

人源干细胞产品非临床研究技术指导原则
（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心
二〇二三年十月

目录

一、概述.....	1
(一) 前言.....	1
(二) 适用范围.....	1
二、总体考虑.....	1
(一) 研究目的.....	2
(二) 基本原则.....	2
1. 具体情况具体分析.....	2
2. GLP 要求.....	3
3. 随机、对照、重复.....	3
(三) 制定非临床研究策略时的重要关注点.....	3
1. 非临床研究考虑因素.....	3
2. 受试物.....	4
3. 动物种属/模型选择.....	5
4. 给药方式/途径.....	6
5. 整合试验.....	7
三、基本内容.....	7
(一) 药理学研究/概念验证.....	7
(二) 药代动力学研究.....	8
(三) 非临床安全性研究.....	9
1. 安全药理学试验.....	9
2. 一般毒理学试验.....	10
3. 成瘤性和致瘤性试验.....	12
4. 免疫毒性和免疫原性试验.....	15
5. 生殖毒性试验.....	15
6. 遗传毒性试验.....	16
7. 制剂安全性试验.....	16
8. 其他试验.....	16

1 一、概述

2 (一) 前言

3 干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞，在
4 疾病治疗方面具有应用潜力。近年来，随着干细胞技术的发展、
5 认知的深入和经验的积累，干细胞治疗已逐步成为生物
6 医学领域的一大热点。

7 为规范和指导人源干细胞产品（以下简称干细胞产品）
8 非临床研究和评价，在《细胞治疗产品研究与评价技术指导
9 原则（试行）》《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导
10 原则（试行）》基础上，根据目前对干细胞产品的科学认识，
11 制定本指导原则，提出对干细胞产品非临床研究和评价的特
12 殊考虑和要求。

13 随着技术的发展、认知程度的深入和相关研究数据的积
14 累，本指导原则将不断完善和适时更新。

15 (二) 适用范围

16 本指导原则中的人源干细胞产品是指起源于人的成体
17 干细胞（adult stem cells, ASCs）、人胚干细胞（embryonic
18 stem cells, ESCs）和诱导多能干细胞（induced
19 pluripotent stem cells, iPSCs），经过一系列涉及干细胞的
20 体外操作，一般包括扩增、基因修饰、诱导分化、转（分）
21 化等，获得的干细胞及其衍生细胞产品。

22 二、总体考虑

23 (一) 研究目的

24 非临床研究是药物开发的重要环节。干细胞产品的有效
25 成分是具有生物学功能且具有不同程度分化潜力的细
26 胞，与常规治疗药物相比，其治疗机制、体内活性和毒性可
27 能存在明显差异，细胞与人体的相互作用也更具有种属特异
28 性，因此，与常规治疗药物相比，干细胞产品的非临床研究
29 具有其特殊性。

30 干细胞产品非临床研究的主要目的是：(1) 对拟定的作
31 用机制进行概念验证，考察有效性潜力，明确其在拟定患者
32 人群中使用的生物学合理性；(2) 研究干细胞体内命运和行
33 为；(3) 根据潜在风险因素，阐明毒性反应特征，预测人体
34 可能出现的不良反应，确定不良反应的临床监测指标，为制
35 定临床风险控制措施提供参考依据。应通过开展非临床研究，
36 收集用于获益-风险评估的信息，以确定拟开发产品在目标
37 患者人群中预期具有合理的、可接受的获益-风险比，同时
38 为临床试验的设计和风险控制策略的制定以及产品上市提
39 供支持性依据。

40 (二) 基本原则

41 1. 具体情况具体分析

42 由于干细胞产品的物质组成和作用机制与小分子药物、
43 大分子生物药物不同，所以传统、标准的非临床研究试验方
44 法可能不完全适用于干细胞产品。干细胞产品种类多、差异

45 大、情况复杂、风险程度不同，因此，不同产品所需的非临
46 床研究内容和具体试验设计应遵循“具体情况具体分析”的
47 原则。

48 2. GLP 要求

49 干细胞产品的非临床安全性研究一般应当在经过《药物
50 非临床研究质量管理规范》(GLP)认证的机构开展，并遵守
51 GLP。当某些特殊情况下无法遵守 GLP 时，例如采用非常规
52 动物模型、在概念验证或生物分布试验中整合安全性检测指
53 标、检测某些特殊指标等，应最大限度地按 GLP 原则进行试
54 验，确保试验质量和数据的完整性和可追溯性。

55 3. 随机、对照、重复

56 试验设计应遵循随机、对照、重复的原则。

57 (三) 制定非临床研究策略时的重要关注点

58 1. 非临床研究考虑因素

59 干细胞具备自我更新和多向分化潜能，细胞类型多样，
60 细胞本身具备体内存续、增殖和/或分化、细胞间相互作用
61 等能力。由于细胞本身生物学特性、制备工艺的复杂性、给
62 药方式的多样性等因素，各类型干细胞产品的风险程度也可
63 能不同。在非临床研究中需要考虑以下因素(包括但不限于):
64 细胞来源、生物学特性、作用机制;生产过程(如体外培养、
65 纯化、诱导分化、扩增、基因修饰/改造等);终产品中不同
66 分化阶段细胞的数量/比例;终产品中可能残留的非目的细

67 胞（如未分化细胞、非预期分化细胞等）、非细胞成分（如杂
68 质/外源因子等）；临床拟用人群、给药方式、预期的药理作
69 用靶部位；细胞在受者体内的迁移、定植、分化及存续能力；
70 细胞的免疫原性和受者对细胞的免疫反应；成瘤性和致瘤性
71 的风险等。此外，对于已有人体数据的干细胞产品，还可结
72 合人体信息综合评估预期的人体风险和获益。

73 涉及基因修饰的干细胞产品还需考虑以下因素（包括但
74 不限于）：（1）基因修饰的目的、方式、技术；（2）基因转导
75 /编辑效率；（3）载体本身风险；（4）基因修饰脱靶风险；
76 （5）基因修饰对细胞表型和生物学特性的影响；（6）对于
77 转入目的基因，还应考虑基因的表达情况和表达产物的生物
78 学作用。

79 2. 受试物

80 非临床研究所用受试物应能代表临床拟用样品。体外、
81 体内非临床研究所使用的样品均应符合相应开发阶段的质量
82 标准要求。若后续制备工艺发生变更，应阐明非临床研究
83 用样品与临床试验拟用样品的异同及其对人体有效性和安
84 全性的可能影响，必要时开展变更前后样品的非临床桥接研
85 究。

86 当无法采用临床拟用产品进行动物试验而采用动物源
87 替代产品开展试验时，动物源替代产品应与临床拟用产品采
88 用相似的生产工艺，并对可能影响有效性和安全性的关键质

89 量参数进行对比研究，以评估替代产品与临床拟用产品的相
90 似性及其对非临床数据预测性的影响。目前，对于不同种属
91 来源的干细胞之间的相似性的基础研究较少，尚缺乏统一的
92 相似性评价标准。因此，采用从动物源替代产品非临床试验
93 中获得的数据进行临床转化时，存在一定的不确定性。

94 3. 动物种属/模型选择

95 应尽可能选择相关动物种属/模型进行非临床体内研究。
96 动物种属/模型的选择应该具有科学合理的依据。干细胞应
97 能以预期的作用方式在所选择的动物中表现出所期望的功
98 能活性。选择相关动物时需要考虑产品特性和临床拟用情况，
99 包括但不限于以下因素：（1）动物对干细胞及其分化后细胞
100 的生物学反应与预期的人体反应的相似性；（2）动物对人源
101 干细胞的免疫耐受性；（3）动物的解剖学和病理生理学特征
102 与拟定适应症人群的相似性；（4）临床拟用给药途径/给药
103 方式的可行性；（5）涉及基因修饰的干细胞产品，还应考虑
104 动物对目的基因或基因表达产物的敏感性、表达产物在动物
105 体内的生物学效应。

106 采用疾病动物模型开展的研究可以同时提供干细胞产
107 品的药理活性和毒性信息，也可以模拟临床患者的病理生理
108 状态，因此，必要时可考虑采用疾病动物模型进行非临床研
109 究。

110 免疫功能正常的动物给予人源干细胞后，可能出现免疫

111 应答反应，导致细胞被过早或快速清除，此种情况下，可考
112 虑采用免疫缺陷或免疫系统人源化的动物模型开展非临床
113 研究。免疫缺陷动物包括遗传性免疫缺陷动物模型、经免疫
114 抑制剂/物理照射方法构建的免疫抑制动物模型等，可根据
115 情况进行合理选择。

116 需要关注的是，每种动物种属/模型均有其优点和不足，
117 没有一种模型可全面预测干细胞产品在患者人群中的有效
118 性和安全性。因此，在选择动物种属时，应评估所采用的动
119 物种属/模型与人体的相关性和局限性。若有多种相关动物
120 种属/模型，且这些动物种属/模型可提供互补的证据，建议
121 采用多种动物种属/模型开展研究。当缺少相关动物种属/模
122 型时，基于细胞和组织的模型（如二维或三维组织模型、类
123 器官和微流体模型等）可能为非临床有效性和安全性的评估
124 提供有用的补充信息。

125 同源动物模型（即在同一动物种属中使用动物源替代产
126 品来模拟人类细胞产品的动物模型）可能可为概念验证提供
127 支持性信息，在无法采用临床拟用产品进行动物试验（应提
128 供依据）的情况下可以考虑采用。然而，由于动物干细胞和
129 人类干细胞之间的差异性，从该模型获得的研究数据在预测
130 人体反应方面存在不确定性，因此应对该动物模型中获得的
131 数据进行谨慎分析。

132 4. 给药方式/途径

133 非临床研究中的给药方式/途径应能最大程度模拟临床
134 拟用给药方式/途径。如果在动物试验中采用其他的给药方
135 式/途径，应阐明其科学性和合理性依据。

136 某些情况下，干细胞产品可能涉及干细胞产品以外的其
137 他材料(如生物材料、细胞支架、特殊给药设备等)的应用，
138 也可能与其他医学干预措施联合使用(如手术、组织提取操
139 作、免疫抑制)，这些材料或干预措施可能与干细胞产品相
140 互作用，且这些材料或干预措施之间也可能发生相互作用。
141 此种情况下，非临床研究应尽可能模拟临床给药方案。

142 5. 整合试验

143 基于干细胞产品特点、相关动物/动物模型的可获得性，
144 某些非临床试验可整合在其他试验中进行。例如，如果可行
145 且科学合理，在疾病模型的药效学试验中伴随考察毒理学指
146 标，将药代动力学试验整合到药效学试验和/或毒理学试验
147 中。整合试验设计有助于阐明药代动力学、药效、毒性的相
148 关性。

149 三、基本内容

150 (一) 药理学研究/概念验证

151 应通过药理学试验阐述干细胞产品的可能作用机制以
152 及在拟定患者人群中使用的生物学合理性。试验设计应考虑
153 干细胞产品的作用机制、给药方式、产品特性和存活时间等
154 因素。

155 干细胞产品的药理学研究通常包括体外和体内试验。体
156 外试验应对细胞的表型及功能特性进行研究，如细胞增殖能
157 力、分化潜力、分泌能力以及其他生理功能活性等。若涉及
158 基因修饰或其他改造，还应研究这些修饰或改造对细胞生理、
159 行为和功能活性的潜在影响。体内试验应尽可能在与人类疾
160 病相关的疾病动物模型中验证细胞产品可发挥预期的药理
161 学作用。疾病动物模型和主要终点的选择应结合细胞的药理
162 学作用机制和拟用的患者人群综合考虑。对于涉及组织再生
163 /修复的产品，应关注对长期效应的评估。

164 体外和体内试验应足以全面验证产品的设计理念。

165 (二) 药代动力学研究

166 干细胞产品的药代动力学研究信息对提示其有效性和
167 安全性至关重要。应参考《细胞治疗产品研究与评价技术指
168 导原则(试行)》中对细胞治疗产品药代动力学的一般要求，
169 采用相关动物种属开展药代动力学试验，以阐明干细胞产品
170 在体内的命运和行为。根据产品特性，检测与药效和毒性相
171 关的药代动力学行为，如生物分布、迁移、定植、增殖、分
172 化、存续性等。疾病动物模型可能对评估干细胞产品的分布
173 特征更有意义，鼓励在药效学研究中伴随生物分布研究。生
174 物分布试验设计时应考虑到干细胞的体内命运是一个多步
175 骤过程，应动态观察干细胞的生物分布特征，可采用的技术
176 方法有影像技术、PCR 技术、免疫组化技术、原位杂交技术

177 等，试验设计需要考虑技术方法的适用性和优缺点。

178 涉及基因修饰的干细胞产品还应参考 ICH S12 指导原
179 则对目的基因的存续、表达（部位、水平、持久性）以及表
180 达产物的生物学活性进行必要的研究。

181 （三）非临床安全性研究

182 在制定非临床安全性评价策略时，除参考《细胞治疗产
183 品研究与评价技术指导原则（试行）》中对细胞治疗产品的
184 一般要求外，还应根据每个产品的特点，按照基于风险的原
185 则具体问题具体分析，除参考本指导原则第二章“总体考虑”
186 项下“1. 非临床研究考虑因素”小节内容外，还应考虑因素
187 包括已有的非临床/临床数据、类似产品的有效性和安全性
188 信息等。

189 1. 安全药理学试验

190 干细胞及其分化的功能细胞和/或其分泌的活性物质、
191 处方中非细胞成分等可能会对中枢神经系统、心血管系统、
192 呼吸系统等产生影响。在首次临床试验前，应结合细胞产品
193 的特性、细胞在体内的分布特征评估其对中枢神经系统、心
194 血管系统、呼吸系统的潜在影响。经评估存在安全性担忧时，
195 应考虑进行安全药理学试验，若无法进行，应说明理由。这
196 些试验可结合在一般毒理学试验中，若结合进行，需按安全
197 药理学试验的要求进行设计。在必要时，可能需要开展补充
198 和追加的安全药理学研究。

199 2. 一般毒理学试验

200 一般毒理学试验主要用于评价干细胞产品的全身毒性
201 和局部毒性、急性毒性和长期毒性或延迟毒性、剂量和效应
202 关系等。应基于干细胞产品的生物学特性、可能的风险因素
203 和安全性担忧，采用基于风险、科学导向的灵活设计方案。

204 2.1 动物种属选择

205 关于毒理学试验动物种属的选择，应基于干细胞产品的
206 风险大小、相关动物种属/模型的可获得性等因素综合分析，
207 总体目标是尽可能最大程度地阐明干细胞产品的安全性特
208 征，为人体安全性提供有价值的预测信息。在可行的情况下，
209 尽量考虑获得两种相关动物种属的非临床安全性信息；若不
210 可行，需提供不可行的科学合理的依据。在某些情况下，基
211 于品种的特点和对同类品种已有的安全性认识，一种动物种
212 属的毒理学试验可能也是能接受的，但是应提供科学合理性
213 依据。动物种属选择的考虑因素参考上节所述“动物种属/
214 模型选择”的建议。

215 通常在一般毒性试验开展前，应探索与人体相关的潜在
216 动物种属/模型，基于充分的科学合理的信息，来支持动物
217 种属的选择。

218 通常采用雌雄两种性别动物进行试验。若采用单性别进
219 行试验，应提供合理性依据。

220 2.2 分组和剂量设计

221 通常情况下，一般毒理学试验中的给药剂量应包括多个
222 剂量。合适的剂量间距，有助于评估毒性反应关系的陡峭程
223 度和 I 期临床剂量递增方案的设计。高剂量一般期望获得明
224 显毒性反应的相关信息，通常为药效学最高剂量的一定倍数
225 或拟推荐临床最高剂量的一定倍数。最高剂量的设置可能会
226 受到动物模型、给药部位容量/大小、给药途径和制剂最高
227 浓度等限制，可选择最大可行剂量作为最高剂量。

228 需结合处方组成及生产工艺，设置合适的对照组，以帮
229 助确定试验中发现的不良反应是否与给药相关。

230 2.3 给药方案

231 试验中的给药方案应最大程度地模拟临床拟用给药方
232 案，给药途径、给药频率和试验期限应能反映临床使用情况。
233 结合产品的预期存续特点和在动物中的药代动力学特征设
234 置合适的给药次数、给药频率和试验期限，并确保在试验期
235 限内动物暴露于受试物。

236 2.4 检测指标

237 对于在体内可能长期存续发挥作用的产品，建议一般毒
238 理学试验中设置多个剖检时间点，以评估可能的急性期反应
239 和长期存续导致的长期毒性或延迟毒性。除常规观察指标外，
240 还需结合产品特点 and 风险，选择合适的检测指标。对于系统
241 给药的干细胞产品，应关注异位组织形成的风险。当形成异
242 位组织时，应考虑其类型和发生率、解剖位置和起源。必要

243 时应采用免疫组化等技术手段对异位组织的细胞来源进行
244 分析评估。

245 3. 成瘤性和致瘤性试验

246 干细胞产品中残留的未分化细胞或转化可能会存在致
247 瘤性风险，干细胞产品的致瘤性是安全性评价的重点关注内
248 容，但是传统、标准的非临床致瘤性试验方法不适用于干细
249 胞产品，需采用成瘤性和致瘤性试验方法评估干细胞产品的
250 致瘤性。成瘤性和/或致瘤性试验应采用临床拟用产品进行
251 试验，不可采用动物源替代产品。

252 3.1 成瘤性 (Tumorigenicity) 风险

253 干细胞产品的成瘤性系指细胞接种动物后在注射部位
254 和 (或) 转移部位由接种细胞本身形成肿瘤的可能性，即接
255 种的细胞自身形成肿瘤的可能性。

256 干细胞产品的成瘤性风险包括 (但不限于)：终产品中
257 残留的未分化细胞具有较高的增殖和分化能力，在体内可能
258 具有形成肿瘤的风险；转基因、基因修饰、长时间体外培养
259 等操作可能会导致细胞的基因、表观遗传学改变，部分细胞
260 可能会转化成为肿瘤细胞的风险。

261 干细胞产品的成瘤性 (即接种的细胞自身形成肿瘤的可
262 能性) 风险大小取决于细胞的来源、表型、分化状态、增殖
263 能力、体外培养条件和操作程度以及注射部位和注射途径等。

264 多能干细胞 (如 iPSCs 和 ESCs) 与成体干细胞 (如 MSCs

265 和 HSCs) 在肿瘤形成的固有风险方面存在明显差异。正常的
266 成体干细胞通常没有固有的成瘤性, 但如果在体外培养过程
267 中发生转化, 它们在体内也有可能形成肿瘤。多能干细胞具
268 有形成畸胎瘤的固有特征, 当在敏感解剖部位 (例如中枢神
269 经系统) 形成畸胎瘤时, 会引起安全性担忧。未分化的多能
270 干细胞也可能产生恶性畸胎瘤。

271 3.2 致瘤性 (Oncogenicity) 风险

272 干细胞产品的致瘤性系指终产品通过临床拟用途径给
273 予受者 (受试者/患者) 后, 导致受者形成肿瘤的可能性, 即
274 终产品促使正常细胞转变为肿瘤细胞的可能性。

275 3.3 非临床评价策略 (阶段性要求及试验方法)

276 在开展首次临床试验前, 应基于干细胞产品的生物学特
277 性 (细胞成瘤的可能性)、体外操作情况 (培养传代次数及
278 基因修饰等)、细胞存续特点、临床拟用给药途径及产品
279 残留的多能干细胞的数量等因素, 评估干细胞产品的成瘤性
280 和/或致瘤性风险。

281 目前评价干细胞产品成瘤性的体外试验包括 (但不限
282 于): 核型分析 (用于评估遗传稳定性)、软琼脂克隆形成
283 试验 (用于检测转化细胞)、体外细胞生长分析试验 (用于
284 评估细胞的永生化能力/程度)、数字 PCR (用于检测未分化
285 的 iPSCs 或 ESCs) 等。

286 动物成瘤性和/或致瘤性试验是干细胞产品致癌性潜力

287 评估的重要内容,但是应认识到其在相关动物模型选择及临
288 床预测价值方面尚存在局限性。设计体内成瘤性和/或致瘤
289 性试验时,干细胞产品应能在选择的动物模型中存活足够长
290 的时间以评价肿瘤形成的潜力,因此试验中需伴随评估植入
291 细胞的存活情况。试验应设计合适的对照(如未分化细胞、
292 部分分化细胞或阳性对照和溶媒对照等)以确立实验系统的
293 敏感性和可靠性;根据所选择的动物模型肿瘤形成率背景数
294 据,设置合适的动物数量,确保阳性对照组肿瘤形成率相比
295 溶媒对照组具有统计学意义;应包含一个最大可行剂量;应
296 至少包含临床拟用给药途径,以确保可将细胞产品递送到临
297 床拟用靶部位;试验期限应足以观察到肿瘤形成。

298 对于成瘤性和/或致瘤性风险较低的成体干细胞产品,
299 通常应在首次临床试验前至少完成体外成瘤性评价;而对于
300 成瘤性/致瘤性风险较高的干细胞产品(例如多能干细胞产
301 品、其他分化程度较低的干细胞产品、药学和/或已有非临
302 床研究提示风险较高的产品等),在首次临床试验前,还应
303 完成临床给药途径的成瘤性试验;若成瘤性试验出现阳性结
304 果或者一般毒理学试验中发现受者来源的癌前病变时,首次
305 临床试验前还应完成临床给药途径的致瘤性试验。对于拟用
306 于非晚期肿瘤适应症且风险较低的干细胞产品,应在上市前
307 完成成瘤性和/或致瘤性试验。

308 当在动物成瘤性和/或致瘤性试验中观察到肿瘤发生时,

309 需进行肿瘤细胞的种属来源分析，以明确其来自于接种的干
310 细胞产品还是来自于受者。

311 《中国药典》和 WHO 推荐的适用于生物制品生产检定用
312 动物细胞基质的裸鼠皮下注射给药（若有合理依据，也可接
313 受其它敏感注射部位，如睾丸注射、肌腱注射、脊髓内注射
314 等）成瘤性试验方法，在评估干细胞产品的成瘤性和/或致
315 瘤性方面也可提供有价值的参考信息。

316 考虑到非临床评价方法在预测干细胞产品成瘤性和/或
317 致瘤性风险方面的局限性，需在临床试验中对受试者进行长
318 期随访，关注肿瘤形成风险。

319 4. 免疫毒性和免疫原性试验

320 干细胞产品需关注其诱导产生的免疫毒性，需采用合适
321 的方法开展免疫毒性研究。

322 在非临床研究阶段，干细胞产品的免疫原性研究可根据
323 产品的特性和风险评估考虑是否开展。如间充质干细胞通常
324 被认为免疫原性较低，非临床研究中可不开展免疫原性研究。
325 对于涉及基因修饰的干细胞产品，可能其表达的蛋白质与天
326 然产物相比结构发生了改变，或基因修饰产生了非预期的肽
327 /蛋白质等，需评估相应的免疫原性。

328 5. 生殖毒性试验

329 干细胞产品应根据产品的特性、作用机制、临床适应症
330 和临床拟用人群、一般毒理学试验中的发现、生物分布特征

331 等信息评估潜在的生殖和发育毒性风险。生殖毒性试验的研究
332 策略和风险评估可参考相关指导原则。

333 6. 遗传毒性试验

334 对于干细胞产品，通常不需要进行标准组合的遗传毒性
335 试验。如果终产品中的非细胞成分与 DNA 或其他遗传物质存
336 在直接的相互作用，需评估其遗传毒性风险，必要时开展试
337 验。对于涉及基因修饰的干细胞产品，需参考《基因修饰细
338 胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试行）》评估基因插
339 入突变或基因编辑脱靶导致的遗传毒性风险。

340 7. 制剂安全性试验

341 应根据干细胞产品的特点与临床应用情况考虑开展终
342 产品制剂的刺激性、溶血性试验。

343 8. 其他试验

344 目前，干细胞产品的细胞来源、生产工艺、适应症定位、
345 临床应用情况等方面存在较大的多样性，必要时，应基于产
346 品特点及风险考虑开展或追加其他试验。

347

348 参考文献

349 [1]NMPA.细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试
350 行）.2017年.

351 [2]NMPA.人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则
352 （试行）.2023.

- 353 [3]NMPA.基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则
354 (试行) .2021.
- 355 [4]ISSCR. ISSCR Guidelines for stem cell research and clinical
356 translation.2021.
- 357 [5]EMA. Reflection paper on stem cell-based medicinal
358 products.2011.
- 359 [6]ICH. M3(R2):Guidance on nonclinical safety studies for the
360 conduct of human clinical trials and marketing authorization
361 for pharmaceuticals.2009.
- 362 [7]ICH. S12:Nonclinical biodistribution considerations for
363 gene therapy products,2023.
- 364 [8]FDA. Preclinical assessment of investigational cellular and
365 gene therapy products.2013.
- 366 [9]EMA. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects
367 of medicinal products containing genetically modified
368 cells.2021.
- 369 [10] EMA.Guideline on human cell-based medicinal
370 products.2008.
- 371 [11] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》(2020 年
372 版) .2020.
- 373 [12] ICH. S5(R3):Detection of reproductive and
374 developmental toxicity for human pharmaceuticals. 2020.

375 [13] ICH.S6(R1):Preclinical safety evaluation of
376 biotechnology-derived pharmaceuticals.2011.

377 [14] WHO. Recommendations for the evaluation of animal cell
378 cultures as substrates for the manufacture of biological
379 medicinal products and for the characterization of cell
380 banks(R).2018.