



白皮书

# 自动驾驶汽车：实体CAR-T疗法治疗血液恶性肿瘤的承诺

爱德华·古马费利克斯 医学科主任，亚洲太平洋细胞与基因治疗卓越中心，IQVIA  
LARA KRISTINA DONATO，医疗总监，亚太区医学科学及战略，IQVIA  
玛丽亚·罗塞勒·卢卡斯 高级医学总监，亚太区医学科学和战略，艾康德医  
曼弗雷德·肖威，亚太细胞与基因治疗卓越中心，IQVIA总监  
Chóng Liniāo 亚太区市场营销助理，研发解决方案，IQVIA  
卡梅伦海龟，澳大利亚悉尼大学癌症免疫疗法首席教授

# 目录表

## 引言 1

全球血液恶性肿瘤的负担

转型性CAR-T细胞疗法体外自体治疗的影响

亚太地区CAR-T细胞疗法领域

局限性传统的体外CAR-T疗法

## 引言：体内CAR-T疗法6

### 在体CAR-T范式

8

临床进展与试验

### 挑战与考虑

12

安全担忧和配送

监管考虑

### 未来方向

13

### 结论14

### 接下来是什么？

14

### 参考 15

### 关于作者 20

### 认可 21

# 引言

## 全球血液恶性肿瘤的负担

血液恶性疾病（HMs）占全球癌症负担的很大一部分。本白皮书重点关注体内工程化T细胞疗法在B系三大血液恶性亚型中的应用：急性淋巴细胞白血病（ALL）、非霍奇金淋巴瘤（NHL）和多发性骨髓瘤（MM）。近几十年来，全球血液恶性疾病的发病率稳步上升，而年龄调整死亡率下降，这主要归功于治疗方面的进步。

<sup>1,2</sup> 2019年，全球大约有134万例新的HMs病例被诊断。

<sup>1</sup> 在这些疾病中，白血病在全球的发病率最高，大约有643,580例病例被报告。急性淋巴细胞白血病（ALL）只占白血病病例的一小部分（2019年新发病例约153,320例），而且在儿童中比在成人中更为常见。

<sup>1</sup> 弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）是最常见的NHL亚型，约占NHL病例的30%–40%，发病率随年龄增长而上升。

<sup>3</sup> 全球MM的发病率也在上升（2019年有155,690例）。

<sup>1</sup> 特别是在北美等发达地区，发病率约为每10万人4.7例，而西非约为每10万人0.8例。<sup>4</sup>不同地区的HMs标准治疗方法不同，可能包括化疗、放疗、治疗性抗体、小分子药物以及嵌合抗原受体（CAR）修饰的T细胞（CAR-Ts）和自体及异体造血干细胞移植（HSCT）。

<sup>5</sup> 然而，原发性耐药、复发和不良影响导致许多患者治疗失败。

<sup>5,6</sup>

## 转型性CAR-T细胞疗法体外自体治疗的影响

针对日益增长的HMs全球负担，CAR-T治疗等创新疗法应运而生。体外自体CAR-T疗法通过建立针对肿瘤细胞的有针对性的免疫反应，彻底改变了HMs中一部分患者的治疗格局。

<sup>7</sup> 汽车是一种人工设计的受体，当将其引入T细胞中时，能使经过基因工程改造的CAR-T细胞识别目标抗原

关于CAR的。

<sup>8</sup> 在自体CAR-T疗法中，从患者体内采集T细胞，并在实验室进行基因工程改造以表达CAR。患者在接受短程淋巴细胞清除化疗后不久接收CAR-T细胞，该化疗用于促进CAR-T细胞植入。

<sup>9</sup> CAR-T疗法的治疗效果在一定程度上受患者T细胞特性以及CAR结构设计的影响。这些受体包括四个主要区域：负责抗原结合的细胞外段——通常是单链可变片段（scFv）；铰链区域；促进膜锚定的跨膜区域；以及在抗原结合后介导T细胞活化和目标杀伤的细胞内信号传导模块。

<sup>8</sup>

CAR-T疗法是几十年的免疫学和生物工程学研究成果（图1）。第一代CAR设计的方案，由Zelig Eshhar于1993年发表，将单克隆抗体中的单链片段与CD3ζ信链相结合。

<sup>10-12</sup> 后续几代人在CAR结构中添加了一个（第二代）或更多（第三代）共刺激结构域。

<sup>13</sup> 连同对CAR-T细胞的其他改进，以提高其效果和/或控制力。

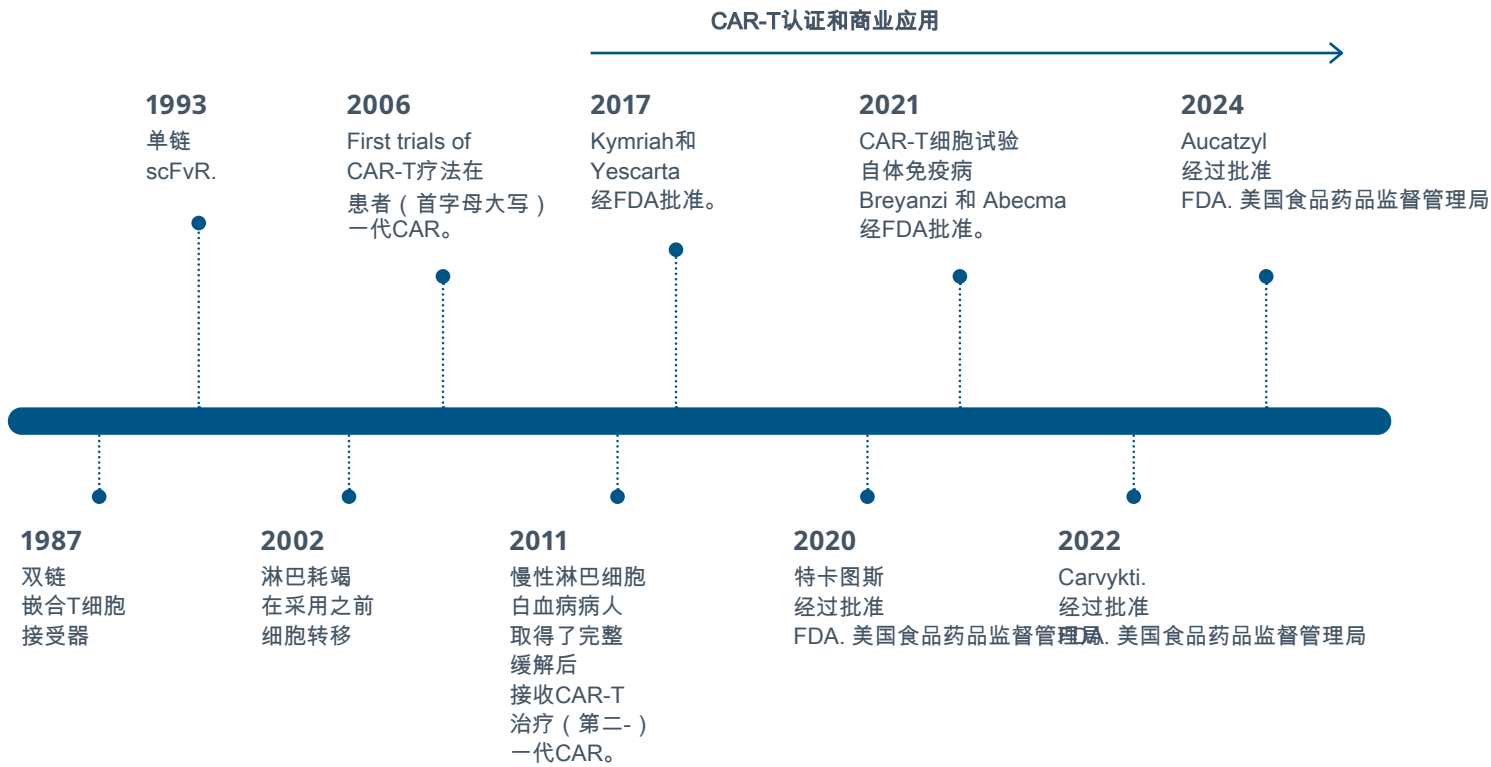
<sup>13, 14</sup> 第二代CARs，通过整合单一CD28或4-1BB共刺激域，构成目前所有批准的CAR-T产品的骨架（表1）。

<sup>15-21</sup>

CAR-T疗法在复发/难治性（R/R）血液恶性肿瘤（HM）的亚组中表现出强大的疗效（见表1），在全球化亚太地区（APAC）的临床试验和现实世界中均有体现。

<sup>22</sup> 2017年，美国食品药品监督管理局（US FDA）首次批准了CAR-T产品。自那时起，多种产品已获批准用于多种血液病（见表1）。

图1：CAR-T疗法的史发展里程碑



CAR-T, 嵌合抗原受体T细胞; FDA, 食品药品监督管理局; scFvR, 单链可变片段受体。



表1：FDA批准的CAR-T疗法

产品名称	通用的名字 年 第一	已批准	目标抗原 抗原 领域	疾病研究 研究, 年	发布	总体而言 回复 完整的 响应	生存 结果	起源 公司*
Kymriah	Tisagenlecleucel-t 2017	CD19 ALL ELIANA Maude 等人 2018			Laetsch等人2023 <sup>15, 23</sup>	或者：81% CR: 60%	mEFS: 24个月 诺华	
				DLBCL 茱丽叶 施蒂特勒	等人 2021 <sup>24</sup>	或者：53% CR: 39%	mPFS: 2.9 摩斯 mEFS: 2.8毫秒	
				FL ELARA Fowler 等人	2021 <sup>25</sup> Dreyling 等, 2022 <sup>26</sup>	或者：86% CR: 68%	PFS: 57.4% 在24个月大	
Yescarta axicabtagene Ciloleucel	2017 CD19 LBCL ZUMA-1				Neelapu等人 2017 <sup>27</sup> 雅各布森 等人 2021 <sup>19</sup> ;	或者：82% CR: 54%	mEFS: 5.7mEFS: 5.7 months, with 24个月EFS 38%的	kite Pharma ( 吉尔拉德 )
				ZUMA-7	洛克等, 2022 <sup>28</sup> ; Westin 等人 2023 <sup>29</sup> ;	或者：83% CR: 65%	mPFS: 14.7个月	
				Alycante	Houot等人2023 <sup>30</sup>	或者：90% CR: 79% → CR: 79%	mPFS: 11.8个月	
				FL ZUMA-5 Jacobson	等, 2022 <sup>31</sup>	或者：92% CR: 74%	PFS: 64.8% 的 PFS 18个月	
Tecartus brexucabtagene 自体淋巴细胞	2020 CD19 MCL ZUMA-2 王等 2022					或者：91% CR: 68%	mPFS: 25.8个月 Kite Pharma ( 吉尔拉德 )	
				B-ALL ZUMA-3 Shah等人2021		或者：71% CR: 56%	mRFS: 11.6个月	
Breyanzi lisocabtagene 玛拉卢塞尔	2021 CD19 LBCL 跨越			NHL 001	Abramson 等人, 2024 <sup>32</sup>	或：73% CR: 53%	mPFS: 6.8个月	Juno (Bristol Myers Squibb)
				转型	Abramson et al. 2023 <sup>35</sup> ;	OR: 87% 或者 87% CR: 74%	PFS: 58.2% 18个月	
				飞行员	Sehgal等人2025 <sup>36</sup>	或者：80% CR: 54%	PFS: 43% 18个月	
				FL超越FL Morschhauser	等人, 2024 <sup>37</sup>	或者：97% CR: 94%	PFS: 83% → PFS: 83% 在12个月时	
				CLL 超越	CLL 004	Siddiqi 等人 2023 <sup>38</sup>	或者：47% CR: 18%	
MCL 超越	MCL	王等, 2024 <sup>39</sup>	或者：83% CR: 72%	mPFS: 15.3个月				
阿贝玛idecabtagene 2021 BCMA MM KarMMa Munshi 等人 2021						或者：73% CR: 33%	mPFS: 8.8个月 Bluebird Bio 布里斯托尔·迈尔斯 Squibb	
卡维克提西尔塔卡基因 自体淋巴细胞	公元前2022 BCMA MM CARTITUDE-1 马丁等人 2022					或者：97.9% CR: 82.5%	PFS: 54.9% 在 27 个月 ( 月龄 ) 时 并且传说 生物科技	扬森生物技术
Aucatzyl obecabtagene 自体淋巴细胞	2024 CD19 B-ALL FELIX Roddie 等 2024					或者：77% CR: 55% → CR: 55%	中位EFS: 1.9个月	Autolus 毫无头绪 治疗方法

ALL, 急性淋巴细胞白血病; B-ALL, B细胞急性淋巴细胞白血病; BCMA, B细胞成熟抗原; CD19, 分化群19; CLL, 慢性淋巴细胞白血病; CR, 完全缓解; DLBCL, 弥漫性大B细胞淋巴瘤; EFS, 无事件生存期; FL, 滤泡性淋巴瘤; LBCL, 大B细胞淋巴瘤; MCL, 外套细胞淋巴瘤; MM, 多发性骨髓瘤; mEFS, 中位无事件生存期; mPFS, 中位无进展生存期; mRFS, 中位无复发生存期; mos, 月; OR, 客观缓解率; PFS, 无进展生存期。\*原申请公司：导致FDA申请提交的公司。

## 亚太地区CAR-T细胞疗法领域

APAC地区的CAR-T领域正在迅速演变，这得益于治疗方案的不断扩展和各国在市场准入和资金支持方面的多样化方法。该地区批准的CAR-T疗法包括Kymriah、Yescarta、Breyanzi、Abecma和Carvykti。

<sup>43, 44</sup>

(表2)。为了更好地理解区域差异，亚太地区国家根据基础设施、监管成熟度和资金机制被划分为三种典型模式（表2；详见《亚太地区CAR-T细胞疗法私人市场机会》的IQVIA研究工作文件，以获取更多细节）。

<sup>43</sup>

## 局限性传统的体外CAR-T疗法

体外CAR-T疗法虽然发展迅速，但面临着多方面的挑战，这阻碍了其广泛的应用。高昂的生产成本显著推高了药物型CAR-T产品的价格，这成为公平获取的主要障碍。

<sup>44</sup>

尽管某些国家通过患者访问和报销计划便利了CAR-T治疗的获取，但其他国家缺乏此类规定，需要个人自付全部费用——这可能会极大地限制治疗的获取。

<sup>43</sup>

表2：亚太地区国家：三种原型

原型访问模型	国家	资金/报销	状态	批准/已报销疗法
创新	澳大利亚	Publicly funded; administered via 指定医院	不同产品、州和 治疗环境	Kymriah
				Yescarta
			TGA认证，MSAC- 建议，但未提供定价 尚未达成协议	Carvykti.
	日本部分		Kymriah	
			Yescarta	
			布雷安兹尼	
韩国部分	阿贝卡马			
	Carvykti.			
	Kymriah			
推进	中国有限	部分保险保障 通过扩展 公私合作伙伴关系		Yescarta
				Carteyva
	新加坡有限公司			Kymriah
				Yescarta
	台湾部分			Kymriah
初始化	印度，马来西亚， 泰国、越南、 菲律宾，印度尼西亚	受限的临床试验途径  compassionate use, or 医疗旅游	无	无正式批准；访问 是实验性的或间接的

MSAC，医疗服务机构咨询委员会；TGA，药品监督管理局。

自体CAR-T生产劳动密集，且因患者特异性因素而容易产生变化。<sup>45</sup> 制造故障相对较少发生，但可能增加细胞免疫疗法的交付复杂度。

<sup>8, 46</sup> 生产时间构成了一个显著的瓶颈。传统的体外自体CAR-T细胞疗法生产可能需要几周时间，仅细胞扩增就需要1-2周，再加上无菌检测，可能进一步延迟对侵袭性疾病患者的治疗。

<sup>45</sup> 延长等候期可能会导致需要过渡性治疗，并可能导致在输液前临床症状恶化或病情进展。

<sup>45</sup>

现成方法，包括来自健康捐献者的异体CAR-T疗法或诱导多能干细胞（iPSCs）衍生的疗法，以及直接体内工程化，为减轻单患者自体CAR-T疗法的制造和经济挑战提供了有希望的替代方案。

<sup>45</sup>

同种异体CAR-T疗法可以通过集中生产和规模经济降低成本和制造时间，尽管对于反应率和生存率以及与移植物抗宿主病等不良影响相关的风险尚未完全表征。

<sup>45</sup>

体内工程消除了对个体细胞处理的必要性，可能为更快、更可扩展的药物生产提供途径。

<sup>45</sup>

患者的诊疗过程——从 referrals 和 apheresis 到细胞重编程、输注以及长期监测——本身就非常复杂，需要复杂的物流协调，这进一步放大了挑战。

<sup>43</sup> 这种附加的复杂性主要是由于大量基础设施需求和高度训练有素的员工所导致的，这两者在新兴医疗市场中通常都是有限的。

<sup>43</sup>

<sup>43</sup>



# 简介：体内CAR-T疗法

传统的CAR-T细胞是针对每位患者体外生成的，需要白细胞分离术、T细胞激活、基因改造以及在装备齐全且受监管的设施中进行培养。在输注之前，需要使用如氟达拉滨和环磷酰胺等药物进行淋巴细胞清除的化疗，以增强输注的CAR-T细胞的植入。

整个过程劳动密集，成本高昂，耗时费力。

13  
相比之下，体内CAR-T生成（图2）通过使用病毒载体或纳米载体将CAR结构直接递送至患者体内，从而绕过这些步骤，允许T细胞在原位重新编程。

47  
这种方法消除了在外进行细胞收获和处理的必要性，为传统制造提供了一种简化的替代方案。

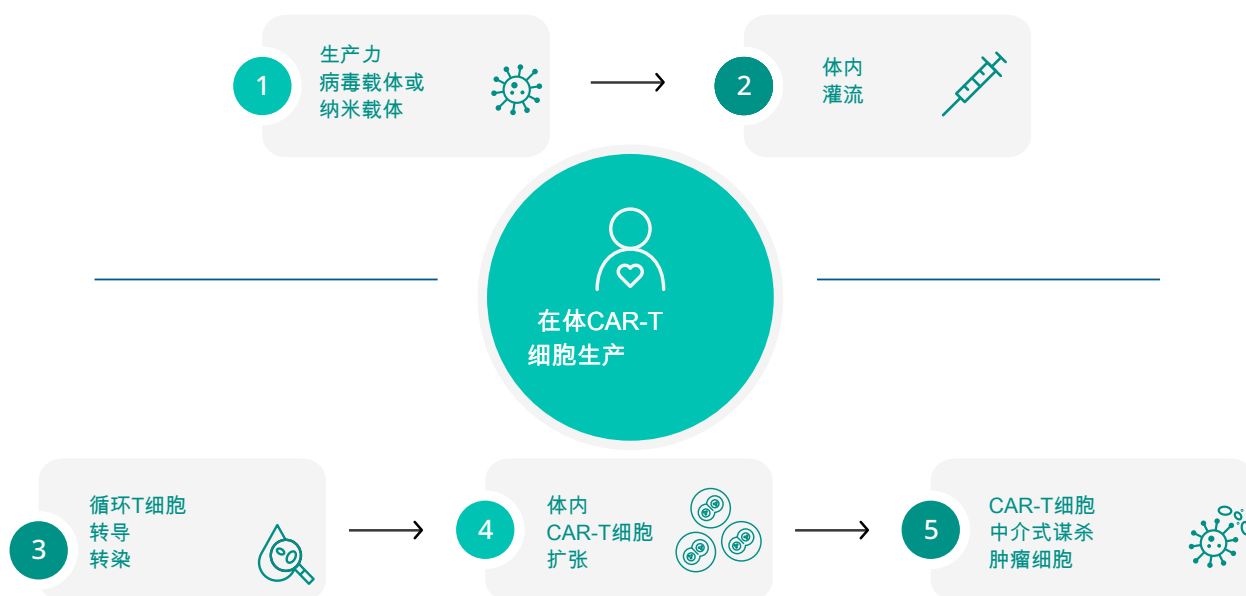
13

图2：体外与体内CAR-T疗法

## 体外CAR-T细胞生产



## 在体CAR-T细胞生产



源自Pinto等人《转化医学杂志》CAR-T，嵌合抗原受体T细胞

从体外到体内CAR-T疗法的转变代表着一次范式转移，有望提高可及性、降低成本并增强可扩展性。

<sup>47</sup> 如前所述，体外CAR-T疗法成本高昂，需要数周的处理时间，这使得许多地区，尤其是在资源匮乏的环境下，难以获得。

<sup>45</sup> 与之相比，体内研究方法消除了中心化细胞制造和个人化细胞处理的需要，从而显著缩短制造时间，并使现成的解决方案能够快速且潜在地更广泛地应用。

<sup>13</sup> 这种改进的CAR-T疗法可以显著降低物流负担，包括患者来源细胞的运输和储存，从而提高成本效益。与体外疗法不同，体内CAR-T疗法可以更有效地进行给药，

对需要紧急救治的侵袭性恶性肿瘤患者提供及时干预。

<sup>47</sup> 此外，通常预期体内CAR-T疗法不需要使用或与淋巴细胞去除化疗兼容。

<sup>47</sup> 减轻患者预处理阶段的护理负担。临床前研究表明，在体内成功生成CAR-T细胞，具有降低系统性毒性的潜力，例如细胞因子释放综合征和神经毒性。

<sup>48, 49</sup> 并且简化协议，

<sup>50</sup> 提出一个可能更安全、更易于扩展的方案，适用于更广泛的病人群体，并且住院时间更短。

<sup>13</sup> 当前体内CAR-T临床试验的结果正在等待中。表3展示了体内和体外CAR-T疗法的差异。

表3：原位和体内CAR-T疗法的比较

特征：体外CAR-T疗法	体外CAR-T疗法	体内CAR-T疗法
制造流程/地点	体外的（细胞被提取，） 修改并重新注入	体内（细胞在基因上） 直接在患者体内修改
治疗时间	几周 （因细胞处理和物流）	可能当天到货；现成
费用	高	可能更低
临床护理基础设施	需要复杂的基础设施、物流、 并且专业人员	简化物流；可能更多 门诊管理
个性定制	个性化治疗（自体细胞）较少个性化；标准化	向量通用
免疫调节	需要淋巴清除化疗 可能避免淋巴清除化疗	因此降低毒性
安全档案	风险：CRS、ICANS及其他毒性反应； 具有特征动力学特性的已批准产品	毒性的动力学研究尚未完成 坚定；脱靶效应风险
控制权修改	细胞剂量变化有限	更有限的转基因控制
临床成熟度	FDA批准用于 血液恶性肿瘤	主要是在临床前或早期临床试验阶段。 展示的数据非常有限。 人体疗效
可扩展性	由于个性化处理具有挑战性，更具可扩展性；可能适合	更广泛的病人群体
监管的途径	商业产品处理/处置方式为 与血液制品/生物制品相同的方式 在《澳大利亚药物管理局法案》（TGA）第32节下	转基因生物是否以及如何被当作如此处理在所有临床研究中？ 环境；作为处方处理 药品属于TGA第23节

CAR-T，嵌合抗原受体T细胞；CRS，细胞因子释放综合征；ICANS，免疫效应细胞相关神经毒性综合征；FDA，食品药品监督管理局；GMO，转基因生物；TGA，药物与治疗产品管理局。

## 在体CAR-T范式

众多T细胞体内工程策略正在开发中。其中，已达到临床前和临床试验阶段的最先进两种方法是慢病毒载体 (LVs) 和核酸包封脂质纳米粒 (LNPs)。

<sup>51,52</sup> 这些平台通过直接将CAR结构体输送到体内，实现了循环T细胞的现场重编程，绕过了对体外T细胞操作的需求。

<sup>52</sup> (图3)。在这些平台中，LNP主要利用传统的瞬态、非整合mRNA技术，其中离子化脂质封装mRNA，这有助于内体逃逸，

<sup>51, 52</sup> 因此，可以实现对CAR表达的可控性。表达的可控性可能有助于限制毒性，但可能会以每次输注效应器功能持续时间缩短为代价。

<sup>52</sup> LNP的组成可以修改以改变T细胞工程的效率；然而，低特异性和非T细胞转染的风险仍然存在。尽管如此，这种方法支持高效、可扩展的生产。

病毒载体 (尤其是LV) 可以实现持久的基因组整合，确保CAR表达持久。

<sup>52,53</sup> 值得注意的是，用CD3特异性配体伪型化的LV向量在体内传递CD3<sup>+</sup> T细胞方面表现出高度的选择性和效率。

<sup>47</sup> 然而，它们也可能引入潜在风险，例如插入性诱变和脱靶效应，可能导致旁观者T细胞整合，引发安全担忧。

<sup>52, 53</sup>

新兴的工程设计策略旨在通过提升其向肿瘤部位的递送效率和调控肿瘤微环境，以支持持续的免疫活性，从而增强体内CAR-T疗法的疗效。

<sup>13</sup> VivoVec™ 和CD5靶向的LNPs等技术在靶向递送系统创新方面具有代表性，能够实现体内T细胞的强大激活和高效CAR表达。

<sup>47, 54,55</sup> The VivoVec™ system uses lentiviral particles engineered to display a stimulatory multidomain fusion protein on their surface and deliver a CD19-specific CAR transgene and a rapamycin-activated

VivoVec™ 系统采用经过工程改造的慢病毒颗粒，在其表面展示一种刺激性的多结构域融合蛋白，并递送一种针对CD19的CAR转基因和一种雷帕霉素激活的

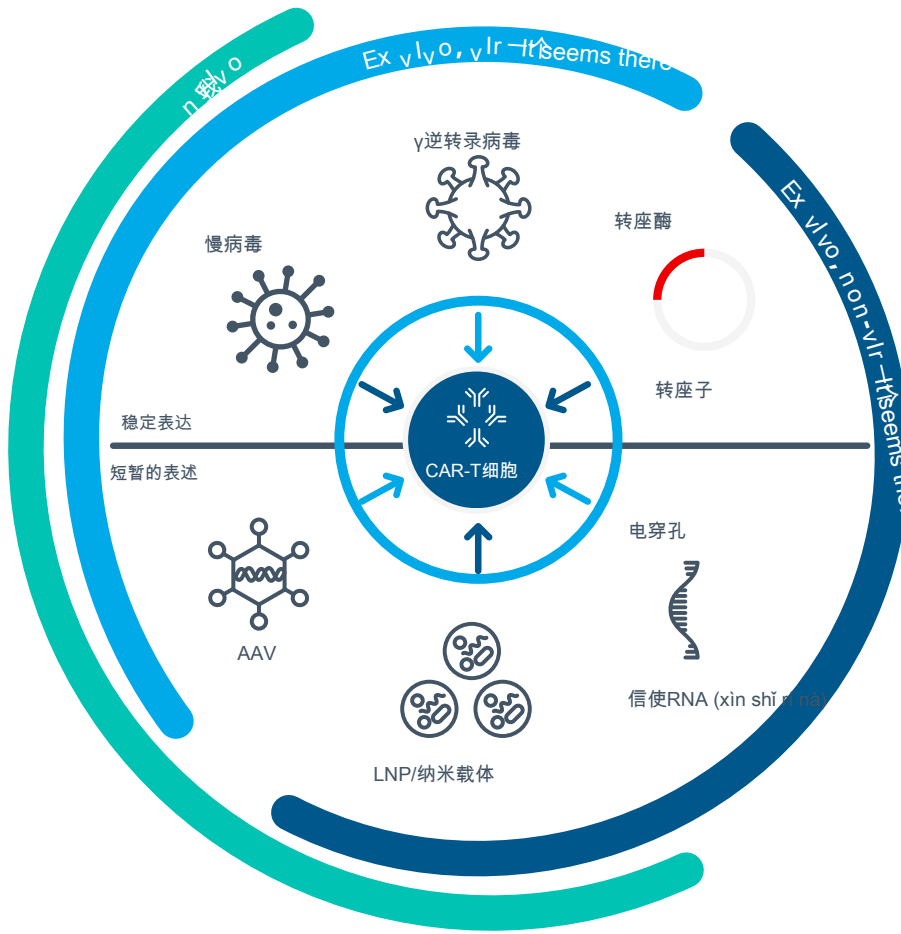
细胞因子受体，无需淋巴清除，选择性生成功能型CAR-T细胞。

<sup>47</sup> RACR系统提高了CAR-T的持久性，增强了IL-15的递送，延长了T细胞的存活时间，并在小鼠和猕猴中增加了CAR的表达。

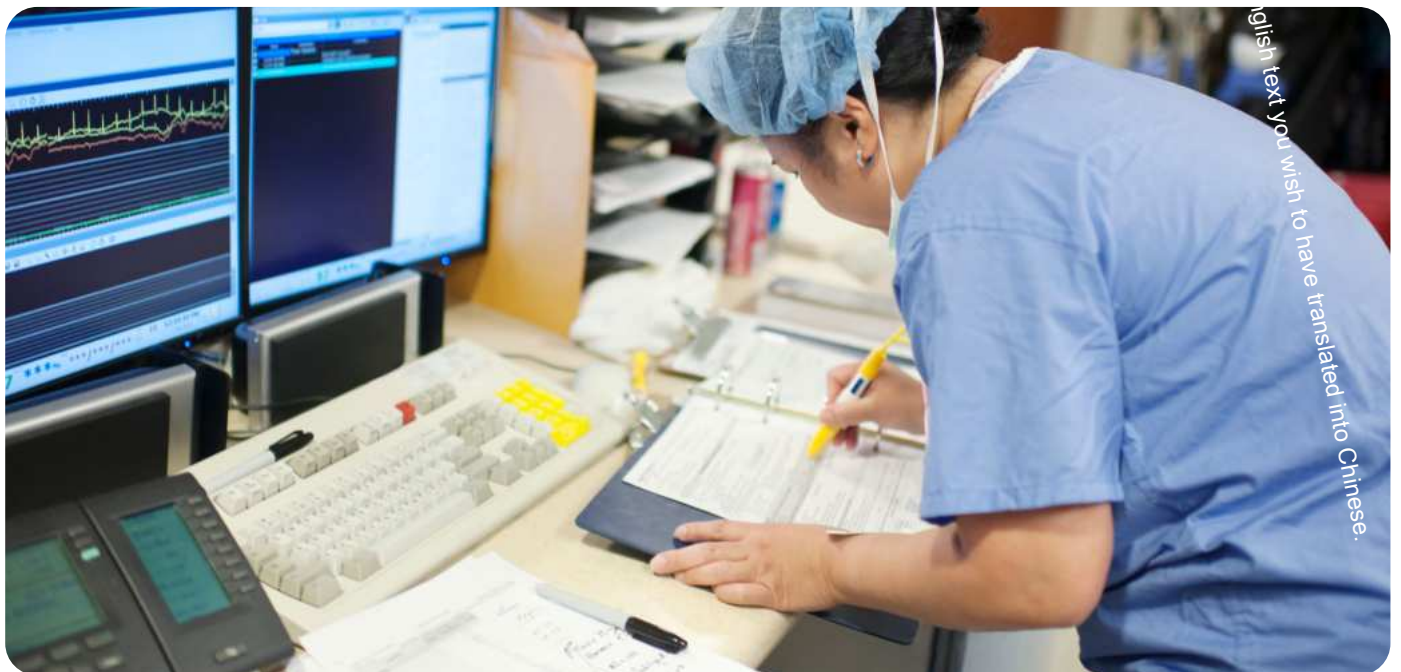
<sup>56</sup> 在集成结构中使用组织特异性启动子——以及其他策略——正在积极研究以增强细胞类型特异性。这些进步共同代表在设计和开发更安全、更有效的体内CAR-T疗法方面的重大进展。



图3：原位和体内递送系统的示意图



改编自Rossie, Breman. 免疫学前沿等 CAR-T，嵌合抗原受体T细胞；mRNA，信使核糖核酸。



English text you wish to have translated into Chinese.

## 临床进展与试验

近期体内CAR-T疗法的进展（见表4）正在重新定义全球HMs的临床试验格局。数家制药公司正引领这一范式转变，采用针对B细胞恶性肿瘤如NHL和MM的LV载体。

<sup>56</sup>2024年，Interius BioTherapeutics启动了一项针对B细胞癌的多中心I期临床试验，测试INT2104药物。

<sup>56</sup>INT2104是一种针对CD7的慢病毒载体，旨在递送编码抗CD20 CAR结构的CAR20转基因，用于治疗B细胞恶性肿瘤。最近，Interius获得了监管批准，将其INT2104的I期研究扩展到欧洲。

<sup>57</sup>同时，乌莫亚生物制药公司与艾伯维合作，在美国启动了UB-VV111针对B细胞癌的I期临床试验。

<sup>56</sup>进一步扩展其管道，Umoja和IASO生物制药在2024年启动了UB-VV400/410的临床试验，该疗法基于VivoVec平台，是一种携带RACR的CD22 CAR-T细胞疗法。

<sup>56</sup>UB-VV300/310，一种预计将于2026年开始临床试验的CD20 CAR-T疗法。

<sup>56</sup>诺华和Vyriad宣布于2024年末合作开发针对肿瘤适应症的主动靶向LV载体。

<sup>56</sup>

关于LNP平台，Orna Therapeutics计划启动针对ORN-145和ORN-328（panCAR™技术）的试验，分别针对B细胞癌症中的CD19和MM中的BCMA。

<sup>56</sup>ORN-145和ORN-328是通过脂质纳米颗粒递送到T细胞的环状RNA。RNA保持 episomal（在细胞质中）状态，不会整合到宿主基因组中。

<sup>56</sup>其他值得注意的LNP相关进展包括AbbVie/Capstan的CPTX2309（针对CD19），这是一种使用LNP递送的非整合mRNA靶向CD8抗体的治疗，预计2026年将公布I期结果。Tessera公司也在开发针对CD19/CD20的LNP递送RNA，用于肿瘤学适应症。

<sup>56</sup>（表4）。

在亚太地区，针对HMs的体内CAR-T疗法的临床开发正在加速，这得益于地区生物技术公司和跨国合作。艾伯维和Capstan Therapeutics于2024年在澳大利亚启动了CPTX-2309（一种mRNA-LNP）的I期临床试验，招募健康志愿者。

<sup>58</sup>这项研究（NCT06917742）旨在评估这种新型体内CAR-T疗法在自身免疫疾病治疗中的安全性、耐受性和药效学，预计未来可用于肿瘤学治疗。

<sup>59</sup>

Interius BioTherapeutics还在澳大利亚启动了一项针对复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤（NCT06539338）患者的INT2104（INVERSE试验）I期临床试验，该试验是一种基于LV载体的CD20 CAR疗法。

<sup>60</sup>临床试验数据表明，B细胞耗竭效果显著，安全性良好，支持临床转化。

<sup>60</sup>凯洛尼亚疗法正在开展KLN-1010（inMMMyCAR试验）的I期临床试验，这是一种针对多发性骨髓瘤（MM）中BCMA的CD3抗体导向的慢病毒载体，也在澳大利亚进行（NCT07075185），评估单剂量后的安全性、耐受性、药理学和初步疗效。

<sup>61</sup>此外，乌莫亚生物制药公司和艾伯维已在澳大利亚启动了UB-VV111的I期临床试验，针对LBCL和CLL中的CD19（NCT06528301）。

<sup>56</sup>（表4）。

在中国，阿斯利康和EsoBiotec于2024年在武汉（NCT06691685）启动了ESO-T01 I期临床试验，该试验使用的是一种针对纳米抗体靶向的免疫保护性LV载体，编码人源化BCMA单域抗体CAR，用于复发/难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）（表4）。发表在《柳叶刀》杂志的初步临床数据显示，毒性可控，并出现CAR表达和BCMA结合的早期迹象。

<sup>62</sup>

总体而言，这些亚太地区开展的试验凸显了该地区在开创体内CAR-T平台方面的日益增长的作用。尽管疗效数据仍为初步，但早期安全性信号令人鼓舞。

<sup>60, 62</sup>同时纳入健康志愿者和R/R患者群体为更广泛的临床应用提供了坚实的理论基础。

表4：参与体内CAR-T研发的公司选列表

公司资产机制		针对 特异细胞 FOR IN VIVO对于活体 修改	阶段目标	抗原/ 疾病	审判 网站	平台临床	考验。 GOV/编号	注解
内部 生物制剂 吉来德	INT2104	抗CD7单链抗体片段	CAR-T细胞	一期临床试验	针对 CD20在 恶性 B细胞	欧洲/ 澳大利亚	整合 慢病毒 矢量	NCT06539338 吉利德 至 获得 Interius for 三千五百万美元  第一阶段 预期的数据 2025年下半年 2026年初
乌莫贾 / 伊阿索 生物制剂	UB-VV400	CD3 scFv、CD80和 CD58	第一阶段	CD22在NHL/ 自体免疫的	中国整合	慢病毒 矢量	NCT06743503 \$100 m	系列 C完成 在一月2025年
团结 生物制剂 AbbVie	UB-VV111	CD3单链抗体，CD80 和CD58	第一阶段	CD19  大型B细胞 淋巴瘤 并且慢性 淋巴细胞性 急性白血病	美国/ 澳大利亚	整合 慢病毒 矢量	NCT06528301 合作伙伴关系	无价值 14亿 宣布 2024年1月
团结 生物医药	UB- VV300/310	CD3单链抗体片段，CD80 和CD58	CD19	CD20	整合	慢病毒 矢量	不适用	计划在 2026年
AbbVie / 阿斯利康 卷轴机 治疗方法	CPTX2309	CD8抗体Phase I	CD19在	自身免疫的 疾病	澳大利亚非	整合 信使RNA (xin shǐ rǐ nà) 已送达 通过LNP	NCT06917742 安进公司	将 获得 纹盘用于 高达2.1美元 bn. 阶段 我读出 预期 H1 2026
阿斯利康 EsoBiotec	ESO-T01	单一  VHH指导的 BCMA靶向的 CAR-T	第一阶段	MM 中国BCMA非	复制 自我 停用 慢病毒 矢量	NCT06791681 NCT06691685	获得 三月 通过4.25亿美元 upfront and 高达5.75亿美元 在里程碑上	
传说保密 保密阶段一期				CD19/CD20 在NHL	病毒载体	不适用	-	
Tessera 未披露	未披露	预临床		CD19/CD20 在肿瘤学领域	LNP配送  的RNA 基因作家	不适用	临床前期 结果 呈现在 ASGCT 会议 2025年5月	
诺华 / 维瑞德	未公开	未公开	预临床	未公开 - 激活		针对 慢病毒 矢量	不适用	合作关系 宣布 2024年11月
科伦比亚 治疗学 阿斯达斯	KLN-1010	CD3抗体	MM	澳大利亚	一期BCMA	矢量	NCT07075185 阿斯利康	合作伙伴关系 揭幕 三月2024
珠穆朗玛峰 药品	未公开	未公开	预临床		癌症 自体免疫的	-	mRNA/LNP 无法提供	-
Orna 治疗方法	ORN-145	LNP containing 免疫调节脂质	Planned	CD19 in B细胞癌	美国环状RNA	LNP (非) 整合	不适用	计划中
Orna 治疗方法	ORN-328	LNP containing 免疫调节脂质	不适用	BCMA在MM	美国环形RNA	LNP (非) 整合	不适用	计划在 2026年

ASGCT, 美国基因与细胞治疗学会; BCMA, B细胞成熟抗原; bn, 十亿; CAR-T, 嵌合抗原受体T细胞; CD3, 分化簇3; CD7, 分化簇7; CD8, 分化簇8; CD19, 分化簇19; CD20, 分化簇20; CD22, 分化簇22; CD58, 分化簇58; CD80, 分化簇80; LNP, 脂质纳米颗粒; MM, 多发性骨髓瘤; mRNA, 信使核糖核酸; N/A, 不适用; NHL, 非霍奇金淋巴瘤; scFv, 单链可变片段; RNA, 核糖核酸; USA, 美利坚合众国; VHH, 重链可变区。

# 挑战与考虑

## 安全担忧和配送

体内CAR-T疗法为体外方法提供了一种可扩展的替代方案，但面临着安全和递送方面的挑战。一个主要挑战是高效且选择性地使CAR转染基因递送到体内的T细胞中。

病毒载体，如慢病毒，对于转基因整合最为高效；然而，由于随机基因组整合，其使用引发了插入突变和致癌转化的担忧。

尽管大样本队列研究显示，在体外CAR-T平台上使用经批准的病毒系统没有增加继发恶性肿瘤风险，但体内递送LVs的纯度、稳定性和脱靶效应的严格测试是强制性的。

此外，病毒载体可以引发免疫反应和炎症级联反应，从而复杂化安全性概况。

工程策略，例如引入T细胞特异性配体或表面修饰，旨在提高靶向性并减少全身暴露。

然而，这些修改需要经过严格的验证，以避免产生意外免疫原性。

然而，非病毒载体，尤其是长链脂质纳米粒(LNPs)，可以通过消除基因组整合风险并允许暂时的CAR表达，提供一个更安全的选择。

他们的优势包括较低的免疫原性和可扩展的制造；然而，脂质纳米颗粒面临着体内捕获和降解的挑战，这限制了转染效率。

此外，阳离子脂质成分如果未经优化，可能会引发细胞毒性和遗传毒性，而在健康组织中的积累则引发对全身毒性的担忧。

先进设计——例如pH响应载体、抗体偶联的脂质纳米粒子以及成孔蛋白质/肽——正在被探索以增强细胞质递送并最小化脱靶效应。

激发优化CAR设计的努力

CAR-T生成动力学以及维持CAR-T细胞功能与持久性的问题也是其他关键挑战。

激发优化CAR设计的努力

通过协同刺激增强记忆T细胞的形成，以减轻耗竭。

防止T细胞耗竭的策略，例如检查点抑制剂或细胞因子支持，也在被研究。

最后，CRS和ICANS存在重大风险，尽管目前已有标准化管理方案来减轻其影响。

最近发表在一项I期研究中的《柳叶刀》涉及四例接受ESO-T01最低剂量治疗的复发/难治性多发性骨髓瘤成年患者，结果显示所有患者均在输注后不久出现细胞因子释放综合征(CRS)，其中三人出现3级CRS，一人出现1级CRS。

ICANS仅在一名患者中发现，该患者在第8天出现了1级ICANS。在本研究中，CRS和ICANS均通过使用糖皮质激素得到有效管理。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

## 监管考虑

在澳大利亚，体内CAR-T疗法被归类为处方药物。

澳大利亚治疗商品管理局(TGA)将包括通过病毒载体递送的体内基因治疗归类为《1989年治疗商品法》第二十三条监管的“处方药”。

除了TGA批准外，任何基因疗法，包括体内CAR-T疗法中的病毒载体，都被视为转基因生物(GMO)，必须获得澳大利亚基因技术监管办公室(OGTR)的批准，该办公室评估环境和人类健康风险。

在TGA注册之前或同时，必须获得OGTR的批准。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

。

疗法将由基因技术顾问委员会进行专门审查，该委员会评估这些干预措施的安全性和伦理考量。

<sup>71</sup> 转基因生物根据1996年《危险物质和生物体法案》(HSNO)需要在环境保护署获得批准后方可进口、开发或释放。

澳大利亚是亚太地区重要的临床试验中心，拥有完善的法规体系，并且可以接触到多样化的患者群体。新西兰、日本、韩国、台湾和新加坡等国家进一步扩大了患者群体，从而提高了后期临床研究的可行性。

<sup>69</sup> 与一家成熟的合同研究组织(CRO)合作对于试验的无缝执行至关重要。CRO可以提供端到端支持，包括帮助赞助商在监管途径中导航、选择研究地点、与研究者互动、现场培训、患者招募和保留、数据管理、药物警戒以及多区域试验协调。他们在向MEDSAFE、药品和医疗器械局、食品药品安全部、台湾食品药品监督管理局和卫生科学局提交申请方面的专业知识，能够帮助赞助商在亚太地区高效地扩展试验。

<sup>69</sup> 作为值得信赖的临床研究组织合作伙伴，IQVIA将无与伦比的监管专长和深厚的本地洞察力与全球能力相结合，简化监管导航，加快临床试验开发，并在亚太地区解锁先进治疗如CAR-T的商业化机遇。

总之，在亚太地区，体内CAR-T疗法面临着复杂的监管要求。然而，澳大利亚通过提供一套简化的、国际上协调一致的框架来凸显其特色，这一框架得到了稳固的临床基础设施、经验丰富的合同研究组织(CRO)以及多元化的患者基础的支撑。与CRO战略合作，有助于公司高效管理监管流程，选择合适的试验地点，并在多个国家开展临床试验，这最终有助于更广泛的商业化工作。

## 未来方向

在适宜设计的临床试验中证实了体内CAR-T疗法的疗效和安全性后，下一个前沿将在于与其他免疫调节治疗方法的战略整合——例如检查点抑制剂和细胞因子调节剂——以增强抗肿瘤反应和应对免疫耐药。除了HMs之外，越来越多的人对将这些疗法扩展到实体瘤和自身免疫病感到兴趣，局部、持久的免疫调节可能带来显著的治疗效果。未来的一个关键创新将是开发现成的、可编程的CAR-T疗法，这些疗法可以在临床环境中提供，无需复杂的设施，从而实现更广泛的可及性和可扩展性。重要的是，通过适当的预防用药方案，这些疗法可能变得更加可及和成本效益，有可能缩短住院时间或在外科门诊设置中提供治疗。CAR设计、递送载体(例如，脂质纳米颗粒、病毒平台)和精准患者选择方面的进步对于优化不同临床环境中的治疗效果和安全至关重要。

## 结论

体内CAR-T疗法代表着肿瘤免疫学领域的范式转变，为高发恶性肿瘤（HMs）的治疗提供了一个有希望的途径，具有可扩展性、可及性和成本效益。体内CAR-T平台消除了复杂细胞收获和制造的需求，可能扩大患者的获取途径并减轻物流负担。随着这些疗法的进步，它们在HMs中的变革性潜力越来越明显，早期数据表明具有显著的疗效和安全性。

实现体内CAR-T疗法的全部临床和商业潜力，需要持续投入研究、合作以及适应性监管框架。IQVIA认为，战略合作伙伴关系——特别是在赞助商、合同研究组织、监管机构和临床研究人员之间——对于加速体内CAR-T疗法的发展时间表和患者的可及性至关重要，同时确保患者安全和合规。



## 接下来是什么？



有效地采用和实施新颖的递送系统——脂质纳米粒、病毒载体以及其他创新结构。



简化监管途径、推荐流程和审批流程。



扩大复杂血液病、实体瘤和自身免疫病的指征。



加强场地能力及基础设施建设，以实现更广泛的病人可访问性并支持去中心化的模式。

凭借其在全球范围内的覆盖力和在临床试验开发、监管战略和真实世界证据方面的综合能力，IQVIA处于独特的地位，以加快体内CAR-T疗法的进步。通过精确的方案制定、战略性地选择试验地点、简化分散式临床试验以及主动的

药事监测，IQVIA提供以数据驱动的解决方案和专业的治疗知识，以支持利益相关者成功应对快速变化的环境。

## 参考资料

1. 张N, 吴J, 王Q, 梁Y, 李X, 陈G, 等人. 全球血液恶性肿瘤的负担与过去30年的进化模式. 《血液癌症杂志》. 2023 ; 13(1) : 82.
2. 凯克海伊 M, 马西纳伊 M, 莫哈马迪 E, 阿扎德纳贾法巴德 S, 雷扎伊 N, 萨伊迪莫加达姆 S, 等. 全球、区域和国家调查 : 血液病学负担与护理质量指数 ( QCI ) 恶性肿瘤 ; 全球疾病负担系统分析 1990-2017. 实验血液学与肿瘤学. 2021;10(1):11.
3. 贝汉 A, 阿尔玛瓦 A, 达米蒂 S, 所罗门 Y. 弥漫性大B细胞淋巴瘤 ( DLBCL ) : 流行病学、病理生理学、风险评估、诊断方法进展及前景 : 叙事审阅. Discov Oncol. 2025;16(1):184.
4. 黄J, 陈SC, 洛V, 张L, 卢塞罗-普里诺DE, 第3, 徐W, 等. 流行病学景观关于多发性骨髓瘤 : 全球癌症登记估算的疾病负担、风险因素和时序趋势. 柳叶刀血液学. 2022 ; 9 ( 9 ) : e670-e7.
5. Lica JJ, Pradhan B, Safi K, Jakóbkiewicz-Banecka J, Hellmann A. 关于血液恶性肿瘤的潜在治疗方案 : 创新与前景. 分子, 2024 ; 29(17):4280.
6. 唐L, 黄Z, 梅H, 胡Y. 血液肿瘤的免疫治疗 : 成就、挑战和未来展望. 信号转导与靶向治疗. 2023;8(1):306.
7. 美国国家癌症研究所. CAR T细胞 : 通过工程化患者免疫细胞治疗其癌症 [引用于2026]. 可从以下链接获取 : <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells#car-t-cell-therapies-for-adults-and-children>.
8. 孔怡, 李静, 赵雪, 吴毅, 陈雷. CAR-T细胞疗法 : 从癌症到自身免疫的发展、挑战与扩展应用. 前沿免疫学. 2024;15:1519671.
9. Loney C, Breman E. 同种异体CAR-T细胞疗法技术 : 承诺是否已实现 ? Cells. 2024;13(2):146.
10. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. 通过抗体结合域和免疫球蛋白及T细胞受体的 $\gamma$ 或 $\zeta$ 亚基组成的嵌合单链特异性激活和靶向细胞毒性淋巴细胞. 美国国家科学院院刊. 1993 ; 90(2):720-4.
11. Hege KM, Bergsland EK, Fisher GA, Nemunaitis JJ, Warren RS, McArthur JG, 等人. 针对结直肠癌TAG-72的嵌合抗原受体 ( CAR ) T细胞的安全性、肿瘤浸润和免疫原性. J Immunother Cancer. 2017;5:22.
12. Firor A, Jares A, Ma Y. 从卑微的起点到诊所的成功 : 嵌合抗原受体-改造T细胞及其对免疫疗法的启示. Exp Biol Med (Maywood). 2015 ; 240(8):1087-98.
13. Pinto E, Lione L, Compagnone M, Paccagnella M, Salvatori E, Greco M, 等人. 从体外到体内嵌合抗原T细胞生产 : 基于CAR T细胞疗法的全新领域. 《转化医学杂志》. 2025 ; 23 ( 1 ) : 10.
14. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs : 汽车第四代. 专家意见生物治疗. 2015;15(8):1145-54.
15. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, 等. Tisagenlecleucel in 儿童和青年B细胞淋巴瘤母细胞性白血病. 新英格兰医学杂志. 2018 ; 378(5):439-48.
16. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, 等人. Tisagenlecleucel in 成年复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤. 新英格兰医学杂志. 2019 ; 380 ( 1 ) : 45-56.

17. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, 等. 标准治疗阿昔利康替莫尤单抗治疗复发性或难治性大B细胞淋巴瘤：美国淋巴瘤CAR T联盟的研究结果。J Clin Oncol. 2020 ; 38 ( 27 ) : 3119-28.

18. 王M, 穆尼奥斯J, 戈伊A, 洛克FL, 雅各布森CA, 希尔BT, 等. KTE-X19 CAR T细胞疗法在复发性或难治性mantle-cell 淋巴瘤中的应用。新英格兰医学杂志。2020 ; 382(14) : 1331-42.

19. Jacobson C, Locke FL, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, 等. 根据12个月和24个月无事件生存 ( EFS ) 的长期 ( ≥4年和≥5年 ) 总生存率 ( OS ) : ZUMA-1研究 ( 阿克沙卡班吉奥胞苷 ( Axi-Cel ) 在难治性大B细胞淋巴瘤 ( LBCL ) 患者中的应用 ) 的最新分析。血。2021 ; 138 ( 补充1 ) : 1764-.

20. 奥布龙森 JS, 帕隆巴 ML, 戈登 LI, 伦宁 MA, 王 M, 阿尔纳森 J, 等. 莉索卡巴替基因玛拉鲁赛尔治疗复发性或难治性大B细胞淋巴瘤 ( TRANSCEND NHL 001 ) : 一项多中心无缝设计研究。柳叶刀。2020 ; 396(10254) : 839-52.

第21条。食品与药物管理局。FDA批准idecabtagene vicleuceel用于治疗多发性骨髓瘤，2021。[于2026引用]。可从以下渠道获取：<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-idecabtagene-vicleuceel-multiple-myeloma#:~:text=On%20March%2026%2C%202021%2C%20the,106%20CAR%2Dpositive%20T%20cells.>

22. 张X, 朱L, 张H, 陈S, 萧Y. 血液系统恶性肿瘤的CAR-T细胞疗法：当前的机遇与挑战。前沿免疫学，2022 ; 13 : 927153

23. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P, 等人. ELIANA试验中复发/难治性急性淋巴细胞白血病患者Tisagenlecleucel三年更新。临床肿瘤学杂志。2023 ; 41(9):1664-9.

24. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, 等人. Tisagenlecleucel在复发性或难治性侵袭性B细胞淋巴瘤患者中的长期临床结果 ( JULIET ) : 一项多中心、开放标签、单臂、2期研究。The Lancet Oncology. 2021;22(10):1403-15.

25. 弗劳尔 NH, 迪金森 M, 德莱林 M, 马丁内斯-洛佩斯 J, 科尔斯塔德 A, 巴特勒 J, 等. 成人复发或难治性滤泡性淋巴瘤中的Tisagenlecleucel : 2期ELARA临床试验。自然医学。2022 ; 28 ( 2 ) : 325-32.

26. Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M, 等. 在Elara试验中接受Tisagenlecleucel治疗的复发/难治性滤泡性淋巴瘤 ( r/r FL ) 患者的长期临床结果和相关疗效分析。Blood. 2022 ; 140 ( 增刊1 ) : 1459-63.

27. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, 等. 难治性大B细胞淋巴瘤的阿克沙卡班-西洛尤单抗CAR T细胞治疗。新英格兰医学杂志。2017 ; 377(26) : 2531-44.

Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, 等人. 大B细胞淋巴瘤的二线治疗方案：阿克沙卡班特细胞。新英格兰医学杂志。2022 ; 386(7):640-54.

29. 西斯廷, J.R., 奥卢沃莱, O.O., 克尔斯坦, M.J., 米科洛斯, D.B., 佩拉莱斯, M-A., 加博迪, A., 等. 阿克撒卡班吉托细胞在大型B细胞淋巴瘤中的生存。新英格兰医学杂志。2023 ; 389 ( 2 ) : 148-57.

30. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F-X, Morschhauser F, Oberic L, 等. 赛昔卡巴替尼阿齐奥卢cell作为大B细胞性淋巴瘤二线治疗手段，不适用于自体干细胞移植：一项II期临床试验。自然医学。2023 ; 29 ( 10 ) : 2593-601.

31. 约翰逊 CA, 查韦斯 JC, 塞哈尔 AR, 威廉 BM, 穆诺兹 J, 萨莱斯 G, 等. 阿昔利康-西妥昔单抗在复发或难治性惰性非霍奇金淋巴瘤 ( ZUMA-5 ) 中的应用：一项单臂、多中心、2期临床试验。临床肿瘤学杂志。2022 ; 23 ( 1 ) : 91-103.

32. 王M, 穆诺斯J, 高伊A, 洛克FL, 雅各布森CA, 希尔BT, 等人. KTE-X19在患者中的三年随访关于ZUMA-2研究中复发性/难治性套细胞淋巴瘤, 包括高风险亚组。《临床肿瘤学杂志》2023年第41卷第3期: 555-567。
33. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, 等等. KTE-X19治疗复发或难治性成人B细胞急性淋巴细胞白血病: 单臂、开放标签临床试验的2期结果多中心ZUMA-3研究。《柳叶刀》。2021; 398 ( 10299 ) : 491-502。
34. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning M, Wang M, Arnason J, 等人. 两年的随访lisocabtagene maraleucel 在复发或难治性大B细胞淋巴瘤中, 参见 TRANSCEND NHL 001。血液。2024; 143(5): 404-16。
35. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, 等人. Lisocabtagene maraleucel 作为大B细胞淋巴瘤的二线治疗方案: 3期TRANSFORM研究的初步分析。血液。2023;141(14): 1675-84。
36. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, 等人. 针对未接受造血干细胞移植的患者复发性/难治性大B细胞淋巴瘤 ( R/R LBCL ) 的利斯科巴替单抗疗法: 2期PILOT研究的最终结果。Blood Advances. 2025;9(15):3694-705。
37. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, 等人. 髓系淋巴瘤中的利索卡巴替单抗: 2期TRANSCEND FL研究。自然医学。2024; 30(8): 2199-207。
38. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, Brander DM, Dorritie K, Soumerai J, 等人. 利斯科巴替单抗在慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤中的应用 ( TRANSCEND CLL 004 ) : 一项多中心、开放标签、单臂、1-2期研究。柳叶刀。2023; 402 ( 10402 ) : 641-54。
39. 王M, 希德基T, 戈登LI, 卡姆达尔M, 勒宁M, 平山AV, 等. 利索卡巴替单抗玛拉鲁赛尔在复发/难治性边缘区淋巴瘤中的应用: 来自TRANSCEND NHL001 I期多中心无缝设计研究边缘区淋巴瘤队列的初步分析。临床肿瘤学杂志。2024年第42卷第10期: 1146-57。
40. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, 等. 伊德卡巴替吉维西鲁单抗在复发难治性多发性骨髓瘤中的应用。新英格兰医学杂志。2021; 384(8): 705-16。
41. 马丁T, 乌斯曼尼SZ, 贝尔德亚JG, 阿格哈M, 科恩AD, 哈里P, 等. Ciltacabtagene Autoleucel, 一种抗B细胞成熟抗原嵌合抗原受体T细胞疗法, 用于复发/难治性多发性骨髓瘤: CARTITUDE-1 2年随访。临床肿瘤学杂志。2023; 41(6): 1265-74。
42. Roddie C, Sandhu KS, Tholouli E, Logan AC, Shaughnessy P, Barba P, 等人. 成人B细胞急性淋巴细胞白血病患者中的Obecabtagene Autoleucel。新英格兰医学杂志。2024; 391(23): 2219-30。
43. IQVIA. 亚洲太平洋地区CAR T细胞疗法的私人市场机会 [引用于2026]。可从以下获取:  
<https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/asia-pacific/white-papers/private-market-opportunity-for-car-t-cell-therapy-in-asia-pacific.pdf>.
44. 黄WY, 高桥S, 崔B, 黄H, 川俣S, 吴SC, 等人. 全球获取方面的挑战  
CAR-T细胞: 亚洲视角。血液细胞治疗。2024; 7(1): 10-3。
45. 阿布-埃尔-恩伊恩 M, 埃尔萨拉布 M, 费尔德曼 SA, 费斯纳克 AD, 赫斯洛普 HE, 马克斯 P, 等. 可扩展制造  
CAR T细胞在癌症免疫治疗中的应用。血液癌症发现。2021; 2(5): 408-22。
46. 朴钟民. CAR T细胞疗法的实际问题。血液研究。2023;58(S1):S11-s2。
47. Bui TA, Mei H, Sang R, Ortega DG, Deng W. 在开发体内技术方面的进展与挑战  
癌症治疗的CAR T细胞疗法。eBioMedicine。2024; 106。
48. Billingsley MM, Singh N, Ravikumar P, Zhang R, June CH, Mitchell MJ. 离子化脂质纳米颗粒-  
介导的mRNA递送用于人类CAR T细胞工程。Nano Lett. 2020;20(3):1578-89。

49. 比林斯利MM, 汉密尔顿AG, 梅D, 帕特尔SK, 斯温格KL, 希尔德NC, 等人. 正交设计实验优化脂质纳米颗粒用于CAR T细胞mRNA工程. 纳米通讯. 2022;22(1):533-42.
50. Moffett HF, Coon ME, Radtke S, Stephan SB, McKnight L, Lambert A, 等人. 交通事故编程策略治疗性细胞减少剂采用mRNA纳米载体. 自然通讯. 2017 ; 8 ( 1 ) : 389.
51. 宋Z, 周Y, 王B, 耿Y, 唐G, 王Y等. 实体内CAR T细胞生产: 机遇与挑战. 基因与疾病. 2025 ; 12 ( 6 ) : 101612.
52. 吕R, 郭Y, 刘W, 董G, 刘X, 李C, 等. 改革癌症治疗: 新兴潜力体内自加工CAR细胞疗法的潜在挑战. 治疗与诊断学. 2024 ; 14(19) : 7424-47.
53. 路易斯-A. 《旧与新: 非整合性逆转录病毒载体技术的展望》. 病毒. 2020 ; 12(10) : 1103.
54. Rurik JG, Tombác I, Yadegari A, Méndez Fernández PO, Shewale SV, Li L, 等. 在体内生产的CAR T细胞治疗心脏损伤。科学. 2022 ; 375(6576) : 91-6.
55. Paker M, Ulrich-Lewis J, Tang W, Nicolai C, Michels K, Hernandez S, 等. Vivovect™ 表面工程噬菌体颗粒介导非人灵长类动物和携带肿瘤的异种移植物体内 CAR-T 细胞生成, 具有高效且高度持久活性. Blood. 2023 ; 142 : 765.
56. 自然. 2024年体内CAR T细胞进入临床试验 [2026年引用]. 可获得自 : <https://www.nature.com/articles/d41573-024-00150-z>
57. Interius生物治疗公司. Interius生物治疗公司宣布获得监管批准, 将INT2104的1期临床试验扩展至欧洲2025年[引用于2026]。资料来源 : <https://interiusbio.com/press-release/interius-biotherapeutics-announces-regulatory-approval-to-expand-phase-1-clinical-trial-of-int2104-into-europe/>.
58. 柱状线. In Vivo CAR-T兴趣随着AbbVie收购2025增长[引用2026]。可从以下获取 : <https://insights.citeline.com/scrpb/business/deals/in-vivo-car-t-interest-grows-with-abbvie-acquisition-VNP3GZRL55FDHIDZZ6F5VIQH5U/>.
59. Capstan Therapeutics. Capstan Therapeutics 宣布启动首期临床试验, 针对主要体内 CAR-T 疗法 CPTX2309 治疗自身免疫疾病 2025 [引用 2026]。来源 : <https://www.capstantx.com/press-releases/capstan-therapeutics-announces-initiation-of-phase-1-trial-of-lead-in-vivo-car-t-therapy-cptx2309-for-treating-autoimmune-disease/?category=all>.
60. Interius生物治疗公司. Interius生物治疗公司为B细胞恶性肿瘤首次使用体内嵌合抗原受体 ( CAR ) 基因疗法给药2024[引用于2026]。来源 : <https://interiusbio.com/press-release/interius-biotherapeutics-doses-first-patient-with-in-vivo-chimeric-antigen-receptor-car-gene-therapy-for-b-cell-malignancies/>.
61. 凯洛尼亚制药. 凯洛尼亚制药在MMyCAR研究中为第一位患者进行1期临床试验, 评估体内CAR T细胞疗法在复发和难治性多发性骨髓瘤中的应用. 2025[引用于2026]。来源 : <https://keloniatx.com/kelonia-therapeutics-doses-first-patient-in-phase-1-inmmycar-study-evaluating-in-vivo-car-t-cell-therapy-for-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma/>.
62. 徐杰, 刘磊, 帕罗内, 谢威, 孙晨, 陈泽等. 多发性骨髓瘤复发性或难治性体内B细胞成熟抗原CAR-T细胞治疗. 《柳叶刀》. 2025 ; 406(10500): 228-31.
63. 弗兰克 AM, 布赫霍尔茨 CJ. 表面工程化的慢病毒载体在淋巴细胞亚型中的选择性基因转移. 分子治疗——方法与临床发展. 2019 ; 12 : 19-31.
64. 斯特纳 RC, 斯特纳 RM. CAR-T细胞疗法: 当前局限性和潜在策略. 血液癌症杂志. 2021;11(4):69.

65. Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to 药物输送。自然生物技术。2015年；33 ( 9 ) : 941-51。
66. 凯瓦莱卡罗U, 奥康纳RS, 弗雷伊塔JA, 郭L, 麦金蒂根SE, 波西AD, 等。独特的信号..... 共受体调控特定代谢通路并影响 CAR T 细胞的内存发育 免疫。2016；44(2)：380-90。
67. Kishton RJ, Sukumar M, Restifo NP. 肿瘤T细胞寿命和功能代谢调节 免疫治疗。细胞代谢。2017；26 ( 1 ) : 94-109。
68. Vuckovic G. 澳大利亚药品监督管理局。澳大利亚2023年细胞和基因治疗法规 [引用 2026]。可从：  
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-06/presentation-arcs-2023年度会议更新：基因疗法监管.pdf>
69. Avance 临床。澳大利亚及更广泛的亚太地区细胞和基因治疗研究的去神秘化 2024 [引用于2026]。可获得自：  
<https://www.avancecro.com/knowledge-center/demystifying-cell-and-gene-therapy-research-in-australia-and-the-pacific-region>
70. 治疗商品管理局。高级疗法监管2022 [引用于2026]。可从：  
<https://www.tga.gov.au/products/biologicals-blood-and-tissues-and-advanced-therapies/advanced-therapies/regulation-advanced-therapies#rat>
- 第71页：助手小组：在澳大利亚和新西兰导航细胞和基因治疗的监管 ( 2024年引用 , 2026年可获取 ) 。 <https://www.adjutor.com.au/cell-gene-therapies-regulation>

## 关于作者



卡梅伦海龟

清晰桥癌症免疫治疗讲座教授，悉尼大学医学院和健康学院，悉尼大学；澳大利亚圣利昂纳德皇家北岸医院免疫效应细胞服务部医疗总监；美国华盛顿州西雅图弗雷德·哈钦森癌症中心附属研究员。

Turtle 教授是一位血液病学家，其主要研究兴趣是针对癌症的细胞免疫疗法。他于悉尼大学获得了医学学位，随后分别获得了澳大利亚皇家医学科学院和澳大利亚及新西兰病理学家皇家协会的院士资质，以及树突状细胞免疫学的博士学位。随后在位于美国西雅图的弗雷德·哈钦森癌症中心担任了17年的血液肿瘤科医师和医师-科学家，并被任命为癌症免疫疗法的教授和捐赠椅教授。2022年，他重返澳大利亚，成为悉尼大学的癌症免疫治疗 CL EARbridge 椅教授。他是皇家北岸医院免疫效应细胞服务部的医学总监，同时也是国家健康与医学研究理事会领导的院士。他的研究小组致力于开发治疗癌症的基因改造T细胞免疫疗法。



Chóng Liniāo

亚太市场营销助理，研发解决方案，IQ VIA

克劳迪娅负责亚太地区的市场营销策略。

支持多个业务部门，包括细胞与基因治疗（CAGT）和医疗技术。凭借在疫苗和肿瘤学领域的丰富经验，克劳迪娅推动战略举措和思想领袖项目，将复杂的科学和行业见解转化为清晰、与市场相关的叙述，这些叙述在该地区与不同受众产生共鸣。



EDWIN GUMAFELIX. 埃德温·古马费利斯。

医学总监，亚太细胞与基因治疗卓越中心，IQVIA

Dr. Edwin Gumafelix is a

具有超过10年临床实践和12年涵盖I-IV期研究的临床研究经验，获得执业资格认证的肿瘤内科和内科专家。他曾指导涉及生物制剂和免疫肿瘤治疗的肿瘤学和血液病试验。作为CAGT行业专家，他与IQVIA的跨功能团队协作，制定科学、临床和运营策略，推动针对CAGT试验的创新、数据驱动和以患者为中心的解决方案。



拉拉·克里斯蒂娜·多纳托

医学总监，亚太医疗科学及战略，IQVIA

Dr. Lara Donato是一位医生

拥有超过15年的临床实践和制药行业经验，为临床试验提供战略医疗领导。她曾担任医疗负责人和医疗监察员，在健康志愿者研究、血液学和肿瘤学领域具有专业能力，并与生物技术公司在临床试验设计和执行方面紧密合作。她在菲律宾德拉萨尔大学医学院获得医学博士学位。



**玛丽亚·罗塞勒·卢卡斯**

高级医疗总监，亚太医疗科学与策略，艾昆纬

Dr. Roselle Lucas heads the

亚洲肿瘤医学团队的一员，担任肿瘤学和血液学临床试验的科学和医学专家。她拥有20年血液学经验，在医学事务方面有丰富的行业经验，为她的角色带来了丰富的知识和专业技能。她在菲律宾圣路克医学院获得医学博士学位，并在马尼拉雅典耀大学商学院获得健康管理硕士学位。



**曼弗雷德·肖威**

主任，亚太细胞与基因治疗卓越中心，IQVIA

曼弗雷德与一棵树合作。

全球功能团队，为细胞和基因治疗临床开发活动提供端到端的专业知识和服务，即制定监管和临床策略、CAGT站点网络、CAGT临床试验解决方案（包括物流、患者招募和保留策略）等。在此角色之前，Manfred领导了东南亚的临床研发业务发展活动，并为澳大利亚以及韩国提供覆盖，服务了多个治疗领域和药物类型的客户。

## 确认

我们感谢Mansi Mehta和Smitha Sreedharan在医疗写作方面的贡献。

---

联系我们  
iqvia.com

艾奇韦亚网站