

医疗机构合作开展干细胞临床研究干细胞制剂院内质量管理指南

干细胞是一种活细胞制剂，其制备需要完善的管理体系。目前，医疗机构主要采用两种模式开展干细胞临床研究，一是由医疗机构自行制备干细胞制剂；二是与制备机构合作，由合作机构提供干细胞制剂。按照《干细胞临床研究管理办法（试行）》（国卫科教发〔2015〕48号）规定，开展干细胞临床研究的医疗机构是干细胞制剂和临床研究质量管理的责任主体。医疗机构应建立或指定干细胞临床研究质量保证部门，建立健全相关质量管理制度，加强质量管理人员的专业培训，切实落实主体责任。由合作机构提供干细胞制剂开展临床研究的，医疗机构亦需对干细胞制剂制备进行质量管理和风险评估。本指南适用于医疗机构按照《干细胞临床研究管理办法（试行）》，与制备机构合作，并由其提供干细胞制剂进行临床研究时，医疗机构对干细胞制剂的质量管理。

一、干细胞制剂制备机构的评估

医疗机构开展干细胞临床研究所用的干细胞制剂应符合《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》的要求，其制备应符合《药品生产质量管理规范》（GMP）的基本原则和相关要求。在开展合作研究前，医疗机构应全面

考察制备机构的质量管理体系，并在合作中对其干细胞制剂制备质量管理体系运行情况进行持续评估。

（一）评估方法

合作前医疗机构应对干细胞制剂制备质量管理体系进行全面评估，可以聘请有经验的专家或委托第三方进行，医疗机构的质量授权人应作为成员参加评估。

合作过程中医疗机构仍应对制备机构的干细胞制剂制备质量管理体系运行情况进行持续评估。持续评估可以与制备机构的内审相结合，由医疗机构和制备机构的质量管理部门共同制定内审计划，内审的内容可以是质量管理体系的全面评估，也可以针对干细胞制剂制备过程中的重点环节进行单项或多项内审。医疗机构应督促制备机构有效整改评估中发现的问题，并确认整改效果，以保证干细胞制剂的质量稳定。

（二）评估标准

医疗机构对制备机构的评估应当依据《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》和现行 GMP 中有关无菌制剂的要求进行。目前，相关行业协会制定的干细胞制剂制备规范和检查手册，结合了 GMP 的要求和干细胞的特性，也可作为评估参照标准。不符合要求的制备机构或持续评估仍不符合要求的制备机构不能作为合作机构。

（三）保密

对制备机构的评估，医疗机构或评估方负有保密责任。开展评估时应理解制备机构的技术保密诉求，在不影响评估质量前提下，制备机构可以对核心技术资料采取必要的技术保密措施，如涉及技术或商业机密，可签订保密协议。

二、干细胞制剂的院内质量管理

医疗机构干细胞临床研究质量保证部门应根据干细胞制剂到达医疗机构时的状态、是否需要操作以及操作的复杂程度等，采取相应的院内质量控制措施，包括制定操作规程及标准，明确干细胞制剂的接收、操作、暂存、检验、放行及其留样均应有记录，保证干细胞制剂的质量可控和可追溯。

（一）细胞运输和暂存的稳定性研究

医疗机构与制备机构开展合作研究时，制备机构应完成相关干细胞制剂运输的稳定性研究。如果干细胞制剂到达医疗机构后不能立即使用，制备机构还应开展院内暂存条件和暂存时间验证，确保干细胞制剂使用前的质量稳定。

（二）院内干细胞制剂的操作

应尽量减少在医疗机构对干细胞制剂进行再培养等影响干细胞安全性及性能的开放性和复杂性操作。如果干细胞制剂到达医疗机构后，还需进行浓缩、复苏和培养等，医疗机构应配备与操作相应洁净度要求的场所和设施设备，建立相应的质量管理制度。

（三）干细胞制剂的接收

医疗机构应建立干细胞制剂使用申请制度，建立相应的规程，在使用干细胞制剂前应向制备机构提出细胞发运申请，填写申请单。申请单的内容应至少包括医疗机构名称、受者相关标识信息、输注剂量和使用时间等。制备机构收到发运申请单后安排干细胞制剂的发运，并在发运前通知医疗机构。

医疗机构应与制备机构共同制定干细胞制剂接收操作规程，指定干细胞制剂接收部门和人员，建立接收记录。干细胞制剂的接收应包括干细胞制剂及其随附文件，随附文件至少应包括与制剂标签一致的发运单、由制备机构质量管理负责人或质量授权人签署的干细胞制剂放行检验报告以及质量授权人签署的放行通知单。接收时应核对发运申请和制剂信息并填写接收记录，并记录运输容器的外观和温度，干细胞制剂的外观、标签以及随附文件。

（四）干细胞制剂使用前的检验

医疗机构应建立干细胞制剂使用前检验制度，在制备机构完成放行检验的基础上，对经过运输的干细胞制剂进行确证检验。确证检验项目可根据具体情况制定，至少包括细胞计数和细胞存活率检测。应避免直接从制剂包装抽取制剂进行检测，防止二次污染。制备机构可以采用子母包装或随附样品小包装等方法进行确证检验。如采用随附样品小包装的方法，制备机构应建立干细胞制剂样品包装操作规程，保证随附样品与制剂一致。

如果医疗机构内有再培养干细胞制剂等可能影响制剂质量或重新引入风险因素的操作，医疗机构应建立放行检验制度及操作规程，并对经上述操作后的制剂进行干细胞制剂放行检验。如遇自体干细胞制剂因剂量太少无法进行留样检验的，医疗机构亦可采用定期检查方式代替干细胞制剂使用前的检验。

（五）放行管理

合作开展干细胞临床研究的，必要时可考虑实行干细胞制剂“双阶段”放行管理制度，即“出制备机构”和“干细胞使用前”的放行，分别由制备机构和医疗机构的质量授权人负责。制备机构质量授权人负责审核干细胞制剂制备过程的记录和质量检验报告，签署放行通知单；医疗机构质量授权人负责审核干细胞制剂接收记录、制备机构干细胞制剂放行检验报告、制备机构放行通知单以及医疗机构使用前检验报告，签署放行使用通知单。

（六）追溯

医疗机构应与制备机构密切合作，保证干细胞从采集、制备、贮存、运输、临床研究及其随访的全过程可追溯。干细胞制剂使用前应进行留样。如果医疗机构内有细胞复苏和再培养等可影响干细胞制剂质量或引入新风险的操作，应在上述操作完成后由医疗机构留样；除此之外，由制备机构在干细胞制剂制备完成时留样。留样时间应充分考虑制备机构

和医疗机构各自留样目的和管理的互补性，以满足干细胞制剂质量和临床研究追溯需要。

医疗机构应建立干细胞临床研究的档案，将干细胞制剂的接收、操作、暂存、检验、放行及留样记录，干细胞临床研究记录及受者病历一并归档。建立干细胞临床研究档案管理制度及相关规程，统筹管理干细胞制剂制备记录和院内检验、使用、随访记录。所有资料的原始记录应做到准确、清晰并电子备份，保存至临床研究结束后 30 年。