·新药注册与审评技术·

免疫细胞治疗产品新药临床试验申请药学研究的一般考虑

陈　超,徐慧楠,潘　静,沈　波*
(国家药品监督管理局药品审评检查大湾区分中心,深圳 518017)

[摘要]　免疫细胞治疗产品已在部分肿瘤治疗中取得了良好的疗效。本文简述了我国免疫细胞治疗产品申报情况,并结合此类产品在临床试验申报资料中的药学问题和在沟通交流中的常见问题,参考国内外相关法规和技术指导原则等,重点从生产用原材料(生产用细胞、体外修饰系统、其他生产用原材料)、生产工艺、质量研究与控制方面举例说明了免疫细胞治疗产品新药临床试验申请药学研究的一般考虑,以期为此类产品的研发和申报提供一定参考,促进其临床转化。

[关键词]　免疫细胞治疗产品;新药临床试验申请;生产用原材料;生产工艺;质量研究与控制
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)11－1145－07

General considerations for the CMC research of immune cell therapy products during the investigational new drug

CHEN Chao, XU Hui-nan, PAN Jing, SHEN Bo*
(*Greater Bay Area Center for Drug Evaluation and Inspection of National Medical Products Administration*, *Shenzhen* 518017, *China*)

[**Abstract**]　Immune cell therapy products have demonstrated favorable therapeutic outcomes in the treatment of certain tumors. This article briefly descibes the application status of immune cell therapy products in China. By combining the pharmaceutical issues in investigational new drug (IND) applications and the common issues in regulatory communications for such products, and with reference to relevant domestic and international regulations as well as technical guidelines, it exemplifies the general considerations for pharmaceutical research in IND applicaitons of immune cell therapy products, focusing mainly on raw materials for production (cells for production, *in vitro* modification systems, and other raw materials for production), manufacturing processes, and quality research and control, in order to provide a reference for the research, development, and application of such products and to promote their clinical translation.

[**Key words**]　immune cell therapy products; investigational new drug; raw materials; production processes; quality research and control

近年来,随着生物技术的发展,免疫细胞治疗产品获得了突破性进展,为一些严重及难治性疾病提供了新的治疗手段。目前,全球范围内已有多款、多种类型的免疫细胞治疗产品获批上市,如嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells,CAR-T)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes,TIL)和T细胞受体工程化T细胞(T cell receptor-engineered T cells,TCR-T)等。在我国,免疫细胞治疗产品新药临床研究申请(investigational new drug,IND)数量不断增加,免疫细胞治疗产品的类型呈现多样化,不同类型产品安全性风险不同,同类产品生产工艺不同安全性风险可能存在差异,同时产品设计的复杂性可能会增加安全性风险。本文

[作者简介]　陈超,男,中级工程师,主要从事生物制品药学审评工作。E-mail:chenchao@gbacdei.org.cn。
[通讯作者]　*沈波,男,主管药师,主要从事药学审评和注册核查工作。E-mail:13922266180@126.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.11.004

结合此类产品在临床试验申报资料中的药学问题和在沟通交流中的常见问题,参考国内外相关法规和技术指导原则等,从生产用原材料、生产工艺、质量研究与控制方面进行了举例分析,以期为此类产品的研发和申报提供一定的参考。

1 我国免疫细胞治疗产品申报情况概述

为支持免疫细胞治疗产品的研发和申报,国家药品监督管理局及药品审评中心陆续发布了多个相关指导原则和文件,包括《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》(2017 年 12 月)、《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》(2018 年 3 月)、《细胞治疗产品申报临床试验药学研究问题与解答(第一期)》(2019 年 10 月)、《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》(2022 年 5 月)、《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则(试行)》(2022 年 5 月)、《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答(2023 年 11 月)》和《可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求》(2024 年 10 月)等,这为此类产品的研发和申报起到了显著的指导和促进作用。

目前,我国申报临床试验的免疫细胞治疗产品主要分为 2 类:经过体外基因修饰的免疫细胞和非基因修饰的免疫细胞,主要包括 CAR-T、TCR-T、嵌合性 NK 细胞(CAR-NK)、TIL、自然杀伤细胞(natural killer cells,NK)、树突状细胞(dendritic cells,DC)等产品。统计数据显示,免疫细胞治疗产品 IND 申报中,CAR-T 产品的申报数量最多[1]。同时,产品的类型不断丰富多样化,已有通用型 CAR-T、双靶点 CAR-T、人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells,hiPSC)衍生的免疫细胞等进入临床试验。截至 2025 年 8 月,我国有 7 款自体 CAR-T 细胞治疗产品获批上市。

2 药学研究的一般考虑

免疫细胞治疗产品是活的药物,其类型多样,生产用细胞一般来源于人体供者(自体或同种异体),生产用原材料较多,体外操作差异较大,生产工艺中无病毒去除/灭活、除菌/灭菌步骤,质量研究与控制有一定特殊性。同其他创新药一样,免疫细胞治疗产品的研发具有阶段性、渐进性特点,IND 阶段需重点研究和评价与药物安全性相关的问题来保障试验参与者的安全。不同类型产品安全性风险不同,同类产品工艺不同安全性风险也可能存在差异。因此,申请人需基于产品的自身特点,可参考 ICH Q9(R1)进行综合风险评估,对风险因素进行识别、分析和评估,并根据风险评估结果制定相应的风险控制措施。

2.1 生产用原材料方面

免疫细胞治疗产品的生产用原材料来源多样且存在不同程度的风险,它直接关系到免疫细胞终产品的安全性、有效性和质量可控性,申请人需关注生产用原材料的外源因子引入或传播风险、成瘤性或致瘤性风险、免疫原性风险及其他可能导致安全性风险的杂质残留(如基因修饰系统、抗生素)等。

2.1.1 生产用细胞 免疫细胞治疗产品的生产用细胞与表达单克隆抗体的重组中国仓鼠卵巢(CHO)细胞有着明显的差异。重组 CHO 细胞是经过开发、深入研究的具有良好表征的细胞株,细胞是表达系统;而免疫细胞治疗产品的生产用细胞一般为自体细胞或同种异体细胞,它存在固有的可变性,且细胞是产品。为保障产品质量以及生产环境和操作人员的生物安全性,应基于风险及临床使用需求,建立合理的供者筛查程序和标准,筛查时应尽量收集供者的相关特征,包括但不限于年龄、性别、既往已知的用药情况和辐射暴露、疫区停留情况、既往病史、家族史、病原微生物筛查信息、人类白细胞抗原(human leucocyte antigen,HLA)分型信息、血型、血常规检测等[2]。供者筛查标准因产品特点而异,需区别自体供者和同种异体供者的风险差异[3],合理设定且能控制相应风险。对于自体来源的细胞,病原体筛查可预防生产过程和产品使用中因样品可能携带的病原体对操作人员和环境的污染,以及不同患者细胞之间的交叉污染。对于同种异体来源的细胞,供者筛查标准的设立可保护患者避免因供者材料携带病原体、存在遗传变异等受到非预期损害。供者病原微生物检测,应说明检测项目的质量标准、检测结果、检测方法及试剂盒相关信息等,建议优先采用经监管机构批准的试剂盒并关注其适用性,人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和梅毒螺旋体等应采用血源筛查试剂盒进行检测。除上述病原体外,根据产品实际情况,还可增加相应的检测项目,如 T 细胞治疗产品的供者建议增加人巨细胞病毒、人疱疹病毒 4 型、人类嗜 T 淋巴细胞病毒的筛查[2],TIL 产品可根据肿瘤瘤种及感染风险等合理增加相应的检测项目。同种异体供者病原微生物检测时需考虑窗口期对检测结果的影响。同种异体来源的产品建议关注组织排异方面的风险,如说明血

型、供者与受者的主要组织相容性抗原(Ⅰ类和/或Ⅱ类 HLA)的匹配标准等。因此,IND 申报时建议提供供者筛查的详细信息。

IND 申报时建议提供供者细胞/组织的采集、储存和运输条件,建议对采集的供者细胞/组织开展微生物安全性检测、对供者细胞进行细胞类型和数量检测等。由于供者个体差异、采集机构等不同,鼓励对供者细胞/组织的采集、储存条件、运输温度和时长等进行相应的研究,结合产品生产工艺研究情况制定相应操作规范。申请人要加强主体责任意识,加强生产全链条的管理,确保产品从供者到受者全过程的可追溯性。

对于 hiPSC 衍生的免疫细胞治疗产品,IND 申报时建议提供细胞重编程、单克隆筛选、hiPSC 建库、hiPSC 基因修饰和基因修饰的 hiPSC 建库(如适用)、细胞库检定以及传代稳定性研究等资料。其中 hiPSC 流程一般为供者筛查、供者材料的获取和前处理、细胞重编程、单克隆筛选获得合适细胞株、细胞扩增培养建立细胞库[4]。供者筛查标准同上述要求,需特别关注供者材料的遗传变异。建议结合先进的分析检测技术对同种异体供者进行致病基因方面的检测,充分评估受者被引入疾病的潜在风险[3]。重编程起始材料有脐带血单个核细胞、外周血单个核细胞、皮肤成纤维细胞等。不同组织来源的供者材料进行重编程时,重编程效率、遗传变异情况存在差异,且起始供者材料的表观遗传记忆可能会影响 hiPSC 的谱系分化倾向,建议在研究应用之前仔细考虑 hiPSC 的细胞来源[5-6]。供者细胞经转录因子介导的重编程或小分子化合物诱导重编程等逆向分化为 hiPSC[7]。细胞重编程后,由于不同 hiPSC 克隆之间存在异质性,建议进行单克隆筛选,对单克隆的细胞形态、生长特性、多能性、诱导分化能力、细胞遗传和表观遗传稳定性、重编程载体残留(如适用)等进行考察,并结合传代稳定性研究筛选出合适的单克隆细胞株。如 hiPSC 在诱导分化前进行基因修饰,需在基因修饰后进行单克隆筛选并建立细胞库[3]。hiPSC 细胞库检定内容一般包括细胞形态、鉴别、活性、标志物,细胞干性/多能性(如多能性基因 *OCT4*、*SOX2*、*NANOG* 等检测,三胚层方向的分化标志物检测、畸胎瘤试验)、分化潜能,微生物学安全性、无重编程载体残留(如适用)、遗传稳定性(染色体稳定性如核型或数字核型分析、全基因组测序、全外显子测序)和表观遗传学研究等;经基因修饰的 hiPSC 细胞库,需结合全基因组测序等方法进行细胞库基因组稳定性评估,并对细胞库进行修饰基因的功能验证和安全性分析[3,8-9]。传代稳定性研究中,建议重点评估遗传稳定性、多能性、目的细胞分化能力等,以支持 hiPSC 细胞库细胞经传代扩增一定代次后仍可定向分化为目的细胞。

2.1.2 体外修饰系统 对于经体外修饰系统操作的免疫细胞治疗产品,修饰系统是关键原材料,它直接影响到免疫细胞终产品的安全性和有效性,需识别和控制相关风险。对于采用慢病毒载体或 γ-逆转录病毒载体进行修饰的,IND 申报时需明确目的基因的核苷酸序列及其分子设计,说明其筛选过程或来源是否经过改造,如进行了改造,建议提供改造依据及必要的研究验证。质粒构建时建议避免使用 β-内酰胺类抗生素抗性基因,最大限度地防止抗性基因序列插入病毒载体基因组中。如使用土拨鼠肝炎病毒转录后调控元件,建议在不影响元件正常功能的情况下对其进行安全性改构。如存在多个 CAR 在单个药物上表达时,CAR 结构设计建议关注基因重组的风险。构建好的质粒应进行全基因测序并与理论序列比对,确保测序结果与理论序列一致。为降低复制型病毒产生的风险,应说明载体设计方面采取的安全措施。产品开发过程中如建有菌种库和/或细胞库,IND 阶段建议参照现行《中华人民共和国药典》中“生物制品生产检定用菌毒种管理及质量控制”和“生物制品生产用动物细胞基质制备及质量控制”的要求进行检定,同时开展初步的传代稳定性研究。通过单克隆筛选获得稳定产生病毒载体细胞株并建立细胞库的,细胞库需开展复制型病毒检测,传代稳定性建议关注不同代次产毒细胞中插入基因片段的遗传稳定性以及病毒载体的产量和质量等。对于采用基因编辑系统进行修饰的,IND 申报时建议对靶向序列、目的基因序列(如有)和基因编辑用酶等的序列和比例进行优化。通过特定细胞中的基因编辑效果确认基因编辑用酶和靶向序列的特异性,筛选最佳的靶向结合序列(如 sgRNA 序列),并采取措施降低基因脱靶、插入突变的概率及对目的细胞基因组稳定性的不良影响[10]。对于采用单克隆抗体进行修饰的,IND 申报时建议提供上游构建、细胞库或菌种库的建立与检定、生产工艺、质量研究与控制及稳定性研究等资料,建议关注该抗体生产用原材料中有无动物源/人源成分,细胞库或菌种库应无外源因子污染,如采用重组 CHO 细胞

等真核细胞表达生产单克隆抗体,其生产工艺中应包含病毒灭活/去除有效工艺步骤。由于体外修饰系统类型多样,且技术发展迅速,建议基于修饰系统类型和应用情形,通过风险分析选择合适的风险控制策略。

2.1.3 其他生产用原材料 细胞的采集、分选、培养以及对细胞进行基因修饰过程中还需要使用多种材料,如培养基、酶、抗体、细胞因子、血清、抗生素、磁珠、其他化学品或固体支持物(如凝胶基质)等,这些材料的使用可能会影响免疫细胞治疗产品的质量。其风险评估内容包括原材料的来源、组分、功能、使用阶段、质量控制等,需要具备的相关文件包括来源证明、检验报告书(certificate of analysis,COA)、说明书、无可传播性海绵体脑炎/牛海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathy/bovine spongiform encephalopathy,TSE/BSE)声明等,以证明其符合使用要求,适用于其预期用途。基于风险情况,其生产过程可参照《药品生产质量管理规范》(good manufacturing practice,GMP)的相关原则或要求。生产过程中如需使用抗原,需满足来源清楚、风险和质量可控的要求。重组表达或合成的抗原需明确选择依据、抗原的序列、生产工艺相关的风险因素和质量控制,明确抗原的杂质控制(包括外源病毒因子等)情况。肿瘤细胞裂解物抗原需关注生产工艺的稳定性和质量相关风险,如成瘤性或外源因子污染等。需充分评估免疫细胞治疗产品中抗原残留可能引起的免疫相关风险。生产过程中尽量避免使用具有潜在致敏性的材料,如 β-内酰胺类抗生素(如青霉素)等。尽量避免使用动物源原材料,如动物血清、动物来源的蛋白质,尽可能使用成分明确的非动物源性材料替代。如果必须使用人源/动物源物料或含有人源/动物源性成分的物料,需要开展相应的研究证明其使用的必要性和合理性,根据原材料的物种来源、生产地区、生产工艺和生产商 COA 等建立合理的内控标准,评估 TSE/BSE 安全性风险,并对其残留量进行检测及开展安全性风险评估。严禁使用疫区来源的动物血清/血浆,不得使用未经过安全性验证的血清/血浆。如生产过程使用自体血清或自体血浆,需初步开展血清/血浆的生产工艺、质量、稳定性、包装、贮存等方面的研究。生产过程中尽量避免非药用异体人血源性材料的使用,如确需使用,需要基于风险,可以参考血液制品的相关要求,开展外源因子污染、有效性和批间一致性等方面的研究,并结合生产商放行检测标准制定合理的内控标准[2]。

2.2 生产工艺方面

免疫细胞治疗产品是“活”的,其生产工艺中无病毒清除、除菌/灭菌步骤,同一类型或不同类型免疫细胞治疗产品制备工艺的复杂程度可能存在差异,生产工艺中通常存在“开放式”操作。国家药品监督管理局药品审评中心于 2019 年 10 月发布的《细胞治疗产品申报临床试验药学研究问题与解答(第一期)》[11]指出,人体临床试验用病毒、细胞均需在符合药品 GMP 条件下生产。生产中使用的质粒视具体使用情况具体分析,如果质粒是直接用于人体细胞体外基因编辑操作的载体,建议在 GMP 条件下生产。国家药品监督管理局食品药品审核查验中心于 2022 年 10 月发布的《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》[12]指出,直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予其特定功能的材料(如病毒、质粒、RNA、抗原肽、抗原蛋白、蛋白质-RNA 复合物等)的生产、检验和放行等过程应符合《药品生产质量管理规范》及其相关附录的要求。免疫细胞临床试验用样品生产时,自生产厂收到供者材料,其后续操作需符合 GMP 条件,需特别关注产品生产全过程污染、交叉污染或混淆风险。

申报临床试验时,生产工艺需经过实验室工艺至临床试验用工艺的转化研究评估,确定与临床试验阶段相适应的生产工艺的步骤、参数以及生产过程控制措施等,支持工艺的合理性和稳定性,能够满足临床试验用样品的产能需求,保证产品的安全性和质量可控性[2]。需说明药理毒理批与临床试验批的生产工艺是否一致,若两者工艺存在差异,需说明差异内容,并结合产品质量研究进行分析和评估。对于生产过程控制,建议根据产品具体情况、工艺特点评估风险,选择客观、科学的过程控制参数和检测方法,以及在适当的工艺步骤进行无菌、支原体等检测。《中华人民共和国药典》2025 年版“9201 药品微生物检验替代方法验证指导原则”中,当微生物检验替代方法用于生产过程的质量控制时,其结果与经典方法相比某些参数如准确度等可能存在差异,但二者应具有明确的相关性。如采用慢病毒载体或 γ 逆转录病毒载体作为体外基因修饰工具来制备基因修饰的免疫细胞产品,建议对病毒载体收获上清液和生产终末细胞均采用敏感的指示细胞培养法进行复制型慢病毒(replication competent lentivirus,RCL)或复制型逆转录病毒(replication compe-

tent retrovirus,RCR)检测,以尽可能降低病毒载体阶段 RCL 或 RCR 的污染风险,具体可参考《可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求》《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则(试行)》等[10,13]。

生产工艺开发时,鼓励按照"质量源于设计"的理念开发产品,申请人可根据产品自身特点,通过工艺开发和加强过程控制,生产出具有所需质量属性的产品。随着对产品认知的深入,逐步优化生产工艺。由于患者或供体的差异性,细胞起始材料通常是 CAR-T 细胞质量和功能批次间差异的主要来源。自体 CAR-T 细胞生产失败会严重影响患者的治疗。有文献研究了靶向 CD19 的自体 CAR-T 细胞生产失败的风险因素,经详细分析后发现,在单采前 6 个月内使用苯达莫司汀是唯一与生产失败风险相关的变量[14]。hiPSC 定向分化为特定的免疫细胞时,以目标细胞的关键质量属性为目标,来确定生产过程的关键参数。例如:为实现 hiPSC-NK 细胞产品的规模化生产以满足临床需求,需对诱导、分化、激活和扩增过程进行工艺开发,并严格控制,以确保 hiPSC 衍生的 NK 细胞制造过程的一致性和可重复性。

2.3 质量研究与控制方面

免疫细胞治疗产品种类较多、生产工艺差异较大,需结合产品的生产工艺和产品特点开展质量研究、制定合理的质量标准。IND 申报阶段建议采用代表性样品开展质量研究,如非临床研究批次、临床试验批次或生产过程中间样品,应重点关注药理毒理批与临床试验批的质量可比性,如存在差异,需对差异进行分析和评估。此外,也应重点关注安全性相关项目,并进行风险评估和控制。

对于经体外修饰系统操作的免疫细胞治疗产品,建议在申报资料中明确修饰系统批次与免疫细胞治疗产品批次的对应关系,这有利于产品质量的总体评价。体外修饰系统如病毒载体、非病毒载体等是制备免疫细胞治疗产品的关键性物料,其质量直接关系到细胞终产品的安全性、有效性和质量可控性,同时自体来源细胞产品如自体 CAR-T 产品的生产用细胞具有不可替代性,因此体外修饰系统质量研究与安全控制的充分性可在一定程度上降低细胞终产品的风险,提高产品的制备成功率。在质粒质量研究与控制中,除微生物安全和工艺相关杂质外,质粒全基因测序结果应与理论序列完全一致,关注 A260/A280、超螺旋比例等。采用慢病毒载体或 γ 逆转录病毒载体作为体外基因修饰工具的,其质量研究时,目的基因及调控元件测定序列应与理论序列完全一致,同时建议对病毒载体进行全基因组测序分析,如发生基因突变,建议说明突变位点,结合突变情况分析、评估突变位点是否影响病毒载体的功能以及安全性和有效性。慢病毒载体生产中常使用的 HEK-293T 细胞携带具有潜在致癌风险的 *E1A* 基因序列、*SV40* 大 *T* 抗原基因序列,建议除进行宿主细胞 DNA 残留量控制外,还应对 *E1A* 基因序列、*SV40* 大 *T* 抗原基因序列进行残留检测和控制。对于使用基因编辑工具酶的修饰系统,质量研究中建议持续关注对应细胞产品中修饰系统的残留情况,采用生物信息学工具分析靶细胞基因组结构变化、单点和小规模基因突变以及外源 DNA 在基因组中的插入位置、拷贝数等,监控基因编辑用酶在细胞内持续表达时间,考察脱靶效应及相应的安全性影响等[10]。免疫细胞治疗产品建议开展无菌、支原体、细菌内毒素、复制型病毒(如适用)、目的细胞比例、非目的细胞比例、载体拷贝数(如适用)、插入位点(如适用)、肿瘤细胞残留(如适用)、明显可见异物等研究,根据产品特点和生产过程中使用的原材料进行产品相关杂质和工艺相关杂质的研究,鼓励开展与产品体内预期功能相适应的生物学活性研究、细胞表型标志物的扩展研究等。通过代表性样品的质量研究,初步制定与临床试验阶段相适应的质量标准,特别是与安全性相关的检项。此外,对样品进行尽可能全面的检测有利于后续发生工艺变更时的可比性研究。

对于 hiPSC 衍生的免疫细胞产品,在重编程过程以及获得的 hiPSC 增殖过程中可能会发生遗传变异,其主要类型包括染色体非整倍性、亚染色体拷贝数变异和点突变;部分产生变异的 hiPSC 克隆可能在细胞传代培养过程中获得较大的生长优势,最终影响细胞药物的分化效率、临床治疗安全性和有效性[5]。建议联合多种遗传变异检测方法对供者材料,hiPSC 种子库、主细胞库和工作细胞库细胞,基因编辑的 hiPSC 种子库、主细胞库和工作细胞库细胞(如适用),传代稳定性研究的高代次细胞,以及免疫细胞终产品进行遗传稳定性检测、分析与评估[5,15-16]。常用的检测方法有染色体核型分析、全外显子测序、全基因组测序等。对于免疫细胞终产品中 hiPSC 残留检测,建议考虑开发灵敏的检测方法如微滴式数字聚合酶链式反应[17]、高效培养试验[18]等。

免疫细胞治疗产品的制剂形式有冷冻制剂和新鲜制剂。传统药典方法中无菌检查至少需要 14 d，支原体检查-培养法需要 28 d、指示细胞培养法的检测周期也较长。新鲜制剂由于有效期短，无菌检查、支原体检查的传统药典方法无法满足放行检测，建议综合考虑产品生产工艺、无菌保障水平、微生物污染风险、受试者获益与风险、检测方法原理等因素，开发无菌和支原体快速放行检测方法。如使用无菌、支原体快速放行检测，建议采用工艺过程控制与快速放行检测相结合的策略进行使用放行，同步对细胞终产品采用传统药典方法进行检测。需充分考虑相关风险，提前制定措施，当传统药典方法检测结果出现异常或不合格时，需启动相关风险适用的紧急预案。对于无菌、支原体快速放行检测方法，建议参照《中华人民共和国药典》“9201 药品微生物检验替代方法验证指导原则”“9406 细胞类制品微生物检查指导原则”开展方法验证或方法适用性试验。

流式细胞术已广泛应用于免疫细胞治疗产品的研发、生产过程控制和产品放行，如产品结构设计验证，供者初始材料表征，细胞鉴别、活率、纯度、CAR 阳性率检测等，并在产品创新、工艺开发和优化过程中发挥着重要作用。美国 FDA 在 CAR-T 产品开发考虑指南中[19]，对 IND 申报时流式细胞术提出了建议：提供流式细胞术方法描述，包括流式细胞抗体组和定义每个检测到的细胞群的门控策略。流式细胞抗体组中应包括活细胞/死细胞染色试剂。建议收集细胞终产品中相关细胞群的信息，包括不具有疗效的细胞群（如残留肿瘤细胞，如适用）。简要概述仪器的校准和质控（如使用的微球和校准运行的频率），以确保检测结果的准确性。提供检测对照，对照可能包括：用于计算补偿值的单染色补偿对照；用于确定荧光扩散和次要群体门控边界的荧光减一对照；用于识别非特异性结合的同型对照。在整个检测方法开发过程中，应建立每个对照的系统适用性标准。建议根据产品特点参考上述内容建立合适的流式细胞检测方法。

3 结语

目前，免疫细胞治疗领域持续快速发展，如通用型 CAR-T、Fast CAR-T、hiPSC 衍生的免疫细胞等，其适应证范围也逐步拓宽，从癌症治疗到自身免疫性疾病治疗（如系统性红斑狼疮、系统性硬化症和特发性炎性肌病等），为更多患者带来了希望。本文简述了我国免疫细胞治疗产品申报情况，并重点从生产用原材料、生产工艺、质量研究与控制方面举例说明了免疫细胞治疗产品 IND 阶段药学研究的关注点。IND 阶段需重点关注免疫细胞治疗产品的安全性相关问题，同时确保产品的功能或活性满足基本的适用要求。但鉴于其种类多、体外操作差异较大、工艺复杂多样，且无法进行病毒灭活/去除、除菌过滤等，建议申请人基于产品的生产工艺和自身特点，进行综合风险评估，对风险因素进行识别、分析和评估，并进行相应的控制。

当前由于体外 CAR-T 产品的生产成本高、工艺复杂和生产周期较长等原因，已有企业开发以慢病毒载体或脂质纳米粒等为体内递送系统的体内 CAR-T 产品，其药学研究的关注点会存在差异，建议加强与监管方的沟通交流，以期促进产品的临床转化。

[参 考 文 献]

[1] LIU YT, GE CH, CHEN XY, *et al*. Trends in the development of cellular and gene therapy in China[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(9): 656 - 657.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2022 - 05 - 26)[2025 - 09 - 01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0584963a84e01bb4d83022f559d22144.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2023 - 04 - 25)[2025 - 09 - 01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1dfacaa7804aca84d648edb83b10c40b.

[4] NOVOA JJ, WESTRA IM, STEENEVELD E, *et al*. Good Manufacturing Practice-compliant human induced pluripotent stem cells: from bench to putative clinical products[J]. *Cytotherapy*, 2024, 26(6): 556 - 566.

[5] POETSCH MS, STRANO A, GUAN KM. Human induced pluripotent stem cells: from cell origin, genomic stability, and epigenetic memory to translational medicine[J]. *Stem Cells*, 2022, 40(6): 546 - 555.

[6] MARTINS F, RIBEIRO MHL. Quality and regulatory requirements for the manufacture of master cell banks of clinical grade iPSCs: the EU and USA perspectives[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2025, 21(3): 645 - 679.

[7] ZHU F, NIE GJ. Cell reprogramming: methods, mechanisms and applications[J]. *Cell Regen*, 2025, 14(1): 12.

[8] MADRID M, LAKSHMIPATHY U, ZHANG XK, *et al*. Considerations for the development of iPSC-derived cell therapies: a review of key challenges by the JSRM-ISCT iPSC Committee[J]. *Cytotherapy*, 2024, 26(11): 1382 - 1399.

[9] SURESH BABU S, DUVVURU H, BAKER J, *et al*. Characterization of human induced pluripotent stems cells: Current approaches, challenges, and future solutions[J]. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2023, 37: e00784.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2022 - 05 - 26)[2025 - 09 - 01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6f14372f020446361601bb074a09410d.

[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 细胞治疗产品申报临床试验药学研究问题与解答（第一期）[EB/OL]. (2019 - 10 - 18)[2025 - 09 - 01]. https://www.cde.org.cn/main/news/

viewInfoCommon/ff0871b5e57c2fda50a2a794d3a463b8.
[12] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)[EB/OL]. (2022 - 10 - 28)[2025 - 09 - 01]. https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/14938.html.
[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求[EB/OL]. (2024 - 10 - 28)[2025 - 09 - 01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d42573adc1a7deaf58335bf56d052baf.
[14] DULOBDAS V, KIRKWOOD AA, SERPENTI F, *et al*. Risk factors for CAR T-cell manufacturing failure and patient outcomes in large B-cell lymphoma: a report from the UK National CAR T Panel[J]. *Blood Cancer J*, 2025, 15: 30.
[15] 张可华, 纳涛, 孟淑芳. 浅谈细胞产品开发用人诱导多能干细胞的建株要求[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(21): 2101 - 2108.
[16] BENVENISTY N, DRAPER JS, GOKHALE PJ, *et al*. A call to action for deciphering genetic variants in human pluripotent stem cells for cell therapy[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(4): 508 - 512.
[17] YASUDA S, BANDO K, HENRY MP, *et al*. Detection of residual pluripotent stem cells in cell therapy products utilizing droplet digital PCR: an international multisite evaluation study[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(10): 1001 - 1014.
[18] WATANABE T, YASUDA S, CHEN CL, *et al*. International evaluation study of a highly efficient culture assay for detection of residual human pluripotent stem cells in cell therapies[J]. *Regen Med*, 2023, 18(3): 219 - 227.
[19] FDA. Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products Guidance for Industry[EB/OL]. (2024)[2025 - 08 - 17]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products.

编辑:刘卓越/接受日期:2025 - 10 - 23