

基于全癌标志物检测评价细胞治疗产品 制备质量安全及临床应用效果标准的起草说明

一、食药监管科学的初衷

2024 年 8 月，中国食品药品企业质量安全促进会干细胞与再生医学专业委员会正式成立。专业委员会联合高校及科研院所聚焦干细胞生产制备环节的质量安全问题。近半年来，基于应用全癌标志物 TAGMe®DNA 甲基化检测，评价细胞质量安全控制的标准研究；通过科学规范、可操作性强的 TAGMe®DNA 甲基化检测标准质控监测评价体系，确保细胞产品的安全性和有效性。同时也探讨全癌标志物 TAGMe®DNA 甲基化检测技术在食品、药品、化妆品及植入性医疗器械致瘤性安全评价等领域的创新应用，多家科研院所和细胞生产企业参与标准制定工作，取得了非常满意的预期成果。

细胞技术是健康中国战略的重大驱动力；细胞质量是细胞技术研发应用的生命线；普惠人民大众是细胞技术研发应用的最终目的。中国食品药品企业质量安全促进会干细胞与再生医学专业委员会，旨在凝聚各方共识，共同促进我国细胞科学与大健康产业发展。带领和指导细胞科研及生产机构积极探索加快细胞科学新理论、新方法的应用，尤其在细胞本身的质量监控、长期致瘤性风险评估、临床受试者选择及临床应用有效性评估方面，抢占干细胞与再生医学新高地，不断满足人民群众多层次、多样化的健康需求，不断增进人民健康福祉。

二、细胞与基因治疗行业的需求

人源细胞治疗产品是医药发展史上最为复杂、亦是既有医药

产品无法比拟的医药产品，其具有多样性、异质性、复杂性、变异性的特征，无论对研发与监管均构成了巨大挑战。因此，细胞治疗产品质量控制及安全问题就成为各种挑战中最核心、最本质的内容。

1. 人源细胞治疗产品及其长期安全性风险

人源细胞治疗产品是指用于治疗人的疾病，来源、体外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、生产制备和注册申报的人体来源的活细胞产品。包括起源于人的干细胞、免疫细胞及基因修饰细胞等。长时间的体外培养条件下可能会引导细胞恶性转化(包括但不限于成瘤性、促/致瘤性等)，生产制备的细胞产品中的细胞有发生细胞恶性转化的可能性，且目前现有的检测方法难以及时排除和验证。

人源细胞治疗产品成瘤性/致瘤性风险已经成为质量安全的重大隐患。干细胞产品相关的风险因素比如：

- ①干细胞复杂的制备工艺、长时间的细胞传代和离体操作；
- ②干细胞产品中可能残留未分化细胞、非预期分化细胞、恶性转化细胞、基因突变；
- ③细胞培养过程中的遗传和表观遗传变异/不稳定性；
- ④基因修饰可能引入的高风险基因元件以及基因/病毒载体插入所导致的致癌基因活化或抑癌基因失活等。

为了控制上述风险，应进行评估和控制干细胞产品的成瘤性/致瘤性。 ESCs/iPSCs 衍生细胞治疗产品也可能因少量残留的多能干细胞以及持续增殖的分化子代细胞，导致出现畸胎瘤、其他错误模式肿瘤或癌前病变等风险。

2. 当前，人源细胞治疗产品的一般质量控制检测策略

人源细胞治疗产品的质量控制策略，是基于 cGMP 等原则的质量保障体系和质量评价体系构成，包括物料质量控制、生产工艺过程控制、中间样品质量检验、终产品放行检验以及留样检验等。如干细胞质量评价体系包括基本生物学属性、微生物学安全性、生物学安全性、及生物学有效性等质量属性，其中，基本生物学属性包括细胞鉴别、活性及纯度；微生物学安全性指与各类微生物（如细菌、真菌、病毒）及其代谢产物（如内毒素）污染相关的安全性；生物安全性包括异常免疫反应、成瘤性和/或促瘤性、异常分化及异位迁移等；生物学有效性包括分化潜能、免疫调控及组织再生功能。

2024 年 4 月，FDA 向六款已上市的 CAR-T 疗法发送安全标签变更函，要求其添加 T 细胞肿瘤风险的黑框警告，并强调治疗病人需进行终生随访。可见，人源细胞治疗产品成瘤性/致瘤性风险评估及生产质控，已经成为制约细胞产业高质量发展的难点、痛点与瓶颈因素。

当前，我国细胞治疗产品质量评价标准化体系和监管体系还不健全，尤其是缺乏连续性、统一性的安全和有效的品质评价指标；细胞治疗产品的质量标准化评价及检测是制约细胞治疗技术和产业健康稳定与可持续发展的瓶颈。因此，建立针对不同的细胞治疗产品、针对细胞生产及使用全生命周期的质量质控与成/致瘤性风险评价，同时具有连续性、一致性、针对性检测评价的金标准十分必要。

三、全癌标志物 TAGMe®的技术突破与成熟

1. “一对多”的检测逻辑

与传统的泛癌标志物（需多个标志物组合检测不同癌症）不同，TAGMe®基于 DNA 甲基化的共性特征，通过单一标志物即可覆盖多种癌症的检测，实现“一对多”的筛查模式。例如，其在 25+种肿瘤类型和 13 种样本类型（如血液、尿液、宫颈刮片等）的临床验证中，组织样本符合率达 90%。

技术基础：依托于文强教授团队开发的 GPS（Guide Positioning Sequencing）技术，覆盖 96%的基因组甲基化区域，解决了传统全基因组甲基化测序（WGBS）比对率低的问题，并绘制了首个单碱基精度的全基因组甲基化图谱。

2. “全或无”的生物学特性

TAGMe®仅在恶性肿瘤中呈现高甲基化，而在正常组织中无此特征。这种“全或无”的特性使其能精准区分癌前病变和健康组织，甚至在病理形态学变化前即可捕捉肿瘤信号。例如，在宫颈癌的鳞状上皮内病变阶段即可检测到 PCDHGB7 等全癌标志物的甲基化异常，将筛查提前至“前癌”阶段。

3. 创新检测平台 Me-qPCR

于文强教授团队自主研发的 Me-qPCR 技术无需亚硫酸盐处理，简化了甲基化检测流程，检测时间缩短 50%以上，且成本更低。该技术通过百分制量化甲基化水平（0-100 分），支持结果分层（如阴性、弱阳性、强阳性），为临床提供动态监测依据。例如，尿路上皮癌检测产品“滂奕清®”的敏感性达 87.8%，特异性 92.3%，优于传统膀胱镜检查。



4. 临床应用价值：覆盖肿瘤全流程管理

早期筛查：在宫颈癌、子宫内膜癌等癌种中，TAGMe®的敏感性达 80%-90%，特异性超 82%，在宫颈癌中可达 95.09%，显著优于 HPV 筛查的假阳性率。

辅助诊断与疗效监测：例如，在膀胱癌术后复发监测中，TAGMe®可较影像学提前 3~15 个月发现肿瘤进展。

手术切缘判定：通过检测手术切缘样本的甲基化水平（如胃癌中的 SIX6 标志物），提供更精准的肿瘤切除指导。

5. 全癌标志物 TAGMe®技术也已成熟并获国际认可

目前已鉴定 62 个全癌标志物（如 HIST1H4F、PCDHGB7、SIX6 等），进一步丰富了检测靶标。随着更多标志物的开发与临床验证，TAGMe®或将成为癌症早筛领域的“游戏规则改变者”。通过全癌标志物 TAGMe®及其配套技术，将癌症筛查从“被动治疗”转向“主动预防”，尤其在高危人群早筛、术后监测及基层医疗普及中展现独特价值。其技术不仅填补了国内甲基化检测领域的空白，更以“中国原创”身份获得国际认可，为全球癌症防控提供了新范式。TAGMe®相关产品已获美国 FDA “突破性医疗器械”认定及欧盟 CE 认证。

四、致癌性、成瘤性与促瘤性定义

1. 致癌性 (Oncogenicity): 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。

评价场景：干细胞产品中残留未分化细胞的风险；免疫细胞（如 CAR-T）基因编辑导致的插入突变风险。

检测标准：体内实验：NOD/SCID 小鼠致瘤试验（金标准，但耗时 6-12 个月）。体外替代：TAGMe®甲基化检测（PM 值 ≥ 80 提示高风险）。

2. 成瘤性（Tumorigenicity）：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。即接种的细胞自身形成肿瘤的能力。

核心机制：DNA 甲基化异常（如 PCDHGB7 高甲基化）；基因突变（如 KRAS、TP53 突变）。

检测指标：甲基化标志物：TAGMe®评分（PM 值）；突变分析：全外显子测序（WES）。

3. 促瘤性（Tumor-Promoting Activity）：指细胞治疗产品通过旁分泌、免疫抑制或物理接触等方式间接促进宿主已有肿瘤生长或转移的风险。其核心机制是通过影响肿瘤微环境或促进肿瘤细胞的增殖和侵袭来实现的。包括：

分泌促瘤因子：如 VEGF（血管生成）、IL-10（免疫抑制）、MMP9（转移侵袭）。

外泌体传递致癌信号：携带 PD-L1、miRNA 等调控微环境。

机械巢效应：与宿主肿瘤细胞直接接触激活促增殖通路。

传统管控局限：依赖动物模型（耗时长、成本高）和有限因

子检测（如 ELISA），难以全面评估动态风险。

4. ISO 13022: 2023: 细胞治疗产品需建立分层风险评估模型（如低/中/高风险），与本标准 PM 值分级（ <60 / $60-80$ / ≥ 80 ）完全兼容。

检测逻辑优化：将 TAGMe®评分与两类风险机制关联，例如：
PM 值 ≥ 80 ：高致瘤性（需暂停临床应用）。PM 值 $60-80$ 且伴随基因突变：高成瘤性（需工艺优化）。

中国食品药品企业质量安全促进会
干细胞与再生医学委员会
2025 年 03 月 15 日