

异种移植新技术
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 研究者与研究团队	2
5 移植物制备和质量控制	3
5.1 移植物制备机构条件	3
5.2 基因型与遗传特征验证标准	4
5.3 微生物安全标准	4
5.4 供体猪的年龄和体重	4
5.5 器官和组织功能指标	5
6 非临床研究	5
6.1 一般要求	5
6.2 安全性评价	6
6.2.1 一般毒理学	6
6.2.2 病原体传播风险	6
6.2.3 成瘤性与致瘤性	7
6.2.4 受体基因组突变风险	7
6.3 有效性评价	7
6.3.1 免疫排斥反应	7
6.3.2 移植物功能评价	8
7 临床研究	9
7.1 一般要求	9
7.2 研究设计	10

7.2.1 适应症和受试者选择	10
7.2.2 对照和设盲	10
7.2.3 研究终点设计	11
7.2.4 随访要求	11
7.2.5 生物样本采集	11
7.3 研究实施	11
7.3.1 风险与安全管理	11
7.3.2 实施过程的要求	12
7.3.3 暂停和终止	12
7.4 研究总结	13
7.5 长期随访	13
8 伦理合规	13
8.1 一般要求	13
8.2 特殊考量	14
9 附录	15

1 前言

异种移植新技术是再生医学与器官替代治疗领域的重要前沿方向。为规范异种移植新技术临床研究，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》《人体器官捐献和移植条例》《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。本指引系基于当前异种移植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异种移植新技术临床研究，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，涵盖移植物的制备和质量控制、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。

异种移植新技术具体指将基因编辑动物来源的活体器官、组织，通过手术植入、灌注或其他方式移植，用于替代或修复衰竭器官、组织功能的一种新技术。所针对的移植物，主要包括异种肾脏、异种心脏、异种肝脏以及异种胰岛等。考虑到现阶段异种移植技术的成熟程度和风险可控性，本指引现阶段主要针对基因编辑猪来源供体，动物组织来源的无活细胞产品不在本指引范围内。

3 总体考虑

开展异种移植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，开展严格的移植物制备和质量控制，经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。

生物安全与病原体控制应贯彻于异种移植新技术研究全过程，供体猪应符合无指定病原体（Designated Pathogen Free, DPF）要求，并须通过具有相应资质和能力的第三方机构检测。针对异种移植物的特殊风险，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移植物制备与质量控制标准须保持一致。

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，并为临床研究的实施、安全监测及风险处置策略提供科学依据。非临床研究应重点围绕移植物的一般毒理学、成瘤性、致瘤性、免疫排斥等方面进行系统评价。

异种移植新技术融合基因编辑技术与跨物种生物医学技术，创新性高，同时存在潜在风险。应结合异种移植新技术特点及非临床研究结果，设计科学、严谨、可操作的临床研究方

案，合理选择适应症、受试者人群、免疫抑制方案，明确主要和次要研究终点，并重点关注异种移植物在人体环境下的生物安全、功能有效及生理兼容等情况，以及安全监测与风险控制措施的可执行性。研究全过程应明确移植物的获取、储存、植入、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我国境内依法成立的法人，应当确保拟开展临床研究的异种移植新技术已通过充分的非临床研究证明安全、有效。

4.2 临床研究机构

实施异种移植新技术临床研究的机构应具备以下条件：

（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，机构伦理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》和本指引的要求。

（3）有与拟开展异种移植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质量研究保障部门。

（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；应建立临床研究项目管理、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；建立异种移植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，并具有5年以上器官或组织移植临床经验，有异种移植相关研究背景、经历和能力，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移植物获取、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。

4.3 研究者与研究团队

开展异种移植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：

(1) 临床研究机构应当确定异种移植新技术临床研究项目负责人。项目负责人应具有执业医师资格和高级职称,并具有 5 年以上器官或组织移植临床经验,在异种移植及免疫学等方面具备相应的研究背景、经历和能力,并以本临床研究机构为主要执业机构。项目负责人应具有扎实的异种移植非临床研究工作基础,须在本临床研究机构完成多例基因编辑猪至非人灵长类异种移植实验并符合相应指标要求(具体参见 6.非临床研究);

(2) 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。参与异种移植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。研究团队应由外科学(具备相关手术操作资质)、麻醉学、重症医学、感染学、免疫学、伦理学、兽医学、心理卫生学等多学科专业人员组成,具备跨学科协作能力;应包含经过异种移植新技术临床研究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,满足异种移植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 移植物制备和质量控制

5.1 移植物制备机构条件

提供用于临床研究的基因编辑猪的机构应具备以下条件:

(1) 具备省、自治区、直辖市科技厅(科委、局)及同级实验动物管理机构颁发的《实验动物生产许可证》与《实验动物使用许可证》。

(2) 具备供体猪饲养的生物安全屏障设施,实行封闭式管理;主体功能包含检疫隔离区、手术净化区、饲养区,确保不同洁净度等级区域物理隔离。饲养设施须达到无特定病原体(Specific Pathogen Free, SPF)级别要求,并根据大动物屏障设施规范进行定期环境审核与动态监测。严格执行人员、物资、动物进出的标准化流程,确保生物安全屏障的持续有效性。

(3) 建立完善的组织管理与生产质量管理体系(Quality Management System, QMS),涵盖质量控制(Quality Control, QC)、质量保证(Quality Assurance, QA)及 SOP。配备专职技术人员,关键岗位需持有实验动物医师或国家执业兽医师证书。建立完善的生产与质量追溯体系,确保从基因编辑方案、细胞系、繁育代次到最终供体猪的全过程记录完整、准确、可追溯。

(4) 建立涵盖病毒、细菌、真菌和寄生虫等 DPF 病原体的全面检测技术体系(DPF 级供体动物病原体推荐筛查名录汇总见 9.附录)。

(5) 具备成熟、合规的基因编辑技术及基因组稳定性检测技术平台。

(6)需具备实验动物福利伦理审查委员会或委托有资质的机构进行动物福利伦理审查，供体猪的饲养、运输和安乐死程序应符合《实验动物福利伦理审查指南》要求，并保留完整的动物福利审查记录。

5.2 基因型与遗传特征验证标准

需提供详细的谱系记录及具有资质的第三方检测机构提供的基因检测报告。

关键基因修饰及其放行标准：供体猪须通过基因型和表型的双重验证，需对每个遗传修饰进行验证，特别是表型验证。对于敲除基因，如 α -1,3-半乳糖基转移酶（Alpha-1,3-galactosyltransferase, GGTA1）、胞苷一磷酸-N-乙酰神经氨酸羟化酶（cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase, CMAH）和 β -1,4-N-乙酰半乳糖胺转移酶 2（beta-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase 2, B4GALNT2）基因，须证明相应抗原表达的鉴定结果为阴性。对于转入基因，须量化外源蛋白表达水平，如人 CD46 分子（Human CD46, hCD46）、人 CD55 分子（Human CD55, hCD55），或检测功能活性，如人血栓调节蛋白（Human Thrombomodulin, hTBM）。

遗传稳定性与嵌合体筛查：用于临床研究的 F1 代和更后代的供体猪基因型、外源基因表达水平及表型必须与 F0 代一致，严禁使用基因型嵌合动物。建议采用高灵敏的微滴式数字 PCR（Droplet Digital Polymerase Chain Reaction, ddPCR）技术确认转基因拷贝数的稳定性，确保在繁育过程中未发生基因丢失或沉默。通过核型分析排除染色体易位或其他异常，确保细胞遗传学正常。需通过全基因组测序等手段证明无脱靶效应或非预期效应，确保遗传特性的确定性。

5.3 微生物安全标准

供体猪必须饲养在符合生物安全规范的屏障设施内，并维持 DPF 状态。必须使用无哺乳动物源性蛋白的饲料，以杜绝朊病毒传播风险。DPF 猪种群必须严格按照规定对病原进行定期抽样检测，检测样本应定期送至具有资质的第三方检测机构检测，并出具病原检测报告。每一头供体猪在放行前 1 周，必须对 DPF 指定名录的所有病原体按国家标准方法进行检测，并出具具有资质的第三方检测机构提供的 DPF 病原检测报告。国家标准方法未覆盖的病原体检测的方法，需经过方法学验证，结果必须为阴性，并将检测合格的供体猪置于供体隔离区并进行相应严格管理。异地运输设备需满足与饲养环境相一致的净化级别。

5.4 供体猪的年龄和体重

供体猪的生理成熟度与体型须与移植受者相匹配，同时需考虑到不同器官的生长潜力和代谢特征。对供体猪年龄和体重的具体要求，需根据猪品种、移植受者体重及不同移植器官

和组织的具体要求制定，保证猪器官的大小满足移植受者器官的生理需求。

5.5 器官和组织功能指标

在获取器官和组织前，须确认供体猪处于健康的生理状态。各项生化指标应在供体猪的正常参考范围内。

（1）肾脏：供体猪血清肌酐 0.5-1.5 mg/dL，血清尿素氮 2-20 mg/dL。尿蛋白、尿糖阴性。影像学检查提示肾脏血流正常，无明显的形态和结构异常，肾脏大小与移植受者适配。

（2）心脏：经胸或经食管超声心动图评估供体猪心脏功能，心脏大小与移植受者适配，左室射血分数>55%，心输出量 30-50 mL/kg/min，无瓣膜狭窄或关闭不全及赘生物，无肥厚性心肌病及扩张性心肌病征象。心电图正常，心肌酶在正常范围，血清肌钙蛋白<0.05 ng/mL（或各实验室基线值）。

（3）肝脏：供体猪谷丙转氨酶 20-60 U/L，谷草转氨酶 15-55 U/L，血清白蛋白>2.5 g/dL（2.9-4.2 g/dL），总胆红素<0.3 mg/dL，血小板 $>150\times 10^3/\mu\text{L}$ （ $200-500\times 10^3/\mu\text{L}$ ），血纤维蛋白原>150 mg/dL，基础国际标准化比值<1.2。建议进行猪血管性血友病因子（von Willebrand Factor，vWF）兼容性筛查。

（4）胰岛：空腹猪血糖 60-90 mg/dL、糖化血红蛋白 2.0%-4.5%、胰岛素 5-20 $\mu\text{U/mL}$ 、C 肽 0.1-0.5 nmol/L。若上述指标处于临界点，须加做静脉葡萄糖耐量试验和/或精氨酸刺激实验。胰岛制备后的放行标准包括：总胰岛当量>10,000 IEQ / kg，纯度>85%，细胞活性>90%，葡萄糖刺激胰岛素分泌试验的刺激指数（Stimulation Index，SI）>2.0，内毒素<5.0 EU / kg，组织沉淀体积<10 mL。

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异种移植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。

用于非临床研究的移植物应确保其来源明确且经过安全性评估，应在供体基因编辑类型、筛选标准、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移植物保持一致，以确保非临床研究结果的外推性和参考价值。若两者存在不一致，需明确说明差异情况，并系统评估该差异对临床研究的影响程度及合理性。

需详实记录每一只供体猪的身份信息，包括种属、产地、基因修饰类型、年龄、性别、

健康状况、繁育谱系（猪家谱）等，并将相关的生物样本放置在-80℃冰箱或液氮罐中保存至少 10 年。移植术前需对关键病原体进行复核，确保供体猪持续维持病原阴性状态，筛查可使用宏基因组测序、血清学检测、分子生物学检测及病毒分离培养等多元化技术手段。

应在满足质量控制要求的基础上，以非人灵长类动物为受体建立相应的异种移植模型，使用具有临床转化应用前景的免疫抑制方案，在此实验体系下进行安全性和有效性评估。

6.2 安全性评价

6.2.1 一般毒理学

一般毒理学评价须在常规异种移植模型以及与临床研究一致的免疫抑制方案下进行，系统评估全身和器官毒性、全身炎症反应、免疫功能和出凝血功能等。主要包括：1）一般状态和基础体征，精神状态、体重、摄食、排泄及其它行为观察，体温、呼吸、血压、心率等；2）实验室常规检查，血常规、尿常规、肝肾功能、电解质、凝血功能等；3）炎症与细胞因子，IL-2、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等；4）病理学检查，在实验终点或动物死亡时，对受体动物的全身主要器官行大体解剖及组织病理学检查。按照异种移植物的类型设定合理的观察期和监测频率。

6.2.2 病原体传播风险

病原体跨物种传播风险评估是不可缺少的关键环节。其目标是识别供体携带的潜在病原体（含内源性、外源性病原体）向受体传播的风险，以及评估在免疫抑制状态下的风险放大效应，明确风险防控要点。病原体传播风险评价需遵循“全程监测、多技术验证、风险预防”原则，结合供体特性与临床应用场景动态优化评价方案，确保全面识别潜在传播风险，为异种移植临床研究提供坚实的生物安全保障。

移植后感染监测：在移植后不同时间点（短期 1-4 周、中期 3-6 个月、长期 1 年以上），采集受体外周血、移植物、体液等样本，系统检测受体体内病原体的核酸、抗原及特异性抗体，动态评估病原体在受体体内的复制、定植及扩散情况。在异种移植实验动物模型中评估免疫抑制药物对病原体激活、复制及传播的影响，同时监测机会性感染的发生风险。

结合供体筛查结果、受体体内监测数据及体外传播潜能实验结果，综合判定病原体传播风险等级。若发现抗体滴度升高或病原体核酸阳性，需进一步通过病毒分离、序列分析验证突变风险与传播可能性。针对供体猪培育地区特有的人畜共患病原体及高风险病原体，制定针对性防控措施，如通过基因编辑技术敲除猪内源性逆转录病毒（Porcine Endogenous Retrovirus, PERV）传播相关基因或选育猪内源性逆转录病毒 C 型（Porcine Endogenous Retrovirus type C, PERV-C）阴性猪种、优化供体饲养的生物安全等级、调整免疫抑制方案

以降低感染风险等。

6.2.3 成瘤性与致瘤性

移植物的成瘤性指动物接受移植物治疗后由移植物本身形成肿瘤的可能性，即异种组织或器官自身形成肿瘤的可能性。移植物的致瘤性指最终移植物通过临床拟用途径植入受体后，导致受体自体形成肿瘤的可能性，即异种移植物促使受体正常细胞转变为肿瘤细胞的可能性。在供体猪移植至非人灵长类的异种移植实验中，使用与拟开展临床研究相同或相近的免疫抑制剂方案下，持续监测受体存活期内肿瘤发生情况。如发现肿瘤发生，应充分评估发生原因及其与异种移植的相关性，再考虑是否启动临床研究。

6.2.4 受体基因组突变风险

异种移植的受体基因组突变风险主要包括遗传毒性风险、生殖和发育毒性风险等。异种移植的遗传毒性风险主要源于供体基因修饰相关风险、内源性病毒元件激活风险及免疫抑制药物潜在遗传风险等。需参考《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试行）》及异种移植相关规范，排除受体细胞遗传损伤风险，评估供体猪内源性逆转录病毒（如PERV）引发受体细胞遗传物质变异的可能性。建议采用接受移植手术的受体动物的组织或脏器，进行二代测序，并用生物信息学方法分析基因突变或整合的风险。

异种移植需结合移植物特性、作用机制、临床适应症、拟用人群特征、一般毒理学发现及生物分布特征，综合评估异种移植物对受体的生殖和发育毒性风险。风险评估核心需关注移植物及相关干预措施对生殖系统功能、胚胎发育及子代健康的潜在影响，实验开展与否按以下原则判断：若临床拟用人群不包含育龄期个体，且移植物无明确生殖系统靶向性（如生物分布显示不迁移至生殖器官），可通过文献调研及交叉学科数据进行风险推断。若涉及育龄期人群，或移植物存在潜在生殖暴露风险（如可能迁移至生殖器官），或免疫抑制方案有明确生殖毒性影响，需开展专项生殖毒性实验设计与指标评价。

6.3 有效性评价

6.3.1 免疫排斥反应

异种移植需识别种间免疫屏障引发的排斥反应类型、发生机制及病理特征，评估移植物存活时长与功能适配性，为优化临床研究免疫干预策略提供科学支撑。追踪超急性排斥反应（Hyperacute Rejection, HAR）、急性抗体介导的排斥反应（Antibody-Mediated Rejection, AMR）、急性细胞性排斥反应（Acute Cellular Rejection, ACR）及慢性排斥反应（Chronic Rejection, CR）的发生时间窗口与病理表现。通过移植后不同时间点的移植物组织病理学检查（如内皮细胞损伤、血栓形成、淋巴细胞浸润、纤维化程度评分等）、免疫组化检测（如

抗体及补体成分的沉积等)、淋巴结、脾脏及血清学指标监测,研究排斥反应的发生机制与发展规律。胰岛移植术后需要监测凝血/炎症激活指标改变。

针对异种移植特有的免疫排斥靶点,检测受体体内针对供体猪抗原的特异性抗体的动态变化、补体系统激活状态及免疫细胞的活化与浸润特征,量化免疫应答强度与移植物损伤的相关性。评估不同免疫抑制策略对排斥反应的抑制效果,监测免疫抑制药物的血药浓度、不良反应(如感染、肝肾功能损伤、骨髓抑制等)及对移植物功能的保护作用,平衡免疫抑制效果与受体安全性。

6.3.2 移植物功能评价

异种移植物功能评价需结合移植物类型的生理功能特性、临床应用场景及移植技术特点,制定针对性的评价标准与研究方案,以猪至非人灵长类动物移植模型为核心验证体系,通过规范的实验设计、样本量要求及关键指标监测,全面评估移植物的存活能力、功能稳定性及临床研究潜力。异种移植物达到开展临床研究要求的具体功能评价标准如下:

1) 肾脏:在连续实施的6例异种肾移植实验(生命支持模型,切除受体自体双肾)中,至少60%受体动物的移植肾存活时间超过180天。移植肾功能检测:生化指标(血肌酐、尿素氮、血电解质),尿液分析(尿量、尿常规、尿蛋白定量),影像学检查和肾脏活检病理等。

2) 心脏:在连续实施的6例原位异种心脏移植实验中,至少60%受体动物的存活时间超过90天。受体动物存活期间需确保移植物具备持续的循环支持能力。心脏功能评价指标:有创血流动力学监测(如心输出量、中心静脉压等),无创检查(如超声测量射血分数、心室容积、心肌厚度等;如胸片测量心胸比、心脏大小、左右胸腔有无积液等),验证移植心脏的泵血功能与受体代谢需求的适配性;动态监测心电图、心肌酶谱(肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶等);评估心肌细胞完整性与电生理稳定性;术后定期进行心脏超声检查,观察心肌厚度、心内膜厚度、心室腔形态及瓣膜功能等排除移植后心肌病、瓣膜反流等并发症;同时记录受体活动状态、体重变化等一般状况指标,间接反映心脏功能对整体生理状态的支撑效果。

3) 肝脏:在非人灵长类急性肝衰竭模型的肝脏体外灌注支持治疗实验中,猪肝脏常温灌注治疗时间不少于72小时,实验开展不少于6例;在非人灵长类异种辅助肝移植实验中,受体动物存活时间不少于2周,实验开展不少于6例,同时须结合肝功能核心指标综合评估移植物的功能维持能力。全肝移植的有效时间指标将根据领域发展进程动态优化调整。有效性评价需覆盖肝脏核心生理功能:监测异种移植期间的胆汁分泌量与成分(如胆汁酸、胆红

素等），验证肝脏的分泌功能；检测受体白蛋白合成量、凝血因子（II、V、VII等）活性，评估肝脏的合成功能；通过监测血氨、胆红素的清除效率，验证肝脏的解毒与代谢功能；同时监测肝脏血流动力学参数（如灌注压、血流量）及组织病理学变化，确保肝脏在移植期间维持结构完整性，无明显缺血再灌注损伤或坏死。需严密监测体外循环介入与脱离时受者的血液动力学波动，确保生命体征的平稳；监测异源组织蛋白释放可能诱发的过敏反应或异常自身免疫攻击，并严查管路组件中的血小板沉积、凝血级联反应及补体激活等血液相容性风险。

4）胰岛：异种胰岛移植可实现血糖调控功能的重建，需连续做 6 例以上，移植物 1 年存活率达到 60%。存活期间需确保移植物具备持续的糖代谢调控能力。功能有效性评价需包括血糖调控核心指标，通过动态血糖监测，如空腹血糖、精氨酸刺激实验（Arginine Stimulation Test, AST）与口服葡萄糖耐量试验（Oral Glucose Tolerance Test, OGTT）或 24 小时血糖波动幅度，验证移植胰岛对血糖波动的应答适配性，同时检测糖化血红蛋白（Hemoglobin A1c, HbA1c）水平评估近 2-3 个月长期血糖控制效果，目标维持在 4.0%-6.0% 的健康范围；通过胰岛素释放实验与特异性猪 C 肽水平检测，评估移植胰岛β细胞对葡萄糖刺激的分泌功能完整性，血清猪 C 肽阳性可作为异种胰岛存活并发挥功能的直接证据。通过移植部位组织学检测，观察胰岛细胞形态，监测是否存在移植后免疫排斥、移植部位炎症及纤维化等并发症；同时记录受体外源性胰岛素用量变化、体重波动及糖尿病相关并发症（如视网膜病变、肾功能异常）发生情况，间接反映胰岛功能对整体代谢状态的支撑效果。

所有异种移植物有效性评价均需结合供体基因修饰方案，分析基因修饰对移植物有效性的提升作用，为临床研究中的供体选择与方案优化提供数据支撑。鼓励在非临床研究中进行有效性和安全性研究的整合研究。

7 临床研究

7.1 一般要求

异种移植新技术临床研究旨在系统评估异种组织或器官在终末期疾病患者中的安全性、可行性及潜在治疗获益，重点关注移植物功能维持、受者生存获益以及动物源性病原体传播等公共卫生风险。异种移植新技术临床研究以科学评估该技术的临床应用价值为核心目标，在充分依托非临床研究证据、保障受试者安全的前提下，系统验证技术的临床安全性、可行性与有效性，明确其临床风险-获益特征，确定最佳适用人群、操作方式及临床应用场景。同时，通过规范的临床研究流程，建立标准化的临床操作方案、质量控制体系及随访评价体系，验证技术操作的可重复性与可推广性，为异种移植新技术的临床转化应用、规范管理及

后续优化改进提供充分、可靠的临床证据支撑，最终实现为临床疾病治疗提供安全、有效、适配的异种移植新技术，满足临床诊疗需求的根本目的。

7.2 研究设计

7.2.1 适应症和受试者选择

异种移植新技术的适应症选择应考虑移植物的作用机制、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。异种移植新技术适应症包括：（1）符合同种移植适应症；（2）适用于无有效替代治疗手段、或因供体不可及等原因无法获得同种移植机会、或在现行治疗下病情持续进展，等待期间死亡、重大致残等风险极高的终末期重要脏器功能衰竭患者。

受试者纳入原则是为确保研究符合伦理和科学价值，当且仅当研究符合患者最佳利益时方可将其纳入。受试者应严格限定为因组织或器官功能衰竭（或癌症）危及生命、亟需接受组织或器官移植治疗的患者，现有治疗（包括药物、支持治疗、人工替代治疗等）已无法有效控制病情或满足治疗需求，并且满足以下条件：（1）符合器官移植、胰岛移植手术适应症；（2）无法获得亲属活体捐献器官；（3）依据现有政策文件要求，不能满足在中国人体器官分配与共享计算机系统（China Organ Transplant Response System, COTRS）登记排队的条件；或已在 COTRS 系统登记排队，但在合理可预计的未来无法获得人体捐献器官，或预计在等待人体捐献器官期间的死亡风险或残障风险极高。（4）年龄 50 岁以上，且无生育需求。针对 I 型糖尿病的异种胰岛移植，可考虑降低年龄标准。（5）针对供体猪抗原的血清天然抗体水平低。

应制定受试者排除标准，可参考人体器官移植、胰岛移植手术的绝对禁忌症和相对禁忌症，同时排除有显著心理社会脆弱性的患者。

7.2.2 对照和设盲

异种移植新技术尚处探索阶段，受试者多为缺乏有效替代疗法的终末期疾病患者，可不硬性要求设立随机对照组和遵循传统临床研究模式，可根据移植类型、现有治疗手段的可及性和伦理要求等，合理设计单臂的探索性临床研究。采用自身对照、历史对照或现有的最佳支持治疗等作为参考，从而优先保障受试者的治疗机会。基于上述研究设计的探索性质及以安全性监测为首要考虑，此类研究可不设盲。异种移植首次人体研究时，须设置严格的安全监控机制，分批、限量纳入受试者，科学设置分批入组的间隔周期。

7.2.3 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。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。主要终点应同时涵盖安全性与有效性指标，主要包括移植物功能、受试者的生存获益和公共卫生安全等方面。安全性评估要求对受试者及其密切接触者进行终生随访监测，及时识别、报告和管理任何可能发生的动物源性病原体感染或传播事件。

7.2.4 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，随访内容至少包括移植物功能、生存状态、疾病进展、免疫状态与排斥反应、动物源性病原体的动态监测、不良事件及后续治疗等。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。

异种移植新技术临床研究需对受试者终生随访，随访期限应覆盖器官移植后的中长期阶段，随访时间点需密集覆盖移植后近期（如第1天、3天、1周、2周、4周），并设立基本要求的远期随访点（如3个月、6个月、1年及更长）。每次随访需评估安全性指标（不良事件、生命体征、实验室检查）、有效性指标，并按计划采集生物样本（如血液、粪便、组织等）用于临床研究。

7.2.5 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、审慎采集相关生物样本。在样本采集、处理、运输、存储、检测、使用及数据分析过程中，应严格遵循国家关于人类遗传资源管理的相关法律法规和伦理要求，落实样本去标识化与信息保护措施，防范遗传信息滥用和泄露风险，确保人类遗传资源安全可控。在符合法律、伦理和知情同意要求的前提下，持续完善对该技术作用机制和风险特征的系统认识。

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，并针对基因修饰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、上报机制和受试者救治方案。发生研究相关不良事件时，临床研究机构应立即组织有效救治。强调严格防控跨物种病原体传播风险，开展全流程病原体监测，一旦检出已知或可疑动物源性病原体，须立即启动医学干预、隔离调查，必要时联动疾控机构开展流行病学调查。应对研究人员进行专项培训，确保其具备识别和处理

该技术相关的不良反应的能力。

7.3.2 实施过程的要求

（1）临床研究机构质量控制与放行

为确保异种移植物的安全性、有效性及质量可控性，必须严格执行放行检测，建立全过程追溯体系，明确放行标准。临床研究机构应设立相应部门或委托具备资质的实验室，对运输至机构内的供体猪或移植物进行复检与评估，复检不合格的移植物不得用于受试者。复检记录及相关质量文件应妥善保存，确保可追溯。

（2）移植免疫监测

应根据临床研究方案开展移植免疫监测。用于临床研究的供体猪基因型和表型、移植物质控标准、免疫抑制方案和围手术期治疗方案、手术方案均须经非临床研究充分验证。免疫抑制及围手术期管理方案在临床研究和非临床研究中应保持基本一致。

移植免疫监测应重点识别异种抗体介导的超急性排斥反应、急性抗体介导的排斥反应、补体激活及内皮损伤等免疫风险。在受试者筛选阶段，应检测潜在对象血清中的预存供体（猪）抗原特异性的抗体水平，并评估发生超急性排斥反应、急性抗体介导排斥反应的风险。研究团队须建立科学规范的异种移植免疫监测技术体系，移植后定期监测供体特异性抗体、补体系统、出凝血系统及移植物功能等相关指标，必要时需行移植物活检病理学检查。应依据临床前研究和临床研究证据等，制定科学合理的免疫抑制方案，以有效控制排斥反应并避免免疫抑制过度所带来的感染风险；需将免疫监测与评估纳入受试者的全周期随访内容，并据此动态调整免疫抑制方案。

（3）资料记录与档案管理

异种移植临床研究应建立全面系统的档案管理系统，涵盖供体动物、供体器官及转运、受试者等多方面的研究资料。所有记录（含纸质或电子形式）须内容完整、标识清晰、修改可溯、签名及时。鉴于异种移植存在长期生物安全风险，研究档案及生物样本建议保存 30 年，并统一编号、标签和索引，实现精准回溯至具体受试者、供体动物及移植物批次。档案存储须符合安全保密要求，严格保护受试者隐私及生物安全信息，访问权限应受控。

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）发现异种移植新技术的安全性、有效性存在重大问题，包括且不限于跨物种感染风险危及公共卫生安全，或受者发生非预期的严重排斥反应与健康损害等；（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。若发现供体动物基因缺陷、科研数据造假或违反医学伦理准则，或实验结果证明该技术路径无法达到预期疗效，应终止临床研究。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；对于已经出现移植物异常增殖、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

异种移植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 特殊考量

在遵循国家通行伦理审查原则和规范基础上，开展异种移植新技术临床研究的伦理审查，还应特别关注如下事项。

（1）伦理审查工作由医疗机构伦理审查委员会与人体器官移植伦理委员会按照职责分工共同承担。医疗机构伦理审查委员会负责临床研究项目的伦理审查，人体器官移植伦理委员会按照《人体器官移植伦理委员会工作规则》负责每例入组受试者的器官移植手术相关伦理审查。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，应尽可能包括器官移植、免疫学、生物安全等相关领域，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）须重点审查生物安全及其风险控制方案。受试者纳入必须以符合其最佳利益为前提，严格执行初始审查与跟踪审查。在科学、客观的研究证据基础上，进行充分的风险/受益评估，重点包括：病原体感染风险，特别是跨物种病原体的潜在传播可能；免疫排斥风险，评估供体猪的基因编辑策略联合免疫抑制方案控制排斥反应的能力；临床研究过程中的相关风险，例如审慎评估免疫抑制方案的科学性和安全性。应结合国内外最新研究进展，持续动态评估风险。

（3）须在充分、真实、可理解的信息基础上取得有效知情同意。须明确告知研究是否属于首次人体研究，明确告知国内外研究进展、潜在风险、潜在受益及其依据、可选择治疗方案的可及性和预后，移植失败不良后果以及对等待人体捐献器官移植可能产生的影响等。须明确告知受试者需承诺履行一系列终身义务，包括接受终生随访监测、接受死亡后剖检，以及在发生任何不明原因疾病时及时上报。基于公共卫生安全的考量，受试者还须同意在必要时接受隔离或检疫措施，且严禁捐献血液、精子、组织或其他体液用于临床应用。须明确告知与密切接触者发生体液交换行为时，应遵守相应的行为指导原则。原则上应由受试者本人签署知情同意书；若受试者无完全行为能力（如意识不清、认知障碍、危急重症等）且有委托代理人或法定代理人，则由其委托代理人或法定代理人签署。受试者的直系亲属也应当签署知情告知确认书。

9 附录

注释：DPF 级供体动物病原体推荐筛查名录汇总

大类	序号	检测项目	大类	序号	检测项目
细菌	1	布鲁氏菌	病毒	1	猪腺病毒
	2	钩端螺旋体		2	猪脑心肌炎病毒
	3	猪痢疾蛇样螺旋体		3	猪流感病毒
	4	牛型分枝杆菌		4	人流感病毒
	5	结核分枝杆菌		5	猪巨细胞病毒
	6	细胞内鸟型结核分枝杆菌复合物		6	猪 γ 疱疹病毒
	7	猪肺炎支原体		7	猪繁殖与呼吸综合征病毒高致病性毒株
	8	沙门氏菌		8	猪繁殖与呼吸综合征病毒经典毒株
	9	志贺氏菌		9	猪细小病毒
	10	支气管败血波氏杆菌		10	轮状病毒
	11	多杀巴氏杆菌		11	伪狂犬病毒
	12	猪胸膜肺炎放线杆菌		12	狂犬病病毒
	13	猪链球菌 2 型		13	口蹄疫病毒
	14	副猪嗜血杆菌		14	猪瘟病毒
	15	猪附红细胞体		15	日本乙型脑炎病毒
	16	弯曲杆菌		16	猪圆环病毒 1 型
	17	耶尔森氏菌		17	猪圆环病毒 2 型
	18	大肠杆菌 k88		18	猪传染性胃肠炎病毒
	19	猪丹毒		19	猪流行性腹泻病毒
真菌	1	皮肤病原真菌		20	猪德尔塔冠状病毒
	2	新型隐球菌		21	猪急性腹泻综合征冠状病毒
	3	荚膜组织胞浆菌		22	猪呼吸道冠状病毒

寄 生 虫	1	体外寄生虫		23	猪血凝性脑脊髓炎病毒
	2	猪蛔虫		24	猪水泡病病毒
	3	棘球绦虫		25	猪内源性逆转录病毒 C
	4	等孢球虫属		26	猪淋巴性疱疹病毒
	5	猪兰氏类圆线虫		27	戊型肝炎病毒
	6	弓形虫		28	新型冠状病毒
	7	旋毛虫		29	非洲猪瘟病毒
	8	新孢子虫		30	淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒
	9	布氏姜片吸虫		31	尼帕病毒
	10	其他蠕虫		32	甲型流感病毒
	11	鼠贾第鞭毛虫		33	呼肠病弧病毒
	12	隐孢子虫		34	猪传染性脑脊髓炎病毒
				35	牛腹泻病毒
				36	猪梅那哥病毒