

自体 CAR-T 细胞治疗药品上市申请药学申报资料常见问题 和审评关注要点分析

韩冬梅,崔 靖,韦 薇*

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 自体嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 治疗药品上市申请数量不断增加,但药学申报资料存在完整性和规范性等问题,一定程度上影响了审评效率和上市进程。本文基于多个自体 CAR-T 细胞治疗药品上市申请的药学技术审评经验,系统梳理了药学申报资料的常见问题和审评关注要点,以期为此类产品的研发和申报提供一定的参考,加快上市申请进程。

[关键词] 细胞治疗药品;药品上市申请;药学审评

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)06-0619-06

Common deficiencies of CMC dossiers for new drug applications of autologous CAR-T cell therapy medicinal products and key points to consider in review process

HAN Dong-mei, CUI Jing, WEI Wei*

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] The new drug applications for autologous chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy (CAR-T) cell therapy medicinal products (CTMPs) increase continually, however, the Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) dossiers are generally incomplete and non-standard, which influences the efficiency of review and marketing process to a certain extent. Based on the experience of CMC review for several autologous CAR-T CTMPs, this article summarizes the common deficiencies of CMC dossiers and review considerations, in order to provide some references for the development and application of such products and speed up the new drug applications process.

[Key words] cell therapy medicinal products; new drug application; CMC review

近年来,嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 治疗产品在血液恶性肿瘤的治疗中展现出了高响应率和长期缓解潜力,全球范围内已有多款自体 CAR-T 细胞治疗药品(cell therapy medicinal products, CTMPs) 获批上市^[1]。在我国,自体 CAR-T 细胞治疗产品呈现不断上升的发展态势,上市申请数量不断增加,这在一定程度上满足了患者未被满足的临床需求,并提

高了用药可及性。但是此类产品较为新颖、先进和复杂多样,其研发和监管的认知仍处于不断积累和加深的过程中,上市申请中的药学(Chemistry, Manufacturing and Control, CMC)申报资料普遍存在完整性和规范性的问题,其中涉及众多需要研究和探讨的药学研究评价技术问题。这些问题在一定程度上增加了上市申请的沟通成本和获批时间。

为了助力自体 CAR-T 细胞治疗药品的发展,以下将对我国自体 CAR-T 细胞治疗产品的注册申报概况进行介绍。同时,结合多个已上市品种的药学技术审评经验,系统梳理自体 CAR-T 细胞治疗药品在上市申请过程中药学申报资料的常见问题和审评关注要点,以期帮助申请人提高申报资料的质量,进

[作者简介] 韩冬梅,女,审评员,主要从事生物制品药学审评工作。
联系电话:(010)80996148, Email:handm@cde.org.cn。

[通讯作者] * 韦薇,女,博士,主任药师,主要从事生物制品药学审评工作。联系电话:(010)80996186, E-mail:weiw@cde.org.cn。

[DOI] 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.06.011

一步提升技术审评效率,促进安全、有效、质量可控的药品顺利上市。

1 我国自体 CAR-T 细胞治疗药品的注册申报概况

为了鼓励和推动创新药高质量发展,国家药品监督管理局出台了一系列加快注册上市的程序,如突破性治疗药物认定、优先审评审批、附条件批准和特别审批程序等(见图 1)。自体 CAR-T 细胞治疗

药品适用创新药品研发与申报一般流程,临床试验期间可申请突破性治疗药物认定。如拟申报上市,可通过 Pre-DNA 沟通交流制度提出化药生物制品 II 类沟通交流会议申请,除了就附条件批准、优先审评审批等关键问题进行沟通外,药学专业也可就上市申请资料的完整性和规范性进行技术沟通。

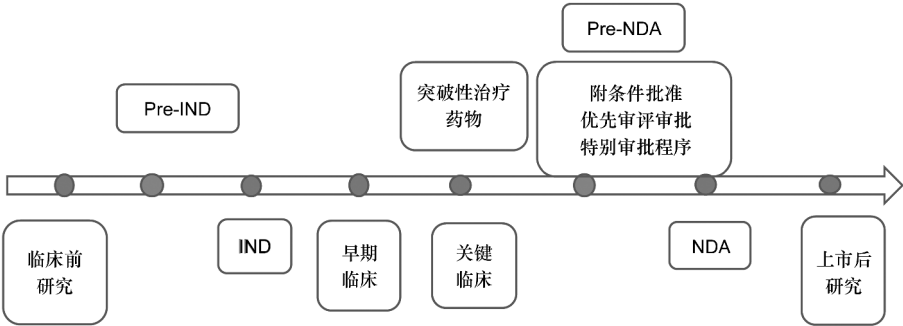


图 1 我国创新药研发与申报参考流程

在药学研发与评价技术方面,我国陆续发布了一系列技术指导文件,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)、《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)和《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)。技术指南不断丰富和明确,相关解读和培训工作亦持续开展,为此类产品的发展完善起到了显著的促进作用。

截至 2024 年 11 月,我国已陆续批准 6 款自体 CAR-T 细胞治疗药品上市(见表 1),包括 CD19 靶点和 BCMA 靶点,且已上市自体 CAR-T 细胞治疗药品的适应证范围在不断扩大,治疗线数前移。

表 1 我国已批准上市的自体 CAR-T 细胞治疗药品

产品名称	上市许可持有人	首次批准上市时间	靶点	采用的加快注册上市程序	适应证
阿基仑赛注射液	复星凯特生物技术有限公司	2021 年 6 月 23 日	CD19	优先审评审批、附条件批准	治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者(包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤) 一线免疫化疗无效或在一线免疫化疗后 12 个月内复发的成人大 B 细胞淋巴瘤
瑞基奥仑赛注射液	上海药明巨诺生物科技有限公司	2021 年 9 月 1 日	CD19	优先审评审批、附条件批准	经过二线或以上系统性治疗的成人复发难治性大 B 细胞淋巴瘤患者 复发或难治性滤泡淋巴瘤患者 经过包括布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂治疗在内的二线及以上系统性治疗的成人复发或难治性套细胞淋巴瘤患者
伊基奥仑赛注射液	南京驯鹿生物医药有限公司	2023 年 6 月 30 日	BCMA	突破性治疗药物、优先审评审批、附条件批准	复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者,既往经过至少三线治疗后进展(至少使用过 1 种蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂)
纳基奥仑赛注射液	合源生物科技(天津)有限公司	2023 年 11 月 8 日	CD19	突破性治疗药物、优先审评审批、附条件批准	成人复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病

续表 1

产品名称	上市许可持有人	首次批准上市时间	靶点	采用的加快注册上市程序	适应证
泽沃基奥仑赛注射液	恺兴生命科技(上海)有限公司	2024 年 2 月 23 日	BCMA	突破性治疗药物、优先审评审批、附条件批准	复发或难治性多发性骨髓瘤
西达基奥仑赛注射液	南京传奇生物科技有限公司	2024 年 9 月 12 日	BCMA	突破性治疗药物、优先审评审批、附条件批准	既往接受过至少三线治疗后进展(至少使用过 1 种蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂)的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者

2 上市申请常见问题和审评关注要点

2.1 上游构建 自体 CAR-T 细胞治疗药品需针对嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)进行目的基因的序列设计和筛选,并通过表达载体将 CAR 表达于患者的 T 细胞,以确保产品的精准性。上游构建方面常见问题包括:① 在早期序列设计时未充分关注风险元件的使用和改构,导致在临床期间需要从头变更,如氨苄西林抗性基因(ampicillin resistance gene,*amp^r*)、土拨鼠肝炎病毒转录后调节元件(woodchuck hepatitis post-transcriptional regulatory element,WPRE)。考虑到排放相关的环境污染和产品中残留引起患者过敏的风险,质粒表达载体中应避免使用氨苄西林抗性基因。WPRE 包含土拨鼠肝炎病毒 X 蛋白相关序列,具有潜在致肝癌风险^[2],建议在不影响元件正常功能的情况下对其进行改构。② 3′LTR 元件未进行自失活(self-inactivation,SIN)改造,载体存在可复制性和致癌性的潜在风险。一般情况下,采用经过改造和优化的第三代四质粒包装系统进行慢病毒载体包装,将功能元件分散于不同质粒,并对 3′LTR 元件进行自失活改构可大大降低安全性风险。但对于 γ-逆转录病毒,自失活改构存在技术难度,一方面将自失活逆转录病毒载体用于瞬转方式生产病毒载体的技术尚不成熟,可能引入额外的安全性风险。比如 3′LTR 中 U3 区包含终止增强子基序,改造可能导致终止不充分而通读至细胞基因,引发额外的安全风险,如导致细胞恶性转化^[3]。另一方面,如采用稳转工艺制备,由于逆转录病毒液经历第二轮稳转细胞系包装过程中,如进行 3′LTR 元件 SIN 改构,会导致 3′经逆转录为 5′过程中启动子和增强子均缺失,无法在新的宿主细胞内产生新病毒颗粒的情况^[4]。基于整体风险评估和控制策略,申请人需加强逆转录病毒产毒株的细胞库、生产终末细胞、未处理收获液以及 CAR-T 终末产品的可复制性逆转录病毒检测,还需

加强载体插入位点的检测与评估。另外需结合临床研究和整体控制策略(如长期随访)等分析评估未进行 SIN 改构的潜在安全性风险,并持续关注更为先进和安全的技术手段研究进展。③ 质粒元件去除不完全,未对包装质粒和转移质粒的序列同源性进行分析,同源序列重组的潜在风险评估和控制不足。④ 未开展构建载体的全基因组测序确认,或经测序发现少数位点突变。由于重组病毒基因组可能对病毒包装和 CAR 表达起到一定的调控作用,需对病毒全基因组序列进行监测和确认,确保病毒序列的稳定性,或序列改变产生的序列剪接变体不会对产品的质量和临床安全有效性产生影响。检测方法方面,二代测序(next generation sequencing,NGS)方法具有更高通量和灵敏度,Sanger 测序方法准确性更好。由于两者在应用于载体全基因组序列测定时各具优缺点,可采用 2 种分析方法进行交叉确认。

2.2 单采血 自体 CAR-T 细胞治疗产品一般是取自供者/患者的单采血中分离出 T 细胞,再经体外转导装载 CAR 制备而成。对于单采血,上市阶段需建立全面的质量控制策略,其中有效的活细胞数目和经确认的运输条件对于后续生产的成功至关重要。另外,单采血接收作为入场生产的起始环节,需加强内部控制,保证其无菌性。单采血控制方面目前存在病原微生物检测项目、检测用试剂盒、检测方法原理(核酸法或抗体法)、方法限度标准等不明确不统一的问题。例如:① 未参考相关指导原则纳入 CMV,EBV,HTLV 等供者筛查项目。② 临床期间多依赖于医疗机构对患者采用体外诊断试剂进行病原体检测的结果,申请人对检测方法未作详细规定和控制,存在假阴性单采血投产的风险。一般情况下,对于 HBV,HCV,HIV 和 TP,建议采用血源筛查试剂盒,其他病原体检测应优先采用经批准的体外诊断试剂,并关注其适用性,如果采用自建方法,需进行充分验证,并提供支持其使用的验证资料。

2.3 生产用物料 在自体 CAR-T 细胞治疗药品的生产工艺中,质粒、病毒载体(如慢病毒和 γ -逆转录病毒)和其他原材料均是关键的生产用物料。为确保终产品的质量、安全性和有效性,需对其进行严格的风险评估和质量控制。

对于质粒和病毒载体,无论是自行研制还是外购来源,技术要求均一致^[5],上市阶段需完成全面的药学研究并提供研究资料。常见问题包括:质粒方面,由于平台化工艺可能大大加速产品研发及注册进程,目前慢病毒载体生产用 3 个辅助质粒越来越多为外购来源,申请人对辅助质粒的质量管理体系尚不完善。申请人作为产品质量的主体责任人,需加强对供应商和物料质量的管理,持续关注并确保外购质粒在全生命周期中的质量一致性和可控性,提供充分的可评价资料。病毒载体方面:① 未开展全面的扩展特性鉴定和表征研究。由于重组病毒载体的特性鉴定能够为其滴度、比活、MOI 的波动起到一定的提示作用,建议完善相关研究,包括颗粒形态、大小、聚集体、RNA 包装效率、重要结构蛋白和酶等,这对于持续优化病毒载体工艺、提高病毒载体质量和表征其稳定性具有重要意义。② 可复制性病毒(replicable virus, RCV)的研究和控制不足。目前自体 CAR-T 细胞治疗药品通常采用慢病毒载体或 γ -逆转录病毒载体进行体外转导、插入和整合,该生产方式具有表达效率高且稳定等优点,但同时存在插入和整合的潜在致癌风险,并且存在同源或非同源重组形成可复制性病毒的风险,造成较大的安全性风险。因此,应在理论设计和上游构建方面采取一定的规避策略,并建立稳健可靠的全流程可复制病毒检测与控制策略。审评过程中具体问题包括:① 上市申请阶段仍在进行可复制性病毒分析方法优化与验证工作,既往检测存在不规范、不完善的情况。上市申请阶段需采用完善可靠的分析方法完成多个代表性批次样品的检测和控制。② 可复制性病毒检测的检测样品、检测量、检测方法和方法学验证等不满足现行技术要求。应参照国家药品监督管理局药品审评中心 2024 年 10 月发布的《可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求》及国际相关指南加以完善。③ 可复制性病毒检测的阳性对照病毒来源和构建过程不清楚。由于阳性病毒具有可复制性、传播性和致病性,上市阶段需清晰溯源,并应符合《中华人民共和国生物安全法》和《人间传染的病原微生物目录》的要求。

此外,自体 T 细胞体外扩增中通常添加培养基、血清、自体血浆、细胞因子等风险等级较高的物料,需格外关注。存在问题包括:① 未对其中人源/动物源性成分进行充分自查,未提供风险物料的来源、制备工艺、质量标准和既往使用情况等资料,相关残留分析、风险评估和控制不全面。在全面风险评估的基础上,上市阶段应建立基于风险分级的原材料质量控制标准,如设定合理的内控标准对风险较高的种属来源病毒进行检测和控制。② 对于设立原材料备用供应商的情况,未开展充分的质量一致性和可比性评估,商业化工工艺采用多种来源物料的验证依据不足。由于上述不同来源物料对产品质量的影响可能较大,建议积累充分的可比性数据后再考虑替换供应商来源。

2.4 工艺验证 自体 CAR-T 细胞治疗药品上市阶段需完成商业化生产工艺验证、商业化生产产能验证、无菌工艺模拟验证、混合和灌装均一性验证、运输验证、商业化电子追溯系统验证、培养基/缓冲液储存时限验证、一次性管路/耗材相容性验证等,以确认工艺的稳健性和重现性。主要存在的问题包括:① 工艺验证的完整性方面,存在未建立电子化鉴别链/管控链(chain of identity/chain of custody, CoI/CoC)追溯系统或未完成验证的情况,可能存在一定的混淆和差错风险。② 工艺验证的代表性方面,目前常见采用健康供者来源的单采血进行生产工艺验证,但缺少健康供者单采血能够代表患者单采血的研究数据。由于患者批次个体差异大,健康供者和患者来源单采血按拟定的商业化工工艺生产时可能存在代表性不足的情况。若细胞数量不足,在健康供者来源单采血进行商业化生产工艺验证时,需提供健康供者和患者来源批次的代表性研究和确认数据。并在上市后持续工艺确认阶段积累更多代表性研究的数据和经验,并加强工艺监测和偏差调查等工作,确保产品工艺和质量的一致性及可追溯性。③ 生产产能验证方面,存在最差条件评估和验证不完善、最大产能拟定不清晰的问题。对于自体 CAR-T 细胞治疗药品,由于一例患者对应一个批次产品,生产产能的验证和扩大较为困难,需要人员、设备、物料、环境等整体运行能力的支持,并且考虑最差条件^[6]。生产工艺验证中需特别关注最大产能的验证,一般可根据商业化需求和商业化生产能力(生产场地、生产环境、设施设备、员工培训、人员数量等)拟定最大产能计划,结合商业化生产工艺

评估复杂操作和时空交叉或共线等生产最差情况,采用动态生产排班进行合理验证,依据验证情况科学设定同时、同阶段最大产能。

2.5 工艺变更 在药物研发进程中伴随认识的加深,为满足工艺优化和质量提升的要求,且自体 CAR-T 细胞治疗产品正处于降低生产成本和原材料国产化替代的时代背景下,临床试验期间持续进行工艺变更不可避免,上市后药学变更也更为普遍。上市申报阶段,药学变更问题给产品获批带来了极大的不确定性。

梳理临床开发期间药学变更相关问题包括:① 变更阶段和样品用途不清,风险评估不充分、不全面。② 变更复杂多样,未对诸多变更事项进行科学有效的变更关联和变更管理。③ 药学可比性研究不足,如未开展等分血配对可比性研究、研究项目不全、研究批次缺乏代表性、杂质可比性的可接受标准限度依据不充分等。④ 关键临床阶段发生可能影响产品质量的重大药学变更,质量对比研究批次不足,未开展扩展表征项目研究和对比,药学质量可比性评价依据不足。

自体 CAR-T 细胞治疗产品临床期间变更可能涉及 CAR 元件、关键原材料、生产场地和工艺、商业化技术转移等,变更研究对申请人和监管机构都十分具有挑战性,2023 年 11 月 16 日,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答》可供参考。为进一步控制变更风险,合理规划和推进产品开发进程,视变更具体情况,临床试验期间可就变更事项和研究内容进行沟通交流 and/或申报补充申请。上市申报阶段,申请人需在申报资料中详细列表展示药学变更,应包括生产工艺版本号、生产场地及工艺、工艺用途、样品批次等。采用基于风险的变更研究设计原则,以及变更前后批次的头对头对比分析(head-to-head or side-by-side comparison)和变更后批次与变更前历史批次数据的对比分析相结合的变更研究策略进行变更研究和管理。考虑到供者细胞的变异性可能较大,可比性研究中建议关注等分血配对研究。自体 CAR-T 细胞治疗产品具备细胞治疗和基因治疗的双重属性,现有体外质量技术手段难以对其进行充分表征,且产品质量属性与临床安全有效性的潜在影响研究较为复杂,体内外相关性尚未充分建立,所以临床阶段的重大药学变更常常难以得出质量可比的结论,可能还需在风险评估的

基础上进行非临床和/或临床试验桥接。因此,建议关键临床前锁定生产场地、生产工艺等,如关键临床期间或之后发生影响产品质量的重大药学变更,可能需要体内确证研究。

2.6 质量标准 质量标准依据质量研究拟定,根据 ICH Q9 质量风险管理原则,需对产品和工艺相关杂质进行风险评估,进而验证生产工艺对相关杂质(对患者有潜在影响)的清除能力,并依据研究结果设定合理的质量控制策略。杂质项目方面存在问题包括:① 细胞团块的研究和控制不足,外观项下缺少细胞团块描述。由于起始材料的质量、体外激活转导工艺操作等影响,自体 CAR-T 细胞治疗产品是包含活/死细胞以及其他一些颗粒(如细胞碎片、降解产物)的混悬液^[7-8],其批间质量差异可能影响产品安全性和剂量准确性,且传统药典光检方法无法区分 CAR-T 细胞治疗产品中的可见颗粒。因此,当发现产品中有细胞团块时,应对生产工艺进行研究和优化,尽量降低和去除细胞团块。如果不可避免,需要开发特定的方法(如光谱法、元素组成分析等)对其进行表征和检查,还可考虑一些替代的方法排除和控制由物料、设备等引入的杂质,如微粒运行模拟试验,但验证研究中需关注和评估样品代表性、与细胞的相互作用等。细胞团块的控制策略建议考虑记录其大小、频率、是否可摇散等,和/或在临床使用操作手册和产品说明书中考虑在线过滤装置的使用。以上策略均需经研究验证,并证明对产品质量无影响。② 自体 CAR-T 细胞治疗药品生产工艺中可能引入众多的工艺相关杂质,由于纯化工工艺较为温和,杂质种类复杂多样,存在未进行充分的杂质清除研究或仅以清洗倍数理论推算的方式进行杂质残留评估的问题。由于不同杂质的黏度和清洗能力不同,对产品和工艺相关杂质需分别/分类进行分析。建议开发直接有效的检测方法对如细胞因子、磁珠等残留的相关杂质进行定量检测,控制策略方面除验证工艺对杂质去除的稳健性、评估最终杂质水平的安全性外,建议上市后继续监测关键杂质水平,积累数据,如 p24 含量、非目的细胞残留。对于较高风险的杂质,尤其肿瘤细胞残留,应纳入质量标准进行放行控制。

分析方法方面:① 因个体化产品有效期短,也涉及样品检测操作便利的考虑,放行标准可能涉及在工艺过程中取样的情况。申请人需结合自身控制策略逐项分析质量标准中各检测项目取样点的代表

性与合理性,如可行,应对冻存后样品进行外观、pH、纯度、含量、活率等进行检测。② 流式细胞术作为自体 CAR-T 类产品含量和杂质分析的关键方法,在活性成分定量(CAR + CD3 + 细胞数)、肿瘤细胞残留(如 CD19 + 残留、BCMA 残留)分析中至关重要。需描述流式细胞仪抗体组合(包括活/死细胞染色)和用于定义检测到的每个细胞群的圈门策略,关注设置阴性对照[同型对照、荧光减一对照(FMO)]、阳性对照/质控品,并确定每个对照的系统适应性标准。应对流式细胞术放行检测方法进行全面验证,对每个荧光标记均需进行验证,并提供多批次代表性检测结果谱图。③ CAR-T 细胞的体内作用机制复杂^[9],体外生物学活性测定方法的选择依据不充分。建议结合产品作用机制和分析方法性能等选择质量控制能力更优的分析方法,并提供方法选择依据。④ 一些申报项目中,存在部分质量标准限度范围在分析方法验证结果之外的问题。对于含量、杂质和活性检测方法,需特别关注检测限(limits of detection, LOD)、定量限(limit of quantitation, LOQ)、线性和范围等的验证,规范开展各限度值加标回收率的准确度验证,且质量标准可接受限度的拟定应有方法学验证数据的支持。

标准限度方面,由于患者的个体差异性、检测方法的变异性,CAR-T 产品质量属性通常显示更大的批间范围,如 CAR 阳性率、T 细胞亚群、细胞因子释放,为上市标准拟定提出了较大挑战,建议结合具体质量控制项目的风险评估、多批次数据、临床表现、分析方法验证情况等合理拟定标准限度^[10]。统计学在 CAR-T 产品中的应用存在一定局限性,在批次数量较少的情况下常常可能放宽安全有效性的标准限度,如采用,需提供充分合理的依据。

2.7 其他 其他问题:① 临床使用的稳定性和相容性研究未完全模拟实际临床给药和回输过程,给药剂量准确性评估未充分考虑冻存损失、复苏重悬损失、临床给药损失,包装容器密封性研究不充分^[11]。由于自体 CAR-T 细胞治疗药品通常储存在 $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的极低温条件下,包材性能可能受到低温影响而发生变化,包装密封性研究需在实际冻存的冷冻条件和有效期下开展。② 未充分考虑临床使用、工艺验证和商业化操作的可衔接性,单采血采集管理规范 and 注射液回输管理规范不完善。由于自体 CAR-T 细胞治疗药品全流程的两端涉及医疗机构的参与,质量管理方式具有特殊性,为有效保证采

集细胞的质量和药品的安全回输,上市阶段需制定单采和回输规范。单采和回输规范需基于临床研究和工艺验证等情况进行完善,并确保商业化策略准确和有效地实施。

3 总结与展望

国家药品监督管理局药品审评中心与时俱进地发布了一系列自体 CAR-T 细胞治疗药品上市阶段药学研究要求的技术指导原则,但在审评过程中发现上市申报资料仍存在完整性和规范性等诸多问题,本文结合审评经验,对药学研究各方面的常见问题和关注要点进行了讨论,希望有助于提升对指导原则的理解,提高申报资料质量,助力具有临床价值的药品尽快上市,最大限度地满足患者用药需求。

当前自体 CAR-T 细胞治疗药品在技术路径、生产成本和同质化等方面存在局限性,新一代自体 CAR-T 细胞治疗药品必然面临新平台、新技术、新模式、新标准的背景和挑战。药学研究是一项全面而复杂的系统工程,本文不可能详尽,需与时俱进加强申请人与国家药品监督管理局药品审评中心的沟通交流。

[参 考 文 献]

- [1] JOY R, PHAIR K, O'HARA R, *et al.* Recent advances and current challenges in CAR-T cell therapy [J]. *Biotechnol Lett*, 2024, 46(1): 115–126.
- [2] KINGSMAN SM, MITROPHANOUS K, OLSEN JC. Potential oncogene activity of the woodchuck hepatitis post-transcriptional regulatory element (WPPE)[J]. *Gene Ther*, 2005, 12(1): 3–4.
- [3] SCHAMBACH A, GALLA M, MAETZIG T, *et al.* Improving transcriptional termination of self-inactivating gamma-retroviral and lentiviral vectors[J]. *Mol Ther*, 2007, 15(6): 1167–1173.
- [4] MAETZIG T, GALLA M, BAUM C, *et al.* Gammaretroviral vectors: biology, technology and application[J]. *Viruses*, 2011, 3(2): 677–713.
- [5] 卢加琪, 李倩, 何伍. 《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则(试行)》解读[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2): 118–122.
- [6] 王雪, 马岩松, 韦薇, 等. 自体 CAR-T 类治疗产品产能研究关注点浅析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(24): 2447–2451.
- [7] VOLLRATH I, MATHAES R, SEDIQ AS, *et al.* Subvisible particulate contamination in cell therapy products-can we distinguish? [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(1): 216–219.
- [8] FESNAK AD. The challenge of variability in chimeric antigen receptor T cell manufacturing[J]. *Regen Eng Transl Med*, 2020, 6(3): 322–329.
- [9] BENMEBAREK MR, KARCHES CH, CADILHA BL, *et al.* Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1283.
- [10] LISTED N. International Conference on Harmonisation; guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. Notice. Food and Drug Administration, HHS[J]. *Fed Regist*, 1999, 64(159): 44928–44935.
- [11] 杨梦雨, 赵霞, 孙会敏. 无菌制剂容器密封完整性检测技术和相关法规研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(3): 245–250.

编辑:刘卓越/接受日期:2025-02-21