

团 体 标 准

T/CGCPU 027-2023

免疫细胞治疗临床试验/研究方案设计规范 Design specifications for clinical research protocol of immunotherapy

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.....	4
5. 免疫细胞治疗临床研究方案设计规范.....	5
6. 规范性附录 A：临床研究方案内容.....	5
7. 参考文献.....	11

前 言

本标准按照 GB/T 1.1-2020 给出的规则起草。

本标准由中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟提出。

本标准由中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟归口。

本标准起草单位：四川大学华西第二医院；中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟；首都医科大学附属北京中医医院；中国人民解放军海军军医大学第一附属医院（上海长海医院）；首都医科大学附属北京安贞医院；温州医科大学附属眼视光医院；安徽蚌埠医学院附属医院；中源协和细胞基因工程股份有限公司；西南医科大学附属医院；四川大学华西医院；启辰生生物科技有限公司；晋中市第一人民医院。

本标准主要起草人：余勤、曹彩、王少华、程金莲、梁茂植、李丰杉、曹诗琴、肖华帅、石维、肖爽、湛先保、杜海燕、周焕、李洪涛、张宇、彭清、王永生、王立峰、王姝。

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》（简称 GCP）、《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》等的有关要求，制定本文件。

制定本文件的目的是：为免疫细胞治疗产品临床试验/研究方案设计、临床试验/研究实施和数据分析等方面提供必要的技术指导，以最大程度地保障受试者安全和合法权益、提高临床试验/研究质量，规范对免疫细胞治疗产品的安全性和有效性的评价方法。

免疫细胞治疗临床试验/研究方案设计规范

1. 范围

本文件规定了免疫细胞治疗临床试验/研究方案主体内容。

本文件适用于按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞治疗产品。医疗机构研究者发起的免疫细胞治疗产品临床研究（IIT）可参照本文件。

2. 规范性引用文件

下列文件对于本文件的引用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改版）适用于本文件。

GB/T 19000—2016 质量管理体系 基础和术语

3. 术语和定义、缩略语

GB/T 19000—2016、《药物临床试验质量管理规范》、《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》界定的及以下术语和定义适用于本文件。

4. 术语和定义

4.1.1 临床试验 clinical trial, CT

以人为对象的临床干预研究。

注 1：主要为病人受试者。临床试验/研究意在发现或验证免疫细胞治疗产品的临床疗效和安全性。

4.1.2 研究者 investigator

实施**临床试验**（4.1.1）并对临床试验/研究质量及受试者安全和权益负责的试验现场的负责人，又称主要研究者（Principal Investigator, PI）。

[来源：药物临床试验质量管理规范，国家药监局 国家卫生健康委[2020]第 57 号，有修改]

4.1.3 受试者 subject

参加一项**临床试验**（4.1.1）/研究，并作为试验用免疫细胞治疗产品的接受者，主要为病人。

[来源：药物临床试验质量管理规范，国家药监局 国家卫生健康委[2020]第57号，有修改]

4.1.4 知情同意 informed consent

告知**受试者**（4.1.3）可影响其做出参加**临床试验**（4.1.1）/研究决定的各方面情况后，受试者自愿确认同意参加**临床试验**/研究的过程。该过程应当以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明。

4.1.5 试验方案 protocol

说明**临床试验**（4.1.1）/研究目的、设计、方法学、统计学考虑和组织实施的文件。试验方案通常还应当包括**临床试验**/研究的背景和理论基础，该内容也可以在其他参考文件中给出。试验方案包括方案及其修订版。

4.1.6 病例报告表 case report form, CRF

按照试验/研究方案要求设计，向申办者报告的记录受试者相关信息的纸质或者电子文件。

4.1.7 标准操作规程 standard operating procedures, SOP

为保证某项特定操作的一致性而制定的详细的书面要求。

4.1.8 试验用免疫细胞治疗产品 investigational immune cell therapy products

用于**临床试验**（4.1.1）/研究的免疫细胞治疗产品。

4.1.9 不良事件 adverse event, AE

受试者（4.1.3）接受试验用免疫细胞治疗产品（4.1.8）后出现的所有不良医学事件。

注：可以表现为症状体征、疾病或实验室检查异常，但不一定与试验用免疫细胞治疗产品有关。

[来源：药物临床试验质量管理规范，国家药监局 国家卫生健康委[2020]第57号，有修改]

[来源：《医疗器械临床试验质量管理规范》 国家药监局 国家卫生健康委（2022年第28号），有修改]

4.1.10 严重不良事件 serious adverse event, SAE

受试者（4.1.3）接受试验用免疫细胞治疗产品（4.1.8）后导致死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

[来源：《药物临床试验质量管理规范》 国家药监局 国家卫生健康委[2020]第57号，有修改]

[来源：《医疗器械临床试验质量管理规范》 国家药监局 国家卫生健康委（2022年第28号），有修改]

4.1.11 质量保证 quality assurance, QA

质量管理的一部分，致力于提供质量要求会得到满足的信任。

[来源：GB/T 19000—2016，3.3.6]

4.1.12 质量控制 quality control, QC

质量管理的一部分，致力于满足质量要求。

[来源：GB/T 19000—2016，3.3.7]

4.1.13 监查 monitoring

监督**临床试验**（4.1.1）/研究的进展，并保证**临床试验**（4.1.1）/研究按照试验方案、标准操作规程、GCP 和相关法律法规要求实施、记录和报告的行动。

4.1.14 稽查 audit

对**临床试验**（4.1.1）/研究相关活动和文件进行系统的、独立的检查，以认证确定**临床试验**（4.1.1）/研究相关活动的实施、试验数据的记录、分析和报告是否符合试验方案、标准操作规程、GCP 和相关法律法规的要求。

4.1.15 免疫细胞治疗 immunocyte therapy

免疫细胞治疗是利用患者自身或供者来源的免疫细胞，经过体外培养扩增、活化或基因修饰、基因编辑等操作，再回输到患者体内，激发或增强机体的免疫功能，从而达到控制疾病的治疗方法。

注 1：免疫细胞治疗包括过继性细胞治疗（adoptive cellular therapy ACT），治疗性疫苗等。

注 2：根据作用机制的不同，目前的细胞免疫治疗研究类型主要包括：肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes, TILs）、嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor modified T cells CAR-T）以及工程化 T 细胞受体修饰的 T 细胞（T-cell receptor-engineered T cells, TCR-T）等。

注 3：除此之外，还存在基于自然杀伤细胞（natural killer cells, NK）或树突状细胞（dendritic cells, DC）等其它免疫细胞的治疗方法，如细胞因子诱导的杀伤细胞（cytokine-induced killer cells, CIK）等。

4.2 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

CRC：临床协调员（Clinical Research Coordinator）

CRN：临床研究护士（Clinical Research Nurse）

CRA：临床监查员（Clinical Research Associate）

CRO：合同研究组织（Contract Research Organization）

DLT：剂量限制毒性（Dose-limiting toxicity）

5. 临床试验方案内容

临床试验方案主要包括三部分。方案内容详见规范性附录 A。

6. 设计要点

6.1 设计要求

良好的临床试验方案应兼顾科学性、合规性、可行性与伦理准则。为此，首先应确保方案中各模块齐备；其次每个模块中的重点关注内容需要阐述清楚，符合临床实际。

针对免疫细胞治疗临床试验/研究方案尤应关注以下三点：

- a) 受试人群选择；
- b) 方案设计整体严谨性；
- c) 风险（AE/SAE）防控与管理。

6.2 方案内容

基于以上三点，免疫细胞治疗临床试验/研究方案设计应包括必备的 16 大项内容及其必备附件，以及各部分对应的必备内容。详见规范性附录 A 临床试验方案内容。

规范性附录 A：临床研究方案内容

编号	标题	必备内容
第一部分		
1	封面	试验名称、研究类型、申办方、CRO、研究组长单位及 PI、版本号、版本日期、保密声明
2	签字页	申办者签字页、主要研究者签字页、统计分析方签字页
3	目录	NA
4.	缩略用语表	需包含方案中所有的缩略用语
第二部分		
1	方案摘要	
1.1	概要	研究题目、研究目的、研究终点、疗效指标定义、研究人群、样本量、研究分期、研究时间、入选标准、排除标准、退出标准、研究暂停或终止标准、研究药物、细胞回输方案、研究设计、统计分析、伦理学说明、试验质控与风险管理
1.2	研究日程表	相应检验检查要求与时间安排须与方案正文一致，以表格备注的方式阐明每项检查具体要求。
2	研究背景	
2.1	疾病背景治疗现状	疾病定义、病理生理特征、流行病学特征，疾病治疗现状（金标准、治疗有效率）和特征，疾病现有前沿治疗手段和开展的临床试验
2.2	研究产品介绍	研究产品简介（产品研发思路和产品制备简介，如涉及基因修饰须阐明基因修饰载体和载体安全性信息，包括载体生物效能等）；前期临床试验/研究简介、受试者人数、试验/研究安全性结果、有效性结果
2.3	风险/获益评估	已知的潜在风险和获益，结合受试人群疾病和当前治疗现状分析风险/获益
2.3.1	已知的潜在风险	试验治疗措施安全性数据（前期研究及同类研究各不良事件及发生率、远期安全性数据）、临床使用风险、方案偏离风险
2.3.2	已知的潜在获益	试验治疗措施疗效数据（前期研究及同类研究疗效指标及数据）
2.3.3	潜在获益和风险评估	研究人群健康情况、现有治疗手段和有效率；相对于疾病风险，研究干预措施风险是否可比、可控；研究人群的疾病现有治疗是否有空白或不足

编号	标题	必备内容
3	研究目的和终点	主要研究目的、主要终点、主要终点指标和评价时限【唯一，I 期、II 期以安全性评价指标为主要终点，III 期以有效性评价指标为主要终点】 次要研究目的、次要终点、次要终点指标和评价时限【包括有效性终点、PK/PD 指标，治疗失败也需作为终点分析失败原因】 探索性目的、探索性终点、探索性终点指标和评价时限
4	研究设计	
4.1	研究设计概述	单中心/多中心、单臂、X 期临床试验及设计依据、主要目的；拟纳入受试者例数、年龄和/或性别分布；预期持续时间；如涉及剂量递增阐明剂量递增计划；如涉及分组，阐明分组计划、各组别试验流程简述并附研究设计图。
4.2	剂量选择依据	前期研究结果（动物实验结果和/或类似产品研究结果）、当前剂量设计依据和计算方式，如本研究在未成年人群开展，需充分考虑人群因素。 剂量建议按照体重或体表面积设定。 剂量探索阶段：设计剂量递增（半对数递增），应有明确的递增和降低标准，明确 DLT 的定义 极少数情况下，如涉及多次给药，应制定周密的安全性风险管控计划
4.3	研究干预	
4.3.1	研究干预描述	简述试验干预措施
4.3.3	研究干预的依从性	简述依从性评价
4.4	研究评价	
4.4.1	疗效评价	阐述各疗效评价指标定义和评价时限
4.4.2	安全性评价	阐述各安全性评价指标定义和评价时限
4.4.3	细胞动力学评价	阐述药效动力学（基于 CAR-T 作用机制选择特异性 PD 指标，如：细胞因子、趋化因子、效应产物、血液免疫分型和临床终点）和药代动力学评价指标（峰浓度 C_{max} 、达峰时间 t_{max} 、半衰期 $T_{1/2}$ 、部分暴露量 $pAUC$ 、终末浓度 C_{last} 、终末浓度对应时间 T_{last} ）；生物样本采集计划和处理要求，如涉及中心实验室应罗列各项检测及对应样本寄送的第三方实验室名称
4.4.4	免疫原性评价	阐述免疫原性评价指标；生物样本采集计划和处理，如涉及中心实验室应罗列各项检测及对应样本寄送的第三方实验室名称
4.5	评估指标与日程	分别罗列研究设计各环节时间窗及其所涉及的检验、检查、量表等评估内容，须与研究日程表保持一致
4.6	研究结束的定义	阐明研究结束以短期随访完成为节点或长期随访完成为节点；若产品载体会整合进入 DNA 则必须设计长期随访，若不会整合可考虑豁免长期随访。

编号	标题	必备内容
4.7	研究暂停或终止	研究终止的定义；明确需要暂停或终止研究的具体情况，如为暂停，须阐明研究重新开始的条件
5	研究人群	
5.1	入选标准	知情同意要求；年龄范围和性别；以疾病诊断标准为基准的标准条款，同时兼顾临床实际；既往接受化疗和放疗的情况；健康状况；预期生存时间；耐受细胞采集要求；避孕要求【1. 早期临床试验受试者建议选择病情严重或晚期患者，结合当前临床治疗情况权衡风险-获益选择合适的受试人群；2. 若受试人群是患有不同疾病但有相同治疗靶点，建议分队列设计试验；3. 入选标准应考虑尽量降低因受试者因素导致的细胞培养失败的可能性】
5.2	排除标准	排除合并有重大传染疾病、心血管疾病、免疫系统疾病、其他肿瘤、中枢系统疾病、减毒活疫苗疫苗接种、某时间范围内参加其他临床试验情况、合并感染性疾病的情况；曾接受免疫细胞治疗(若不排除此项，须有合理的理由和筛选评估)，患者处于妊娠期或哺乳期的情况
5.3	退出标准	细胞制备不成功或回输不成功；发生不可耐受的 AE 或研究者认为继续参加风险大于获益；受试者依从性差；受试者/监护人要求退出；疾病明确进展；退出后的医疗措施
5.4	注意事项	受试者试验/研究期间生活方式注意事项
6	合并治疗	允许的合并用药、合并治疗方式；禁止的合并用药、合并治疗方式
7	研究产品	
7.1	研究产品收集、运输和接收	阐述研究产品收集、运输和接收的要求；产品制备符合 GMP 要求声明
7.1.1	研究产品收集	明确产品收集标签填写要求和核对储存要求
7.1.2	研究产品运输	根据前期产品特征研究制定产品放行条件、放行流程、运输要求、运输单填写信息、图片记录保存要求
7.1.3	研究产品接收	根据前期产品特征制定研究中心接收和保存要求，产品接受时应查看检验报告，如为研究者发起的研究，需要在研究开展机构完成产品质量检验，其检验要求不得低于产品质量基本要求。 产品质检报告必备要素包括如下内容： 报告编号； 产品基本信息：产品名称、规格、批号、生产日期、有效期至、报告日期 检验必备项目：外观、无菌检查、支原体检查、细菌内毒素检查、渗透压摩尔浓度、细胞表型（应符合产品特征）、细胞数量、细胞活率、外源病毒检查（HBV、HCV、EBV、HCMV、B19、HTLV、TB）、磁珠残留、细胞因子刺激释放、病毒拷贝数、复

编号	标题	必备内容
		制型慢病毒、细胞因子残留、病毒宿主基因组残留量检验检测结果须符合免疫细胞治疗产品质量标准。
7.2	研究产品外观、包装和标签	以照片或图片形式明确产品外观、包装和标签要求
7.3	研究产品的储存和稳定性	全面阐述产品稳定性验证报告
8	研究方法和程序	
8.1	知情同意	知情同意的要求；知情同意流程；儿童签署要求
8.2	筛选检查	罗列所有筛选期检查及特殊要求
8.3	外周血采集	外周血采集条件包括受试者身体条件和不能够采集的情况；采集方式和采集数量
8.4	细胞培养	明确细胞培养周期，简述细胞制备培养流程
8.5	清淋化疗	明确清淋方案、清淋标准和豁免清淋的条件
8.6	桥接治疗	明确是否允许桥接治疗，允许的桥接治疗方案和桥接治疗与细胞输注之间的洗脱期
8.7	细胞回输	
8.7.1	输注前准备	输注前确认受试者健康状态、包括肝肾功及疾病状态；输注前禁用药物和时间；允许的预防性用药
8.7.2	细胞输注	细胞复温、配置和输注要求，需有对应 SOP
8.7	住院观察	住院观察周期、观察期实验室检验及检查
8.8	随访	明确随访周期、随访期实验室检验及检查；基因修饰免疫细胞治疗应设置不少于 15 年的长期随访。
8.9	细胞制备失败的处理措施	细胞制备失败与诸多因素有关，其中最主要的影响因素为受试者疾病情况，除在入选排除标准中充分严格考虑相关因素。在此情况下，仍有可能发生细胞制备失败的情况，应明确若细胞制备失败受试者接受何种治疗、是否有补救措施等。
9	不良事件和严重不良事件	
9.1	不良事件	
9.1.1	不良事件的定义	不良事件（AE）的定义是指接受试验用药品后出现的所有不良医疗事件，可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常，但不一定与试验用药品有因果关系。
9.1.2	不良事件的记录	不良事件观察开始时间和结束时间，不良事件记录要求
9.1.3	不良事件分类和相关性判定	不良事件采用的分级标准；相关性判断标准
9.1.4	不良事件处理	当发生与细胞回输有关的 AE 识别及处理 SOP
9.1.5	不良事件随访	明确随访要求和随访终点

编号	标题	必备内容
9.2	严重不良事件（SAE）	
9.2.1	严重不良事件的定义	严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）指受试者接受试验用药品后导致死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。 疾病进展及死亡是否作为 SAE 记录和上报；不作为 SAE 记录和上报的住院情况
9.2.2	严重不良事件的处理	当发生与细胞回输有关的 SAE 识别及处理 SOP
9.2.3	严重不良事件的报告	SAE 报告流程和时限要求
9.3	妊娠事件及报告	妊娠事件应尽量避免；若发生研究医生应告知妊娠风险；妊娠事件报告要求；妊娠随访要求
9.4	可疑非预期严重不良反应（SUSAR）	
9.4.1	可疑非预期严重不良反应的定义	指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有的资料信息的可疑并且非预期的严重不良反应。
9.4.2	可疑非预期严重不良反应的报告	阐明报告要求和流程
9.5	特殊关注的不良事件	特殊关注的不良事件范围、报告时限、报告流程
10	数据管理	
10.1	源数据收集与判定	源数据收集与判定要求
10.2	数据监查	数据监查计划、监查范围、监查人员资质
10.3	数据录入	数据录入人员资质、录入要求、数据来源
10.4	数据锁库	数据锁定要求
11	统计方法和分析	
11.1	统计学假设	主要评价指标的统计学假设
11.2	最小化偏倚措施	随机双盲设计；如为单臂设计应阐明如何使用统计方法实现最小化偏倚
11.3	样本量估算	样本量估算依据
11.4	分析集定义	阐述各分析集定义；若研究中既纳入既往接受过免疫细胞治疗的患者也有未接受过免疫细胞治疗的患者需要分层分析；治疗失败应单独分析，重点分析失败原因
11.5	统计分析时间计划	主要评价指标和评价时间节点
11.6	统计分析方法	
11.6.1	一般原则	使用统计分析方法，各类变量统计方法

编号	标题	必备内容
11.6.2	研究完成情况	罗列统计分析报告框架及每部分涉及内容。 其中“细胞动力学分析”部分建议包含如下参数：峰浓度 (C _{max})；达峰时间 (T _{max})；部分药时曲线下面积 (pAUC)；终浓度 (C _{last})；终浓度的时间；半衰期 (T _{1/2})，其中 pAUC 用于分析药效关系和安全性。生物样本分析方法应当使用经过验证的方法。
11.6.3	人口学与基线特征	
11.6.4	疗效分析	
11.6.5	安全性分析	
11.6.6	细胞动力学分析	
11.6.7	缺失值处理	
12	试验的质量控制与保证	
13	伦理学声明	从合规性、科学性和 伦理性阐述本研究符合伦理学的各项原则要求
14	资料保存与保密原则	明确资料保存期限和查看人员资质与权限
15	方案修订历史情况	方案经伦理委员会审查同意，列表罗列方案历史版本号和版本日期
16	参考文献	
第三部分：附录		
细胞因子释放综合征预防与处理预案		
免疫效应细胞相关神经毒性综合征预防与处理预案		
远期毒性随访、预防与处理预案		

参考文献

- [1] 《药物临床试验质量管理规范》国家药监局 国家卫生健康委（[2020]第57号，自7月1日起施行，）
- [2] 《药品生产质量管理规范》-细胞治疗产品附录（征求意见稿） 国家药监局综合司 2022年1月4日
- [3] 《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》国家药品监督管理局药品审评中心（2021年2月）
- [4] 《中华人民共和国药品管理法》全国人民代表大会常务委员会（2019年8月26日修订）
- [5] 《中华人民共和国药品管理法实施条例》 中华人民共和国国务院（2019年3月2日修订）
- [6] 《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（试行）》 国家卫生健康委(2021年9月9日发布)
- [7] 《赫尔辛基宣言》 第64届世界医学协会联合大会（2013年10月修订）
- [8] Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products, FDA, 2022.03
-