

• 科管经验 •

加强干细胞临床研究质量控制的策略探讨

赵庆辉 汤红明 李佳璐 何斌 刘中民

同济大学附属东方医院干细胞转化医学产业基地 国家干细胞转化资源库 上海干细胞临床转化研究院 上海市干细胞临床诊疗工程研究中心 200123

通信作者:汤红明, Email: thmlzrmht@163.com, 电话: 021-20334629

【摘要】 目的 研究与分析干细胞临床研究质量控制的问题与挑战,探讨加强干细胞临床研究质量控制的策略。**方法** 分析干细胞临床研究质量控制体系的问题与挑战,归纳影响干细胞临床研究质量控制的因素。**结果** 针对目前干细胞临床研究质量控制存在的问题,建议从加强干细胞临床研究机构能力建设、建立健全干细胞临床研究质量控制体系、加强干细胞制剂质量控制、加强干细胞临床研究队伍队伍建设、建立干细胞临床研究数据平台等 5 个方面综合考虑,协同推进干细胞临床研究。**结论** 加强干细胞临床研究的质量控制,对于加快干细胞临床研究与转化应用,具有重要意义。

【关键词】 干细胞; 临床研究; 质量控制; 策略探讨

基金项目:张江国家自主创新示范区专项发展资金重大专项(ZJ2018-ZD-004);上海高校Ⅳ类高峰学科建设资助;上海市卫生健康委员会科研项目(202150023)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20210708-00116

Strategy exploration on strengthening the quality control of stem cell clinical research

Zhao Qinghui, Tang Hongming, Li Jialu, He Bin, Liu Zhongmin

Translational Medical Center for Stem Cell Therapy & Institute for Regenerative Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine; National Stem Cell Translational Resource Center; Shanghai Institute of Stem Cell Research and Clinical Translation; Shanghai Engineering Research Center for Stem Cell Clinical Treatment, Shanghai 200123, China

Corresponding author: Tang Hongming, Email: thmlzrmht@163.com, Tel: 0086-21-20334629

【Abstract】 Objective To study and analyze the problems and challenges of stem cell clinical research quality control, and explore possible strategies to strengthen the quality control of stem cell clinical research. **Methods** Analyze the problems of the stem cell clinical research quality control system, and summarize the factors that affect the quality control of stem cell clinical research. **Results** In view of the current status analysis of stem cell clinical research quality control, it is recommended to promote stem cells from following five aspects: strengthening and improving the capacity building of clinical research institutions, establishing stem cell clinical quality control system, strengthening the quality control of stem cell preparations, strengthening the team-building of stem cell clinical research investigators, and establishing a stem cell clinical research data platform. **Conclusions** Strengthening the quality control of stem cell clinical research is of great significance for accelerating the clinical research and transformational application of stem cells.

【Key words】 Stem cells; Clinical research; Quality control; Strategy exploration

Fund program: Major Program of Development Fund for Shanghai Zhangjiang National Innovation Demonstration Zone (ZJ2018-ZD-004); Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Project of Shanghai Municipal Health Commission (202150023)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20210708-00116

1 前言

近年来,我国出台一系列干细胞领域发展规划和政策,吸引越来越多的医疗机构开展干细胞临床研究。截至 2021 年 8 月,全国共有 69 家医疗机构(不含军队医院)开展 100 项国家干细胞临床研究备案项目研究。然而,由于干细胞临床研究缺乏国家战略层面的顶层设计和规划,监管体系和实施细则也处于逐渐完善的阶段,以及医疗机构、合作研究组织等均缺乏干细胞临床研究经验积累等因素,这导

致了我国干细胞临床研究依然处于起步阶段。截至 2021 年 9 月 7 日,以 Stem cell 作为关键词,在 Clinical Trials.gov 网站检索,全球共有 8 695 项干细胞临床试验,其中美国 4 247 项,欧洲 2 075 项。而中国大陆仅有 757 项,约占全球的 8.7%,较美国、欧洲等发达国家和地区具有一定的差距。

在干细胞临床研究实施的过程中,为确保临床研究数据的可靠性、真实性、可比性和完整性,需对干细胞临床研究进行全面细致的质量控制。质量控制已

成为干细胞临床研究管理体系的重要组成部分,也是干细胞临床研究管理能力的体现。质量控制作为干细胞临床研究项目设计与实施的关键环节,可有效减少研究偏倚风险、保证研究结果的真实可靠^[1]。本研究旨在分析和研究干细胞临床研究质量控制相关问题和应对策略,以期加快干细胞临床转化与应用。

2 干细胞临床研究质量控制的问题与挑战

不同于传统药物的临床试验,干细胞临床研究应严格按照《干细胞临床研究管理办法(试行)》(以下简称“《管理办法》”)要求进行,并且应着眼于干细胞临床研究相关要素进行质量控制,包括但不限于干细胞临床研究机构能力建设、干细胞制剂的质量控制、干细胞临床研究人员的质量控制和干细胞临床研究数据的质量控制等方面,这必然对干细胞临床研究质量控制体系建设带来巨大挑战。

2.1 研究机构的能力建设

和传统药物临床试验一样^[2],干细胞临床研究也需要配备专职的临床研究机构,即为干细胞临床研究机构(以下简称“研究机构”),不同的是需要向国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局(以下简称“两委局”)完成机构备案。根据《管理办法》,研究机构应建立学术委员会和伦理委员会,确保研究方案设计合理且符合规范。同时研究机构应具有一定的研究场地和床位,并配备经验丰富的研究人员,主要包括主要研究者(Principal Investigator, PI)、助理研究者(Sub-Investigator, Sub-I)、统计分析师(Statistical Analyst, SA)、临床监查员(Clinical Research Associate, CRA)、临床协调员(Clinical Research Coordinator, CRC)、研究护士(Research Nurse, RN)、质量保证人员(Quality Assurance, QA)、质量控制人员(Quality Control, QC)和行政助理等,确保干细胞临床研究的正常运行。同时,质量控制体系对于研究机构尤为重要,也是体现机构能力的要素之一。研究机构应按照国家相关法律法规、政策和行业规范等,建立干细胞临床研究质量控制体系,以保证干细胞临床研究质量。然而,目前大多数研究机构建设不健全,且无专职的质量管理部门和配备极少的相关研究场地和床位,以及质量控制体系建设不完善和人员配备不足等问题,这为干细胞临床研究质量控制带来挑战。

2.2 干细胞制剂的质量控制

为保证干细胞临床研究的整体质量,干细胞制剂的质量保证至关重要。首先,干细胞制剂应符合两委局颁发的《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原

则(试行)》要求。其次,干细胞制剂在输注前应完成所有质量检验,确保干细胞制剂质量可控。再次,不同于传统药物,大部分干细胞制剂需要新鲜制备,且对运输过程的冷链控制要求极高。而干细胞制剂生产方(一般为企业)和研究机构(医疗机构)一般位于不同省市或不同区域,这必然增加了运输的风险。基于此,不仅要求干细胞制剂满足质量要求,而且研究机构也应充分保证干细胞制剂从制备到输注到受试者体内的时效性,确保干细胞制剂安全、有效。

2.3 研究人员的质量控制

研究人员关乎到干细胞临床研究的成败。首先,研究机构应建立研究人员培训考核或程序,对研究人员进行干细胞相关政策、法律法规等宣教和培训。其次,对干细胞临床研究方案设计、病例报告表(Case Report Form, CRF)制作、数据统计和应急预案等进行培训^[3]。然而目前部分干细胞临床研究因研究方案设计不完善、干细胞制剂考量不足等^[4],导致了干细胞临床研究进展缓慢。再者,对可能遇到的不良事件和严重不良事件进行相关专项培训,研究人员应熟知不良事件的定义、判断和处理方法^[4],最大限度保护受试者的生命安全。但目前大多数研究机构存在对于不良事件的考虑不足,应急预案不完善等问题,也直接影响了干细胞临床研究。

2.4 研究数据的质量控制

在干细胞临床研究过程中,研究数据是否准确、可靠,直接关系到研究的成败^[5-6]。研究机构作为实施干细胞临床研究的主体,为确保干细胞临床研究数据的可靠性、真实性、完整性,PI 应按照研究方案及时、规范、完整、准确地收集和记录数据。一方面,研究数据的质量控制应从干细胞临床研究方案设计开始,并贯穿于整个研究过程,包括研究设计阶段、研究实施阶段和研究数据整理汇总阶段。另一方面,PI 应建立专病研究数据库,实时将研究数据录入系统并备份,而 CRA 应定期进行数据的核查。但目前大多数研究机构尚未成立临床研究数据监察委员会,也尚未使用相应的数据库,导致了部分研究数据不规范、甚至出现关键数据缺失等现象,这直接影响了干细胞临床研究的质量。

此外,研究机构应考虑项目启动前的质量控制^[7],以及研究盲法和不良事件的质量控制等。

3 加强干细胞临床研究质量控制的策略探讨

我国当前多数研究机构面临质量管理能力不足、质量控制体系建设不够健全、干细胞制剂质量控

制不够完善、临床研究人员队伍水平有待提高和临床研究数据平台建设重视程度不够等突出问题值得行业研究和思考,这也直接导致了大多数开展的干细胞临床研究终未得到有效质控,严重阻碍了我国干细胞临床研究与转化应用。结合笔者单位 10 余年的实践与探索,建议从加强质量管理能力建设、建立健全质量控制体系、加强干细胞制剂的质量控制、加强干细胞临床研究人员队伍建设、建立临床研究数据平台等 5 个方面进行探讨。

3.1 加强质量管理能力建设

在干细胞临床研究质量管理能力建设方面,建议研究机构加强顶层设计和完善组织架构,设置专门质量管理部门,配备专职质量管理人员,其专业背景应涵盖临床医学、药学、干细胞生物学及医学统计学等专业背景人员。质量管理部门制定有效工作制度,运行方式公开透明^[8],对干细胞临床研究全过程进行质量控制和监督,从顶层上解决干细胞临床研究质量控制问题。如笔者单位建立了专门的干细胞临床研究质量管理办公室,其职责为负责干细胞临床研究质量管理体系建设,维持质量体系的运行,全程参与临床研究方案设计与优化、中期评估、课题总结过程,并对干细胞临床研究进行督查,保障干细胞临床研究的质量。同时笔者单位也在医院层面设置了细胞治疗临床研究中心,并建立了独立的医疗病区(现有床位 33 张)。该中心从干细胞临床研究立项审查、登记备案到过程监管等进行严格把控,对全院所有细胞治疗临床研究进行统一管理 & 规范实施。

3.2 建立健全质量控制体系

针对干细胞临床研究质量控制体系建设不够完善问题,结合笔者单位实践与探索,应从以下几个方面进行探讨:

3.2.1 建立干细胞临床研究全流程质量控制体系

质量控制体系应符合《国家生物安全法》《干细胞临床研究管理办法(试行)》《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》以及《药物临床试验质量管理规范》等国家相关法律法规的要求。针对干细胞临床研究特点,质量控制体系内容涵盖干细胞制剂制备、质检、存储、运输、临床研究方案设计、知情同意、受试者入组、临床研究、数据采集、不良事件的处理、应急预案及访视过程等要素。

3.2.2 制定统一规范的干细胞临床研究四级质量管理体系文件 由研究机构质量管理部门牵头,制定统一规范的干细胞临床研究四级质量管理体系文

件,包含质量手册、程序性文件、作业指导书、相关记录 and 表单。如笔者单位实施的 CNAS17025 实验室认可、ISO9001:2015 质量管理体系认证等,这不仅能提高研究机构综合实力和竞争力,树立良好品牌形象^[9],更能规范干细胞临床研究,保障干细胞临床研究质量,提高干细胞临床研究结果的可信度。

3.2.3 建立干细胞临床研究四级质量管理体系

如笔者单位实施的全员质控、项目组质控、临床研究机构质控与外审核查质控,即为项目自查、机构督查、国家稽查、第三方核查等多种形式^[10]组成的干细胞临床研究四级质量控制体系。同时对于每个干细胞临床研究项目,笔者单位都成立项目质量控制小组。质量控制小组定期或不定期进行抽查,查看临床研究进展及各项质量控制措施的执行情况,形成质量控制报告,并及时反馈,督促项目组整改。

综上,通过建立健全完善的质量控制体系,可有效发现临床研究相关问题并及时解决,提高干细胞临床研究质量,加速干细胞临床研究与转化。

3.3 加强干细胞制剂质量控制

干细胞制剂的质量可直接影响临床研究的成败,甚至关乎受试者的生命安全。因此,研究机构应对干细胞制剂制备、质量检测、存储和运输等方面需要加强质量控制。

首先,在干细胞制剂准备过程中,应严格遵守《药品生产质量管理规范》《药物临床试验质量管理规范》等相关要求。其次,干细胞制剂在临床输注前应进行严格的质量检测,包括但不限于细胞检定、存活率及生长活性、纯度和均一性、无菌试验和支原体检查、细胞内外源致病因子、内毒素检测、异常免疫学反应、致瘤性及生物学效力检测等,质检合格后方可放行。同时根据需要进行第三方质量复核,如笔者单位制备的人脐带间充质干细胞、人脂肪间充质干细胞及人诱导多能干细胞已通过中国食品药品检定研究院的质量复核。最后,研究机构应加强干细胞制剂运输控制,记录运输过程中的冷链数据,确保运输时效性,以保证干细胞的质量安全。如笔者单位目前承建的国家干细胞转化资源库已建立了干细胞制剂制备、质量检测、存储管理及冷链运输等质量控制体系,从干细胞制剂分离制备到运输等各个环节均由专人管理,并建有一些列标准操作规程,保障了干细胞制剂的质量安全。

3.4 加强干细胞临床研究人员队伍建设

一方面,针对因干细胞临床研究具有政策性、技术含量高等特点,研究机构需加强对参与干细胞

临床研究人员培训^[11]。培训内容可涉及法律法规,以及临床研究各个环节等,培训结束后应进行考核,合格者方可参加临床研究,考核结果应和简历、相关资质证书一起归档。质控管理部门应定期开展学习内容指标监测,定期组织学习质量控制体系文件。如笔者单位每月组织开展一次干细胞临床研究培训,培训对象为研究机构内开展或即将开展干细胞临床研究相关人员。培训内容包括从基础研究到临床研究全方位的培训,旨在进一步加强研究人员的 GCP 意识,使之更规范地开展干细胞临床研究。

另一方面,研究机构应严格审查参与干细胞临床研究人员资质。对 CRO 或 CMO 公司委派 CRA、CRC 等要求具备相关医学背景,并且接受过 GCP 法规及临床研究技术培训,熟悉干细胞制剂以及研究方案等相关信息^[12]。考虑到 CRA、CRC 作为干细胞临床研究的主要参与成员之一,对临床研究的协助工作起到一定作用,项目不应频繁更换成员,这也是干细胞质量控制的重要环节。如笔者单位为更好地开展干细胞临床研究,对于每个干细胞临床研究项目,都按照药品临床试验配备专业的研究人员,每个项目在正式实施之前,逐个确定项目 PI、Sub-I、CRA、CRC、QA、QC 和 SA 等人员。而且研究团队人员分工明确,均经过 GCP 考试合格及相关授权后方可开展相关工作。

3.5 建立临床研究数据平台

干细胞临床研究数据的管理也直接关系到研究的成败。对于研究中的数据应分级分类管理,做到数据真实、有效,并可溯源。

一方面,对于干细胞临床研究中产生的化验单、检查单等源文件的留存进行把关,应及时、完整地归档,PI 及时关注异常指标的变化,原则上检查单上应有研究人员的签字和日期;如果是电子源文件,应及时备份并打印归档,遵循“no record, no action”的原则,对临床研究中的每一项数据都应该及时整理归档,这对临床研究结果的可靠性尤为重要^[13]。

另一方面,随着干细胞临床研究的深入,尤其是多中心研究,传统纸质的 CRF 无法完全保障临床研究质量,且多中心研究的沟通时效性减慢,临床研究数据平台的引入便于提高项目实施管理的效率,保障研究数据可追溯,以使干细胞临床研究规范开展。建立的数据平台应含有项目信息、制剂信息、临床信息、实验室信息、病理信息及影像信息等内容。如笔者单位提出并创新打造了五位一体干细胞临床研究数据

平台,数据平台涵盖临床部、制备部、质检部、样本部及质量部等单元功能模块,且实现各个模块互联互通,对于干细胞临床研究的各个环节实现了闭环管理。

4 结语

质量控制是干细胞临床研究成败的重要环节,其可有效提升临床诊疗水平,并带动整体医疗水平的提高。在干细胞临床研究实施过程中,通过不断完善质量控制体系建设,以规范干细胞临床研究和提高干细胞临床研究的质量,这对加快干细胞临床研究与转化应用具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李睿,翁维良,易丹辉,等. 中医临床研究过程质量控制评估指标的筛选及建立[J]. 中药新药与临床药理, 2015(1): 128-132. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.032.
- [2] 肖爽,王彦,朱雪琦,等. 基于临床试验机构办公室质量控制认知的调研[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(4): 312-319. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2021.04.005.
- [3] 荆珊,范华莹,王臻珏,等. 探讨如何加强医疗器械临床试验的质量控制[J]. 中华医学科研管理杂志, 2015, 28(1): 5-7, 12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-1924.2015.01.002.
- [4] 汤红明,刘中民. 关于推进干细胞临床研究的思考[J]. 中华医学科研管理杂志, 2020, 33(1): 79-80, 封 3-封 4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-1924.2020.01.017.
- [5] 李见明. 我国创新药物临床试验现状及风险管理评价体系研究[D]. 湖南: 中南大学, 2014.
- [6] 杨帆,陶田甜,王梦媛,等. 药物临床试验中申办者与其他主体的法律关系研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(12): 1396-1400.
- [7] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会循证医学专业委员会. 中医药与中西医结合临床研究方法指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8): 901-932. DOI: 10.7661/CJIM.2015.08.0901.
- [8] 蒋发焯,吴一龙,余细勇,等. 药物临床试验机构对临床试验的组织管理和质量控制[J]. 医药导报, 2011, 30(3): 400-402. DOI: 10.3870/yydb.2011.03.054.
- [9] 吴建元,郑磊,杨有康,等. 临床试验机构开展 ISO9001 质量管理体系认证的意义及体会[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(3): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2021.3.002.
- [10] 高荣,李见明. 我国药物临床试验机构的发展、定位和职责探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(9): 714-717. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2012.09.026.
- [11] 王佳楠,钱雪,李见明. 药物临床试验数据核查工作及常见问题分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1273-1276.
- [12] 赵庆辉,蒋尔鹏,何斌,等. 加强干细胞科技成果转化的策略探讨[J]. 中华医学科研管理杂志, 2020, 33(4): 264-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20200327-00107.
- [13] 周文菁,魏涵,卢燕,等. 临床试验药物信息化管理系统的流程设计与应用[J]. 今日药学, 2020, 30(2): 132-134. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2020.02.009.

(收稿日期: 2021-07-08)