组织干细胞治疗新技术

临床研究备案指引

（第2版）

2026年11月

目 录

1 前言 1

2 适用范围 1

3 总体考虑 1

4 机构与人员条件 2

4.1 临床研究发起机构 2

4.2 临床研究机构 2

4.3 研究者及研究团队 3

5 受试物制备和质量控制 3

5.1 一般原则 3

5.2 场所、设施设备和人员要求 3

5.3 供者要求 4

5.4 原辅材料要求 4

5.5 受试物制备 5

5.5.1 采集与运输 5

5.5.2 分离与富集 5

5.5.3 培养扩增 5

5.5.4 细胞库管理 6

5.5.5 基因修饰 6

5.5.6 体外调控工艺 6

5.5.7 纯化和杂质去除工艺 7

5.5.8 受试物工艺及其他 7

5.5.9 工艺稳定性 7

5.6 质量研究 7

5.6.1 细胞库的质量检定 7

5.6.2 细胞受试物的质量检定 9

5.6.3 基因修饰细胞的总体考量 11

5.7 分析方法 11

5.8 稳定性研究 11

5.9 质量检验及复核检验 11

6 非临床研究 12

6.1 一般要求 12

6.2 安全性评价 13
6.2.1 一般毒理学 13
6.2.2 免疫原性和免疫毒性 13
6.2.3 成瘤性与致瘤性 13
6.2.4 安全药理 14
6.2.5 其他 14
6.3 有效性评价 14
6.4 代谢动力学与生物分布 15
7 临床研究 15
7.1 一般要求 15
7.2 研究设计 15
7.2.1 适应症和受试者选择 15
7.2.2 干预策略 16
7.2.3 对照和设盲 16
7.2.4 研究目标和终点设计 16
7.3 随访要求 17
7.4 生物样本采集 17
7.5 研究实施 17
7.5.1 风险与安全管理 17
7.5.2 实施过程的要求 17
7.5.3 暂停和终止 18
7.6 研究总结 18
7.7 长期随访 18
8 学术审查与伦理审查 19
8.1 一般要求 19
8.2 学术审查 19
8.2.1 学术委员会 19
8.2.2 学术审查重点 20
8.3 伦理审查 20
8.3.1 一般要求 20
8.3.2 特殊要求 20

1 前言

近年来，组织干细胞治疗新技术发展迅速，已在神经退行性、心脏、骨关节疾病及组织修复等领域展现出应用前景。为规范该技术临床研究，促进其进步和创新，保障医疗质量安全，维护人的尊严和健康，根据《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国基本医疗卫生与健康促进法》《医疗机构管理条例》《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》等，制定本指引。本指引系基于当前组织干细胞治疗新技术研究阶段和发展情况而制定，将根据科学发展、技术进步以及行业意见建议，适时修订并动态调整适用范围与具体要求。

2 适用范围

本指引适用于在我国境内开展的非以药品注册为目的的组织干细胞治疗新技术临床研究，旨在为生物医学新技术的临床研究备案提供通用性技术指导，涵盖受试物制备和质量控制、非临床研究、临床研究、伦理合规等关键环节，指导研究者科学、规范开展研究，保障受试者权益，推动该技术的进步与创新。

本指引所指的组织干细胞治疗新技术，是指利用人自体或异体特定组织的成体干细胞，通过体外细胞水平或基因水平的操作后，将其作为干预措施回输或植入人体的一种新技术。

3 总体考虑

开展组织干细胞治疗新技术临床研究应当符合法律法规和伦理要求，建立在充分的科学依据基础上，进行全面的科学文献总结，经严格的受试物质量控制与充分的非临床研究验证其安全性、有效性后，方可开展临床研究。

组织干细胞受试物制备机构应遵循质量源于设计的原则，具备满足《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice，GMP）要求的设施设备和人员，建立并执行一套覆盖全流程的质量管理体系。用于非临床研究的受试物应可代表临床拟用受试物的质量和安全性，制备规模应足以支持相关研究的开展。

非临床研究应明确与安全性和有效性相关的关键监测指标，开展必要的体内外试验，进行系统性的获益-风险评估，并为临床研究的起始剂量选择、干预途径、干预频次、安全监测要点及风险处置策略提供科学依据。研究设计应整体合理、方法可行，确保所得数据真实、充分且具有临床相关性。

临床研究应结合组织干细胞治疗新技术的作用特点及潜在中长期效应，包括持续免疫调节、功能替代、组织修复等，设计科学、严谨、可操作的研究方案。合理选择研究类型、受试者人群、干预方式和剂量方案，明确研究终点，并重点关注安全性监测与风险控制措施的可执行性。研究全过程应明确受试物的接收、储存、干预、样本采集、不良事件监测、应急处置及随访管理等操作流程和责任分工，确保研究数据真实、准确、完整、可追溯。

4 机构与人员条件

4.1 临床研究发起机构

临床研究发起机构应当是在我国境内依法成立的法人，确保拟开展临床研究的组织干细胞治疗新技术已经非临床研究证明安全、有效。

4.2 临床研究机构

实施组织干细胞治疗新技术临床研究的机构应当具备下列条件：

（1）是三级甲等医疗机构。

（2）有符合要求的临床研究学术委员会和伦理委员会。学术委员会负责审查临床研究的科学性和必要性。伦理委员会负责审查研究的伦理合规性。

（3）有与拟开展组织干细胞治疗新技术临床研究相适应的场地、设备、设施、临床诊疗科目、重症监护单元及多学科协作团队；具备专门负责生物医学新技术的临床研究管理部门，做好临床研究项目全覆盖、全流程闭环监管。具备临床研究管理信息系统，确保临床研究数据的真实性、完整性、可追溯性。

（4）有保障临床研究质量安全、符合伦理原则以及保护受试者合法权益的管理制度，应建立风险防控与不良事件应急处理机制；应建立并明确临床研究项目管理、数据管理、信息安全管理和质量管理的相关制度，包括但不限于组织架构、岗位职责、标准操作规程（Standard Operating Procedure，SOP）、质量控制与评估制度等，并与本机构药物临床试验质量管理体系相衔接；具有临床研究全过程质量管理和风险控制的程序及相关文件；具有临床研究审计体系，包括具备资质的内审人员和内审、外审制度。

（5）建立组织干细胞治疗新技术质量控制和质量受权人制度，质量受权人是在临床研究机构中独立行使受试物放行权的关键人员，负责受试物每一批次放行审核，对放行受试物质量承担主要责任。质量受权人应具备高级职称及医学相关专业背景，并具备细胞治疗研究、开发或质量控制的相关经验，由机构主要负责人正式授权，负责根据发起机构提供的质量资料，结合临床研究机构在受试物接收、储存环节的复检与评估结果，作出是否放行的决定。质量受权人应尽可能全面的参与生物医学新技术全过程的质量管理工作，包括但不限于在项目启动前参与立项资料的审查、学术审查、GMP 现场评估，项目启动后参与项目定期内审、变更评估等。

（6）有稳定、充足的研究经费。

（7）开展多中心临床研究时，应明确主要临床研究机构和参与机构的职责分工及协同机制。主要临床研究机构除满足上述各项条件外，原则上宜为相关疾病领域国家医学中心、国家临床医学研究中心、全国重点实验室、国家临床重点专科其中之一的依托单位。

4.3 研究者及研究团队

临床研究机构应当确定组织干细胞治疗新技术临床研究项目负责人。项目负责人应当具备执业医师资格和高级职称，具有良好的职业道德、科研信誉和临床技术水平，具备拟开展组织干细胞治疗新技术临床研究所需的专业知识、经验和能力，并以临床研究机构为主要执业机构。

参与该技术临床研究的人员应当具备相应的资格、专业知识、经验和能力。主要研究人员经过药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）培训并取得合格证书。对于复杂或高风险的特殊操作，必须明确操作医生的专业资质与相关经验。研究团队应包含具有该技术临床研究经验并经过相关培训的流行病与卫生统计学、数据管理、项目管理与质量管理等专业人员，以满足临床研究项目在方法学支持、风险管理与质量控制方面的需要。

5 受试物制备和质量控制

5.1 一般原则

组织干细胞治疗新技术受试物制备应具备满足制备需求的场所、设施、设备及人员条件，受试物来源合规且质量可控，原材料、辅料及其他物料应符合人体使用要求，制备工艺路线清晰，工艺相对稳定且质量可控。应对细胞受试物制备的全过程开展风险评估，建立全面的质量控制策略，进行系统性质量研究，建立科学合理的质量标准。

应根据受试物特点与临床研究阶段，采取相适应的质量管理措施，确保在含量、杂质、纯度、效价、安全等方面满足临床研究用药的基本要求。需识别并评估可能影响受试者安全性与研究结果可靠性的风险，并采取相应控制措施。发生工艺或质量标准变更时，制备方应充分评估其对关键质量属性、安全性与有效性的影响，必要时开展补充研究。

临床研究机构自行制备受试物者，应提供制备人员资质、场所、设备设施与质量体系的评估报告。由外部合作方提供受试物者，临床研究机构原则上应在研究启动前对其资质、设施条件与质量体系进行评估；同时通过书面协议，明确各方在质量控制、不良事件处理及受试物溯源等环节中的责任。

5.2 场所、设施设备和人员要求

受试物制备机构应具备与组织干细胞治疗受试物制备要求相匹配的场所、设施、设备及人员条件，建立符合 GMP 相关要求的质量保证体系。

制备车间及实验室功能区设置合理，各功能区洁净度级别应满足制备工艺要求，并保证日常规范运行与维护。洁净区需进行日常环境监测，并定期经有资质的检测机构检测，符合 GMP 相关规定。

受试物制备机构应配备数量充足、并具备相应资质的管理人员和操作人员，明确各部门及各岗位的职责。所有从事受试物制备和质量控制相关的人员，应定期接受 GMP、生物安

全、岗位技能及相关法规等培训，并完整留存培训记录。

制备过程需做好生产人员的安全防护和环境安全控制。严格控制不同受试物之间的交叉污染和同一受试物批次间的残留污染。基于环境和生物安全评估制定原材料、中间产物及受试物的废弃程序，避免活性物质在环境中扩散。

5.3 供者要求

应制定与研究目的相适应的供者筛查及资格认定标准，筛查内容应涵盖供者一般信息（年龄、性别等）、既往病史、家族史、疫区旅居史、病原微生物等。病原微生物感染筛查至少应包括人类免疫缺陷病毒（Human Immunodeficiency Virus，HIV）-1/2、乙型肝炎病毒（Hepatitis B Virus, HBV）、丙型肝炎病毒 (Hepatitis C Virus, HCV) 和梅毒螺旋体 (Treponema Pallidum，TP）。如采集富含白细胞的样本，还需增加人类嗜 T 细胞病毒（Human T-lymphotropic Virus，HTLV）-1/2、巨细胞病毒（Cytomegalovirus，CMV）及 EB 病毒（Epstein-Barr Virus，EBV）的感染筛查。同时，可根据特定细胞类型及研究目标，相应增加血型、组织相容性抗原分型等筛查项目。

病原微生物感染筛查应首选经国家药品监督管理局批准的血源筛查试剂盒，感染筛查合格的供者样本方可进入细胞制备阶段。对于使用既往冷冻保存或事后捐赠的组织或细胞，可结合供者既往临床检测结果及病史，综合评估其病原体感染风险并采取相应的控制措施。筛查时需评估因大量输液导致血浆稀释对检测结果可能产生的影响。经筛查不合格的供者，其组织或细胞不得用于受试物的制备。

对于自体来源的组织或细胞，供者筛查及入选标准可根据受试物特性、来源组织类型及临床适应症进行适当调整（如放宽某些传染病的排除要求），但需评估制备过程等环节是否会增加供者作为传染源导致病原体传播的风险，并说明为防止病毒或其他外源性因子传播给自体受者以外人员所采取的预防措施。

5.4 原辅材料要求

受试物制备所用的原材料、辅料及直接接触的包装材料，应参照现行版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）有关规定开展风险评估并制定质量标准。优先使用药用级材料；使用非药用级材料时，应根据风险分级原则制定科学合理的质量控制标准（如无菌、内毒素及杂质残留等指标），并开展风险评估。若有低风险材料，原则上不得使用高风险材料；确需使用高风险材料的，应提供合理的使用依据。

应避免使用抗生素，确需使用时，应充分评估其使用的合理性、使用阶段、种类及浓度，并应检测最终受试物中抗生素残留量，规定残留量限值。在细胞培养过程中不得使用青霉素等β-内酰胺类抗生素。

应避免使用动物源性材料，如牛血清、小鼠成纤维细胞、基质胶等，以降低免疫原性及

外源病毒、支原体污染风险；确需使用时，建议相关材料在符合 GMP 要求下制备，使用前须开展病原体筛查与质量检验。严禁使用疫区来源的动物血清。

若使用供者以外的人源细胞或组织，应确保其来源可追溯，并建立外源微生物风险评估及质控标准。建议尽量避免使用滋养层细胞；确需使用时，需对细胞来源、制备过程中外源致病微生物风险及滋养层细胞增殖能力进行检测与质控；建议建立滋养层细胞库并经全面检定合格后使用。

商业来源培养基应由具备相应资质的供应商提供质量合格证明文件。

若细胞制备过程中使用基因修饰系统，应根据其类型和特征选择合适方法进行质量控制，通常包括鉴别、结构特征、理化特性、微生物安全性、杂质、纯度及活性等项目。

5.5 受试物制备

5.5.1 采集与运输

组织或细胞的采集过程必须严格执行无菌操作，严防不同供者样本之间的交叉污染。运输过程须确保无菌状态，运输保护液应完全浸没供者样本，以维持细胞活性并防止干燥。如确需在运输保护液中添加抗生素，应建立有效的抗生素去除工艺（如多次离心洗涤等），并符合质量标准规定。

5.5.2 分离与富集

应建立起始组织或细胞的接收标准。分离工艺研究应尽可能采用具有代表性的供者材料（健康供者或患者来源），并根据细胞类型选择适宜的分离与富集方法（如机械分离、酶解消化、流式分选等），在保障分离效率的同时维持细胞活性与功能。操作过程应做到安全可控，兼顾细胞活力维持与人员防护；需严格控制关键工艺参数；各步骤操作均应详细记录，实现工艺全程可追溯。对于拟用于异体治疗的细胞，还应检测并保存主要人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）相关信息。

5.5.3 培养扩增

培养扩增工艺应在既定培养体系、培养方式及培养周期内，稳定获得符合预期的目标细胞群，严防细胞因过度扩增出现衰老、表型异常或基因组不稳定等风险。需明确细胞体外培养的关键工艺参数，确立体外最大扩增上限，避免因过度扩增导致细胞功能异常。建议优先采用自动化、封闭化培养设备与体系，以最大限度降低微生物污染及外源因子引入风险。培养过程中应定期观察并监测细胞生长状态与形态变化，及时调整培养条件，确保细胞生物学特性稳定。

应建立完善的过程监测机制，实时跟踪细胞生长状态、形态变化及关键标志物表达情况，并结合工艺研究数据明确关键工艺参数的控制标准，确保培养过程可重复、可追溯，保障细

胞质量的稳定性与一致性。

5.5.4 细胞库管理

细胞库有助于提高组织干细胞受试物的批间一致性与稳定性，建议建立细胞库用于组织干细胞受试物的制备，具体建库层级、规模、建库频率可结合细胞类型、制备模式及临床应用场景合理设定，并建立相应的细胞库管理体系。

细胞库应建立唯一性标识，防止细胞混淆，确保全程可追溯。

细胞库内的细胞应密封贮存于气相液氮中，以最大限度降低污染风险。需基于冻存稳定性研究数据，明确细胞复苏后的活率标准。细胞库建成后，须经全面检定合格方可投入使用。如不建立细胞库，应说明其合理性，并通过起始原材料留样、关键中间体留样、传代/培养上限控制、过程监测和受试物放行检验等措施，确保工艺具有可追溯性、稳定性和风险可控性。

5.5.5 基因修饰

如工艺中采用基因编辑或其他基因修饰系统对组织干细胞进行基因修饰，应进行相关的细胞功能研究，并充分评估引入的安全性风险。鉴于基因修饰系统类别多样，涵盖慢病毒、γ-逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、仙台病毒等病毒载体，以及 DNA、RNA、蛋白质及蛋白-RNA 复合物等非病毒系统，且各类系统在转导/转染效率、基因组整合特征及脱靶效应方面存在显著差异，建议根据预期修饰目的采用合适的基因修饰技术，以提高递送和修饰效率、降低基因修饰和复制型病毒风险，并在质量中做严格的控制。

应根据基因修饰工艺所处阶段与潜在风险特征，建立相应的控制策略。若在建库前进行基因修饰，应基于风险评估，至少对细胞库及传代稳定性实施系统性质量评价，必要时可将评价范围延伸至受试物终产品；若修饰于建库后各批次诱导分化过程中进行，则需确保每批次所用基因修饰系统质量可控，并对最终的细胞受试物开展全面质量研究。

5.5.6 体外调控工艺

对于需进行进一步分化、功能激活或预处理的组织干细胞受试物，相关操作应能稳定赋予或增强细胞的预期治疗功能，防止功能赋予不完全及不可接受的安全性风险引入。

工艺研究应系统评估，包括诱导、激活、抑制及调控等工艺所用试剂的合理性及安全性，调控工艺参数研究以及对细胞分化方向、表型特征、组成、功能状态及安全性的影响。制备过程中应在适当工艺节点对细胞组成、关键标志物表达、功能指标及非目标分化情况进行监测。应基于研究结果建立必要的过程控制要求，并可根据工艺特点在相应阶段设置中间控制标准，以支持工艺可持续性及稳定性。

对于工艺步骤较多、制备周期较长，或伴随显著细胞扩增的制备工艺，应结合产品特性与工艺风险，建立中间品库，以保障工艺稳定性及受试物质量一致性。

5.5.7 纯化和杂质去除工艺

对于采用纯化及杂质去除工艺的细胞受试物，工艺开发与表征研究应以提高目标细胞纯度、降低非目标细胞比例及有效清除工艺相关杂质为核心目的。应重点考察各纯化步骤及其关键工艺参数对纯化效率、细胞收率、活性维持及功能状态的影响，并强化对中间品各组分的分析鉴定。应尽可能明确非目标细胞、分化或基因修饰不完全细胞、功能异常细胞及其他杂质的性质、来源与潜在安全风险，为质量控制策略的制定提供依据。

采用磁珠分选、流式分选、免疫筛选、贴壁筛选、洗涤去杂或其他纯化方法时，应确保相关工艺操作不损害细胞活性、功能稳定性及临床使用安全性。研究应重点关注非目标细胞残留及异常细胞亚群的去除效能，并结合细胞特性与受试物特点，建立相应的控制要求。必要时应依据风险评估结果，增设针对特定残留组分的控制指标与检测项目。

5.5.8 受试物工艺及其他

受试物配方中的缓冲液成分应尽可能选用药用辅料，且能维持细胞活性和功能。内包装材料应具备良好的生物相容性，原则上采用密闭容器。细胞受试物的标签、储存、运输和使用等环节的管理应保证细胞受试物的质量可控和全程可追溯。不合格及剩余受试物的处置，应符合伦理及医疗废弃物管理相关规范。

5.5.9 工艺稳定性

为保证受试物的稳定性，应开展工艺稳定性研究。研究内容应包括工艺参数的稳定性及质量稳定性，如细胞鉴别、杂质和纯度、细胞活率及生物学活性等指标，以评价工艺稳定性，并支持工艺参数及质量标准的制定。在临床研究期间，当关键原材料、细胞培养条件、制备工艺、制备场地或制备规模等发生重大变更时，应重新开展多批次可比性研究，评估变更对受试物质量的影响。

5.6 质量研究

5.6.1 细胞库的质量检定

（1）鉴别

应建立细胞库身份鉴定的综合检定体系，采用遗传学、形态学、关键标志物检测或其他适宜方法进行交叉确证。身份检定应证明库内细胞与预期细胞类型一致，并与供者来源、组织来源及建库过程保持完整的可追溯关联。

种属鉴别可采用种属聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）法、DNA 条形码法等适宜技术，确保细胞种属来源准确。个体鉴别通常采用短串联重复序列（short tandem repeat，STR）图谱分析，应对供者起始组织或建系过程中的种子细胞及各级细胞库进行同步

检测与比对，以确证证明细胞来源一致且未发生个体间交叉混淆。

应根据细胞来源与建库策略，对细胞标志分子开展定性及定量研究与控制，重点关注目标细胞群比例、主要非目标细胞群构成及其对后续生产工艺与受试物质量的潜在影响。若细胞库在诱导、激活或基因修饰后建立，还应增设与处理后新特征相对应的身份确证指标。对于组织来源复杂、初始分离纯度较低、扩增过程中易发生群体漂移，或拟用于后续复杂工艺的细胞库，应强化细胞异质性分析，必要时对关键细胞亚群进行识别与定量。

（2）生物学特性

应根据细胞来源、类型和作用特点，对细胞库开展与其生物学属性相关的检定。对于组织干细胞，相关检定可包括但不限于基础分化潜能、免疫调节相关属性、分泌特征、迁移归巢相关特征或其他与预期用途密切相关的生物学指标，以确保细胞库具备形成目标受试物所需的基础生物学属性，并在既定范围内保持相对稳定。

（3）微生物安全性

细菌、真菌及支原体检查可依据现行版《中国药典》相关规定执行，不建议仅采用快速微生物检查法，应结合传统培养法进行综合判定。

应开展外源病毒因子检测，检测方法包括体外细胞培养法、体内动物接种法及逆转录病毒检测法，检测要求应符合现行版《中国药典》的相关规定。同时，应根据细胞制品制备过程中可能引入特定种属病毒的潜在风险，开展相应的种属特异性外源病毒因子检查。检测时应选取最具代表性的样本，建议同时采集细胞样品和培养上清样品。若采用非药典方法，应进行充分的方法学验证，确保方法的专属性（能准确检测目标物，不受其他成分干扰）与检出限（灵敏度满足要求，避免出现漏检）符合质控要求。

（4）遗传稳定性

对存在扩增能力强、较高传代水平、长周期培养、单克隆筛选或基因修饰等情况的细胞库，易产生和积累基因组变异，如染色体数量和结构异常、基因拷贝数变异（copy number variation，CNV）和脱氧核糖核酸序列变异（单核苷酸变异，single nucleotide variation，SNV；插入缺失变异，insertion-deletion，Indel），应开展遗传稳定性研究。应结合细胞来源、建库方式和后续工艺用途，评估细胞在体外操作过程中发生异常改变的风险。遗传稳定性研究可根据细胞特点和风险程度，考察染色体数目、结构、核苷酸序列和拷贝数变异和目的基因修饰的稳定性，以及其他可能影响安全性和有效性的异常改变。

染色体核型分析用于评价染色体数量和结构异常，建议参考现行版《中国药典》0234 进行。CNV 和亚显微结构异常可采用全基因组测序（whole genome sequencing，WGS）或染色体芯片分析（chromosomal microarray analysis，CMA）等技术进行检测。基因组序列变异可采用 WGS 或全外显子组测序（whole exome sequencing，WES）进行分析。采用 WGS 时，

测序深度应不低于 50×，采用 WES 时，测序深度应不低于 100 ×，并重点关注癌基因和抑癌基因的突变及拷贝数变异情况，同时检索比对公开数据库 (如：OncoKB、NIH ClinVar 等)，综合评估变异风险。可采用高深度全外显子测序分析低频基因突变，还可通过长读长测序或基因组光学图谱分析等技术提高对微小结构变异的识别准确度。

5.6.2 细胞受试物的质量检定

（1）鉴别

通常情况下，制备所得终末细胞应具备与工艺起始细胞一致的细胞遗传学特征。可参照本指引“5.6.1（1）”对细胞的种属来源、个体来源、组织来源及目标组织细胞类型进行系统鉴别。

对于采用诱导分化、功能激活或基因修饰等复杂工艺制备的细胞，应结合处理后目标细胞的特征设置相应检测项目，避免仅以起始细胞标志物替代全过程判定。建议在工艺关键节点开展鉴别研究，以全程保证各阶段细胞群体均符合预期。

（2）纯度和杂质

纯度和杂质研究旨在确认目标细胞的比例，以及非目标细胞及其他杂质的含量。需建立定量方法以测定目标细胞的百分比。

杂质分为工艺相关杂质与受试物相关杂质两类。工艺相关杂质包括培养基组分、消化酶、诱导分化试剂、基因修饰工具（如适用）；受试物相关杂质主要包括残留非目标细胞及细胞碎片等。对于采用复杂工艺制备的受试物，应结合实际工艺情况，控制诱导因子、细胞因子、磁珠或分选试剂、滋养层细胞或辅助细胞、载体材料、外源核酸或蛋白等残留，以及其他工艺特异性残留。

应对各类杂质开展系统性风险评估。对可能影响受试物安全性与有效性的杂质，应在工艺中设置有效的去除步骤，并确认其清除能力。对于难以去除或具有高风险特性的杂质，需进一步评估其潜在毒性，并结合人体最大暴露剂量及体内安全性研究数据制定合理的放行标准，采用适宜的定性或定量分析方法严格控制其残留量。

（3）遗传稳定性

应对经过长期培养扩增、传代、诱导分化、功能激活、单克隆筛选、基因修饰等工艺制备的受试物，开展遗传稳定性研究。检测内容包括：染色体数目与结构异常、CNV 及核苷酸序列变异，具体要求参照本指引“5.6.1（4）”中有关遗传稳定性分析的相关规定。对于诱导分化后丧失增殖能力、无法开展染色体核型分析的细胞，可采用长读长测序、基因组光学图谱分析等替代技术，检测基因组大片段结构异常，并宜结合分化起始细胞和关键中间阶段细胞的检测结果，对其遗传稳定性进行综合评价。

（4）细胞活率与活细胞密度

应对中间品和最终细胞受试物建立检测细胞活率和活细胞密度的检测方法，并制定相应标准限度，确保临床应用时患者可获得预期数量的活细胞。

（5）生物学活性与效力

应根据受试物的目标适应症及其在体内的潜在作用机制，建立可检测、可定量的生物学活性检测方法。优先采用体外方法，必要时结合动物体内方法开展相关研究，并探索可能用于预测长期临床获益的替代指标。通过积累上述检测数据，并结合非临床研究与后续临床研究结果，可为后续效力试验设计及受试物放行标准的制定提供关键探索性依据。

组织干细胞的生物学功能因细胞类型不同而呈现显著差异。对于以免疫调节、旁分泌、组织修复、迁移归巢或特定分化潜能为主要作用基础的受试物，应结合其具体作用特点设置相应的生物学功能指标。对于基因修饰细胞，还应针对修饰基因相关的特定功能开展研究。

组织干细胞具备一定的干性特征及定向分化潜能。若其体内作用机制与干性直接相关，可针对干性建立效力试验；若临床研究证实作用机制不涉及干性，则干性仅应作为细胞身份鉴别的依据，不应纳入生物学效力评价范畴。对于作用机制复杂、难以通过单一指标充分表征其功能的受试物，可采用多指标组合评价策略，但需阐明各项指标与受试物关键功能之间的关联性，确保指标设置的科学性与合理性。

（6）微生物安全性

受试物微生物安全性研究与控制，应覆盖起始细胞材料、关键过程样品或中间品、制备过程及最终受试物，建立全过程风险控制策略。应结合细胞来源、供者情况、原辅料来源、培养和操作方式以及制备工艺特点，系统研究并控制无菌、支原体、内毒素以及内、外源性病毒等各类污染风险。对采用长期培养扩增、复杂体外操作、基因修饰细胞受试物，还应结合具体工艺特点，增加针对性的微生物学安全性控制要求。

受试物放行时，原则上应按照现行版《中国药典》生物制品相关要求开展微生物检查；对于制备周期短、有效期有限或临床使用时限较紧的受试物，可根据其特点采用经研究验证的快速检测方法，以满足受试物放行和临床使用的需要；同时，应同步按照药典方法进行微生物检查，并如为阳性，则需及时反馈临床研究机构与项目负责人。

（7）理化特性分析

需结合受试物的具体类型和自身特征，系统开展理化特性分析。常规检测项目一般包括：受试物外观、可见异物、pH 值、渗透压摩尔浓度、装量等，确保受试物理化指标符合质量控制要求。

5.6.3 基因修饰细胞的总体考量

对经基因导入、基因编辑或其他遗传修饰处理的细胞库或受试物，应结合基因修饰的具体方式及作用机制，选择合适的制备阶段对外源基因或目标编辑位点、序列完整性、拷贝数、以及目的基因表达产物的功能进行系统鉴定。同时，需评估修饰细胞的染色体结构稳定性、遗传稳定性及目的基因的遗传稳定性。

此外，应重点研究并控制脱靶编辑风险、转导/转染用载体的残留量，以及复制型病毒的回复突变风险。其中，采用慢病毒载体进行基因修饰的细胞，需严格控制并检测复制型慢病毒；采用γ-逆转录病毒载体进行基因修饰的细胞，需严格控制并检测复制型逆转录病毒。

5.7 分析方法

用于细胞库和受试物全过程质量控制的分析方法，应适用于相关的检测项目，并能够有效的反映其质量变化。各检测方法应根据分析方法的来源、用途和成熟度，开展适当的方法学研究、确认或验证。其中，与微生物安全性相关的检测方法应优先采用现行版《中国药典》收载的方法并开展方法学确认；若无菌、支原体、内毒素等微生物安全性检项采用非药典方法，则应开展充分的方法学验证。对于鉴别、纯度、活率、杂质、生物学活性等方法，应当开展适当的方法学研究。新方法的开发和方法学研究可参考国内外相关技术指导原则，如人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）现行的分析方法验证和分析方法开发等要求、现行版《中国药典》中相关指导原则等。

5.8 稳定性研究

应结合临床研究的实际使用方式，开展细胞受试物在储存、运输及使用期间的稳定性研究，为保存条件、运输方式、使用时限和有效期的初步设定提供依据。

稳定性研究设计建议参考现行版 ICH 原料药和受试物的稳定性试验有关原则。原则上，应根据稳定性试验结果确定贮存及运输条件、有效期和临床使用时限，并明确适配的运输条件、装置、监测设备等相关要求。储存稳定性的拟研究时长应至少覆盖受试物的使用有效期。通常在申请临床研究时，细胞受试物的申请批次没有足够的实时储存稳定性数据支持有效期制定，可用研发批次和同类受试物的稳定期作为支持性数据，以证明设定初始有效期的合理性，并在临床研究期间持续开展稳定性研究，积累稳定性数据，必要时对有效期和贮存条件进行更新。

5.9 质量检验及复核检验

细胞库、受试物和原辅材料的质量检测，原则上由受试物制备机构自行完成，对于检测技术复杂、检测成本较高且检测频率较低的检测项目，如外源病毒因子检查、遗传稳定性研

究等，可委托具备相应检验资质和技术能力的第三方检验机构开展检测。受试物制备方应对第三方检验机构的资质和能力进行审核，以确保其硬件条件、技术水平及质量管理符合相关要求。

在开展确证性临床研究前，制备机构需将受试物和关键工艺阶段细胞（如细胞库）送至具备资质和技术能力的第三方复核检验机构进行检测(与委托检验的第三方检验机构不能重复），复核检测项目应涵盖受试物的安全性指标（如无菌、支原体、内毒素、外源病毒因子等）和质量属性指标，并出具正式质量复核检验报告。用于质量复核检验的样品应具有代表性，复核检验项目应尽可能全面反映受试物的特征；同一个批次的细胞库和受试物原则上应由同一个检验机构完成检验。当受试物制备工艺发生重大变更时，应根据变更风险及影响程度，评估并重新开展质量复核检验。

对于罕见病等样本量极其有限的特殊情形，可结合实际情况对受试物质量控制、复核检验等方面提出详实情况说明以豁免相关材料。

6 非临床研究

6.1 一般要求

非临床研究应进行严格的质量管理和控制。研究设计与数据质量必须满足科学性要求；研究深度和广度应依据组织干细胞治疗新技术的特性与预期临床用途设计，研究方案科学规范，研究记录翔实、结果可追溯；研究过程均应有严谨的质量管理体系和数据记录体系，保障数据的真实性与可信性。鼓励探索性临床研究的关键非临床安全性评价在 GLP 条件下开展；研究设计与数据质量需符合科学要求，动物试验设施和操作符合实验动物管理规范。

非临床研究中使用的受试物应与拟用于临床研究的受试物一致，包括但不限于细胞类型、制备工艺、培养条件、受试物配方、冻存复苏流程及质量控制标准。如果不一致应给予说明，并评估预测其对人体反应的影响。若因动物种属限制等原因需采用替代品（如动物源同系细胞），应说明其与临床拟用受试物在制备工艺和关键属性上的相似性，并评估其用于人体反应的合理性与局限性。

所选动物种属或模型应对人源组织干细胞产生与预期人体反应相近的生物学响应，最大程度模拟目标适应症下人体疾病进程与组织缺损的临床特征。选择时应综合考虑种属间解剖与生理功能的相似性、免疫系统特征及免疫排斥风险，并根据试验需求合理选择动物种属和模型。鉴于异种来源可能引发免疫排斥，可优先采用免疫缺陷动物模型支持人源细胞植入与长期存活，必要时结合大动物、基因修饰动物或类器官技术进行评价。为充分评价受试物的安全性，必要时可选择多个动物种属。考虑到受试物治疗周期长、体内存续久、作用机制复杂及干预方式侵入性等特点，非临床研究中可选用疾病动物模型，以更好模拟临床病理状态，可同时体现细胞受试物的有效性特点和毒理学信息。当动物模型难以充分体现细胞在体内的复杂相互作用时，应结合基于细胞和组织的体外模型（如人源细胞、类器官、微生理系统、

组织模型等）进行综合评估。

对于罕见病等样本量极其有限的特殊情形，可结合实际情况对受试物非临床安全性评价等方面提出详实情况说明以豁免相关材料。

6.2 安全性评价

6.2.1 一般毒理学

应根据组织干细胞受试物的类型、预期临床用途、在体内的生物学行为特征以及潜在毒性风险，科学设计试验方案。应设置对照组和多个剂量组，以探索剂量-毒性关系。同时，干预途径或方式应具有临床干预途径的代表性，可根据研究目的设置不同的干预频率和干预周期，充分考虑细胞在体内的存续时间和可能的累积效应。动物数量的确定需满足统计学要求，确保能准确检测到潜在的毒性反应。

应在一般毒理学试验中设置多个剖检时间点，以评估急性期反应和长期存续导致的长期毒性或延迟毒性。应考虑设置适当的恢复期，观察毒性反应的可逆性或迟发性，以及受试物在体内的长期分布、存续情况，为全面评估其安全性提供依据。除常规观察指标外，还应纳入与受试物特性相关的专项检测指标，如生物标志物、生物活性分子的分泌、免疫反应以及与宿主组织的相互作用等。

应开展局部刺激性和体外溶血试验等制剂安全性评价。刺激性试验可整合入单次或重复干预的一般毒理学试验研究中，通过肉眼观察干预部位反应，并结合组织病理学检查评估局部炎症、坏死或纤维化等情况。

6.2.2 免疫原性和免疫毒性

需考虑细胞受试物因免疫原性及免疫调节性质所引发的生物学风险，重点关注细胞及其表达产物在动物体内诱导的免疫毒性与免疫原性评估。若因动物模型限制或种属特异性等原因，需进一步评估其免疫原性风险时，也可采用体外免疫原性检测方法，如检测细胞表面的主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅰ类、Ⅱ类分子及共刺激分子的表达情况，或进行混合淋巴细胞共培养试验等。

6.2.3 成瘤性与致瘤性

组织干细胞具有潜在的成瘤性或致瘤性风险，风险因素包括不同分化状态细胞混入、长期体外培养导致的生长动力学改变、基因修饰细胞的转基因表达，以及病毒载体介导的基因整合等。

成瘤性与致瘤性研究设计应考虑设置合适对照组（如阳性对照、空白对照组）；每组动物数量应满足肿瘤发生率统计学分析要求；采用最大可行剂量；试验周期应足够长，对基因修饰细胞应考虑延长周期。成瘤性风险可采用体外与体内模型评估。体内成瘤性试验通常以

免疫缺陷动物为模型，通过成瘤敏感途径或临床干预途径接种受试细胞，观察周期不少于 4 个月。致瘤性研究可采用临床干预途径，在长期毒理试验中同步进行或单独开展，观察周期通常不少于 6 个月，结束时对主要脏器进行组织病理学检查。当动物成瘤性/致瘤性试验观察到肿瘤发生时，需进行肿瘤细胞种属来源的鉴定分析，以明确其来自于接种的受试物干细胞产品本身或其他原因。

成瘤性/致瘤性试验可以考虑分阶段提交研究报告。例如，对于成瘤性和致瘤性较低的组织干细胞治疗受试物，在开展临床研究前至少完成体外成瘤性试验评价。而对于成瘤性和致瘤性风险较高的受试物，应在开展临床研究前，完成体内成瘤性试验；若成瘤性试验出现阳性结果或者一般毒理学试验中发现受试品来源的癌前病变时，时，在临床研究前还应完成模拟临床给药途径的致瘤性试验。在进一步的临床确证试验或转化过程中，需提供全套的成瘤性/致瘤性试验报告。

6.2.4 安全药理

受试物中的细胞成分、分泌活性成分以及非细胞组分等，可能对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统等产生影响。在开展首次临床研究前，应结合细胞的特性及其在体内的分布情况，评估其对上述系统的潜在作用。若评估后提示存在潜在风险，原则上应开展安全药理学试验；如无法实施，需说明理由。此类试验可与一般毒理学试验结合进行，但需遵循安全药理学试验的设计要求。此外，还应结合细胞受试物的特性，如是否为基因修饰细胞、是否含有特殊添加剂等，设计针对性的研究方案，确保全面、准确地反映其对重要器官系统功能的潜在影响。

6.2.5 其他

组织干细胞的遗传毒性风险主要通过基因组稳定性研究和成瘤性研究进行评估，一般不单独开展标准组合的遗传毒性试验。生殖与发育毒性评价取决于细胞特性、临床适应症及拟用人群，应视具体情况分析；如需开展，并在确证性临床研究前完成。

6.3 有效性评价

非临床有效性评价包括体外研究和体内研究。体外研究旨在通过细胞水平的功能学检测，初步验证细胞受试物的生物学活性及作用机制，为体内研究提供基础依据。体内研究应根据具体适应症选择适宜的动物种属建立相应的疾病动物模型，并采用适宜的方法系统评价受试物在整体动物水平上的干预效应，以验证组织干细胞治疗新技术的基本作用机理，确定生物学效应标志物，为临床干预方案的设计和有效性预测提供直接支持。

有效性评价应合理设置对照组，设定合理的药理学评价指标，综合评估受试物的整体有效性。在开展临床研究前，应获得至少一种相关动物种属或模型的有效性数据。当缺少相关动物种属或模型时，基于细胞和组织的模型，如微生理系统（类器官、组织培养模型等），

可为有效性评估提供补充信息。

6.4 代谢动力学与生物分布

开展细胞代谢动力学研究时，需重点关注细胞在体内的组织分布、迁移、定植、存活、增殖、分化及存续性。应采用合适的示踪技术（如荧光标记、放射性同位素标记、基因标记等）追踪细胞在体内的动态变化，并设置合适对照以排除假阳性信号干扰。应结合细胞类型、干预途径、剂量及动物模型特点，设计合理的采样时间点和检测方法，确保充分反映细胞的体内过程。对于经基因修饰的细胞，还需关注其基因表达产物的体内分布、代谢情况及生物学作用。

7 临床研究

7.1 一般要求

新技术的临床研究可分为探索性临床研究与确证性临床研究，研究者可根据研究目的及技术特点灵活选择适宜的研究类型。探索性研究旨在识别新技术初步的安全性与有效性信号，采用灵活的研究设计，为受试人群的筛选及临床研究方案的优化提供依据。确证性研究则建立在充分的前期证据基础之上，通过严谨的研究设计，在较大样本量且具代表性的样本人群中系统验证新技术的安全性与有效性，全面评估其安全性特征，并进一步明确该技术的获益-风险关系、剂量-效应关系等。

对符合《生物医学新技术临床转化应用审批工作规范》第三条规定的审批范围，拟申请临床转化应用的生物医学新技术，临床研究发起机构、临床研究机构应关注生物医学新技术临床转化应用审批有关规定和要求，按照《生物医学新技术确证性临床研究技术指导原则》开展确证性临床研究，以获得支持临床转化应用审批的证据。临床研究发起机构、临床研究机构开展以临床转化应用为目的的确证性临床研究时，要与中国生物技术发展中心沟通。

7.2 研究设计

7.2.1 适应症和受试者选择

新技术的临床研究适应症及受试者选择，应基于受试物的作用机制、非临床研究结果及既往临床研究经验，综合评估预期获益与潜在风险，并兼顾研究结果的可评价性及对目标人群的外推性。原则上，应优先选择现有干预手段效果不佳或缺少干预有效手段的适应症。在临床研究的不同阶段，需依据已获得的研究证据动态评估受试者的获益-风险预期，从而合理界定受试人群。

在探索性临床研究阶段，应依据明确的作用机制假设与充分的非临床证据，优先纳入诊断明确、同质性高、干扰因素少的受试者。同时，在确保风险可控的前提下，可采用哨兵给药、分批入组等策略，以最小化受试者风险。确证性研究受试人群的选择应基于充分的前期

证据，并与拟定适应症的真实干预场景保持一致。

针对儿童及青少年受试者的临床研究，原则上应在成人中获得初步安全性数据后开展。若因疾病特征需优先在儿童/青少年群体中进行研究，应符合相关法律法规规定及伦理要求。研究方案应提供充分的科学依据，并建立严密的长期随访机制，重点针对生长发育、神经认知功能及生殖发育等方面的潜在远期影响，建立严密的长期随访机制。

对于基因修饰或某些特定类型的组织干细胞治疗新技术，受试者选择还应考虑：靶标或功能条件限制、预存免疫状态、细胞来源污染风险、功能代偿能力限制等。

7.2.2 干预策略

探索性临床研究宜采用剂量递增设计，依据非临床研究结果设定起始剂量、最大干预剂量及剂量递增策略。对于已有充分非临床数据支持、或量效关系预期较为明确的受试物，可采用平行剂量组设计或其他可同时评估多个剂量的设计。确证性临床研究则需综合考量安全性、初步有效性及现有证据，以确定有效剂量或最佳干预剂量。针对儿童人群，剂量选择应充分考虑体重、体表面积、发育阶段及免疫特征等因素的影响，并在研究方案中明确剂量换算依据与安全监测要点。

干预途径的选择应与受试物的剂型和靶器官部位相匹配，常见途径包括静脉输注、鼻腔滴注等。干预方案的制定应基于体内代谢动力学特征及安全性数据，并结合疾病与受试者特点，明确干预间隔及疗程。

7.2.3 对照和设盲

新技术临床研究的对照与盲法设置应充分考虑受试物的生物学特性、干预方式及临床应用场景。探索性临床研究可根据研究目的与技术特点，采用单臂研究、自身前后对照或历史对照等设计。确证性临床研究应优先采用随机、对照、双盲设计，原则上应设置合适的对照组，对照方式可包括安慰剂对照或标准治疗对照，有标准治疗对照的应采用标准治疗对照。安慰剂应在外观、气味、干预途径及频次等方面与受试物保持一致，研究方案中需明确设盲方式、盲态维持措施及紧急揭盲程序。

7.2.4 研究目标和终点设计

研究终点的设定应紧密围绕临床研究目的。在探索性临床研究中，应重点关注安全性终点，包括不良事件发生率、严重程度分级及其与受试物的因果关系；确证性临床研究则应以能够直接反映临床获益的有效性指标为主要终点，若采用替代终点，需提供其与临床获益相关性的充分证据。次要终点应围绕疗效支持、安全性系统评价、代谢动力学、有效性评价及患者获益等方面设定，可包括有效性相关终点、患者报告结局、安全性相关终点及其他相关终点。

研究方案中应明确各终点的评估方法、评估时间点、评估标准及质量控制措施。对于关

键终点，建议采用盲法独立评审机制，以减少评价偏倚。

7.3 随访要求

研究方案应预设随访计划，明确随访方式、频率、内容及评估指标，随访内容至少包括生存状态、疾病进展、不良事件及后续治疗情况。建立受试者失访处理预案，确保随访数据的完整性与可靠性。

随访计划应兼顾短期与长期的安全性监测与疗效评估，随访频率应根据受试物特性及临床风险特征科学设定。随访时间点需密集覆盖近期（如第 1 天、3 天、1 周、2 周、4 周），并设立远期随访点（如 3 个月、6 个月、1 年及更长）。每次随访均需系统评估安全性指标（包括不良事件、生命体征、实验室检查）及有效性指标，并按计划采集生物样本（如血液、粪便等），以支持代谢动力学、有效性及相关探索性研究。

7.4 生物样本采集

研究方案涉及生物样本采集的，应在不增加受试者额外风险的前提下，依法、合规开展。在样本采集、处理、存储、使用及数据分析过程中，应严格遵守国家关于人类遗传资源管理的相关法律法规和伦理要求。

7.5 研究实施

7.5.1 风险与安全管理

研究方案必须包含详细的风险管理计划，涵盖短期与长期不良反应的预防、监测及应急处理措施，并针对新技术特有风险制定相应的管理策略。应制定详细的应急预案，明确发生严重不良反应等事件的紧急处理流程、上报机制及受试者救治方案。同时，应对研究人员进行专项培训，确保其具备识别和处理该技术相关不良反应的能力。

此外，数据安全监查委员会（Data and Safety Monitoring Board, DSMB）的设立可视研究项目的具体情况而定。对于早期探索性研究及安全性风险较低的研究，可不设立专门的 DSMB；而对于样本量大、安全性风险高或观察周期较长的研究，则应考虑设立 DSMB，以对研究数据的安全性与有效性进行评估。

7.5.2 实施过程的要求

为确保组织干细胞受试物的安全性、有效性及质量可控性，应严格执行放行检测，建立全过程追溯体系，明确放行标准。受试物一般应通过冷链运输至临床研究机构，运输过程中需进行温度监控并保留完整记录。临床研究机构应设立相应部门或委托具备资质的实验室，对运输至机构内的受试物进行复检与评估，复核检测项目应涵盖受试物的安全性指标和质量属性指标。复检不合格的受试物不得用于受试者。复检记录及相关质量文件应妥善保存，

确保可追溯。

涉及多中心研究的，由主要临床研究机构负责统一研究方案及 SOP 的组织实施与版本管理，组织开展统一培训，统筹多中心研究的质量管理与一致性核查。同时，主要临床研究机构应负责统筹不良事件（adverse event, AE）及严重不良事件（serious adverse event, SAE）的收集、评估、汇总与上报工作。各参与机构应在主要临床研究机构的统一组织下，严格按照经伦理审查批准并完成备案的研究方案与 SOP 开展研究，按方案规定时限报告入组、随访及安全性信息，确保研究执行一致、数据真实完整、过程可追溯。

7.5.3 暂停和终止

当出现下列情形之一时，临床研究机构应及时终止或暂停临床研究，并于 5 个工作日内通过生物医学新技术在线服务平台提交相关报告，同时告知临床研究发起机构：（1）发现组织干细胞治疗新技术的安全性、有效性存在重大问题；（2）临床研究已产生或可能产生重大社会不良影响；（3）研究过程中出现不可控制的风险；（4）国务院卫生健康部门规定的其他情形。

研究过程中如发生严重不良反应，或达到研究方案预先定义的安全性暂停标准（如发生剂量限制性毒性、≥3 级相关不良事件达到预设阈值、非预期死亡等），应立即暂停研究，由伦理委员会对是否继续实施进行评估，并依据评估意见决定终止或继续研究。终止研究时，应妥善做好受试者后续医疗处置与随访管理，完整记录终止原因及处置情况，切实保障受试者安全与合法权益。

研究方案应当预先明确受试者中途退出研究、研究暂停或者研究终止时的受试者管理原则和处置流程，包括停止细胞输注、安全性评估、救治转诊安排以及随访要求等不同情形的适用条件、决策路径和责任分工。对于仅因受试者个人意愿退出研究，但医学上暂无紧急干预指征的，应当充分告知退出后可能存在的延迟性风险、不确定获益消失及后续监测安排，由受试者在充分知情基础上作出决定；对于已经出现严重免疫反应、感染或其他明确医学处置指征的，应当按照临床诊疗规范及时处理，并将相关风险、费用承担、医疗保障及随访责任纳入研究方案和知情同意文件。

7.6 研究总结

临床研究结束后，研究机构应对研究全过程进行系统总结与评估，重点涵盖研究设计的执行情况、受试者入组与脱落情况、安全性与有效性的主要结果，以及重大不良事件的处理情况等内容。研究总结报告应真实、完整、可追溯，并按规定提交伦理委员会审查及相关管理部门备案。

7.7 长期随访

随访严格按照随访计划实施，随访安排须严格按照预设时间点完成临床评估与实验室检

查。监测重点主要包括急性输注相关反应、过敏反应、器官毒性、神经毒性、血液学毒性、凝血异常以及感染事件等。对严重不良事件应随访至结局稳定，并完整记录处理过程。

应根据技术特性实施风险分层的长期随访。对增殖潜能有限、未基因修饰的新技术，随访期一般不少于 2 年。对于经基因修饰、具有长期存活或插入突变风险的新技术，应设计不少于 5 年的长期随访方案，以识别迟发性严重事件。特别地，对于高风险技术，在研究设计中须设置足够长的随访观察期，以全面评价应答维持时间、复发或进展情况，以及重复干预的可行性和风险。对迟发性严重不良事件的发生率、严重程度、时间分布及危险因素进行系统分析，并在此基础上不断完善风险管理计划和长期随访方案。

在难以在单次干预研究中完整观察远期临床结局的情形下，可考虑采用中间临床终点或有证据的替代终点，并通过延长随访研究进一步确认长期疗效。

对于儿童等易受伤害人群，长期随访应额外关注对生长发育、神经认知及生殖系统的潜在影响，并依技术风险适当延长随访时间，须提前规划随访路径、合理随访频率及向成人阶段过渡的延续安排。

8 学术审查与伦理审查

8.1 一般要求

临床研究机构是学术审查和伦理审查的责任主体，应当设立学术委员会和伦理委员会，并保障学术审查、伦理审查独立开展。

学术审查应重点关注、评价开展临床研究的科学性、必要性与合理性，技术的安全性和有效性，并关注非临床研究证据是否充分，形成独立且明确的书面审查意见，为伦理审查提供重要依据。

伦理审查应依照《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》《科技伦理审查办法（试行）》及其他相关法律法规和规范性文件的规定开展，审查临床研究的伦理合规性，确保研究符合法律与伦理要求。

8.2 学术审查

8.2.1 学术委员会

（1）学术委员会应对临床研究的必要性、科学性、可行性进行审查。临床研究机构应建立学术审查工作制度、标准操作规程，健全利益冲突管理机制和学术审查质量控制机制，从源头把控临床研究方案的科学性与合理性，降低临床研究实施风险。

（2）学术委员会应有基因治疗领域专家，以及临床医学、流行病学与统计学等相关专业专家。学术委员会成员可以从外部聘用。必要时，学术委员会可以聘请独立顾问，对所审查研究的特定问题提供专业咨询意见。独立顾问不参与表决，不得存在利益冲突。鼓励质量受权人参与学术审查过程。

8.2.2 学术审查重点

（1）学术审查一般采取会议审查形式，享有表决权且无利益冲突的到会委员及专家人数不得少于 7 人或不低于委员总人数的 2/3。专家组名单和人数应在会议前正式确定并留存，会议期间不得随意删减专家名单、调整人数基数。到会委员应具备审查相应项目的能力。委员或外部专家存在利益冲突的，回避后不计入表决、到会人数；回避后如不满足前述到会人数要求，本次审查会议应当延期召开。

（2）学术审查应重点审查临床研究的必要性、研究方案的科学性、研究方案的可行性，包括研究相关机构的技术条件及管理能力、研究风险及防控措施、研究进度、研究经费、研究人员资质、受试物质量控制等方面。

（3）学术委员会应当保留学术委员简历和学术审查的全部记录，包括但不限于项目组提交的全部资料、委员签到表、学术审查会议记录、学术审查投票单、学术审查意见等。

8.3 伦理审查

8.3.1 一般要求

伦理委员会委员组成应满足一般伦理委员会的基本要求，并确保学科背景的广泛覆盖，应包含熟悉细胞及其衍生物治疗相关专业知识的专家，或邀请具有相关专业技术背景的专家作为独立顾问。伦理委员会应当依法对研究的立项、实施、变更、暂停、终止及结果发布等环节开展伦理审查，并对已批准实施的研究进行持续的跟踪审查与监督。定期跟踪间隔原则上不超过 6 个月。

8.3.2 特殊要求

在遵循通行伦理审查原则和规范基础上，开展临床研究的伦理审查，还应特别关注如下事项：

（1）特殊风险受益评估：在风险受益评估中，除常规临床研究的风险考虑之外，伦理委员会还应参考学术委员会对拟开展临床研究内容的审查意见与结论。

（2）受益评估应当综合考量受试者可能获得的直接健康获益，以及临床研究对完善新技术安全性与有效性评价、深化对疾病机制的认知及优化未来治疗策略所具有的社会公共价值。伦理委员会仅可在风险已被充分识别、具备监测与控制条件，且整体风险受益关系具有伦理可接受性的前提下，作出同意开展临床研究的审查结论。

（3）知情同意的特殊要求：除应当遵守我国法律法规对知情同意的一般要求外，还应当向受试者清晰、充分、准确地告知新技术临床研究的特有风险、中长期风险及可能存在的严重不良反应，包括但不限于：明确告知技术具有探索性，其安全性、有效性和长期影响存

在不确定性，并说明相关的替代治疗选择；过敏样反应的风险与处置预案；对异体应用或基因修饰受试物（如适用），还应告知生殖系统相关风险与监测安排、潜在的不可逆性、潜在脱靶及迟发性损害；细胞因子风暴和严重肝毒性可能导致早期死亡和长期并发症；同时，明确监测期限、监测内容及随访要求，等等。