

细胞组分及衍生物治疗新技术
临床研究备案指引
(第1版)

2026 年 4 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	2
5 制剂制备和质量控制	3
5.1 场所、设施设备和人员要求	3
5.2 供者要求	3
5.3 原辅材料要求	4
5.4 制剂制备	4
5.4.1 细胞库构建	4
5.4.2 制备工艺	6
5.4.3 批间一致性	6
5.5 质量研究	6
5.5.1 鉴别	6
5.5.2 纯度和杂质	7
5.5.3 完整性	7
5.5.4 生物学活性与效力	7
5.6 分析方法	7
5.7 稳定性研究	8
5.8 质量检验和复核检验	8
6 非临床研究	8
6.1 一般要求	8
6.2 安全性评价	9
6.2.1 一般毒理学	9
6.2.2 免疫原性和免疫毒性	9
6.2.3 遗传毒性、生殖毒性与致瘤性	10
6.3 有效性评价	10

6.4 细胞代谢动力学	10
7 临床研究	11
7.1 一般要求	11
7.2 研究设计	11
7.2.1 适应症和受试者选择	11
7.2.2 干预策略	12
7.2.3 对照和设盲	12
7.2.4 研究终点设计	12
7.2.5 随访要求	12
7.2.6 生物样本采集	13
7.3 研究实施	13
7.3.1 风险与安全管理	13
7.3.2 实施过程的要求	13
7.3.3 暂停和终止要求	14
7.4 研究总结	14
7.5 长期随访	14
8 伦理合规	15
8.1 一般要求	15
8.2 特殊要求	15

1 前言

近年来,细胞组分及衍生物治疗新技术发展迅速,已在神经系统、免疫相关及代谢性疾病等领域显现出应用前景。为规范该技术的临床研究,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》及《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。本指引系基于当前细胞组分及衍生物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细胞组分及衍生物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,涵盖制剂制备和质量控制、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。

本指引所指的细胞组分及衍生物治疗新技术不依赖完整活细胞,是指利用人自体或异体干细胞或其他功能细胞的组分、衍生物或细胞亚结构,将其所携带的信号分子或细胞器等递送至靶细胞,实现生物学效应调节和疾病治疗的一种新技术。

3 总体考虑

开展细胞组分及衍生物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,经严格的制剂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。

细胞组分及衍生物制剂制备机构应遵循质量源于设计的原则,具备符合《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。用于非临床研究的制剂应可代表临床拟用制剂的质量和安全性,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,开展必要的体内外实验,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、给药途径、给药频次、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。

临床研究应结合细胞组分及衍生物治疗新技术的作用特点,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。研究全过程应明确制剂的接收、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细胞组分及衍生物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

实施细胞组分及衍生物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）有与拟开展细胞组分及衍生物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；具备专门的临床研究管理部门和临床研究质量保障部门。

（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；有临床研究项目管理、数据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；具有临床研究全过程质量管理和风险控制的体系；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；建立细胞组分及衍生物治疗新技术质量控制和质量授权人制度，质量授权人应具备高级职称及医学相关专业背景，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制剂接收、储存环节的复检与评估结果，作出是否放行的决定。

（5）有稳定、充足的研究经费来源。

（6）开展多中心临床研究时，应明确主要临床研究机构 and 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

临床研究机构应确定细胞组分及衍生物治疗新技术临床研究项目负责人，项目负责人须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，具备拟开展该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 制剂制备和质量控制

细胞组分及衍生物制剂制备，应具有满足制备所需的场所、设施、设备及人员条件，细胞来源合规且质量可控，原材料、辅料和其他物料符合人体使用要求，制备工艺路线清晰，工艺稳定且质量可控。应对细胞组分及衍生物制剂开展全面风险评估，建立全过程质量控制策略，进行系统性质量研究，建立科学合理的质量标准。

临床研究机构自行制备的细胞组分及衍生物制剂的，其制备活动应遵循 GMP 相关原则；由外部合作方提供制剂的，临床研究机构应在研究启动前对其资质、设施条件与质量体系进行评估，并审核有检验资质和能力的第三方检验机构出具的质量检验和复核报告；同时通过书面协议，明确各方在质量控制、不良事件处理及产品溯源等环节中的责任。临床研究机构应建立针对临床研究用制剂各批次检测报告的审核与放行管理制度，切实保障制剂质量。

5.1 场所、设施设备和人员要求

制剂制备机构应具备与细胞组分及衍生物制剂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。洁净度需经有资质的检测机构检测和/或通过洁净区环境监测，符合 GMP 相关规定。

制剂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。所有从事制剂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。

对于基因修饰的多能干细胞制剂，其基因修饰载体的制备方亦应当具备相适应的场所、设施、设备、人员条件和质量保证体系。

5.2 供者要求

应制定与研究目的相适应的供者筛查及入选标准，涵盖供者一般信息（年龄、性别等）、既往病史、家族史和疫区旅居史等，传染病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，可根据特定制剂类型及研究目标，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采用经国家药品监督管理局批准的体外诊断试剂盒，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。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制剂的制备。

对于自体来源的组织或细胞，供者筛查及入选标准可根据制剂特性、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。

5.3 原辅材料要求

制剂制备所用的原材料、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、内毒素及宿主材料残留等指标），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。

应尽量避免使用抗生素，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，并应检测最终制剂中抗生素残留量，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。

应尽量避免使用动物源性材料，如牛血清、基质胶等，以降低免疫原性、外源病毒和支原体污染风险；确需使用时，材料应在符合 GMP 条件下制备，使用前须开展病原体筛查与质量检定。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。

商业来源培养基应由有资质的供应商提供组成成分及质量合格证明。在细胞组分及生物制剂的制备过程中，通常分为细胞扩增培养和细胞上清收集两个阶段。扩增培养阶段如需使用含血清或其替代物的培养基，该培养基应在符合 GMP 条件下制备，使用前应对血清、替代物或培养基进行病原体筛查及质量检定，后续应通过纯化工艺有效去除残留，并开展血清相关杂质残留研究，确保终制剂中相关杂质符合现行生物制品质量标准；上清收集阶段所用培养基应不含血清及其替代物，成分明确，符合无菌、无致病性微生物及内毒素的质量标准，并明确来源、批号且质量检定合格，以避免血清及替代物残留引入蛋白质及颗粒污染。

5.4 制剂制备

5.4.1 细胞库构建

（1）采集与运输

细胞采集过程须严格执行无菌操作，严防不同供者样本间的交叉污染。采集后应建立供者样本保存与运输的 SOP，运输过程须确保无菌，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），且该工艺验证合格后，需确保终制剂中无抗生素残留检出。

（2）分离与富集

分离与富集过程应根据细胞类型，选择合适的分离方法（如机械分离、酶解消化、流式细胞分选等），确保分离效率的同时，维持细胞的活性和功能。操作中应做到安全可控，保护细胞与人员安全；需严格控制关键工艺参数；每份细胞应赋予唯一标识，每一步操作均需详细记录，实现工艺全程可追溯。

（3）细胞身份确认

应通过蛋白质谱、标志物检测等方式对细胞组分及衍生物进行身份确认及质量评估。

（4）培养扩增

细胞培养扩增过程中，若采用单克隆化操作，应对单克隆进行唯一性命名，并对其实施全过程跟踪监测，确保细胞单克隆源性。传代培养时，培养基成分、换液频次与量、解离方法等因素，均可能影响细胞状态和产物质量，应基于建库工艺与传代稳定性研究，确立并验证关键工艺参数。

（5）细胞库管理

应建立符合自身研发及临床需求的细胞库分级管理体系，常规情况下需建立主细胞库与工作细胞库两级库，建议将种子细胞也纳入管理。其中主细胞库由种子细胞扩增制备，工作细胞库由主细胞库复苏扩增制备。建库前应开展传代稳定性研究，根据研究结果与后续应用需求，确定各级细胞库的代次与建库规模。

各级细胞库应建立唯一性标识，防止细胞混淆，确保全程可追溯。对于自体应用的 hPSC，可结合自身治疗的个体需求，仅建立小规模的工作细胞库。

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。

（6）重编程或工程化改造

若涉及细胞重编程或工程化改造，其改造所用工具（如病毒载体、质粒等）的制造可参考现行版《中国药典》中《人用基因治疗制品总论》的相关要求。若生产用细胞系为遗传不稳定的细胞系（如 HEK293），应提供细胞来源合法合规的证明，并对细胞培养及细胞组分

及衍生物的制备进行严格的过程控制与生产工艺控制。

5.4.2 制备工艺

细胞组分及衍生物制剂应具备完整清晰的制备工艺路线图与质量控制策略。制备工艺流程应涵盖细胞培养、工程化改造、收获纯化等阶段，具体包括细胞分离与扩增、细胞分级库建立、冻存与复苏、传代扩增、激活或预处理、基因修饰与载药等工程化处理，以及细胞组分及衍生物上清的收获、富集与纯化。应通过工艺开发与表征，逐步明确工艺步骤、参数范围、过程控制及可接受标准。制备过程中引入的杂质应予以严格监控，并基于残留量检测数据、研究证据及毒性阈值开展安全性综合评估。工艺规模应足以支持相关研究的顺利开展。应制定各项 SOP，并定期审核与修订。

制剂配方中的缓冲液成分应选用药用辅料，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。细胞组分及衍生物制剂标签、储存、运输和使用等环节的管理应保证制剂的质量可控和全程可追溯。不合格及剩余制剂的处理应符合伦理及医疗废弃物管理相关规范。

5.4.3 批间一致性

为保证制剂工艺与质量稳定性，需对连续制备的代表性批次开展批间一致性研究。研究内容包括细胞组分及衍生物的尺寸分布范围、电荷分布（如 Zeta 电位）、表面标志物表达或功能活性等指标，以确定批间均一性，并据此制定相应的评价标准。临床研究期间，当关键原材料、细胞培养条件、制备工艺、生产场地或生产规模等发生重大变更时，应重新开展多批次可比性研究，以评估变更对制剂质量的影响。

5.5 质量研究

5.5.1 鉴别

细胞组分及衍生物制剂应具有典型的形态特征，并采用多参数策略进行综合鉴别。通过检测阳性标志物确认制剂的特异性，检测阴性标志物排除细胞碎片等污染。

通过透射电子显微镜（Transmission electron microscope, TEM）等观察形态特征以确认结构；采用纳米颗粒跟踪分析（Nanoparticle Tracking Analysis, NTA）、可调电阻脉冲传感（Tunable resistive pulse sensing, TRPS）、纳米流式细胞术（Nanoflow Cytometry, NanoFCM）、动态光散射（Dynamic light scattering, DLS）或荧光相关光谱分析（Fluorescence correlation spectroscopy, FCS）等方法测定尺寸分布；采用蛋白质免疫印迹（Western blot）或酶联免疫吸附实验（Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）等方法，检测阳性与阴性标志物，以及特定细胞来源相关标志物或功能分子（如工程化修饰分子、靶向配体、来源特异性表面分子）的表达。对于基因修饰来源的细胞组分及衍生物，还需明确目的基因及其表达产物的

存在。

5.5.2 纯度和杂质

纯度和杂质研究旨在确认目标细胞组分及衍生物的比例或纯度，以及非目标成分及其他杂质的含量。需建立定量方法测定目标产物的纯度水平，可通过颗粒数/蛋白比、阴性标志物、线粒体特异性蛋白与非线粒体蛋白比值等指标综合评估。

杂质分为工艺相关杂质和制剂相关杂质两类。工艺相关杂质包括培养基成分、添加物等物料残留；制剂相关杂质主要包括残留的细胞或细胞器碎片等非预期产物。基因修饰细胞组分还需关注病毒、质粒、载体等残留。生产过程中如使用动物源成分，需检测相应动物源性病毒（如使用牛血清的检测牛病毒，使用猪胰酶的检测猪细小病毒）。

应对各类杂质开展系统性风险评估。对可能影响制剂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或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。

5.5.3 完整性

需建立可靠的技术方法，评估某些细胞组分及衍生物（如细胞外囊泡）的结构完整性。例如，检测具有完整膜结构的细胞外囊泡所占百分比，或评估具有完整双层膜及清晰嵴结构的线粒体比例。也可结合膜完整性染料、膜电位探针等手段，对其结构完整性进行综合评价。

5.5.4 生物学活性与效力

根据细胞组分及衍生物的治疗用途，应建立与临床获益相关、稳健的生物学活性检测方法。方法开发需结合具体临床适应症，开展针对性的生物学活性验证，涵盖免疫调节、促血管生成、抗氧化、神经保护、抗凋亡等关键作用机制。建议挖掘并明确与生物学活性相关的标志物及其判定标准，以确保检测方法的稳定性、可重复性及临床相关性。同时，应在细胞和动物水平上开展多层次的效力评估。

细胞组分及衍生物通常含有多种生物活性分子，可通过多种生物学效应发挥治疗作用。研究者可采用体外或体内研究手段，证明该类制剂通过特定的作用模式（mechanism of action, MoA）介导预期的治疗效果。鉴于该类技术的复杂性，无需完全阐明其全部活性成分或详尽的 MoA，但制备过程必须严格遵循 SOP。

5.6 分析方法

用于细胞组分及衍生物制剂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，建议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，包括国际人用药品技术要求协调理事会（ICH）的《Q2(R2)：分析方法验证》和《Q14：分析方法开发》，以及现行版《中国药典》中相关指导原则。

5.7 稳定性研究

应结合临床研究的实际使用方式，开展细胞制剂在长期储存、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 ICH Q1。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。长期稳定性的拟研究时长应至少覆盖制剂的使用有效期。通常在申请临床研究时，细胞制剂的申请批次没有足够的实时长期稳定性数据支持有效期制定，可用研发批次和同类制剂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。

5.8 质量检验和复核检验

细胞库、细胞组分及衍生物制剂和原辅材料的质量检验，原则上由制剂制备机构自行完成，对于检测技术复杂、检测成本较高且检测频率较低的检验项目，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与技术能力的第三方检验机构开展检测。制剂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。

在开展临床研究前，需将细胞组分及衍生物来源细胞的细胞库送至具备资质和技术能力的第三方检验机构，进行无菌、支原体、内毒素、内外源病毒因子等关键安全性指标的质量复核检验，并由其出具正式质量检验报告。用于质量复核检验的样品应具有代表性，检验项目应尽可能全面反映制剂的安全性，同一批次的细胞库和制剂原则上应由同一检验机构完成检验。当制剂制备工艺发生重大变更时，如更换主细胞库、变更制备场地、调整诱导分化工艺等，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。

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细胞组分及衍生物治疗新技术的特性与预期临床用途量身设计，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，确保数据质量达标，并通过内部质控或第三方审核等方式，最大程度保障数据的真实性与可信性。

非临床研究中使用的细胞组分及衍生物制剂应与拟用于临床研究的制剂保持一致，包括但不限于细胞来源、生产工艺、培养条件、制剂配方、冻存复苏流程及质量控制标准。如果不一致应给予说明，并评估其对预测人体反应的影响。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），应说明其与人源细胞在关键属性上的相似性，并评估预测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细胞组分及衍生物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，并根据实验需求合理选择动物种属和模型。为充分评价制剂的安全性，可根据需要选择多个动物种属。鉴于细胞组分及衍生物制剂的作用特点，非临床研究中可选用疾病或创伤动物模型，以更好模拟临床病理状态。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（如人源化细胞、类器官、组织模型等）进行综合评估。

6.2 安全性评价

6.2.1 一般毒理学

应根据细胞组分及衍生物制剂的类型、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，可根据研究目的设置不同的干预频率和周期，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。

对于在体内可能长期存续发挥作用的制剂，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。对于可能在体内长期存续的制剂，还应观察其在体内的长期分布和存续情况，为全面评估安全性提供依据。除常规观察指标外，还应纳入与制剂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毒性研究中，通过肉眼观察给药部位反应，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。根据制剂的组分、剂型、给药途径等，根据需要还可开展过敏性研究。

6.2.2 免疫原性和免疫毒性

需系统评估细胞组分及衍生物制剂因免疫原性和免疫调节性质所引发的生物学风险，重点关注制剂在动物体内诱导的免疫原性与免疫毒性，开展细胞免疫与体液免疫相关指标的评

估。

针对该制剂的特点，应设计相应的免疫反应研究，如通过检测相关细胞因子水平等加以分析。对于基因修饰的制剂，在具备适宜动物模型的前提下，应重点关注外源基因表达产物的免疫原性，免疫反应研究可整合在药效和/或毒性研究中进行。若因模型限制或种属特异性等原因无法开展体内免疫原性研究，可建立合理的体外评价方法，如检测细胞因子水平、免疫细胞亚群变化、补体激活等免疫相关指标，或采用体外共培养系统评估制剂对免疫细胞的激活作用，为临床免疫风险预测及风险控制策略的制定提供依据。

6.2.3 遗传毒性、生殖毒性与致瘤性

天然细胞组分及衍生物制剂通常不直接整合入宿主基因组，遗传毒性风险极低，一般无需开展遗传毒性试验。特殊情况下，如工程化制剂荷载可整合的遗传物质或所装载的小分子化合物为全新成分，则应根据临床适应症及干预频率与期限进行遗传毒性检测。生殖与发育毒性评价主要取决于技术特性、临床适应症及拟用人群，应视具体情况分析。此类制剂通常不具有移植活细胞所致的直接成瘤风险，但仍可能通过携带或富集生物活性分子影响组织细胞稳定性，研究设计应考虑设置合适的对照组，采用代表临床研究拟用制剂的样品，通过体内外方法进行评估，为临床安全性提供依据。。

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，初步验证细胞组分及衍生物制剂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制剂在整体动物水平上的治疗效应，以验证细胞组分及衍生物治疗新技术的基本作用机理，确定生物学效应标志物，为临床给药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，综合评估制剂的整体有效性。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（如二维或三维组织模型、类器官、微流体模型等）可为有效性评估提供补充信息。

6.4 细胞代谢动力学

天然细胞组分及衍生物制剂成分复杂且缺乏特异性标记，目前难以对其开展体内浓度、吸收、代谢、排泄等常规定量评估。建议采用相对合理的标记技术及动物模型，考察其在体内的分布和存续时间，为临床研究干预方案设计提供参考。可采用的标记技术包括影像技术、染料技术、内源性标记、定量聚合酶链式反应（quantitative real-time polymerase chain reaction, q-PCR）或测序检测线粒体脱氧核糖核酸（mitochondrial DNA, mtDNA）等。不同类型、不同干预方式、不同标记方式的制剂在体内分布和代谢可能存在差异，实验设计应综合考虑方

法的操作简便性、结果可靠性、特异性及灵敏度等因素，选择适用的技术方法，并合理设置对照。

对于基因导入或改造的工程化细胞组分及衍生物制剂，建议采用相关动物模型，对目的基因在体内的分布、存续、表达（部位、水平、持久性等）及表达产物的生物学活性进行必要的研究。

对于装载药物（如小分子化药、核酸、重组蛋白或多肽等）的工程化细胞组分及衍生物制剂，定量评估其吸收、分布、代谢和排泄至关重要，应在开展临床研究前进行相应的体内分布和代谢研究。

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及有效性信号，采用灵活的研究设计，为受试人群的筛选及治疗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疗效，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-效应关系及最佳治疗方案。

拟申请生物医学新技术临床转化应用的，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，在研究方案设计以及研究实施过程中加强与中国生物技术发展中心的沟通。

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，应基于制剂的作用机制、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，应优先选择现有治疗手段有限或无效的适应症。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治疗场景保持一致。

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。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。

细胞组分及衍生物治疗技术的潜在应用范围较广，其临床研究并不局限于急危重症或罕见病，慢性炎症、衰老相关疾病也纳入研究范畴。早期探索性研究可优先选择疾病严重程度较高、常规治疗失败或缺乏有效治疗手段且临床预后较差的人群，在充分论证存在合理获益可能的前提下，使受试者审慎承担更高风险后同意参加研究。

7.2.2 干预策略

探索性临床研究应采用剂量递增设计，依据非临床研究结果设定起始剂量、最大给药剂量及剂量递增策略。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治疗剂量。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。

给药途径的选择应与制剂类型及靶器官部位相匹配，常见途径包括静脉输注、局部给药（如瘤内注射、腔内注射、鼻腔滴注等）及动脉输注等。给药方案的制定应基于体内细胞组分及衍生物制剂的动力学特征及安全性数据，结合疾病特点与受试者状态，明确给药间隔及疗程。

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制剂的生物学特性、给药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。安慰剂应在外观、气味、给药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 研究终点设计

研究终点的设定应紧密围绕临床研究目的，科学区分主要终点与次要终点。主要终点应同时涵盖安全性与有效性指标：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、药效学特征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。

7.2.5 随访要求

研究方案应制定详尽的随访计划，明确随访方式、频率、评估内容及关键指标，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及合并用药等。应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，随访频率应根据制剂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），以支持药代动力学、药效学及相关探索性研究。

7.2.6 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。

7.3 研究实施

7.3.1 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进行有效性进行评估。

7.3.2 实施过程的要求

为确保细胞组分及衍生物细胞制剂的安全性、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。制剂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，对运输至机构内的制剂进行复检与评估，复检不合格的制剂不得用于受试者。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。

7.3.3 暂停和终止要求

当出现下列情形之一时，临床研究机构应及时暂停或终止临床研究，并于 5 个工作日内通过医学研究登记备案信息系统提交相关报告，同时告知临床研究发起机构：（1）发现细胞组分及衍生物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，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。

7.4 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及相关管理部门备案。

7.5 长期随访

随访应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或达到临床可接受状态，并完整记录处理过程。

为持续评估细胞组分及衍生物治疗技术的远期安全性及生存结局，建议在临床研究出组后对受试者开展不少于 3 个月随访管理。随访主要关注受试者生存、免疫功能变化及迟发性不良反应等安全性风险，以及非临床或临床数据提示需要关注的潜在风险。随访时间主要取

决于细胞组分及衍生物制剂的风险水平、体内存续和作用时间以及受试者疾病进程等，应足以观察到可能由于制剂特性、暴露性质等导致的风险。对于经基因修饰、具有长期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。

对于儿童/青少年等易受伤害人群，长期随访应额外关注对生长发育、神经认知功能及生殖发育的潜在影响，并依技术风险适当延长随访时间。研究方案中须提前规划随访路径、合理设置随访频率，并制定向成人阶段过渡的延续安排。

8 伦理合规

8.1 一般要求

细胞衍生物治疗新技术临床研究的伦理审查与监督，应当依照《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实施。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，确保研究活动在全流程、全周期内符合法律、伦理和安全要求。

8.2 特殊要求

在遵循国家通行伦理审查原则和规范基础上，开展多细胞衍生物治疗新技术临床研究的伦理审查，还应特别关注如下事项。

（1）委员会成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，应包含熟悉细胞组分及衍生物特性、细胞组分及衍生物制备与质量控制、非临床安全性评价等方面的专家；涉及基因修饰、递送或其他工程化处理的，应当有具有相关研发、质控或临床研究审查经验的委员参与审查。当委员会经评估认为现有成员的知识储备不足以支撑充分审查时，邀请独立顾问（特定领域专家）提供专业咨询意见，作为伦理审查决策的重要参考。

（2）细胞来源的伦理及合规性：伦理委员会应当对临床研究所用细胞来源进行审查，并根据来源类型实施差异化审查。对于细胞来源于异体的，应当重点关注来源合法合规性与伦理正当性，确认细胞或者原始生物样本采集已依法完成伦理审查批准，必要时还需要核验供者筛查及传染病检测等；并审查供者知情同意是否就相关研究及使用（包括细胞系建库保存、长期留存、共享、跨项目/跨机构使用等）作出明确授权，确保研究使用不超出授权范围。

对于细胞或者原始生物样本来源于自体的，伦理委员会应当重点关注细胞或者原始生物样本采集方式及其风险评估的充分性，围采集期医学监护与应急保障措施的完备性，以及制备、保存全过程交叉污染防控与个人信息保护措施的有效性。

（3）特殊风险受益评估：伦理委员会应当结合细胞衍生物制剂的来源与处理方式（如自体/同种异体、基因修饰或工程化、载药/载核酸等）、拟定给药途径及侵入性程度、体内

分布与存续特征、以及拟治疗疾病的严重程度与可替代治疗状况，对研究的风险受益关系实行分类分级审查。审查中应当从严核查制剂质量、稳定性、批间一致性、偏差/变更控制与全流程可追溯性，并对潜在免疫反应、靶外分布及由杂质/残留引发的安全风险作出实质性评估。对涉及基因修饰或其他工程化处理的细胞衍生物制剂，应当将长期风险作为重点审查事项，明确与风险水平相匹配的随访期限、监测指标、暂停/终止触发条件及风险处置资源保障。受益评估应当以受试者可合理期待的直接健康获益为核心，充分揭示不确定性，不得以笼统科研价值替代对个体风险可接受性的论证。

（4）知情同意的特殊要求：应当向受试者清晰、充分、准确地告知细胞衍生物治疗新技术的特有风险、中长期风险及不确定性。