的依赖性细小病毒属病毒；AAV 由直径约 26 nm 的二十面体蛋白质衣壳和约 4.7 kb 单链 DNA 基因组组成。基因组的两端是两个 T 形反向末端重复序列（ITR），其末端主要用作病毒复制起点和包装信号。AAV 存在于多种脊椎动物中，其生命周期依赖于腺病毒等辅助病毒，且不引起任何人类疾病。

重组型 AAV（rAAV）中所包装的基因组删除了全部 AAV 蛋白编码序列，并且添加治疗性基因表达盒。唯一的病毒来源序列是 ITR，用于载体生产过程中指导基因组复制和包装。病毒编码序列的完全去除使得 rAAV 的包装能力最大化，并有助于体内递送时的低免疫原性和细胞毒性。rAAV 在人类中的遗传毒性低，也没有直接证据表明 rAAV 可以在人类中引起载体基因组介导的宿主遗传毒性。一般认为 rAAV 基因组主要以附加体（episome）的形式存在于宿主细胞核中。不同的 AAV 血清型以不同方式与血清蛋白相互作用，且不同血清型可实现不同组织的靶向性，包括心（AAV1/8/9）、

表 1-1 已批准的基因治疗产品 (截至 2023 年 12 月)

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
1	Gendicine (今又生)	导入 p53 肿瘤抑制基因的复制缺陷型重组人 5 型腺病毒	2003	头颈部鳞状细胞癌	中国	赛百诺基因技术公司
2	Rigvir	非致病、非基因修饰的肠病毒属 ECHO-7, 溶瘤病毒	2004	黑色素瘤	拉脱维亚	Latima
3	Oncorine (安科瑞)	删除 <i>E1B-55kD</i> 和 <i>E3-19kD</i> 基因片段的溶瘤人 5 型腺病毒	2005	头颈部癌、鼻咽癌	中国	上海三维生物技术有限公司
4	Rexin-G	突变型 <i>cyclin-G1</i> 基因	2006	实体瘤	菲律宾	Epeius Biotechnologies
5	Neovasculgen	血管内皮生长因子基因	2011	周围血管病; 肢体缺血	俄罗斯联邦、乌克兰	Human Stem Cells Institute
6	Glybera	Alipogene tiparvovec, AAV 载体转 <i>LPL</i> 基因肌细胞	2012, 2017 退市	脂蛋白酯酶缺乏症	欧盟	UniQure
7	Imlygic	talimogene laherparepvec, 基因修饰表达 <i>hGM-CSF</i> 的弱毒型 HSV-1 溶瘤病毒	2015	黑色素瘤	美国、欧盟、英国、澳大利亚	安进
8	Strimvelis	自体 CD34+ 富集细胞	2016	腺苷脱氨酶缺乏症	欧盟、英国	Orchard Therapeutics
9	Zalmoxis	用编码人 $\Delta$ LINGFR 和 HSV-TK Mut2 截断形式逆转录病毒载体对异体 T 细胞进行基因改造	2016	造血干细胞移植; 移植与宿主疾病	欧盟	意大利 MolMed SpA
10	Luxturna	voretigene neparvovec, 非复制活 AAV2 病毒, 经基因修饰表达人 <i>RPE65</i> 基因	2017	先天性黑蒙; 色素性视网膜炎	美国、欧盟、英国、澳大利亚、加拿大、韩国	Spark Therapeutics (罗氏)
11	Kymriah	tisagenlecleucel-t, 慢病毒载体, CD19 特异性的 CAR-T 细胞	2017	急淋白血病; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤	美国、欧盟、英国、日本、澳大利亚、加拿大	诺华制药
12	Yescarta	axicabtagene ciloleucel, $\gamma$ 逆转录病毒载体, CD19 特异性的 CAR-T 细胞	2017	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 非霍奇金氏淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤	美国、欧盟、英国、日本、加拿大、中国	凯特制药 (吉利德)
13	Invossa-K	表达分泌转化生长因子 $\beta 1$ 同种异体人软骨细胞	2017, 2019 退市	退行性关节炎	韩国	Kolon Tissue Gene

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
14	Collatogene	bepermingene perplasmid, 含人肝细胞生长因子的DNA质粒	2019	危急性下肢缺血	日本	AnGes
15	Zolgensma	onasemnogene abeparvovec, AAV9载体导入 SMN1 基因	2019	脊髓肌肉萎缩症	美国、欧盟、英国等10国	诺华制药
16	Zynteglo	betibeglogene autotemcel, 慢病毒载体导入 $\beta^A$ -T87Q 基因 CD34 <sup>+</sup> 自体细胞	2019	输血依赖性 $\beta$ 地中海贫血	美国	蓝鸟生物
17	Tecartus	brexucabtagene autoleucl, 逆转录病毒载体, CD19 特异性的 CAR-T 细胞	2020	套细胞淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病	美国、欧盟、英国	凯特制药 (吉利德)
18	Libmeldy	atidarsagene autotemcel, 含芳基硫酸酯酶 A 慢病毒载体 离体转染的 CD34 <sup>+</sup> 细胞	2020	异染性脑白质营养不良	欧盟、英国	Orchard Therapeutics
19	Breyanzi	lisocabtagene maraleucl, 含无功能的、截短型表皮生长因子受体; CD19 特异性的 CAR-T 细胞	2021	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤	美国、日本、欧盟、瑞士、英国、加拿大	Celgene (百时美施贵宝)
20	Abecma	idecabtagene vicleucl, 非复制型慢病毒载体, BCMA 特异性的 CAR-T 细胞	2021	多发性骨髓瘤	美国、欧盟、英国等5国	蓝鸟生物
21	Delytact	Tesctaturev, 基于 HSV-1 溶瘤病毒	2021	恶性脑胶质瘤	日本	第一三共
22	Relma-cel (倍诺达)	relmacabtagene autoleucl, 自体 4-1BB 共刺激结构域 CD19 靶向 CAR-T 细胞	2021	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤	中国	药明巨诺
23	Skysona	elivaldogene autotemcel, 含 ABCD1 基因的 Lenti-D LVV 转染 CD34 <sup>+</sup> 细胞	2021	早期脑肾上腺脑白质营养不良	美国	蓝鸟生物
24	Carvykti	ciltacabtagene autoleucl, 非复制型慢病毒载体, BCMA 特异性的 CAR-T 细胞	2022	多发性骨髓瘤	美国、欧盟、英国、日本	传奇生物
25	Upstaza	eladocagene exuparvovec, 大脑注入含 AALC 基因的 AAV2 病毒载体	2022	芳香族 L-氨基酸脱羧酶 (AADC) 缺乏症	欧盟、英国	PTC Therapeutics
26	Roctavian	valoctocogene roxaparvovec, 转染人凝血因子 VIII B 结构域删除型 SQ 型, AAV5 载体	2022	A 型血友病	欧盟、英国	BioMarin

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
27	Hemgenix	etranacogene dezaparvovec, 含密码子优化的获能性人IX因子之Padua变异体 (R338L变异体), AAV5载体	2022	B型血友病	美国、欧盟、英国	uniQure
28	Adstiladtrir	nadofaragene firadenovec, 非复制腺病毒载体, 含IFN $\alpha$ 2b转基因	2022	膀胱癌	美国	默克
29	Vyjuvek	beremagene geperpavcc, 单纯疱疹病毒HSV-1载体, 含COL7A1 (VII型胶原蛋白 $\alpha$ 1链) 转基因。皮肤重复外用。	2023	营养不良性大疱性表皮松解症	美国	Krystal Biotech
30	Casgevy	exagamlogene autotemcel, CRISPR- Cas9系统编辑BCL11A基因的自体CD34 <sup>+</sup> HSC细胞	2023	镰状细胞性贫血、输血依赖性贫血	美国、英国	CRISPR Therapeutics
31	Fucaso	equecabtagene autoleucl, 基于慢病毒载体的靶向BCMA自体CAR-T产品	2023	多发性骨髓瘤	中国	南京驯鹿生物技术股份有限公司
32	CNCT19	Inaticabtagene Autoleucl, 基于慢病毒载体的靶向CD19自体CAR-T产品	2023	急性淋巴细胞白血病	中国	合源生物科技有限公司 (天津) 有限公司
33	Lyfgenia	lovotibeglogene autotemcel, 编码 $\beta$ A-T87Q球蛋白BB305 LVV转染自体CD34 <sup>+</sup> HSC细胞	2023	镰状细胞性贫血	美国	Bluebird bio

  

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
1	Vitravene	反义寡核苷酸药物	1998	HIV阳性巨细胞病毒性视网膜炎	美国、欧盟	Ionis Pharmaceuticals
2	Macugen	靶向VEGF165的适配体药物	2004	新生血管性年龄相关黄斑变性	美国	Pfizer和Eyeteck
3	Defitelio	2-50寡核苷酸药物	2013, 2019 撤市	肝小静脉闭塞病伴随造血干细胞移植后肾或肺功能障碍	欧盟	Jazz
4	Kynamro	Mipomersen, 反义寡核苷酸	2013	纯合性家族性高胆固醇血症	美国、墨西哥、阿根廷、韩国	Ionis Pharmaceuticals
5	Exondys 51	Eteplirsen, 反义寡核苷酸	2016	杜兴氏肌营养不良	美国	Sarepta Therapeutics
6	Spinraza	nusinersen, 反义寡核苷酸	2016	脊髓肌肉萎缩症	美国、欧盟等	Ionis Pharmaceuticals

表 1-2 已批准的 RNA 疗法产品 (截至 2023 年 12 月)

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
7	Ampligen	Rimantolimid, 肌苷酸衍生物	2016	慢性疲劳综合征	阿根廷	AIM ImmunoTech
8	Hepelisav-B	含22聚体CpG 1018佐剂, 刺激TLR9 (Toll样受体9)	2017	预防乙肝病病毒感染	美国	Dynavax Technologies Corporation
9	Tegsedi	inotersen, 反义寡核苷酸	2018	遗传性转甲甲状腺素蛋白淀粉样变性	欧盟、英国、加拿大、美国	Ionis Pharmaceuticals
10	Onpattro	Patisiran, RNAi	2018	遗传性转甲甲状腺素蛋白淀粉样变性	美国、欧盟、英国、日本等	Alnylam
11	Vyondys 53	golodirsen, 反义寡核苷酸	2019	杜兴氏肌营养不良	美国	Sarepta Therapeutics
12	Waylivra	Volanesorsen, apoCIII的 mRNA反义寡核苷酸抑制剂	2019	高甘油三酯血症; 脂蛋白脂肪酶缺乏症	欧盟、英国、巴西	Ionis Pharmaceuticals
13	Comirnaty	Tozinameran, 新冠病毒mRNA疫苗	2020	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的预防	英国、巴林、以色列、美国等	Pfizer-BioNTech
14	Moderna新冠 病毒疫苗	新冠病毒mRNA疫苗	2020	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的预防	美国、加拿大、以色列、欧盟、瑞士等24个国家或地区	Moderna Therapeutics
15	Givlaari	Givosiran, 靶向乙酰丙酮合酶1的 siRNA	2020	成人急性肝卟啉症	美国、欧盟、英国、巴西、以色列、日本	Alnylam
16	Oxltumo	Lumasiran, 靶向羧基氧化酶1 (HAOI) 的RNAi	2020	原发性高草酸尿症1型	欧盟、英国、美国、巴西	Alnylam
17	Viltepso	Viltolarsen, 靶向第53号外显子突变的反义寡核苷酸	2020	杜兴氏肌营养不良	美国、日本	NS Pharma
18	Leqvio	Inclisiran, 靶向 PCSK9 (前蛋白转化酶枯草溶菌素9) 的siRNA	2020	动脉粥样硬化; 杂合子家族性高胆固醇血症; 高胆固醇血症	欧盟、英国、澳大利亚、加拿大、以色列、美国	Alnylam
19	Amondys 45	Casimersen, 靶向第45号外显子突变的反义寡核苷酸	2021	杜兴氏肌营养不良	美国	Sarepta Therapeutics

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
20	Nulibry	Fosdenopterin, cPMP (环吡喃单磷酸) 底物替代疗法	2021	钼辅酶缺乏症	美国、欧盟、以色列	Orphatec
21	Gemnova新冠 病毒疫苗	新冠病毒疫苗	2022	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的 预防	印度	Gemnova Biopharmaceuticals
22	Amvuttra	Vutrisiran, 靶向转甲状腺素的siRNA	2022	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	美国、欧盟、英国	Alnylam
23	Moderna Spikevax双价 疫苗	新冠病毒双价, 原始株/奥密克戎株疫苗	2022	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的 预防	英国、加拿大、日本、欧盟、美国	Moderna Therapeutics
24	ARCoV	新冠病毒mRNA疫苗	2022	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的 预防	印度尼西亚	苏州艾博生物科技有限公司
25	Biosciences Pfizer & BioNTech 产奥密克戎 BA.4/BA.5-适 应性二价加强 疫苗	奥密克戎 A.4/BA.5 适应性二价加强 mRNA疫苗	2022	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的 预防	美国、英国	BioNTech
26	SYS6006新冠 病毒疫苗	涵盖奥密克戎BA.5突变株核心突变位 点mRNA疫苗	2023	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的 预防	中国	石药集团
27	Qalsody	20个碱基5-10-5 MOE(2'-O-(2-甲基亚 乙基)-D-核糖)的混合骨架寡核苷酸, 即Gapmer	2023	肌萎缩侧索硬化症	美国	Ionis Pharmaceuticals
28	ARCT-154	新冠病毒mRNA疫苗	2023	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的 预防	日本	Arcturus Therapeutics
29	Daichirona	新冠病毒疫苗	2023	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的 预防	日本	第一三共
30	Wainua	eplontersen, 反义寡核苷酸	2023	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	美国	Ionis Pharmaceuticals

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
31	Rivfloza	nedosiran, siRNA/RNAi	2023	高草酸尿症	美国	Dicema Pharmaceuticals 石药集团
32	SYS-6006.32	二价新冠病毒mRNA疫苗	2023	感染、冠状病毒、新型冠状病毒的预防	中国	

  

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
1	Carticel	自体软骨细胞 (培养)	1997	修复由急性或创伤引起的股关节软骨缺损, 且患者对先前的关节镜或其他手术效果不满意	美国	Genzyme Corporation
2	Apligraf	内层新生儿自体真皮成纤维细胞与外层人表皮角质细胞的双层人工皮肤	1998	慢性腿部静脉溃疡、糖尿病足溃疡	美国	Organogenesis
3	Dermagraf	生物吸收支架上的自体成纤维细胞皮片	2001	超过6周的全层糖尿病足溃疡, 无肌腱、肌肉、关节囊或骨暴露	美国	Organogenesis
4	Chondron	自体软骨细胞	2001	膝关节软骨局灶性缺损	韩国	Sewon Cellontech
5	Orcel	同种异体成人皮肤细胞 (表皮角质细胞和真皮成纤维细胞) 分两层培养 (在 I 型牛胶原海绵中双层细胞基质)	2001	烧伤患者供体部位新鲜创面	美国	Ortec International, Inc.
6	Holoderm	自体角质细胞皮片	2002	2°烧伤面积不少于体表面积30%和3°烧伤面积不少于体表面积10%	韩国	Tego Science
7	Kaloderm	同种异体角质细胞皮片	2005	深2°烧伤、糖尿病足溃疡	韩国	Tego Science
8	KeraHeal	自体皮肤角质细胞皮片	2006	深2°和3°烧伤	韩国	Biosolution, Co., Ltd.
9	ImmunCell-LC	自体活化T淋巴细胞	2007	肝细胞癌、脑瘤和胰腺癌	韩国	Green Cell
10	JACE	3T3-J2细胞上培养的自体角质细胞皮片	2007	瘢痕、白癜风、黑痣 (胎记)、溃疡、皮肤移植供体部位、严重烧伤	日本	J-TEC (日本组织工程有限公司)
11	CreaVax-RCC	自体神经树突细胞	2007	转移性肾细胞癌	韩国	JW CreaGene

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
12	ActivSkin	双层人造皮肤替代品：表皮层是由人表皮细胞、人真皮成纤维细胞和牛胶原组成	2007	深2°烧伤，3°烧伤直径不超过20厘米	中国	第四军医大学
13	ChondroCelect	体外扩增自体活性软骨细胞并且表达特定的已标记蛋白	2009	修复膝关节软骨损伤	欧盟	TiGenix
14	RMS-Osson	自体成骨细胞	2009	骨缺损	韩国	Sewon Cellontech
15	CureSkin Inj.	自体皮肤成纤维细胞	2010	凹陷的痤疮瘢痕	韩国	Biomedics
16	Provence	Sipuleucel-t, PAP-GM-CSF激活型自体CD54 <sup>+</sup> 细胞	2010	转移性前列腺癌	欧盟、美国	Dendreon Pharmaceuticals
17	Queenceel	自体脂肪源性MSC	2010	皮下组织缺损	韩国	Anterogen
18	Allocord	同种异体脐带血源性HPC	2011	遗传性、获得性或骨髓清除处理导致的造血系统的疾病	美国	Cardinal Glennon Children's Medical Center
19	Hemacord	同种异体脐带血源性HPC	2011	遗传性、获得性或骨髓清除处理导致的造血系统的疾病	美国	New York Blood Center
20	HeartiCellgram	自体脂肪源性MSC	2011	急性心肌梗死	韩国	Pharmicell
21	LAVIV (Azficeel-T)	自体成纤维细胞	2011	中度至重度鼻唇沟皱纹	美国	Fibrocell Technologies
22	NA	同种异体脐带血源性HPC	2012	遗传性、获得性或骨髓清除处理导致的造血系统的疾病	美国	Clinimmune Labs, University of Colorado
23	Ducord	同种异体脐带血源性HPC	2012	遗传性、获得性或骨髓清除处理导致的造血系统的疾病	美国	Cord Blood Bank
24	Gintuit	牛胶原蛋白上培养的同种异体角质细胞和成纤维细胞	2012	非侵袭式局部用于手术创建的血管伤口床，治疗成人黏膜炎	美国	Duke University School of Medicine
25	JACC	去端胶原凝聚上培养的自体软骨细胞片	2012	>2 ~ 4 cm的软骨缺损区，无替代疗法	日本	J-TEC
26	Cartistem	同种异体脐带血源性MSC	2012	重复性和/或创伤性软骨再生，包括无年龄限制的退行性骨关节炎	韩国	Medipost

细胞和基因治疗产品的非临床评价研究（第2版）

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
27	Cupistem	自体脂肪源性MSC	2012	复杂性克罗恩病合并肛瘻	韩国	Anterogen
28	Prochymal	remestemcel-L, 同种异体骨髓MSC	2012	儿科类固醇难治性急性GvHD	加拿大、新西兰	Osiris Therapeutics/ Mesoblast Limited
29	NA	同种异体脐带血源性HPC	2013	遗传性、获得性或骨髓清除处理导致的造血系统疾病	美国	Life South Community Blood Centers
30	MACI	猪胶原蛋白膜上培养的自体软骨细胞	2013	修复单个或多个有症状的膝关节全厚软骨缺损	欧盟、美国	Vericel Corporation
31	NeuroNata-R	Lenzestemrocel, 自体骨髓源性MSC	2014	肌萎缩侧索硬化症	韩国	Corestem
32	Novocart 3D	基质辅助型自体软骨细胞植入体	2014	膝关节（股骨髁和滑车沟）的软骨修复	德国	Tetec AG
33	Holoclar	含MSC的离体扩增自体角膜缘上皮细胞	2015	物理性或化学性烧伤所致单双侧中度至重度角膜干细胞缺失	欧盟	Holostem Terapie Avanzate
34	Temcell HS	同种异体骨髓MSC	2015	造血干细胞移植后的急性GvHD	日本	JCR Pharmaceuticals
35	KeraHeal-Allo	自体皮肤源性角质细胞悬浮于热敏性水凝胶	2015	深度2°烧伤	韩国	Biosolution, Co., Ltd.
36	HeartSheet	自体骨骼肌母细胞片	2015	缺血性心脏病所致的严重心衰	日本	Terumo, Corp.
37	NA	同种异体脐带血源性HPC	2016	遗传性、获得性或骨髓清除处理导致的造血系统疾病	美国	Bloodworks
38	Clevecord	同种异体脐带血源性HPC	2016	遗传性、获得性或骨髓清除处理导致的造血系统疾病	美国	Cleveland Cord Blood Center
39	Epicel	鼠3T3成纤维细胞上培养的自体角质细胞	2016	深层真皮或全厚度烧伤，大于或等于总体表面积30%	美国	Vericel Corporation
40	Spherox	自体基质相关性软骨细胞组织球状体	2017	膝关节股骨髁和髌骨的无症状关节软骨缺陷	欧盟	CO.DON GmbH
41	Stempeucel	同种异体骨髓源性MSC	2017	Buenger氏病所致严重肢体缺血	印度	Stempeutics
42	Apedden	自体单核细胞源性成熟树突细胞	2017	前列腺癌、卵巢癌、结直肠癌、非小细胞肺癌	印度	APAC Biotech
43	Rosmir	自体成纤维细胞	2017	改善泪沟线	韩国	Tego Sciences

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
44	Cartigrow	自体软骨细胞	2017	膝/踝关节软骨丢失	印度	Regrow Biosciences, Pvt. Ltd.
45	Ossgrow	自体成骨细胞	2017	早期髌关节缺血性坏死	印度	Regrow Biosciences, Pvt. Ltd.
46	T-Ortho-ACI Cartogen	自体软骨细胞	2017	髌软骨软化症等软骨损伤	澳大利亚	Orthocell
47	Stemirac	自体骨髓源性MSC	2018	脊髓损伤	日本	Nipro Corporation
48	Alofisel	Darvadstrocel, 扩增脂肪MSC	2018	非活动性/轻度活动性腔隙性克罗恩病, 复杂性肛瘻	欧盟、日本	TiGenix、武田制药
49	NA	同种异体脐带血源性HPC	2018	遗传性、获得性或骨髓清除处理导致的造血系统的疾病	美国	MD Anderson Cord Blood Bank
50	RenuDermcell	自体真皮成纤维细胞	2018	面部皱纹和痤疮瘢痕, 皮肤外伤后萎缩性皮损	伊朗	Cell Tech Pharmed
51	MesestroCell	自体骨髓源性MSC	2018	骨关节炎和膝关节炎	伊朗	Cell Tech Pharmed
52	Astrostem	自体脂肪源性MSC	2018	阿尔茨海默病	日本	BioStar
53	Cartilife	自体软骨源性软骨	2019	膝关节缺损	韩国	Biosolution
54	RecolorCell	自体角质形成细胞和黑色素细胞	2019	局部、节段泛发性白癜风	伊朗	Cell Tech Pharmed
55	Nepic	自体角膜缘衍生的角膜上皮细胞片	2020	角膜缘干细胞缺乏症	日本	J-TEC
56	Rethymic	同种异体处理的胸腺组织块	2021	DiGeorge综合征, 先天性无胸腺儿童的免疫重建	美国	Enzyvant Sciences
57	Stratagraft	鼠胶原蛋白上培养的同种异体角质细胞和真皮成纤维细胞	2021	含有完整真皮成分之热烧伤, 具临床手术治疗指征(深层局部烧伤)	美国	Stratatech Corporation
58	Amesnar	同种异体ABCBS <sup>+</sup> (ATP结合盒成员B5)的MSC	2021	慢性静脉功能不全引起的慢性创伤	德国	Rheacell GmbH & Co.
59	Ocural	自体口腔黏膜衍生的角膜上皮细胞片	2021	角膜缘干细胞缺乏症	日本	J-TEC

续表

序号	产品名称	通用名和/或产品描述	首批年份	适应症	批准国家或地区	发起者公司
60	Sakracy	以人羊膜为基质，自体口腔黏膜衍生的角膜上皮细胞片	2022	角膜缘干细胞缺乏症	日本	Hirosaki Lifescience Innovation, Inc.
61	Ebvallo	tabelecleucel, 异体型EB病毒特异性T细胞免疫疗法	2022	复发或难治性EB病毒阳性移植后淋巴瘤	欧盟	Atara Biotherapeutics
62	Vyznova	同种异体完全分化的角膜上皮细胞	2023	角膜囊性角化病、角膜萎缩症	日本	Aurion Biotech
63	Omisirge	omidubicel-onlv, 冻存、烟酰胺修饰、脐带血源性同种异体造血祖细胞	2023	在骨髓清除预处理后预期开展脐带血移植的、12岁以上血液恶性肿瘤患者中，以减少中性粒细胞恢复时间和感染发生率	美国	Gamida Cell Ltd.
64	Lantidra	donislecel-jujn, 来自供体胰腺的同种异体郎格罕氏胰岛组织	2023	1型糖尿病	美国	CellTrans Inc.
65	Amtagvi	Lifiteucel, 肿瘤浸润性CD4 <sup>+</sup> 和CD8 <sup>+</sup> T细胞 (TIL)	2024	PD-1/PD-L1治疗后进展的晚期黑色素瘤	美国	Iovance Biotherapeutics