

## • 理论研讨 •

# 医疗机构干细胞临床研究质量授权人制度的现状及管理实践

张吉刚 张铭健 曹佩 赫慧琛 张岩 祝延红 郑兴东 丁雪鹰

上海交通大学医学院附属第一人民医院 200080

通信作者:丁雪鹰, Email:dingxueying@126.com, 电话:021-36126060

**【摘要】** 目的 分析与研究干细胞临床研究质量授权人制度实施中的难点与对策,并分享医院管理实践中的经验,推动并完善医疗机构质量授权人管理体系建设。**方法** 对医疗机构质量授权人制度中的人才匮乏、资质不明、职责不清、缺乏考核标准等进行总结分析。**结果** 针对目前质量授权人制度实施中难点,建议从完善法律法规体系,加强干细胞研究机构顶层设计、明晰资质门槛、细化职责、继续培训考核制度、建立支撑体系等方面综合考虑。**结论** 医疗机构作为干细胞临床研究的责任主体,质量授权人制度的完善对我国细胞产业的发展具有促进作用。

**【关键词】** 干细胞; 质量授权人; 临床研究; 管理; 规范

**基金项目:**上海申康医院发展中心 促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(20CR4001A);上海市科学技术委员会 软科学研究计划(21692112600)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20211231-00206

## Current situation and management practice of qualified person system for stem cell clinical research in medical institutions

Zhang Jigang, Zhang Mingjian, Cao Pei, He Huichen, Zhang Yan, Zhu Yanhong, Zheng Xingdong, Ding Xueying  
Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China  
Corresponding author: Ding Xueying, Email:dingxueying@126.com, Tel:0086-21-36126060

**【Abstract】 Objective** To analyze and study the difficulties and countermeasures in the implementation of the Qualified Person (QP) system for stem cell clinical research, and share the experience of QP management practice in our hospital in order to promote and improve the construction of the QP management system in medical institutions. **Methods** Comprehensive investigations were conducted to summarize and analyze the shortage of talents, unclear qualifications, unclear responsibilities, and lack of assessment standards in the QP system of medical institutions. **Results** In view of the difficulties in the implementation of the current QP system, it is suggested to consider a combination of improving the system of laws and regulations, strengthening the top-level design of stem cell research institutions, clarifying the qualification threshold, refining QP responsibilities, continuing training and assessment system, establishing QP support system, etc. **Conclusions** Medical institutions are responsible for stem cell clinical research, and the improvement of the QP system can promote the development of the cell industry in China.

**【Key words】** Stem cell; Qualified person; Clinical research; Management; Specification

**Fund program:** Three-year Action Program of Shanghai Shengkang Hospital Development Center for Strengthening the Clinical Skills and Innovation of Municipal Hospital (20CR4001A); Science and Technology Commission of Shanghai Municipality Soft Topic Research Program (21692112600)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20211231-00206

干细胞临床研究作为一门新兴医疗技术,其临床应用存在免疫原性和异常分化等多种可能的潜在风险<sup>[1]</sup>。医疗机构开展的干细胞临床研究是由两委局协同共管,以《中华人民共和国药品管理法》为法律依据,遵照《干细胞临床研究管理办法(试行)》<sup>[2]</sup>(以下简称《管理办法》)和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>开展监督检查。中国细胞生物技术协会等各协会也陆续发布《干细胞制剂制备质量管理自律规范》<sup>[4]</sup>《干细胞通用要

求》<sup>[5]</sup>以及《人胚胎干细胞》等团体标准<sup>[6]</sup>,规范并推动干细胞领域标准化建设。因此,医疗机构根据各自医疗特色逐渐完善干细胞临床研究质量管理体系,促进干细胞临床研究的科学开展。《管理办法》是我国首个干细胞临床研究管理规范文件,明确提出“建立干细胞制剂质量授权人制度”,但在质量授权人的职责、流程、制度和监督管理方面虽有提及,但具体划分不够细化,职责界定不够清晰。本文拟通过阐述质量授权人制度在医疗机构的实施现状,

分析难点与挑战,提出对策与思考,并分享医院“质量授权人制度”实践中的管理经验,以期完善医疗机构质量授权人制度。

## 1 医疗机构质量授权人的现状

药品质量授权人(Qualified Person, QP)是指具有相应专业技术资格和工作经验,经企业法定代表人授权,对企业内部药品生产和质量活动进行监督管理、审核药品质量保证体系并承担产品最终放行责任的高级专业管理人员。通过企业法人将药品质量安全充分授权 QP,分离生产权和质量监督权。各省药监部门将 QP 情况报告作为日常监管的依据,明确对 QP 具有管理责任。《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》<sup>[7]</sup>(以下简称“GMP”)纳入“质量授权人制度”,提高企业对整个质量管理体系和法律责任的重视。干细胞制剂的制备对制备单位的质量管理体系提出了更严格的要求,故《管理办法》也相应规定:“建立干细胞制剂质量授权人制度等”,“干细胞质量授权人应当由机构主要负责人正式授权”。

质量授权人职责在于建立良好的质量管理体系,进行人员配置和职责分工,把控影响细胞制剂生产、检验的各个环节,保证每批产品的放行质量,最大限度地保障临床研究<sup>[8]</sup>。同 GMP 规定类似,机构质量授权人参与建立细胞制剂质量体系、内外审计制度、不良事件报告等质量管理活动;出具产品放行审核记录,承担细胞产品放行的职责。

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<sup>[1]</sup>。机构应当对干细胞临床研究项目进行过程监管,并对干细胞制剂制备和临床研究全过程进行质量管理和风险控制<sup>[9]</sup>。目前开展干细胞临床研究的细胞来源主要有两种,一是由医疗机构自行制备,二是由第三方制备机构提供,但均需机构 QP 对干细胞制剂进行质量管理<sup>[8]</sup>。自《管理办法》实施以来,各医疗机构积极建立 QP 制度,规范干细胞临床研究,但仍有许多问题有待解决。如医疗机构中 QP 的职责不清楚;如何建立涉及人员、机器、物料、环境以及法律的质量管理体系;制备工艺的验证;院内放行检测指标的确定以及如何放行等。

## 2 医疗机构质量授权人实施的难点与挑战

### 2.1 专业人才匮乏

《管理办法》第七条、十二条规定“正高级专业技术职称”,“医学相关专业背景”、“至少三年从事干细胞制剂(或相关产品)制备和质量管理的实践经

验”<sup>[2]</sup>。与企业 QP“本科学历或中级专业技术职称或执业药师资格”<sup>[3]</sup>相比,医疗机构 QP 的资质要求相对严格。作为新兴的医疗行业,从事干细胞临床研究、管理等相关专业人才紧缺<sup>[10]</sup>,参与医疗机构 QP 遴选人才选择较少。具备正高职称医学专业背景的候选人多欠缺从事干细胞制剂制备和质量管理经验,而具备多年从事干细胞制剂生产管理经验的候选人较少具备正高职称。

### 2.2 资质条件模糊

《管理办法》对 QP 准入条件有原则性规定,但“干细胞制剂制备和质量管理的实践经验”,“产品过程控制和检验”,“产品放行有关的培训”<sup>[2]</sup>等核心条件规定并未详细叙述具体要求。QP 资质的模糊,难以有效保证 QP 具备应有的专业知识和经验来履行职责,给干细胞质量管理带来困扰。据中国细胞生物技术协会调查,医疗机构 QP 多采取实验室主任、检验科主任、临床科主任及药剂科主任兼职形式,多数缺乏干细胞质量管理经验。更有外聘专家以及合作制备机构的管理人员兼任,这导致人事关系上不能约束,时间上不能专注于本研究的全流程。

### 2.3 职责不清

QP 的核心内容是独立和权威。《管理办法》规定“质量授权人负责审核干细胞制备批记录”,确保每批干细胞制剂符合研究要求。但医疗机构内 QP 多为兼职,很难设置独立岗位,保持独立性较难,以致 QP 的工作内容时常掣肘。QP 大多行政职务低,权威性不足,决策受多方影响,分管质量管理,放行工作流于形式。多数医疗机构 QP 授权的内容与责任模糊,工作职责流于产品放行,对质量体系的评估、指导、监控并未建立共识和抓手<sup>[11]</sup>。干细胞制剂制备的特殊性,而医疗机构 QP 较少接触或参与细胞制剂制备过程,较难把控产品过程控制和检验,也缺乏与之相应管理体系和规范文件<sup>[12]</sup>。另外,医疗机构负责人对干细胞临床研究与注册类细胞临床试验的区别认识和重视不够,存在干细胞制剂质量问题是“申办方”负责的误区,所以对 QP 的地位、职责认识不到位,也是导致 QP 职责不清的原因。

### 2.4 缺乏继续培训考核制度

临床研究者是临床研究的实施者,但干细胞临床研究的理念多数缺乏,而参与伦理诚信、生物安全和法律法规的培训较少,给干细胞临床研究开展带

来诸多隐患。GMP 规定：“与药品生产、质量有关的所有人员都应当经过培训，培训的内容应当与岗位的要求相适应”<sup>[3]</sup>，但在《管理办法》中仅提及“制定并实施干细胞临床研究人员培训计划，并对培训效果进行监测”<sup>[2]</sup>，对 QP 的培训没有提及。没有规定 QP 培训的责任主体、规定培训的具体内容、具体程序和认定等相应配套措施，导致缺乏有效督促 QP 继续学习以提高自身素质和工作水平的手段，也减少机构对 QP 工作的监督和支持的抓手。

### 3 医疗机构质量受权人实施的对策与实践

#### 3.1 完善法律法规体系，加强干细胞研究机构顶层设计

建议在国家层面上明确地位与要求，如《药品管理法》中明确 QP 的法律地位与责任，有效推进 QP 制度的实施。各省市可颁布详细的规范性文件、配套政策及行业规范等，明确规定 QP 的职责、资质等，使其更具操作性。尽快修订《管理办法》的正式版<sup>[13]</sup>，严格筛选和把关合作干细胞制备机构的资质和技术<sup>[14]</sup>，完善和修整机构 QP 制度。医疗机构根据各自组织架构、场地设置、人员安排制定切实可行的 QP 质控体系。

根据《管理办法》的要求，笔者单位通过设置独立的干细胞临床研究机构，下设机构管理办公室，依托干细胞临床研究学术委员会和伦理委员会，对所有院内开展的干细胞临床研究进行全流程监管，并对机构内 QP 制度的建立、实施与管理进行有效的探索。QP 小组组织和规范干细胞生产质量管理工作，建立和完善干细胞制剂的生产质量保证管理体系，并对该体系进行监控，确保其有效运作。

发掘医疗机构自身优势。针对医疗机构 QP 选择资质高难题，更科学有效地实施 QP 管理制度，不建议兼职形式外请专家，应注重内部挖掘培养人才，寻找细胞制剂研发背景并具有临床转化制备经验的研究者。比如笔者单位设有临床转化研究院，立足于各临床学科发展，注重以临床优势资源引进干细胞基础领域或者临床转化的领军人才。而这无疑为 QP 选择提供了丰富的人才资源，既满足“高级职称”要求又具备“干细胞制剂制备和质量管理经验”。多年实践经验表明，此类 QP 丰富的干细胞制备管理经验，可严格把控第三方制备单位的干细胞产品质量，另一方面隶属医院人事系统，在时间、效率都兼顾的基础上方便有效管理。

建立“质量受权小组”制度。QP 在实施职责

时，较难保持独立与权威，同时个人精力有限，也无暇有效的对干细胞临床研究全流程进行监管，使得 QP 的工作仅流于“产品放行”的形式。为更加高效地监管干细胞临床研究全流程，同时分担 QP 个人的压力，可效仿“学术委员会”多人审查制度，成立“监管小组”，根据专业背景的不同分别监管干细胞临床研究的全流程。笔者单位选择院内有细胞制备、临床转化、临床检验和科研管理背景的 5 位专家成立质量受权小组，共同参与并审核医院开展的干细胞临床研究。小组成员具有深厚的细胞制剂制备、转化与科管经验，对细胞制剂的质量控制具有相对的权威性；同时成员与临床研究项目利益交叉少，更能有效的把控项目的科学性、必要性以及项目本身的风险，保持独立性。

建设“医工交叉”平台。细胞治疗的质量控制涉及到生产制备机构和医疗使用机构两大主体，应当贯穿干细胞采集、制备和使用全过程<sup>[15]</sup>。为加强 QP 对干细胞制备阶段的质控管理，针对 QP 较少参与干细胞制备阶段的难题，设置前期对接企业单位的“医工交叉”平台，通过摸排全国或地区实力强劲的细胞制备企业，QP 可及早地引导临床专家对接合适的制备方。笔者单位依托上海细胞治疗临床转化工程技术研究中心（以下简称“细胞中心”），QP 小组全面参与细胞中心的建设工作，与各制备方密切联系，全流程参与细胞质检标准、出库放行标准以及院内放行检验标准的制定；也积极参与医院干细胞学术委员会及细胞中心技术委员会的学术审查与讨论；严格把关院内放行检验的各个环节以及审核各类检验报告的有效性。

#### 3.2 明晰资质门槛，细化职责

细胞产品药品是高技术、高风险的工作，QP 必须具备系统、具体、高水平的专业知识及丰富的实际工作能力等资质。不仅要明确学历、细胞产品工作时限，课程学习要进一步细化与丰富，明确实践经验和实际工作能力、考核或者评价指标体系。可参考执业药师的管理，管理部门设立清晰的职业准入门槛，通过一系列标准化、规范化考核和评估完善医疗机构 QP 资格。颁发 QP 从业资格证书，进行备案管理。QP 申请人可向医疗机构提出职位意向，机构考核申请人的从业背景、工作经历及专业技能等资质，确保胜任细胞产品质量安全的工作。

其次，细化 QP 职责。为贯彻执行《管理办法》，笔者单位进一步细化 QP 职责，组织和规范干细胞

生产质量管理工作:(1)建立、完善干细胞制剂的质控管理体系。(2)负责物料及成品质量标准与放行、质控文件、工艺验证、关键工艺参数等环节;(3)保证生产与核准工艺一致、确保生产和质控文件齐全、保持质量审计、自检或现场检查、生产记录真实完整。(4)审核产品质检报告、签署放行通知单。(5)负责处理、召回或退回产品。(6)对接上级管理部门。(7)医疗机构内的产品接收、复检、审核、放行等。

### 3.3 继续培训考核制度

持续培训考核,可以提升QP的学习动力和专业水平,满足复杂工作的需要<sup>[16]</sup>。虽然GMP中对QP素质培养有明确规定,但缺乏相应配套措施及方案。QP的概念由欧盟率先提出,并对QP的职责、培养与考核做出相应规定,可参考欧盟对QP进行素质培养和提升。GMP Guidelines附录十六中<sup>[17]</sup>作出明确规定:QP应该及时更新自己的知识储备,丰富工作经验。QP素质培训包括:(1)专业课程。系统的基础学习,使申请人符合申请条件,具备《2001/83/EC指令》对QP的申请资质。(2)培训交流。欧盟QP协会定期举办交流研讨会,方便QP交流遇到的困难及问题,为QP提升素质创造平台。同时建议药品监督管理部门或协会制订和推行QP“行为准则”或“实施指南”,建立诚信记录,加强行业自律<sup>[18]</sup>。

丰富QP培训考核。笔者单位在QP任职期间,定期对其进行药品相关法律法规以及专业知识的培训,保证每年不低于20学时的继续教育时间,以不断提高业务和政策水平。针对国内QP的培训班较少的难题,大力拓展培训渠道,丰富培训方式。“请进来”:利用医院每年固定的国家级继续教育项目“细胞治疗临床研究规范化培训班”,邀请国家或省(市)级卫健委或中国医药生物技术协会的专家同行进行授课。“送出去”:珍惜国内少有的QP培训的机会,与国内同行积极参与学习,如中国医药生物技术协会举办的QP培训班。加强QP自身的学习,注意研读国家药品监督管理局药品审评中心以及各协会发布的技术标准和指导原则,如《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》<sup>[19]</sup>等。

### 3.4 建立QP支撑体系

保护QP利益,建议成立学术性、公益性的非法人社会组织<sup>[12]</sup>,如QP专业委员会,由制备单位QP、医疗机构QP、药品监管人员、细胞临床研究从业者与管理人参加,通过举办QP学术交流活动、研

讨QP管理制度、学习新的法规与指导原则等,起草并发行行业指南与标准,推动QP制度的实施。

## 4 结语

目前,我国干细胞临床研究蓬勃发展,医疗机构作为责任主体承担的责任愈发重要,而QP制度的完善对促进我国细胞临床研究健康发展的重要一环。《药品管理法》明确QP法律地位,《管理办法》明确QP职责,医疗机构应加快制定适合我国干细胞临床研究的QP制度,进一步提高细胞制备的质量安全与干细胞临床研究的规范性,提高我国细胞医疗行业的整体竞争实力。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张吉刚、张铭健:论文撰写;曹佩、赫慧琛:数据整理;张岩、祝延红:研究指导、论文修改;郑兴东、丁雪鹰:论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] King NM, Perrin J. Ethical issues in stem cell research and therapy [J]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(4): 85-91. DOI: 10.1186/srct474.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 干细胞临床研究管理办法(试行)[EB/OL]. (2015-03-27)[2022-05-12]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3582/201503/ad9098ef20ba4162bafc743133e799f6.shtml>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)[EB/OL]. (2015-07-31)[2022-05-12]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3581/201508/15d0dcf66b734f338c31f67477136cef.shtml>.
- [4] 中国医药生物技术协会. 干细胞制剂制备质量管理自律规范[EB/OL]. (2018-04-24)[2022-09-13]. <http://www.cmba.org.cn/common/index.aspx?nodeid=289.htm>.
- [5] 中国细胞生物学学会干细胞生物学分会. 干细胞通用要求[M]. 北京:中国标准出版社, 2017.
- [6] 中国细胞生物学学会. 人胚胎干细胞[M]. 北京:中国标准出版社, 2019.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17)[2022-05-12]. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content\\_1907093.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm).
- [8] 北京市卫生健康委员会. 北京市卫生健康委员会关于印发《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》的通知[EB/OL]. (2018-11-29)[2022-05-12]. [https://wjw.beijing.gov.cn/zwgk/fgwj/wjwfw/201812/t20181203\\_258624.htm](https://wjw.beijing.gov.cn/zwgk/fgwj/wjwfw/201812/t20181203_258624.htm).
- [9] 高建超. 关于我国细胞治疗产业发展现状和监管思路的浅见(下)[J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(4): 289-293. DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2019.04.001.
- [10] 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): 79-83. DOI: 10.3760/cma.j.

issn. 1006-1924. 2020. 01. 017.

[11] 祝艳梅,徐怀伏. 对我国药品质量受权人制度实施有效性的探讨[J]. 上海医药, 2011, 32(7): 360-362. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-1533. 2011. 07. 016.

[12] 黄小慧,黄凯琪,张琪,等. 我国干细胞临床研究管理现状及对策思考[J]. 现代医院管理, 2021, 19(1): 21-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4232. 2021. 01. 006.

[13] 王剑萍,白莉华,马晨光,等. 我国公立医院干细胞临床研究及其相关伦理委员会的现状[J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(1): 22-25. DOI: 10. 12026/j. issn. 1001-8565. 2019. 01. 04.

[14] 程洪艳,昌晓红,刘彩霞,等. 干细胞临床研究及管理的现状与未来[J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 243-249. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-6376. 2021. 02. 002.

[15] 赵庆辉,汤红明,李佳璐,等. 加强干细胞临床研究质量控制的策略探讨[J]. 中华医学科研管理杂志, 2021, 34(5): 393-397.

DOI: 10. 3760/cma. j. cn113565-20210708-00116.

[16] 刘会佳,韩晓亮. 比较制度分析我国药品质量受权人制度[J]. 黑龙江医药, 2014(4): 829-831.

[17] European Commission. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [EB/OL]. (2011-07-02) [2022-09-13]. [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en).

[18] 高鹏来. 关于完善我国药品质量受权人制度的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.

[19] 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]. (2021-02-09) [2022-05-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1936d1c9006ccce2251702221f063b1c>.

(收稿日期: 2021-12-31)

## 《中华医学科研管理杂志》第五届编辑委员会名单

编辑委员:(按汉语拼音字顺排)

丛亚丽	曹也丁	程英升	陈建国	崔文	崔森	方伟岗	冯乐平
傅茂笋	关健	郭敏	黄辉	黄培林	黄文龙	黄国琼	黄小珍
霍霞	敬静	姬郁林	贾毅华	贾文霄	蒋星红	姜春明	姜树强
林旭	梁智	黎小沛	李海燕	罗长坤	梁丹	刘旭	刘岩
刘勇	刘朝中	刘海林	刘铜华	柳琪林	毛军文	欧阳晓晖	潘宣
邵雪梅	宋纯理	孙长凯	孙瑞华	孙跃武	苏景宽	苏同泳	田佳
吴明	吴岩	许正平	徐岩英	王冬	杨竹	杨克虎	余化刚
赵俊	赵一鸣	赵炜明	张勘	张农	张瑛	张建中	张从昕
臧卫东							