

从技术审评角度看合成生物学

崔芳菲

摘要：2025 合成生物商业化工艺工程与厂房建设论坛于 3 月 30-31 日在南京国际博览中心召开。原某监管中心生物制品药学部高级审评员魏开坤博士发表了《从技术审评角度看合成生物学》的主题演讲，首次从监管科学视角系统解构合成生物技术在医药领域的开发逻辑与合规路径。《流程工业》制药工艺与装备全媒体平台独家专访魏开坤博士，深度剖析了生物医药创新与监管科学的协同进化路径。

关键词：技术审评；生物制品；合成生物



魏开坤 原某监管中心生物制品药学部高级审评员

PHT 制药业：您曾审评过千余个生物制品案例，包括单抗、细胞治疗等。合成生物学产品（如工程菌/细胞生产的新型分子）与传统生物制品的审评逻辑有何本质差异？审评标准是否需要重构？

魏开坤博士：在我任职生物制品技术审评专家期间，所接触的最复杂生物医药产品以诱导多能干细胞（iPSC）衍生治疗产品和 CAR-T 细胞治疗产品为代表，尚未实际受理过严格意义上的合成生物学产品（基于重组技术的由工程菌生产的重组蛋白或细胞工厂

合成的生物活性物质暂不确定是否属于当下定义的合成生物学产品）。

从现有审评框架分析，合成生物学制品（SYN-BIO）与传统生物制品的审评学逻辑具有显著延续性，其审评体系仍遵循生物制品评价的共性原则：即药品监管的关注核心始终聚焦于候选产品的安全性、有效性及质量可控性这一根本逻辑并未发生实质性改变。国际药品监管机构联盟（ICH）相关指导原则确立的“质量源于设计”（QbD）理念和风险管控策略，在合成生物学产品的审评中仍将作为基础性技术准则。

PHT 制药业：合成生物学产品的工艺复杂性与遗传稳定性风险更高。在药学审评（CMC）中，如何平衡“工艺执行灵活性”与“产品质量一致性”要求？能否以基因编辑细胞工厂为例说明关键质控点有哪些？

魏开坤博士：“工艺执行灵活性”与“产品质量一致性”的要求并不矛盾。在生物制品生产过程中，工艺参数动态调控能力与终产品关键质量属性（CQAs）的稳定性要求具有内在统一性。基于质量源于设计（QbD）理念建立的工艺设计空间（Design Space），允许在已验证的参数范围内实施工艺

优化，这种基于工艺表征研究（Process Characterization）建立的科学调整机制，符合 ICH Q8（药物开发）指南要求。临床证据学研究表明，通过临床前研究和临床试验数据的积累，已证实关键质量属性（CQAs）在既定标准范围内的波动不会显著影响产品的临床安全性和有效性（依据 FDA 2020 年工艺验证指南）。

当前生物技术产品谱系中，严格意义上的基因工程细胞工厂（如全基因组重编程的微生物底盘）尚未进入商业化阶段。但现行 CAR-T 细胞治疗产品作为经基因修饰的活细胞药物（living drug），其质量控制体系已形成行业共识：核心检测指标包括细胞活力（viability $\geq 70\%$ ）、细胞剂量（ $1^{-5} \times 10^8$ cells/dose）、CAR 阳性率（CAR+ cell percentage $\geq 20\%$ ）以及载体拷贝数（VCN ≤ 5 ）等关键质量属性（参照 FDA 2022 年细胞治疗产品指南）。这些质控要点的确立，充分体现了“质量可控性”原则在先进治疗产品（ATMPs）监管中的具体实施路径。

PHT 制药业：合成生物学常涉及非天然生物元件（如人工基因回路），其潜在脱靶效应、水平基因转移风险

尚无成熟评估模型。审评中如何制定“风险可接受”的边界？

魏开坤博士：在现行药品审评实践中，申报产品通常呈现较高的技术成熟度。就合成生物学领域而言，“非天然生物元件”特指通过理性设计构建的合成生物学元件（Synthetic Biological Parts），其典型代表包括人工基因回路（Artificial Genetic Circuits）等工程化遗传调控系统（参照 OECD 2021 年合成生物学定义）。自 1982 年重组人胰岛素获批上市以来，生物技术发展已

表 1 16 个不被 FDA 批准的品种（来源：生物药大时代）

时间	公司	药品	描述	适应症	拒绝原因
6 月 28 日	Rocket Pharmaceuticals	KRESLADI	基因疗法	严重白细胞粘附缺陷 -1	CMC 问题
6 月 26 日	第一三共	Patnitumab Deruxtecan (HER3-DXd)	HER3 ADC	非小细胞肺癌	第三方制造设施检查发现问题
6 月 25 日	艾伯维	ABBV-951	卡比多巴和左旋多巴两种前体药物的溶液	帕金森病	第三方供应商出现问题
5 月 17 日	江苏恒瑞 /HLB	卡瑞利珠单抗 + 甲磺酸阿帕替尼片	抗 PD-1 单克隆抗体 +VEGFR2 抑制剂	不可切除或转移性肝癌	(1) 由于“旅行限制”无法在审查周期内完成所有生物研究监测临床检查 (2)CMC 缺陷问题
5 月 14 日	Dynavax Technologies	Hephsay-B	重组蛋白疫苗	乙型肝炎	没有提供足够的数据支持对有效性或安全性的全面评估
4 月 22 日	Abeona Therapeutics	Prademagene zamikeracel	体外基因校正的自体细胞疗法	隐性营养不良性大疱性表皮松解症	要求提供治疗的有效信息以及满足额外的 CMC 要求
4 月 8 日	Supermus Pharmaceuticals	SPN-830	阿朴吗啡注射剂	帕金森	质量和设备问题
3 月 25 日	Regeneron	Odronextamab	CD3/CD20 双抗	复发性或转移性滤泡淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤	确证临床的人组状态问题
3 月 11 日	Viatrix/Mapi Pharma	GA Depot 40	长效注射型醋酸格拉默	复发性多发性硬化症	未说明
3 月 6 日	Vanda Pharmaceuticals	Hetioz	褪黑素受体激动剂	失眠症	发现了标签和上市后要求 / 保证之外的缺陷
2 月 27 日	Theratechnologies	Trogarzo	HIV-1 抑制剂	HIV	sBLA 不够完整
2 月 27 日	Minerva Neurosciences	Roluperidone	5-HT2A 受体和 α2 受体拮抗剂	精神分裂症的阴性症状	缺乏有效性证据、疗效数据，患者数量不足
2 月 23 日	Venatorx Pharmaceuticals/ Melinta Therapeutics	cefepime- taniborbactam	实验性静脉注射 β - 内酰胺 / β - 内酰胺酶抑制剂 (BL/BLI) 抗生素组合	尿路感染	要求提供额外的 CMC 以及有关药物、测试方法和生产工艺的相关数据
1 月 30 日	Defender Pharmaceuticals	DPI-386 鼻用凝胶	鼻内东莨菪碱凝胶	晕动病引起的恶心和呕吐	未说明
1 月 18 日	Satsuma Pharmaceuticals	STS101	二氢麦角胺鼻粉	急性偏头痛	CMC 问题
1 月 8 日	安斯泰来	zolbetuimab	CLDN18.2 单抗	局部晚期不可切除或转移性 HER2 阴性胃癌或胃食管交界处腺癌	第三方生产工厂未解决的缺陷

历经从天然生物元件利用（如原核表达系统）到合成生物学元件开发（如CRISPR-Cas9 基因编辑工具）的技术迭代。针对合成生物学产品的特殊性审评，监管机构并非简单回避脱靶效应（Off-target effects）和水平基因转移（HGT）等潜在风险，但需要申报企业提供扎实的研究，以降低和消除相关风险。

PHT 制药业：根据您接触的案例，合成生物学企业创业者应如何避免“重上游设计、轻生产工艺”的误区？能否分享典型反面教材？

魏开坤博士：在国际范围内，生物制品和其他大多数药品一样，往往在

首次人体试验和三期临床试验阶段失败。由于 CMC 问题导致审批未通过的情况，通常是因为工艺可控性和 GMP 等方面存在问题。

如表 1 所示：上述表格中所列的 16 个被 FDA 不批准的品种中，由于 CMC 原因和 GMP 设备相关原因的占了一半以上，说明生产工艺在监管眼中的重要性。有的产品也许在基础研究和临床研究做得还不错，但是无法证实质量可控，无法保证每一批上市产品如同临床样品医药安全有效，也是监管不能接受的。

PHT 制药业：若合成生物学推动“活体疗法”（如工程益生菌）成为主流，

现行以分子实体为核心的审评框架将面临哪些颠覆？您理想中的下一代监管体系需具备哪些特征？

魏开坤博士：实际上，合成生物学推动“活体疗法”（如工程益生菌）成为主流，这本身还是一个假设。在可预见的未来，以分子实体为核心的审评框架可能不会被颠覆，而是会吸收和利用现有框架的经验和教训，与时俱进地调整，以迎接新的、有利于人民健康的产品。这与我加入药审中心时的梦想一致。在我理想中的下一代监管体系中，它应具备以下特质：科学、公正公平、公开透明、自信担当，始终站在患者的角度，坚持为人民服务的宗旨。







注射用水的完美三重奏

全新的膜法注射用水工艺和智能监测确保有效、可持续和可靠性

注射用水可持续的解决方案。这就是 Osmotron/Loopo WFI 和 AQU@Sense MB 三件套组合。内置 Septron WFI 的三重膜过滤。极先进的膜工艺，结合 STERITRON 臭氧发生器、Bewades UV 灯和终端在线微生物监测装置 AQU@Sense MB 实现了智能消毒，超越欧盟药典和美国药典要求，保护环境健康并减少您的费用支出。这是对未来的投资。

bwt-pharma.com

广告