

生物制品评价与研究中心 (CBER) 介绍与概述

幻灯片 1

欢迎各位。我是彼得·马克斯，美国食品药品监督管理局生物制品评价与研究中心 (CBER) 主任。在此我要向各位介绍一个基于网络的项目，该项目旨在就 CBER 开展的美国生物产品监管工作提供相关信息。接下来介绍的项目源于数年前启动的与一些外国监管机构合作的现场项目。这一基于网络的产品是为了让我们能够扩大服务范围惠及那些无法参与现场活动的外国监管机构。由于这些都是录制的内容，我需要向观众指出，这些演示文稿的内容仅代表了一个时间段的内容。鉴于不断进步的科学环境和监管环境，这些内容将随着时间的推移而过时。我们希望能够更新该项目，以跟上今后无疑会出现的政策、法规或立法变更。我希望各位能够觉得这个项目有用。感谢各位花时间了解更多有关我们中心的信息。

幻灯片 2

考虑到您可能最感兴趣的内容，我整理了一份介绍本中心在美国和全球范围内就产品开发和公共卫生所做工作的演示文稿。首先，我想告诉大家我们的历史和使命以及我们所监管的产品，然后继续解释复杂生物制品的重要意义，审视这些产品与它们的生产过程交织在一起的原因，讨论应用科学研究与复杂生物制品之间的联系，提供一个更加详细的尖端生物制品例子，并回顾本中心在促进产品开发方面付诸的努力。

幻灯片 3

生物制品评价与研究中心的历史渊源甚至早于美国食品药品监督管理局。在十九世纪与二十世纪之交，两种最为重要的医药产品：天花疫苗和白喉抗毒素，均为生物制品。在两起受到污染的天花疫苗和白喉抗毒素导致 22 名儿童死亡的事件发生后，本中心的前身在国会颁布《1902 年生物制品控制法》后成立。随后，该机构并入了美国国立卫生研究院，并于 1972 年划转到美国食品药品监督管理局，并更名为生物制品局。1987 年，美国食品药品监督管理局生物制品评价与研究中心正式成立。如今本中心有大约 1200 名全职员工，并且工作活动集中于马里兰州银泉市的美国食品药品监督管理局白橡树校区。

幻灯片 4

生物制品评价与研究中心的使命是确保生物制品的安全性、纯度、效力和有效性。以下介绍了我们的一些战略目标。本中心通过监管工作和应用科学研究，促进生物制品的安全高效供应。CBER 还在美国应对由于恐怖主义、流感大流行和其他新发传染病而对公共卫生造成威胁方面发挥了重要作用。此外，本中心的一个目标是推动应用科学研究。最后，CBER 通过包括研究和信息共享在内的国际合作，努力改善全球公共卫生。

幻灯片 5

现在再让我们把话题转到产品上面。生物制品，例如左边展示的 19 世纪 90 年代的白喉抗毒素针剂瓶，属于美国最早被监管的医药产品。生物制品如今还包括一些最为复杂和最前沿的产品，例如右边展示的利用 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术的产品，这些产品很有可能会对医学产生积极影响。

幻灯片 6

本中心负责监管各种医疗产品，这些产品在生产制造和作用机制上通常比较复杂。这些产品包括疫苗（包括用于治疗以及预防疾病的疫苗）、变应性产品、活性生物治疗产品，如益生菌和粪便菌群移植；血液和血液成分，以及用于制备、测试和储存血液及组织的器械。我们还对人体组织和细胞产品、异种移植产品和基因治疗进行监管。大多数生物蛋白质，如单克隆抗体和蛋白激素并不属于我们中心的监管范畴，而是由药物评价与研究中心负责监管。

幻灯片 7

那么我们中心的复杂生物制品有何意义呢？

幻灯片 8

促进安全有效的疫苗供应以预防疾病是我们工作的最重要内容之一。在这里，你可以看到一张列有各种传

染性疾病的清单，左边是疫苗推行之前这些传染病在二十世纪第一个十年的发病率，右边则为它们在 2013 年发病率。麻疹病例已经显著减少，而现今基本上仅表现为美国的输入性疾病。天花和白喉已经得到完全消灭。疫苗显然是二十世纪最有效的公共卫生干预手段之一。疫苗的成功取决于人们对疫苗的使用，而这在很大程度上取决于人们对于疫苗安全性和有效性的信任。疫苗在二十世纪对公共卫生产生了巨大的积极影响，并且由于新发传染病的出现，它们对于现今的公共卫生仍然非常重要。就在过去的几年里，我们已经目睹了埃博拉病毒、寨卡病毒和 H7N9 流感的出现，而且未来无疑还会有其他病毒出现。能够快速开发出安全有效的疫苗是公共卫生的头等大事。

幻灯片 9

确保血液供应安全是我们工作的另一个重要部分。

现存和新发传染病也会对输血用血液制品的安全造成负面影响，而 20 世纪 80 年代初的人类免疫缺陷病毒（艾滋病病毒）的流行则向我们充分地证明了这一点。当时在美国的一些地方，1 个输血单位感染艾滋病病毒的风险高达百分之一。我们与监管对象行业合作，促进引入检测，大幅减少了血液供应中的艾滋病病毒、乙型肝炎和丙型肝炎的风险，并继续努力确保血液供应安全，避免出现诸如西尼罗河病毒和寨卡病毒等新发病毒的威胁。

幻灯片 10

除了如疫苗和血液制品等成熟产品外，本中心还负责前沿医学的一些先进治疗方法，如离体和体内基因治疗。使用离体基因治疗从个体中分离细胞，在细胞生长和回输该个体之前，在实验室中用基因疗法构建转基因细胞。相比之下，使用体内基因疗法，将遗传物质通过静脉注射或其他途径直接施用于个体，最终完成细胞修饰。无论是上述哪种情况，修复、替换或引入新基因都有可能解决许多目前尚无有效疗法的不同疾病。

幻灯片 11

最后，再生医学是一个极具前途的领域，有助于满足目前尚无有效治疗方法的医疗需求（同时这也是食品药品监督管理局的职责内容）。本中心所负责的再生医学产品包括细胞疗法、治疗性组织工程产品、人类细胞和组织产品，以及一些涉及细胞和器械的组合产品（如可以让细胞在其上生长的支架）。在稍后的演示中，我会重点谈谈再生医学。

幻灯片 12

许多复杂生物制品的显著特征之一是产品和生产过程紧密交织在一起。如果未对过程进行明确界定和控制，产品可能会出现不一致的情况，从而可能会导致这些产品效力不一致，甚至不安全。具有可再现的安全性和功效的产品总是与通过良好控制的过程生产的产品有关。

幻灯片 13

这里举一个例子来说明制造过程与产品是如何交织在一起的：我们的中心负责监管一些凝血相关的治疗性蛋白质，这些可能是从血液中纯化的蛋白质，或利用细胞培养制造的蛋白质，或作为基因疗法施用的蛋白质。第八凝血因子是一种附着有糖分子的大蛋白质，其能够在血液中循环，并参与血液凝固，A 型血友病是因血液中第八凝血因子不足或缺乏而导致的严重出血病症。在 20 世纪 20 年代和 30 年代，人们认识到输血可以用来治疗出血。随后，人们发现起作用的因子存在于新鲜冷冻血浆之中，以及之后被称为冷沉淀的新鲜冷冻血浆衍生物之中。在基础科学确定了第八凝血因子的特性后，人们从血浆中纯化出了这种因子。最终，人们对这一基因进行了克隆，从而通过细胞培养物来产生和纯化这种因子。将来，在彻底弄清这种蛋白质的结构和功能后，可能会让通过使用基因治疗产品来治疗血友病成为可能。因此，总而言之，在 A 型血友病治疗产品的开发过程中，一个始终不变的特征就是这些复杂产品、基础科学以及生产过程之间的密切联系。

幻灯片 14

除了生产制造复杂外，本中心负责监管的许多生物制品都具有复杂的作用机制。了解生物制品的作用机制可以促进这些产品的开发或改进，也有助于监管评价。这些仅是我们中心开展应用科学研究的部分原因，这项研究有时也被称为监管科学。在下面的几张幻灯片中，我将向大家分别介绍我们中心的四个办公室参与应用研究实施的例子。

幻灯片 15

疫苗研究的一个例子是调查百日咳近来再度出现的原因，这种疾病是由百日咳杆菌引起的，而且已有安全有效的疫苗问世。我们中心的科学家为这种疾病开发了一个狒狒模型，以便更好地了解发生了什么。

幻灯片 16

此狒狒模型揭示了疫苗的失效机制。CBER 研究人员将美国已不再使用的老一代全细胞百日咳疫苗与目前一代的无细胞百日咳疫苗进行了比较，其中后者在给药期间副作用较少。研究人员发现这两种疫苗都能产生强烈的抗体反应，但细胞免疫反应却有所不同。结果表明，在接种全细胞疫苗后，人体内细菌的清除速度要比接种无细胞疫苗的情况快得多。这意味着无细胞新疫苗并不能迅速清除体内细菌，因此会将致病细菌传播给那些未接种疫苗的接触者。这意味着需要对百日咳疫苗开展进一步的研究，以保持全细胞疫苗的效力，同时保持无细胞新疫苗副反应较小的优点。

幻灯片 17

再让我们看看血液研究领域。多年来，人们已了解到各种血栓性严重不良事件（如心肌梗塞、中风和静脉血栓栓塞）与使用免疫球蛋白产品有关。这些不良事件的原因尚不清楚。几年前，我们的研究人员在一组与特定批次免疫球蛋白产品相关的病例中，就活化凝血因子（XIa 因子）是否为病因进行了调查。

幻灯片 18

为了确定和应对血栓形成事件的原因，研究人员研究了在各种与血栓形成风险增加无关的免疫球蛋白产品中添加 XIa 因子的结果。这张幻灯片上的图片显示添加了稀释的 XIa 因子（蓝色）与添加了稀释的血栓形成事件相关批次的免疫球蛋白的情况相似。研究人员还开展了其他的科学工作来证实这种关联，而且开发了一种用于检测 XIa 因子污染的实验室方法和标准试剂。此类检测分析方法和试剂已在行业内广泛共享，从而提升了整个产品类别的安全。

幻灯片 19

较之 CBER 监管的其他一些医疗产品，细胞、组织和基因治疗研究处于更早一些的阶段。那些确保细胞疗法安全有效的最佳方法及特征的确定研究工作仍处于发展阶段。对于取自个体的干细胞而言，情况更是如此。那些用于确定接受了某些干细胞的个体在最终安全性和有效性方面表现的参数尚无明确定义。我们的研究人员采用了一种跨学科的方法，尝试利用分子遗传学和细胞生物学来帮助解释相关参数。

幻灯片 20

CBER 的科学家所应用的一种方法是利用基于显微镜的自动量化来研究不同干细胞系沿指定谱系分化的能力。他们发现来自不同个体的间充质干细胞系在分化能力上并不相同。此外，这些差异在细胞培养传代中随着时间的推移而发生变化，并且观察到的差异并不一致。可能发生这种差异以及需要尽可能地对其进行表征，是一项需要告知那些正在开发干细胞产品的人员的重要调查发现。

幻灯片 21

我们的应用科学工作不仅仅局限于实验室。本中心同时还开展了生物统计学和流行病学研究。正如大家所知道的，美国食品药品监督管理局多年以来借助那些基于大型医疗保健数据库系统（如 Sentinel 和 Healthcore）的真实世界证据来评估产品安全。为了研究安全信号，现已开发出了严格缜密的信号识别和确认方法。此外，研究人员正在研究真实世界证据为有效性评估提供信息的能力。

幻灯片 22

我们的研究人员提供了一个例子：通过利用医疗保健数据库来比较高剂量和标准剂量流感疫苗的有效性来说明真实世界证据如何有助于确定有效性。通过观察近 100 万名高剂量流感疫苗接种者的表现结果，并将其与 150 多万名标准剂量疫苗接种者进行比较，他们发现高剂量疫苗对于预防可能的流感更为有效。这一真实世界证据与之前开展的第三阶段试验的结果高度一致，而后者涉及了差不多 32,000 人。因此，真实世界证据在某些情况下有望帮助促进产品开发。**幻灯片 23**

总而言之，监管科学在 CBER 发挥了重要作用，帮助我们履行监管使命以及促进产品开发。此类研究确保为我们提供了解监管过程，能够主动解决监管科学缺口，并能够协助有效应对公共卫生突发事件的科学专家。

幻灯片 24

为了把我上述告诉你们的关于科学和医学前沿的复杂生物产品内容汇总起来，我想简单地给大家举一个更具体的例子。

幻灯片 25

近年来，嵌合抗原受体 T 细胞因其具有满足目前尚无有效治疗方法的医疗需求的潜力，而成为了科学界和新闻媒体的关注事件。

幻灯片 26

这些简称为 CAR-T 细胞的产品，代表一种基于体外细胞的基因疗法，在治疗恶性血液疾病、实体肿瘤、传染性疾病和自身免疫性疾病方面具有潜在的应用价值。这些产品可能提供效果持续时间更长的治疗裨益，

而在某些情况下，此类效果可能具有治愈疗效。

幻灯片 27

CAR-T 细胞代表了对靶向肿瘤抗原，未经修饰的离体扩增 T 细胞的一种改进，尽管后者展示出了一些功效，但持久性不佳。相反，这些基因修饰 T 细胞利用免疫来攻击肿瘤或其他免疫效应细胞。基因转导改善了基因修饰 T 细胞的功能特性，例如赋予它们专门识别某一类目标细胞的能力。

幻灯片 28

这张图表对 CAR-T 细胞疗法的工作原理进行了概述。利用一种被称为单采的方法，从个体中获得白细胞，分离出 T 细胞，并使用基因转移载体导入基因修饰。然后对细胞进行扩增培养，配制和测试，然后给患者施药，通常在对患者进行了某类预处理之后。然后密切跟踪个体以控制治疗副作用。

幻灯片 29

导入 T 细胞的嵌合抗原受体是该治疗方法的关键。利用分子遗传学，可以创造出新的蛋白质受体，同时将各种蛋白质的特征带入新的蛋白质。这可以同时以 T 细胞为靶标并激活 T 细胞以消灭癌细胞或有害细胞。在右图中，你可以看到一个嵌合结构示意图，其展示了抗体头部是如何与 T 细胞部分受体相连的。当抗体将癌细胞作为靶标时，它会激活含有受体的 T 细胞来杀死癌细胞。

幻灯片 30

这种基因修饰细胞疗法有许多潜在的优点。可以使用适宜的方法来解决基因组整合位置问题，并使用例如 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术等尖端技术。该技术允许为受体选择适当的转导细胞，甚至可以利用下一代测序来确认细胞基因修饰的性质和程度。此外，可以通过利用诸如将自杀基因导入细胞的方式来防止细胞效应失控（其可以在需要时激活）。

幻灯片 31

然而，使用这些基因修饰细胞疗法面临着一些潜在的挑战。这些挑战包括始终一致的制造和表征细胞的能力，以及促进细胞采集、生产和交付的物流。我们还了解到，这些细胞的施用可能与各种短期副作用相关，最显著的是一种被称为细胞因子释放综合征的急性炎症。尽管如此，嵌合抗原受体 T 细胞已经在治疗某些复发和难治性血液癌症（如儿童急性淋巴细胞白血病和非霍奇金弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）方面展现出了巨大前景。

幻灯片 32

事实上，截至 2017 年底，美国共有两种得到许可的 CAR-T 细胞产品。其中之一的是 Kymriah，用于治疗复发或难治性急性淋巴细胞白血病的儿童患者和青年成人患者，并且接受治疗的个体约有五分之四得到完全缓解。另一种产品是 Yescarta，用于治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者，约半数接受治疗的个体出现完全缓解。尽管必须谨慎进行治疗，但它们代表了一种新的治疗模式，从而可能为我们带来之前不可能实现的治愈方法。这些仅仅是某些疾病的医学治疗处于变革期前沿的两个例子。

幻灯片 33

最后，我想谈谈我们如何在现有和新近颁布的监管规定背景下，努力将我们所做的一切整合起来，以促进复杂生物制品的开发。

幻灯片 34

在过去的 25 年里，美国国会就针对治疗严重疾病的药物（包括生物制品），在监管方式上给予了美国食品药品监督管理局越来越多的灵活性。加速开发的途径包括快速通道资格认定、突破性疗法资格认定、加速审批和优先审查。

幻灯片 35

国会助力促进医疗产品开发的最新措施是《21 世纪治愈法》，该法案于 2016 年 12 月 13 日签署。此项重要法案旨在进一步加快医疗产品的探索、开发和交付，以预防和治疗疾病并改善健康。该法案中有许多与美国食品药品监督管理局相关的条款，包括：以患者为中心的药物治疗、推进新药治疗、现代试验设计和证据开发、患者享有治疗和信息的权利、抗菌创新和管理、医疗器械创新、以及健全美国食品药品监督管理局的科学专业能力和外展。特别涉及到生物制品评价与研究中心的条款是再生医学条款，其规定了一条新的加速开发途径。

幻灯片 36

再生医学先进疗法（或 RMAT）资格认定是为了加快某些再生医学产品的开发和审查。这一资格认定潜在适用于某些细胞疗法、治疗性组织工程产品、人类细胞和组织产品、以及组合产品。我应当指出的是，我们认为基因修饰细胞疗法和产生持久效果的基因疗法符合该资格认定条件。

幻灯片 37

为满足 RMAT 资格认定条件，该产品必须用于严重或威胁生命的疾病，并且初步证据必须表明该疗法可以对目前尚无有效治疗方法的疾病有治疗效果的潜力。在向食品药品监督管理局提交申请后，申办方将在 60 天内收到回复。资格认定为申办方提供更多与食品药品监督管理局的互动，并获得相应的优先审查和加速审批的资格。

幻灯片 38

对于认定为加速获批的产品，《21 世纪治愈法》明确扩充了如何达成获批后的要求的方法。在适当情况下，申办方可以提交临床证据、临床研究、病患登记册或其他真实世界证据来源，如电子健康记录；按照与食品药品监督管理局达成的协议来收集更大的验证数据集；或者对所有在疗法获批之前接受治疗的患者进行批准后监测。对于突破性疗法资格认定，我们认为其最具价值的方面之一是让申办方与食品药品监督管理局之间有更多互动的机会。无论是否授予 RMAT 资格，本中心一直都在努力帮助促进再生医学领域的发展，并欢迎与产品开发者进行早期互动的机会。在这方面，我们会很乐意接受那些已有产品概念或早期数据，并需要更多开发途径相关信息的申办方，来提出新药临床试验申请前的信息分享准备会议的请求。

幻灯片 39

总之，生物制品评价与研究中心的使命是尽快为美国和世界各国的人民带来安全有效的创新疗法。我想借此机会感谢我们所有员工的出色工作，他们每天都在为保护和促进美国及全球的公共卫生而共同努力。

幻灯片 40

非常感谢各位今天花时间聆听此次报告。我希望您获得了有用的信息。