

# 多能干细胞治疗新技术 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 .....	5
5.4.1 多能干细胞库构建 .....	5
5.4.2 基因修饰 .....	6
5.4.3 体外调控工艺 .....	6
5.4.4 纯化和杂质去除工艺 .....	7
5.4.5 制备工艺 .....	7
5.4.6 批间一致性 .....	7
5.5 质量研究 .....	7
5.5.1 多能干细胞的质量检定 .....	7
5.5.2 细胞制剂的质量检定 .....	9
5.5.3 基因修饰细胞的特殊考量 .....	11
5.6 分析方法 .....	11
5.7 稳定性研究 .....	11
5.8 质量检验和复核检验 .....	12
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 细胞代谢动力学 .....	14
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 研究终点设计 .....	16
7.2.5 随访要求 .....	16
7.2.6 生物样本采集 .....	17
7.3 研究实施 .....	17
7.3.1 风险与安全管理 .....	17
7.3.2 实施过程的要求 .....	17
7.3.3 暂停和终止要求 .....	17
7.4 研究总结 .....	18
7.5 长期随访 .....	18
8 伦理合规 .....	19
8.1 一般要求 .....	19
8.2 特殊要求 .....	19

## 1 前言

近年来，以人诱导多能干细胞（human induced pluripotent stem cell, hiPSC）和人胚干细胞（human embryonic stem cell, hESC）为代表的人多能干细胞（human pluripotent stem cell, hPSC）治疗技术取得显著进展，在神经退行性疾病、糖尿病和恶性肿瘤等多个领域展现出治疗潜力。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。本指引系基于当前多能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多能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。

本指引所指的多能干细胞治疗新技术是指利用人自体或异体多能干细胞，通过体外诱导分化形成特定类型的细胞，如终末分化的功能细胞、干/祖细胞和功能前体细胞等，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

开展多能干细胞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。

细胞制剂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。

临床研究应结合多能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

实施多能干细胞治疗新技术临床研究的医疗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) 有与拟开展多能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；建立多能干细胞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，并具有至少 3 年从事组织干细胞制剂（或相关产品）制备和质量管理的实践经验，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、国家重点实验室、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多能干细胞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

多能干细胞及诱导分化细胞制剂制备，应具备满足制备需求的场所、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。应对多能干细胞及诱导分化细胞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。

对于创新性较强的多能干细胞治疗技术开展概念验证性临床研究时，若其制备工艺与质量标准尚处于持续完善阶段，研究用细胞应至少满足工艺路线清晰、无外源因子污染、相关已知风险因素得到有效控制等基本要求，并应在后续临床研究中制定全面的风险控制措施。

临床研究机构自行制备细胞制剂的，其制备活动应遵循 GMP 相关原则。由外部合作方提供细胞制剂的，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多能干细胞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 $\beta$ -内酰胺类抗生素。

应尽量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、外源病毒和支原体污染风险；确需使用时，材料应在符合 GMP 要求下制备，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。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；条件允许时，应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组分说明及质量合格证明文件。

应对重编程及诱导分化过程中所用化合物的毒性（如致癌性、致畸性）进行评估。

若在诱导分化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、杂质及纯度等项目。

## 5.4 制剂制备

### 5.4.1 多能干细胞库构建

#### (1) 采集与运输

细胞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。采集完成后,应建立供者样本保存与运输的 SOP,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),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

应保存建株/系起始细胞(hiPSC 保存供者起始细胞,hESC 保存低代次细胞)的遗传信息,包括短串联重复序列(short tandem repeat, STR)、全基因组或全外显子组序列信息,用于细胞身份确认及遗传变异溯源。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。

#### (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、换液频次与换液量、消化解离方法,及 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK)抑制剂的使用等因素,均可能影响细胞增殖、凋亡与分化特性,且可能诱发遗传稳定性问题。因此,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,以降低基因组变异风险。

#### (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）细胞重编程

细胞重编程应根据应用目的选择合适的重编程方式，并评估所选方式对重编程效率、耗时、细胞遗传稳定性及多能性的影响。重编程所用工具（如病毒载体、质粒等）应实现全程可溯源，需建立明确质量标准，包括纯度、浓度、活性、内毒素、无菌等关键指标，其制造可参考现行版《中国药典》中《人用基因治疗制品总论》的相关要求。

### 5.4.2 基因修饰

如工艺中采用基因编辑或其他基因修饰系统对 hPSC 或诱导分化细胞进行基因修饰，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、 $\gamma$ -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、降低脱靶编辑和复制型病毒回复突变风险。

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。若修饰于 hPSC 建库前完成，应基于风险评估，至少对 hPSC 细胞库及其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制剂终产品；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，并对最终的细胞制剂开展全面质量研究。

### 5.4.3 体外调控工艺

多能干细胞来源细胞制剂的诱导分化过程通常伴随显著的细胞扩增。诱导策略应遵循细胞发育生物学及谱系分化规律，系统评估诱导激活、抑制及调控试剂，以及相关理化处理条件对细胞分化方向、效率、组成、表型特征、功能状态及安全性的影响，严防非目标分化、分化不完全及未分化多能干细胞残留等风险。

工艺研究应明确诱导分化及扩增全过程的关键参数。需结合细胞类型、培养特性、分化阶段及预期用途，合理界定诱导时程、体外培养时限、最大传代次数及扩增倍数，以防止工艺波动对细胞质量产生不良影响。制备期间应对细胞生长状态、形态、组成、关键标志物及功能指标进行定期监测；多能干细胞阶段重点关注多能性标志物、克隆形态与自发分化倾向；

诱导分化阶段重点关注目标与非目标细胞比例及未分化细胞残留水平。应基于研究数据建立过程控制要求与阶段性中间体标准，以保障工艺连续性与阶段转换的合规性。

建议优先采用自动化、封闭化的培养设备与体系，以最大限度降低微生物污染、交叉污染及外源因子引入的风险。

#### 5.4.4 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制剂，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、表型稳定性及功能状态的影响，并强化对中间品各组分的分析鉴定。应尽可能明确未分化多能干细胞、非目标谱系细胞、分化不完全细胞、异常增殖细胞及基因修饰不完全细胞（如适用）等杂质成分的性质、来源与潜在安全风险，为过程控制与质量控制策略的制定提供科学依据。

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、身份特征、分化状态、功能稳定性及临床使用安全性。研究应重点关注未分化多能干细胞残留、非目标细胞残留及异常细胞亚群的去除效能，并结合细胞特性与制剂特点，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。

#### 5.4.5 制备工艺

制剂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。细胞制剂的标签、储存、运输和使用等环节的管理应保证细胞制剂的质量可控和全程可追溯。不合格及剩余制剂的处置，应符合伦理及医疗废弃物管理相关规范。

#### 5.4.6 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。研究内容应包括细胞鉴别、杂质和纯度、细胞活率及生物学活性等指标，以确定批间一致性，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、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，评估变更对制剂质量的影响。

### 5.5 质量研究

#### 5.5.1 多能干细胞的质量检定

##### （1）鉴别

应结合细胞形态观察、遗传物质分析、表面标志物检测及特定基因表达分析等多种方法，对 hPSC 的种属来源、个体来源及干性标志分子开展鉴别研究。

hPSC 应具备典型克隆团生长特性：克隆边缘清晰光滑，克隆内细胞排列紧密，核质比高，形态均一，无明显分化细胞。

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 STR 图谱分析，对供者起始组织或建系过程中的种子细胞，以及各级细胞库进行同步检测，以证明细胞来源一致且未与其他个体细胞混淆。

hPSC 应表达多种干性相关标志分子（如：OCT3/4、NANOG、TRA-1-81、SSEA-4 等），标志物检测可采用流式细胞术或免疫荧光染色法，其可接受限度建议参考相关行业标准制定。

## （2）多能性和干性

多能性和干性是评价多能干细胞质量的核心指标。其中，干性评价主要通过检测干性相关分子的表达水平实现；多能性评价则主要围绕三胚层分化能力、拟胚体形成能力和畸胎瘤形成能力三个方面开展。

三胚层分化能力的体内评价，可将 hPSC 注射至免疫缺陷小鼠体内，使其自发形成畸胎瘤，再通过病理组织学检测识别三胚层的代表性组织，进行综合判定，也可采用其他组学方法替代。体外评价常用拟胚体形成试验；此外，也可使用特定诱导分化试剂定向将 hPSC 诱导细胞分化为三胚层来源细胞，并通过免疫荧光染色、实时定量聚合酶链式反应（quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR）等技术检测各胚层代表性细胞的特异性标志物。

## （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》通则 0234 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）遗传稳定性研究

hPSC 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）。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。建议每隔 5 至 10 代进行一次染色体检查，以评估传代稳定性。

可通过全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)或染色体芯片分析(chromosomal microarray analysis, CMA)等技术分析 CNV 和亚显微结构异常。通过 WGS 或全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)技术分析基因组序列变异。全基因组测序深度应不低于 50×，重点关注癌基因和抑癌基因的突变及拷贝数变异，并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。

在 hiPSC 建株及建库过程中，建议对种子细胞、主细胞库、工作细胞库及更高代次细胞开展遗传稳定性分析，明确染色体异常类型及发生比例，评估与癌症、遗传病相关的基因突变风险，并记录分析结果。

#### （5）hiPSC 重编程工具残留

应评估 hiPSC 重编程工具的残留风险，并针对不同类型重编程工具建立相应的残留检测方法，在建株全过程中对其清除情况持续监控。

对于仙台病毒重编程系统，该系统属于非整合型 RNA 病毒载体，应重点关注残留仙台病毒序列及其所携带外源转录因子的持续存在风险。

对于附加型载体系统，该类载体通常作为非整合型重编程工具用于临床级 hiPSC 制备，但其携带的质粒可在细胞内短期存在并随传代逐渐丢失。应建立针对性的质粒残留检测方法，监测其在传代过程中的清除趋势，并确认最终细胞库在规定检出限度内未检出相关残留。

### 5.5.2 细胞制剂的质量检定

#### （1）鉴别

诱导分化获得的细胞应与其种子细胞保持一致的遗传特征，同时具备与目标细胞类型相符的典型形态学特征（如神经元突起、心肌细胞自发搏动等），并表达一组高度特异性的细胞标志物，不宜仅采用广谱标志物作为细胞类型鉴别的唯一依据。

建议在诱导分化的关键节点开展鉴别研究，以全程确保分化方向与过程符合预期。

#### （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。需建立定量方法测定目标细胞的百分比。

杂质分为工艺相关杂质与制剂相关杂质两类。工艺相关杂质包括培养基组分、消化酶、诱导分化试剂、基因修饰工具等；制剂相关杂质主要包括残留多能干细胞、非预期分化细胞、死亡或异常表型的细胞及细胞碎片等。基因修饰细胞还需重点关注病毒、质粒、mRNA、转

染试剂及助转染试剂等残留。对于诱导过程中使用的化合物与生物活性因子，也应评估其残留水平及潜在毒性。

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。

针对残留多能干细胞可能引发的成瘤性风险，应建立高灵敏度的定量检测方法，并结合体内外研究数据与临床给药剂量制定合理的残留限度，方法的定量限需满足残留标准的分析要求。可采用培养法、qPCR 或数字 PCR 等方法进行检测；检测靶标应优先选择在 hPSC 中高表达、在目标分化细胞中低表达或不表达，且经过细胞特异性验证的标志物，包括编码基因及非编码 RNA。

### （3）遗传稳定性

应对 hPSC 诱导分化细胞开展遗传稳定性分析，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“5.5.1（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（如神经元、心肌细胞等），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制剂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

应根据细胞制剂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。方法选择应优先采用体外替代法，必要时辅以动物体内研究，并可探索与远期临床获益相关的替代性生物标志物。通过累积上述活性数据，并结合非临床与临床研究结果，可为后续效力试验设计及放行标准制定提供关键的探索性依据。

### （6）成瘤性

应通过体内、外的方法评价 hPSC 诱导分化细胞的成瘤性风险。体内评价可参照现行版《中国药典》0234 附录 2 的相关规定开展。体外评价则可采用软琼脂克隆形成试验和端粒酶活性检测方法，综合评估细胞的成瘤性风险。

### （7）微生物安全性

细胞制剂的微生物安全性研究与控制，应围绕中间品、制备过程及最终细胞制剂建立全过程控制策略。应结合细胞来源、原材料来源及制备工艺特点，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。

细胞制剂放行时，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；若采用快速检测方法，需进行充分的方法学验证，确保其灵敏度、特异性及检出能力不低于药典方法。

#### （8）理化特性分析

需结合细胞制剂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：制剂外观、pH 值、渗透压摩尔浓度、装量等，确保制剂理化指标符合质量控制要求。

### 5.5.3 基因修饰细胞的特殊考量

对于在 hPSC 阶段或制备工艺中涉及基因修饰的细胞制剂，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突突变风险。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性慢病毒（RCL）；采用 $\gamma$ -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性逆转录病毒（RCR）。

### 5.6 分析方法

用于多能干细胞库和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，需将细胞制剂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多能干细胞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，保障数据的真实性与可信性。

非临床研究中使用的细胞应与拟用于临床研究的细胞一致，包括但不限于细胞类型、制备工艺、培养条件、制剂配方、冻存复苏流程及质量控制标准。如果不一致应予以说明，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，并评估其用于预测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多能干细胞诱导分化制剂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。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以支持人源细胞植入与长期存活，必要时结合大型动物（如非人灵长类）、基因修饰动物或类器

官技术进行评价。为充分评价制剂的安全性，可根据需要选择多个动物种属。考虑到制剂治疗周期长、体内存续久、作用机制复杂及给药方式侵入性等特点，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

应根据多能干细胞制剂的类型、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

需考虑细胞制剂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，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 成瘤性与致瘤性

细胞制剂的成瘤性与致瘤性风险受多种因素影响，非临床研究设计需重点关注多能干细胞残留、细胞基因组变异、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，以及基因修饰细胞的转基因表达等。对于基因修饰细胞，应重点关注外源基因整合可能引发的插入突变风险。



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），可掺入未分化hPSC作为阳性对照以验证系统灵敏度；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给药途径接种受试细胞，观察周期至少4个月。致瘤性研究可采用临床给药途径，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。

#### 6.2.4 安全药理

制剂中的细胞成分、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，还应结合细胞制剂的特性，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

多能干细胞诱导分化细胞制剂通常不需要开展标准组合的遗传毒性试验。其生殖和发育毒性评价主要取决于细胞的特性、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。

### 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，以验证多能干细胞治疗新技术的基本作用机理，确定生物效应标志物，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

开展细胞代谢动力学研究时，需要重点关注细胞在体内的迁移、定植、存活、增殖、分

化以及可能的清除过程。研究中需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，以实现细胞在体内动态变化的有效追踪，同时设置合适的对照，排除假阳性信号的干扰。应结合细胞的类型、干预途径、剂量以及动物模型的特点，设计科学合理的采样时间点和检测方法，确保能够全面反映细胞的体内过程。此外，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与代谢情况，以及表达产物的生物学作用。

## 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，从而合理界定研究人群。

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，应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，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。

对于基因修饰或某些特定类型的多能干细胞治疗新技术，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。给药方案的制定应基于体内药代动力学特征及安全性数据，并结合疾病与受试者特点，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。

## 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，数据安全监督委员会（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

为确保多能干细胞制剂的安全性、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）发现多能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，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。

## 7.4 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，以及重复给药的可行性和风险。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 伦理合规

### 8.1 一般要求

多能干细胞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，开展多能干细胞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，应包含熟悉多能干细胞及其诱导分化的功能细胞生物学特性、细胞制备与质量控制、非临床安全性评价及长期风险监测等方面的专家。对于涉及基因修饰、病毒/非病毒载体递送、外源基因持续表达或细胞具有较强增殖/长期存续潜能的制剂审查，应当优先由具有相关经验的委员参与。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：对于使用同种异体来源多能干细胞或其衍生制剂开展的临床研究，伦理委员会应当重点审查细胞来源的合法性、伦理正当性及可追溯性。确认原始生物样本采集已依法完成伦理审查批准，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作出明确授权，确保研究使用不超出授权范围。若干细胞来源于人胚，伦理委员会应当确认其仅使用体外受精后剩余、由供者自愿捐赠的 14 天以内的胚胎。对于自体来源的多能干细胞分化的细胞制剂，伦理委员会应当重点审查细胞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：在风险受益评估中，除常规临床研究的风险考虑之外，伦理委员会还应当结合细胞制剂来源、分化状态、体外操作程度、体内存续潜能、干预方式及拟治疗疾病特征等因素，对研究风险进行分类分级评估，并据此严格审查非临床研究支撑、细胞制剂质量控制、工艺一致性与可溯源性。同时，应当对多能干细胞治疗新技术特有风险进行专门评估，包括但不限于成瘤性与致瘤性风险、细胞异位生长、长期免疫激活反应以及基因修饰相关的脱靶效应和插入性致瘤风险。

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