

# 团 体 标 准

T/CGCPU 028-2023

## 非基因修饰免疫细胞临床研究质量管理要求 (研究者发起的研究)

Requirements for quality control on non gene modified immune  
cells clinical research

2023-12-31 发布

2024-01-16 实施

中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟 发布

# 目 次

前 言.....	2
引 言.....	3
1 范围.....	4
2 规范性引用文件.....	4
3 术语和定义.....	4
4 缩略语.....	6
5 项目立项.....	7
5.1 医疗机构.....	7
5.2 制备机构资质与条件.....	9
5.3 研究科室及团队.....	10
5.4 研究项目和资料.....	11
5.5 NGMICs 制品的质量控制.....	11
5.6 风险评估和防控计划.....	12
6 研究启动.....	12
6.1 符合启动条件.....	12
6.2 人员培训.....	12
6.3 授权分工.....	13
7 研究实施.....	13
7.1 首例患者筛选前.....	13
7.2 知情同意及知情同意书（ICF）.....	14
7.3 源文件.....	14
7.4 随访时间与临床研究活动的匹配性.....	15
7.5 可溯源性.....	15
7.6 生物样本管理.....	15
7.7 合并用药.....	19
7.8 特殊急救药品/预处理药品.....	19
7.9AE、SAE、SUSAR 和 AESI 判定与管理.....	19
7.10 受试者的管理情况.....	20
7.11 退出和失访.....	20
7.12 方案偏离.....	21
7.13 病例报告表(CRF)/电子数据采集系统(EDC).....	21
7.14 数据管理与统计分析.....	21
7.15 临床研究资料更新.....	21
8 研究完成.....	22

# 前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020 给出的规则起草。

本文件由中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟提出。

本文件由中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟归口。

本文件起草单位：中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟、上海市第一人民医院、中国人民解放军总医院第七医学中心、中国医学科学院血液病医院、广东省人民医院、北京中医医院、北京同仁医院、温州医科大学附属眼视光医院、上海市第十人民医院、上海科技大学、上海君赛生物科技有限公司、原启生物科。

本文件主要起草人：丁雪鹰、曹彩、王少华、王征旭、高文学、金华君、曹诗琴、赵简、何晓文、宋元博、程金莲、周焕、肖爽、包志淑、杜海燕、张吉刚、王立峰、卢来春、蒋发焯、刘利军、戴玉洋。

## 引 言

根据国家相关法律法规、管理规范，结合免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则，参照《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、2023年5月9日国家卫生健康委员会（NHC）发布《体细胞临床研究工作指引（征求意见稿）》、2023年8月18日中国医药生物技术协会（CMBA）受国家卫健委科教司委托正式发布的《体细胞临床研究工作指引（试行）》（简称《工作指引》（试行））等有关要求，制定本文件。

本文件为研究者发起的非基因修饰免疫细胞(non gene modified immune cells, NGMICs)制品临床研究的质量控制标准。

在 NGMICs 临床研究过程中，进行质量控制的目的，一是提高整个 NGMICs 制品临床研究过程的规范性、数据和结果的可靠性与真实性；二是保障受试者的权益和安全。

开展 NGMICs 临床研究质量控制，应该建立在临床研究方案基础上。不应与国家政策法规、伦理原则、科学原则相违背。

# 非基因修饰免疫细胞临床研究质量管理要求 (研究者发起的研究)

## 1 范围

本文件给出了研究者发起的非基因修饰免疫细胞制品临床研究过程的质量控制要求及其他要求。

本文件适用于临床/研究机构、研究协办者、监查和稽查机构开展的非基因修饰免疫细胞临床研究质量控制、监查和稽查，非基因修饰免疫细胞注册临床试验在不违反现行法规前提下可以参照。

本文质控的对象应包括，但不限于临床研究机构资质和条件、细胞制备机构资质和条件、伦理审查能力、学术审查能力、研究者资质和条件、相关第三方资质和条件（第三方检测、评估、监查、稽查等）、NGEICs 制品的质量、研究运行与开展相关制度、标准操作规程、设施、设备、环境等内容。

## 2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

非基因修饰免疫细胞(non gene modified immune cells, NGMICs)

源自人体（自体/异体）细胞或人源细胞系的细胞，经过体外操作，包括但不限于分离、纯化、培养、扩增、诱导分化、活化、细胞库（系）的建立、冻存复苏等，再输入或植入

到患者体内，通过诱导、增强或抑制机体的免疫功能而治疗疾病的免疫细胞。包括不限于：

### 3.1.1

肿瘤浸润 T 淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)

存在于肿瘤实质和肿瘤间质内的以 T 细胞为主的一类异质性淋巴细胞群体。

注：主要由 T 细胞、自然杀伤细胞 NK 等组成。

### 3.1.2

自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)

NK 细胞是在 IL-2、IL-12、IFN- $\alpha$  及 LR 等细胞因子参与下培养分化而成的、MHC 非限定性、非特异性自然杀伤细胞。

### 3.1.3

治疗型树突状细胞疫苗(therapeutic dendritic cell vaccine, 治疗型 DC 疫苗)

未成熟 DC 细胞经培养与扩增并负载肿瘤抗原所制备的成熟 DC 细胞。

### 3.1.4

自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT)

是一种细胞表面既有 T 细胞受体 TCR，又有 NK 细胞受体的特殊 T 细胞亚群。

注：NKT 细胞能大量产生细胞因子，且可以发挥与 NK 细胞相似的细胞毒作用。

### 3.1.5

细胞因子诱导活化的杀伤细胞(dendritic cell-cytokine induced killer cells, DC-CIK)

CD3 单抗及多种细胞因子协同诱导的非特异性杀伤细胞与 DC 细胞共培养而获得的一群异质细胞。

### 3.1.6

细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic t lymphocytes, CTL)

负载肿瘤抗原的成熟 DC 细胞所诱导活化的肿瘤特异性细胞毒 T 淋巴细胞。

### 3.1.7

细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer, CIK)

人外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子(如抗 CD3 单克隆抗体、IL-2 和 IFN- $\gamma$  等)共同培养一段时间后获得的一群异质细胞。

## 3.2

研究者发起的临床研究 (investigator initiated trial, IIT)

医疗机构研究者发起的、非药品注册为目的的体细胞临床研究。

注：即研究者发起的在医疗卫生机构开展的临床研究。以个人(个体或群体：包括医疗健康信息) 为研究对象，不以药品/医疗器械注册为目的，研究疾病的诊断、治疗、康复、预后、病因、预防及健康维护等的活动。

## 3.3 质量控制

在 NGMICs 制品临床研究质量保证系统中, 为确证 NGMICs 制品临床研究所有相关活动是否符合质量要求而实施的技术和活动, 简称“质控”。

## 4. 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

AE: 不良事件(Adverse Event)

AESI: 特别关注的不良事件(Adverse Event of Special Interest)

NGEICs: 非基因修饰免疫细胞(Non gene edited immune cells)

CAPA: 纠正预防措施(Corrective action and preventive action)

CRS: 细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome)

ICANS: 免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)

ICF: 知情同意书(Informed Consent Form)

SAE: 严重不良事件(Serious Adverse Event)

SUSAR: 可疑且非预期严重不良反应(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)

CRF: 病例报告表(Case Report Form)

EDC: 电子数据采集系统(Electric Data Capture)

ICU: 重症加强护理病房(Intensive Care Unit)

CCU: 冠心病重症监护室(Coronary Care Unit)

SOP: 标准操作规程(Standard Operation Procedure)

GMP: 药品生产质量管理规范(Good Manufacture Practice)

UPS: 不间断电源(Uninterruptible Power System)

GCP: 药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice)

HIS: 医院信息系统(Hospital Information System)

LIS: 实验室信息管理系统(Laboratory Information Management System)

PACS: 医学影像信息系统(Picture Archiving and Communication Systems)

IIT: 研究者发起的临床研究 (investigator initiated trial)

## 5 项目立项

### 5.1 医疗机构

5.1.1 应具有医疗机构执业证书并具备相应的执业范围,属于三级甲等医疗机构或具有相同医疗技术水平和医疗保障能力的三级医疗机构。

5.1.2 应完成国家卫生健康委与国家药品监督管理局项目备案,并在备案项目范围内开展 NGMICs 制品临床研究。(此条暂不做要求,待国家卫健委项目备案开展后实施)

5.1.3 应属于在国家药品监督管理局“药物临床试验机构备案管理信息平台”备案的药物临床试验机构,部门、科室、人员、制度、流程和设施设备应满足备案监督检查要求。

5.1.4 应承担或作为参与单位参加过省部级及以上或监管部门审批的体细胞治疗临床研究项目。

5.1.5 应具有专门的临床研究运行管理部门,统筹细胞临床研究的立项管理(资质和可操作性等)、过程管理、质量控制和研究资料的归档管理等。

5.1.6 进行 IIT 研究应具有一定审查经验且运行机制完善的学术委员会(或临床研究管理委员会)并满足以下要求:

a)在“国家全民健康保障信息平台医学研究登记备案信息系统”备案。

b)具有完善可靠的管理制度和可操作性强的 SOP。

c) 应至少包含 1 名具有 NGMICs 制品临床研究经验的专家和特聘 2 名 NGEICs 临床研究领域的专家作为独立顾问;每个项目的审查过程应由医学、药学、统计学、细胞生物等专业的委员参加,至少要有 1 名具有 NGMICS 制品临床研究经验的专家或独立顾问参会。

5.1.7 应建有具备伦理审查能力且运行机制完善的伦理委员会并满足以下要求:

a)伦理委员会的工作场所、设施设备,以及制度和 SOP 等文件体系应符合最新版《药物临床试验质量管理规范》和卫健委《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》、《涉及人的生命科学和医学研究伦



理审查办法》对伦理委员会的相关要求，并已经在“国家全民健康保障信息平台医学研究登记备案信息系统”和国家药品监督管理局“药物临床试验机构备案管理信息平台”完成备案。

b) 人员组成和审查胜任力应满足卫健委《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》、《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》和最新版《药物临床试验质量管理规范》的相关要求，并至少包含 1 名具有 NGMICs 临床研究经验的专家和特聘 2 名独立于被审查临床试验项目的 NGMICs 临床研究领域的专家作为独立顾问；涉及 NGMICs 临床研究的伦理审查，至少应有 1 名具有 NGMICs 临床研究经验的专家或独立顾问参会。

5.1.8 应具有运行成熟的抢救和急救科室，能够支撑临床研究相关 SAE 的急救。运行成熟的抢救和急救科室包括但不限于：

- ICU；
- 急诊；
- CCU 等。

5.1.9 应具有与所开展研究相关的临床科室、医技科室（检验科、影像科、病理科、心电图室）等，且人员、制度、标准操作规程、软硬件设施设备、环境等建设满足要求。

5.1.10 应具有中心档案室，统一归档和管理临床研究的原始资料。档案室应满足最新版《药物临床试验质量管理规范》的要求。

5.1.11 应具有可靠的经过等保三级评审的电子病历系统，包括门诊和住院病历系统。如应用临床研究管理系统，该系统应通过可靠性和稳定性验证，经确认符合要求。

5.1.12 应配置由机构主要负责人正式授权，具有正高级专业技术职称的细胞临床研究质量授权人，负责 NGMICs 制品的签批放行、医疗机构内部临床研究质量管理和监督等。临床研究质量授权人应具有从事细胞治疗及临床研究 3 年以上的相关经验，具有良好的科研信誉。

5.1.13 应具有细胞临床研究运行管理负责人及工作人员、学术委员会和伦理审查委员及工作人员、主要研究者及其他研究人员、医技部门负责人及研究对接工作人员、职能处室（如财务处和审计室）负责人及研究对接人员等，委员会组成合理，具有细胞研究背景的专家，并能够提供相关人员的资质文件，包括执业医师、执业护士、药师等技术岗位证书、职称证书、GCP 培训证书和简历等。

5.1.14 应具有确保 NGMICs 临床研究项目规范开展和高效运转的运行管理、质量保证和风险管理体系。高效运转的运行管理、质量保证和风险管理体系包括但不限于：

- 制度；
- SOP；
- 质量保证体系；
- 风险管理计划；
- 研究方案等技术规范；
- 应急预案等。

风险管理应急预案包括但不限于：细胞制品临床研究管理制度、临床研究方案设计规范、制备外周血采集和分离纯化相关 SOP、NGMICs 制品生产及质量控制 SOP（医疗机构自主生产的情况需具备）、细胞转运、接收、储存、复苏、使用、回收、销毁等 SOP，以及 NGMICs 制品临床研究常见 SAE 的应急预案等。

## 5.2 制备机构资质与条件

5.2.1.应具有满足国家相关要求的能力和评估流程的制备资质、条件。

5.2.2.应具有满足 NGMICs 制备生产的质量管理体系认证、环境管理体系认证、实验室(区)检测、产品质量和资质等文件。

5.2.3.应按照不同工艺设置相应区域。

设置的相应区域至少包括：

- 细胞制备区；
- 质控区（支原体测定、内毒素测定、流式细胞仪检测和分子生物学等相关检测）；
- 储存区（病毒储存区、细胞储存区）；
- 质粒制备区（如适用）；
- 病毒制备区（如适用）；
- 各个区域应相对独立。
- 病毒制备区、病毒储存区应具有独立的空调系统；
- 制备机构可根据实际情况合理分配和增加所需区域（留样室、办公室、资料档案室、物料储存室、气体储存室等）。

5.2.4.应根据工艺要求，对各功能区合理设计、布局和使用，应设立洁净区，洁净区的设计、

建设、管理、进出、使用、清洁、消毒、环境检测等参见药品 GMP 规范无菌药品附录。

5.2.5. NGMICs 制备过程中与细胞有关的操作，如细胞分离、扩增、收获等应在非密闭条件下的操作应在 B 级背景下 A 级洁净度级别的环境中进行。

5.2.6. 应设置用于制备感染性样本的独立物理空间，设立独立的空调系统。使用后的器具和相关物品应经过灭活处理后再移出该区域。感染性样本与非感染性样本的处理及制备不得使用同一设备。

5.2.7. 应配备与其规模相适应的 NGMICs 制备人员和质量检测人员，操作人员应具备基本的专业知识，并接受特定的专业技术培训后方可上岗。制备技术人员身体健康无传染性疾病，能熟练掌握无菌操作技能，并具备 NGMICs（或病毒制备）培养经验，其职称、学历、经历、资格证书、继续教育与健康记录，应建档保存。

### 5.3 研究科室及团队

5.3.1 应为国家药物临床试验机构备案科室，科室所在地位于备案医疗机构执业许可证登记地址范围内；人员、设施设备、制度体系等均应满足备案要求。

5.3.2 项目实施科室应与其许可的诊疗科目相一致。

5.3.3 主要研究者应当具有高级职称，具有丰富的临床研究经验，应有能力组建包含丰富临床经验医师、药师、护士的多学科临床研究团队。

5.3.4 主要研究者应在“药物临床试验机构备案管理信息平台”备案，且至少应有 1 名研究医生全程跟踪并负责项目具体实施；应具有根据研究项目制定访视日工作流程、协调相关人员和确保高质量完成每日研究活动的项目协调员。

5.3.5 应具有科学的风险管理体系，能够及早发现 NGMICs 制品的潜在风险，并提供有效地风险控制措施，包括制定制度、SOP、应急预案和急救模拟训练体系等。

5.3.6 应具有确保项目在本科室高效高质量运行的管理体系。

高效高质量运行的管理体系包括但不限于：

——制度；

——SOP；

——质量保证体系等。

5.3.7 应具有必要场所，包括知情同意室、研究产品储存室、样本处理室、资料室等。宜具有血液或组织样本采集室。各功能房间的管理应可控，包括人员出入登记等；若为临床研

究项目共用的功能室，宜配置 NGMICs 制品专用的储存容器和资料柜等，且应受控管理。

## 5.4 研究项目和资料

5.4.1 建议项目立项申请资料包括但不限于如下：临床研究方案、研究者手册、CRF 或 EDC、知情同意书、NGMICs 安全、功能和质量可控等相关报告。

5.4.2 科学性审查

5.4.3 应具有设计科学、合规、符合伦理准则的 NGMICs 临床研究方案。

5.4.4 项目完成科学性审查和伦理审查后，医院予以立项。

## 5.5 NGMICs 制品的质量控制

5.5.1 应能够提供 NGMICs 制品相关样本的采集、分离、检定、制备、生产全过程的源文件和质量研究相关文件/报告。

5.5.2 应能够出具不同阶段（中间过程和/或放行前）NGMICs 制品的检定和质量控制文件（应由有资质的第三方机构出具）。不同阶段（中间过程和/或放行前）NGMICs 制品的检定和质量控制文件包括但不限于：

- 得率；
- 存活率；
- 纯度；
- 生物学效应；
- 外源因子的检测（细菌、真菌、支原体、病毒、内毒素等）；
- 其他添加和残余量的检测；
- 不同条件下的稳定性等。

针对自体来源的细胞无法由权威机构出具报告的情况，企业应提供或委托具有资质的第三方提供不同阶段产品的质控报告。报告内容应包括鉴别、生物学效力、纯度、杂质、细胞数量（活细胞数、功能细胞数等）和一般检测指标（如无菌、支原体、内毒素、外观、除细胞之外的其他外源性异物等）等。

5.5.3 应能够提供临床前试验源数据和报告，临床前试验源数据和报告包括但不限于：

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/187132114132006055>