

美国基因编辑监管机制研究探讨

杨 渊 池 慧 聂子璐 高东平 杜然然

摘 要 基因编辑因其未来在治疗癌症、遗传性疾病和其他疾病方面的巨大潜力而受到科学界的广泛关注,近年来,以 CRISPR/Cas9 为代表的基因编辑技术为人类在基因编辑领域的研究掀起了新的高潮,在该领域已取得了突破性的研究进展。美国是基因编辑领域的技术强国,目前已建立起较完善的监管机制确保技术的健康、快速发展。本文旨在通过对美国基因编辑监管机制的构成和发展进行深入分析,为加快推进我国基因编辑监管机制的建立,加强对基因编辑的监管提供参考。

关键词 基因编辑 美国 监管机制 进展

中图分类号 R394

文献标识码 A

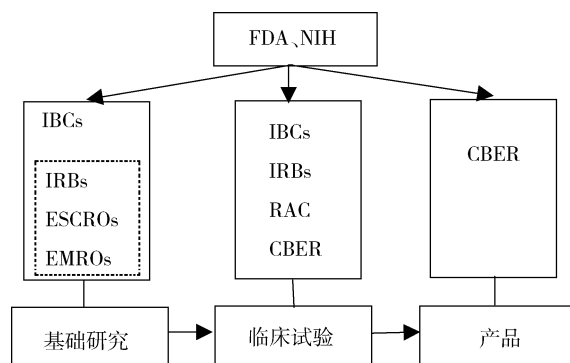
DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.004

基因组编辑是精准的对基因组(机体的一套完整的遗传材料)进行添加、删除和改变的新的有力工具^[1]。2011 年“基因编辑”被《自然》评选为年度方法,2015 年第 3 代 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术被《科学》杂志评为世界十大科学突破榜首,其对未来治疗癌症、罕见病、遗传性疾病等疑难疾病领域的巨大潜能引起了全球的高度关注。但基因编辑技术还存在技术的安全性和有效性,患者的受益和风险尚不能明确,更涉及到国家生物安全,及关于伦理和社会的激烈争议等问题,因此,对基因编辑的科学、有效监管是保障其健康发展的关键问题。

美国是人类基因组计划的发起国,也是目前在基因编辑技术领域最具代表性的技术强国之一。在美国相关法律法规的有力约束,政府组织和监管机构的协力配合下,确保了美国基因编辑研究一直在快速进步的节奏下健康发展,监管经验值得其他国家借鉴和参考。

一直以来,美国都高度重视对基因编辑相关研究的监管,并已形成较为完善的监管机制,管理系统的结构概况如图 1 所示。早在 1974 年,美国联邦政府指定美国国立卫生研究院(National Institute of Health,NIH)作为核糖体 DNA 研究的监督机构,并在 NIH 成立了重组 DNA 咨询委员会(Recombinant DNA Advisory Committee,RAC)。随着基因编辑技术的不断进步,监管机制也在进行变化和调整。2018 年 8

月 17 日,NIH 和美国食品和药品监督管理局(Food & Drug Administration,FDA)在美国联邦公报提出的变更中指出,将对现有基因治疗的监管体系进行去特殊化和简化^[2]。



目前在涉及人类细胞或组织研究的监管中,已经对人类配子和胚胎研究作出了特殊考虑,因此,相关的监管规定也将适用于基因组编辑的基础研究^[3]。总体来说,关于人类基因组编辑的实验室基础研究可以在美国地方、州和联邦各级现有的伦理规范和管理框架下得到有效管理。

目前在美国,基于胚胎开展的研究仍具有争议,使用活胚胎开展的研究在美国少数几个州是非法的。虽然在大多数州是允许的,但将胚胎暴露于风险的研究通常不会得到政府资金的资助。除非是从多能干细胞中产生的人类配子的基因组编辑研究,则不受监管胚胎研究的法律或资助政策的约束,但为了测试配子而制造受精卵的情况除外。此外,根据美国大多数州和联邦的法律规定,单细胞受精卵被当作胚胎看待,对其开展的基因编辑研究也受相应法律和资金资助的限制。

2. 监管机构和监管要点:基因编辑的基础研究主要由机构生物安全委员会(Institutional Biosafety Committee, IBCs)进行监管,以安全性为监管要点,对涉及重组 DNA 的研究进行生物安全审查,要求其符合 NIH 指南的生物安全规定,并评估对人类健康和环境的潜在风险^[4]。同时,还受美国《临床实验室改进修正案》下联邦质量保证条例的监督^[5]。如果使用的细胞其捐赠者的身份是可被识别的需要接受机构审查委员会(Institutional Review Board, IRBs)的监管,监管的要点是保护捐助者不受被识别的影响,并确保捐赠者的知情同意。

使用人类胚胎进行基础研究的法律外监督主要通过非政府组织来履行职责,例如 NAS/IOM 建立的胚胎干细胞研究监督委员会,或国际干细胞研究协会建立的胚胎研究监督委员会^[6,7]。此外,根据动物福利法,开展的临床前动物研究工作要受机构动物保护和使用委员会的监管^[8]。

二、临床试验的监管

1. 监管原则:使用体细胞基因编辑来治疗或预防疾病或失能相关的科学、技术和伦理问题仅涉及患者个人,其中的科学和技术问题如基因组编辑的脱靶,可通过不断改善其效率和准确性来解决。因此,对体细胞基因编辑人体临床试验的监管可以在美国已经建立的为人体临床试验研究,基因转移研究和现有的体细胞治疗临床试验而制定的监管框架下进行,主要对患者受益和风险的权衡进行评估。

对于生殖细胞基因编辑的临床试验,将导致下一

代遗传基因的变化,引起了对安全性、知情同意和潜在风险的更大关注,并涉及获取的公平性和对残疾人的潜在影响,因此在进行任何生殖基因编辑时都需要谨慎,但这种谨慎并不意味着禁止^[9]。即便如此,也只有在开展了充分的基础研究,满足适当的风险/利益标准,同时具有充分理由并受到严格监督的情况下,才可能被允许。在美国,政府仍将禁止开展生殖细胞基因编辑的人体临床试验^[10]。

2. 监管机构和监管要点:基因组编辑的临床试验,即涉及人类受试者的研究,未经 FDA 许可不得开始。FDA 掌握最终审批权,其他 3 个机构 IRBs、RAC 和 IBCs 都承担监管职责。

(1) IRBs:由美国卫生和公众服务部(Health and Human Services, HHS)和 FDA 对其进行监管,负责对所有人类对象研究的事前审查工作以及学术伦理审查制度的形成。IRBs 审核的要点是此项临床试验的风险和受益以及参与试验的受试者的招募方式,同时要确保受试者的自愿和知情同意。HHS《通用规则》第 45 章中 46 部分的内容和 FDA 人类受试者保护条例第 21 章中第 50 和 56 部分内容授权 IRBs 对该机构在所有地区开展的及机构所属的研究人员开展的人体临床试验进行监管,所有研究必须由 IRBs 审查。IRBs 具有对提交的人类受试者招募计划、知情同意文件以及试验的研究方案做批准、要求修改或拒绝批准的权利。IRBs 同时还负责对方案的修订过程进行监督,并通过跟踪试验的实时数据,随时叫停已经开始但发生严重不良反应的试验。

(2) RAC^[11]:RAC 于 1974 年在 NIH 的指导下建立,旨在应对当时科学界、公众和政府对于重组 DNA 技术潜在使用和滥用的风险以及已知和未知风险的担忧,由包括科学家、临床医生、伦理学家、生物安全专家、神学家和公共代表等在内的多元化代表组成委员会。RAC 的使命随着近年来技术的不断变革而发展,从最初关注操纵核酸的技术开展的研究扩大到对所有涵盖人类基因编辑技术和基因治疗方案的审查和讨论。RAC 的运行受《联邦咨询委员会法案》的监管,NIH 的科学政策办公室(Office of Science Policy, OSP)向其提供管理和支持服务,并委派一名 OSP 的员工担任 RAC 的联邦官员,对 RAC 召开的所有会议进行审批。RAC 的主要任务是起草和制定重组 DNA 研究的指南,适用于所有接受 NIH 资助的研究,其他由美国政府或私人机构资助的研究也会参考该指南。该指南虽不具有法律效力,但对规范美国在该领域的

研究起到了重要作用。最初,RAC 还负责审查所有由 NIH 资助开展的试验研究,并对 NIH 的批准决定提供最主要的审核意见。1990 年以后,FDA 全权接管对临床试验的审批,RAC 仅负责对试验方案的初审以及向 NIH 提供对临床试验实施和监管的建议。RAC 对基因编辑研究的评审会议记录将公布在 OSP 的网站上,以提高信息的透明度,促进公众对基因编辑领域的信任和信心。

(3) IBCs: IBCs 是对重组 DNA 研究进行监管的基石,其根据 NIH 的指导方针建立,专门审查涉及重组或合成核酸分子的研究^[12]。IBC 的监管职责主要是从生物安全的角度,对研究可能造成环境和公共健康影响进行风险评估,确保在 RAC 审查和 IRB 批准之前,没有受试者参与试验,试验方案已根据在 RAC 公众咨询审查环节中提出的问题进行修改和调整,开展试验的负责人能够遵守关于数据监测、数据报告和不良事件报告的规定。IBC 的成员由不少于 5 名来自基因编辑技术领域和生物安全领域的专家组成,并要求至少有 2 名专家来自于其他研究机构。

2018 年 8 月,联邦公报宣布将扩大 IBC 的职责,修订后 IBC 负责对人类基因编辑的研究进行地方性监管,对人类基因治疗方案的审查也将与“NIH 涉及重组或合成核酸分子的研究指南”(以下简称 NIH 指南)中其他研究的审查一致,同时相应地将 NIH 指南重点的调整到生物安全上^[13]。

(4) 生物制品评估和研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)^[14]: 无论研究的资金来源如何,在基因编辑产品进入临床试验之前,都需要向 FDA 提交试验性新药 (investigational new drug, INDs) 申请^[15]。基因治疗的 INDs 申请由隶属于 CBER 的组织 and 先进治疗办公室 (Office of Tissues and Advanced Therapies, OTAT) 进行监管。在对试验方案进行 INDs 审查的过程中,OTAT 会参考之前 IRBs、RAC 和 IBCs 的审查结果及在公开研讨会中的意见等。但与 RAC 审查不同,INDs 申请的审查过程是不对公众开放的。

为确保提交试验性新药申请的试验方案能更好地符合监管要求,FDA 会鼓励研究机构先召开一个预评审会议,对提交审批的产品和即将开展试验的方案设计进行深入的了解和讨论^[16]。在正式提交 INDs 申请之前,研究人员应根据预评审会议中提出的相关意见对试验方案进行调整。同时,根据联邦法

规要求,临床试验的信息必须发布在美国临床试验数据库网站上。

三、基因治疗产品的监管

1. 监管原则: 2018 年 7 月,FDA 提出对基因编辑产品的监管将采取分类监管的原则,根据适用于各个类型产品的立法标准,维持以产品为中心、以科学为基础的监管政策,同时遵循美国政府总体的政策原则。基因编辑产品将分为 3 个类别监管,分别是基于体细胞编辑的人类医学产品、基因编辑植物衍生食品和动物衍生食品。对“基于体细胞编辑的人类医学产品”,FDA 将在现有对生物制品监管的框架下进行调控,“基因编辑”在这里指不可遗传的体细胞基因治疗,不包括可遗传的种系基因治疗的情况。

2. 监管机构和监管要点: FDA 是美国基因编辑监管最主要的机构,其下设的 CBER 是对基因治疗产品进行审批的核心部门。CBER 在美国《公共卫生服务法》和《联邦食品药品化妆品法》等法规的授权下,负责对细胞治疗产品、人类基因治疗产品以及与细胞和基因治疗相关的某些设备进行严格监管,并发布生物制品的安全信息,促进公众安全合理地使用生物制品。根据美国《公共健康服务法》的规定,基因治疗产品上市许可与人用新药的批准过程相似。

在基因治疗产品上市前,必须获得生物制品许可申请 (biologics license application, BLA) 的批准^[17]。BLA 审批的要点是生产信息、使用标识以及临床前和临床研究的结果,负责 BLA 审批的咨询委员会由具有医学和科学的专家、伦理学家、行业代表和受试者代表组成。

在基因治疗产品获得许可后,CBER 要求所有上市销售的产品都必须符合 BLA 批准时对产品安全、纯度和效能的要求,此外,基因治疗产品的一致性测试和生产过程控制还必须符合 FDA《现行药品生产质量管理规范》和生物制剂生产标准的要求。在上市销售前,CBER 还将要求对产品进行效能测试,生产商在完成测试,确保其符合许可标准前,不得放行任何批次的产品^[18]。

在基因治疗产品批准上市后,CBER 还会持续监管产品的安全性和稳定性。因为基因治疗产品是新技术的产物,因此可能会为患者带来未知和不可预测的风险,产生延迟的不良反应。CBER 要求生产商在发生意外事件的 45 天内,通过生物制品偏差报告系统向 FDA 报告具体情况,并在规定的时间框架内解决产品问题。如果产品出现严重问题,生产商可能需

要召回产品甚至停产。

四、展 望

1. 加快推进我国的基因编辑立法:目前,我国的基因编辑技术发展迅速,但技术的研究和应用仍然处于一个相对无序的状态,虽然已对技术应用所涉及的一些伦理问题进行了研究和讨论,但在监管和伦理的立法方面依然存在大量空白。建议我国加快对人类基因编辑进行立法规制,制定专门的《人类基因编辑法》,构建起“对技术有效监管、对创新安全促进”的法律保护体系,推进基因编辑技术的健康发展。

2. 科学界定监管机构职责,构筑立体监管体系:考虑成立政府主管下的“人类基因编辑管理委员会”,负责对基因编辑研究注册、实施和监管的统一部署,政府部门掌握基因编辑研究的唯一审批权。同时,借鉴美国 NIH 下设“重组 DNA 咨询委员会”的做法,考虑建立依托于国家医学科研机构(如中国医学科学院)的人类基因编辑咨询委员会,协同“人类基因编辑管理委员会”负责制定基因编辑研究指南,对基因编辑的基础和临床研究进行审查和召集公开讨论,并向政府主管部门提供决策建议;国内开展基因编辑研究的主要机构应设立“机构生物安全委员会”,负责机构/地方层面的监管工作,包括事前审查、风险评估、不良反应监测等;重视机构审查委员会的作用,并对其进行定期的评估和考核。此外,发挥国家卫生与健康委员会已有的“临床研究登记备案系统”的作用,对国内开展的基因编辑研究进行登记备案,确保信息的公开透明。

3. 建立有效的公众对话机制,促进决策的透明度和合理性:公众的投入和参与是影响科学进步的重要因素,也是对新兴技术进行管理和监督的重要部分。对于体细胞基因组编辑,应该在考虑是否批准疾病或失能的治疗或预防的临床试验前开展透明和包容的公共讨论;对于可遗传的生殖系编辑,公众的广泛参与以及对社会受益和风险的不断评估,是批准临床试验特别关键的条件。

目前,中国科学的公众参与更多是单向的科学普及,公众可以获得相应的科学知识,但是却缺少对科学的信任。因此,非常需要推进科学界与公众的对话,科学家向公众清楚地表述其研究目的,可能的受益和风险管理,让大众正确地了解基因编辑技术。可以通过公众参与到监管过程,召开公开讨论会征求公众意见等方式,建立起科学家、政策制定者、伦理审查专家、公众(患者)等共同参与监管的机制,并尽可能

公开相关的会议记录,促进决策的透明度和合理性。

参考文献

- 1 邱仁宗. 人类基因编辑:科学、伦理学和治理[J]. 医学与哲学, 2017,38(572):91-93
- 2 National Institutes of Health, HHS. National Institutes of Health (NIH) Office of Science Policy (OSP) Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Research: Proposed Changes to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (NIH Guidelines) [EB/OL]. (2018-08-17) [2018-12-02]. <https://www.federalregister.gov/documents/2018/08/17/2018-17760/national-institutes-of-health-nih-office-of-science-policy-osp-recombinant-or-synthetic-nucleic-acid>
- 3 NIH. Biosafety and Recombinant DNA Policy [EB/OL]. (2018-08-10) [2018-12-02] <https://osp.od.nih.gov/biotechnology/biosafety-and-recombinant-dna-activities/>
- 4 NIH. Biosafety Considerations for Research with Lentiviral Vectors [EB/OL]. (2017-07-10) [2018-12-02]. https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2014/01/Lenti_Containment_Guidance_0.pdf
- 5 Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [EB/OL]. (2018-09-19) [2018-12-02]. <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index.html?redirect=/CLIA>
- 6 IOM (Institute of Medicine). Guidelines for human embryonic stem cell research (Vol. 23) [M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2005
- 7 ISSCR. Guidelines for stem cell research and clinical translation [EB/OL]. (2016-05-12) [2018-12-02]. <http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf?sfvrsn=2>
- 8 NIH Office of Laboratory Animal Welfare. PHS Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals [EB/OL]. (2015) [2018-12-02]. <https://olaw.nih.gov/policies-laws/phs-policy.htm#PublicHealthServicePolicyonHumaneCareandUseofLaboratory>
- 9 Richard O. Hynes¹, Barry S. Collier, MD, *et al.* Toward responsible human genome editing[J]. JAMA, 2017, 317(18):1829-1830
- 10 U. S. Government Publishing Office. Consolidated appropriations act of 2016, PUBLIC LAW 114-113 [EB/OL]. (2015) [2018-12-02]. <https://www.congress.gov/114/plaws/publ113/PLAW-114publ113.pdf>
- 11 NIH. Recombinant DNA advisory committee [EB/OL]. (2017-06-30) [2018-12-02]. http://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/RAC_Charter_2017_508.pdf
- 12 NIH. Institutional Biosafety Committees [EB/OL]. (2018-12-02) [2018-12-02]. https://ibc-rms.od.nih.gov/Contents/IBC_HOME.aspx
- 13 NIH. NIH guidelines for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules (NIH guidelines) [EB/OL]. (2016-04-01) [2018-12-02]. https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2013/06/NIH_Guidelines.pdf

(转第4页)