《慢病毒载体RCL检测问题与解答（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

近年来，慢病毒载体在临床上得到广泛应用，其可以直接作为载体产品用于人体，也可以介导目的基因在靶细胞（如T细胞）的转移和表达以制备体外基因修饰细胞用于人体。目前大多数细胞和基因治疗产品需要使用病毒载体，这类病毒载体在临床应用时存在较大的安全性风险即可复制型慢病毒（Replication competent virus, RCL）的风险。由于RCL具有在体内不可控复制、插入体内基因组、引入免疫原性等风险，因而不仅影响产品安全性，给临床患者的使用带来风险，而且还具有潜在的生物安全风险，在环境中传播造成污染和再次感染。但我国目前尚未颁布针对RCL检测的相关技术指南，且审评关注到RCL检测方法在检测样品、检测量、检测方法和方法学验证等方面存在诸多共性问题。因而，为提高企业研发和申报的规范性、建立科学规范的审评体系、加快国内细胞和基因治疗产品的高质量发展，药审中心针对RCL检测相关问题进行了梳理和分析，并形成这些问题的初步建议，以供申请人/检测机构参考。

**二、起草过程**

（一）前期调研论证情况

本问题与解答起草初期，起草小组调研了EMA、FDA及国内相关的指导原则和文献，汇总了针对RCL检测方法的研究进展及国内外相关指南的技术要求情况。

（二）起草及修订情况

2023年4月完成初稿，2023年6月15日组织召开了专家咨询会，邀请了国内外具有RCL检测经验的专家，包括科研院所专家和代表性企业专家，对RCL检测存在的共性问题进行了讨论并形成了初步共识。

2023年9月4日起草小组组织药审中心生物制品药学部肿瘤消化适应症小组对RCL检测相关问题及审评共识进行了讨论，并根据适应症小组反馈意见进行了修订。

2023年9月11日至14日征求生物制品药学部全体人员意见，现已完成《慢病毒载体RCL检测问题与解答》征求意见稿。

三、起草思路

本问题与解答征求意见稿主体内容涵盖四个方面，包括检测样品、检测量、检测方法及方法学验证，上述四个方面是影响RCL检测结果判断的重要因素，因而有必要形成统一共识。本问题与解答在参考FDA、EMA相关指导原则的同时，综合考虑了RCL检测技术目前存在的难点与挑战，充分体现了在确保产品安全性的前提下充分考虑方法选择的科学性。

**四、主要内容**

本问题与解答包括四部分内容，均是涉及RCL检测方法的四个关键要素。第一部分内容明确了检测样品选择的考虑。第二部分内容包括针对病毒上清液和生产终末细胞取样量的计算和一般考虑。第三部分内容包括针对检测方法中共培养过程阶段、终点检测方法选择、阳性对照病毒选择、抑制对照组设置、共培养细胞选择等基本考虑。第四部分是针对检测方法方法学验证的一般考虑。