

T 细胞治疗抗肿瘤药物 I 期临床试验的风险控制探讨

方莹莹,王兴河*

(首都医科大学附属北京世纪坛医院药物 I 期临床试验研究室,北京 100038)

[摘要] 随着复发和难治性恶性肿瘤的治疗难度加大,T 细胞治疗药物 I 期临床试验研究越来越深入。本文通过对国内外现行法规和最新指导原则的分析,结合 T 细胞治疗抗肿瘤药物早期临床试验的特殊性,对其风险控制策略进行探讨。在药物特殊性方面,强调了 T 细胞治疗具有独特的代谢过程,且存在高风险性。在抗肿瘤早期临床试验的特殊性方面,强调了 T 细胞供体和入选患者的特点和要求。对于风险控制而言,在设计方面,强调安全源于设计,阐明 T 细胞治疗效力与其植入或转导效率有关,需要注意非活性颗粒等物质对其治疗效力和剂量的影响,同时建议采用剂量回填、机器建模和模拟、中期分析等方法实现剂量优化。在管理方面,强调安全源于管理,建议加强严重不良事件的管理,强调在研究者手册、药品管理、不良事件应急处理流程等方面加强管理。在实施方面,结合细胞治疗药物的制备和运输复杂环节,提出可行性意见,建立多方共建、高效整合的风险控制模式。

[关键词] T 细胞治疗;肿瘤;I 期临床试验;风险控制

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)12-1276-04

Exploration of risk control in phase I clinical trials
of T cell therapy against cancer

FANG Ying-ying, WANG Xing-he*

(Phase I Clinical Trial Center, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

[Abstract] With the increasing difficulty in the treatment of relapsed and refractory malignant tumors, the research on phase I clinical trials of T cell therapy for tumors is becoming more and more in-depth. We discussed the risk control strategy of early clinical trials of T cell anti-tumor therapy by taking into account the current regulations and the latest guidelines at home and abroad, and the special characteristics of early clinical trials of T cell anti-tumor therapy. In terms of drug specificity, it was emphasized that T cell therapy had a unique metabolic process with high risk. In terms of the specificity of early anti-tumor clinical trials, the characteristics and requirements of T cell donors and enrolled patients were emphasized. For risk control, in terms of design, it was emphasized that safety come from design, and it was clarified that the therapeutic efficacy of T cell therapeutics was related to their implantation or transduction efficiency, and that attention need to be paid to the influence of inactive particles and other substances on their therapeutic efficacy and dose, and it was suggested that dose backfill, machine modeling and simulation, and intermediate-term analysis could be used to achieve dose optimization. In terms of management, it was emphasized that safety stems from management, and it was recommended that the management of serious adverse events could be strengthened. Strengthening management in terms of investigator manuals, drug management, and emergency response process for adverse events was emphasized. In terms of implementation, combined with the

[作者简介] 方莹莹,女,副主任医师,主要从事新药早期临床试验研究。联系电话:(010)63926402,E-mail:fangyingying@bjsjth.cn。

[通讯作者] *王兴河,男,主任医师,教授,博士生导师,主要从事新药 I 期临床试验研究。联系电话:(010)63926402,E-mail:wangxh@bjsjth.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.12.007



complexity of the preparation and transportation of cell therapy drugs, feasible suggestions were made.

[Key words] T cell therapy; cancer; phase I clinical trial; risk management

近年来,随着人们对恶性肿瘤发病机制的深入认识,抗肿瘤药物得到迅速发展,抗肿瘤新药 I 期临床试验也呈现出迅速增长的态势^[1-2]。Di Tonno 等^[1]对意大利、西班牙、法国、德国和英国近 10 年新药临床试验的回顾显示,欧洲五国的 I 期临床试验中抗肿瘤新药占比最高(43.82% ~ 58.36%),其次是血液病治疗药物(22.21% ~ 27.58%)。

随着复发和难治性恶性肿瘤的治疗难度加大,抗肿瘤新药的研发出现瓶颈,T 细胞治疗抗肿瘤药物的研究越来越深入。目前我国是世界上 T 细胞治疗药物研发和临床研究最活跃的国家之一^[3]。T 细胞免疫治疗属过继性免疫细胞治疗,是一种利用患者自身或供者来源的 T 淋巴细胞,经体外培养扩增、活化或基因修饰(编辑)等操作,再回输至患者体内,由此激发或增强患者的免疫功能,最终控制疾病的治疗方法。T 细胞免疫治疗药物属特异性疗法药物,其有明确的作用靶点,经基因修饰或编辑,能通过激活作用靶点从而激活或提高患者的免疫功能,包括细胞毒性淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)、T 细胞抗原受体 T 细胞(T-cell receptor T-cell, TCR-T)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)等新型 T 细胞治疗药物^[4]。其中,CAR-T 细胞疗法已成为抗癌细胞免疫疗法中发展最快、应用最广泛的分支之一,其迅速改变了血液恶性肿瘤的治疗格局,并且已经占据了目前正在研发细胞疗法数量的一半以上^[5]。由于 T 细胞治疗药物的特殊性,开展 T 细胞治疗抗肿瘤药物早期临床试验存在挑战,本文就 T 细胞治疗抗肿瘤药物早期临床试验的风险控制谈几点看法,以期相关人员提供参考。

1 T 细胞治疗药物的特殊性

T 细胞治疗药物具有独特的代谢过程,其进入体内后一般经历分布、增殖、耗竭等过程。例如:CAR-T 细胞药物是基因治疗与细胞治疗技术的结合,不仅具有基因治疗可能的潜在风险,同时在 CAR-T 细胞的制备过程中,由于肿瘤患者的初始细胞在肿瘤类别、肿瘤分期、抗肿瘤治疗、T 细胞亚群的比例等方面存在显著差异,即使采用已经进行过充分验证的工艺,仍然难以保证每个个体所制备的

目的细胞都是一致的^[4]。因此,T 细胞治疗药物在探索特定的暴露量范围和确定最大耐受剂量等方面存在困难。

T 细胞治疗药物具有高风险性。例如:TCR-T 细胞治疗药物临床试验中曾发生患者因心源性休克和严重神经毒性而死亡的情况^[6];CAR-T 细胞治疗药物的常见不良反应包括细胞因子释放综合征、过敏反应、移植物抗宿主病、肿瘤溶解综合征、免疫效应细胞相关神经毒性综合征,其中细胞因子释放综合征可引发致命的全身炎症反应^[7-8]。由于 T 细胞治疗药物研究处于发展阶段,在临床试验期间需要不断观察和警惕新发毒性出现。

2 T 细胞治疗抗肿瘤药物早期临床试验的特殊性

2.1 T 细胞供体 以 CAR-T 细胞药物为例,治疗人群为没有有效治疗手段的肿瘤晚期患者,由于肿瘤晚期患者前期的治疗过程复杂,个体状况差异性大,需要建立供体与 CAR-T 细胞药物之间的相关性,以提高 CAR-T 细胞制备的成功率及质量可控性。因此,在临床试验过程中需要开展自体患者前期治疗手段、治疗阶段、肿瘤的异质性、特定肿瘤标记、细胞中各表型细胞组成的比例与 CAR-T 细胞扩增的成功率、体外生物学效力、疗效及不良反应间的关系等工作,以便更精准地筛选自体或异体供者。对于异体供者来说,还需要开展供体与患者 HLA 表型相合度以及免疫排斥的相关性研究^[9]。

2.2 入选患者 筛选患者期间,应考虑符合入选和排除标准的患者接受 T 细胞治疗预期存在的风险以及潜在获益,制定入选标准应确保患者总体获益大于风险。由于使用高级别毒性的抗肿瘤创新药可能有危及生命的风险^[10],因此,在制定入选标准时应考虑潜在获益、疾病所处阶段和其他可用治疗手段等因素。在早期临床试验中,应考虑纳入患有严重或晚期疾病、对现有治疗手段没有足够反应或没有其他治疗选择的患者,且应确保入组时对患者的既往治疗史进行充分评估。此外,CAR-T 细胞治疗药物的抗肿瘤作用依赖于 CAR 与表达在癌细胞上的同源抗原的结合。因此,在招募患者时有必要检测抗原表达情况^[11]。

3 T 细胞治疗抗肿瘤药物早期临床试验的风险控制

3.1 设计上的风险控制 安全源于设计。T 细胞

治疗药物在临床试验阶段的风险因素与传统小分子化学药物不同,T 细胞治疗药物在人体内通过功能代偿产生生物学效应,其动物模型研究数据可为人体应用提供的有效信息相对有限。因此,在 T 细胞治疗药物临床试验中,特别是首次人体试验时,风险控制非常重要^[4]。

传统的“3+3 设计”往往适用于陡峭的细胞毒化疗药物剂量反应曲线,在临床试验早期用于观察剂量限制毒性以确定最大耐受剂量。然而,确定 T 细胞治疗药物的剂量却颇具挑战性。T 细胞治疗药物可能含有影响其转导效率和效力的非活性颗粒,如空衣壳、病毒样颗粒等。对于某些自体 and 异体来源的 T 细胞治疗药物,由于起始材料固有的变异性,相同剂量所含有的 T 细胞数可能不同。T 细胞治疗药物的治疗效力可能与其植入或转导效率有关^[12-13]。

根据美国 FDA 提出的 Project Optimus 剂量优化计划^[14],剂量回填^[13]、策略性规划的扩展队列和随机平行剂量比较能够实现剂量优化。同时,美国 FDA 推荐实施模型引导的临床试验设计,如改良毒性概率区间(modified toxicity probability interval, mTPI)设计、贝叶斯最优区间(Bayesian optimal interval, BOIN)设计、多重比较模型(multiple comparisons and modeling, MCP-Mod)设计以及基于经验的贝叶斯最大效应模型等,这些方法能够最大限度地利用非临床数据信息,能够实时性结合新出现的临床数据从而提供更多可靠的剂量选择^[15]。更重要的是,机器建模和模拟为早期临床试验设计、临床开发和监管决策提供重要信息^[16]。此外,采用中期分析能够阶段性汇总不良事件的情况,结合细胞动力学监测细胞的活力、增殖和分化、持续存在、致瘤性、免疫原性、体内分布、异位灶、组织嗜性和迁移以及预期存活期内的功能等特性,综合评估 T 细胞治疗药物的疗效平台和量效关系。

3.2 管理方面的风险控制 安全源于管理。严重不良事件风险需要划分为 3 个级别:高风险、中风险和低风险。其中,高风险常见于新型抗肿瘤药物且尚无相同机制药物获批的情况。高风险严重不良事件(serious adverse event, SAE)发生后需要暂停或终止临床试验。值得关注的是,在单臂临床试验中,有必要纳入判定可能无关的 SAE 进行整体评估,需要与同类人群的背景数据比较,必要时引入对照组;对于全新靶点、安全性风险不确定的 T 细胞治疗药

物,需要合理应用引导模型,使 AE 有一定的预见性,使患者发生不良反应的概率更低^[17]。同时,还需要正确区分不同的细胞治疗类型引起毒性的区别,警惕细胞生产线和体外关键环节可能会改变毒性分布的情况。此外,需要关注抗药物抗体(anti-drug antibodies, ADAs)的安全性作用,根据情况适当增加采集 ADAs 标本以预警安全事件。

在临床试验过程中,研究者应及时关注更新的研究者手册,结合试验药物相关新信息及时进行调整,特别是关于不良反应和安全用药的信息。T 细胞治疗药物的给药方案较为复杂,需要熟练掌握研究者手册中的药物风险信息,包括与给药程序相关的风险,如短期和长期安全性信息、免疫原性等。同时,由于 T 细胞治疗药物的储存、运输和使用条件均有可能影响其质量,研究者应该进行药物管理相关培训。申办者应将药物的相关信息完整提供给研究者和患者,以避免临床上的不当操作影响药物质量,也为研究者进行安全性评估提供科学依据。更重要的是,研究者应充分熟悉 T 细胞治疗药物不良反应的处理方法和流程,完善应急预案处理流程的演练,增强在紧急情况下患者出现过敏反应、细胞因子释放综合征的应急处理能力。另外,对于接受 T 细胞治疗药物的患者应进行长期随访,研究者应在给药期间和给药后对患者进行密切观察,按照临床试验方案的要求认真完成长期跟踪随访,并做好跟踪随访记录^[18]。

3.3 实施方面的风险控制 首先,只有保证不同设计、不同瘤种、不同科室、不同中心的统一化、全流程、个体化管理,才能保证临床试验实施到位、临床科室管理到位,并实现临床科室、临床试验患者、临床试验机构之间的良性互动。在 T 细胞治疗药物临床试验中,细胞治疗药物的制备、培养、采集、运输、接收、保存等环节流程复杂、技术含量高,可能存在细胞污染、基因编辑等风险,需要实现成熟的细胞培养技术、无菌的细胞采集技术、规范的细胞转运流程和系统的细胞保存监测体系,做到“一强三全两及时”,即执行能力强、保管设备全、核对信息全、细节记录全、预警评估及时和应急处理及时。其次,信息技术在安全性信息数据挖掘中起到了重要作用,在研发、实施和监管方面需要加强人工智能、数据挖掘技术的应用^[17]。最后,要在实践中不断认识 T 细胞治疗药物的作用机制和特点,与研究发起者、临床专家和临床科室共同拟定科学可行的研究方案,权

衡风险与获益,评估耐受情况,制定预防处理预案,做到多学科交叉联动,未来建立多方共建、高效整合的风险控制模式势在必行^[19-23]。

[参 考 文 献]

- [1] DI TONNO D, PERLIN C, LOIACONO AC, *et al.* Trends of Phase I clinical trials in the latest ten years across five European countries[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(21): 14023.
- [2] CHIHARA D, LIN RT, FLOWERS CR, *et al.* Early drug development in solid tumours: analysis of National Cancer Institute-sponsored phase 1 trials[J]. *Lancet*, 2022, 400(10351): 512 - 521.
- [3] 高建超. 关于我国细胞治疗产业发展现状和监管思路的浅见(下)[J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(4): 289 - 293.
- [4] 赵真, 李刚, 徐璞. 免疫细胞治疗药物临床试验的风险管理[J]. 上海医药, 2021, 42(13): 10 - 13, 23.
- [5] 晁子健, 刘文莉, 刘宇. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法在结直肠癌中的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1365 - 1379.
- [6] 芮魏, 刘光娜, 童丹, 等. TCR-T 细胞疗法的开发与产业化[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(21): 2443 - 2449.
- [7] HINES MR, KNIGHT TE, MCNERNEY KO, *et al.* Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(7): 1 - 16.
- [8] CEPPI F, WILSON AL, ANNESLEY C, *et al.* Modified manufacturing process modulates CD19CAR T-cell engraftment fitness and leukemia-free survival in pediatric and young adult subjects[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(7): 856 - 870.
- [9] 孟淑芳, 王佑春, 吴雪伶, 等. CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点[J]. 中国药事, 2018, 32(6): 831 - 852.
- [10] POSTEL-VINAY S, GOMEZ-ROCA C, MOLIFE LR, *et al.* Phase I trials of molecularly targeted agents: should we pay more attention to late toxicities? [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1728 - 1735.
- [11] 赵晨阳, 黄云虹, 鲁爽, 等. 中美嵌合抗原受体 T 细胞产品临床试验设计及评价[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(11): 1083 - 1088.
- [12] SHAH M, RAHMAN A, THEORET MR, *et al.* The drug-dosing conundrum in oncology-when less is more[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1445 - 1447.
- [13] DEHBI HM, O'QUIGLEY J, IASONOS A. Controlled backfill in oncology dose-finding trials[J]. *Contemp Clin Trials*, 2021, 111: 106605.
- [14] WESEVICH A, RATAIN MJ. Project optimus: is the US food and drug administration waiving dose optimization for orphan drugs? [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(11): 1489 - 1490.
- [15] SHORD SS, ZHU H, LIU J, *et al.* US Food and Drug Administration embraces using innovation to identify optimized dosages for patients with cancer[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(11): 1573 - 1576.
- [16] LEMAIRE V, BASSEN D, REED M, *et al.* From cold to hot: changing perceptions and future opportunities for quantitative systems pharmacology modeling in cancer immunotherapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 113(5): 963 - 972.
- [17] 胡文娟, 杜瑜, 唐凌, 等. 早期临床试验期间抗肿瘤治疗药物安全性评估[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2114 - 2118.
- [18] 高建超, 高晨燕. 嵌合抗原受体基因修饰 T 细胞早期临床试验的探讨[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(10): 611 - 614, 621.
- [19] 邓俊, 衡建福, 陈勇, 等. 早期抗肿瘤药物临床试验受试者风险管理[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(4): 455 - 460.
- [20] 吴晓晨, 何珊, 卢俊. T 细胞恶性肿瘤的嵌合抗原受体 T 细胞治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2022, 43(8): 961 - 966.
- [21] 李丰杉, 冯仕银, 余勤. 细胞治疗临床试验现状分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(11): 1139 - 1143.
- [22] 李智鹏, 许镇, 彭亮, 等. 细胞治疗相关政策法规与产品化进展[J]. 今日药学, 2025, 35(2): 155 - 160.
- [23] 张嘉慧, 黄芝瑛, 耿兴超. CAR-T 细胞疗法研究进展及非临床研究考虑要点[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(17): 1725 - 1731.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025-03-25