

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
7.9 AE、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、蒋发烨、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。包括但不限于：

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- α 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 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- γ 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：

a) 安全性评价（生长行为、免疫学特性、体内存活时间、体内安全性、细胞制品和附件物的毒性试验、体外和体内致癌试验）；

b) 有效性评价、表型研究、体外有效性试验、体内（动物模型或非动物模型等）试验等。

5.5.4 应设立具有生物医药等相关专业背景且至少从事三年 NGMICs 制品制备和质量管理的 NGMICs 制品质量授权人，负责审核 NGMICs 制品制备过程的质量控制和监督工作。

5.5.5 应在 NGMICs 临床研究全过程，提供监查，可予以稽查。

5.6 风险评估和防控计划

5.6.1 应在立项阶段进行风险评估，完成风险评估报告，并制定风险防控计划。

5.6.2 可从申办者/协办者、NGMICs 制品、研究方案、研究团队、软硬件设施、相关研发环境、管理体系等方面综合评估研究项目开展的风险。

5.6.3 应建立风险评估、沟通、防控的动态管理机制，确保质量保证和质量控制的有效性和适宜性。

6 研究启动

6.1 符合启动条件

6.1.1 研究项目已完成备案并提供证明材料。（目前仅要求在国家卫健委网站进行登记，后续从国家相关要求和流程）

6.1.2 相关合作方研究协议已签署完成。

6.1.3 研究保险已购买。

6.1.4 具有来源合法，相对稳定、充分的研究经费。

6.2 人员培训

6.2.1 首次召开启动会时，主要研究成员均应参加培训，包括：主要研究者、专职研究人员、研究医生和研究护士、NGMICs 制品管理员、质控员、仪器管理员、样本管理员、资料管理员、急诊/ICU 等应急小组人员、根据研究者手册或研究方案确定的会诊人员、研究助理

等项目组成员。

6.2.2 培训的临床研究方案应为通过本机构学术委员会（或临床研究管理委员会）、伦理委员会审查，与在药品监督管理部门与国家卫健委备案的方案及内容一致。

6.2.3 培训内容

培训内容应涵盖当前相关法规要求内容、临床研究方案的主要内容，除此之外培训内容还应包括但不限于：

- NGMICs 制品管理指南；
- 已获得的安全性数据；
- NGMICs 制品临床研究常见不良反应（如细胞因子释放综合征等）和防范策略；
- 风险控制计划与应对措施；
- NGMICs 临床研究常见问题等。

6.3 授权分工

6.3.1 主要研究者应对参加培训的人员进行授权。

6.3.2 研究团队应分工明确，且分工与其资质经验和执业内容相适应。主要分工有：主要研究者、研究医生、研究护士、急救人员、会诊人员、NGMICs 制品管理员、质控员、仪器管理员、样本管理员、资料管理员、研究助理等。

7 研究实施

7.1 首例患者筛选前

7.1.1 人员、仪器、设备、文件等应适宜开始筛选患者。

7.1.2 筛选前研究团队宜经过研究活动和预期严重不良事件处置的模拟训练，并具有相关记录。

7.1.3 可根据 NGMICs 制品特性确定 AESI，如 3 级 CRS、ICANS、感染等。在试验开始前，制定针对 AESI 的有效医学措施，同时在研究者和申办者之间建立快速沟通机制，保障受

试者安全。

7.2 知情同意及知情同意书（ICF）

7.2.1 知情同意过程应符合国家药品监督管理局 2020 年颁布的《药物临床试验管理规范》要求。

7.2.2 研究过程中，签署的 ICF 应保存完整。

7.2.3 必要时，知情同意过程可进行录音录像，应确保过程保密和信息安全。

7.2.4 采用电子知情同意书记录知情同意签署过程时，应确保电子知情同意系统经确认符合要求。

7.3 研究者书写的源文件

7.3.1 执行和记录研究活动的研究者应满足相关资质和专业要求。

7.3.2 病历记录应符合 ALCOA 原则（可追溯、清晰、及时、原始、准确）（备注超窗和不规范的情况），病历记录至少应包括，但不限于：

- 受试者基本信息；
- 知情过程；
- 分配筛选号；
- 入排标准相关信息的记录和分析；
- 入组确认；
- 清除淋巴细胞的化疗记录（如适用）；
- NGMICs 给药医嘱；
- 桥接治疗、护理确认信息；
- NGMICs 制品给药过程；
- 受试者相关异常情况（症状、体征、化验检查、影像检查、心电图、病理等)的诊治；
- AE、SAE、SUSAR 的记录与判定、跟踪和管理信息、其他随访信息等。

7.3.3 病历记录的临床研究活动应与实际开展的临床研究活动一致，应符合时间逻辑性和规律性。

7.3.4 如临床研究有 CTMS 系统，CTMS 系统支撑相关临床研究活动的环节、记录及修改过

程同医院病历。如临床研究相关样本等的管理实现无纸化，试管、冰箱、离心机等均应有软件系统支撑，该软件系统中有关临床研究活动的记录同医院病历要求。

7.3.5 临床研究项目提供的源文件应满足：寄送、接收、使用和回收（或销毁）过程应可溯源；源文件的版本、内容和数量应受控管理。

7.4 随访时间与临床研究活动的匹配性

7.4.1 相关临床研究活动应无漏检或漏查项。

7.4.2 相关临床研究活动观察随访点应在访视窗内完成，与临床研究方案一致。

7.4.3 研究者应及时在访视窗内完成临床研究活动的评判。

7.5 可溯源性

7.5.1 相关临床研究活动应可溯源（患者既往病历资料、处方、医嘱、检验检查报告中），若医疗机构使用 HIS、LIS、PACS 系统，相关临床研究活动应能在相应系统中溯源。

7.5.2 研究机构和研究者应同意并配合监查员、质控员及检查人员溯源。

7.6 生物样本

7.6.1 采集血液样本制备质控要求：

- a) 样本实际采集时间，应在临床研究方案要求的访视窗内完成；
- b) 应确保采集的样本符合方案要求，防止漏采或多采；
- c) 样本的来源和采集过程应记录完整，且均可溯源；
- d) 样本采集记录应及时、完整、真实、准确、可追溯（含人员、时间、样本种类等信息），且记录的受试者信息与实际采集的受试者信息一致；
- e) 样本采集人应经主要研究者授权且有执业资格，符合 GCP 要求；
- f) 样本实际采集时间与记录的采集时间应一致；
- g) 采血管标注的信息、采血条码信息或采血申请单的信息应准确、完整，应包括：受试者筛选号/入组号、姓名缩写、采血时间、检查项目等。如果有条形码，条形码信息宜记录或贴在采血单上；

h)采血码应具有唯一性，以避免混淆；

i)需进行特殊处理的血液样本采集、预处理应在临床研究方案或相关样本手册中有规定，且采集过程、相关记录与临床研究方案或相关样本手册要求一致；

j)采集时间与计划时间的变化均应完整记录。

7.6.2 采集肿瘤样本制备质控要求：

——信息应完整且及时记录；记录的信息应包括，但不限于：

——临床方案名称或编号；

——受试者基本信息等；

——转运人、转运起止时间、转运箱型号、温度计型号、转运过程最高和最低温度；

a)手术室环境应符合要求，包括：定期杀菌消毒且具有相关记录；人员出入有管理和登记等。

b)手术使用的耗材应经确认符合要求。

c)在合理的时间，应由具有资质且被授权的研究医生开具手术的医嘱。

d)手术过程异常情况，应及时规范处理并应详细客观记录（如适用）。

e)采集信息应记录完整，包括受试者筛选号、姓名缩写、年龄、科室、采集人、组织标本大小、组织标本分类、手术时间、检查项目、送检时间等；条形码信息宜记录或粘贴在到采集单上。采集信息应经双人签字确认。

f) 组织清洗处理，去除组织上的淤血等，信息记录应完整、及时，应包括：清洗人、清洗溶剂、清洗时间、受试者信息等。

g)组织样本转移和转运过程应符合临床研究方案要求，组织样本接收过程均应完整、及时记录，包括但不限于：记录交接人、交接时间、接收过程、审查样本及温度、接收后存放地点等

h)组织样本运达制备地点前，应出具组织来源的安全性检测报告，安全性检测报告应包括：支原体、艾滋病毒、乙肝病毒、丙肝病毒、梅毒等检测情况，报告出具应及时，报告信息应完整、可溯源。

7.6.3 样本保存的质控要求：

a)保存位置应受控且由经授权的研究者规范管理。

b)应有完整规范的温湿度等记录，且符合临床研究方案要求。

c)应记录样本保存过程并存档。

d)样本储存记录内容应完整、规范、真实。包括：保存及核对人员、时间、样本种类、存储条件、样本数量、存放位置等。

e)备份样本的存储过程应规范管理、记录完整，可溯源。

7.6.4 样本转运的质控要求：

a)样本采集后，应在规定的时间内送检或检验，且时间可溯源；

b)样本自临床科室寄送至中心实验室时，应有寄送快递单原件，且寄送表格原件保留在科室。其复印件或另一份原件随行运达中心实验室。

c)样本应在规定的条件下转运，如：有温控记录。温度计等应校准，确认符合要求；

d)转运记录表中记录的内容应完整、规范、真实，包括受试者信息、操作人员信息、时间、样本种类、运输条件等；

e)在检验部门接收的时间和人员应有记录，且记录规范、完整和真实；接收后将完整接收表的扫描件或复印件发送给送检科室留存；

f)样本从获取到检验部门的流通记录原件，应归档保存。

7.6.5 NGMICs 制备成功后运达临床研究机构及相关科室

a) 应提供临床研究所用 NGMICs 制品在 GMP 条件下或人源细胞生产厂房中，按照生产质量规范制备的相关证明文件。

b) NGMICs 制备成功后应进行成品/终产品的质量检测，其质量检测项目应包含但不限于：支原体、无菌（需氧菌、厌氧菌、真菌）检测；细胞组成(T 细胞纯度、B 细胞纯度、细胞残留)、内毒素、细胞存活率、细胞体外功能（细胞杀伤作用或细胞因子分泌量等）、渗透压等。检测结果经确认应符合相关要求，并出具有资质的第三方检测机构的检测报告。

c)制备后的 NGMICs 均应留样并设立留样区，标志明显，规范保存；留样细胞样本存储过程的温湿度等信息应记录完整且可溯源；留样时间按 GMP 要求执行。

d) 制备后的 NGMICs 运达临床研究机构前应确认受试者的情况，如生命体征等，符合回输条件时可将符合要求的 NGMICs 制品运达临床研究机构。

e) 制备后的 NGMICs 从制备单位到临床研究机构的运输应有原始记录，记录准确、完整且规范，应包括但不限于①运输过程中的温度监控记录；②运送的 NGMICs 制品及随

行物资清单；③NGMICs 的检验报告、质量检测符合要求的证书或报告、功能质控报告、安全质控报告、保存条件相关证明资料；④快递单或运输记录等⑤从装箱到机构交接过程均应有温度数据记录，且应符合 NGMICs 保存要求；⑥NGMICs 制品信息记录应包括：NGMICs 制品的名称、分类、编号、规格、批号或批次、数量、有效期、储存条件、研究用相关物资等，其包装与标签信息应完整。

f) 冻存 NGMICs 回输前应做复苏率检测，并再次进行功能质控和安全质控。符合要求，方可随功能和安全质控报告运达研究机构，用于满足回输条件的受试者。

g) NGMICs 制品在临床试验机构或科室的交接应有原始记录且记录完整和规范，包括但不限于质量授权人签批放行签字文件、接收记录文件等

h) NGMICs 制品在科室的暂存或储存应有原始记录且记录真实、准确、完整、规范，包括但不限于温湿度记录表、入库登记表/暂存记录文件等。

i) NGMICs 制品在使用前应有自产品储存室至使用处的转运过程记录，包括转运过程的温度记录表等；如在使用前有复苏过程，此过程应有复苏过程记录文件，包括但不限于复苏起止时间和复苏条件。

j) NGMICs 制品回输前，应留样并做安全质控。安全质控的项目包括但不限于：细菌、真菌、支原体、衣原体和内毒素检测。宜由有资质的第三方检测机构出具检测报告。

k) NGMICs 制品使用应记录完整、规范。

l) NGMICs 制品的输注过程，应进行床旁监护，至少应包括研究人员给药全过程床旁监护、受试者心电监护、配备除颤仪、呼吸机、急救药品和急救车等。

m) 应记录剩余 NGMICs 制品的处置过程，且记录准确、完整、规范。

n) NGMICs 制品的接收、保存（如适用）、发放、使用、剩余、回收或销毁的数量应相互吻合，记录及时、准确、完整、可溯源。

o) NGMICs 制品运输和储存过程中的温度等均应符合 NGMICs 制品的特殊要求。对 NGMICs 储存区的温湿度应进行有效监测、调控，并记录。

p) NGMICs 制品的批号应与检测报告、总结报告等资料一致（如适用）。

q) 如为注册类临床试验用自体 NGMICs 制品，应仅用于该临床试验的受试者自体回输，且应有“XX 临床试验专用”的标识。

r) 临床研究用自体 NGMICs 制品应仅用于该临床研究的受试者自体回输，并有“XX 临床研究专用”的标识。

s)NGMICs 制品的给药剂量、给药间隔和给药途径等应与伦理委员会审查同意的临床研究方案一致。

t) NGMICs 制品应由专人管理，管理员近三年应经过 GCP 培训，并获 GCP 培训证书、经过临床研究方案培训，并获得 PI 授权。

u)NGMICs 制品的接收、保存、发放、复苏、使用、回收、退回或销毁等各环节，应遵循相关 SOP。

v)NGMICs 制品的保存及转运设备应经过校准，经确认符合要求。

w)NGMICs 制品的保存应有超温或者设备故障的应急预案；如有异常情况，按照应急预案规范处理和记录。

x)应保留 NGMICs 制品的标签（包括照片）。

7.7 合并用药

7.7.1 合并用药、伴随治疗应记录完整且可溯源。

7.7.2 应无违反临床研究方案要求的合并用药。若有违反临床研究方案要求的合并用药，应按照方案进行规范处理，并完整记录。

7.8 特殊急救药品/预处理药品

7.8.1 除常规医疗急救药品外，应配备 NGMICs 可预期不良反应（如细胞因子释放综合征、免疫效应细胞相关神经毒性综合征等)的特殊急救药品，如：托珠单抗、糖皮质激素、左乙拉西坦等。

7.8.2 应制定有特殊急救药品、预处理药品使用 SOP，主要研究者、使用者应经过特殊急救药品、预处理药品使用 SOP 培训，并熟练掌握。

7.8.3 使用特殊急救药品、预处理药品，应有医嘱、护理确认、配制（如适用），记录准确、完整、及时。

7.9 AE、SAE、SUSAR 和 AESI 判定与管理

7.9.1 针对可预期的 SAE 等，研究团队应进行模拟急救演练，具有完整记录。

7.9.2 发现 AE、SAE、SUSAR、AESI 应及时处置、并在医院病历系统中完整记录。

7.9.3 应按照 GCP、NMPA 相关指南/指导原则、临床研究方案、相关 SOP 等要求，在规定时间内处理、报告 AE、SAE、SUSAR、AESI，并填写 SAE、SUSAR 报告表。

7.9.4 宜参照临床研究方案或 CTCAE 准确判断。

7.9.5 AE、SAE、SUSAR、AESI 的跟踪管理和转归记录应完整，无漏记、漏报情况，且可溯源。

7.10 受试者的管理情况

7.10.1 受试者筛选 应按照临床研究方案问诊、查体、检验检查，收集既往病史、用药史等。

a) 筛选过程，应严格执行临床研究方案，入排标准。

b) 确认入组的时间及确认过程均应在医院病历系统中记录，并详细记录计划给予预处理或 NGMICS 的时间或时间窗。

c) 应确认 NGMICS 制备成功，并满足临床研究方案要求的剂量。

7.10.2 研究者应严格按照临床研究方案进行预处理，如淋巴细胞清除、防止或降低不良反应，记录并可溯源。

7.10.3 输注过程应严格按照临床研究方案执行并详细记录。

7.10.4 应规范处置并完整记录输注过程发生的异常情况，如发生 SAE，应及时抢救、处置，并记录、报告。

7.10.5 输注过程，应建立应急小组高效紧急沟通机制，保证急救人员在床旁或受试者所在科室内。

7.10.6 输注结束后，受试者应至少留观 30 分钟，周密观察并记录。输注后 1-7 天，至少应对受试者进行严密的安全性监护，包括详细问诊、全面查体、心电监护、按照临床研究方案予以检验和检查、对异常情况进行规范处理，及时/跟踪记录监护过程。

7.10.7 安全性数据均应按照临床研究方案或相关标准（如 CTCAE）认真评判、记录、报告。

7.11 退出和失访

应写明退出和失访的原因。退出时，应尽可能获得安全性和有效性评估数据；并尽可能按照临床研究方案完成后续随访工作；失访时，宜记录失访前研究者联系受试者所采取的措施。

7.12 方案偏离

7.12.1 应及时记录并报告伦理委员会。

7.12.2 应及时、有效的整改，包括但不限于加强培训、精准质控、持续改进，避免或降低类似问题重复发生。

7.12.3 对于因避免受试者紧急风险或其它突发事件而无法遵守临床研究方案的病例，应有详细的过程记录和报告申办者和伦理委员会的记录。

7.13 CRF / (EDC)

7.13.1 CRF/EDC 填写应由被授权的 CRC 或研究者填写。

7.13.2 CRF/EDC 填写应及时、准确、真实、完整（含一般资料、入选和排除标准判断、合并用药、输注、检验检查、不良事件等），数据应可溯源。

7.13.3 CRF/EDC 记录的临床研究过程（如访视点、输注时间、采血点、观察时间等）与执行的临床研究方案应对应一致。

7.13.4 CRF/EDC 数据与源文件（病历、检验科、影像科、心电图室、内镜室、LIS、PACS 等信息系统）数据应对应一致。

7.14 数据管理与统计分析

7.14.1 数据管理方法与统计分析计划应在临床研究方案有明确说明。

7.14.2 研究过程中应严格执行随机化分组方案（如适用）。

7.14.3 所有涉及数据管理的各种步骤均应记录在案。

7.14.4 应急信封应保存完整，如紧急揭盲，应执行相应的 SOP，并记录紧急揭盲的原因（如适用）。

7.14.5 应及时分析和总结安全性数据，并按 GCP 要求通知所有研究者。

7.15 临床研究资料更新

7.15.1 若研究文件（研究者手册、临床研究方案、CRF/EDC、ICF 书面情况通知、招募广

告)更新,应及时保存到研究者文件夹中。

7.15.2 临床研究方案、ICF 等更新后,应及时培训;培训资料(原件或复印件)应及时保存至研究者文件夹。

7.15.3 监查员监查计划、监查报告、监查记录等应完整、及时保存到研究者文件夹中(如适用)。

7.15.4 研究中期报告、年度报告等应及时保存到研究者文件夹中。

8 研究完成

8.1 临床研究资料汇集核查

8.1.1 ICF

已签署的 ICF 数量与统计或总结报告中的筛选病例数应一致。

8.1.2 源文件

医院病历、日记卡、给药过程记录表、样本采集、转运记录表等源文件应完整,数据应真实、过程应规范。应完成临床研究受试者编码目录并归档保存于研究资料中。

研究者应签字确认。

8.1.3 CRF/EDC

CRF 与 EDC 应完整且与源文件数据对应一致,本中心统计报告中相关源数据与源文件相关数据对应一致,应经主要研究者审核签字确认。

8.2 研究用 NGMICs 管理

8.2.1 研究用 NGMICs 制备与回输管理记录归档留存。

8.2.2 研究用 NGMIC 流通各环节等相关资料完整、可溯源且归档保存。

8.3 生物样本管理

8.3.1 生物样本管理各环节的相关资料应完整、真实、可溯源且归档保存。

8.3.2 应记录生物样本采集、制备、回输过程并归档留存。

8.3.3 留样 NGMICs 的管理过程文件应完整、可溯源且归档保存。

8.3.4 待测样本的管理过程文件应完整、可溯源,且归档保存

8.3.5 研究用相关设备应记录工作状态,定期检修、计量校验,并记录留档。资料应完整、可溯源。

8.4 监查与稽查

8.4.1 监查员完成监查计划，每次的监查报告均应归档保存。

8.4.2 稽查相关文件应归档保存。

8.4.3 稽查、监查和/或质控及研究期间发现的问题，应完成 CAPA 整改、分析复盘、持续改进，相关研究体系宜进一步升级和完善。应全过程记录完整，并归档保存。

8.4.4 资料归档与管理 临床研究总结报告等研究项目资料应按要求按时归档管理。本中心统计报告应归档保存。中心小结表中的数据与 CRF/EDC、统计报告中数据对应一致。临床研究过程的相关内容，均应在 CTMS 系统中记录。临床研究相关资料均应按照规定清单归档保存，且应完整规范。

8.4.5 中心档案室应具备长期保存归档资料的条件（如适用），包括但不限于专用房间、专人管理，应满足防火、防虫、防盗、防磁、防潮等要求。临床研究资料保存时间，应符合体细胞临床研究工作指引（试行），中国医药生物技术协会发中协字〔2023〕第 12 号要求。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局.国家卫生健康委员会.药物临床试验质量管理规范 EB/OL].(2020-04-26)[2023-09-09].

<https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypzhcglibf/ypzhcglibfzhcwj/20200426162401243.html>.

[2] 国家食品药品监督管理总局.细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行） EB/OL.(2017-12-22)[2023-09-09].

<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20171222145101557.html>

[3] 国家卫生和计划生育委员会.涉及人的生物医学研究伦理审查办法.EB/OL].(2016-10-21) [2023-09-09].

[4] 《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》2023 年 2 月 27 日

<http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201610/84b33b81d8e747eaf048f68b174f829.shtml>.

[5] 中华人民共和国国务院.中华人民共和国人类遗传资源管理条例

EB/OL].(2019-06-12)2[2023-09-09].

http://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzc/flfg/201906/t20190612_147044.html

[6] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国生物安全法. EB/OL].(2020-10-17)
[2023-09-09]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-10/18/content_5552108.htm.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）
EB/OL.(2021-02-10)[2023-09-09].

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1936d1c9006ccce2251702221f063b1c>.

[8] 中国医药生物技术协会. 体细胞临床研究工作指引（试行）
EB/OL.(2023-08-18)[2023-09-09].

<http://www.cmba.org.cn/admin/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=116&id=5756>

[9] 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）EB/OL.(2022-05-26)[2023-09-09].

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0584963a84e01bb4d83022f559d22144>

[10] 全国人民代表大会常务委员会（2019 年 8 月 26 日修订）《中华人民共和国药品管理法》

[11] 中华人民共和国国务院（2019 年 3 月 2 日修订）《中华人民共和国药品管理法实施条例》

[12] 第 64 届世界医学协会联合大会（2013 年 10 月修订）《赫尔辛基宣言》

[13] Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products, FDA, 2022.03