



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则（试行）》的通告（2024年第49号）

发布日期：20241119

为鼓励创新，更好地指导和规范细胞治疗产品临床药理学研究与评价，药审中心组织制定了《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2024年11月15日

相关附件

序号

附件名称

1 [细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则（试行）.pdf](#)

附件

细胞治疗产品临床药理学研究 技术指导原则（试行）

2024 年 11 月

目录

一、前言.....	1
二、基本原则.....	2
三、剂量探索.....	4
(一) 研究目的.....	4
(二) 研究设计.....	4
四、细胞动力学和药效学.....	9
(一) 细胞动力学.....	9
(二) 药效学.....	11
(三) 生物分析方法.....	13
五、暴露-效应关系.....	14
六、定量药理学模型应用.....	15
七、免疫原性.....	17
八、其他考虑.....	19
参考文献.....	21
附录: 中英文词汇对照表.....	23

细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则（试行）

一、前言

近年来，随着先进治疗技术的迅猛发展，细胞治疗产品为严重及难治性疾病提供了新的治疗思路与方法，研发和注册申报数量明显增加。与传统药物相比，细胞治疗产品的作用机制及体内过程均存在明显不同。开展细胞治疗产品临床药理学研究有助于阐释其复杂的作用机制，高效获得适宜的给药方案，旨在避免不恰当暴露带来的安全性风险和疗效降低的风险，支持后续临床研究设计以及上市后合理使用，在创新药物研发过程中发挥着重要作用。为明确细胞治疗产品临床药理学研究技术要求，制定本指导原则。随着技术的发展、认知程度的深入和相关研究数据的积累，本指导原则将不断完善和适时更新。

本指导原则所涵盖的细胞治疗产品是指来源、操作和临床试验过程符合伦理要求，按照药品管理相关法规进行研发和注册申报，用于治疗疾病的人体来源活细胞产品。基于目前的技术，主要包括人源干细胞及其衍生细胞治疗产品、免疫细胞治疗产品及经基因修饰/改造的细胞治疗产品等。人源干细胞产品主要指起源于人的成体干细胞、人胚干细胞和诱导多能干细胞，经过扩增、基因修饰、诱导分化等一系列体外操作，获得的干细胞及其衍生细胞产品。免疫细胞类产

品主要包括肿瘤浸润淋巴细胞治疗产品（ tumor-infiltrating lymphocytes, TILs）、嵌合抗原受体 T 细胞治疗产品（ chimeric antigen receptor modified T cells, CAR-T）以及 T 细胞受体工程化修饰 T 细胞治疗产品（ T-cell receptor-engineered T cells, TCR-T）等，此外，还包括基于自然杀伤细胞（ natural killer cells, NK）、巨噬细胞或树突状细胞等的其它免疫细胞产品，如细胞因子诱导杀伤细胞、嵌合抗原受体 NK 细胞治疗产品和嵌合抗原受体巨噬细胞治疗产品等。

本指导原则是在已发布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》、《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》和《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》基础上编撰，同时参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》相关内容，主要对细胞治疗产品临床药理学研究关键技术、研究内容及评价标准予以具体阐述。

本指导原则不适用于输血用的血液成分，已有规定的、未经体外处理的造血干细胞移植、生殖相关细胞以及由细胞组成的组织、器官类产品等。

二、基本原则

为表征细胞治疗产品与人体间相互作用规律和特点，解释细胞治疗产品与靶点之间的结合和调控关系，需采用适宜的临床药理学研究方法，阐明细胞治疗产品体内过程，探索

关键生物标志物，评价剂量、体内暴露与安全性和有效性的关系，支持后续临床给药方案的制定。

细胞治疗产品体内过程复杂，通常需重点评价细胞的活力、增殖与分化、体内的分布/迁移、存续、免疫原性等性质及其与生物学功能的关系。此外，由于种属差异原因，非临床研究模型往往难以准确预测人体内增殖、迁移及免疫反应等过程。不同类型的细胞治疗产品体内过程也不尽相同，需根据不同细胞治疗产品的性质、作用机制、体内过程特点及目标适应症适当调整研究内容和研究方法。

细胞治疗产品临床药理学研究内容原则上包括剂量探索、细胞动力学和药效动力学（简称“药效学”）、剂量/暴露-效应关系、免疫原性等。应对细胞治疗产品不同剂量水平下暴露量、关键生物标志物、替代终点和/或临床终点（包括有效性和安全性终点）进行量化分析，采用适宜的参数表征细胞动力学特征及其影响因素，并通过暴露-效应关系支持细胞治疗产品剂量选择与优化，为其安全性和有效性提供支持性证据。

传统的临床药理学研究内容和方法并不完全适用于细胞治疗产品，应根据细胞治疗产品的具体类型以及适应症人群生理和病理特点，采用科学、合理、可行的方法和技术，开展临床药理学研究。鼓励探索新技术和新方法，以表征细胞治疗产品的体内过程。

通常情况下，细胞治疗产品不需要开展物质平衡、食物影响、肝/肾功能不全人群药代动力学等临床药理学相关研究。

三、剂量探索

（一）研究目的

在一定剂量范围内，尽早考察细胞治疗产品的安全耐受性和初步有效性，对全面评估其在适应症人群的获益风险具有重要意义。剂量探索阶段的研究内容包括安全耐受性、细胞动力学特征、生物活性、初步的临床治疗效果及机制验证等多个方面，可基于具体细胞治疗产品类型、特点（如是否经过基因修饰等），结合现有技术手段和科学认知，确定不同研发阶段的具体研究目的。

细胞治疗产品的体内动力学特征研究应包含多个剂量，一般应纳入剂量探索阶段的研究目的。可根据已有临床研究数据，鼓励利用建模模拟工具，提高剂量探索效率。通常情况下还包括对细胞治疗产品活性的初步评估，如细胞在体内的增殖存续等细胞动力学过程、生物学活性相关指标、免疫原性等，并进一步分析细胞在体内的暴露量与生物活性、疗效及安全性之间的关系。

（二）研究设计

剂量探索研究通常需根据产品特性，结合已有相关研究结果，综合考虑受试人群、首次人体试验起始剂量、剂量探索方案、样本量、给药方案、相关评价指标的采样点设计及

生物样品检测方法等多方面因素，合理设计试验。

受试人群：受试人群的选择应充分考虑预期获益和潜在风险，细胞治疗产品通常直接纳入适应症患者，不建议选择健康受试者，应结合产品作用特点、疾病严重性和病情进展等确定适宜的研究人群。具体可参考《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》、《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》等相关要求。

起始剂量：细胞治疗产品的起始剂量确定比较复杂，通常首先确定一个预期安全并具有药理作用的剂量。在评估了安全和最小生物有效剂量后，可根据细胞动力学、药效学、细胞活性、安全性数据和后续分析的总体情况，初步评估暴露量与效应之间的相关性，确定有效剂量范围和推荐剂量。由于非临床模型的局限性以及细胞治疗产品“活体药物”的特点，传统的起始剂量计算方法可能并不适用。

对于经验有限的全新细胞治疗产品的起始剂量选择，可以尝试将非临床模型中的剂量推算至人体剂量，如基于模型或体表面积方法将动物有效剂量转换为人体等效剂量，也可根据动物模型中同靶点基准细胞治疗产品和新型产品之间最大药理活性倍数和基准产品的最小临床有效细胞数，确定起始剂量。以上方法可能因不同种属或不同产品间的差异而存在较大的不确定性，需加以关注。

对于有一定临床研究基础，如开展过研究者发起的研究

但尚未开展注册临床试验的细胞治疗产品，在选择起始剂量时，需全面充分调研既往相关研究信息，通过对疾病类别、靶点生物学特征、体内免疫细胞平衡状态、给药途径、具体细胞产品特性（如 CAR-T 细胞中特定的 CAR 设计、基因修饰情况、表型和制造条件等）、疗效和安全性及模型模拟预测结果等信息的充分分析，评估预期起始剂量是否存在不可接受的风险，科学合理的进行临床研究设计，最终确定适宜的初始剂量。通常情况下，同一类型细胞治疗产品用于不同适应症时起始剂量可能有所不同。此外，还应结合给药方式来确定给药剂量，如静脉、动脉、局部等不同给药途径的剂量可能存在差异。

此外，细胞治疗产品的预期有效剂量可能基于某种特定的细胞类型，产品中的其他类型细胞可能导致潜在的不良反应。起始剂量可能取决于产品中发挥治疗效应的活性细胞亚群数量，同时需要综合考虑其他可能共存的细胞亚群相关生物学活性。当活性细胞亚群未知时，起始剂量的确定可以参考最可能的代表性活性细胞亚群。例如，对于源自脐带血或其他造血组织的细胞治疗产品，有核细胞总数可能作为剂量标准，但 CD3⁺细胞的数量对于考虑特定安全性结果（如移植物抗宿主病，即 GVHD）时，可能是剂量考虑中的重要因素。在发挥治疗或不良效应的细胞亚群尚未明确时，收集最终细胞治疗产品中各种细胞亚群的数据，并比较与这些不同

亚群相关的临床结果，有助于确定对产品安全性和有效性最为关键的细胞亚群。

剂量调整方案：剂量探索过程中，安全性和有效性是剂量调整方案的重要考虑因素。剂量调整幅度需整合预期或已获得的安全性和有效性数据，充分考虑剂量范围、细胞扩增速率及细胞动力学水平、产品特性和/或患者靶点表达情况等多种因素。不同剂量组设置应足以探索细胞动力学特征随剂量的变化规律。细胞治疗产品的实际给药剂量可能是围绕目标剂量波动的一个剂量范围，应根据具体情况事先设定可接受的波动范围。

细胞治疗产品给药后较短时间内可能同时观察到疗效和毒性反应，疗效和安全性信号可能存在重叠，建议剂量探索过程中关注毒性和疗效概率区间，以最大限度地提高患者的获益。改良毒性概率区间和贝叶斯最优区间等方法可能比传统“3+3”设计具有更高的研究效率，同时尽可能降低安全性风险。

此外，细胞治疗产品的给药剂量设计还需考虑疾病严重程度、是否根据体重或体表面积给药、分段给药还是固定剂量给药等情况。对于某些基因编辑细胞治疗产品，不同批次的转导效率不同可能导致受试者所接受的有效剂量存在较大差异，建议关注受试者接受的细胞总数和特定阳性细胞浓度等因素。推荐采用适宜方法同步开展特定阳性细胞浓度和

特定基因拷贝数检测，有助于准确确定细胞治疗产品给药剂量。

给药方式：给药途径会直接影响细胞治疗产品进入体内的行为，临床研究中常见的给药方式包括经循环系统全身给药和靶部位局部给药。应根据适应症、疾病严重程度、治疗需求、靶点分布、预期毒性，并结合临床操作可行性综合考虑，选择适宜的给药途径。细胞治疗产品通过静脉给药时需关注急性输注反应、严重发热及栓塞等事件，局部给药时需关注可能因给药造成的创伤或并发症。细胞治疗产品局部给药后，病灶部位微环境等诸多因素可影响细胞的存活、增殖、迁移或分化能力，需要相应的临床研究来验证采用局部给药的合理性和潜在优势，如提高归巢性、降低毒副反应发生频率和强度等。

首次用于人体的细胞治疗产品通常采用单次给药，当有证据提示多次给药安全性风险较低且能增加获益时，在早期试验中可考虑采用多次给药的方式，但首次给药后应该设置足够长时间的观察期。在临床方案设计时还应充分考虑细胞治疗产品在体内的预期存活时间及相应的功能，某些细胞治疗产品给药后在体内存活周期短，可能需要多次给药，可根据体内细胞动力学特征及受试者疾病种类和个体差异确定合理的给药频率。

采样方案：在剂量探索研究阶段通常会采集相关生物样

本用于评估产品的细胞动力学、药效学和免疫原性，应根据给药方式、产品特性合理设计采样方案。细胞动力学样本采集时间点应合理设置，以全面描述产品的细胞动力学特征。输注给药的细胞治疗产品可能需要在给药早期密集采样来捕捉分布、增殖/扩增阶段的特点。对于在体内存续时间较长的细胞治疗产品，应尽量达到足够的采样时长，以综合评估细胞在体内留存及分布情况。当两个连续的样本均低于检测方法定量下限时可停止采样。药效学和免疫原性评估的生物样品采集时间点需根据产品的作用机制具体考虑。

样本量：由于不同患者给药后安全性和有效性存在较大变异，因此剂量探索研究的样本量应具有科学合理性，尽可能提供可评价的剂量探索研究数据。如扩展多个队列可发现在早期剂量爬坡阶段的观察期内未发现的毒性反应，帮助进一步优化后续临床研究推荐剂量，扩展队列的剂量设计及其样本量应能满足相应阶段的研究目的。

四、细胞动力学和药效学

（一）细胞动力学

细胞治疗产品进入体内后通常不经历典型的吸收、分布、代谢和排泄过程。在可行的情况下，应进行细胞进入体内后的动力学过程评估，免疫细胞进入体内后一般经历分布、增殖、耗竭等过程，某些细胞如 TILs 回输后，增殖过程中也存在分化的现象。干细胞因具有自我更新和分化的特点，进入

体内后主要经历分布、迁移、定植、增殖、分化、存续等阶段。不同类型细胞的体内过程存在一定差异，应关注体内的分布和扩增，这些产品可能会在体内持续存活数周甚至数年，其浓度水平（通常以单位体积的细胞数量或特定基因片段拷贝数来评估）随着时间的推移缓慢下降。对于可定量检测的细胞治疗产品，通常采用细胞浓度-时间曲线表征其进入体内后的动力学行为。细胞动力学曲线可包括分布、扩增、衰减和持续 4 个时相。部分细胞治疗产品可能因体内行为不同仅包含部分时相。

适宜的细胞动力学参数可表征细胞在体内各阶段的特征，可以通过非房室分析或群体药代动力学等方法来计算细胞动力学参数。常用的细胞动力学参数有 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、AUC、 T_{last} 、 $C_{\max}/T_{\max}$ 、 C_{last} 等。 $C_{\max}/T_{\max}$ 可用于表征细胞的扩增速率， C_{last} 和 T_{last} 可用于表征细胞在体内存续的水平及时长。以上参数在表征细胞治疗产品在体内的动力学过程有重要意义，但与随访时间相关。对于需要多次给药的细胞治疗产品，还应结合药效学特点考虑多次给药后的细胞动力学参数。由于细胞治疗产品在体内的存活及增殖/扩增过程复杂，与多种因素相关，其暴露水平在患者间的变异与化学小分子药物或生物制剂相比会更大。进行细胞动力学评价时应根据具体情况选择适宜的参数，也可探索其它适宜的方法表征细胞体内过程。

对于因缺乏特异性标记物导致无法区分内源性和外源性细胞及其衍生物时，可通过相应细胞及其衍生物或药效学指标的变化趋势来尽可能表征细胞治疗产品在体内的存续状态。干细胞相关产品通常利用其自我更新、多向分化潜能及免疫调节特性来治疗疾病或修复组织，鼓励开展干细胞治疗产品体内过程研究，重点关注细胞的活力、体内的分布/迁移、增殖与分化和相关生物学功能。

（二）药效学

药效学主要研究细胞治疗产品对机体的作用、潜在机制及其定量规律。细胞治疗产品在体内可能分泌或刺激分泌特定的蛋白或其他活性成分，监测这些成分在体内随时间变化的特性，对于早期评估其疗效潜力具有重要意义，在证明药物的安全性和有效性方面发挥重要作用。

通常可根据细胞治疗产品的靶点、作用机制及适应症的疾病特点等选择药效学指标，建议关注相关生物标志物。细胞治疗产品的生物活性评估可包括基因表达、细胞植入、形态学变化和其它生物标志物等特殊指标，也可包括免疫功能变化、肿瘤体积改变或各种类型的生理应答等更常见的指标以及因技术发展可以检测的指标。如为通过激发免疫功能产生效应的细胞治疗产品，药效学指标还可包括细胞和/或体液免疫反应。如为组织工程产品，预期用途是恢复/替换细胞/组织，则结构/组织学及其特异性标志物的检测或功能检测可能

是潜在的药效学指标。

免疫细胞治疗产品通常依赖细胞因子实现其效应功能，如常见的免疫细胞产品中 CD4⁺和 CD8⁺细胞应有一定比例，CD4⁺ T 细胞通过分泌细胞因子激活吞噬细胞清除病原体功能，需关注的细胞因子包括干扰素（interferon, IFN）、白细胞介素（interleukin, IL）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、转化生长因子 β （transforming growth factor, TGF- β ）等。CD8⁺ T 细胞则通过细胞毒效应直接杀伤肿瘤细胞或清除病原体，需关注其分化而成的细胞毒性 T 细胞分泌的穿孔素和颗粒酶等。

干细胞产品在给药时，可能处于不同的分化阶段，所选的生物标志物应尽可能具有表征其分化状态及相应的药效学特征的能力。对于局部给药的干细胞产品，靶器官/组织功能修复或症状评分也可能作为药效学指标。由于干细胞的生物活性还依赖于注射干细胞或其他细胞（即干细胞活化）直接或间接释放的许多循环系统中的生物活性因子（如细胞因子、生长因子等）所引起的局部微环境和细胞因子的变化，鼓励探索将生物活性因子作为潜在药效学指标。许多细胞因子在生物样品采集后可由白细胞和血小板释放，采样和处理技术对于最终测得的体内细胞因子水平十分重要，在试验设计中应考虑相关因素。

（三）生物分析方法

细胞动力学：细胞治疗产品的体内过程是影响有效性和安全性的重要因素，应根据具体产品采用适宜的分析方法考察细胞动力学特征。对于经过基因修饰的免疫细胞治疗产品，建议同时采用基于分子检测的荧光定量聚合酶链式反应（quantitative polymerase chain reaction, qPCR）或数字聚合酶链式反应（digital polymerase chain reaction, dPCR）和基于表型检测的流式细胞术对特定基因拷贝数和特定阳性细胞数量进行细胞动力学样本的检测，可更全面地分析产品在体内的扩增和存活情况。采用流式细胞术检测细胞表型时，若特定阳性细胞数量的检测结果低于检测限，可以只采用 PCR 方法检测特定基因拷贝数。如果已有数据表明之前采用的多种检测方法表现一致，则可使用一种方法检测细胞动力学样本。建议针对干细胞治疗产品的具体情况，采用合适的体内、体外技术开展细胞动力学研究。例如与自体细胞相比，DNA 序列有差异的干细胞产品可以考虑 qPCR、高通量测序技术等对相关生物样本进行检测。在条件允许的情况下，鼓励探索全身荧光或放射性同位素成像技术评估细胞治疗产品的体内分布，以及采用适宜的标志物进行分化状态的分析，从而更全面地了解产品在体内的细胞动力学过程。一般情况下，免疫原性可能干扰基于流式细胞术的细胞动力学检测，但通常不干扰基于 PCR 的细胞动力学检测。

药效学：细胞治疗产品的药效学研究中，应采用适宜的分析方法对生物标志物等药效学指标进行检测，如可通过配体结合试验检测 IL-6、IFNs、TNFs 和 IL-2 等细胞因子来评价 T 细胞的活化特性。另外淋巴细胞亚群分析也可对细胞治疗产品的有效性提供有意义的技术支持。

针对血液系统肿瘤的免疫细胞治疗产品，血细胞的检测和监控是免疫细胞治疗产品药效学分析的重要内容。

五、暴露-效应关系

细胞治疗产品通常通过复杂生物信号通路调控来发挥治疗作用或引起不良反应。开展细胞治疗产品暴露-效应关系研究，以细胞动力学参数和药效学指标分别定量描述药物体内暴露和安全有效性，鉴于已有研究表明，细胞治疗产品的剂量与暴露量之间的相关性较弱，建议根据具体产品特性及相应疾病特点，充分探索患者生理状况、疾病情况、干预方案等因素对细胞治疗产品体内过程及安全有效性的影响，可为科学解释研究结果及制定不同患者人群给药方案提供支持性证据。

对于干细胞产品的暴露-效应关系评估，特别是局部给药产品，需考虑给药方式、细胞定植、分化特征等，探索靶部位暴露-效应关系的可行性，以评估产品在特定给药方式、剂量和/或给药频率下，特定治疗目标适应症的获益和风险。

对于免疫细胞类产品，例如当前已获批上市的 CAR-T 类

产品，暴露量指标除包括 $C_{\max}$ 和 AUC 外，还建议考察 $C_{\max}/T_{\max}$ 等表征扩增速率的相关参数。用于肿瘤治疗时，疗效指标建议综合考虑近期疗效和远期疗效相关指标及相关生物标志物，安全性相关的指标包括临床重点关注的不良反应，如细胞因子释放综合征、免疫效应细胞相关神经毒性综合征和其他潜在不良事件等。此外，开展以生物标志物为效应指标的药物暴露-效应关系研究，可为科学解释研究结果、寻找最佳剂量及不同患者人群给药方案提供有价值的信息。

由于众多因素可影响细胞产品的扩增和功能，进而导致患者间的暴露和疗效变异较大，可采用定量药理学模型进行暴露-效应分析，更好地量化其疗效和安全性及暴露量的潜在影响因素，为剂量优化、降低风险和后续研究设计提供决策支持。

六、定量药理学模型应用

细胞治疗产品作用机制复杂，体内过程受到患者相关内在因素（如疾病类型及严重程度、靶点表达、免疫状况等）、外在因素（如既往治疗、合并用药等）及产品本身特征的影响，不同的细胞亚群也会表现出不同的功能特征（例如初始 T 细胞具有更高的增殖潜力，而效应 T 细胞具有更强的细胞毒性），个体间细胞动力学特征和安全有效性特征差异较大。鼓励采用模型引导的药物研发理念，可建立适宜的模型定量描述细胞动力学、暴露-效应关系特征，并对相关影响因素开

展研究，进一步支持细胞治疗产品安全性和有效性的评价，及不同人群和/或特殊用药情形下给药方案的制定。

进行定量药理学分析时，应根据细胞治疗产品类型、需要解决的科学问题、数据可及性、模型假设等，选择适宜的建模模拟方法。仅采用基于经验的定量模型进行剂量探索可能更具挑战性和不确定性，根据实际情况合理选择和使用半机制或机制模型，可有助于了解细胞治疗产品和机体之间的相互作用，并探索不同协变量对疗效和安全性的影响。通过模型预测人体细胞动力学特征，可更好地理解患者在接受细胞治疗后的药物暴露和治疗响应的驱动因素及其变异性，从而更好地指导剂量选择与给药方案设计。定量药理学分析需结合产品特性及其相关非临床和临床数据并建立合适的模型评估-验证体系，建模与模拟的具体实施应遵循《模型引导的药物研发技术指导原则》的相应内容。

根据细胞动力学特征分段描述的经验性非线性混合效应模型可用于表征细胞动力学特征并筛选影响暴露的关键协变量。当存在充分可用的细胞表型、分布、结合、激活和其他功能数据时，可采用生理药代动力学、定量系统药理学等机制模型预测细胞体内过程，探索细胞治疗产品及其不同亚群、分泌的细胞因子/趋化因子与疾病的相互作用以指导临床给药方案设计，描述细胞及其亚群的扩增和激活特征与临床疗效指标的相关性以优化产品表型组成，表征细胞分布和

细胞因子释放的动力学特征以分析潜在的治疗相关毒性等（如细胞因子释放综合征、血液系统及神经系统毒性）。

七、免疫原性

（一）免疫原性研究一般考虑

免疫细胞治疗产品可能引起患者的体液和/或细胞免疫反应，并可能因此改变暴露水平，体液免疫产生的抗药抗体可能通过降低细胞治疗产品相应结构域与配体（或靶）结合的能力，进而影响有效性和安全性。体液免疫和细胞免疫反应可能发生在长期存续期间或多次回输后，建议结合其发生时间、强度及细胞动力学特征变化，综合评估免疫原性对体内细胞水平的影响。产品相关和患者自身因素均可能影响细胞治疗产品的免疫原性。产品相关因素包括细胞来源（自体或异体）、细胞治疗产品结构和翻译后修饰、共表达转导基因、杂质、处方辅料和容器及其封口材料等。患者相关因素包括遗传因素、年龄、性别、疾病状态、机体免疫状态、预存抗体以及合并用药等。

干细胞的免疫原性主要取决于细胞表面表达的主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex, MHC）分子，以及其他共刺激分子、附属分子等。由于干细胞种类多且特点不一，需依据具体干细胞产品评估其免疫原性。未经修饰或改造的干细胞相关产品通常免疫原性较低，经过基因修饰或改造的干细胞相关产品应进行相关的免疫原性研

究。间充质干细胞和自体诱导多能干细胞及其衍生物具有低免疫原性，但需依据前期研究结果及其产品自身特点评估是否进行免疫原性研究。异体诱导多能干细胞、异体和异种胚胎干细胞及其衍生物可能诱导免疫应答，故而增加其安全性风险并可能降低后续治疗的可行性及有效性，通常需进行免疫原性的研究。

（二）免疫原性检测方法

细胞治疗产品在体内可以长期存活并表达相应的转基因产物，其外源组分和表达产物均可能引起免疫反应。因此，建议对外源组分和表达产物均进行免疫原性检测方法的开发。对于免疫细胞治疗产品，如果有共表达产物，关注对共表达产物进行免疫原性检测方法的开发。

通常采用基于风险的分析策略评估细胞治疗产品的免疫原性，依据细胞治疗产品的作用机理及受试者的身体状态选择合适的生物分析方法与阳性对照。对于免疫原性风险较高的干细胞产品及其衍生物，主要检测 MHC、共刺激分子和附属分子及接受者对细胞的免疫反应（包括体液免疫和细胞免疫）等。

CAR-T 类产品通常可以采用配体结合分析，如酶联免疫吸附测定、电化学发光法或流式细胞术评估产品存在的体液免疫风险，需了解包含与抗原靶点结合区域的生物学功能，如评估与 CAR 中单链可变区片段（single chain fragment

variable, scFv) 区域组成的胞外结构域 (extracellular domain, ECD) 结构域的结合抗体, 由于 ECD 结构域包含与肿瘤抗原靶点结合的区域, 因此评估针对该结构域的免疫反应可以了解体液免疫原性对产品疗效的潜在影响。对于 CAR-T 产品, 针对 scFV ECD 结构域的结合抗体进行检测是最常用的抗药抗体分析方式。在 ECD 结构域蛋白无法获取的情况下, 可考虑以工程化 CAR-T 模拟细胞为基础的细胞法作为可选方法。采用细胞法时需要注意采用合适的对照 (如对照细胞系) 降低背景信号。

当存在细胞免疫原性风险时, 需进行抗 CAR 的细胞免疫检测。抗-CAR 的细胞免疫常通过细胞功能性实验监测, 可采用酶联免疫斑点法、流式细胞术检测胞内细胞因子或胞外活化标志物、或其他合适的细胞功能实验分析抗 CAR 的细胞免疫。

八、其他考虑

(一) 儿科人群

儿科适应症的临床开发项目通常应先获得成人的安全耐受性和初步有效性数据。拟用于儿科人群的细胞治疗产品的给药剂量可根据体重/体表面积或其他科学方法计算, 由于儿科人群发育程度由儿童到青春期的跨度较大, 一般不宜使用固定剂量。应提供儿科人群给药剂量计算方式的科学依据。如前期研究已证明不同检测方法 (如流式细胞术和

qPCR) 结果一致, 可只采用一种检测方法开展儿科人群细胞动力学研究。药效学指标或生物标志物可考虑采用高通量方法, 以减少采血体积, 降低患儿负担。此外, 儿科免疫通常多发过敏性及自身免疫性疾病, 免疫原性风险较高的产品(如通用型 CAR-T 等) 应特别关注相关风险。

(二) 联合用药

细胞治疗产品通常情况下不需要单独开展传统的药物相互作用研究。细胞治疗产品在临床研究阶段的受试者通常均为患者, 受试者在接受细胞治疗的同时可能使用其它药物控制病情, 应从药物机制等方面预判细胞治疗产品与其它合并用药之间潜在的相互影响, 如影响免疫系统的药物可能间接影响细胞治疗产品在体内的动力学过程, 临床研究过程中需对此类情况予以关注。

(三) 预处理

细胞治疗时通常会采取一定的预处理措施, 例如 CAR-T 产品给药前的清淋预处理, 主要是使用细胞毒性药物清除患者体内的淋巴细胞, 从而有利于 CAR-T 细胞的扩增和存活。选择清淋方案时, 需关注方案中的药物种类、给药剂量/次数以及清淋预处理对细胞治疗产品体内动力学过程的影响。

(四) 生产变更

目前国内已上市的细胞治疗产品主要为免疫细胞类的 CAR-T 产品, 如产品在上市后拟进行生产变更, 当变更情况

可能影响产品的体内过程和/或疗效时，申请人一般需要开展相关研究或提供相关数据以证明变更前后产品具有可比性。通常细胞治疗产品（如 **CAR-T**）的细胞动力学的个体间变异较大，且受到多种因素影响，包括不同程度的免疫因子风暴。由于目前对此类产品的经验有限，申请人如开展细胞动力学和药效学指标比较研究，建议采用前期临床研究中使用并经过验证的生物分析方法，避免检测方法带来的偏倚。

（五）沟通交流

建议事先参考本指导原则对拟开展的临床药理学研究内容进行初步评估，基于细胞治疗产品相关技术发展迅速，鼓励申请人递交申报资料前与药品监管部门及时进行沟通，提高相关产品的研究和申报效率。

参考文献

[1] 国家食品药品监管总局.细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)，2017.

[2] 国家食品药品监管总局.免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行），2021.

[3] 国家药品监督管理局.人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行），2023.

[4] 国家药品监督管理局.创新药临床药理学研究技术指导原则，2021.

[5] FDA. Considerations for the Development of Chimeric

Antigen Receptor (CAR) T Cell Products, 2024.

[6] FDA. Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products, 2015.

附录：中英文词汇对照表

中文	英文
肿瘤浸润淋巴细胞	tumor-infiltrating lymphocytes, TILs
嵌合抗原受体 T 细胞	chimeric antigen receptor modified T cells, CAR-T
T 细胞受体工程化修饰 T 细胞	T-cell receptor-engineered T cells, TCR-T
自然杀伤细胞	natural killer cells, NK
巨噬细胞	macrophages
树突状细胞	dendritic cells, DC
细胞因子诱导杀伤细胞	cytokine-induced killer cells, CIK
研究者发起的研究	investigator initiated trial, IIT
移植物抗宿主病	graft versus host disease, GVHD
改良毒性概率区间	modified toxicity probability interval, mTPI
贝叶斯最优区间	bayesian optimal interval, BOIN
细胞动力学	cellular kinetics
峰浓度	maximum concentration, $C_{\max}$
达峰时间	time to achieve $C_{\max}$, $T_{\max}$
药-时曲线下面积	area under the curve, AUC
可观测终浓度	last observed concentration, C_{last}

中文	英文
可观测浓度持续时间	time of C _{last} , T _{last}
干扰素	Interferon, IFN
白细胞介素	Interleukin, IL
肿瘤坏死因子	tumor necrosis factor, TNF
转化生长因子 β	transforming growth factor, TGF- β
细胞因子释放综合征	cytokine release syndrome, CRS
免疫效应细胞相关神经毒性综合征	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS
荧光定量聚合酶链式反应	quantitative polymerase chain reaction, qPCR
数字聚合酶链式反应	digital polymerase chain reaction, dPCR
高通量测序技术	high-throughput sequencing
主要组织相容性复合物	major histocompatibility complex, MHC
单链可变区片段	single chain fragment variable, scFv
胞外结构域	extracellular domain, ECD