

肿瘤浸润淋巴细胞产品申报临床试验阶段药学审评关注点

崔靖,王雪,韦薇*

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 近年来,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)作为过继性T细胞疗法(adoptive T cell therapy, ACT)中一类细胞治疗产品受到广泛关注,并在多种实体瘤中开展临床研究。TIL与嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)和T细胞受体工程化T细胞(T-cell receptor engineered T cells, TCR-T)等其他细胞治疗相比,具有较好的肿瘤趋向性、可靶向识别多种肿瘤抗原、较低的免疫毒性等优势。目前全球已有1款TIL产品批准上市,且全球批准临床试验的TIL产品迅速增加,我国也已有多个TIL产品批准开展临床试验。本文根据当前认知并结合审评经验,对TIL申报临床试验阶段药学研究与安全性相关的关键问题进行总结,并提出审评关注点,以期更好地促进TIL产品的开发和临床应用。

[关键词] 肿瘤浸润淋巴细胞;嵌合抗原受体T细胞;T细胞受体工程化T细胞;临床试验;药学审评

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)24-2622-07

CMC evaluation considerations for tumor-infiltrating lymphocyte in clinical trial application

CUI Jing, WANG Xue, WEI Wei*

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

[Abstract] In recent years, tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) as a type of cell therapy product in adoptive T cell therapy (ACT) have attracted widespread attention, and clinical studies have been conducted in various solid tumors. Compared with other cell therapies such as chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy (CAR-T) and T-cell receptor engineered T cells (TCR-T), TIL possess advantages such as better tumor tropism, the ability to targeting and recognize multiple tumor antigens, and lower immunotoxicity. Currently, one TIL product has been approved for marketing and the number of TIL products approved for clinical trials is increasing rapidly, multiple TIL products in China have also obtained approval for clinical trials. Based on current knowledge and combined with evaluation experience, this article summarizes the safety-related issues in the chemistry, manufacturing, and controls (CMC) of TIL during the clinical trial application and proposes evaluation considerations, aiming to promote the development and clinical application of TIL products.

[Key words] tumor-infiltrating lymphocytes; chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy; T-cell receptor engineered T cells; clinical trials; chemistry, manufacturing, and controls evaluation

通常情况下,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)疗法是通过从肿瘤组织分离出

浸润淋巴细胞,经体外刺激活化后进一步扩增得到能够杀伤肿瘤细胞的细胞群,再回输至患者的一种过继性细胞免疫方法。Yron等^[1]最早于1980年在鼠肉瘤中分离培养出TIL细胞,并验证其能够体外杀伤培养的肿瘤靶细胞。此后,Topalian等^[2]于1987年在人体的黑色素瘤、肉瘤、前列腺癌组织中分别培养出 $2.9 \times 10^8 \sim 9.1 \times 10^8$ 的TIL细胞,并在

[作者简介] 崔靖,女,硕士,副主任药师,主要从事生物制品药学审评工作。E-mail: cuijing@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。E-mail: weiw@cde.org.cn。

[DOI] 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.24.008

体外杀伤作用评估中显示出一定作用。继采用患者自身肿瘤组织分离并开发 TIL 之后,陆续也有采用逆转录病毒载体或转座子系统转导 TIL 后制备细胞产品开展临床试验,研究显示转移性黑色素瘤 TIL 的转导效率为 31%~58%,并成功扩增临床相关数量,但在患者中观察到转导率和扩增率的高度变异性^[3]。

TIL 以淋巴细胞为主,包括 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(natural killer, NK)、自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT)等。TIL 从生产至临床应用通常包括 3 个阶段^[4]。① 从患者肿瘤组织中分离 TIL;② 体外扩增 TIL;③ 制备完成后 TIL 回输给患者。从肿瘤组织中分离 TIL,一般可将切除的肿瘤组织采用酶解或者机械破碎的方式处理;培养阶段一般可在含有白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、抗分化簇 3(cluster of differentiation 3, CD3)抗体、经过辐照的同种异体外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)等培养基中进行扩增培养^[5],一般整个培养工艺时间为 4~6 周。

TIL 细胞的作用机制较为复杂:首先,由于 TIL 来源于肿瘤组织,天然具备识别肿瘤抗原的特异性 T 细胞受体(T-cell receptor, TCR),可以特异性地识别肿瘤抗原而激活,然后通过分泌 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、颗粒酶 B(granzyme B, GZMB)、穿孔素等对自体肿瘤细胞进行有效杀伤。其次,TIL 中的 CD3⁺ T 细胞中含有多个 TCR 克隆,具有针对多个肿瘤靶点的识别能力,克服了肿瘤细胞抗原异质性或抗原表达下调所致的免疫逃逸。最后,部分 TIL 具备干细胞特性,可自我更新、在体内长期存活并发挥持久的杀瘤作用,对肿瘤产生长效的抑制

效果。

本文结合这类产品申报临床试验现状以及技术审评中常见的药学问题,从生产用原材料、生产工艺、质量研究和质量控制、稳定性研究等方面提出现阶段审评考虑。以期通过规范的技术要求,有效降低患者治疗风险,保障患者权益,进而促进 TIL 产品开发和临床应用。

1 TIL 疗法国内外研发进展

近年来,TIL 疗法在全球范围内取得了显著的研究进展和临床突破。2024 年 2 月,美国 FDA 加速批准了 lifileucel,用于治疗经程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂和靶向治疗后的晚期黑色素瘤患者。这是全球首款获批用于实体瘤的 TIL 细胞疗法,证明了 TIL 疗法在常规治疗失败后的巨大潜力,开启了 TIL 疗法在实体瘤治疗领域的新篇章。尽管免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blocker, ICB)、嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, CAR-T)等疗法已在肿瘤治疗领域取得一定进展,但实体瘤患者仍面临应答率低(ICB 在多数实体瘤中客观缓解率<40%)、CAR-T 疗效有限(多数适用于血液瘤)等问题。TIL 疗法在 ICB 耐药、多线治疗失败的实体瘤中展现出持久疗效,目前全球超 70 项临床试验正在开展,我国在该领域的临床试验占比达 15%^[5],成为重要研发力量。研究发现,TIL 浸润与多种实体瘤(包括黑色素瘤、头颈癌、乳腺癌、膀胱癌、尿道癌、卵巢癌、结直肠癌、肾癌、前列腺癌和肺癌等)的临床预后相关,也显示出 TIL 产品具有广泛的适用性和巨大的发展潜力。目前我国境内批准开展临床试验的 TIL 产品及适应证情况见表 1^[6]。

表 1 我国境内批准开展临床试验 TIL 产品及适应证

产品名称	产品类型	获批时间	适应证
GT101	天然 TIL	2022 年 4 月	转移性或复发性实体瘤
GC101	天然 TIL	2022 年 4 月	多种晚期实体瘤
ZLT-001	天然 TIL	2023 年 1 月	晚期复发或转移性宫颈癌
HV-101	天然 TIL	2023 年 1 月	晚期复发或者转移性实体瘤
GT201	基因修饰 TIL	2023 年 7 月	复发或者转移性的实体瘤
HS-IT101	天然 TIL	2023 年 11 月	晚期实体瘤(包括但不限于非小细胞肺癌、乳腺癌、宫颈癌等)
自体肿瘤浸润淋巴细胞	天然 TIL	2023 年 12 月	肝癌等实体瘤的治疗
BST02	天然 TIL	2024 年 1 月	肝细胞癌、胆管癌等所有类型肝癌
GC203 TIL	基因修饰 TIL	2024 年 4 月	经细胞学或组织病理学诊断明确的晚期实体瘤
LM103	天然 TIL	2024 年 7 月	治疗晚期实体肿瘤

2 TIL,CAR-T,T 细胞受体工程化 T 细胞 (T-cell receptor engineered T cells, TCR-T) 差异对比

目前,TIL,CAR-T 与 TCR-T 等过继细胞治疗在肿瘤治疗领域具有较好的发展前景。目前 TIL 产品申报有 2 种类型。① 来源于肿瘤组织分离,体外扩增与培养的自体天然 TIL 产品;② 体外基因修饰的 TIL 产品。CAR-T 产品包括经基因修饰

的体外 CAR-T 产品和体内 CAR-T 产品。TCR-T 产品通常是通过基因工程改造赋予“T 细胞新的肿瘤识别能力”。对天然来源 TIL 产品、基因修饰 TIL 产品、体外 CAR-T 产品、体内 CAR-T 产品与 TCR-T 产品从细胞来源、肿瘤识别机制、优势和局限性、临床应用和生产工艺特点等方面进行了对比,见表 2。

表 2 TIL,CAR-T 与 TCR-T 差异对比^[7-12]

对比项目	TIL		CAR-T		TCR-T
	天然 TIL	基因修饰 TIL	体外 CAR-T	体内 CAR-T	
细胞来源	直接从患者自体肿瘤组织中分离得到的 TIL 进行培养扩增	将患者自体肿瘤组织分离得到的 TIL 进行体外基因修饰	从患者自体外周血或异体健康供者外周血中分离 T 细胞(多为 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞),须经基因工程改造	体外生产病毒载体类(如慢病毒、腺相关病毒)和非病毒载体类递送载体,直接体内制备 CAR-T	从患者自体外周血或异体健康供者外周血中分离 T 细胞,通过基因工程替换或修饰其 TCR,增强肿瘤识别能力
肿瘤识别机制	依赖自身天然 TCR 识别肿瘤细胞表面 MHC 分子呈递的 TAA 或 TSA,无须人工改造	依赖自身天然 TCR 识别肿瘤细胞表面 MHC 分子呈递的 TAA 或 TSA,须人工改造	不依赖 MHC 分子,通过人工设计的 CAR 结构直接识别肿瘤细胞表面的特定抗原(多为肿瘤相关抗原,如 CD19,BCMA),识别过程更直接	将 CAR 元件直接递送至体内,在患者自体 T 细胞中原位表达 CAR 实现肿瘤识别	依赖改造后的高亲和力 TCR 识别 MHC 分子呈递的肿瘤抗原(包括 TAA,TSA 及病毒相关抗原),保留 MHC 限制性,但亲和力显著高于天然 TCR
优势	① 天然具备肿瘤靶向性,可识别多种肿瘤抗原,抗肿瘤谱较广;② 源自肿瘤微环境,对肿瘤微环境适应性更强;③ 天然肿瘤归巢能力,克服实体瘤 T 细胞浸润难题;④ 无 MHC 分子不匹配导致的排斥风险(自体来源),且脱靶毒性低	① 具备肿瘤靶向性,提高肿瘤识别能力;② 改善肿瘤微环境适配性,突破“物理与免疫屏障”;③ 天然肿瘤归巢能力,克服实体瘤 T 细胞浸润难题;④ 无 MHC 分子不匹配导致的排斥风险	① 不依赖 MHC,可用于 MHC 表达下调的肿瘤;② 抗原识别特异性高,可精准靶向特定肿瘤抗原;③ 体外基因改造可控性强,易实现标准化生产(部分异体体外 CAR-T 产品)	① 无须体外细胞操作,大幅简化生产和治疗流程;② 通过载体改造抗原识别特异性高,可精准靶向特定肿瘤抗原;③ 生产制备流程可标准化和规模化,降低生产成本	① 可识别细胞内肿瘤抗原(如突变蛋白),靶向范围覆盖 CAR-T 无法触及的抗原;② 改造后 TCR 亲和力高,抗肿瘤活性更强;③ 可针对病毒相关肿瘤(如 HPV 相关宫颈癌)
局限性	① 依赖肿瘤组织获取,部分患者肿瘤组织量不足或无法获取;② 体外扩增难度大,细胞产量不稳定;③ 自体产品个性化程度高,难以标准化,生产成本高	① 依赖肿瘤组织获取,部分患者肿瘤组织量不足或无法获取;② 体外扩增难度大,细胞产量不稳定;③ 基因编辑技术存在脱靶编辑的风险;④ 自体产品个性化程度高,难以标准化,生产成本高	① 靶点依赖性强,须肿瘤表达特定表面抗原,实体瘤靶点选择有限;② 易引发 CRS、神经毒性等严重不良反应;③ 实体瘤中易受免疫抑制微环境影响,疗效不佳	① 递送载体效率和靶向性受限;② 有一定的基因编辑和免疫原性问题以及体内持久性短的问题;③ 实体瘤中易受免疫抑制微环境影响,疗效不佳	① 依赖 MHC 分子表达,MHC 缺失或下调的肿瘤无法有效靶向;② 可能存在“脱靶效应”(识别正常细胞表达的同源抗原);③ 异体产品易引发 GVHD
临床应用	以实体瘤为主,如转移性黑色素瘤、宫颈癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等	以实体瘤为主,如转移性黑色素瘤、宫颈癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等	目前以血液系统肿瘤为主(如急性淋巴细胞白血病、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤),实体瘤研究仍处于临床试验阶段	目前集中在血液肿瘤和自身免疫性疾病治疗,临床尚处于早期开发阶段	覆盖实体瘤(如黑色素瘤、滑膜肉瘤、宫颈癌、肝癌)及部分血液瘤(如急性髓系白血病),尤其适用于存在特定基因突变或病毒相关的肿瘤

对比项目	TIL		CAR-T		TCR-T
	天然 TIL	基因修饰 TIL	体外 CAR-T	体内 CAR-T	
生产工艺特点	① 依赖肿瘤组织分离,再进行体外扩增;② 个体化生产,每个患者为独立生产批次,无统一标准流程;③ 扩增周期长(通常 4~6 周),质量控制难度大	① 依赖肿瘤组织分离进行体外扩增,再进行体外基因修饰;② 个体化生产,每个患者为独立生产批次,无统一标准流程;③ 扩增周期长(通常 4~6 周),质量控制难度大	① 从外周血分离 T 细胞后,通过病毒载体(如慢病毒、逆转录病毒)转导 CAR 的基因,再体外扩增;② 可实现半标准化生产,异体产品可批量生产;③ 生产周期相对固定(约 2 周)	① 递送载体生产工艺可标准化和规模化;② 递送载体精准化靶向改造时实现体内精准靶向的核心;③ 生产周期相对较短	① 通过基因工程替换 TCR 的基因(多为 α/β 链共表达),转导效率要求高;② 严格筛选高亲和力和无脱靶风险的 TCR 序列,前期研发周期长;③ 生产流程与 CAR-T 类似,但 TCR 序列优化难度更大

TAA: 肿瘤相关抗原; TSA: 肿瘤特异性抗原; MHC: 主要组织相容性复合体; GVHD: 移植物抗宿主病; CRS: 细胞因子释放综合征; CD19: 分化簇 19; BCMA: B 细胞成熟抗原; CD4: 分化簇 4; CD8: 分化簇 8; CAR: 嵌合抗原受体

3 TIL 药学审评关注点

3.1 生产用原材料 在 TIL 的制备过程中,供者细胞的质量和安全性至关重要。涉及供者细胞的操作和质量控制主要包括肿瘤组织获取、肿瘤组织保存和运输、供者筛查等。肿瘤组织采集是起始且关键的环节,其质量直接决定后续细胞分离、扩增效率及最终产品的安全性与有效性。因此,应建立相应的肿瘤组织样本采集操作规程,关注采集方式、采集部位、采集组织大小或体积对后续产品质量的影响。此外,患者肿瘤组织的处理和保存可能会使用到抗生素,建议申请人充分评估使用抗生素的合理性和必要性,对其添加量和添加种类进行全面研究。此外,还应开展抗生素残留量的检测 and 安全性评估,同时,在临床试验方案中增加相应的风险警示,确保临床患者使用的安全性。同时,采集后样本须通过规范的运输,确保肿瘤组织运输过程中的稳定性和安全性。

另外,TIL 为自体细胞治疗产品,供者与受者为同一人,因此筛查不涉及“异体供者”的配型(如 HLA 匹配),但供者病原体筛查至关重要。筛查时应尽量收集供者的相关特征,包括但不限于一般信息(如年龄、性别、血型、健康情况、生活习惯)、既往病史和家族史(尤其关注传染病和遗传病)、用药史和辐射暴露等。供者的病原微生物感染筛查方面,可参考采供血的相关要求,如筛查供者是否存在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、梅毒螺旋体等感染。实际研发应用中,还应根据供者细胞类型、供者

健康/疾病史或区域流行病区旅居史、细胞/组织特异性的易感病原体等具体情况适当增加相应的筛查项目,并列入验收标准^[13]。为了保证病原体筛查结果的可靠性,供者筛查应尽可能采用监管机构批准的血源筛查试剂盒检测病原体;对于无血源筛查试剂的情况,可采用已批准的体外诊断试剂,检测方法应经过适用性确认,关注检测方法灵敏度对病原微生物的检出能力;如无批准的检测方法或产品,可以采用经过全面方法学验证的自检方法^[13]。此外,供者筛查样本采集时,须严格遵守无菌操作,确保采集的样本不受污染。通过严格的筛查,可以有效预防因供者细胞来源而导致的疾病传播,确保 TIL 产品的安全性。

在 TIL 细胞的生产过程中,通常会使用到滋养细胞(如经过辐照的 PBMC)、细胞培养基、白细胞介素、抗 CD3 抗体、抗生素等生产用原材料,原材料的质量控制是确保产品质量与安全性的关键因素。因此,应遵循“全流程管控”原则,涵盖从生产用原材料源头采购/生产、生产使用至产品质量检测的全流程。

滋养细胞来源广泛,目前 TIL 细胞培养中常见使用来源于异体健康供者的 PBMC 细胞,其质量可能影响 TIL 的扩增效率、功能完整性及临床应用安全性,因此应根据《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》等相关要求,充分评估使用滋养细胞的必要性和合理性^[13-14]。建议从滋养细胞来源与供者筛查、生产工艺、质量控制、储存与运输等各个方面加强研究和管理。例如:



建立严格的供者筛查标准,确保供者可溯源和管理规范;明确其生产工艺和工艺过程控制,尤其关注辐照工艺和工艺参数的选择,开展辐照后 PBMC 细胞的自我增殖能力和支持 TIL 扩增能力的研究;加强质量研究和质量控制,明确放行检测标准;关注储存和运输对滋养细胞质量属性和微生物安全项目的影响等^[15-16]。

细胞培养基可促进细胞生长和扩增,其来源包括合成培养基、天然培养基和半合成培养基等。为尽可能避免原材料可能引入的外源因子污染风险,鼓励选择成分明确、来源清晰、不含动物源或人源组分的培养基用于 TIL 的生产。如培养基中含有人源或动物源组分或者来源于人源或动物源的成分,建议进行严格的风险评估,对其来源进行追溯,确保其来自健康的供体且经过严格的检测,排除病毒、细菌、支原体等污染的可能性。

IL-2、抗 CD3 抗体通常用于体外刺激 T 细胞的扩增与活化,是目前 TIL 细胞培养中常使用的物质,建议使用药用级的 IL-2,以确保原材料的安全性。然而,抗 CD3 抗体目前还处于临床研究阶段,尚未有批准上市的药品。考虑到其生产过程中可能有引入外源因子污染的风险,建议严格审核供应商资质以及生产工艺的各个关键环节,如细胞库检定、生产过程控制、外源病毒因子清除验证等,以确保使用的原材料不会引入外源因子污染的风险。

3.2 生产工艺 TIL 细胞生产工艺较为复杂,其通常包括肿瘤组织的获取和 TIL 细胞分离、体外扩增与培养、制剂制备和运输等。体外修饰的 TIL 细胞,生产工艺中还涉及病毒载体转导细胞或非病毒载体体外电转细胞等操作。因此,在 TIL 细胞生产工艺中,提供初步工艺可行性开发和关键步骤可控性相关研究数据是确保生产工艺稳定、可靠的重要依据。初步工艺可行性开发可以通过实验室研究和小试实验获得,包括细胞培养条件的优化、细胞扩增效率的评估、细胞活性和功能的检测等方面。此外,对于基因修饰的 TIL,需要结合基因编辑工具的类型和风险开展必要的工艺开发和质量研究。例如:使用病毒载体作为基因编辑工艺体外修饰 TIL,建议关注生产工艺中病毒载体的用量及转导条件的确认。

TIL 产品常为个体化的自体细胞来源产品,在 TIL 产品生产过程中,防止不同患者的细胞操作混淆和交叉污染是保障产品安全性和有效性的重要措施。通过严格的时间/空间隔离,为不同患者的细胞

操作设置独立的操作区域和时间段,避免同时进行多个患者细胞的操作,以减少交叉污染的风险。另外,还需要对实验器具和设备进行严格的清洁和消毒,确保其表面无污染。制定合理的耗材使用策略,避免重复使用带来的污染风险。建立完善的质量管理体系和可追溯体系,对细胞操作的全过程进行监控和记录,一旦发生问题,可以及时追溯和排查原因,采取相应的处理措施和应对策略。

3.3 质量研究和质量控制 TIL 作为直接输注至患者体内的活细胞产品,全面的质量研究和质量控制是确保产品质量和安全性的保障。在质量研究与质量控制中,须对产品的理化特性(如外观、装量)、生物学特性(包括细胞身份、亚群比例及功能活性)、纯度和杂质、效价和微生物安全性进行全面表征。

流式细胞术通常可以表征 TIL 表型,重点关注 CD8⁺, CD4⁺, PD-1 等标志物,此外还可以作为肿瘤细胞残留的检测方法。但该方法标志物的代表性和方法的灵敏度有限,当前方法通常以肿瘤细胞表面标志物检测评估肿瘤细胞残留,但表面标志物的代表性不足,并且肿瘤细胞系表面抗原表达与原代肿瘤细胞表面抗原表达可能存在一定差异,因此,建议开发更具有代表性且更灵敏的检测方法。例如:采用高灵敏度的聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术,结合文献报道和不同实体瘤特异性表面标志物的研究合理阐述表面标志物选择的合理性和全面性,针对患者肿瘤特有的基因突变或过表达的肿瘤相关抗原信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)进行检测等。

TIL 细胞安全性相关的质量项目通常包括无菌、支原体、细菌内毒素等,相比传统生物制品的生产工艺和质量控制,其生产工艺较复杂,生产设备自动化水平有限,生产过程中诸多环节可能存在微生物污染的风险,其无法采用终端灭菌或除菌,并且大部分产品批量较小,需要新鲜输注。因此,采用现行的《中华人民共和国药典》方法检测无菌和支原体存在一定局限性。为满足细胞产品即时放行需求,鼓励采用经过充分验证的快速微生物检测方法,并开展与现行《中华人民共和国药典》方法的等效性研究,以充分证明快速方法的检测灵敏度、特异性和可靠性不低于甚至优于现行《中华人民共和国药典》方法。

TIL 细胞的异质性、功能复杂性及临床疗效关

联的不确定性,使其效价检测面临较大挑战。TIL 的杀伤功能依赖于识别患者自体肿瘤细胞表面的特异性抗原(如突变相关新抗原、肿瘤相关抗原),而不同患者的肿瘤抗原谱存在显著差异导致缺乏通用检测靶点。此外,多数 TIL 的特异性抗原尚未明确,导致部分 TIL 的效价检测只能依赖“非特异性功能指标”(如 IFN- γ 分泌),无法直接关联其对自体肿瘤的杀伤活性。目前部分产品采用体外杀伤活性检测,但体外方法中的培养基和靶细胞与体内肿瘤微环境存在一定差异,因此,作为效价指标的代表性有待进一步研究和探讨。虽然目前对这类产品的效价检测方法和检测指标尚未形成较为明确和统一的标准,但效价检测和控制对于确保其发挥预期功能和疗效以及确保临床受试者安全性和有效性至关重要,因此应结合产品的作用机制,开发和建立合理的效价指标。如果一种测定方法不足以全面证明产品效力,则可以通过开发多种互补方法进行检测,这些测定可以是物理测定、化学测定或生物测定。当产品和工艺知识认知有限时,效价测定可能无法在临床试验研发早期完全确定,但随着生产经验、产品特性数据和临床数据的积累,效价测定应逐步完善和全面。

3.4 稳定性 稳定性研究方面,须开展贮藏稳定性和使用中稳定性研究。贮藏稳定性应在实际贮藏条件下进行实时稳定性研究,考察细胞活率、数量、功能活性等关键指标的变化,据以确定保存条件和有效期。使用中稳定性须模拟实际的临床使用条件和方法,考察产品在复苏后及输注过程中的质量变化,为临床应用提供操作依据。

稳定性研究应采用代表性批次样品,考察指标须涵盖产品质量属性,研究条件应充分模拟实际储存和使用场景。通过稳定性研究,确保产品质量在临床应用时符合要求。

4 总结与展望

TIL 在黑色素瘤、肺癌、肝癌等实体瘤治疗中已经展现出一定优势,未来有望进一步拓展适应证,为更多肿瘤患者带来新的治疗选择。作为一类个体化治疗产品,其生产工艺较为复杂,并且不同个体来源肿瘤组织的分离和操作可能影响 TIL 产品的质量和批间一致性。此外,随着基因编辑技术的发展,采用病毒载体或非病毒载体体外基因修饰 TIL 进一步增加了生产工艺和质量控制的复杂性。本文根据这类药物申报临床试验阶段与安全性尤为相关的药方

面研究提出相关技术审评关注点,后续随着对药物机制研究的深入、工艺优化水平的提高以及产品质量控制能力的增强等,将会不断完善监管技术要求和审评标准,进一步提高 TIL 产品的疗效和安全性。

展望未来,TIL 产品将聚焦于克服现有瓶颈并拓展应用边界。随着发展策略的应用,高效、安全与普适的 TIL 治疗新时代即将到来。例如:通过深化联合治疗,将 TIL 与 ICB、靶向药物或放疗协同使用,以逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态。另外,对天然 TIL 进行工程化改造,利用成簇规律间隔短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)等基因编辑技术敲除 PD-1、细胞因子诱导的含 SH2 结构域蛋白(cytokine-inducible SH2-containing protein, CISH)等或导入膜结合 IL-15、合成共刺激受体增强其功能与持久性,从而降低对外源性 IL-2 的依赖。此外,通过自动化封闭式生产系统和新型饲养细胞的应用,实现标准化、可扩展的 TIL 制造,缩短生产周期。TIL 疗法也在不断拓展新适应证,例如:将 TIL 疗法应用于卵巢癌、胰腺癌等更多实体肿瘤类型,并通过新抗原特异性 TCR 筛选开发个体化的“精准 TIL”产品^[17]。

[参 考 文 献]

- [1] YRON I, WOOD TA JR, SPIESS PJ, *et al.* In vitro growth of murine T cells. V. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors [J]. *J Immunol*, 1980, 125 (1): 238 - 245.
- [2] TOPALIAN SL, MUUL LM, SOLOMON D, *et al.* Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials [J]. *J Immunol Methods*, 1987, 102(1): 127 - 141.
- [3] FORGET MA, TAVERA RJ, HAYMAKER C, *et al.* A novel method to generate and expand clinical-grade, genetically modified, tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 908.
- [4] GRANHØJ JS, WITNESS PRÆST JENSEN A, PRESTI M, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes for adoptive cell therapy: recent advances, challenges, and future directions [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(5): 627 - 641.
- [5] WANG SH, SUN JW, CHEN K, *et al.* Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors [J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 140.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验默示许可 [EB/OL]. (2025 - 09 - 01) [2025 - 09 - 29]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255eb0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>.
- [7] MITRA A, BARUA A, HUANG LP, *et al.* From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188049.
- [8] SCHENDEL DJ. Evolution by innovation as a driving force to improve TCR-T therapies [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1216829.
- [9] MATSUEDA S, CHEN L, LI HM, *et al.* Recent clinical researches and technological development in TIL therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(11): 232.
- [10] BUI TA, MEI HQ, SANG R, *et al.* Advancements and challenges

- ges in developing *in vivo* CAR T cell therapies for cancer treatment[J]. *EBioMedicine*, 2024, 106: 105266.
- [11] SONG ZQ, ZHOU Y, WANG BB, *et al.* *In vivo* production of CAR T cell: opportunities and challenges[J]. *Genes Dis*, 2025, 12(6): 101612.
- [12] MONBERG TJ, BORCH TH, SVANE IM, *et al.* TIL therapy: facts and hopes[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(17): 3275 – 3283.
- [13] 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 – 29]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1dfacaa7804aca84d648edb83b10c40b>.
- [14] 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 – 29]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0584963a84e01bb4d83022f559d22144>.
- [15] 尹慧芳, 徐隆昌, 邱晓, 等. 浅析细胞治疗产品中滋养细胞的使用及控制策略[J]. *中国食品药品监管*, 2024(2): 24 – 29.
- [16] 尹慧芳, 卢加琪, 张景辰, 等. 细胞治疗产品中关键原材料风险控制策略的审评考虑[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(10): 943 – 950.
- [17] CHEN RQ, JOHNSON J, REZAZADEH A, *et al.* Tumour-infiltrating lymphocyte therapy landscape: prospects and challenges [J]. *BMJ Oncol*, 2025, 4(1): e000566.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 – 10 – 24