

· 经验分享 ·



孟淑芳，博士/研究员，现任国家新药审评咨询专家、国家药典委员、国家干细胞临床研究专家委员会委员、ISO TC276 WG4工作组成员等，“十四五”国家重点研发计划“细胞及相关治疗产品质量控制和非临床评价关键技术与规范研究”项目总负责人。长期从事生物制品质量控制方法及标准研究，主要致力于基因修饰免疫细胞、干细胞治疗产品以及生产用细胞基质的质量控制研究工作。近五年，先后承担“十四五”国家重点研发计划、中国科学院战略性先导专项、“十三五”重大新药创制和云南省重点领域生物医药专项、国家实验细胞资源平台共享服务等科研任务；主笔起草、修订及审核多个国家药典三部标准任务；负责起草并制订国家推荐性标准和国际技术标准各1项。近五年，以通信作者或第一作者发表文章十余篇，以第一发明人获得专利授权2项。

## CAR-T细胞治疗产品上市前注册检验的特殊要求 及关注点

吴雪伶<sup>1, 2, 3, 4</sup> 许崇凤<sup>1, 2, 3, 4</sup> 李国亚<sup>1, 2, 3, 4</sup> 范珊珊<sup>1, 2, 3, 4</sup> 贾春翠<sup>1, 2, 3, 4</sup> 董思国<sup>1, 2, 3, 4</sup>  
金宇轩<sup>1, 2, 3, 4</sup> 孟淑芳<sup>1, 2, 3, 4\*</sup>

(<sup>1</sup>中国食品药品检定研究院细胞资源保藏研究中心, 北京 102629; <sup>2</sup>监管科学全国重点实验室, 北京 102629;

<sup>3</sup>细胞及基因治疗药物质量和非临床研究与评价北京市重点实验室, 北京 102629;

<sup>4</sup>卫生部生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室, 北京 102629)

**摘要** 药品上市前注册检验是我国药品监管的关键环节之一，与其他生物药相比，自体CAR-T细胞治疗产品因其自体产品特性及患者用药时效性等限制，导致其在生产工艺及质量控制等方面存在特殊性，这也使得注册检验面临诸多独特的挑战。该文系统总结了近几年已完成的自体CAR-T细胞产品注册检验的情况，深入分析了在现行法规要求下，自体CAR-T细胞注册检验在产品特性、生产工艺、样本时效及监管等方面所面临的挑战及对应的解决措施，系统梳理了在注册检验中发现的包括质量标准、方法开发与验证等方面存在的问题，深入探讨了检验前沟通的重要性、核心沟通内容，以及方法转移和确认的相关要点，旨在为研发者就该类产品的注册检验工作提供参考，推动产品的规范化上市进程。

**关键词** CAR-T细胞治疗产品；上市前；注册检验；特殊要求；关注点

## Special Requirements and Considerations for Pre-Marketing Registration Testing of CAR-T Cell Therapy Products

WU Xueling<sup>1,2,3,4</sup>, XU Chongfeng<sup>1,2,3,4</sup>, LI Guoya<sup>1,2,3,4</sup>, FAN Shanshan<sup>1,2,3,4</sup>, JIA Chuncui<sup>1,2,3,4</sup>, DONG Siguo<sup>1,2,3,4</sup>,  
JIN Yuxuan<sup>1,2,3,4</sup>, MENG Shufang<sup>1,2,3,4\*</sup>

收稿日期: 2025-09-15 接受日期: 2025-10-29

\*通信作者。Tel: 010-53851735, E-mail: mengsf@nifdc.org.cn

Received: September 15, 2025 Accepted: October 29, 2025

\*Corresponding author. Tel: +86-10-53851735, E-mail: mengsf@nifdc.org.cn

(<sup>1</sup>Cell Collection and Research Center, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; <sup>2</sup>State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 102629, China; <sup>3</sup>Beijing Key Laboratory of Quality Control and Non-Clinical Research and Evaluation for Cellular and Gene Therapy Medicinal Products, Beijing 102629, China; <sup>4</sup>Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization of Biotech Products, Beijing 102629, China)

**Abstract** Pre-marketing registration testing of pharmaceuticals is one of the key links in China's pharmaceutical supervision. Compared with other biological products, autologous CAR-T cell therapy products have particularities in production process and quality control due to restrictions such as their autologous product characteristics and the timeliness of patient medication, which also makes registration testing face many unique challenges. This article systematically summarizes the completed registration testing of autologous CAR-T products in recent years, conducts an in-depth analysis of the challenges faced by autologous CAR-T cell registration testing in terms of product characteristics, production process, sample timeliness and supervision under the current regulatory requirements as well as the corresponding solutions, systematically sorts out the problems identified in registration testing, including those related to quality standards, method development and validation, and deeply discusses the importance of pre-test communication, core communication content, as well as key points related to method transfer and verification. It aims to provide references for researchers and developers in the registration testing of such products and promote the standardized marketing process of the products.

**Keywords** CAR-T cell therapy products; pre-marketing; registration testing; special requirements; key focuses

CAR-T细胞治疗产品作为近年来迅速发展的创新疗法，在血液肿瘤等疾病的治疗中展现出非常显著的疗效，为患者的肿瘤治愈带来了新的希望<sup>[1]</sup>。但与传统大分子治疗药物相比，CAR-T细胞产品具有其自身的特性，包括它是一种“活的药物”，生产工艺复杂，自体CAR-T细胞产品批量小、批次多，这些特性导致其潜在的风险较高且质量控制难度较大，因此在生产管理、质量研究与质量控制等环节都存在其特殊的关注点，对此国家也已逐渐形成相应的指导原则来规范该类产品的研发与应用<sup>[2-5]</sup>，包括CAR-T细胞产品研究和评价技术要求、生产质量管理指南、临床指南、上市及上市后要求等。其中，上市前注册检验是我国药品监管体系的重要环节，对确保产品的安全有效、质量可控具有重要的作用，也是产品上市的重要前提。由于CAR-T细胞产品注册检验要求与传统生物制品具有明显的差异<sup>[6]</sup>，因此，本文将从CAR-T细胞产品注册检验过程中发现的问题入手，系统梳理CAR-T细胞产品注册检验相关的法规要求、面临的挑战及解决措施、注册检验中存在的问题以及方法转移和确认的程序等内容，为CAR-T细胞产品及其他细胞治疗产品的上市注册检验提供参考。

## 1 自体CAR-T细胞产品完成注册检验的品种

自2017年全球首个CAR-T细胞产品Kymriah获美国FDA批准上市以来，截至2025年12月，国内外共有15款CAR-T细胞产品获批上市，其中包括国内的8款产品。目前已完成药品上市注册检验的CAR-T细胞产品共10款，其中包括国内已获批上市的8款产品，同时还包括正处于新药上市申请阶段的2款产品。这些产品的靶点覆盖范围广泛，既包含用于白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等血液肿瘤治疗的CD19和BCMA靶点，同时也包括针对胃癌这类实体瘤的Claudin18.2靶点。具体信息如表1所示。

由于病毒载体是CAR-T细胞产品生产过程中非常重要的原材料，其质量直接影响CAR-T细胞产品的安全性与有效性，因此，除CAR-T成品需按规定开展注册检验外，病毒载体同样也需要进行注册检验。到目前为止，除早期个别产品所用的病毒载体未被要求进行注册检验外，其余病毒载体均进行了注册检验。

## 2 CAR-T细胞产品注册检验的相关法规要求

CAR-T细胞产品的注册检验主要依照《中华人

**表1 完成注册检验的CAR-T细胞治疗产品**  
**Table 1 CAR-T cell therapy products that have completed registration testing**

药品通用名 Nonproprietary names	商品名 Trade name	靶点 Target	注册受理号 Registration acceptance No.	生产单位 Manufacturing unit	适应症 Indication	上市时间/ 所处阶段 Marketing time/stage
Axicabtagene ciloleucel injection	Yikaida	CD19	CXSS2000006	Fosun Kite Biotechnology Co., Ltd.	Adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma	2021.06.22
Relmacabtagene autoleucel injection	Beinuoda	CD19	CXSS2000036	JW Therapeutics (Shanghai) Co., Ltd.	Adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia	2021.09.03
Idecabtagene vicleucel injection	Fukesu	BCMA	CXSS2200055	Innovent Biologics (Suzhou) Co., Ltd. and Nanjing IASO Biopharmaceutical Co., Ltd.	Adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma	2023.07.04
Inaticabtagene autoleucel injection	Yuanruida	CD19	CXSS2200093	Juventas Co., Ltd.	Adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia and large B-cell lymphoma	2023.11.13
Zevorcabtagene autoleucel injection	Saikaize	BCMA	CXSS2200084	CARsgen Life Sciences Co., Ltd. and CARsgen Pharmaceuticals Co., Ltd.	Adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma	2024.03.01
Ciltacabtagene autoleucel injection	Kaweidi	BCMA	CXSS2200094	Nanjing Legend Biotech Co., Ltd.	Adult patients with relapsed/refractory multiple myeloma	2024.08.27
Lenmacabtagene autoleucel injection	Hengkailai	CD19	CXSS2300098	Shanghai Hengrundasheng Biotechnology Co., Ltd.	Adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma	2025.07.30
Puzolcabtagene autoleucel injection	/	CD19	CXSS2400075/76	Chongqing Precision Biotechnology Co., Ltd.	Patients aged 3-21 with relapsed/refractory ALL (acute lymphoblastic leukemia)	2025.11.04
Pocabtagene autoleucel injection	/	CD19	CXSS2400131	Beijing Yimiao Shenzhou Pharmaceutical Technology Co., Ltd.	Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma	NDA
Satricabtagene autoleucel injection	/	Claudin18.2	CXSS2500068	CARsgen Life Sciences Co., Ltd. and CARsgen Pharmaceuticals Co., Ltd.	Claudin18.2-positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma patients ( $\geq 2$ nd-line failure)	NDA

/: 暂无商品名; NDA: 处于新药上市申请阶段。

/: no proprietary name available yet; NDA: the phase of new drug application for marketing approval.

民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》以及《药品注册检验工作程序和技术要求规范(2025年修订版)》(简称药品注册检验规范)的相关规定来开展<sup>[2]</sup>。根据启动主体与药品注册阶段的不同,上市前注册检验可分为三种类型,包括前置注册检验、受理时

注册检验和审评中注册检验。其中,前置注册检验由CAR-T细胞产品上市申请人向药品检验机构提出申请,在提交申请前,申请人应确定产品质量标准并完成方法学验证等工作,以确保检验结果的可靠性。另外,2025年修订版药品注册检验规范扩大了前置

注册检验的适用范围,除上市前注册检验外,上市后补充申请注册检验也可提出前置检验。尽管目前尚未出现因检验机构注册检验的原因导致延误审评的情况,但仍鼓励申请人考虑前置注册检验。

在注册检验资料方面,申请人提交的注册检验资料必须与药品注册申报资料的相应内容保持一致,以保证检验工作的顺利进行<sup>[2]</sup>。在检验时限方面,正常审评的CAR-T细胞品种的检验时限为60个工作日,若同时进行样品检验和标准复核则时限为90个工作日;对于优先审评的CAR-T细胞品种,为提高产品的审批效率,加快其上市进程,检验时限也会相应缩短,样品检验时限为50个工作日,样品检验和标准复核时限为80个工作日。

### 3 CAR-T细胞产品注册检验的挑战及解决措施

与大分子药物相比,CAR-T细胞产品的注册检

验面临着多重挑战,这主要是由于CAR-T细胞产品为个体化生产、批量小,部分产品为新鲜细胞制剂有效期极短等原因导致的。所面临的挑战大体可归纳为以下几个方面,包括产品特性、生产特性、样本时效性以及监管等方面,如表2所示。

针对样本类型及样本量等方面的挑战,在药品注册检验规范中,已给出一些相应的解决措施,同时,在注册检验沟通时,检验机构还会针对每个产品的特性给予申请人一些具体的指导意见,可概括为以下三个方面。

(1) 在样本选择上,以最适样本为原则,样本取样点设置应与检验项目相匹配。可选择使用过程控制样本或终产品样本,如支原体、牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)及抗生素残留等项目可采用过程控制样本进行检测,外观、细胞活率、表型及活性等检测项目则可采用终产品样本进行检测。

(2) 样本类型及包装方面,经评估患者样本作为

**表2 CAR-T细胞治疗产品注册检验面临的挑战**  
**Table 2 Challenges in registration testing of CAR-T cell therapy products**

挑战维度 Dimension of challenges	CAR-T细胞治疗产品 CAR-T cell therapy products	大分子药物(如单克隆抗体) Macromolecular drugs (e.g., monoclonal antibodies)
Product characteristics	As live cell drugs, there are still many areas to be further studied in the scientific understanding of effectiveness (biological efficacy); safety risks such as potential tumorigenicity caused by viral transduction need to be evaluated in advance through testing	As non-living biological macromolecules, mature detection systems for efficacy evaluation methods have been established; safety risks are mostly related to immunogenicity or physicochemical stability, which can be detected by standardized methods
Production characteristics	The yield per batch is extremely low, making it impossible to sample according to conventional sampling principles; the use of patient samples for registration testing has ethical and feasibility issues, but the representativeness of healthy human samples is also controversial; some products are fresh preparations with extremely short validity periods, making it difficult to complete registration testing items within the time limit	Large-scale production mode, with a single batch yield meeting the needs of thousands to tens of thousands of patients, fully in line with conventional sampling principles. In terms of time control, most macromolecular drugs are stable preparations with a validity period of 2-3 years, and registration testing can be completed calmly before the product is marketed
Sample timeliness	Samples have a short survival time and need to be tested within an extremely short time; sample transportation and storage conditions are strict, and errors in any link may lead to distortion of test results; the product has a small single batch quantity and short shelf life, and the registration test batch needs to be re-produced, which may cause delays in submission for inspection. During the second registration test, the product from the initial registration test may have expired, and the use of new batch samples for testing will affect the continuity and consistency of results	Samples have good stability and a long testing window; transportation and storage conditions are relatively loose, with low sensitivity to the environment; large single batch yield and long shelf life can meet the time requirements of registration testing without re-production. Even if a second registration test is required, the retained samples of the same batch can be directly used for testing to ensure the continuity and consistency of the two test results
Regulatory level	Inspection standards lack unified norms. Due to high product heterogeneity, it is difficult to formulate universal quality standards, and it is challenging to define the acceptable range of key quality attributes; it is necessary to balance “timeliness” and “accuracy”, requiring both rapid completion of testing and ensuring data reliability	Quality standards are unified and clear, with mature detection methods and acceptance criteria for key indicators; regulatory processes are standardized, with relatively fixed inspection cycles and requirements, which can be advanced according to conventional procedures

注册检验样本不可行时,可采用至少3个不同健康供者来源的商业规模生产的样本进行注册检验,但需评估样本的代表性风险;终产品包装不适于检验时,可采用相同材料的小包装规格。

(3) 样本量及效期要求上,为了满足检验复试的要求,申请人至少需提供4个独立包装的样品,其中无菌检查需使用单独包装样品进行独立项目检测,其他检验项目可进行合并设计,多个项目使用同一包装样品进行检测。若样本量无法满足要求,申请人需提供“不符合规定时不进行复试”的书面声明,样本量有限时优先开展安全性检验项目,适度开展有效性检验项目。同时对于有效期短的产品,其剩余有效期需满足活性相关项目的检验需求,一般应至少支持3次试验周期。

#### 4 在注册检验中发现的问题

注册检验除了对产品进行检验外,还要对质量标准及检验方法进行复核。在对10个品种的上市注册检验中,我们针对质量标准及检验方法方面存在的问题,共提出了175条复核意见,其中针对CAR-T细胞产品的复核意见102条,针对病毒载体的复核意见73条,意见涵盖了多个关键方面:质量标准中的检项设置不合理或呈现形式不规范、标准表述不规范、可接受标准限度设定不合理性、标准缺少附录或附录描述过于简单不具有可操作性,以及方法开发、

验证和方法控制方面的问题等,具体意见汇总分类如图1所示。

在检项设定方面,存在部分关键项目缺失的问题。例如,在病毒载体的质量标准中,缺少生物学活性检测项目。

在格式上,慢病毒载体的支原体、外源病毒因子及复制型慢病毒(replication-competent lentivirus, RCL)等检测项目,不应纳入载体成品质量标准的项目中,而应作为过程控制项目单独列出。

标准表述方面的问题主要集中在三个方面,下面分别举例说明。其一,项目名称用词不准确或不规范。如将CAR-T细胞产品的“CAR阳性率”表述为“感染效率”;“装量”描述为“剂量”;“阳性细胞比例”表述为“频数”;“感染滴度”表述为“转染滴度或载体滴度”;“CD3<sup>+</sup> T细胞”写成“CD3+ T细胞”;“依法检查(通则0631)”表述为“按《中国药典》现行版通则0631 pH测定法测定”。其二,质量标准缺失关键信息。例如,在设定多个效靶比检测CAR-T细胞杀伤效力时,未明确质量标准对应的效靶比;内毒素检测未注明具体检测方法等。其三,标准表述不规范。如在利用全序测定法对病毒载体进行鉴别检项中,质量标准“应与理论序列一致”表述为“应符合理论序列”;在无菌检查、支原体检项中,质量标准“无菌生长”及“无支原体生长”表述为“符合规定”;在pH检项中,质量标准“7.2~7.9”表述为“不小于7.2

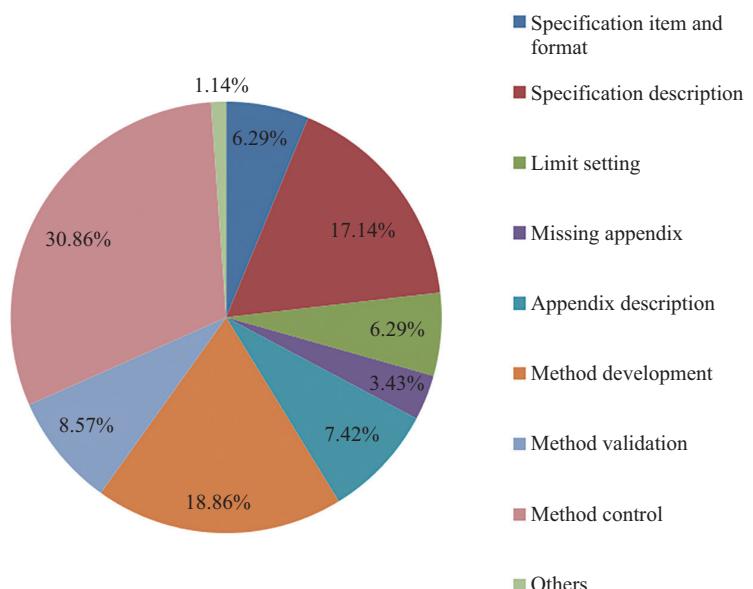


图1 质量标准复核意见汇总情况

Fig.1 Summary of review opinions on quality standards

且不大于7.9”。

在限度设定方面,部分标准限度设定过低,其中生物学活性及B细胞残留等问题最为突出,建议结合方法验证数据、批检测数据、稳定性数据以及临床数据,制定合适的可接受标准<sup>[8]</sup>。此外,关于载体拷贝数(vector copy number, VCN),目前行业共识的标准为“VCN应小于5”,但应明确该标准是指CAR阳性细胞中的VCN,而非总细胞中的VCN。

方法附录主要存在两类问题:一是部分非药典方法缺少方法附录支持,出现此类问题的检测项目如CAR基因鉴定、核酸酶、滴度比、外观(在特定光照度下检查)及细胞活率等;二是虽有附录,但内容过于简略,可操作性差,缺失关键信息导致方法难以操作。例如,未明确样本取样量、样本稀释倍数及流式检测采集细胞数量等;在VCN和RCL等涉及核酸提取的检测方法中,缺少细胞提取数量的要求、核酸浓度测定次数及质量控制的要求;在物理滴度检测方法中,缺失标准品的浓度及制备方法等相关描述。

方法开发方面的问题,主要体现在数据分析模型未进行有效评估,尤其是使用商品化试剂盒的方法,如在生物学效力检测、慢病毒载体宿主蛋白残留及核酸酶残留等检测方法中使用四参数模型,但未对模型进行适用性验证<sup>[7]</sup>。另外一个突出问题是在病毒载体的CAR基因鉴定检测项中,有些方法缺少扩增产物条带大小或基因序列的判定要求,如有的方法虽规定了扩增条带的大小要求,但缺少对扩增产物测序的要求或所用测序引物数量不足,因而无法判定扩增产物序列是否与理论序列一致,与之相反,有些方法虽有对扩增产物序列的要求但缺少对条带大小的要求。

在方法验证方面存在两点突出问题。一是未遵守相关的方法验证指导原则<sup>[10]</sup>,不同检测目的采用统一的方法及验证要求。例如,在纯度检测中,CD3<sup>+</sup> T细胞(主成分)与杂质细胞的检测,因检测目的不同,验证的关注点也应有所差异,主成分的检测需关注方法的定量准确性和精密度,而杂质细胞的检测应更关注方法的最低检出限和最低定量限,因此二者在流式检测细胞采集数量及数据相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)要求上应有所区别,不应采用同一种标准。二是方法学验证不充分。以RCL检测(qPCR法)为例,根据ICH Q2的要求,报

告范围应满足准确度和精密度的要求,但在个别方法验证中,仅评估了各浓度点的回收率,未对各浓度点检测值的RSD进行评估;验证用样本选择不合理,如在精密度和准确度验证中,应使用含有目的基因的质粒等阳性样本作为验证用样本,而个别申请人使用RCL阴性的CAR-T样本进行验证;验证数据量不足,通常应至少使用15个数据进行分析,而个别验证仅有3个数据;RSD或回收率的可接受标准过宽,如有些标准设定为≤50%,而目前通常的可接受标准为≤25%<sup>[11]</sup>。

方法控制方面的问题主要包括四个方面。第一,参比品或质控品设置存在缺陷。一方面,关键检测方法未设定参比品或质控品,如CAR-T产品中的流式检测、生物活性检测、磁珠残留检测及VCN检测等方法,以及病毒载体的物理滴度、生物滴度等检测方法;另一方面,质控品设置不合理,如支原体、残留项的质控品浓度过高,无法发挥质控作用;肿瘤细胞残留参比品中肿瘤细胞比例过高,缺乏样品代表性;或将标准曲线上的浓度点直接作为质控品使用,未按标准物质要求进行制备和标定<sup>[9]</sup>。第二,方法的有效性判定标准不足。如流式检测方法或生物学效力检测方法缺少“参比品检测结果应满足标定范围”的实验有效性要求;在ELISA检测方法中,缺少标准品各浓度点的回收率要求,缺少标准品、质控品和样品复孔的RSD要求等。第三,关键检测方法未设置生物学实验重复及相应的质控要求,主要包括生物学效力、表型及纯度等检测项目。第四,方法缺少必要的对照,如病毒载体的感染滴度项目未设置未感染病毒的细胞对照,生物学效力方法未设置阴性靶细胞对照等。

上述复核意见将以正式形式提交给药品审评部门,为其审评工作提供重要参考,以提升CAR-T细胞产品质量标准的科学性与规范性。

## 5 CAR-T细胞产品注册检验前的沟通

为了减少注册检验中出现的各类问题,在注册检验启动前,鼓励申请人与检验机构开展系统的沟通。这种提前沟通不仅能有效降低检验过程中的潜在风险,更能提升检验效率,保证产品检验的顺利完成。

从时间安排来看,注册检验前的技术沟通最好在注册检验申请前至少半年进行。这样既能让申请

表3 检验机构需了解的产品相关信息

Table 3 Product-related information that inspection institutions need to know

信息类别 Information category	具体内容 Specific content
Basic information of CAR-T cell products	Core product information: product name, target, indication, clinical research progress; process data: key process parameters throughout the process, process control strategies for each link and corresponding verification data; viral vector information: type, source of viral vector, as well as its production process and quality control measures; stability data
Proposed product registration quality standards	Testing items for CAR-T cell products and viral vectors; detection methods corresponding to each item, models of instruments used and information of reagents used; limit standards for each item, as well as the basis for setting key items and limit standards
Development and validation of key methods	Scientific basis for method selection; consideration of key influencing factors in method development and results; method validation plan and validation results

人有充足的时间根据沟通意见对质量标准进行完善,对检验方法进行优化,也能预留出足够的时间开展方法学转移和确认。

为了实现更充分、深入的沟通,检验机构需对产品的相关信息进行全面的了解,具体内容如表3所示。这些信息的掌握,将有助于检验机构更好地把握产品特性,使沟通更具针对性和实效性。

基于以上信息,申请人与检验机构会进行深度的沟通讨论,主要包括以下几个方面。

(1) 充分了解CAR-T细胞和病毒载体生产过程的质量控制点与技术特点,共同评估CAR-T细胞产品及病毒载体的质量标准,包括检测项目设定、检测方法及设定的可接受标准的科学性与合理性。(2) 在样品取样点方面,依据CAR-T细胞及病毒载体的生产工艺特点与质量风险,评估其检测项目取样点是否为最适取样点。(3) 在检测方法方面,探讨其所选用方法的合理性。(4) 在方法验证方案及可接受标准方面,共同探讨CAR-T细胞产品及病毒载体方法验证方案的科学性以及验证可接受标准的合理性。(5) 基于对各检测方法的评估,确定是否需要针对CAR-T细胞产品及病毒载体检测方法进行方法学转移,如有必要,则进一步讨论转移方案的技术细节及可接受标准。

通过上述沟通,检验机构可为申请人提供多方面的技术指导与建议,有助于申请人进一步完善质量标准,优化检测方法及取样点,从而减少检验过程中可能出现的各种问题,为注册检验工作的顺利开展奠定基础。

## 6 方法学的转移和确认

方法学的转移和确认是保障注册检验顺利进

行的一项重要措施。方法学的转移和确认并不一定必须开展,而是主要针对一些特殊情形,主要包括三类:一是涉及特殊的新型检测项目,这类项目缺少前期的经验,需通过方法学转移确保检测的可行性和方法的科学性;二是针对检验机构与申请人使用的关键仪器型号不一致的情况(如酶标仪、荧光定量PCR仪及流式细胞仪等),需要通过方法学转移确认检验机构仪器的适用性,避免因设备型号差异影响检验结果;三是经评估可能存在潜在风险的项目,如可能存在方法的检测灵敏度不足等风险,需通过方法学转移提前对方法进行评估,确保检验方法的可靠性。

在方法学转移和确认开展之前,需确定一些关键内容,包括需转移的方法、针对不同方法应设置的关键评价参数、方法学转移成功的可接受标准、转移用样品的类型等,具体内容如表4所示。因此申请人需要将质量标准中的每一个项目按检验项目、检验方法、方法中所需的关键设备的名称和型号、关键试剂、参比品等信息做成表格,以便于确定上述内容。

通过方法学转移和确认,不仅能够提前发现一些在正式注册检验中可能出现的问题,还能发现一些仅在此过程中才会暴露的问题。例如,支原体检测试剂盒灵敏度不足的问题,发现问题后应及时与申请人沟通,建议申请人进一步优化检测方法或选择更合适的试剂盒。又如,检测结果受到仪器型号差异的影响,方法的仪器耐用性不足,此时可能需要申请人提供检测设备以保障注册检验的顺利开展。综上,通过方法学转移,申请人可针对方法学转移过程中发现的问题进行方法的完善,减少正式注册检

**表4 方法学转移和确认需重点关注的内容**  
**Table 4 Key contents needing focus in methodology transfer and confirmation**

类别 Category	具体内容 Specific content
Key methods for transfer	(1) Quality control methods related to purity and efficacy: such as phenotype, killing activity, etc. (2) Methods related to safety: such as RCR (replication-competent retrovirus), VCN, mycoplasma detection, etc.
Evaluation parameters for different methods	(1) Biological efficacy detection: focus on the applicability of the model, accuracy and precision of the method, etc. (2) RCR/RCL detection methods: focus on the limit of quantitation/limit of detection and precision, etc. (3) Mycoplasma detection: focus on evaluating the limit of detection of the method, etc.
Acceptable evaluation criteria	Meet the acceptable standards for method validation formulated by the applicant or pharmacopoeial standards
Types of samples for transfer	Quality control products, reference products, or representative samples, etc.

验中的问题。

## 7 结论

因其产品的特殊性, CAR-T细胞产品上市前注册检验面临诸多挑战,这就要求检验机构和申请人需制定针对性的解决策略,如明确检验样品的特殊要求、开展方法学转移与确认、关注检验过程中的关键问题等。通过申请人与检验机构的提早沟通、协同配合,不断优化检测方法、完善质量标准,保证注册检验的顺利进行。

### 参考文献 (References)

- [1] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2018, 378(5): 439-48.
- [2] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 细胞治疗产品生产质量管理指南(试行): 2022年第4号[S]. 北京: 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 2022.
- [3] 国家药品监督管理局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行): 2017年第14号[S]. 北京: 国家药品监督管理局, 2017.
- [4] 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): 2022年第28号[S]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, 2022.
- [5] 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 (MENG S F, WANG Y C, WU X L, et al. Research on quality control testing and key considerations for non-clinical studies of CAR-T cell therapy products [J]. Chinese Pharmaceutical Affairs), 2018, 32(6): 831-52.
- [6] 国家药品监督管理局中国食品药品检定研究院. 药品注册检验工作程序和技术要求规范(2025年修订版): 2025年第12号[S]. 北京: 国家药品监督管理局中国食品药品检定研究院, 2025.
- [7] FINDLAY J W, SMITH W C, LEE J W, et al. Validation of immunoassays for bioanalysis: a pharmaceutical industry perspective [J]. J Pharm Biomed Anal, 2000, 21(6): 1249-73.
- [8] INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS-FOR HUMAN USE. ICH Q6B: specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. [S]. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 1999.
- [9] 国家药典委员会. 国家生物标准物质研制:《中国药典》2025年版三部通则0237[S]. 北京: 国家药典委员会, 2025.
- [10] INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Q2 (R2): validation of analytical procedures: text and methodology [S]. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2023.
- [11] EUROPEAN NETWORK OF GMO LABORATORIES (ENGL). Definition of minimum performance requirements for analytical methods of GMO testing [S]. Brussels: European Network of GMO Laboratories (ENGL), 2023.