

嵌合抗原受体修饰 T 细胞（CAR-T 细胞）

制备质量管理规范公示稿编制说明

一、标准制定背景及任务来源

（一）标准制定背景

近年来，免疫治疗经历了一系列突飞猛进的发展，以特异性过继免疫细胞疗法及免疫检查点抗体疗法为代表的新型免疫治疗技术因其在临床研究中取得的显著疗效而成为学术界和产业界共同关注的焦点。其中，嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T 疗法）因其在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的治疗中展现出显著的治疗效果而成为国内外研究的热点。CAR-T 细胞是利用基因改造技术，将患者自身淋巴细胞转导嵌合受体基因，从而使其兼具效应 T 细胞和特异高亲和力识别表面抗原的能力，而且这种识别是不受 MHC 限制。目前 CAR-T 细胞治疗在血液系统疾病取得了巨大的成功，在其他肿瘤也有很大的应用潜能。随着我国对 CAR-T 技术的研究不断深入，国内企业的积极布局 and 产业链的延伸，我国的 CAR-T 细胞治疗技术也在紧随国际趋势的发展。

遵循《药品生产质量管理规范》（GMP）是 CAR-T 细胞制剂制备的原则要求。此前，中国医药生物技术协会已经制定了《免疫细胞制剂制备质量管理自律规范》，帮助机构在免疫细胞制剂制备过程中避免污染、交叉污染、混淆及差错，最大限度地保证免疫细胞制剂的安全性、生物学效应。但 CAR-T 细胞作为一类特殊的免疫细胞，其制备和质量控制具有特殊性。为了适应我国 CAR-T 细胞治疗产业的需要，加强 CAR-T 细胞治疗的质量管理，规范细胞制备过程，保证 CAR-T 细胞制品在临床研究和应用时的质量，促进国内外同行间的交流，中国医药生物技术协会在已有《免疫细胞制剂制备质量管理自律规范》的基础上，有必要根据 CAR-T 细胞的特殊性，制定《CAR-T 细胞制剂制备质量管理规范》。

（二）任务来源

2016 年 12 月 8 日由中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会申请，经协会标准工作专家委员会审议通过，由中国医药生物技术协会立项。

（三）起草单位情况

本标准起草单位为中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会、天津医科大学肿瘤医院、北京博仁医院、安徽未名细胞治疗有限公司。本标准主要起草人为任秀宝、孙倩、童春容、刘振云、孙艳、王伟、郝希山。

二、主要工作过程

（一）前期准备

国内目前尚没有 CAR-T 细胞制备和质量控制的统一标准。在编写标准之前，首先收集相关文献和专利等，学习了国外 CAR-T 制备过程中的各项质量控制指标。此外，在制定标准的过程中，还参考了《免疫细胞制剂制备质量管理自律规范》等相关规定和指导原则，并在此基础上，根据 CAR-T 细胞制备的特殊性，制定了 CAR-T 细胞制剂制备质量管理规范的初步提纲，并严格执行了有关标准编写的要求。

（二）标准制定的依据

根据 CAR-T 细胞制备质量控制相关文献以及 FDA 关于基因修饰细胞制备的相关要求，将了 CAR-T 细胞制备质量管理规范。

（三）文本起草和征求意见

2016 年 11 月 19 日协会与各起草单位召开了 CAR-T 细胞治疗质量管理讨论会，初步拟定了规范撰写提纲，2016 年 12 月 7 日向协会提交立项申请，12 月 8 日组织召开会议通过立项。参照协会已发布的《免疫细胞制剂制备质量管理自律规范》，收集各起草单位制定的初稿并进行整理，于 2017 年 5 月提交了“嵌合抗原受体修饰 T 细胞（CAR-T）细胞制备质量管理规范”标准初稿。2017 年 8 月以及 2017 年 12 月经过组织两次专家内审，邀请了标准制定领域和免疫细胞制备领域各位专家对初稿的技术内容和文字表述进行了认真讨论，对不恰当或不清楚的地方提出了具体的修改意见，同时参考《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》等文件进行了大幅修改，主要提出按照标准的正规格式来制定该规范，并对整个规范的逻辑进行了调整。在整合专家对初稿的建议之后，对标准文本进行进一步的修改，形成了征求意见稿并于 2018 年 4 月 28 日发送至有关单位征求专家意见。

（四）送审稿内审

截止到 2018 年 5 月，起草小组收到相关单位的意见共 122 条（详见征求意见稿汇总表），汇总意见之后进行再次修改，并参考最近发表的《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》等文件，形成了送审稿初稿。2018 年 7 月 17 日协会组织召开会议邀请专家内审，根据专家提出的建议和意见对标准文本进行讨论和进一步修改，并编写了标准送审稿编制说明，形成标准送审稿。

（五）标准审定

中国医药生物技术协会于 2018 年 7 月 31 日组织有关专家，对本标准送审稿进行审定。审定会由中国医药生物技术协会秘书处主持。审定专家组由 6 位专家组成。

专家组首先听取了标准起草单位对项目组织实施和起草工作的汇报，然后根据标准审定的原则和程序，逐段逐句进行审议。经过认真讨论形成了审定结论，并对标准提出了一些具

体的修改意见和建议。

专家组审定结论认为：

(1) 该标准的编写格式基本符合中国医药生物技术协会团体管理办法（试行）的要求。

(2) 起草单位广泛收集了国内外有关资料，并在调研文献的基础上，广泛征求意见，完成了标准送审稿。本标准的技术内容与现行国家的法律、法规和标准相一致，具有科学性、适用性。

(3) 专家组对标准文本中的部分内容提出了具体的修改意见。

(4) 专家组一致同意本标准通过审定，建议标准起草单位根据专家组提出的意见，对标准进行修改，完善标准编制说明和征求意见处理汇总表，形成发布稿上报协会。并建议协会按照程序办理。

专家组的主要修改意见如下：

(1) 进一步规范标准文本中的编写格式。

(2) 准确表述相关术语定义和内容。

(3) 修改部分尚未完善的内容。

标准起草单位在认真听取标准审定专家组意见的基础上，又对标准送审稿进行了修订和完善，最终形成标准公示稿。

三、标准编制原则和主要技术内容确定的依据

(一) 标准编写原则

本标准的制定过程中遵循了以下几项原则：

1. 科学性：在质量控制检测方法的选择、技术指标的确定、结果分析判断等方面首先确保科学，在标准适用范围规定的界限内力求完整，在标准文本编制过程中力求做到技术内容的表述科学准确、清晰易懂。

2. 先进性：对标准中有关内容的确定，严格遵守免疫细胞制剂制备的相关规范的要求，力求反映本研究领域的国内外先进技术及标准的发展现状与趋势，既体现目前稳定可靠的最新研究成果，又能为未来技术发展提供框架，使标准中所规定的技术内容有利于提高检测结果的准确性和可重复性。

3. 适用性：在标准方法操作程序的设计、试剂和仪器设备需求方面，始终把经济实用和可操作性作为重要的依据，确保标准的内容便于实施，并且易于被其他标准和文件引用。

(二) 主要技术内容

标准文本主要技术内容包括嵌合抗原受体修饰 T 细胞（CAR-T）细胞制备质量管理规范。标准结构包括范围、规范性引用文件、术语和定义、基本要求、载体制备、CAR-T 细

胞制备及终产品的要求、追溯、保密原则与附则 9 个部分。

标准的主要技术参数包括 CAR-T 制备过程中各个环节需要注意的基本要求及质量控制指标。

四、采用国际标准情况

目前，本标准内容没有对应的相关国际标准。

五、与现行法律法规和强制性标准的关系

本标准在 CAR-T 细胞制备的规范及质量控制方面，尽可能采用与现行有效的细胞治疗制剂制备标准相同的技术指标，注重本标准与其他相关标准的衔接，确保在实际工作中能够将本标准与其他标准高效配合使用。

本标准能够制备出符合临床应用要求的 CAR-T 细胞制剂，保证 CAR-T 细胞制剂的安全性和生物学效应。

本标准与其他强制性标准没有冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

本标准共征求了 12 家单位的专家意见，收到 7 家单位的反馈意见，我们在认真分析专家提出的意见基础上，对标准文本进行了修改完善，具体意见及处理情况详见《CAR-T 标准征求意见汇总处理表》。

本标准编制过程中未出现重大意见分歧。

七、标准作为强制性或推荐性标准发布的意见

建议本标准作为推荐性标准发布。

八、参考文献

1. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016 Dec 31;4:92-101.
2. Morgan RA, Boyerinas B. Genetic Modification of T Cells. *Biomedicines.* 2016 Apr 20;4(2).
3. Sadelain M, Rivière I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. *Nature Reviews Cancer.* 2003 (3): 35-45.
4. Jaspers JE, Brentjens RJ. Development of CAR T cells designed to improve antitumor efficacy and safety. *Pharmacol Ther.* 2017 Mar 22.
5. Lim WA, June CH. The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. *Cell.* 2017 Feb 9;168(4):724-740.