

**细胞治疗产品临床药理学研究
技术指导原则
(征求意见稿)**

2024年06月

目录

1		
2	一、前言.....	3
3	二、基本原则.....	4
4	三、剂量探索.....	6
5	(一) 研究目的.....	6
6	(二) 研究设计.....	6
7	四、细胞动力学和药效动力学.....	11
8	(一) 细胞动力学.....	11
9	(二) 药效动力学.....	13
10	(三) 生物分析方法.....	14
11	五、暴露-效应关系.....	15
12	六、定量药理学模型应用.....	17
13	七、免疫原性.....	19
14	八、其他考虑.....	21
15	九、参考文献.....	23
16		
17		

18 细胞治疗产品临床药理学研究

19 技术指导原则（征求意见稿）

20 一、前言

21 近年来，随着先进治疗技术的迅猛发展，细胞治疗产品
22 为严重及难治性疾病提供了新的治疗思路与方法，存在迫切
23 的临床需求，细胞治疗产品的研发和注册申报数量明显增加。
24 细胞治疗产品属于“活体药物”，与传统化学药物和生物药物
25 相比，其作用机制及体内过程均存在明显不同。开展细胞治
26 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
27 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
28 险，支持后续临床研究设计以及上市后合理使用，在创新药
29 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
30 理学研究技术要求，满足此类产品注册上市的监管要求，制
31 定本指导原则。随着技术的发展、认知程度的深入和相关研
32 究数据的积累，本指导原则将不断完善和适时更新。

33 本指导原则所涵盖的细胞治疗产品是指来源、操作和临
34 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
35 和注册申报，用于治疗疾病的人体来源活细胞产品。基于目
36 前的技术，主要包括人源干细胞及其衍生细胞治疗产品、免
37 疫细胞治疗产品及经基因修饰/改造的细胞治疗产品等。人
38

39 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
40 诱导多能干细胞，经过扩增、基因修饰、诱导分化等一系列
41 体外操作，获得的干细胞及其衍生细胞产品。免疫细胞类产
42 品主要包括肿瘤浸润淋巴细胞治疗产品（TILs）、嵌合抗原受
43 体 T 细胞治疗产品（CAR-T）以及 T 细胞受体工程化修饰 T
44 细胞治疗产品（TCR-T）等，此外，还包括自然杀伤细胞、
45 巨噬细胞等其它免疫细胞治疗产品（如 CAR-NK、CAR-M）。

46 本指导原则是在原国家食品药品监督管理总局发布的
47 《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》、《免疫细
48 胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》和《人源性干细
49 胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》基
50 础上编撰，同时参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》
51 相关内容，主要对细胞治疗产品临床药理学研究关键技术、
52 研究内容及评价标准予以具体阐述。

53 本指导原则不适用于输血用的血液成分，已有规定的、
54 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
55 组成的组织、器官类产品等。

56 二、基本原则

57 为表征细胞治疗产品与人体间相互作用规律和特点，解
58 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
59 的临床药理学研究方法，阐明细胞治疗产品体内过程，探索

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

62 细胞治疗产品不同于化学药物和生物药物，体内过程复
63 杂，通常需重点评价细胞的活力、增殖与分化能力、体内的
64 分布/迁移、耗竭与存续、免疫原性等性质及其与生物学功能
65 的关系。此外，由于种属差异原因，非临床研究模型往往难
66 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
67 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
68 产品的性质、作用机制、体内过程特点及目标适应症适当调
69 整研究内容和研究方法。

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

78 传统的临床药理学研究内容和方法并不完全适用于细
79 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
80 群生理和病理特点，尽可能采用可行的方法和技术，开展临

81 床药理学研究。鼓励探索新技术和新方法，以表征细胞治疗
82 产品的体内过程。

83 通常情况下，细胞治疗产品不需要开展物质平衡研究。

84 三、剂量探索

85 (一) 研究目的

86 在一定剂量范围内，尽早考察细胞治疗产品的安全耐受
87 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
88 有重要意义。剂量探索阶段的研究包括安全耐受性、细胞动
89 力学特征、生物活性、初步的临床治疗效果及机制验证等多
90 个方面，可基于具体细胞治疗产品类型、特点（如是否基因
91 修饰等），结合现有技术手段和科学认知，确定相应阶段具体
92 研究目的。

93 细胞治疗产品的体内动力学特征研究应包含多个剂量，
94 一般应纳入剂量探索阶段的研究目的。通常情况下还包括
95 对细胞治疗产品活性的初步评估，如细胞在体内的增殖存
96 活、生物分布、生物学活性相关指标、免疫原性等，并进一
97 步分析细胞在体内的暴露量与生物活性、疗效及安全性之
98 间的关系。

99 (二) 研究设计

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

103 生物样品检测方法等多方面因素，合理设计试验。

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

110 **起始剂量：**细胞治疗产品的起始剂量确定比较复杂，通
111 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
112 安全和最小生物有效剂量后，可进一步探讨剂量。同时，初
113 步评估暴露量与效应之间的相关性，并根据细胞动力学、药
114 效学、细胞活性、安全性数据和后续分析的总体情况，确定
115 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
116 胞治疗产品“活体药物”的特点，传统的起始剂量计算方法
117 可能并不适用。

118 对于经验有限的全新细胞治疗产品的起始剂量选择，可
119 以尝试将非临床模型中剂量变速缩放至人体剂量，如基于体
120 表面积（body surface area, BSA）将动物有效剂量转换为人
121 体等效剂量，但此方法需充分考虑种属间的细胞动力学差异，
122 存在较大不确定性。另一种将非临床剂量转化到临床剂量的
123 方法是根据基准和有效活性细胞数量，利用从既往非临床和
124 临床数据确定的活性细胞数量确定初始剂量。该方法适用于

125 可获得有限的临床研究数据的新型细胞治疗产品。

126 对于有一定临床研究基础，如开展过研究者发起的研究
127 (investigator initiated trial, IIT)，但尚未开展注册临床试验
128 的细胞治疗产品，在选择起始剂量时，需全面充分调研既往
129 相关研究信息，通过对疾病类别、靶点生物学特征、体内免
130 疫细胞平衡状态、给药途径、具体细胞产品特性（如 CAR-T
131 细胞中特定的 CAR 设计、基因修饰情况、表型和制造条件
132 等）、疗效和安全性及模型模拟预测结果等信息的充分分析，
133 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
134 行临床研究设计，最终确定适宜的初始剂量。通常情况下，
135 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
136 所不同。

137 此外，细胞治疗产品的预期有效剂量可能是基于某种特
138 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
139 反应。由于活性细胞亚群可能未知，起始剂量的确定主要取
140 决于最能代表所需活性的特定亚群，同时综合考虑其他可能
141 共存的细胞亚群相关生物学活性。例如，对于源自脐带血或
142 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
143 标准，但 CD3⁺细胞的数量对于考虑特定安全性结果（如移
144 植物抗宿主病，即 GVHD）可能是剂量考虑中的重要因素。
145 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
146 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

147 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
148 键的细胞亚群。

149 **剂量调整方案：**剂量探索过程中，安全性是剂量调整方
150 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
151 全性和有效性数据，充分考虑剂量范围、暴露情况、产品特
152 性和/或患者靶点表达情况等多种因素。不同剂量组之间应
153 尽量减少暴露重叠范围，以探索细胞动力学特征随剂量的变
154 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
155 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
156 动范围。

157 细胞治疗产品给药后较短时间内可能同时观察到疗效
158 和毒性反应，疗效和安全性信号可能存在重叠，建议剂量探
159 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
160 的获益。改良毒性概率区间(mTPI)和贝叶斯最优区间(BOIN)
161 等方法可能比传统“3+3”设计具有更高的研究效率，同时尽
162 可能降低安全性风险。

163 此外，细胞治疗产品的给药剂量设计还需考虑疾病严重
164 程度、是否根据体重或BSA给药、分段给药还是固定剂量给
165 药等情况。对于某些细胞治疗产品，不同批次的转导效率不
166 同可能导致受试者所接受的有效剂量有很大差异，建议关注
167 受试者接受的细胞总数和细胞存活率。推荐采用适宜方法同
168 步开展活细胞总数和特定基因拷贝数检测，有助于准确确定

169 细胞治疗产品给药剂量。

170 **给药方式：**给药途径会直接影响细胞治疗产品进入体内
171 后的行为，临床研究中常见的给药方式包括经循环系统全身
172 给药和靶部位局部给药。应根据适应症、疾病严重程度、治
173 疗需求、靶点分布、预期毒性，并结合临床操作可行性综合
174 考虑，选择适宜的给药途径。细胞治疗产品通过静脉给药时
175 需关注严重栓塞事件，局部给药时需关注可能因给药造成的
176 创伤或并发症。细胞治疗产品局部给药后，病灶部位微环境
177 等诸多因素可影响细胞的存活、增殖、迁移或分化能力。干
178 细胞靶部位局部给药相较于全身系统给药，细胞可在靶部位
179 快速定位，提高其归巢性，并可能通过在靶部位表达和分泌
180 细胞因子/调节因子起到局部和/或全身治疗作用。

181 首次用于人体的细胞治疗产品通常采用单次给药，仅当
182 有足够的证据提示安全性风险较低且多次给药可能增加获
183 益时，在早期试验中可考虑采用多次给药的方式。在临床方
184 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
185 间及相应的功能，例如 CAR-NK 产品给药后产生的细胞因子
186 水平较低，在体内存活周期短，一般 1-2 周，可能需要多次
187 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
188 差异确定合理的给药频率。

189 **采样点设计：**在剂量探索研究阶段通常会采集相关生物
190 样品用于评估产品的细胞动力学、药效动力学和免疫原性。

191 通常需科学合理设置细胞动力学样本采集时间点以全面
192 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
193 需要在给药早期密集采样来捕捉分布阶段的特点。对于在体
194 内存续时间较长的细胞产品，需保证足够的采血时长以获得
195 准确的终末半衰期，或当两个连续的样本均低于检测方法定
196 量下限（BQL）时即可停止采样。药效学和免疫原性评估的
197 生物样品采集时间点需根据产品的作用机制具体考虑。

198 **样本量：**由于不同患者给药后安全性和有效性存在较大
199 变异，因此剂量探索研究的样本量应具有科学性，尽可能
200 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
201 观察期内未发现不良反应，帮助进一步优化 II 期研究推荐
202 剂量 (RP2D)，扩展队列的剂量设计及其样本量应能满足相应
203 阶段的研究目的。

204 四、细胞动力学和药效动力学

205 （一）细胞动力学

206 细胞治疗产品进入体内后通常不经历典型的吸收、分布、
207 代谢和排泄过程。在可行的情况下，应进行细胞进入体内后
208 的动力学过程评估，免疫细胞进入体内后一般经历分布
209 （distribution）、增殖（proliferation）、耗竭（exhaustion）等
210 过程。干细胞因具有自我更新和分化的特点，进入体内后主
211 要经历分布（biodistribution）、迁移（migration）、定植
212 （colonization）、增殖（proliferation）、分化（differentiation）、

213 存续 (survivability) 等阶段。不同类型细胞的体内过程存在
214 一定差异, 应关注体内的分布和扩增, 这些产品可能会在体
215 内持续存活数周甚至数年, 其浓度水平 (通常以单位体积的
216 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
217 慢下降。对于可定量检测的细胞治疗产品, 通常采用细胞浓
218 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
219 线可包括分布、扩增、衰减和持续 4 个时相。部分细胞治疗
220 产品可能因体内行为不同仅包含部分时相。

221 适宜的细胞动力学参数可表征细胞在体内各阶段的特
222 征, 可以通过非房室分析 (NCA) 或群体药代动力学 (PopPK)
223 等方法来计算细胞动力学参数。常用的细胞动力学参数有
224 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $t_{1/2}$ 、 T_{last} 、 C_{max}/T_{max} , 对于需要多次给药的
225 的细胞治疗产品, 应结合 PD 特点考虑多次给药后的稳态细
226 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
227 过程复杂, 与多种因素相关, 其暴露水平在患者间的变异与
228 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
229 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
230 方法表征细胞体内过程。

231 对于因缺乏特异性标记物导致无法区分内源性和外源
232 性细胞及其衍生物时, 可通过相应细胞及其衍生物的变化趋
233 势来表征细胞治疗产品在体内的存续状态。干细胞相关产品
234 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

235 疾病或修复组织，鼓励开展干细胞治疗产品体内过程研究，
236 重点关注细胞的活力、体内的分布/迁移、增殖与分化能力和
237 相关生物学功能。

238 (二) 药效动力学

239 药效动力学主要研究细胞治疗产品对机体的作用、潜在
240 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
241 泌特定的蛋白或其他活性成分，监测这些成分在体内的动力
242 学特性有助于提供对疗效潜力的早期解读，在证明药物的安
243 全性和有效性方面发挥重要作用。

244 通常可根据细胞治疗产品的靶点、作用机制等选择药效
245 学指标，建议关注相关生物标志物。细胞治疗产品的生物活
246 性评估可包括基因表达、细胞植入、形态学变化和其它生物
247 标志物等特殊指标，也可包括免疫功能变化、肿瘤体积改变
248 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
249 以检测的指标。如果是具有免疫功能的体细胞治疗产品，如
250 癌症免疫细胞产品，药效学指标包括细胞和体液免疫反应。
251 如果是组织工程产品，预期用途是恢复/替换细胞/组织，则结
252 构/组织学检测可能是潜在的药效学指标。

253 免疫细胞治疗产品通常依赖细胞因子实现其效应功能，
254 如常见的免疫细胞产品中 CD4+和 CD8+细胞应有一定比例，
255 CD4+ T 细胞通过分泌细胞因子激活吞噬细胞清除病原体功
256 能，需关注的细胞因子包括干扰素（interferon，IFN）、白细

257 胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,
258 TNF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF β)
259 等。CD8+ T 细胞则通过细胞毒效应直接杀伤肿瘤细胞或清
260 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
261 素和颗粒酶等。

262 干细胞产品在给药时, 可能处于不同的分化阶段, 所选
263 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
264 学特征的能力。对于局部给药的干细胞产品, 靶器官/组织功
265 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
266 物活性还依赖于注射干细胞或其他细胞(即干细胞活化)直
267 接或间接释放的许多循环系统中的生物活性因子(如转录因
268 子、细胞因子、生长因子等), 鼓励探索将生物活性因子作为
269 潜在药效学指标。许多细胞因子在生物样品采集后可以由白
270 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
271 胞因子水平十分重要, 在试验设计中应考虑相关因素。

272 (三) 生物分析方法

273 **细胞动力学:** 细胞治疗产品的体内过程及存续时间是影
274 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
275 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
276 胞治疗产品, 建议同时采用基于分子检测的实时荧光定量聚
277 合酶链式反应(qPCR)或数字聚合酶链式反应(dPCR)和基
278 于表型检测的流式细胞术对特定基因拷贝数和特定活细胞

279 数量进行细胞动力学样本的检测，以便更全面地分析产品在
280 体内的扩增和存活情况。建议针对干细胞治疗产品的具体情
281 况，采用合适的体内、体外技术开展细胞动力学研究。例如
282 与自体细胞相比，DNA 序列有差异的干细胞产品可以考虑
283 qPCR 技术等。在条件允许的情况下，鼓励探索全身荧光或
284 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
285 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
286 产品在体内的细胞动力学过程。一般情况下，免疫原性可能
287 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
288 PCR 的细胞动力学检测。

289 **药效学：**细胞治疗产品的药效学研究中，应采用适宜的分
290 析方法对生物标志物等药效学指标进行检测，如可通过配
291 体结合试验（LBA）检测 IL-6、IFNs、TNFs 和 IL-2 等细胞
292 因子来评价 T 细胞的活化特性。另外淋巴细胞亚群分析和调
293 节性 T 细胞（T_{reg}）免疫功能分析也可对细胞治疗产品的有
294 效性提供有意义的技术支持。

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

297 **五、暴露-效应关系**

298 细胞治疗产品通常通过复杂生物信号通路调控来发挥
299 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
300 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

301 内暴露（包括系统暴露与靶部位暴露）和安全有效性，进而
302 开展药物剂量-暴露-效应关系研究，可为科学解释研究结果、
303 寻找最佳剂量及制定不同患者人群给药方案提供支持性证
304 据。

305 鉴于已有研究表明，CAR-T 产品的剂量与暴露量之间的
306 相关性较弱，因此可能不适合像传统治疗药物那样进行剂量
307 优化。建议根据具体产品特性及相应疾病特点，充分探索患
308 者年龄、性别、体重、肿瘤负荷、靶点表达、疾病严重程度、
309 免疫状况、既往治疗、合用药物情况（包括皮质类固醇或托
310 珠单抗的使用情况）、产品以及制备工艺（包括 CAR-T 产品
311 中的 T 细胞表型等）等因素对细胞治疗产品安全性和有效性的
312 影响。

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

317 对于免疫细胞类产品，例如当前已获批上市的 CAR-T 类
318 产品，暴露量指标除包括 C_{max} 和 AUC_{0-28d} 外，还建议考察
319 C_{max}/T_{max} 等表征扩增速率的相关指标。用于肿瘤治疗时，疗
320 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
321 标志物，安全性相关的指标包括临床重点关注的不良反应
322 （AEs），如细胞因子释放综合征（CRS）、免疫效应细胞相关

323 神经毒性综合征（ICANS）和其他潜在不良事件等。此外，
324 开展以生物标志物为效应指标的药物暴露-效应关系研究，
325 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
326 方案提供有价值的信息。

327 由于众多因素可影响细胞产品的扩增和功能，进而导致
328 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
329 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
330 影响因素，为剂量优化、降低风险和后续研究设计提供决策
331 支持。

332 六、定量药理学模型应用

333 细胞治疗产品作用机制复杂，体内过程受到患者相关内
334 在因素（如疾病类型及严重程度、靶点表达、免疫状况等）、
335 外在因素（如既往治疗、合并用药等）及产品本身特征的影
336 响，不同的细胞亚群也会表现出不同的功能特征（例如初始
337 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
338 毒性），个体间细胞动力学特征和安全有效性特征差异较大。
339 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
340 描述细胞动力学、暴露-效应关系特征，并对相关影响因素开
341 展研究，进一步支持细胞治疗产品安全性和有效性的评价，
342 及不同人群和/或特殊用药情形下给药方案的制定。

343 进行定量药理学分析时，应根据细胞治疗产品类型、需
344 要解决的科学问题、数据可及性、模型假设等，选择适宜的

345 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
346 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
347 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
348 相互作用，并探索不同协变量对疗效和安全性的影响，有助
349 于指导体外到体内以及非临床到临床的转化，通过非临床数
350 据预测人体细胞动力学特征，根据预期疗效确定初始剂量，
351 同时更好地理解患者在接受细胞治疗后的药物暴露和治疗
352 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
353 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
354 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
355 的具体实施应遵循《模型引导的药物研发技术指导原则》的
356 相应内容。

357 根据细胞动力学特征分段描述的经验性非线性混合效
358 应（NLME）模型可用于表征细胞动力学特征并筛选影响暴
359 露的关键协变量。当存在充分可用的细胞表型、分布、结合、
360 激活和其他功能数据时，可采用生理药代动力学（PBPK）、
361 定量系统药理学（QSP）等机制模型预测细胞在靶部位的时
362 空分布，探索细胞治疗产品及其不同亚群、分泌的细胞因子
363 /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
364 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
365 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
366 学特征以分析潜在的治疗相关毒性等（如 CRS、血液系统及

367 神经系统毒性)。

368 七、免疫原性

369 (一) 免疫原性研究一般考虑

370 免疫细胞治疗产品有可能引起患者的体液或细胞免疫
371 反应，并因此改变暴露水平，或因中和活性降低相应结构域
372 与配体（或靶）结合的能力，进而影响有效性和安全性。产
373 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
374 性。产品相关因素包括细胞来源（自体或异体）、细胞治疗产
375 品结构和翻译后修饰、共表达转导基因、杂质、处方辅料和
376 容器封口材料等。患者相关因素包括遗传因素、年龄、性别、
377 疾病状态、机体免疫状态、预存抗体以及合并用药等。

378 干细胞的免疫原性主要取决于细胞表面表达的主要组
379 织相容性复合物（MHC）分子，以及其他共刺激分子、附属
380 分子等。由于干细胞种类多且特点不一，需依据具体干细胞
381 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
382 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
383 进行相关的免疫原性研究。间充质干细胞具有低免疫原性，
384 甚至具有“免疫豁免”的特性，但需依据前期研究结果评估
385 是否进行免疫原性研究。异体诱导多能干细胞、异体和异种
386 胚胎干细胞及其衍生物不具有“免疫豁免”的特性，可能诱
387 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
388 可行性及有效性，通常需进行免疫原性的研究。

389 (二) 免疫原性检测方法

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

395 通常采用基于风险的分析策略评估细胞治疗产品的免
396 疫原性，依据细胞治疗产品的作用机理及受试者的身体状况
397 选择合适的生物分析方法与阳性对照。对于不具有“免疫豁
398 免”特性的干细胞产品及其衍生物，主要检测主要组织相容
399 性复合体（MHC）、共刺激分子和附属分子及受者对细胞的
400 免疫反应（包括体液免疫和细胞免疫）等。

401 CAR-T 类产品通常可以采用 LBA（如 ELISA、ECLA）
402 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
403 抗原靶点结合区域的生物学功能，如评估与 CAR 中 scFv 区
404 域组成的 ECD 结构域的结合抗体，由于 ECD 结构域包含与
405 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
406 应可以了解对产品疗效的影响。

407 对于 CAR-T 产品，针对 scFV ECD 结构域的结合抗体进
408 行检测是最常用的 ADA 分析方式。在 ECD 结构域蛋白无法
409 获取的情况下，可考虑以工程化 CAR-T 模拟细胞为基础的
410 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

411 照（如对照细胞系）降低背景信号。

412 抗-CAR 的细胞免疫则常通过细胞功能性实验监测，可
413 采用酶联免疫斑点法（ELISpot）、流式细胞术检测胞内细胞
414 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
415 CAR 的细胞免疫。

416 八、其他考虑

417 （一）儿科人群相关考虑

418 儿科适应症的临床开发项目通常应先获得成人的安全
419 耐受性和初步有效性数据。特殊情况下，仅根据非临床研究
420 结果启动细胞治疗产品在儿童中的临床研究可能是合理的。
421 某些细胞治疗产品专门为儿科疾病开发，如旨在通过替换缺
422 失的基因或补充有缺陷的基因来纠正儿童遗传疾病，或产品
423 可能被用作纠正先天性畸形的再生医学，或用于治疗遗传性
424 疾病，如导致细胞功能异常的血液或免疫疾病。如果计划在
425 没有成人安全性或有效性研究的情况下进行儿科人群试验，
426 需充分论证其科学性，证明首先在成人中进行临床研究是违
427 背伦理或不可行的。例如，该疾病的常见儿童形式可能具有
428 严重的表现或迅速恶化的临床病程，而成人发病的表型可能
429 非常轻微且易于控制。在这种情况下，高度侵入性的细胞治
430 疗产品，对成人研究的总体获益-风险评估可能非常不利，以
431 至于评估安全性或有效性的成人试验是违背伦理的。或者，
432 某些疾病可能很少在成人中发生，因此在成年患者中进行研

433 究不可行，而在健康成年人中进行研究违背伦理。应考虑如
434 何将临床试验中针对儿科受试者的风险管控纳入整个开发
435 计划。

436 (二) 联合用药的考虑

437 细胞治疗产品通常情况下不需要单独开展传统的药物
438 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
439 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
440 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
441 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
442 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
443 需对此类情况予以关注。

444 (三) 预处理相关考虑

445 细胞治疗时通常会采取一定的预处理措施，例如 CAR-T
446 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
447 者体内的淋巴细胞，从而有利于 CAR-T 细胞的扩增和存活。
448 选择清淋方案时，需关注方案中的药物种类、给药剂量以及
449 淋巴细胞清除程度对细胞治疗产品体内动力学过程的影响。

450 (四) 关于生产变更的考虑

451 目前国内已上市的细胞治疗产品主要为免疫细胞类的
452 CAR-T 产品，如产品在上市后拟进行生产变更，当变更情况
453 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
454 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。

455 由于目前对此类产品的经验有限，申请人如拟以细胞动力学
456 参数为主要评价指标，建议关注相关指标检测方法的一致
457 性，避免检测方法带来的偏倚。

458 (五) 基因修饰/改造的细胞产品的考虑

459 对于经过基因修饰/改造的细胞产品，开展研究时，除上
460 文中的相关内容外，还需对目的基因的存在、表达以及表达
461 产物的生物学作用进行必要的研究，以体现基因修饰/改造的
462 体内生物学效应。本指导原则中的未尽内容（如基于安全性
463 考虑采取的长期随访期间相应监测措施等）建议参考已发布
464 的相关技术要求。

465 (六) 临床研究用于注册审评的考虑

466 拟用于支持上市申请的细胞治疗产品临床试验应按照
467 《药品注册管理办法》的相关要求，在符合规定的药物临床
468 试验机构开展，遵守药物临床试验质量管理规范，并经药品
469 监督管理部门批准。建议事先参考本指导原则对拟开展的临
470 床药理学研究内容进行初步评估，鼓励申请人递交申报资料
471 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
472 报效率。

473 九、参考文献

474 [1] 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行), 2017,
475 国家食品药品监管总局

476 [2] 免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行），

477 2021, 国家药品监督管理局

478 [3] 人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术
479 指导原则 (试行), 2023 国家药品监督管理局

480 [4] Considerations for the Development of Chimeric Antigen
481 Receptor (CAR) T Cell Products, 2022, FDA

482 [5] Considerations for the Design of Early-Phase Clinical
483 Trials of Cellular and Gene Therapy Products, 2015, FDA

484 [6] Weize Huang, Junyi Li, Michael Z. Liao, et al. Clinical
485 Pharmacology Perspectives for Adoptive Cell Therapies in
486 Oncology. [J]. CLINICAL PHARMACOLOGY &
487 THERAPEUTICS, 2022,112: 968-981.

488 [7] Hardik Mody, Ken Ogasawara, Xu Zhu, *et al*, Best
489 Practices and Considerations for Clinical Pharmacology and
490 Pharmacometric Aspects for Optimal Development of CAR-T
491 and TCR-T Cell Therapies: An Industry Perspective. [J].
492 CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, 2023,
493 114: 530-557.

494 [8] Jochem Gokemeijer, Nanda Balasubramanian, Ken
495 Ogasawara. *et al*, An IQ Consortium Perspective on Best
496 Practices for Bioanalytical and Immunogenicity Assessment
497 aspects of CAR-T and TCR-T Cellular Therapies Development.
498 [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2023.

499 [9] Di Zhou, Lauren A Byers, Beats Sable, et al. Clinical
500 Pharmacology Profile of AMG119, the First Chimeric Antigen
501 Receptor T (CAR-T) Cell Therapy Targeting Delta-Like Ligand
502 3 (DLL3), in Patients with Relapsed / Refractory Small Cell
503 Lung Cancer (SCLC). [J]. Journal of Clinical Pharmacology,
504 2023.

505 [10] Yamazaki K, Kawabori M, Seki T, Houkin K. Clinical
506 Trials of Stem Cell Treatment for Spinal Cord Injury.[J]. Int J
507 Mol Sci. 2020;21(11):3994.

508 [11] Salvadori M, Cesari N, Murgia A, Puccini P, Riccardi B,
509 Dominici M. Dissecting the Pharmacodynamics and
510 Pharmacokinetics of MSCs to Overcome Limitations in Their
511 Clinical Translation.[J]. Mol Ther Methods Clin Dev. 2019;14:1-
512 15.

513 [12] Schrepfer S, Deuse T, Reichenspurner H, Fischbein MP,
514 Robbins RC, Pelletier MP. Stem cell transplantation: the lung
515 barrier. [J].Transplant Proc. 2007;39(2):573-576.

516 [13] Gu, LH., Zhang, TT., Li, Y. *et al.* Immunogenicity of
517 allogeneic mesenchymal stem cells transplanted *via* different
518 routes in diabetic rats. [J].*Cell Mol Immunol* **12**, 444–455 (2015).

519 [14] de Almeida PE, Ransohoff JD, Nahid A, Wu JC.
520 Immunogenicity of pluripotent stem cells and their derivatives.

521 [J]. Circ Res. 2013;112(3):549-561.