

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

近年来，肿瘤免疫治疗技术突飞猛进，以嵌合抗原受体修饰 T 细胞（CAR-T）为代表的基因修饰细胞产品陆续进入临床。细胞治疗类产品获得的突破性进展和国外 CAR-T 细胞治疗产品的批准上市，为晚期肿瘤患者的治疗带来新希望。CAR-T 细胞产品属于“活”的细胞药物，且不能耐受病毒灭活/终端灭菌处理，产品本身具有高度的“个性化”和“异质性”，生产工艺与质量控制具有较强的“复杂性”和“特殊性”。此前，按照“医疗技术”开展的非注册临床试验取得了一些研究资料，但是按照药品研发与申报，已受理申报资料的完整性、规范性、溯源性及质量体系和风险控制要求存在较多缺陷，影响审评进度。

为鼓励 CAR-T 类产品创新，满足临床用药亟需，做好申请临床试验阶段药学研究和申报资料的整理准备，提请申请人在遵循技术指导原则要求开展相关研究的基础上，特别关注以下方面药学研究和申报资料的考虑要点。

1、生产原料（供者细胞、试剂/培养基）

自体细胞筛查应参照医疗管理的相关规定，进行 HIV-1/2、HBV、HCV、梅毒等感染项筛查。供者细胞的采集需使用单采机进行。

质粒生产过程中建议避免使用 β -内酰胺类抗生素。如需使用，应对抗生素的残留量进行控制 and 安全性评估；包装细胞培养过程中如使用胰酶，建议采用重组来源胰酶；应说明 CAR-T 细胞生产过程中细胞培养基来源，是否含有人源/动物源性成分并进行风险评估。如培

培养基中含有血清成分，应符合总局关于《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》（试行）相关规定及解读文件的要求。

2、生产工艺（质粒、病毒，CAR-T 细胞）

质粒应提供调控元件和改构序列的研究资料。重组工程菌应按照《中国药典》相关要求完成二级或三级菌种库的建立和检定，质粒应进行全基因测序并完成菌株传代稳定性研究。

病毒包装细胞（如：293T 细胞）应提供细胞来源、传代历史等资料，并按照《中国药典》相关要求完成二级或三级细胞库的建立和检定。细胞建库过程应符合 GMP 规范（可参照疫苗生产用细胞基质相关要求）。

CAR-T 细胞生产工艺方面，在申报临床阶段应提供初步的工艺可行性开发资料 and 关键步骤的可控性资料，拟定生产工艺应有相应的研究数据支持。CAR-T 细胞产品生产过程，应对不同患者的细胞操作进行严格的时间/空间隔离，防止混淆和交叉污染等问题的发生。CAR-T 细胞产品生产过程应严格符合 GMP 规范。

质粒、病毒载体、CAR-T 细胞的生产 and 环境要求应符合 GMP 规范。

3、质量研究（质粒、病毒，CAR-T 细胞）

质量研究应重点关注安全性相关项目并进行风险评估。

质粒的质量标准，建议包括：pH 值、外观、含量、260/280 纯度、质粒 DNA 同质性、酶切鉴定、基因测序、无菌、内毒素、宿主 RNA 残留、宿主基因组残留、宿主蛋白残留等。

病毒载体质量标准，建议包括：外观、pH 值、渗透压摩尔浓度、

CAR 基因鉴定、病毒滴度（物理化学测定及生物学功能测定）、DNA 残留、残留宿主 DNA 转移（如 SV40、E1A 等）、蛋白质残留、BSA 残留、核酸酶残留、RCR/RCL、无菌、内毒素、支原体、外源性病毒检测等。

CAR-T 产品的质量标准，建议包括：pH 值、外观、渗透压、活细胞密度、细胞活率、CD3+T 细胞比例、CD3+CAR+细胞（比例、计数）、无关细胞比例（如 CD19+B 细胞）、细胞分型、生物学活性、载体拷贝数、RCR/RCL、无菌、内毒素、支原体、磁珠残留（如适用）等。

参比品方面，质粒和病毒建议建立参比品；CAR-T 细胞的参比品应能满足指示细胞生物活性的要求和提示检测系统中的偏移，同时应提供必要的方法学研究及验证资料。

基于 RCR/RCL 的高风险性和检测方法的复杂性，关于检测的方法学、灵敏度、样品的代表性（病毒生产的终末细胞、收获的上清液、CAR-T 细胞产品）等相关研究，可参照国内外已颁布的通用技术指导原则。

4、稳定性研究

质粒、病毒载体在保存过程中，应对其稳定性进行考察，同时应尽量避免病毒载体反复冻融。

CAR-T 细胞应模拟实际贮存、运输与临床应用条件开展稳定性研究。

5、其他

对于以 CAR-T 为代表的基因修饰细胞产品，药学研究与评价的

考虑要点应与其研发阶段相适应，关注不同类型细胞自身的风险性、体外培养操作过程中引入的风险，以及细胞生物学及遗传学改变的潜在风险，申报临床阶段重点关注临床用药（回输细胞及附带成分）的整体安全性问题，并结合临床医疗探索实践中反馈的风险提醒及其他专业意见进行综合判断。上述 CAR-T 产品的临床前药学研究申报资料的考虑要点，主要基于专家研讨会的基本共识。随着对此类产品科学认知的深入，以及审评和监管经验的丰富，申请临床阶段药学要求将做进一步调整和完善。