

## 深圳市细胞治疗技术协会团体标准

SZTT/SSCT 004-2019

---

### 临床研究用 人外周血来源 NK 细胞制剂规范

Product specification of Natural Killer cell derived from human peripheral blood for  
clinical research

2019 - 01 - 25 发布

2019 - 02 - 01 实施

深圳市细胞治疗技术协会 发布



目 次

引言.....II

前言..... III

1 范围..... 1

2 规范性引用文件..... 1

3 术语和定义..... 1

4 缩略词..... 2

5 主要原材料要求..... 3

6 技术要求..... 4

7 试验方法..... 5

8 检验规则..... 7

9 标志、包装、运输及贮存..... 9

10 风险控制..... 10

附录 A（资料性附录） 临床研究用 人外周血来源 NK 细胞制备知情同意书..... 12

附录 B（资料性附录） 供者健康信息采集表 ..... 13

附录 C（资料性附录） 临床研究用 人外周血来源 NK 细胞制剂检测项目对照表..... 14

附录 D（资料性附录） 临床研究用 人外周血带来源 NK 细胞制剂分期检测项目对照表..... 15

## 前 言

本标准按照GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

本标准由深圳市卫生和计划生育委员会提出并归口。

本标准起草单位：深圳市罗湖区人民医院、深圳市标准技术研究院、深圳市汉科生物工程有限公司、深圳市默赛尔生物医学科技发展有限公司、深圳市赛欧生物科技有限公司、深圳市细胞治疗技术协会、深圳市技术资料开发供应站。

本标准主要起草人：刘韬，刘兵，曾碧静，王梦瑶，MingjieZhang，伍震懿，林磊，薛祯智，郭子宽，张涤平，周美龄，李柱。

本标准为首次发布。

## 引 言

NK细胞(Nature Killer cells)是人体重要的一类淋巴细胞，参与细胞免疫，并可以调节B细胞介导的体液免疫。NK细胞具有强大的抗病毒能力和肿瘤细胞杀伤能力。NK细胞在体内数量较少，主要存在于外周粘膜和外周淋巴结中。因此体外过继性培养NK细胞用于疾病治疗的临床研究具有重大意义。目前国内外尚无统一的NK细胞制剂产品质量控制标准。因此本标准有利于规范NK细胞的产品质量，促进NK细胞治疗技术的发展。



# 临床研究用 人外周血来源 NK 细胞制剂规范

## 1 范围

本标准规定了临床研究用人外周血来源NK细胞制剂（以下简称“产品”）的主要原材料要求，技术要求，试验方法，检验规则，标志、包装、运输及贮存，风险控制。

本标准适用于深圳市临床研究的，人外周血来源NK细胞制剂的质量鉴定及风险控制。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所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（包括所有的修改单）适用于本文件。

YY 0611-2007 一次性使用静脉营养输液袋

WS/T 360-2011 流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群指南

SN/T 2242-2008 自然杀伤细胞活性试验

《中华人民共和国药典》2015版，第三部

《全国临床检验操作规程》第四版

《医疗器械冷链（运输、贮藏）管理指南》

ANSI/ATCC ASN-0002-2011 Authentication of Human Cell Lines:Standardization of STR Profiling

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

### 3.1

**外周血** peripheral blood

指骨髓以外的血液，即被造血器官释放入循环系统参与循环的血液。

### 3.2

**细胞因子** cytokine

细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。通过结合相应受体调节细胞生长、分化和效应。

### 3.3

**自然杀伤细胞** Natural Killer Cell, NK

指直接从骨髓中衍生而来的免疫细胞，具识别靶细胞、杀伤介质等作用，是先天性免疫系统的重要组成部分。

## 3.4

**免疫应答 immune response**

机体对于异己成分或者变异的自体成分做出的防御反应。免疫应答可分为非特异性免疫应答和特异性免疫应答。

## 3.5

**免疫细胞 immune cell**

参与免疫应答或与免疫应答相关的所有细胞，主要包括T细胞、B细胞、NK细胞、单核—巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞等。

## 3.6

**细胞表面标志物 cell surface marker**

细胞膜表面上特异性表达的标志性蛋白或分子。可通过鉴定细胞表型来界定不同功能的细胞。

## 3.7

**体外杀伤能力 cytotoxic activity in vitro**

在体外无菌环境中，将靶细胞与效应细胞共培养一段时间后，检测效应细胞杀伤或使靶细胞凋亡的能力。

## 3.8

**滋养层细胞 feeder layer cell**

在细胞培养中具有抑制细胞分化，支持生长，促进分裂作用的单层贴壁细胞。

## 3.9

**群体倍增时间 population doubling time, PDT**

指细胞在培养条件下生长时其数量倍增所需的时间。

## 4 缩略词

本标准中的缩略词见表1。

表1 缩略词

| 缩写  | 英文全称                         | 名称         |
|-----|------------------------------|------------|
| NK  | Natural Killer cell          | 自然杀伤细胞     |
| PDT | Population Doubling Time     | 群体倍增时间     |
| CD  | Cluster of Differentiation   | 细胞膜表面分化抗原簇 |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus | 人类免疫缺陷病毒   |
| HBV | Viral Hepatitis Type B       | 乙型病毒性肝炎    |

| 缩写   | 英文全称                       | 名称       |
|------|----------------------------|----------|
| HCV  | Viral Hepatitis Type C     | 丙型肝炎病毒   |
| HTLV | Human T-lymphotropic virus | 人类嗜T细胞病毒 |
| EBV  | Epstein-Bar virus          | 疱疹病毒     |
| CMV  | Cytomegalovirus            | 巨细胞病毒    |

5 主要原材料要求

5.1 原料来源

5.1.1 原料应来源于采集时间不超过 8h（2-8℃ 保存）的人外周血，每 50 ml 体积的人外周血中白细胞数量应≥ 3.0×10<sup>6</sup> 个/ml。

5.1.2 原料可通过以下途径获取：

- 自体外周血来源；
- 异体外周血来源（包括脐带血来源）。

5.2 自体外周血来源要求

5.2.1 供者应经过人源性特定病毒（包括 HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、CMV 等）、梅毒螺旋体、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、谷丙转氨酶的项目检查。若供者 HBV、HCV、HTLV、EBV、CMV 检查结果为阳性，且当实验室具有相对应病原体阳性制备/培养区时，则可进行采集，并使供者知情，同时通知接收/制备/质控/医护人员等做好防护措施；当实验室不具有相对应病原体阳性制备/培养区时，不得采集培养。若供者 HIV、梅毒螺旋体检查结果为阳性时，不得采集培养。

5.2.2 应收集原料供者的 ABO 血型、HLA-I 类和 II 类分型资料，以备追溯性查询。

5.2.3 应收集供者详细的既往病史（特别是患有严重传染性疾病）和家族史（有明确遗传性疾病）。

5.3 异体外周血(含脐带血)来源要求

5.3.1 供者应经过检验和筛选，并符合表 2 要求。

表2 供者健康要求

| 项目                                        | 要求   |
|-------------------------------------------|------|
| 人源特定病毒（包括HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、CMV等）、梅毒螺旋体 | 不得检出 |
| 6-磷酸葡萄糖脱氢酶、谷丙转氨酶                          | 合格   |

5.3.2 应收集原料供者的 ABO 血型、HLA-I 类和 II 类分型资料，以备追溯性查询。

5.3.3 应收集供者详细的既往病史（特别是患有严重传染性疾病）和家族史（有明确遗传性疾病）。

5.4 信息管理

原料的来源和获取过程应符合伦理和国家相关的法律法规要求，并有完整的样本信息记录，信息内容包括但不限于以下方面：

- 原料细胞的获取方式和途径信息；
- 相关的临床资料（包括原料供者的一般信息、既往病史、家族史等）、明确的细胞制备及生物学性状信息；
- 原料供者的既往病史和家族史中遗传病（单基因和多基因疾病）信息，如心血管疾病和肿瘤等

的信息应详细采集；

——供者产品制备知情同意书（附录 A）和供者健康信息采集表（附录 B）。

## 6 技术要求

### 6.1 产品构成

产品主要由以下成分构成：

- 人外周血来源 NK 细胞；
- 50mg/ml 的人血白蛋白；
- 0.9%氯化钠注射液或其它临床注射平衡液。

### 6.2 外观要求

产品外观应符合表3要求。

表3 产品外观要求

| 项目   | 自然光下观察要求          |
|------|-------------------|
| 性状   | 乳白色至淡黄色澄明液体       |
| 可见异物 | 无肉眼可见异物（如沉淀、絮状物等） |

### 6.3 功能要求

产品应具有肿瘤杀伤功能。产品应对任何一种肿瘤均具有杀伤作用，尤其是对高抗原表达的癌症肿瘤。按照7.2的方法对产品的肿瘤杀伤功能进行试验，结果应符合以下要求：

- 在 NK 细胞与肿瘤细胞的数量比（以下简称“效靶比”）为 20:1 的条件下，杀伤率 $\geq 40\%$ ；
- 在效靶比为 40:1 的条件下，杀伤率 $\geq 80\%$ 。

### 6.4 性能要求

#### 6.4.1 基本性能

##### 6.4.1.1 细胞形态

NK 细胞是悬浮的圆形细胞。

##### 6.4.1.2 细胞数量

每个使用单位（100ml $\pm$ 5ml）产品中含有的NK细胞数量应 $\geq 5 \times 10^9$ 个。

注：此处细胞数量不是临床使用量，临床使用量应该视临床方案而定。

##### 6.4.1.3 细胞活率

应符合以下要求：

- 产品发放前细胞活率 $\geq 95\%$ ；
- 产品在 2-8℃ 环境下保存 6h 内，或产品在 18-25℃ 环境下保存 4h 内，细胞活率 $\geq 90\%$ 。

##### 6.4.1.4 群体倍增时间

产品的细胞群体倍增时间应大于8h且小于48h。

6.4.1.5 细胞均一度和纯度

6.4.1.5.1 细胞 STR 鉴定

对人类细胞16个基因座进行检测，将检测结果与NCBI或ATCC数据库对比，对比结果应一致。

6.4.1.5.2 细胞表面标志物

产品细胞表面标志物应满足表4要求。

表4 细胞表面标志物要求

| 项目                                   | 要求   |
|--------------------------------------|------|
| CD3 <sup>-</sup> , CD56 <sup>+</sup> | ≥60% |
| CD3 <sup>+</sup> , TCR <sup>+</sup>  | ≤15% |

6.4.2 安全性能

产品的安全性能应符合表5的要求。

表5 安全性能指标要求

| 指标   | 要求                                  |
|------|-------------------------------------|
| 微生物  | 菌和支原体不得检出<br>外源病毒不得检出               |
| 内毒素  | ≤0.5EU/ml                           |
| 异常毒性 | 试验动物无肝肾毒性且不可死亡                      |
| 残留物  | 抗生素不得检出                             |
|      | 外源DNA残留量≤100pg                      |
|      | 产品制备1小时内（加入人白蛋白前）<br>细胞制剂上清中蛋白质不得检出 |
|      | 细胞制剂中磷酸盐不得检出                        |

7 试验方法

7.1 外观检测

7.1.1 性状及颜色用目测法进行检测，应符合 6.2 的要求

7.1.2 可见异物按《中华人民共和国药典》2015 版，第三部，可见异物检查法（通则 0904）进行检测，结果应符合 6.2 的要求。

7.2 功能检测

按SN/T 2242-2008中相关方法对产品的肿瘤杀伤功能进行检测，结果应符合6.3的要求。

7.3 性能检测

7.3.1 基本性能检测

### 7.3.1.1 细胞形态

产品细胞形态在显微镜下检测。应符合6.4.1.1的要求。

### 7.3.1.2 细胞数量

按《全国临床检验操作规程》（第四版）白细胞计数方法进行检测，亦可以使用细胞计数仪进行检查。结果应符合6.4.1.2的要求。

### 7.3.1.3 细胞活率

向细胞悬液中加入0.4%台盼蓝溶液，使台盼蓝终浓度为0.2%或0.04%，在三分钟内按《全国临床检验操作规程》（第四版）白细胞计数方法分别计数活细胞和死细胞，计算细胞活率，结果应符合6.4.1.3的要求。

### 7.3.1.4 群体倍增时间

将NK细胞以5000个/孔（6孔板）的密度接种培养6天，用以下公式计算NK细胞倍增时间：

$$PDT = (\Delta T \times \lg 2) / (\lg N_t - \lg N_0)$$

式中，PDT——群体倍增时间；

$\Delta T$ ——培养时间；

$N_t$ ——t时间后的细胞数；

$N_0$ ——对数生长期理论初始值。

计算结果应符合6.4.1.4的要求。

### 7.3.1.5 细胞均一性和纯度

#### 7.3.1.5.1 细胞STR鉴定

按ANSI/ATCC ASN-0002-2011的相关规程进行检测和结果判定，结果应符合6.4.1.5.1的要求。

#### 7.3.1.5.2 细胞表面标志物

按WS/T 360-2011的相关规程进行检测，结果应符合6.4.1.5.2的要求。

### 7.3.2 安全性能检测

#### 7.3.2.1 微生物检测

##### 7.3.2.1.1 无菌检测

使用以下三种方法中的任一种进行无菌检测，结果应符合6.4.2的要求：

——直接接种法：按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，无菌检查法（通则1101）中相关方法进行检测；

——机器检测：按无菌检测设备要求，将细胞悬液或离心上清液接种至需氧菌培养瓶及厌氧菌培养瓶中，然后通过无菌检测设备（全自动）进行无菌检测；

——平板法：将细胞悬液或离心上清液接种于胰酪大豆胨琼脂平板培养基、沙氏葡萄糖琼脂平板培养基，胰酪大豆胨琼脂平板培养基倒置于30℃-35℃培养箱中培养3-5天，沙氏葡萄糖琼脂平板培养基倒置于20℃-25℃培养箱中培养3-5天，观察平板上的菌落。

#### 7.3.2.1.2 支原体检测

按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，支原体检查法（通则3301）或使用一步恒温法试剂盒进行检测，结果应符合6.4.2的要求。

#### 7.3.2.2 外源病毒因子检测

按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，外源病毒因子检测（通则3302）进行检测，结果应符合6.4.2的规定。

#### 7.3.2.3 内毒素检测

按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，细菌内毒素检查法（通则1143）进行检测，结果应符合6.4.2的要求。

#### 7.3.2.4 异常毒性检测

按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，异常毒性检查法（通则1141）进行检测，结果应符合6.4.2的要求。

#### 7.3.2.5 残留物检测

产品残留物检测方法如下，检测结果应符合6.4.2的要求：

- 抗生素检测：按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，抗生素残留量检查法（通则3408）进行检测；
- 外源DNA检测：按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，外源性DNA残留量测定法（通则3407）进行检测；
- 磷酸盐检测：按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，磷测定法（通则3103）进行检测；
- 蛋白质检测：取加入人血白蛋白之前的产品样本，分离上清，按《中华人民共和国药典》2015版，第三部，蛋白质测定法（通则0731）进行检测。

注：在细胞培养过程中涉及滋养层细胞或添加外源细胞因子的情况下，应提供相应的外源添加物成分表，并对其一一进行残留检测。

### 8 检验规则

#### 8.1 检验分类

产品的检验分为研发阶段检验、生产制备阶段检验、出厂检验和型式检验。

#### 8.2 组批

产品以批为单位进行检验。来源于同一份外周血样，且在相同时间、相同环境下所生产的产品为一个批次。

#### 8.3 抽样

8.3.1 原料为自体来源：每批次按100%比例抽样，抽样体积比为1%。

8.3.2 原料为异体来源：对每个受者每次培养的产品按照体积比1%进行随机抽样检测。

## 8.4 研发阶段检验

8.4.1 研发阶段检验方式为逐批检验，经检验合格，签发合格证后，该产品的制备技术才能用于生产制备临床研究用的细胞制剂。

8.4.2 检验项目参见附录 D。

## 8.5 生产制备阶段检验

8.5.1 生产制备阶段检验为逐批检验，经检验合格，签发合格证后，方可将该批次制备的产品送至出厂检验。

8.5.2 检验项目参见附录 D。

## 8.6 出厂检验

8.6.1 出厂检验为逐批检验，经检验合格，签发合格证（应包含附录 C）后方可出厂。

8.6.2 出厂检验项目参见附录 D。

## 8.7 型式检验

8.7.1 发生下列情况之一时，应进行型式检验：

- 产品定型投产时；
- 停产六个月以上恢复生产时；
- 出厂检验结果与上次型式检验有较大差异时；
- 生产工艺发生重大改变时；
- 国家质量监督机构提出型式检验要求时。

8.7.2 型式检验项目参见附录 D。

## 8.8 判定规则

### 8.8.1 研发阶段检验判定

除安全性检测外，有一项或一项以上不符合标准要求时，可提出复检，若复检结果均符合标准要求时，则判定该研发方案可行。若安全性检测不合格，当检测结果有效时不得复检，则需对研发每一环节进行原因追溯；若检测结果能够证实无效，则可以复检。复检后仍不符合标准要求，则判该研方案不合格，不得用于制备临床研究用产品。

### 8.8.2 生产制备阶段检验判定

除安全性检测外，有一项或一项以上不符合标准要求时，可提出复检，若复检结果均符合标准要求时，则判定该生产方案可行。若安全性检测不合格，当检测结果有效时不得复检，则需对生产过程的每一环节进行原因追溯；若检测结果能够证实无效，则可以复检。复检后仍不符合标准要求，则判该批次产品不合格，不得用于临床研究用。

### 8.8.3 出厂检验判定

除安全性检测外，有一项或一项以上不符合标准要求时，可提出复检，若复检结果均符合标准要求时，则判定该批产品为合格产品。若安全性检测不合格，当检测结果有效时不得复检，直接判断产品不合格，若检测结果能够证实无效，则可以复检。复检后仍不符合标准要求，则判该产品不合格。

#### 8.8.4 型式检验判定

除安全性检测外,有一项或一项以上不符合标准要求时,可从保留样品中或同批产品再次随机加倍抽取样品进行复检,若结果均符合标准要求时,则判定该批产品为合格产品。若仍有一项不符合标准要求时,则判定该批产品为不合格产品。

若安全性检测不合格,当检测结果有效时不得复检,直接判断产品不合格;若检测结果能够证实无效,则可以复检,如复检结果为合格则判断产品合格,如复检结果为不合格时直接判断产品不合格。

### 9 标志、包装、运输及贮存

#### 9.1 标志

9.1.1 应对产品建立一套完整的标志标签编码系统,包括生产全过程中所涉及到的标本接收、制备、储存、检验、发放、运输和使用。

9.1.2 产品的标签内容应包括产品的名称、样本编号、制备日期、体积、储存条件、有效期等,并应带有醒目的“生物危害”、“小心运输”和“轻拿轻放”等提示标志。

#### 9.2 包装

9.2.1 产品应封装在与产品体积相符的医用细胞转移袋,或符合 YY 0611-2007 规定的输液袋。

9.2.2 包装的设计、确效检查、制作及流程应确保产品效用与完整性,并防止发生损害、变质、污染或其他不良影响的产生。

#### 9.3 运输

9.3.1 产品运输至非毗邻的机构应当放在由能抵御内容物泄露、碰撞压力、压力改变、温度改变、戳刺的材料制成的外部容器里进行运输。

9.3.2 运送容器的设计、确效检查、制作及流程应确保产品效用与完整性,并防止发生损害、变质、污染或其他不良影响的产生。

9.3.3 运输人员资质及应用于运输的冷库和冷藏车的要求应高于或等同于《医疗器械冷链(运输、贮藏)管理指南》。

9.3.4 感染性和非感染性产品应放在不同的容器内运输。

9.3.5 细胞运输不应当通过放射性检测装置。如果检查是必须的,容器内容物应当人工检查。

9.3.6 运输条件应该由质检部门的负责人员核准并做记录。

9.3.7 产品的转移和/或运输应当有随同记录,随同记录主要包括:

- 产品名称、制备者姓名;
- 产品发放机构名称、地址、发放人员、日期和时间;
- 产品接收机构名称、地址、预期接收人员、日期和时间;
- 运输或转运机构资质证明;
- 产品运输或转运负责人和接收负责人身份证明及联系方式;
- 授权委托书;
- 运输或转运过程中延误或问题记录;
- 运输容器的密闭性记录。

#### 9.4 贮存

产品的贮存时间(含运输时间)应符合以下要求:

- 在 2-8℃ 的温度下贮存，贮存时间不超过 8 h；
- 在 18-25℃ 的温度下贮存，贮存时间不超过 4 h。

## 10 风险控制

### 10.1 辅料的使用

培养基、培养添加物等辅料应当优先使用具备I类以上体外诊断试剂生产许可证的产品。

### 10.2 标签管理

标签系统应由专人负责，确保每一份标本所使用标签的一致性，避免标签的错误使用。并建立异常标签的召回销毁机制，以确保产品追溯的有效性。

### 10.3 细胞培养外源成份的控制

产品制备过程中所需的外源因子或蛋白酶等原材料，应至少符合以下其中一条要求：

- a) 符合医用级；
- b) 得到监管部门批准；
- c) 其它要求
  - 有足够证据支持此种试剂在特定条件下使用。证据来源可以是医学文献，临床实验报告，检测机构证明等资料；
  - 受者临床机构伦理委员会批准同意；
  - 原材料检测报告中无菌检测，支原体检测，内毒素检测等符合生产要求。

### 10.4 剩余产品及不合格品的处理

10.4.1 应建立剩余产品及不合格品回收制度，包括完整的鉴定、评估、文档、隔离和处理机制。

10.4.2 剩余产品应及时销毁。但有以下任何一种情况，剩余产品可保留或进一步处理，且应符合当地法规和伦理要求：

- 受者或受者法定代理人签署知情同意书，同意生产机构对剩余产品进一步处理；
- 受者需要继续使用剩余产品的书面证明文件并且主管医生批准使用。

10.4.3 不合格品，应根据情况选择以下一种方法处理：

- a) 进行重新加工处理，使产品合格；
- b) 得到受者及主管医生书面同意后销毁；
- c) 批准放行，应满足以下所有条件：
  - 受者具有迫切性临床需求并由临床机构出具书面证明文件；
  - 生产机构须提供不合格产品的具体参数及检测报告给受者主管医生；
  - 主管医生及受者书面同意；
  - 受者或受者法定代理人对不合格品参数及报告书面认可。

### 10.5 留样

10.5.1 产品须进行留样，以备受者出现不良反应或其它状况时，进行原因分析。

10.5.2 产品应留样不少于 4ml，并按以下方式处理：

- 部分留样产品不做处理，（细胞悬液）置于 4℃ 保存至少一个月；
- 部分留样产品离心后留上清液，置于-80℃ 保存至少三个月。

10.5.3 7 天内，若受者出现不良反应或其它状况，需要进行原因调查时，则对留样进行无菌，内毒素，支原体及细胞培养过程中外源性成份进行检测。如无异常，一个月后可对留样样本进行销毁。

附 录 A  
(资料性附录)

## 临床研究用 人外周血来源 NK 细胞制备知情同意书

首席研究员: \_\_\_\_\_

受试者医生: \_\_\_\_\_

请注意: 知情同意书中含有帮助您决定是否参加此科研项目受试的重要信息。请您详细阅读下列知情信息, 如有不明白的部分, 请要求医生或者相关科研人员给予解释。

项目有关声明: 本项目是以当今全世界范围内广泛开展的生物实验技术为基础的医学研究项目。本实验将不涉及伦理或者安全问题。我们邀请您作为志愿受试者, 请您在详细阅读下列知情信息后决定是否参与我们的研究, 如有疑问, 医生将为您作详细解释。

研究目的: 本项目是针对目前医学界尚未解决的部分疾病的基础或临床研究。通过采集相应受试者的外周血。志愿受试者捐出的这些组织细胞将在一定的培养条件下分离出NK细胞, 用来进一步研究志愿受试者所患有的疾病治病机理。

研究中志愿受试者捐献组织的所有权: 志愿受试者捐出的组织在\_\_\_\_\_培养, 培养出的NK细胞的所有权归\_\_\_\_\_所有, 并有可能作为科研材料通过合作或商用形式推广至整个学术界。

志愿受试者参与本研究可能带来的益处: 本项研究, 可以有效的提高体内NK细胞的含量以及受试者外周循环NK细胞的数量, 从而提高受试者的抵抗力和免疫力。对受试者本人可以带来短期或者长期的益处, 但通过对其捐出组织的研究将为更好的探索疾病机理及相应治疗药物的研发提供基础, 可以找出针对相关疾病的新的诊疗方法与预防方法, 为将来更好的治疗目前医学界尚未解决的部分疾病提供可能。

志愿受试者参加本研究可能的风险: 除了在采集志愿受试者血液的过程会使志愿受试者局部有短暂微弱疼痛感外, 本研究不会给志愿受试者带来其他的不适。

志愿受试者参加本研究可能出现的紧急情况说明: 正常情况下, 不会出现紧急情况。

研究的保密性: 将承诺对志愿者的个人信息进行严格保密, 不会向与该科研无关的人或单位透露涉及任何受试者的个人信息。

参与研究的自愿性原则: 志愿受试者拥有自由选择参加和退出的权利, 这个选择不会对正常的诊治产生影响, 更不会带来损失。

同意部分: 我已认真阅读该知情同意书, 关于此项研究医生已向我做了详尽说明并解答了我的相关问题, 我已充分知晓以上内容, 同意参加研究。

(以下为签字部分)

志愿受试者

姓名(正楷): \_\_\_\_\_ 签名: \_\_\_\_\_ 日期: \_\_\_\_\_

我或我的研究人员已向该志愿受试者充分解释和说明了本临床试验的目的、操作过程以及志愿受试者参加该试验可能存在的风险和潜在的利益, 并满意地回答了受试者的所有有关问题。

研究者指定的研究人员 (对志愿受试者进行告知者)

姓名(正楷): \_\_\_\_\_ 签名: \_\_\_\_\_ 日期: \_\_\_\_\_

BB

附 录 B  
(资料性附录)  
供者健康信息采集表

|                      |                                                                                                              |                  |                                                         |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------|
| 采集样本                 |                                                                                                              |                  |                                                         |
| 信息编码                 |                                                                                                              |                  |                                                         |
| 参与者信息                |                                                                                                              |                  |                                                         |
| 姓名                   |                                                                                                              | 年龄/出生日期          |                                                         |
| 国家民族                 |                                                                                                              | 过往疾病             | <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无   |
| 身份证号码                |                                                                                                              | 联系电话             |                                                         |
| 联系地址                 |                                                                                                              | 联系邮箱             |                                                         |
| 法定监护人信息              |                                                                                                              |                  |                                                         |
| 姓名                   |                                                                                                              | 年龄/出生日期          |                                                         |
| 国家民族                 |                                                                                                              | 过往疾病             | <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无   |
| 身份证号码                |                                                                                                              | 联系电话             |                                                         |
| 联系地址                 |                                                                                                              | 联系邮箱             |                                                         |
| 化验结果                 |                                                                                                              |                  |                                                         |
| 血型                   | <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> AB | RH               | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -   |
| 血常规                  | Hb(血红蛋白) g/L; WBC(白细胞) $\times 10^9/L$ ;<br>PLT(血小板) $\times 10^9/L$                                         |                  |                                                         |
| HBsAg(乙 肝 表 面 抗 原)   | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -                                                        | HBcAb(乙肝核心抗体)    | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -   |
| HCV-Ab (丙肝抗体)        | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -                                                        | Anti-HIV(艾滋病抗体)  | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -   |
| ALT (谷丙转氨酶)          | <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常                                                      | AST (谷草转氨酶)      | <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常 |
| CMV-LGM (巨细胞病毒LGM体)  | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -                                                        | 梅毒血清             | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -   |
| HBV-DNA(乙 肝 病 毒 DNA) | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -                                                        | HCV-RNA(丙肝病毒RNA) | <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -   |
| 备注                   |                                                                                                              |                  |                                                         |

附 录 C  
(资料性附录)

临床研究用 人外周血来源 NK 细胞制剂检测项目对照表

|         |                                                                                                                                           |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 样品名称    |                                                                                                                                           |
| 信息编码    |                                                                                                                                           |
| 检测人员    |                                                                                                                                           |
| 原料安全性检查 | <input type="checkbox"/> 供者健康体检表                                                                                                          |
| 产品外观    | <input type="checkbox"/> 产品性状 <input type="checkbox"/> 颜色 <input type="checkbox"/> 可见异物                                                   |
| 生物有效性   | <input type="checkbox"/> 肿瘤细胞杀伤                                                                                                           |
| 基本性能    | <input type="checkbox"/> 细胞数量 <input type="checkbox"/> 细胞活率 <input type="checkbox"/> 细胞形态 <input type="checkbox"/> 群体倍增时间                 |
|         | 细胞均一度和纯度 <input type="checkbox"/> 细胞表面标志物 <input type="checkbox"/> 细胞STR鉴定                                                                |
| 安全性能    | <input type="checkbox"/> 内毒素 <input type="checkbox"/> 异常毒性                                                                                |
|         | 微生物 <input type="checkbox"/> 细菌 <input type="checkbox"/> 真菌 <input type="checkbox"/> 支原体 <input type="checkbox"/> 外源性病毒                   |
|         | 残留物 <input type="checkbox"/> 抗生素 <input type="checkbox"/> 外源DNA残留量<br><br><input type="checkbox"/> 蛋白质残留量 <input type="checkbox"/> 磷酸盐残留量 |
| 复核人员    |                                                                                                                                           |
| 备注      |                                                                                                                                           |

附 录 D  
(资料性附录)

临床研究用 人外周血带来源 NK 细胞制剂分期检测项目对照表

| 检测要求 | 检测项目     |           | 检测要求   |          |      |      |
|------|----------|-----------|--------|----------|------|------|
|      |          |           | 研发阶段检验 | 生产制备阶段检验 | 出厂检验 | 型式检验 |
| 外观要求 | 性状/颜色    |           | 是      | 是        | 是    | 是    |
|      | 可见异物     |           | 是      | 是        | 是    | 是    |
| 功能要求 | 肿瘤杀伤能力检测 |           | 是      | 否        | 否    | 是    |
| 性能检测 | 基本性能检测   | 细胞形态      | 是      | 是        | 是    | 是    |
|      |          | 细胞数量      | 是      | 是        | 是    | 是    |
|      |          | 群体倍增时间    | 是      | 是        | 否    | 是    |
|      |          | 细胞活率      | 是      | 否        | 是    | 是    |
|      |          | 细胞表面标志物检测 | 是      | 否        | 是    | 是    |
|      |          | 细胞 STR 鉴定 | 是      | 否        | 是    | 是    |
|      | 安全性能检测   | 无菌检测      | 是      | 是        | 是    | 是    |
|      |          | 支原体检测     | 是      | 否        | 是    | 是    |
|      |          | 细菌内毒素     | 是      | 否        | 是    | 是    |
|      |          | 异常毒性      | 是      | 否        | 是    | 是    |
|      |          | 残留物       | 是      | 否        | 是    | 是    |