

附件

## 体细胞临床研究工作指引（试行）

为促进医疗机构研究者发起的体细胞临床研究健康发展，加强对医疗机构开展体细胞临床研究工作的指导，依照《中华人民共和国药品管理法》、《医疗机构管理条例》等法律法规的精神，根据国家卫生健康委试点开展的《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（试行）》，参照干细胞临床研究的管理程序和技术要求，结合体细胞临床研究特点，制订本指引。

### 一、适用范围

体细胞临床研究是指利用人自体或异体的成熟/功能分化细胞，经可能改变体细胞特性的体外操作后，如分离、纯化、激活、扩增培养、负载、遗传修饰、冻存和复苏等（不包括单纯分离），作为研究性干预措施回输（或植入）人体，用于疾病治疗的临床研究。本指引适用于由医疗机构的研究者发起的、非药品注册为目的的体细胞临床研究。

体细胞临床研究不同于药物临床试验，其研究的出发点不以上市为目的，而是基于其前期的研究基础开展的一种早期临床探索，用于回答某些科学问题或验证某些科学假设。

虽然体细胞临床研究的成果有可能对进一步的体细胞治疗产品和技术开发提供科学支持，但体细胞临床研究管理不能代替药物临床试验管理。对于以上市为目的的，有同类

产品（针对同一适应症、同一个靶点的同一类型细胞制剂）已获得药物临床试验许可拟开展药物临床试验或者正在开展药物临床试验的体细胞制剂，已按药品申报和纳入药品管理的体细胞制剂的临床试验，以及已进入临床应用的体细胞制剂不适用本指引。

## 二、体细胞临床研究管理程序

医疗机构开展研究者发起的体细胞临床研究应当按要求在国家医学研究登记备案信息系统（以下简称信息系统）提交并上传信息，具体参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》执行。

## 三、体细胞临床研究的要求

### （一）开展体细胞临床研究的医疗机构须具备的条件

1. 开展体细胞临床研究的医疗机构应当具备与干细胞临床研究机构相当的下列条件：

（1）三级甲等医院，具有与所开展体细胞临床研究相应的诊疗科目。

（2）依法经过相关专业药物临床试验机构备案。

（3）属于医药领域全国重点实验室、国家临床医学研究中心依托的医疗机构，或者国家医学中心、转化医学国家重大科技基础设施建设单位，或者曾牵头承担国际多中心体细胞药物临床试验的医疗机构，或者牵头开展细胞药物临床试验并获得对应药品注册证书的医疗机构。

（4）体细胞临床研究需有来源合法，相对稳定、充足的研究经费。

(5) 建立研究用体细胞制剂质量控制和质量授权人制度，具备全面的体细胞临床研究质量管理体系和独立的体细胞临床研究质量保证部门，具有完整的体细胞制剂院内质控和临床研究全过程质量管理及风险控制程序和相关文件（含质量管理手册、临床研究工作程序和标准操作规范等），具有体细胞临床研究审计体系，包括具备资质的内审人员和内审、外审制度。

(6) 体细胞临床研究负责人和制剂质量授权人应当由机构主要负责人正式授权，具有正高级专业技术职称，具有良好的科研信誉。主要研究人员经过药物临床试验质量管理规范（GCP）培训，并获得相应资质。机构应当配置充足的具备资质的人力资源开展相应的体细胞临床研究，制定并实施体细胞临床研究人员培训计划，并对培训效果进行监测。

(7) 具有与所开展体细胞临床研究相适应的、由高水平专家组成的学术委员会和伦理（审查）委员会。

(8) 具有防范体细胞临床研究风险的管理机制和处理不良反应、不良事件的措施。

2. 医疗机构应当明确体细胞临床研究管理责任人和管理部门，并建立相应的管理制度。

3. 机构学术委员会应当由与开展体细胞临床研究相适应的、具有较高学术水平的机构内外专家组成，专业领域应当涵盖临床相关学科、体细胞基础和临床研究、体细胞制备技术、体细胞质量控制、生物医学统计、流行病学等。

已经完成干细胞临床研究备案的机构应当在机构学术

委员会中补充上述相关体细胞领域专家。

4. 机构伦理（审查）委员会及其伦理审查活动，应当符合《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》的要求。

## （二）体细胞临床研究须达到的技术要求

### 1. 基本要求

医疗机构应当按要求提供完整的体细胞临床研究材料，完成机构内立项程序，提供由机构法定代表人签字的说明材料。开展体细胞临床研究应当具备充分的科学依据，并具有稳定、充足的研究经费。医疗机构和研究团队应当具备与所开展研究相适应的资质和能力。

### 2. 体细胞制剂

临床研究使用的体细胞制剂，其制备应当遵循《药品生产质量管理规范》（GMP）的相关基本原则和要求，生产工艺相对稳定且质量可控。对于部分创新性的体细胞概念验证性临床研究，其生产工艺和质量标准可能仍处于发展完善过程中，研究用的体细胞应当至少满足制备工艺路线清晰、制剂无外源因子污染和相关已知风险因素得到良好控制等要求，且有全面的临床研究风险控制措施。

（1）应当建立与研究相适应的供者筛选标准。细胞或组织来自异体时，供者筛查和纳入排除标准应当包括供者既往病史（传染病史）、家族史（遗传病史）和肿瘤史等；传染病筛查及检测至少应当包括 HIV-1/2、HBV、HCV、梅毒螺旋体感染；如采集富含白细胞的样本，还应当进行 HTLV-1/2 及 CMV 的筛查及检测等内容；此外，还需对供者年龄、性别

及一般健康检查有明确要求。如果细胞或组织来自自体，也建议进行传染病筛查，以建立防止细胞制备过程中交叉污染的措施。除此之外，细胞或组织的来源还应当合法合规并符合伦理要求。

(2) 体细胞制剂提供方应当具备与体细胞制剂制备相适应的设施设备和人员，建立符合 GMP 基本原则的体细胞制备质量保证体系。制备车间/实验室各功能区设置合理，各功能区洁净度满足制备工艺需要。洁净度需经有资质的检测机构检测和/或洁净区环境监测，达到 GMP 的相关要求。如为基因修饰的体细胞制剂，同时应当具备与基因修饰载体制备相适应的设施设备、人员和质量保证体系。

(3) 体细胞制剂制备所使用的原材料、辅料、包装材料的质量标准如细胞采集物、培养基、各种添加成分、冻存液、基因修饰/改造用物质、辅料和各种培养用材料等，应当能满足质量控制的要求，如商业来源培养基需由有资质的生产商提供组成成分及相关质量合格证明，滋养层细胞需对细胞来源的供体、细胞建立过程引入外源致病微生物的风险进行相关检测和质量控制等。

(4) 具有从样品采集到细胞分离、扩增、细胞分级库、细胞冻存、细胞复苏、基因修饰、细胞制剂制备等完整、清楚的工艺路线图，并对制备的关键过程建立关键质量控制策略，对关键质量控制点的相关风险因素采取具体可行的质控措施。

如为基因修饰的体细胞制剂，还应当有基因修饰/改造

载体制备的工艺流程图、关键工艺控制点及控制措施。

(5) 体细胞制剂的制备工艺应当有一定的工艺研究数据支持，包括关键添加成份的比较，细胞不同培养或传代工艺研究、基因修饰工艺研究，制剂配方及保存稳定性等。研究者可以根据细胞制剂的特点，结合同类项目的研究经验，选择关键工艺开展研究，结合临床研究的使用方式开展初步的运输和使用稳定性研究，并有代表性批次的数据支持工艺具有一定的稳定性。

(6) 体细胞制剂应当开展质量研究并制定相应的质量标准，质量标准的内容应当包括能体现细胞的常规特性、纯度和杂质、以及安全性和生物学效力等方面的质检指标及标准。体细胞制剂放行标准应当能反映细胞制剂的质量及安全信息的检测内容。质量检测的方法特别是与安全性相关的方法应当采用现行药典检测方法，如为非药典检测方法应当有方法研究及确认数据的支持。

如为基因修饰的体细胞制剂，还需对基因修饰/改造载体的生产工艺和质量工艺开展一定的研究，制定质量标准，或提供研究总结报告，能够在一定程度上反映产品在设计、生产及质量控制上的安全性及质量可控性。

(7) 体细胞制剂原则上需由专业检验机构进行体细胞制剂的质量复核检验，并出具检验报告。如果不能提供或只能提供部分第三方的质量检验报告，需有自行完成的全面质量检验报告，其检测方法应当经过较充分的确认或验证。

(8) 体细胞制剂标签、储存、运输和使用追溯规程可

以保证制剂的质量和全程可追溯。不合格制剂处理、剩余制剂处理措施符合伦理和医疗废弃物处理相关规范。

### 3. 临床前研究

临床研究使用的体细胞制剂需完成必要的临床前研究，或已有临床研究数据支持开展相关临床研究。不同类型和用途的体细胞制剂需要完成的临床前研究要求可能不完全相同，对不同细胞制剂的临床前研究评价遵循具体情况具体分析的原则，一般包括：

#### （1）毒性研究

根据体细胞制剂的适应症和目标人群，依据细胞类型、作用机制以及安全性风险的程度，采用至少一种动物模型，开展相应的毒性研究，给药方案应当最大程度地模拟临床拟用给药方案，给药途径、给药频率和给药期限应当能适当反映临床使用情况。在有充分科学性原理的支持下，有些研究可以与药效、药代等研究进行整合。研究用样品一般应当为与临床研究用制剂具有一致性的人源细胞制剂，对于安全性风险较小的或者有前期人体研究资料的细胞制剂，例如非基因修饰的自体细胞制剂，且因动物模型局限无法外推安全性的情况下，也可以采用动物源性替代细胞，在与细胞来源一致的、免疫系统健全的动物体内进行相关毒性研究，但动物源性细胞的工艺流程、质量属性和质控标准应当与人源细胞制剂一致。毒性研究指标应当包含一般毒性指标，以及基于目标人群特征和细胞特征的毒性指标。

#### （2）制剂安全性研究

制剂安全性研究包括体细胞制剂的局部刺激性（可伴随）和体外溶血研究。制剂安全性研究用样品应当为拟临床研究使用的人源细胞制剂。

### （3）免疫反应研究

针对体细胞制剂的特点，进行相关免疫反应研究，观测细胞或其分泌物的免疫毒性或免疫原性。体细胞制剂的免疫反应研究通常是检测相关细胞因子，对于表达（分泌）外源蛋白的细胞类产品，如果动物模型适合，需要进行相关的免疫反应（免疫毒性/免疫原性）检测。异常免疫反应研究可以整合在药效和/或毒性研究中进行。

### （4）成瘤性和致瘤性/致癌性研究

成瘤性和致瘤性/致癌性研究包括体外研究和动物体内研究，目的是考察细胞产品在体内（外）是否具有潜在的自身形成肿瘤或导致机体细胞形成肿瘤的作用。临床前毒理学中的体外成瘤性研究目前通常采用软琼脂克隆试验，体内研究通常包括皮下给予细胞的成瘤性研究和采用受试物临床拟用给药途径进行的长期致瘤性/致癌性研究。对于风险较小的非基因修饰自体细胞制剂，可在有充分科学判断的前提下减免或者只开展体外成瘤性相关研究。对于有一定风险的基因修饰自体细胞制剂，可视其风险等级，在临床研究前或临床研究进行过程中分阶段提供体外和/或体内成瘤性和致瘤性/致癌性研究数据。长期致瘤性/致癌性试验一般考虑使用免疫缺陷的啮齿类动物模型，需包含最大可行剂量、受试物应当到达拟定的临床治疗部位、且在足够长的试验周期下

进行。

#### （5）药代动力学研究

根据细胞产品本身的特点和作用机制，例如，异体或自体、是否有基因修饰、是否为靶向性作用等，在技术可行的前提下，可以采用至少一种动物种属或模型开展体细胞的药代动力学研究（具体可选择内容参见《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》（试行）以及《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试行）》）。传统的药代动力学研究方法可能不适用于体细胞治疗产品的研究，应当根据研究目的及检测指标的临床价值建立和采用合适的生物分析方法并设计适当的检测指标。实验可以单独开展，也可以伴随毒性或概念验证性研究/药效学研究同步开展。

#### （6）其他安全性研究

依据细胞制剂的特性，对于存在特殊风险的情况还应当开展生殖毒性、遗传毒性等其它安全性临床前评价。对于采用基因修饰/改造的细胞治疗产品，需关注有复制能力的病毒的产生和插入突变，特别是致癌基因的活化等特性带来的安全性风险。

#### （7）药效学研究

包括体外研究和动物模型研究。与适应症相关的体外研究，主要是对体细胞的药效和机理进行概念性验证。动物模型研究采用至少一种动物模型评估体细胞制剂体内药效和治疗机理，对剂量-效应关系、治疗有效性指标和替代生物标记物指标和指标的时效性等开展合理观察；研究用样品应

当与临床研究用制剂具有一致性。

因动物种属、疾病模型构建、动物实验数据外推存在局限性等特殊情况下，可以只完成概念性验证研究。

#### 4. 研究方案

##### (1) 研究选题恰当

研究选题应当有充分的科学依据，适应症选择是针对尚无有效干预措施的、严重威胁生命或严重影响生存质量的疾病，以及未被满足的重大临床需求；研究的科学问题明确、可行。

##### (2) 研究设计合理

研究设计应当与研究目的、研究阶段相适应，研究进度安排合理。有符合研究目标的适应症、以及病例选择和排除标准，受试者纳入排除标准清晰、合理，并能够在研究期间纳入充足的受试者。研究方案应当对干预进行详细描述，包括细胞制剂的细胞类型、剂量、给药途径、间隔和频率、疗程和设定依据等，研究性干预措施应当与研究目的相适应且具有可行性。如需对照组，应当合理设置。临床研究应当包含安全性和有效性等评价指标，主要评价指标恰当，并与研究目的相吻合，疗效评价标准应当包含该疾病领域公认的疗效指标，所有指标的测量描述规范、可行。病例报告表(CRF)内容全面，并与临床研究方案一致。对临床研究数据和细胞样本有质量监督和保存制度，统计分析方案科学完整。

##### (3) 风险可控

开展临床研究前，应当对研究中潜在或可能的风险进行

详细分析和评估，并制定有效的降低风险的控制方案和措施。应当制定退出标准、研究终（中）止标准，并为受试者购买第三方保险。制定完善的不良反应记录要求和严重不良事件报告方法、处理措施，如果受试者在研究过程中出现严重不良事件，应当及时妥善救治受试者，并于 24 小时内报告机构学术、伦理（审查）委员会，必要时需暂停研究。研究是否继续开展的决定须经机构学术和伦理（审查）委员会同意。

## 5. 伦理合规

体细胞临床研究应当通过机构伦理（审查）委员会的审查，符合伦理准则和规范，供者和受试者的权益须得到充分保障。

### （1）审查程序规范

机构伦理（审查）委员会的成员组成应当符合要求，伦理（审查）委员会委员参加审查应当有签到，出席和表决委员人数应当符合伦理审查制度和相关规范的要求，利益冲突管理符合规范。伦理审查批件/意见的内容应当全面，审查意见应当与国家法规或伦理准则保持一致。机构伦理（审查）委员会如对研究有修改建议，研究负责人应当按照意见进行修改；如需修改后重审，应当完成重审并形成重审意见和记录。

### （2）知情同意书内容符合伦理规范

供者知情同意书样稿内容应当涵盖采集的目的、方法、费用、用途、风险、隐私保护和权利等。受试者知情同意书样稿应当对研究背景、目的、方法、费用、赔偿和补偿、潜

在风险、受益、隐私保护和退出机制等有明确说明。知情同意书应当语言通俗、清晰和准确，符合伦理规范。

### （3）受试者和供者保护措施得当

应当充分考虑研究的风险和受益。研究方案和风险控制措施应当能有效保护受试者和供者的安全和权利，保护隐私权和个人信息，受试者选择具有科学的依据且公平，受试者和供者能够在研究的任何阶段自愿退出且自身权益不会受到损害。

## 四、开展体细胞临床研究需要在信息系统上传的材料

### （一）体细胞临床研究机构材料

医疗机构开展体细胞临床研究时应当按照附件一的材料目录提供机构相关材料，并满足以下要求：

（1）机构体细胞临床研究管理主要负责人如果非机构法定代表人，应当获得机构法定代表人的授权。质量授权人为医疗机构内负责研究用体细胞制剂质量管理和院内放行的人员，应当获得机构履职的授权，需重点提供质量授权人从事体细胞制备或产品质量控制相关的工作简历。

（2）有关机构学术委员会和伦理（审查）委员会组成的材料需包括全体委员姓名、性别、职称和专业领域等信息。

（3）体细胞制剂院内管理制度应当包含医疗机构对临床研究用体细胞制剂如何实施质量管理的内容。

（4）医疗机构承担国家和省级体细胞相关研究重大课题相关材料需提供课题名称、承担单位、课题负责人、起止时间和是否结题等信息，并附课题任务批件复印件等。

## (二) 体细胞临床研究相关材料

医疗机构开展体细胞临床研究应当按照附件二的材料目录提供相关材料，并提供机构学术委员会和伦理（审查）委员会的审核意见。如为修改或补充后再次提交，应当提供详细的修改和补充说明，并满足以下要求：

（1）立项说明是体细胞临床研究完成医疗机构内部立项的说明材料，内容应当包括研究是否已经机构立项、对临床研究实施全过程管理的承诺，须由医疗机构法定代表人亲笔签字并加盖机构公章。申报材料诚信承诺书是研究负责人对所报送材料以及相关研究数据的真实性与合规性的诚信承诺，需由研究负责人签字。

（2）临床研究经费情况应当对体细胞临床研究的经费主要来源和预算金额进行说明，并提供相关材料。

（3）研究人员的名单和简历可包括体细胞临床研究、体细胞制剂制备和质量保证和/或质量控制人员。简历包括相关专业教育背景、相关工作经历、相关经验等，体细胞临床研究研究人员应当提供参加药物临床试验 GCP 培训情况。

（4）无论体细胞来源于自体还是异体的组织或细胞，均需提交供者筛选标准和供者知情同意书样稿。供者筛选标准应当根据前期研究结果明确描述供体标准确定的依据及入选条件，包括供者健康状况要求、供者既往病史、个人史、家族史、疫区生活史等筛查以及供者健康指标检测（包括病原体检测等）。供者知情同意书的内容要写明采集方式和用途，对身体可能的伤害及发生伤害后的救护措施、补偿等。

(5) 体细胞制备过程中主要原辅料标准需提供体细胞制剂制备过程中使用的主要原辅材料, 包括细胞采集物、培养基、各种添加成分、冻存液、基因修饰/改造用物质及辅料信息。分别列出原材料清单和辅料清单, 包括来源(包括药监管理部门批准情况和/或研发者或特定制备机构的质量检测记录、放行标准)和质量标准等内容。提供原辅料的质检报告(COA)或检验及放行记录, 特别是生物源性材料的检验及放行记录。如上述成份的生产厂家已获国家监管部门批准临床应用, 可以引用该批件。如上述成份未获批准临床应用, 应当参照国家对相应产品的质控要求, 提供质量标准, 并对每批产品提供详尽的质量检定报告。

(6) 体细胞制剂的制备工艺和工艺稳定性数据需提供体细胞制剂制备场地的总体布局图并注明各关键环节的洁净度级别, 提供制备及质控关键设备清单, 提供制备工艺流程图并标明关键工艺控制点、控制参数及标准。工艺的主要研究及确认或验证资料如细胞培养及收获条件的优化; 添加因子的筛选及浓度优化、基因修饰条件的优化、诱导条件的优化、制剂配方初筛以及具有代表性批次的工艺稳定性考察材料。提供所有质量管理及标准操作规程(SOP)清单。

体细胞质量控制标准和制定依据需提供质量研究的资料、体细胞的制剂质量标准和放行标准, 并说明相关标准制定的依据。

如果为基因修饰的体细胞制剂, 还应当提供基因修饰/改造载体制备的工艺流程图、关键工艺控制点和控制措施,

及其质量标准、关键属性的控制方法和一定的方法确认数据。

(7) 体细胞制备的完整记录需至少提供一批具有代表性批次的体细胞制剂制备的完整制备记录,包括采集、培养、基因修饰、制剂配制、质检、放行及存储等操作的记录和检测报告复印件。如果制备涉及质粒和载体,还需提供质粒和载体的制备和检验记录。

(8) 体细胞制剂原则上需提供委托具备对外提供质量检测服务资质的第三方检验的全面质量检验报告。如果不能提供,需提供自行完成的全面质量检验报告、检测方法和方法确认或验证数据等材料。

(9) 临床前研究报告,包括安全性和有效性评价。体细胞的临床前研究因细胞类型可能存在差异,安全性评价一般包括细胞毒性研究、制剂安全性研究、异常免疫反应研究、致瘤性和成瘤性研究、依据细胞制剂的特性需要开展的其他安全性研究和药代动力学研究;有效性评价包括体外研究和动物模型研究。

临床前研究报告应当有详细的研究数据,所使用的体细胞制剂在细胞类型、制备工艺和质量标准及稳定性方面尽可能与用于临床研究的体细胞制剂一致(如果不一致要说明,并评估其对预测人体反应的影响)。临床前研究报告内容应当包括国内外研究现状、研究用体细胞制剂的基础研究数据总结、有效性及安全性研究资料,并能为临床研究设计和实施方面提供重要指导意义。体细胞制剂临床前研究报告应当注明研究机构,临床前研究负责人、实验目的、实验方法、

数据统计和实验结果等。研究报告需有承担临床前研究的单位公章。已开展体细胞临床研究并取得研究结果的，可一并提供已完成的临床研究报告或论文。临床研究报告需有研究单位公章。

(10) 研究方案应当按要求提供内容。相关的研究设计可以参考国家药品监督管理局药品审评中心发布的相关临床试验指导原则，如《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》、《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行）》、《药物临床试验随机分配指导原则（试行）》等。

(11) 临床研究风险预判和处理措施应当结合具体的临床研究方案对研究的风险进行分析，制定相关方案和实施细则，包括出现风险的处理、购买保险等。

(12) 临床研究进度计划一般需以周为单位记录关键时间点，例如方案完成时间，制剂制备完成时间，第一次给药时间，最后一次给药时间，报告完成时间等。

(13) 机构在提供学术委员会和机构伦理（审查）委员会审查意见时，相关材料应当能体现审核的过程，以阐明相关程序、参会人员 and 专家组成符合相关要求，如提供会议签到表、有专家签名的审查意见和记录，会议签到表应当包含专家姓名、工作单位、职称职务、专业领域等信息。

(14) 利益冲突披露应当说明主要研究者、研究机构和制剂或资金提供方是否与研究开展存在利益冲突，以及对利益冲突的处理措施。

## 五、体细胞临床研究过程管理要求

开展体细胞临床研究须遵循 GCP 的基本原则和相关要求，不得向受试者收取或变相收取体细胞临床研究相关费用。严格按照纳入排除标准招募受试者，客观准确全面介绍临床研究存在的风险和获益。

### **（一）责任主体**

开展体细胞临床研究的医疗机构是体细胞制剂和临床研究质量管理责任主体，对体细胞临床研究负全面责任。医疗机构及其主要责任人，应当切实履行主体责任，负责机构内体细胞临床研究的日常监督管理，对体细胞制剂制备和临床研究全过程进行质量管理和风险管控。

#### **1. 体细胞制剂质量管理**

##### **（1）研究用体细胞制剂由医疗机构制备**

医疗机构应当按照 GMP 的要求建立完整的体细胞制剂制备质量管理体系，配备相应的设施设备和人员，确保研究用的体细胞制剂符合质量标准。

##### **（2）研究用体细胞制剂由合作机构制备**

医疗机构应当在开展临床研究前对合作机构进行现场评估，确保合作机构的体细胞制备质量管理体系符合 GMP 的要求。并建立相应的机制，监督制备机构按照 GMP 要求制备符合质量标准的研究用体细胞制剂。同时，医疗机构需建立机构内研究用体细胞制剂统一管理制度。

#### **2. 临床研究质量管理**

医疗机构应当遵循 GCP 的原则，建立临床研究管理制度，监督研究团队严格按照研究方案开展研究和随访、记

录和分析研究数据，如实报告研究结果，贯彻科研诚信要求。同时，监督研究团队按照研究风险防范预案，及时做好临床研究不良事件和不良反应的记录和处理。医疗机构可以设立独立的数据监察委员会，定期对临床研究的进展、安全性数据和重要的有效性终点进行评估，并向机构和研究者建议是否继续、调整或者停止研究。

医疗机构应当按照机构内外审制度的要求，在临床研究过程中适时开展体细胞临床研究质量和管理的审计，不断提高体细胞临床研究质量和管理水平。

## **(二) 研究报告**

医疗机构应当参照《干细胞临床研究管理办法(试行)》中有关研究报告制度的要求，及时上报临床研究中发生的严重不良事件和不良反应、研究进度和研究结果。

## **(三) 技术核查**

由国家和省级卫生行政管理部门参照《干细胞临床研究管理办法(试行)》开展。

## **六、体细胞临床研究的利益冲突管理**

体细胞临床研究中的利益冲突可能存在于研究机构、研究者和体细胞制剂提供方之间。而利益冲突有可能影响到体细胞临床研究的立项、研究设计和实施、数据分析、结果发表和利用等方面，从而可能对立项、受试者的权益和安全性、以及研究的科学性和可靠性产生不当影响。因此，体细胞临床研究机构应当重视体细胞临床研究利益冲突的管理，建立相应的机制和制度，避免或减轻临床研究受到利益冲突的影

响。

## （一）建立利益冲突审查机制

体细胞临床研究机构应当建立临床研究的利益冲突审查机制，对体细胞临床研究主要研究人员、以及细胞和资金提供方等利益相关方开展利益冲突审查。利益冲突的识别主要通过分析研究的相关参与方是否存在因为其参与可能引起研究工作的偏倚，或引发对研究的客观公正性的怀疑。利益冲突可能与经济利益有关，也可能是非经济的收益。

### 1. 研究者的利益冲突

研究者的利益冲突主要表现为体细胞临床研究的负责人、主要研究人员、可以影响研究设计实施的研究人员等，由于存在与研究相关的个人利益，可能导致其在研究设计、实施、数据分析和结果发表等环节做出不科学、不客观的判断与决策，从而与受试者安全性和研究可靠性产生冲突，例如为加快研究进度，采用违背科学的研究设计或者采用突出细胞有效和安全性的知情同意书，或在临床研究中采取违背研究方案的措施控制研究的进展；为降低研究失败的可能性，影响不良事件和研究结果的报告等。

研究者的利益冲突多数与经济利益有关，如研究者持有细胞技术的专利或制剂提供机构的股份、股票，或在细胞制剂公司担任董事、顾问、领取报酬，或获得过其较大的研究资助等。研究者的利益有时还可能间接存在于其直系亲属包括配偶、子女、父母和兄弟姐妹等，这种情况也应当纳入研究者的利益冲突管理。

## 2. 研究机构的利益冲突

研究机构的利益冲突是指研究机构的利益或是代表该研究机构行使权利的核心管理层人员的利益可能影响临床研究的实施、审查或监督中的专业判断。研究机构的利益冲突有可能是经济的，如研究机构拥有研究产品的知识产权和相关利益、研究机构持有细胞制剂公司股权等。研究机构的利益冲突的表现形式也有可能为非经济的，如研究机构在不具备或满足研究的条件下，为了获得或提升在相关领域的学术地位，鼓励开展相关研究等。此外，对临床研究可以产生重大影响的研究机构核心管理层人员如果存在利益冲突，应当纳入研究机构的利益冲突管理。

## 3. 细胞和资金提供方的利益冲突

在体细胞临床研究中，细胞和资金提供方不可避免地或多或少地参与到临床研究的设计和implement中，如细胞制备、细胞的使用方案和临床研究监查员的聘请等。为获得有利的研究数据，细胞和资金提供方有可能通过参与临床研究设计、采用经济或变相的经济手段，来影响研究者或研究机构的独立性，从而可能使研究产生偏倚，导致利益冲突。

## **(二) 合理管理利益冲突**

研究机构应当加强临床研究利益冲突的审查，采取必要措施如回避和信息披露等，最大限度减少利益冲突对临床研究决策和实施的客观公正性产生不当影响。

### 1. 回避制度

体细胞临床研究机构应当建立临床研究立项审核和研

究回避制度。医疗机构在进行立项审核时，与临床研究存在利益冲突的人员或机构的人员应当回避，必要时可以聘请院外专家进行独立审核。存在利益冲突的人员和机构，不得对审核人员的决策产生不当影响。与临床研究存在除必要的研究经费外的重大经济利益时，如有在提供体细胞制剂的制备机构持股、领取报酬或享有其他权益等情形，相关利益冲突人员原则上不得作为临床研究的负责人或主要研究人员。如果无法回避，应当同时配备与研究无利益冲突的研究人员共同实施研究，并聘请独立的临床研究监查员。

## 2. 信息披露

体细胞临床研究在申报、结题报告和论文发表时，研究人员应当进行利益冲突披露，以便审核人员、管理部门和同行对研究的科学性和可靠性做出判断。

## 附件 1

# 体细胞临床研究机构有关材料

- 一、医疗机构执业许可证书复印件。
- 二、医疗机构等级和药物临床试验机构备案说明材料。
- 三、机构体细胞临床研究组织管理体系（框架图）和各部门职责。
- 四、机构体细胞临床研究管理主要负责人、质量授权人资质，以及相关人员接受培训情况。
- 五、机构学术委员会和伦理（审查）委员会组成及其工作制度和标准操作规范。
- 六、体细胞制剂院内管理和质量授权人制度。
- 七、体细胞临床研究质量管理及风险控制程序和相关文件（含质量管理手册、临床研究工作程序和标准操作规范等）。
- 八、体细胞临床研究审计体系，内审、外审制度，内审人员资质。
- 九、防范体细胞临床研究风险的管理机制和处理不良反应、不良事件的措施。
- 十、医疗机构承担国家和省级细胞相关研究重大课题，以及国家临床医学研究中心，或相关领域的国家医学中心、转化医学国家重大科技基础设施建设单位的说明材料。

## 附件 2

# 体细胞临床研究有关材料

- 一、立项说明和申报材料诚信承诺书。
- 二、概述(包括研究简介、研究用细胞的技术路线介绍)。
- 三、临床研究经费情况。
- 四、研究人员的名单和简历(包括临床研究单位和制剂研制单位), 体细胞临床研究质量管理手册。
- 五、供者筛选标准和供者知情同意书样稿。
- 六、体细胞制备过程中主要原辅料标准。
- 七、体细胞制剂及相关载体的制备工艺, 质量控制标准和制定依据, 以及工艺稳定性数据等。
- 八、体细胞及相关载体制备的完整记录和体细胞制剂质量检验报告。
- 九、体细胞制剂的标签、储存、运输和使用追溯方案。
- 十、不合格和剩余体细胞制剂的处理措施。
- 十一、临床前研究报告, 包括细胞水平和动物实验的安全性和有效性评价。
- 十二、临床研究方案, 应当包括以下内容:
  1. 研究题目;
  2. 研究目的;
  3. 立题依据;
  4. 预期效果;
  5. 研究设计;

6. 受试者纳入、排除标准和分配入组方法;
7. 所需的病例数;
8. 体细胞制剂的使用方式、剂量、时间及疗程, 如需通过特殊手术导入治疗制剂, 应当提供详细操作流程;
9. 中止和终止临床研究的标准;
10. 疗效评定标准;
11. 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施;
12. 病例报告表样稿;
13. 研究结果的统计分析;
14. 随访的计划及实施办法。

十三、临床研究风险预判和处理措施, 包括风险评估报告、控制方案及实施细则等。

十四、临床研究进度计划。

十五、资料记录与保存措施。

十六、受试者知情同意书样稿。

十七、研究者手册。

十八、知识产权相关文件。

十九、利益冲突披露。

二十、研究机构法定代表人同意研究实施的承诺函。