

文章编号 :1004-0374(2009)05-0747-10

· 研究指南 ·

国际干细胞研究学会《干细胞临床转化指南》

王太平^{1,2}, 徐国彤^{1,3}, 周琪^{1,4}, 李凌松^{1,2}, 裴雪涛^{1,5} 翻译整理

(1 中国细胞生物学会干细胞生物学会; 2 北京大学干细胞研究中心, 北京 100191;

3 同济大学医学院干细胞研究中心, 上海 200092; 4 中国科学院动物研究所,

北京 100101; 5 军事医学科学院干细胞研究中心, 北京 100850)

《干细胞临床转化指南》(以下简称《指南》), 概括并讨论了将干细胞的基础研究恰当而负责地应用在临床上治疗患者时所需要科学标准、临床准则、管理规则、伦理以及社会问题。《指南》根据科学、临床和伦理的普遍准则, 为干细胞转化研究参与者、临床科学家及有关的国际机构的管理人员提出了干细胞临床转化研究应遵守的建议。

《指南》适用于涉及人的胚胎干细胞或其他多潜能干细胞、胎儿或组织(成体)干细胞, 以及血液或其他已有医疗服务标准以外的各种干细胞的临床转化研究。《指南》讨论了干细胞临床转化研究的三个主要方面:(1)细胞制备与生产;(2)临床前研究;(3)临床研究。《指南》还讨论了社会公正性问题, 因为这些问题或者与干细胞临床转化研究相关, 或者涉及这类研究和已在临床应用的干细胞基础的治疗。附录中提供了可供科学家、管理机构、政策制定者以及患者参考的详细技术信息以及相关资源信息。

《指南》是由来自 13 个国家的干细胞科学家、临床医生、伦理学家及管理官员组成的“干细胞临床转化工作组”所制定的, 其内容包括引言、关于未经证实的干细胞商业治疗的立场、职业操守与责任、细胞制备与生产、临床前研究、临床研究、干细胞医学创新、社会公正性考量、对《指南》的持续评估与修改、致谢, 以及附录共十一个部分。

1 引言

干细胞研究具有为大量严重疾患和损伤带来新型治疗方法的无限潜力。某些基于干细胞的治疗, 如造血干细胞移植治疗白血病以及上皮干细胞治疗烧伤和角膜疾病, 已有成型的临床标准, 但近年来

干细胞研究的进展已大大拓展了干细胞治疗的应用范围。

与此同时, 媒体对干细胞研究初步结果的广泛报道, 使许多患有目前无法治疗疾病和损伤的患者燃起了新的希望。因此, 参与干细胞新疗法试验研究的工作者, 应该高度警觉患者可能会对试验性治疗抱有不现实的期待。

公众应该了解, 在医学领域, 从初期的试验性治疗发展到成熟的临床应用标准, 往往是一个长期复杂的过程, 要经历许多年的严格临床前及临床试验, 甚至会经历很多挫折与失败。惟有时间和经验的积累才能让医学界接受新的临床治疗方法。

干细胞治疗发展成为标准的医学应用技术, 需要克服下列特别的困难:

——在多数情况下, 干细胞及其衍生物是一种全新产品, 在最终产品的生产过程及其安全性、纯度、稳定性和效能的检测鉴定两个体系的设计和发展中, 都需要有研究者的协助。

——干细胞的自我复制与分化难以控制, 因而实验期长, 并且不可避免地伴有结果复杂多样。

——许多疾病的动物模型并不能准确地反映人的疾病, 而动物的毒性试验结果有时难以用来预测人体的毒性反应。

——将人的细胞植入动物体内的临床转化研究难以完全、准确地预测人的细胞在患者身上可能引起的免疫或其他生物学反应。

——干细胞及其衍生物可能作用于多个靶器官与组织, 因此同时具有好、坏两方面的效应, 最常见的是异常组织和肿瘤形成的风险。因此, 临床前试验的安全性证据最为关键。

收稿日期: 2009-10-16

——移植的细胞有可能在患者体内持续存在很多年，它们的作用有可能不可逆，因此需要对患者进行长期细致的检查与随访。

——干细胞可以从具有不同分子生物学特性的不同年龄、性别及种族捐献者获取。而干细胞捐献程序的标准化以及严格的成体干细胞获取的质量控制体系的建立，才刚开始制定。

以上问题的考虑表明，有必要加强临床研究之前的独立同行审评，以保证研究本身以及知情同意书签署的合理合法性。

2 关于未经证实的干细胞商业治疗的立场

国际干细胞研究学会(International Society for Stem Cell Research, ISSCR)认为应立即应对直接向患者介绍未经证实的干细胞治疗的问题。世界各地大量的诊所正在利用患者的期待心理，在不具备充分的科学依据、缺乏透明度、没有监控机制及对患者利益缺乏保护措施的情况下，向患有严重疾患的患者推销昂贵的所谓新型有效的干细胞疗法。ISSCR 密切关注未经证实的干细胞“治疗”对患者带来的潜在的生理、心理和经济损失，关注普遍缺乏科学透明度，以及缺乏对这些活动参与者的职业约束问题。

未经证实的干细胞治疗特别令人担忧的是，患者被吸引跨国寻求重症或重伤的所谓干细胞“治疗”甚至“治愈”，而这些所谓“治疗”往往超出了标准的医疗实践范围。由于对提供治疗的诊所缺乏完善的管理和监督，跨国寻求医疗服务的患者的利益特别容易受到损害。其中一些地方，甚至缺乏处理医疗事故的法律机制，对国外患者的医疗服务质量缺乏长期连续性的监管。为此，ISSCR 在本标准的附录里提供了一个患者指南，以帮助患者和医生更合理地考虑寻求本地或国外的干细胞治疗。

ISSCR 承认在依靠未经证实的干细胞治疗牟利与正式临床试验之前合理地尝试新型医学疗法之间是有区别的。负责任的临床医生和临床科学家可能会有兴趣在尝试正式的临床试验之前，为部分患者提供创新的医疗服务。在这种情况下，ISSCR 强烈建议有意于此的临床医生和临床科学家遵循《指南》第七部分“干细胞的医学创新”所列出的准则。

此外，ISSCR 谴责任何给大量患者提供临床试验之外的未经证实的干细胞或其直接衍生产品的行为，尤其是收费项目。科学家和临床工作者不应参与这类违背职业操守的活动。医疗服务机构以及研

究机构也不应参与这类活动。存在这类非法治疗的国家的管理者，有责任阻止这类损害患者利益的活动，在必要情况下，关闭违法的诊所或机构，并处罚参与此类活动的临床工作者。

ISSCR 意识到并承认不同的司法管辖体系具有各自的干细胞及其衍生产品的医疗创新管理规则，并强烈建议在制订这些规则时应充分咨询专业的科学家、临床医生及伦理学家。临床医生与临床科学家及其所在机构有责任与义务遵循所在地相关的法律法规。

3 职业操守责任

鉴于干细胞治疗种类的多样性，《指南》无法列出每一种可能的研究方案。因此，评审基于干细胞转化研究方案的研究者、管理者及有关机构成员，应该最大限度地基于自身职业训练来判断如何将《指南》应用于具体的研究方案。下面列出的是ISSCR 干细胞临床转化工作组以建议的方式提出的核心原则。

建议一：从事干细胞及其直接衍生产品的临床前研究和临床试验的机构，应当确保其研究者了解并在实践中遵守本《指南》及其他相关的政策与法规。

所有临床研究都需要有严密的监控机制，而干细胞临床研究的独特问题需要相关专家的专业知识以及严格的科学与伦理评审。例如，可以通过咨询干细胞研究监督委员会(SCROC)来寻求干细胞研究的科学或伦理问题方面的专家意见。

建议二：涉及下列产品的临床研究必须经由各涉及人体研究评审委员会(Human Subject Review Committees)审评并批准：(1)人类胚胎干细胞或者其他多潜能干细胞产品；(2)胎儿或其他成体来源的干细胞的新用途；(3)超出标准医疗常规之外的血液或其他干细胞产品。对干细胞临床方案的评估，必须包括干细胞专业的科学家和伦理专家。ISSCR 并不要求干细胞研究监督委员会进行其单独的评估，而某些干细胞研究监督委员会成员可能已参与涉及人体研究项目评审过程中的咨询了。

考虑到初期干细胞临床研究的新颖性和不可预期性，确保同行审评制度以最严格、最合法的方式进行是至关重要的环节。研究机构的涉及人体研究评审委员会为干细胞产品的临床试验负最终的审核

责任。因此,为尽可能地保证审评过程的科学性,审评过程应该包括各方面的专家,并在尽可能的情况下,与干细胞研究监督委员会(或类似的独立机构)、动物保护与使用委员会、生物安全委员会,以及其他相关的管理机构联合对研究方案进行全方位的审评。在缺乏干细胞专业人员的情况下,ISSCR 将帮助界定合适的专业领域人员以协助有关评审。

除此之外,科学家与临床医生应该服从地方政策,遵守地方、国家与国际的科学研究准则。科学家与临床医生还必须遵从已成为科学研究伦理的国际传统的相关文件中列出的原则。

4 细胞制备与生产

大部分的干细胞及其衍生产品对于科学家和临床医生来说,还属于知之甚少的新人类患者治疗产品。细胞产品的制备与生产,提出了新的潜在的未知挑战。鉴于不同种类的潜在细胞产品的多样性,《指南》强调任何产品的细胞制备与生产都应在慎细、专业、独立的审评与监督之下进行,以最大限度地保证细胞的质量与安全性。所有可能的细胞制备的标准操作程序仍有待于制订。而且,应用于患者之前的细胞的制备也具有独特的制备原则。具体而言,最低限度制备的产品(通常指非分化条件下短期,一般小于48 h的细胞)所需要的特征鉴定与控制程度,低于经过大量体外制备操作的细胞产品。而且,因细胞来源不同(自体与异体)、分化潜能不同(单一或多潜能)、目标用途不同(单一功能或非单一功能)、在患者体内存在时间的差异,以及细胞是否与机体组织或器官整合,细胞制备也应具有各自特殊的标准。

许多国家已经制定了细胞植入患者体内的管理规则(附录2.2)。因为干细胞及其子代具有独特的增殖与再生性,以及使用这种治疗模式的潜在不确定性,对于现有的管理机构来说,干细胞治疗构成了原有管理规则框架所无法预期的独特挑战。下面提出了细胞制备与生产的一般规则的建议。关于细胞的来源、生产、标准化、储存以及监控的技术细节可参见附录3。

4.1 材料来源

从事人干细胞研究的科学家和临床医生必须保证遵照全球公认的科研伦理准则来采集人体的生物材料。用于治疗的细胞的采集须遵守人类血液、组织和器官的采集规则,以及人胚胎干细胞(hESCs)

采集的附加标准。下列建议应予特别考虑:

建议三:异体应用的捐献,捐献者应当得到书面的知情同意书。如可能,应包括下列内容:

(1)细胞和(或)细胞系可能被储存。如果可能,明确储存的时间。

(2)在将来捐献者可能(也可能不)被要求同意所采集的细胞用于新的用途,或者被要求采集新的材料(血液或其他临床样本)或信息。

(3)捐献者将被筛查是否具有传染病和可能的遗传疾病。

(4)所捐献的细胞有可能由研究者进行基因改造。

(5)除具有明确用途的善意捐献之外,捐献不限制细胞移植接受者的选择。

(6)所保留的医疗和相关信息的披露,保护捐献者隐私及为所保留的信息的保密所采取的措施。如果可行,包括捐献者信息将被销毁的日期。

(7)解释可能会做哪些基因分析(如果有),以及如何管理这些基因信息。

(8)说明相关的细胞、细胞系或其他干细胞衍生产品是否具有潜在商业价值,以及相关产业利益及知识产权是否属于从事该项研究的机构。

鉴于各国各地区有不同的法规体系,从捐献者采集组织不一定要要求有“生产质量管理规范”(Good Manufacturing Practice, GMP)认证。但采集过程应始终使用无菌技术,遵循通常的谨慎操作的原则以最大限度减少污染、感染和病原传播的风险。

建议四:如同血液与器官捐献,干细胞捐献者应当接受传染病检测,以及必要的遗传疾病检测。

4.1.1 细胞来源的多样性。化学或重组蛋白产品可以高纯度生产,而生产的细胞或从不同的解剖位置或不同的个体采集、制备的细胞具有突出的生物学多样性问题。在异体治疗情况下,确定单一主细胞来源可以减少这种多变性。而自体治疗的细胞来源比较局限,因此无法进行广泛的质量检测。鉴于研究者普遍缺乏生产、培养和使用的经验,因此干细胞及其衍生物的性质及其潜能的定义仍需在未来研究过程中加以确定。细胞制备的上述独特性催生了下一条建议。

建议五:干细胞产品的研发过程中,必须验证其细胞产品的标记和潜能。

4.1.2 生产过程。现有的医疗产品相关的法规并不

排除一些含有动物成分的细胞产品被用于人的可能,但必须对这类产品进行更多的检验以最大限度地减少动物病原传播以及人体对动物蛋白反应的风险。因此,在细胞生产过程中保存详尽的记录,以便能追溯所有的材料是非常关键的。

建议六:在细胞培养和保存过程中,尽可能地用人源成分或明确的化学成分取代动物源成分,以减少有害的化学或生物学材料以及病源传播的风险。

4.2 生产

特定的细胞种类、组织来源、生产以及使用模式的多样性,使细胞的制备与生产需要采取个体化的方式进行(更详尽的讨论见附录3)。与在体内生存相比,把细胞放在培养液中维持生存一段时间,对细胞具有不同的选择性压力。培养液中的细胞可能老化并积累遗传和表观遗传的改变,以及出现细胞行为的变化。遗憾的是,人们对细胞培养期间的基因稳定性的认识还很初步,对其遗传以及表观遗传的检验方法尚在研发中。

建议七:鉴于现有检测手段的局限性,科学家与管理者必须联手建立细胞培养期间可接受的变化共同参照标准,以保证细胞治疗的质量和安全性,以及研究之间的可比性。

建议八:应当依据特定细胞产品及其用途所带来的风险大小,确定其管理与监控的严格程度。

一旦有合适的细胞材料,需要做的检验包括 mRNA、micro RNA、蛋白表达与活动、增殖率、甲基化与染色体修饰的一般模式,以及逻辑上说如果严格的独立审评要求的情况下,包括完整的基因组测序。确定细胞产品的理想质量控制标准与程序,仍是目前干细胞研究的关键目标之一。

建议九:为促进国际间合作和跨国的干细胞治疗(包括临床试验期间以及成为临床应用标准后),需要就干细胞的捐献、采集、检验、编码、制备、细胞潜能的保持、细胞的储存及运输等环节制定合适的质量管理体系。对经过大量制备操作并将用于临床的干细胞(包括自体或异体),应遵守 GMP 原则与程序,以最大限度减少不合适的细胞产品给患者带来的风险。

建议十:经过基因修复或基因修饰的细胞治疗,

必须同时符合基因治疗与细胞治疗两方面的管理标准与法规。

这些建议并不意味着要取代已有的细胞治疗标准(如骨髓干细胞治疗标准)。但由于管理标准的不断完善,将来的细胞治疗产品可能会受到比现有法规更严格的管理。

4.2.1 细胞库。某些干细胞产品只需最低限度的操作并可以立即应用,而其他着眼于将来使用的干细胞产品则需要长期存储。有两种干细胞库:(1)私人库,细胞取自个体并保存起来为该个体及其指定的家庭成员将来使用;(2)公共库,与血液库模式类似,所采集、制备、保存的细胞将按照匹配的接受者的优先顺序使用。一旦干细胞治疗被证实有效并成为医疗标准,干细胞库的建立将会产生公众效益。干细胞库的构成必须考虑到适度的基因多样性以保证广泛人群的适用性。

4.2.2 建立统一标准。输血与血液类移植治疗的普遍标准正在形成,新的干细胞治疗所涉及的界定捐献者、获取知情同意以及采集材料的标准、制备生产规程、适用的方法以及接受治疗者的选择等也将出现统一的标准。一些非盈利组织已经在提供细胞治疗方面的认证服务。比如,由一些专业组织组成的细胞治疗认证协会(the Alliance for Harmonization of Cellular Therapy Accreditation, AHCTA)正在建立血液干细胞及其前体细胞,包括脐带血的采集与使用标准,其中包括对捐献者的基本检测、捐献者身份号分配、获取组织过程的确认、产品标记系统、产品追踪的要求,以及传代数和临床失效期等内容。其他的如国际干细胞论坛(the International Stem Cell Forum, ISCF)推动的关于人胚胎干细胞的储存、备份以及分析的建议。还有关于收集用于产生人胚胎干细胞系的人类胚胎的基本信息的建议标准。应该建立获取现存不同的人胚胎干细胞以及其他多潜能细胞系的基本信息的模式以及网络注册系统。ISSCR 决心在组织、协调干细胞治疗的标准与规则制定方面充分发挥作用,以尽可能地保证临床前及临床实践标准的统一性。

5 临床前研究

临床前研究的目的包括:(1)提供产品安全性的证据;(2)建立该产品疗效的理论依据。在人体上进行干细胞临床研究之前,必须有令人信服的体外以及(或)动物模型证据支持临床有效的假设。这里的关键性操作原则是,临床前实验在实施前必须经

过严格的独立同行审评及管理监督,以保证临床研究能满足科学和医学的要求和条件。

建议十一:除非同样的细胞已经有获准的、有对照的、结论性的人体实验,细胞治疗须根据必要的临床条件和组织生理学要求,在恰当动物模型上进行充分的临床前研究。这是保证所提出的干细胞临床研究符合伦理要求的必要条件。研究者应当在小动物上建立临床前治疗方案,或在独立同行评审或管理评估要求下建立大动物模型。

对于干细胞应用来说,用动物模型进行临床前检验特别重要,因为干细胞可以通过多重机制起作用,而且在细胞培养条件下的研究很难预测干细胞在动物体内的情况。生理功能的整合与永久的组织重建是干细胞治疗许多疾病的终极目标。动物模型将有助于检测所移植的细胞产品可能具有的副作用。在细胞经过大量体外处理和(或)细胞产品来自多潜能干细胞时,动物模型的检验尤其必要。必须承认,临床前检验,包括动物模型研究所能提供的人的细胞移植在人体上的反应的证据是有限的,因为细胞行为还取决于细胞的环境以及接受者的免疫反应。对临床前数据的独立同行审评必须考虑到这种不确定性。只有在临床前数据具有充分说服力的条件下,才能在严格的、独立的科学与伦理监督之下,谨慎地、渐进性地对适当的患者进行临床试验。

建议十二:由于在临床转化研究中随时可能出现新的、不可预测的安全问题,因此强烈建议临床前研究者与临床研究者建立常规性的交流机制。

5.1 疗效

从干细胞治疗用于组织修复或疾病消除的目的来看,临床前研究应该在恰当的动物模型上,在满足所研究疾病的临床条件和组织生理学意义的前提下,提供所期望的治疗效果的理论证据。采用从模型动物或患者组织分离或培养的细胞进行机制研究,是确定该细胞治疗的生物学基础的合理方法。通过临床前研究模型提供完整的干细胞移植生物学机制,并不构成可以进行人体临床试验的先决条件,尤其是在已通过动物模型证明了治疗某些严重疾患或无法治疗的疾患的效用和安全性的情况下,以及(或)已有同样类型细胞的批准的和结论性的人体试验的情况下。

建议十三:小动物模型应该用于检验野生的和

(或)病态的以及基因校正的干细胞的移植,以评估细胞治疗的形态学和功能上的恢复及组织恢复或修复的生物学机制。小动物模型还应用于检验细胞治疗的剂量和应用途径、获得最佳疗效的受体年龄和疾病的阶段,以及细胞分布、存活和组织整合。

免疫缺陷类啮齿动物在检验人细胞移植的效果、体内植入物情况、分化细胞的稳定性以及癌症风险方面尤其有价值。虽然有明显的局限性,许多小动物(如啮齿动物)疾病模型还是能够可靠地再现人类疾病的许多特征。大动物模型在多个方面比小动物模型能提供更多的信息,例如疾病的复杂性、有效的细胞剂量、反应、移植后的细胞存活,以及组织感染和长期细胞植入物的免疫障碍等。而且,对许多治疗方法而言,大动物模型在评估放大效应、生理学、迁移以及可行性方面更为重要。

建议十四:在小动物模型无法满足所要求的疾病类型,或需要在负重模型研究结构性组织,如骨骼、关节或韧带的情况下,干细胞研究需要采用大动物模型。所选择的大动物模型必须能够提供所要研究的人类疾病和治疗特殊要求的恰当条件。

需要指出的是,小动物具有免疫缺陷的模型可供使用,而大动物则需要配合免疫抑制药物治疗,以保证所移植的人体细胞被动物机体所接受。而这些药物的副作用有可能干扰试验结果的长期评估。

建议十五:非人灵长类动物模型研究应根据其必要性而通过具体个案进行评估。只有在无法通过其他途径获得干细胞及其子代产品的人体试验性治疗信息的情况下,才有必要进行非人灵长类动物试验。所有非人灵长类动物试验都必须在精通动物照顾和动物环境要求的兽医学工作人员的指导下进行。

《赫尔辛基宣言》和《纽伦堡准则》等国际性科学研究伦理准则都强烈建议在临床试验之前进行动物的临床前试验。应该特别指出,疾病动物模型并非临时性的选择,而是用于尝试干细胞的实验性治疗。这些疗法将可以使得大量患有类似疾病或损伤的患者长期受益。负责任的动物研究应当遵循三R原则,即减少(Reduce)数量、细化(Refine)方案、尽可能地使用体外或非动物试验方法替代(Replace)动物。计划使用人的干细胞及其直接衍生

产品进行动物研究的研究者，应当参考 ISSCR 伦理与公共政策委员会提出的相关的伦理考量和 ISSCR 人类胚胎干细胞研究的行为规范。

5.2 毒性检测

人的细胞的生产应当根据第4节细胞的制备与生产所讨论的条件来进行。应当特别关注细胞的成分，包括可能不同类型细胞的混杂，并在必要的情况下采取有效的安全措施控制无限制增殖和非正常分化。

建议十六：用于临床试验的细胞必须首先经过严格的体外毒性检测，并根据所治疗疾病的临床条件和组织生理学进行必要的动物毒性检测。

除造血系统以及网状内皮系统外，目前几乎没有干细胞及其衍生物移植的临床毒性检验。在已知的以及可预见的潜在风险如急性输注毒性、恶性免疫反应、细胞产品的不可预期行为以及成瘤性之外，极有可能存在只有通过尝试才能了解的无法预期的毒性。动物模型可能无法复制所有的人体毒性，因此，必须特别注意干细胞治疗的毒性的临床前研究。本节将界定干细胞及其子代细胞所特有的可能毒性。

体外培养的细胞，尤其是在长期以及压力环境下，可能会变为非整倍体，或发生DNA重组、缺失及其他基因或表观遗传异常，从而可能带来严重病理改变，如癌症。

建议十七：用于患者移植的细胞的标准应当设定为最大限度地减少培养过程带来的细胞异常的风险。

鉴于多能干细胞的特点及其内在的形成畸胎瘤的性质，应当特别关注人胚胎干细胞以及诱导的多能干细胞(iPS)及其分化衍生产品的潜在成瘤性。

建议十八：任何细胞产品都必须经过成瘤性检测，尤其是当细胞经过了大量广泛的体外操作或经过遗传修饰时。检测细胞成瘤性风险的计划必须在该细胞产品获准人的临床应用之前通过独立同行评审。

具有高异常组织形成及成瘤风险的细胞制剂，也许需要设计某种基因修饰的“自杀机制”，使得这些细胞可以用外源性药物杀伤(如将胸苷激酶嵌入细胞，使其对gancyclovir敏感)。应当指出，一旦细胞治疗经过了基因修饰，这些细胞的应用就意味着成为某种基因干预方法，从而接受相应的基因

干预管理法规的监督。这种机制的潜在风险与效益应当有独立的同行评审机构在管理法规监管过程中进行评估。

局部的或全身的细胞输注所导致的副作用可能不同。细胞的局部肌肉或皮下注射产生急性全身副作用的几率较小(除非移植了抗原表达的细胞)，但有可能最终导致供体细胞在局部的破坏。与此相似，局部使用组织工程皮肤植入可能导致植入皮肤的破坏以及连带的组织损伤和炎症，但不大可能带来全身性副作用。另一方面，诸如细胞移植入心脏或大脑等器官，有可能导致所移植器官或其他重要生命构造的损伤，从而危及生命。尤其是当细胞制剂注入与所注入的细胞来源不同的解剖结构中(即非同源功能应用)时，必须严密监测局部或全身毒性的发生。

全身应用的细胞有可能在体内持续存在或扩增，从而带来额外的毒性问题。外源细胞注入宿主细胞的长期后果仍是未知的。由于动物与人的生理不尽相同，临床前研究的动物模型未必能可靠地预测所有的潜在有害反应。特别是动物模型不适合检测细胞治疗的疼痛及其加剧的状况，而许多疾病的治疗均与疼痛有关。

虽然啮齿动物或其他小动物模型是建立干细胞治疗的必要步骤，但这种试验所能揭示的往往只是那些重大的毒性问题。大型哺乳类动物与人的许多关键生理功能的相似性，使得需要至少采用一种大型动物模型来检测新型细胞治疗的毒性。此外，应该考虑长期监测动物以获得细胞治疗延迟效应的信息。

建议十九：细胞培养与动物模型应当用来检测细胞与所使用药物之间的互相作用，包括免疫抑制剂以及其他用来治疗特定疾病的药物。

6 临床研究

如同所有的临床研究，干细胞治疗的临床试验必须遵守国际公认的伦理与临床研究标准，以及对被试个体的保护原则。关键的要求包括管理监督机制、独立于研究者和资助者的同行专家评审、公平公正的受试者选择过程、知情同意，以及患者监督机制。有一些干细胞治疗相关的特别问题值得专门的讨论。

建议二十：干细胞临床研究者应当：

1 与其他研究者及涉及人体研究委员会合作并分享专业知识以评估下列问题：

- (1) 临床试验所用细胞的生物学特性;
 - (2) 这些细胞的制备是否遵守了合适的生产标准;
 - (3) 评估安全性与疗效的动物或其他模型的临床前数据;
 - (4) 任何短期、中期以及长期疗效检测过程中的初步安全性临床数据。
- 2 研究细胞增殖和(或)肿瘤发生、动物源材料的接触、病毒载体的风险,以及可能的未知风险。
 - 3 向被试者明确说明参与干细胞临床试验的潜在好处,因为被试可能有其他可选择的治疗方法;知情同意书必须着重指出细胞治疗的新颖性与试验性。努力减小患者对疗效的潜在的不正确期望。
 - 4 提供研究者、资助者以及相关机构的任何经济与非经济利益冲突信息。
 - 5 监测对被试者的长期健康影响并保护其健康信息的私密性。
 - 6 报告可能的副作用的明确、即时的有效计划。
 - 7 治疗所产生的毒性的临床计划,包括对可能的肿瘤的治疗,以及对研究引起的损害的赔偿计划。
 - 8 必要的保险计划以保证必要的经济或医疗资源用于解决患者参与研究可能出现的纠纷。

6.1 行政监管

行政评审与监管的目的是确保干细胞临床试验的安全性、科学性、设计与执行程序能产生可信的数据、对生物医学研究领域带来价值。

建议二十一:所有涉及干细胞临床应用的研究,无论是政府资助还是私人资助,都必须经由各种涉及人体研究的监督机构的独立评审、批准和持续监管,并配套合适的专业审评以评估干细胞研究及其多种临床应用的独特方案。这一评审与监管过程必须独立于研究者,无论该研究是机构、区域或国家资助的,也无论研究者是否通过合同研究组织(CRO)提供服务。

干细胞临床试验必须具有独立的评审与知情同意程序,以最大限度地减少影响研究设计的利益冲突,最大限度地使研究的目的与患者的利益挂钩,并尽可能地尊重患者参与的自愿性。

干细胞研究项目的独立评审过程涉及多种的机构,如资助机构、同行评审、数据与安全性监委会等。从事干细胞临床试验的研究者必须服从地方以及国家对上述过程的监管。

建议二十二:在尚未建立全国统一监管机构的国家,建议在国家、区域或地方层面发展监管干细胞治疗产品用于临床干预治疗的能力。ISSCR愿意在有关的过程中提供专业咨询。

许多国家的监管批准过程要求研究者提供关于临床试验的明确目标、详细的研究方案、生产过程标准以及毒性信息的书面说明。

6.2 同行评审的标准

6.2.1 同行评审过程的基本要素。评价干细胞治疗的临床方案,特别是使用了新干细胞制品的方案,需要具有独特的专业资质。

建议二十三:干细胞临床试验同行评审需要具有评估下列指标的专长:(1)构成临床试验前提条件的体外或体内临床前研究;(2)实验方案的科学基础、恰当的试验的终点(end-point)设计、统计学考量、特定疾病的被试个体的保护措施。

同行评审还应当评估所建议的干细胞临床研究是否能够改善健康或提供重要的新知识。新的干细胞治疗与现有疗法的费用也是评审考虑的因素。

6.2.2 风险与效益分析。如第5节所讨论的,令人信服的安全性与疗效的临床前证据是进行临床试验的前提条件。

建议二十四:发现并减少风险,明确、客观地说明而不是夸大潜在的疗效。受试者的选择过程也可能影响研究的风险与效益,因而应考虑把风险最小化、结果分析最大化,并尽可能增加受试个体利益和整个社会群体利益。

6.2.3 与现有治疗方法的比较。遗传疾病与获得性疾病在造成功能损害程度及死亡率等方面差别巨大,可选择的治疗方法也有很多不同。这些差异对决定是否采用目前还处于实验性并有潜在风险的新的干细胞治疗具有关键性影响。

建议二十五:一般而言,干细胞治疗应比现有治疗更有临床意义或优于现有治疗。如果某种疾病的现有治疗已经很有效,那么相关疾病的干细胞治疗的风险就应该更小,并且干细胞治疗应体现出独特的优势(比如,更好的功能恢复;一次性细胞注入相比较带有副作用的终身药物治疗;降低长期治疗费用)。如果是比较严重的疾病,尤其目前没有有效治疗方法的可能致残或致死的疾病,选择带有一定风险的试验性干细胞治疗就是合理的。应当采取一切可能的措施最大限度地减少干

细胞治疗的所产生可能副作用。必须保证不用短时的疗效来不恰当地提升患者的期望以推销干细胞治疗。

6.2.4 医疗标准。ISSCR 认识到干细胞治疗是一个国际性的事业，而不同地区的医疗标准具有很大差异。应当充分考虑本地情况，考虑到各种影响医疗质量的地方因素，以选取最优化的医疗方案。ISSCR 强烈反对那些仅对资助研究的国家患者群有利的境外临床试验。在获得批准的前提下，通过当地已有的医疗保健体系或通过临床试验所设立的永久医疗体系，为参与临床试验的当地人口利用所试验的治疗技术创造条件。包括比较性设计的试验，有必要比较干细胞治疗与当地现有最优治疗，并在条件允许的情况下，进行比较结果的随访。

建议二十六：临床研究应当对新的干细胞疗法与当地目前最好的治疗方法进行比较。

6.2.5 公平公正地选择受试者。ISSCR 支持“患者不受经济状况、医疗保险或支付能力影响，均能公平参与设计合理而有效的干细胞治疗”的理念。干细胞临床试验的资助者以及主要研究者有伦理的义务尽可能做出善意的合理的努力，来获取足够的经费，以保证那些合格的但没有能力支付试验性治疗费用的潜在受试者参与临床试验的平等机会。

建议二十七：参与临床干细胞研究的个体或群体应当尽可能地有条件从该项研究的结果中受益。任何群体或个体都不应当被没有合理理由地剥夺参与干细胞临床研究的机会。

6.2.6 自愿知情同意书的标准。充分考虑了特定文化背景的自愿知情同意书是临床研究伦理以及保护受试个体的必要标准。对那些对干细胞的疗效抱有不现实期待的患者，知情同意过程必须明确说明该临床治疗的试验性质和初级性质。临床研究者必须仔细评估参与者是否理解该研究的基本性质，尤其是要理解实验用的细胞是第一次用于人体、动物试验不一定能预测细胞治疗的人体效果、研究的目标可能仅仅是安全性检测、存在未知的风险，以及过去有接受试验的受试者发生过的严重的副作用，甚至死亡的情况。必须使被试者明白参与试验是完全自愿的，试验不属于他们正在享受的医疗服务的必要部分，参与或不参与试验的决定不会影响他们现在享受的临床服务。

建议二十八：高度创新的干细胞临床试验对知情

同意过程带来特别的挑战。

(1)全新的干细胞产品的临床试验需要让患者理解这些产品从未在人身上检验过，而且研究者不确定是否能有预想的作用。

(2)细胞治疗不同于许多药物以及体内移植的医疗设备，有可能终身存在于患者体内并有副作用。应当明确解释可能的细胞移植的不可逆性。

(3)被试应当知道细胞的来源，从而尊重这些来源的价值。

(4)每个临床试验期都应当保证受试者的知情理解。理想的情况下，可用书面或口头的方式来检验受试者对信息的理解。

(5)涉及人体研究委员会应当保证知情同意书准确地描述上述不确定性及潜在的风险，并明确地解释临床研究的实验性质。

考虑到有认知的缺陷患者进行干细胞治疗的潜在价值，应当建立必要的程序以允许授权的患者的代表参与决策过程，并监督潜在受试者的参与过程。重要的是，要保证这些受试者以及他们的状况不被排除在干细胞生物医学研究之外。同时，也应当认识到这些受试者特别易受到伤害，因此需要采取措施引入合格的、知情的保护人或代理人，为受试者做出参与研究的判断并提供额外的保护。

6.3 患者监督与副作用汇报制度

建议二十九：所有的临床研究都必须有安全性和监督过程数据的独立监控计划，并在同行评审委员会要求的情况下，提供累积的更新数据，包括完整的副作用报告和连续性的统计分析。

整个干细胞临床试验过程都需要细致地监督受试者的福利，尊重隐私，被试者有权自由退出试验并不受任何惩罚，因为治疗效果的新信息或被试临床状况有可能在研究过程中发生变化。

建议三十：受试者退出研究的过程应当有序进行并考虑生理与心理的安全。鉴于移植的细胞产品有可能长期存在，而且考虑到干细胞治疗的实验性质，患者可能需要经历长期的健康状况监控，应为此提供额外的安全机制以长期保护患者的隐私。

建议三十一：为科学认识的进步，受试者可能被问及是否同意在发生死亡的情况下进行部分或全身解剖以获取干细胞移植的程度、形态学和功能上的结果。任何关于尸体解剖的要求都必须考虑

文化的与家庭成员的敏感性。

这是一个微妙的话题,但如果不能获得必要的尸体材料,临床试验的信息有可能受到严重的影响,并不利于未来产品及其给药途径方面的修正。

建议三十二:研究者应当帮助收集参加临床试验的受试者的社会-经济背景,参与研究带来的经济补偿水平(如果有),以及任何获益或受伤害的性质和程度。这些数据对于健康服务系统的研究者以及政策制定者是很关键的,可用来改善未来的临床研究、评估这些试验信息的用途,以便为诸如细胞治疗的产品审批,保险赔偿等政策性决策提供信息。

6.4 发表研究结果

无论临床试验的结果如何,建议研究者将其发表,包括副作用,以促进细胞的临床转化研究的透明度,保证有效的并有竞争力的临床干细胞治疗的研究,并用来避免未来的临床试验中的不必要的伤害。

建议三十三:肯定和否定的结果以及治疗的副作用,都应当发表。为保证科学信息的完整,推进最高标准的职业操守,研究者应当在向大众媒体或患者组织或协会推介自己的研究之前,先在专业的科学会议或同行评审的科学杂志上发布其结果。

7 干细胞医学创新

历史上看,许多医学创新在进入临床实践之前并没有经过正式的临床试验。某些创新确实带来了临床医疗服务的显著与长期改善,而另一些创新则无效甚或有害。在一些有限的极端情况下,临床工作者可能有充分的理由在少数严重疾病的患者身上尝试创新的干细胞治疗,这不同于第二节中所讨论的纯商业性提供未经证实的干细胞治疗。

在干细胞及其直接衍生产品的医学创新应用情况下,需要更加警惕这种情况具有的特殊问题。干细胞治疗最可能的目标往往是那些临床医生所面对的最束手无策的疾病。而且,对干细胞研究的广泛兴趣,导致了各种患者群体对未来的干细胞治疗抱有很高的期待值。由于干细胞及其直接衍生产品在科学上的相对新颖性,相比较适应症外(off-label)用药或手术技术改进而言,它们在患者体内的行为会有更大的不可预测性。某些干细胞及其直接衍生产品的医疗尝试,有可能无意地违背医生“不造成损害”的职业伦理道德,带来更多的损害而非受益。

创新性临床医疗措施与临床试验的目的不同。仅仅创新性本身并不构成合格的临床研究。临床研究的目的是产生关于新的细胞、药物或新的手术方式的普遍性知识。很明显,个体患者的福祉不是临床研究的核心目的,个体患者的获益也不是涉及人体研究委员会对临床研究的监督的主要关注点。相反,医疗创新并非以带来普遍性知识为目的,而主要是想对几乎没有可接受的医疗方法的个体患者提供新的、有成功可能的临床治疗。因而,医疗创新的主要目的不同于临床研究,其目的是改善个体患者的病情。

考虑到将细胞注入到不同于该细胞来源的解剖结构所带来的很多不确定性,以及制备与生产细胞产品的各种挑战,ISSCR认为只有在非常特别的情况下,可以接受干细胞及其直接衍生物的医疗创新应用。ISSCR希望下列建议适用于对缺乏有效医疗措施的严重疾病患者进行医疗创新治疗的情况。

建议三十四:临床医生与临床科学家可以考虑为极少数患者提供在常规临床试验之外的、未经证实的干细胞治疗,其前提条件是:

(1)书面治疗方案应包括如下内容:

A. 该医疗措施有可能成功的科学推论,包括这种措施的安全性和效用的理论上的临床前证据;
B. 解释为什么与现存治疗措施相比,应尝试所建议的干细胞治疗;

C. 根据第4节讨论的细胞制备与生产标准,提供所移植的细胞的完整特征分析;

D. 描述细胞使用的途径,包括配伍的药物、制剂、手术措施;

E. 临床追踪和数据收集的计划,以评估细胞治疗的效果和副作用。

(2)书面治疗方案应该通过有资质的、与所提议的治疗没有明显利益关系的专家的同行评审。

(3)临床负责人和管理者支持尝试该种医疗创新,而且所在机构应为创新程序负终极责任。

(4)所有参与医疗创新治疗的工作人员均应具有有效的资质,实施该措施的机构具有合格的设施、同行评审机制,以及临床质量监控体系。

(5)应当获得患者的自愿知情同意。这些患者了解该治疗方法尚未经证实的事实,并明确表明他们理解该治疗所带来的可能损害和利益。

(6)提供处理副作用的方案,包括及时恰当的医疗照顾,并在需要的情况下提供心理支持的服务。

(7)有保险赔偿机制或其他经济或医疗资源用于应对创新治疗过程带来的并发症。

(8)临床医生与临床科学家承诺应用他们对个体患者的了解来推进特定知识的传播。包括：

A. 保证获得系统的、客观的结果；

B. 向科学界提供和交流结果的计划，包括负面的结果和副作用，以便同行审评（如向专业会议投送摘要，或在专业杂志上发表结果）；

C. 在尝试少数患者后及时转向正式的临床试验。

不遵守上述标准，患者的绝望心理便有可能受到利用，公众对干细胞研究的信任就可能受到损害，因而导致合理设计的临床试验被不必要地延缓。许多提供干细胞治疗的人声称他们能提供其他保守医疗所不提供的创新性医疗服务。严格遵照上述标准，便可以判断许多正规临床试验之外的临床治疗所存在的明显缺陷，因此对其声称的医疗创新的合理性提出质疑。

8 社会公正性考量

尽管所有的科学研究都必须考虑社会公正问题，但干细胞临床转化研究具有强调这一问题的特别原因。首先，支持干细胞研究的伦理考量，部分地基于干细胞研究具有促进科学认识、带来疾病的治疗方法或导致疾病的治愈，以及其他与科学知识进步、技术或方法学进展相关的健康收益的潜在价值。因此，政府、机构、研究者和医疗提供者有责任考虑公共利益，特别是保证确实存在所预期的医疗健康效益。其次，干细胞研究可以发展出国际共享的医疗技术。选择何种临床应用方向发展干细胞临床技术，以及如何实现这种发展，需要考虑社会公正问题。

各地应有详尽的本土化的程序，以处理各研究阶段的社会公正问题，并将各有关方面如研究人员、研究机构、公司、研究资助者、评审组织、伦理学家以及政策制定者纳入到本地化程序中。

建议三十五：管理与监督机构（地区性，国家的或国际的）必须在评审过程中明确考虑社会公正问题。所采用的机制包括：(1)在公开讨论、委员会陈述以及监管评审程序中，有社区和患者群体的参与；(2)提供公开讨论伦理问题的机会；(3)由合适的机构来确保社会公正考虑。

研究者不应误导公众对干细胞治疗的期待，并诚实地面对风险、伤害和成功几率等严肃问题。同

样，干细胞研究的反对者也不应当在没有证据的情况下危言耸听。公开讨论必须透明、准确、包容、互动，并具有批评性以及维护公正性。

建议三十六：干细胞研究结果的报告必须基于科学的研究。研究的失败、副作用、缺乏显著的疗效等信息都必须得到诚实地公开。患者群体也必须遵守同样的信息公开标准。

建议三十七：各个政府机构的相关政策决定应当有公众的参与。这种参与应该是开放的、互动的。

建议三十八：ISSCR 寻求社会福祉的最大化，并据此提出下列考虑：

(1)建立遗传多样性来源的干细胞收集。

(2)研究者和研究机构之间的合作应当最大程度保证各方作用的公平，提升合作的能力和社会效益。

(3)资源的公平共享非常重要。共享取决于所有利益相关者认同的公平的财务规则和商业模式，包括患者、医疗提供者、付费方、公司和政府。因此，应该鼓励：

A. 利益相关方的公开讨论，以确认和评估各种可能的模式和条件；

B. 建立并评估知识产权、执照、产品开发以及政府资助的替代模式，以促进干细胞诊断与治疗技术的公正、广泛地共享。

建议三十九：在干细胞治疗带来显著的疗效的前提下，作为理想的伦理目标，商业公司在其财务能力范围内，应当为资源匮乏的国家的居民提供相对廉价的治疗产品和方法，否则这些人群将完全被排除在干细胞治疗的效益之外。学术机构或其他拥有干细胞治疗和诊断技术执照的机构也应当在其知识产权体系内加入上述考虑。

ISSCR 将会继续在政策制定者、公众以及研究界的对话中发挥领导作用，以建立有关干细胞研究的社会公正性的专门准则。

9 对《指南》的持续评估和修改

建议四十：在必要的情况下，将对上述标准进行评估以及修正，以适应新的科学进展，以应对特定的临床转化研究的问题。

10 致谢(略)

11 附录(略)