

组织工程新技术
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 机构和人员条件	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 受试物制备和质量控制	3
5.1 受试物制备机构条件	3
5.2 原辅材料要求	3
5.3 细胞和生物活性因子制备	4
5.4 支架材料制备	4
5.4.1 材料选择	4
5.4.2 材料制备工艺	4
5.4.3 材料质量控制	4
5.5 植入受试物制备	5
5.5.1 制备前准备	5
5.5.2 制备过程质量控制	5
5.5.3 制备后处理	5
5.5.4 特殊类型受试物	6
5.6 植入受试物质量控制	6
5.6.1 质量标准	6
5.6.2 细胞鉴别	7
5.6.3 微生物安全性	7
5.6.4 基因组稳定性	7
5.6.5 基因修饰评价	7
5.6.6 支架材料鉴别	7

5.7 稳定性研究	8
5.8 质量检验和复核检验	8
5.8.1 质量检验	8
5.8.2 复核检验	8
6 非临床研究	8
6.1 一般要求	9
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	10
6.2.3 生物相容性	10
6.2.4 成瘤性与致瘤性	10
6.2.5 安全药理	11
6.2.6 其他	11
6.3 有效性评价	11
6.3.1 体外有效性评价	11
6.3.2 体内有效性评价	12
6.4 动力学分析	12
6.4.1 细胞行为动力学	12
6.4.2 材料相关动力学	12
6.4.3 受试物相关动力学与功能关联	12
7 临床研究	13
7.1 一般要求	13
7.2 研究设计	13
7.2.1 适应症和受试者选择	13
7.2.2 植入策略	14
7.2.3 对照和设盲	14
7.2.4 研究终点设计	14
7.2.5 随访要求	14
7.2.6 生物样本采集	15
7.3 研究实施	15

7.3.1 风险与安全管理	15
7.3.2 实施过程的要求	15
7.3.3 暂停和终止	16
7.4 研究总结	16
7.5 长期随访	16
8 伦理合规	16
8.1 一般要求	16
8.2 特殊要求	17

1 前言

组织工程新技术是一种将生命科学和工程学相结合的生物医学新技术,属于再生医学与组织损伤修复领域的重要前沿方向。为规范组织工程新技术临床研究,促进该技术进步和创新,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工程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或医疗器械注册为目的的组织工程新技术临床研究,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。

组织工程新技术是指利用人自体或异体来源的体细胞或干细胞、生物活性因子以及生物材料,通过模拟发育过程、细胞自组装或工程制造技术构建具有生物活性与个体适配性的三维空间复合体(如类器官、3D 打印组织等),移植到人体内实现损伤修复或组织器官替代的一种新技术。不含细胞的单纯材料制品、单纯生物活性因子制品及单纯细胞悬液制剂不属于本指引的适用范围。

3 总体考虑

开展组织工程新技术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。

受试物制备应符合我国《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice of, GMP)相关要求,受试物制备机构应遵循质量源于设计的原则,建立并严格执行全流程质量管理体系。针对受试物的特殊风险,应建立全过程控制策略及科学合理的质量标准,且非临床研究与临床研究采用的制备工艺、质量标准应保持一致。

非临床研究应明确安全性和有效性的关键监测指标,开展必要的体内外实验,进行系统性获益-风险评估,并为临床研究的干预策略、安全监测要点及风险处置策略提供科学依据。非临床研究应重点围绕受试物的一般毒理学、免疫原性和免疫毒性、生物相容性、成瘤性、致瘤性等方面进行系统评价。

临床研究应结合组织工程新技术特点及非临床研究结果，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、干预策略，明确主要和次要研究终点，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，从而获得可靠的临床研究结果。

4 机构和人员条件

4.1 临床研究发起机构

临床研究发起机构应当是我国境内依法成立的法人，确保拟开展临床研究的组织工程新技术已经非临床研究证明安全、有效。

4.2 临床研究机构

实施组织工程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) 有与拟开展组织工程新技术临床研究相适应的场地（包括具备符合相应生物安全等级的实验室）、设备、设施条件、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研究质量保障部门。
- (4) 具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；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；建立组织工程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，主要根据临床研究发起机构提供的质量资料及临床研究机构对受试物接收、储存环节的复检和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的国家医学中心、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

开展组织工程新技术临床研究的项目负责人及研究团队应具备以下条件：

临床研究机构应当确定组织工程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，具备拟开展组织工程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。

主要研究人员应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。参与组织工程新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。研究团队应包含具有相关临床研究经验并经过相关培训的流行病与生物统计学人员、数据管理人员、项目管理与质量管理人员，满足组织工程新技术临床研究项目方法学支持、风险管理与质量控制需要。

5 受试物制备和质量控制

组织工程新技术受试物的制备，通常涵盖细胞和生物活性因子制备、材料制备及植入受试物制备等环节，均应符合 GMP 要求。各环节均需满足相应场所条件，制定清晰的生产工艺路线，所用原辅材料及其他物料均符合人体使用标准，同时确保生产工艺稳定、质量全程可控。受试物必须经具有检验资质和能力的第三方检验机构出具质量复核检验报告。

针对以下特殊制备场景，可不提供材料制备相关材料：1.制备过程无材料参与、最终受试物完全由细胞构成的（如悬浮培养制备的类器官）；2.制备过程中使用了材料，但最终受试物完全由细胞构成的（如借助生物凝胶材料进行 3D 培养制备的类器官），应提供材料无残留的充分证明；3.使用了非组织内部接触的材料（如细胞自组装的支撑培养板）。

5.1 受试物制备机构条件

受试物制备机构应具备与受试物制备相适应的设施设备和人员，建立符合 GMP 原则的受试物制备质量保证体系。制备车间/实验室功能区设置合理，各功能区洁净度级别满足制备工艺需要并保证日常运行和维护，符合 GMP 相关要求。如为基因修饰的受试物，基因修饰载体的制备方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。

5.2 原辅材料要求

受试物制备过程中所使用的原辅材料（含生物活性因子）和包装材料，应符合现行版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）的有关规定，并达到药用级别。使用非药用原辅材料时，应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）。

避免使用肿瘤等疾病组织来源的原辅材料及其他物料。尽可能避免使用动物源性材料，如牛血清、小鼠成纤维细胞和基质胶等，降低免疫原性、外源病毒和支原体污染风险。不得

使用疫区来源的动物血清。若原辅材料涉及供者以外的其他人体细胞或组织，应保证细胞或组织来源可追溯，并对该组织或细胞引入外源微生物的风险建立评估方法和严格质控标准。

需评估细胞扩增、诱导分化、材料制备和组织工程构建过程中使用的每种化合物的毒性，如致癌性、致畸性。对于致癌、致畸、致突变的高风险物质，需工艺去除，并评估受试物中残留量，结合人体最大暴露量检测控制。基因修饰的受试物，还需对基因修饰载体开展质量和功能研究，制定质量标准，或提供研究总结报告，反映受试物在设计、生产及质量控制上的安全性及可控性。

5.3 细胞和生物活性因子制备

组织工程新技术涉及的人自体或异体来源的体细胞或干细胞的制备参照多能干细胞、组织干细胞和体细胞治疗新技术临床研究备案指引的要求。生物活性因子涉及细胞组分及细胞衍生物的参考细胞组分及衍生物治疗新技术临床研究备案指引的要求，其他生物活性因子应采用已批准注册上市的产品。

5.4 支架材料制备

组织工程新技术受试物所用材料主要为组织工程支架材料，包含可搭载细胞和生物活性因子的生物活性材料、类器官三维培养材料、3D 生物打印墨水材料等，且制备环境需符合 GMP 要求。结合受试物预期用途、植入部位特性及与细胞/生物活性因子的相容性需求，确立科学合理的制备工艺，确保材料性能稳定、质量可控，满足临床研究安全性与有效性的要求。

5.4.1 材料选择

组织工程所用材料的筛选需考虑生物相容性、生物降解性、机械强度、表面性质及孔隙结构等特性。

5.4.2 材料制备工艺

材料制备工艺需明确核心工艺参数并开展系统性验证，确保参数稳定性与重复性，关键参数包括但不限于原材料来源、原材料配比、成型温度、交联条件、干燥参数、灭菌方式及时间等。整个工艺过程需严格执行污染防控措施，所有与材料直接接触的器具均需经无菌处理并验证灭菌效果，制备环境需符合 GMP 要求，同时做好环境参数实时监测与记录，建立工艺全过程可追溯体系。针对交联、3D 生物打印、静电纺丝、浇铸、冷冻干燥等不同制备工艺，需结合材料特性与预期性能，建立针对性的过程控制标准。

5.4.3 材料质量控制

材料制备完成后需开展全面质量检定，核心项目包括：外观、尺寸、孔隙率、孔径分布、机械强度、降解速率等物理化学性能；无菌、内毒素、重金属残留、有害溶剂残留等安全性指标；细胞黏附率、增殖率等生物功能性相关指标。针对改性或复合生物活性因子的支架材料，还需额外检定生物活性因子的负载量、释放速率及活性保留率，确保其发挥预期生物学功能。

5.5 植入受试物制备

组织工程新技术植入受试物制备需结合受试物预期用途、组织类型及植入需求，制定 SOP，全程严格执行质量控制，确保受试物性能均一、安全可控，满足有关研究要求。制备全过程需在满足 GMP 要求的环境中开展，操作人员需经专项培训合格后上岗，严格遵循 SOP 执行各项操作。原则上采用密闭的容器，同时标注唯一标识、制备日期、有效期、检定状态及储存条件。受试物的标签、储存、运输和使用等环节的管理应保证受试物的质量可控和全程可追溯。不合格受试物处理、剩余受试物处理措施符合伦理和医疗废弃物处理相关规范。

5.5.1 制备前准备

制备前需完成细胞、支架材料及生物活性因子的全面检定，确保各项指标符合预设质量标准。同时需开展相容性预判试验，核心验证细胞与支架材料的黏附能力、生物活性因子与细胞/材料的相互作用效果，以及三者复合后对细胞存活、增殖、分化及材料降解行为的影响，排除组分间不良相互作用风险。需明确细胞接种密度、生物活性因子负载量、复合时间及环境参数的初始范围，为后续工艺优化提供依据。

5.5.2 制备过程质量控制

组织工程构建工艺需根据受试物类型、支架结构及临床需求选择适配方式，常见包括 3D 培养、支架材料制备、细胞/因子负载、3D 生物打印、原位成型、分层组装等，核心控制各项工艺参数的稳定性与重复性，确保批间受试物性能一致。

制备全过程需建立多节点质量控制体系，对关键环节进行抽样检测，及时发现并纠正工艺偏差，确保受试物质量持续符合标准。关键质控节点及项目包括：复合前（细胞活率、支架孔隙率、因子活性）、复合中（细胞分布均匀性、因子负载量）、复合后孵育阶段（细胞存活率和增殖速率、支架结构完整性、因子初步释放情况）。

5.5.3 制备后处理

受试物制备完成后，需根据其特性开展针对性处理，去除残留的培养基、缓冲液及未结合的细胞/生物活性因子，减少杂质的干扰。处理完成后，需对受试物进行最终质量检定，所有项目检定合格后方可用于后续研究或储存。

受试物的短期储存需建立规范流程，根据其生物活性特性确定储存温度、储存时间及包装方式。储存期间需定期抽样监测稳定性指标。若出现性能退化超出可接受范围，需立即废弃，严禁使用。对于需运输至其他机构开展研究的受试物，需采用专用冷链运输设备，控制运输温度、防震、防污染，并提供相关监测及运输记录，确保运输过程中受试物质量稳定。

5.5.4 特殊类型受试物

对于基因修饰类组织工程受试物，制备过程中需额外控制基因修饰细胞的纯度与稳定性，确保修饰效率符合预设标准，同时监测基因修饰载体的残留量，严格控制在安全范围，具体要求参考多能干细胞、组织干细胞和体细胞新技术临床研究备案指引。复合组装后的受试物需验证基因修饰细胞的功能完整性，确保其在支架材料中仍能正常维持基因修饰、发挥预期生物学功能。

对于自体个性化受试物，需严格匹配受试者个体特征，根据受试者植入部位的解剖结构、组织需求，调整支架尺寸、细胞接种密度及生物活性因子负载量，制备过程中加强个性化参数的记录与质控，确保每例受试物均符合个体适配要求。

5.6 植入受试物质量控制

植入受试物的制备应遵循 GMP 相关原则与标准。受试物由临床研究机构制备的，在研究启动前应建立符合 GMP 原则的完整质量体系。受试物由外部制备机构提供的，临床研究机构应在研究启动前对其资质、设施设备与质量体系进行评估，并审阅有检验资质和能力的第三方检验机构出具的质量检验复核报告，通过书面协议明确各方在质量控制、不良事件处理及溯源中的责任，同时落实制备机构放行与临床使用前准入放行的闭环管理。书面协议必须明确临床研究机构拥有对受试物制备机构生产现场的延伸检查权和质量否决权。受试物制备机构若发生重大工艺变更或质量偏差，必须在规定时限内（如 24 小时）书面通知临床研究机构。

5.6.1 质量标准

根据质量研究数据，制定质量标准，检验合格后予以放行。质量标准应包括检验项目、检验方法和可接受标准。

受试物质量研究通常包括细胞鉴别、微生物安全性、基因组稳定性、基因修饰评价、支架材料鉴别等，确保批间可比性与临床研究使用一致性。若后续制备工艺或关键参数发生变更，应阐明非临床受试物与临床拟用受试物的异同及其对人体安全性和有效性的潜在影响，必要时开展变更前后受试物的可比性研究、非临床桥接研究或重新开展非临床研究。

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应的质量控制项目，能反映受试物的质量变化。质量检测方法应进行方法学确认，其中与安全性相关的检测方法应尽量采用《中国药典》检测方法并确认，如采用非《中国药典》方法应当开展充分的方法学验证。新方法的开发和验证可按照国内外相关的技术指导原则，包括但不限于《中国药典》、国际人用药品注册技术协调会（ICH）指导原则中的方法开发、验证等通则。

5.6.2 细胞鉴别

细胞鉴别需围绕来源正确性、纯度及特性开展，核心包括细胞形态、种属来源、个体来源、细胞种类及功能鉴别、干细胞性能特征及基因修饰特性（若适用）鉴别。细胞鉴别方法及要求应参照多能干细胞、组织干细胞和体细胞治疗新技术临床研究备案指引。

5.6.3 微生物安全性

细菌、病毒、真菌、支原体检查可依据《中国药典》的规定开展。细胞建株全过程中若使用过动物源性物质，应对相应物种的常见病毒至少进行一次检测。检测时取样应考虑最适样本，如细胞和培养上清相结合。

5.6.4 基因组稳定性

细胞体外长期传代培养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 DNA 序列变异（单核苷酸变异（Single Nucleotide Variation, SNV）和插入缺失变异（Insertion-Deletion, Indel）），应采用合适的方法进行检测，具体检测方法及要求应参照多能干细胞、组织干细胞和体细胞治疗新技术临床研究备案指引。

5.6.5 基因修饰评价

基因修饰细胞除了对基因修饰开展鉴别外，应根据修饰技术特点评估基因修饰效率、基因工具残留以及非目标位点切割导致的脱靶效应。整合型基因修饰还应分析外源基因整合拷贝数。定点整合的基因修饰细胞，或整合后单克隆培养扩增的细胞库，还需评估外源基因的整合位点是否激活原癌基因或失活抑癌基因，是否破坏重要功能性基因。具体检测方法及要求应参照多能干细胞、组织干细胞和体细胞治疗新技术临床研究备案指引。

5.6.6 支架材料鉴别

材料鉴别需针对组织工程支架材料及生物活性因子（若含）开展，确保材料特性与设计一致，无杂质污染。针对细胞-材料复合体，需验证细胞与支架材料的复合适配性，确认细胞未出现大量死亡、异常聚集或脱落。针对支架材料只在构建过程中使用但不包含在最终受试物中，需检测支架材料及其降解产物的残留量，确保符合制定的标准。

5.7 稳定性研究

应结合组织工程新技术受试物的生物活性特性及临床研究实际使用场景，系统开展初步的保存稳定性、运输稳定性及使用稳定性研究，明确受试物的适宜保存条件、规范运输要求及合理使用有效期，确保研究用受试物在保存、运输、使用全流程中质量稳定、性能可控。稳定性研究需全面覆盖受试物的整个使用有效期，明确研究时间节点、核心检测指标及可接受标准，确保研究结果具有科学性和实用性。

保存稳定性研究需重点考察不同保存条件（如保存温度、湿度、密封条件等）对受试物质量的影响。短期保存稳定性需覆盖临床常规临时储存周期，长期保存稳定性需持续至拟定使用有效期，确保受试物在整个保存周期内性能达标。运输稳定性研究需严格模拟临床实际运输场景，结合受试物临床转运的距离、时长，考察不同运输条件（如冷链温度范围、运输震动强度、运输时长、密封防护方式等）对受试物质量的影响，重点验证运输过程中防震、控温、密封等防护措施的有效性。使用稳定性研究需聚焦受试物开封后、使用过程中的质量变化，结合临床实际操作规范（如开封后暴露时间、使用环境洁净度、操作方式），考察受试物在使用过程中的稳定性，明确开封后的有效使用时间。

核心检测指标需兼顾细胞、生物活性因子、材料及复合特性，包括但不限于：细胞活率及功能完整性（如分化能力、增殖活性）、支架材料的物理结构（孔隙率、机械强度、尺寸稳定性）、生物活性因子的负载量及活性保留率、无菌状态及内毒素含量，同时详细记录受试物的外观、形态变化，评估过程中是否出现细胞凋亡坏死、材料降解异常、生物活性因子失活、组分分离等质量退化情况。

5.8 质量检验和复核检验

5.8.1 质量检验

细胞、支架材料、植入受试物和原辅材料的质量检验原则上由受试物制备机构完成，对于检测技术复杂、成本高、检测频率低的检验项目，如外源病毒因子检查、遗传变异分析等，可委托有检验资质和能力的第三方检验机构进行检验。受试物制备方应审核第三方检验机构的资质和能力，签署委托协议，以确保其条件、技术水平和质量管理达到要求。

5.8.2 复核检验

质量复核检验需涵盖受试物质量标准中的全部项目。在临床研究前需将受试物送有检验资质和能力的第三方检验机构开展质量复核检验，并出具检验报告。受试物制备工艺发生重大变更时，如更换主细胞库、变换制备场地、更换支架材料等，应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组织工程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，保障数据的真实性与可信性。

用于非临床研究的受试物应确保其来源明确且经过安全性评估，应在制备工艺、质量控制指标和储存条件等方面，与拟用于临床研究的受试物保持一致。其一致性涵盖但不限于细胞类型、支架材料类型、受试物构建方法、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。若因种属限制无法使用人源细胞制备的组织工程受试物进行动物实验，可采用来源于实验动物种属细胞的类似组织工程受试物作为替代品，前提是其表型、功能及质量特征与临床拟用组织工程受试物高度一致。若因动物体积限制等因素，需采用与拟用于临床规格不同的受试物，应科学评估该规格受试物用于临床研究的合理性，同时明确其应用局限性。

动物模型的选择，需最大限度模拟人类疾病及组织器官缺损的临床表现与完整病程，并能够有效提供受试物的安全性与有效性相关信息，详细说明该模型适配目标适应症的依据及合理性。对于无适宜的动物模型或现有模型存在明显局限性（如罕见病），需清晰阐明替代动物模型与人的生物相关性及其局限之处，必要时需辅以体外模型（人源化细胞和组织模型）数据作为补充支撑。

基于受试物的自身特点及模型可获得性，可对部分非临床研究项目进行整合开展，以明确受试物相关动力学、功能与毒性之间的相关性。

6.2 安全性评价

6.2.1 一般毒理学

应根据受试物的细胞特性、材料特性、预期临床用途、生物学行为特征以及潜在毒性风险，科学设计实验方案。实验方案需最大程度模拟临床拟用方案，结合受试物特点和研究目的确定植入途径、频率和实验期限。

对于单次植入毒性研究，由于受试物能够长时间地发挥功能或诱导长期效应，因此单次植入的观察时间应长于常规毒理学实验的观察时间。对于重复植入毒性研究，应包含常规毒理学实验的基本要素。植入方式应最大程度模拟临床拟用植入方式。受植入部位限制难以触发全身性毒性时，应采用最大可行规格开展实验。最大可行规格指既定动物模型及植入途径下技术层面可实现的最大植入规格。

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。应设置对照组和多个规格组，以探索规格-毒性关系。充分考虑受试物在体内的存续时间和可能的累积效应，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、降解和定植等情况。除常规指标外，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、生物活性因子的分泌、免疫反应以及与宿主组织的相互作用等。

应开展刺激性和体外溶血实验等局部毒性研究。刺激性实验可整合入毒性研究中，通过肉眼观察注射部位反应，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，重点关注受试物及其组成细胞的表达产物在动物体内诱导的免疫原性与免疫毒性，开展细胞免疫和体液免疫相关指标的评估。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 生物相容性

受试物的生物相容性是指其与宿主之间的相容性，通常体现为其支架材料在一个特定应用中引起宿主恰当反应的能力，包括组织相容性和血液相容性等。受试物的生物相容性评价不能仅孤立地测试材料，必须评估最终受试物整体在体内动态作用过程中的安全性。

支架材料的生物相容性和相关质量直接关系到患者的生命安全，应该通过严格的生物学评价，并切实遵循 GB/T16886 系列标准，以确保安全。生物学评价可按接触部位、接触方式、接触时间和预期用途分类，评价的生物学试验项目需针对性的考虑细胞毒性试验、致敏试验、刺激反应试验、亚急性毒性试验、植入试验、血液相容性试验、慢性毒性试验、致癌性试验、生殖与发育毒性试验、生物降解试验等。对植入受试物，需考虑其在体内存续期间的生物学行为，如细胞存活、增殖、分化、迁移、功能表达，以及材料的降解吸收过程。支架材料降解产物的生物相容性同样需要进行评价。

6.2.4 成瘤性与致瘤性

受试物的成瘤性指动物接受受试物治疗后由受试物本身形成肿瘤的可能性，成瘤性风险来源包括但不限于最终植入受试物、受试物中残留的未分化细胞等。成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）；每组动物观察数量应满足肿瘤发生率统计学分析要求；采用最大可行规格；实验周期应足够长，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给药途径接种受试物，观察周期不少于 6 个月。

受试物的致瘤性指最终移植受试物通过临床给药途径给予实验动物后，导致受试动物自体形成肿瘤的可能性。致瘤性研究可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。

6.2.5 安全药理

受试物中的细胞、支架材料、生物活性因子等组分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，应结合受试物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。若评估后存在安全性风险，应考虑开展专门的安全药理学实验；如无法实施，需说明理由。此类实验可与一般毒理学试验结合进行，但需遵循安全药理学实验的设计要求。此外，还应结合受试物的特性，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。

6.2.6 其他

受试物通常不需要开展标准组合的遗传毒性实验。其生殖和发育毒性评价主要是取决于受试物的特性、临床适应症以及临床拟用人群、一般毒理学研究中的发现、生物分布特征，应根据具体情况具体分析。

目前，组织工程技术的细胞/材料来源、生产工艺、运输及储存条件、适应症选择、临床应用等方面存在较大的多样性。必要时，应基于组织工程技术自身特点及风险考虑开展或追加其他实验。

6.3 有效性评价

组织工程新技术有效性评价研究应围绕技术的作用机制、结构与功能的一致性以及与拟定临床适应症的相关性开展，形成从体外有效性评价、体内有效性评价，再到体内动力学行为与长期效应评价的完整证据链。通过科学、规范的实验设计，系统评价受试物的生物学功能、可预期获益及临床转化潜能，并尽可能将关键质量属性与有效性终点建立关联，建立结构-功能关联指标，关键质量属性应能预测体内修复功能。研究应包括适当的阴性/阳性对照，采用科学的统计设计，以保证结果的可靠性和可比性。

6.3.1 体外有效性评价

体外研究应从“细胞-材料-受试物”三个层次系统评价。细胞表型和功能特性应包含表型鉴定和功能检测，并验证细胞来源和分化状态。材料本身性质包括理化与力学特性、表面

化学与微纳结构、生物活性因子负载与释放特性等，应分析其对细胞黏附、迁移、增殖及三维重构的影响。细胞-材料相互作用应评估细胞在材料上的黏附、迁移能力，根据技术特性，还可评估细胞在材料上的三维排布和细胞外基质沉积等，必要时开展多组学或信号通路分析，探讨调控机制。在有效性评价的框架下，可同步关注遗传稳定性、异常增殖/致瘤风险、异常分化或异位组织形成等安全性评价要求，为整体风险-获益评估提供支持。

6.3.2 体内有效性评价

体内有效性评价需优先选择与人类疾病和临床应用场景高度相关的动物模型。依据拟定临床方案设计植入途径、次数及规格并分析操作因素影响，评价终点应包括靶组织结构重建与功能恢复等主要终点，以及炎症反应、免疫应答等次要终点。需通过中长期监测受试物存续、整合稳定性及远期不良反应，条件允许时可通过不同规格/构型受试物开展关联分析验证设计合理性。体外和体内试验应足以全面验证受试物的设计理念。

6.4 动力学分析

受试物的细胞与材料的动力学分析应关注细胞、支架材料及可能包含的生物活性因子在体内的分布、定植、存续时间等。采用相关动物种属开展体内实验，结合受试物和植入方式的特点进行适当调整与扩展。可在体外进行动力学加载模拟实验（如拉伸、压缩、剪切循环），对承重组织（骨、软骨、肌腱）增加弹性模量匹配区间、疲劳寿命测试、动态降解-重建匹配曲线要求，对材料降解速率与组织再生速率相匹配的验证要求。

6.4.1 细胞行为动力学

应结合组织工程技术特性，在适配的动物种属中开展细胞相关动力学研究，系统阐明受试物中细胞的生物分布、迁移轨迹，定植、增殖及分化规律，以及细胞在体内的存续周期与清除途径。受试物在植入体内后，细胞可能脱离受试物主体发生扩散的情况，针对此类潜在风险，需专门开展细胞体内动力学研究，明确其扩散范围、存活状态及对机体的影响，为评估受试物安全性与有效性提供数据支撑。

6.4.2 材料相关动力学

针对可降解材料，应系统评价其在不同组织中的降解速率、降解途径及与组织修复进程的匹配程度。针对骨、软骨、肌腱等承重组织用材料，需额外分析弹性模量匹配区间、疲劳寿命测试、动态降解-组织重建匹配曲线等，并明确材料降解速率与组织再生速率相匹配的验证标准。应分析主要降解产物的组织分布和排泄途径，关注其潜在毒性或局部刺激/炎症风险，对难以降解或长期残留材料应重点关注累积和慢性作用。

6.4.3 受试物相关动力学与功能关联

鼓励在疾病动物模型中同步开展生物分布与受试物功能的关联研究，将细胞/材料的体内行为与组织修复程度、功能改善指标、免疫应答水平等进行关联分析，为临床植入规格优化、植入时机选择及实施策略提供科学依据。实验设计应充分考虑受试物体内动力学的多步骤特点，合理设置观察时间点，全面覆盖早期分布、材料降解与组织重建的全过程。

7 临床研究

7.1 一般要求

组织工程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和样本量。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、规格-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

组织工程新技术的临床研究受试者及适应症选择，应基于受试物的作用机制、非临床研究结果以及既往临床研究经验，综合分析预期获益与潜在风险，并兼顾研究结果的可评价性和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，从而合理界定研究人群。

探索性临床研究受试人群的选择，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用药场景保持一致。

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，须符合相关法律法规规定。研究方案应提供充分的科学伦理依据（如疾病在儿童中高发或缺乏有效替代治疗方案等），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，

制定相应的安全监测方案。

对于基因修饰或某些特定类型的组织工程新技术,受试者选择尚需考虑靶标或功能条件限制、预存免疫状态、细胞来源污染风险及功能代偿能力限制等因素。

7.2.2 植入策略

植入受试物的规格设计需综合考量安全性、生物学活性及初步有效性的规格范围,以确定生物学有效规格或最佳规格。针对儿童人群,规格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规格换算依据与安全监测要点。

植入途径的选择应与受试物的规格、特性和疾病部位相匹配。植入方案的制定应基于体内动力学特征及安全性数据,并结合疾病与受试者特点,明确植入间隔及疗程。

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。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、药代动力学/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。建立受试者联系机制与失访处理预案,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,随访频率应根据产品特性及临床风险特征科学设定。在早期,如第1、3天,第1、2、4周,应进行高频监测;同时,随访

期应持续足够长的时间，如 3 个月、6 个月、1 年及以上，以全面评估远期效应。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），以支持药理学、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及有效性进行评估。

7.3.2 实施过程的要求

（1）临床研究机构质量控制与放行

为确保受试物制剂的安全性、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。受试物通常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。

（2）多中心临床研究

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标准操作规程（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

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；对于已经出现受试物异常增殖、异位组织形成、严重免疫反应、感染、栓塞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，临床研究机构应对研究全过程进行系统总结与评估，重点涵盖研究设计执行情况、受试者入组与脱落情况、安全性与有效性主要结果、重大不良事件及其处理情况等内容。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

根据新技术的生物学特性，应在受试者完成方案规定的研究周期后进行长期随访，以评估其远期安全性。随访内容应包括迟发性不良反应，并评估其对远期健康结局（如代谢、免疫）的影响。随访期限应基于受试物特性及研究阶段进行设定。应根据技术特性实施风险分层的长期随访，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。

8 伦理合规

8.1 一般要求

组织工程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）》《人源类器官研究伦理指引》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，开展组织工程新技术临床研究的伦理审查，还应特别关注如下事项：

（1）伦理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，应尽可能包括细胞生物学、肿瘤学等相关领域，以保障委员会具备跨学科的综合伦理审查能力。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）伦理委员会应基于疾病严重程度、现有治疗手段、已有研究基础、组织工程新技术特点等对受试者的风险受益进行综合评估，确保受试者参与研究的风险受益比不劣于或优于其他可及的治疗手段。

（3）组织工程新技术临床研究通常涉及疾病资料、生物样本检测结果及基因组、免疫表型等敏感信息。伦理审查委员会应审查研究机构是否做到如下要求：①建立了严格的数据安全与隐私保护制度，对个人信息和可识别的人类遗传资源信息进行分级管理与去标识化处理；②确保数据采集、存储、传输与共享符合《个人信息保护法》《人类遗传资源管理条例》等相关法规；③在知情同意中明确数据和样本的采集范围、使用用途、保存期限及可能的共享方式；④未经受试者及伦理审查委员会同意，不得改变数据或样本用途，不得用于与原研究目的明显无关的其他研究或商业用途。