

**人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品
临床试验技术指导原则（试行）**

2023年6月

目 录

| | |
|-----------------------------------|----|
| 一、概述..... | 1 |
| (一) 前言..... | 1 |
| (二) 目的和适用范围..... | 2 |
| (三) 定义..... | 2 |
| 二、临床试验设计..... | 3 |
| (一) 一般考虑..... | 3 |
| (二) 探索性临床试验..... | 9 |
| (三) 确证性临床试验..... | 12 |
| 三、临床试验结束后研究..... | 14 |
| (一) 临床试验受试者的长期随访..... | 14 |
| (二) 上市后研究或监测..... | 16 |
| 四、干细胞备案临床研究结果用于药品注册审评的评价要点... 16 | 16 |
| (一) 干细胞备案临床研究用于药品注册审评的必要条件 ... 17 | 17 |
| (二) 干细胞备案临床研究用于药品注册审评的评价结论 ... 18 | 18 |
| 参考文献..... | 22 |

人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品 临床试验技术指导原则

一、概述

（一）前言

干细胞指一类具有自我更新、多向分化潜能的细胞，在再生医学领域有广阔的应用前景。人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品（以下称“干细胞相关产品”）作为重要的再生医学产品，可能应用到几乎涉及人体所有重要组织器官的修复及研究人类面临的许多医学难题，在细胞替代、组织修复、疾病治疗等方面具有巨大潜力。本指导原则中“人源性干细胞”的来源包括人胚干细胞、成体干细胞和诱导多能干细胞，上述来源细胞的具体定义可参见《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则》。人源性干细胞衍生细胞治疗产品指由上述人源性干细胞诱导分化，或成熟体细胞转分化获得的细胞治疗产品。

当干细胞相关产品进入临床试验时，应遵循《药物临床试验质量管理规范》（2020年修订版）（GCP）等一般原则要求。干细胞相关产品在细胞来源、类型、制备工艺等方面差异较大，而治疗机制和体内活性等相较传统药物更加复杂。为了获得预期治疗效果，干细胞相关产品还可能需要通过特定的给药方法或联合治疗策略来进行给药，因此，在干细胞相关产品的临床研究过程中，需要针对该

类产品特点设计严谨科学的试验方案，以保护受试者安全并得到可靠的临床试验数据。

（二）目的和适用范围

本指导原则适用于按照《药品管理法》、《药品注册管理办法》等药品管理相关法规进行研发和注册申报的干细胞相关产品，旨在为该产品开展临床试验的总体规划、设计、实施和试验数据分析等方面提供必要的技术指导，规范药品研发注册申请人（以下简称申请人）及开展药物临床试验的研究者（以下简称研究者）对于干细胞相关产品的安全性和有效性的评价方法，并最大程度地保护受试者参加临床试验的安全和权益。

部分干细胞相关产品兼具细胞治疗产品和基因治疗产品的特性。本指导原则的目的不是对其监管属性或分类进行认定，而是基于现有认识，对于干细胞相关产品开展临床试验时若干技术问题的建议和推荐，内容不具有强制性，随着研究和认识的深入，本原则内容将继续修订和完善。鼓励申请人适时与药品审评中心就具体试验方案的设计和实施细则进行沟通。

（三）定义

干细胞相关产品临床试验指应用人自体或异体来源的干细胞经体外操作形成产品后输入（或植入）人体，用于疾病防治的临床试验。体外操作包括供体的采集和运输、干细胞相关产品在体外的提

取、分离、纯化、培养、扩增、体外刺激、基因编辑或基因修饰、诱导分化、冻存及复苏、运输等。

二、临床试验设计

（一）一般考虑

1、伦理考量

伦理审查是保护受试者权益和安全的重要措施，涉及干细胞相关产品的临床试验项目必须进行充分的伦理审查。我国的《药物临床试验质量管理规范》（2020年）、世界医学会的《赫尔辛基宣言》（2013版）以及国际医学科学组织委员会（CIOMS）的《涉及人类健康相关研究的国际伦理指南》（2016年），均制定并确立了人体生物医学研究的伦理标准和科学标准，所有干细胞相关产品临床试验均应遵循临床试验伦理原则和要求。干细胞相关产品临床试验的伦理审查过程应符合我国《药物临床试验质量管理规范》、ICH GCP（E6）等规范文件的要求。

干细胞相关产品的临床试验应符合《涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南》（2019版，附则六：干细胞临床研究伦理审查）规定。

2、研究人群

临床试验的受试人群选择应该充分评估预期获益和潜在风险，在不同的临床研究阶段，应利用已获得的研究证据分析受试者的获益-风险预期。在干细胞相关产品的早期临床试验中，可依据预期

的作用机制、非临床研究数据、临床文献数据、临床经验数据及既往相同或类似的干细胞相关产品的人体研究数据等评估受试者的潜在获益和风险。除了潜在获益和风险的评估，试验数据的可评价性也是选择研究人群的重要考量。

（1）健康志愿者

鉴于干细胞相关产品的组织来源、处方工艺和制剂形式的多样性，在体内的存活和作用时间尚不明确，且具备自我复制和多向分化潜能，其长期安全性风险尚不明确。此外，鉴于干细胞相关产品特性，体内药物代谢动力学（PK）以及药物效应动力学（PD）的研究方法与传统药物相比尚不成熟，可能给健康受试者带来不确定的安全性风险。因此，干细胞及其衍生细胞治疗产品的临床试验通常不考虑在健康志愿者中进行。

（2）适应症人群

为一项临床试验选择最适当的受试者时有多方面考量，包括潜在风险和获益，以及研究数据的可解读性等。常规治疗失败、缺乏有效治疗手段的受试者能够承受的治疗风险可能更高，或者其病情更能支持承担风险的合理性。因此，干细胞及其衍生细胞治疗产品在开展临床试验时，应结合产品作用特点、潜在风险和获益、疾病严重性和病情进展等多个因素综合考虑。

研究数据的可解读性也是选择适当研究人群时的重要考量，例如，目标适应症的常规治疗（如药物、手术、物理治疗等）可能影

响干细胞相关产品安全性和有效性的评估。选择常规治疗无效、且缺乏有效治疗手段的受试者，可能有助于降低常规治疗对干细胞相关产品安全性及有效性评价的影响。如果无法避免干细胞相关产品与常规治疗联合使用，则有必要在临床试验中采用稳定的常规治疗方案，如药物类型、剂量、给药频率等，以提高试验结果的可解读性。

（3）儿童受试者

对于纳入儿童受试者的临床试验，在儿童开展临床试验前，原则上应已获得相关干细胞相关治疗产品的成人受试者的安全性和耐受性数据。如果申请人拟在无成人安全性研究数据的情况下进行儿童受试者试验，应提供成人研究不可行原因或不首先开展成人研究的依据。

3、受试者保护和风险控制

（1）受试者筛选

除研究人群的一般考虑外，在某些干细胞相关产品的临床试验中，受试者入组时可能正在接受针对目标适应症或其他疾病的治疗。如果受试者在临床试验期间需要暂停现有治疗、或改变现有治疗药物的剂量或给药频率，申请人应谨慎评估暂停或改变现有治疗可能导致受试者病情进展的风险，以及试验产品预期产生的临床获益。只有预期临床获益显著高于暂停或改变现有治疗的疾病进展风

险时，才考虑采用该试验方法，同时有必要制定详细的补救治疗方案，避免延误或加重受试者的病情。

（2）研究者培训和操作程序记录

干细胞相关产品较传统化药或大分子药物，在药物存储监测、细胞复苏、使用配制等方面有较大区别，应该给研究者以及参与临床试验相关操作的研究中心工作人员进行专门培训。对于干细胞相关产品可能产生的不良事件以及预防和处理措施也需要制定相关文件，并对研究者进行相关培训。

当研究者和操作人员的临床经验和技能可能影响产品使用的安全性和有效性时，申请人应该明确参与临床试验的研究者和操作人员的基本资质要求，并对研究者和操作人员进行必要培训。某些情况下（例如同一个研究中心有多个操作者），对相关人员进行统一的、特定给药及治疗操作程序的培训，可有效减少配药、给药治疗过程操作差异对于试验数据的影响，有助于研究结果的解读。详细的书面标准操作规程（SOP）也能有助于确保产品给药的安全性和一致性。仔细记录给药过程和后续观察有助于识别研究者和操作人员对方案的依从性，还有助于分析操作或治疗差异与临床结局之间的相关性，并识别可能的操作或治疗优化。

（3）研究停止规则

在目前国内已经开展的干细胞相关产品药物临床试验中，尚未观察到反复出现的严重安全性风险，但考虑到有限的的数据量以及观

察时间较短，产品安全性仍需要持续评估。此类产品的试验方案建议包括研究停止规则，以及时控制暴露于风险的程度和受试者人数。研究停止规则通常规定事件（如同适应症或给药方式相关的特定医学事件或死亡）的严重性或发生频率，达到后将暂停入组和给药，直至情况得到评估。基于评估结果，可能修订临床研究方案以降低受试者的安全风险。修订内容一般包括入组标准的修订（例如排除出现特定不良事件风险较高的受试者人群），或者剂量降低、产品配制或给药方式的调整、或受试者安全监测方案的改进等。在研究方案进行调整改进以后，可能考虑恢复试验。

因此，研究停止规则不一定终止试验。合理设计的停止规则允许研究者评估和解决在试验过程中识别的风险，确保受试者风险维持在合理水平。

（4）风险控制

干细胞相关产品的临床安全性受细胞来源、细胞类型、增殖和分化潜能、制备工艺、作用活性等多重因素影响，不良反应的发生时间和严重性也与细胞在体内的存活、增殖和分布等特征密切相关。在临床试验方案中需根据产品特点和前期研究结果，针对临床试验中可能出现的安全性风险，制定全面、可操作的风险控制方案，对具体风险的预防、识别、诊断、处理和预后随访等进行详细描述。

4、其他考虑

(1) 个性化治疗产品的考虑

对于自体来源的干细胞及其衍生细胞治疗产品，其生产过程高度个性化，需要为每例受试者单独生产，生产过程可能需要数周时间。如果产品生产出现问题，可能导致受试者无法参加临床试验。临床试验过程中出现生产失败时，深入分析失败原因非常重要，这些分析可能有助于改善后续试验的受试者筛选标准，降低生产失败概率，或者针对生产失败制定应急治疗方案，改进后续临床试验设计。

研究方案还应明确规定，对于生产失败无法按计划给药的受试者，是否再次尝试生产和治疗，以及是否将招募新的受试者入组，以替换未接受治疗的受试者。不能按计划治疗是临床试验可行性评估的一部分，也可能是一个重要的试验中止点（甚至终点），应制定计划统计未能治疗的受试者比例，分析未能进行产品给药的原因，并评估未能给药对受试者造成的后果。

(2) 临床试验的可行性评估

很多干细胞相关产品的生产环节和给药过程需要专门的设备和操作程序，产品的保存、转运和使用过程较传统药物复杂，建议在首次人体试验正式实施前，研究评估干细胞及其衍生细胞治疗产品运输、研究中心存储、配制、放行检验等各个环节操作的可行性，并制定相应的实施方案，对临床试验早期发现的产品供应、保障程序中存在的问题，需要及时处理解决。

（3）非临床研究数据

非临床研究数据有助于了解干细胞相关产品的作用机制、体内增殖/分化/迁移、急性和长期毒性、致瘤性等生物学特性，是人体临床研究的重要补充，对于确定临床研究的给药方案、预测细胞在人体内的分布和安全性等有重要意义。申请人开展干细胞相关产品的临床研究前，须参考药品审评机构及 ICH 等发布的相关指导原则开展非临床研究，并在注册申报时递交给药品审评机构。

（二）探索性临床试验

1、探索性试验的目的

早期探索性试验，尤其是首次人体试验（first in human, FIH）的主要目的是探索安全性和耐受性。安全性评估包括对潜在不良反应性质和发生率的评估及其与剂量之间关系的估计。干细胞相关产品的探索性试验设计，通常还会考虑不同于其他药品的临床安全性问题（例如体内异常增殖和成瘤性、宿主抗移植物反应等）。探索性试验的一个常见次要目的是对产品活性进行初步评估，如临床症状改善、细胞在体内的增殖存活和生物分布、药效学活性及生物学活性相关指标等，为后续验证性临床试验确定给药剂量和给药方案，以及明确研究设计、研究终点、统计假设等提供数据基础。

2、剂量选择和递增探索

（1）临床起始剂量

与其他传统药物相比，干细胞相关产品的非临床研究方法受到多种因素影响，例如动物模型的选择、免疫应答的种属差异等，对人体安全起始剂量的预测可能不如小分子药物精确。如果有可用的动物实验或体外数据，可能有助于判断初始细胞剂量的风险水平。如果有同类或相关产品的既往临床数据（即使采用不同给药途径或不同适应症），也有助于预测临床起始剂量。

（2）剂量递增和队列规模

干细胞相关产品在 FIH 试验中选择剂量增幅时，应考虑非临床研究及类似产品的临床数据中剂量变化对受试者安全性和有效性的影响。对每一剂量水平的受试者数量的要求，应考虑不同适应症人群对风险的可接受程度，或者安全性的评价要求。相对于严重危及生命疾病的患者，在慢性病或非致命性疾病患者中开展临床试验时，可能需要通过更大的队列规模提供更高的安全保障。此外，其他研究目的，如耐受性和临床药理学活性评估等也可能影响队列规模及剂量增幅的设计。

（3）给药方式

在 FIH 试验中，一般采用受试者之间设置一定间隔、逐例给药的方式，避免多个受试者同时暴露而增加安全性风险。对首例患者应加强不良事件监测，还要考虑迟发性不良事件。向同一剂量组内下一例受试者或下一个剂量组受试者给药前，应规定一定的随访问隔，以观察急性和亚急性不良反应。间隔期的选择一般基于非临床

研究中急性或亚急性毒性的发生情况，细胞在体内的活性持续时间和/或既往类似产品在人体中的应用经验。

干细胞相关产品可能在受试者体内长期存活，在对产品毒性和活性持续时间有初步了解之前，可能较难预测重复给药的风险。因此，建议首次用于人体的干细胞相关产品采用单次给药方案。当已有研究证据提示安全性风险较低且多次给药可能增加活性时，在早期试验中有可能采用多次给药的方式。

（4）最大耐受剂量

对最大耐受剂量（maximum tolerance dose, MTD）的摸索通常通过剂量递增设计实现。干细胞相关产品可接受的毒性或不良反应的严重程度，应基于疾病的严重性和获益风险预期进行判断，建议申请人在临床试验方案中明确探索方法。

对于干细胞相关产品，还可以通过剂量探索确定其生物学活性范围或最佳有效剂量，如果在较低剂量水平可以观察到稳定的生物学活性或临床获益，申请人可能不必要确定 MTD。但须认识到，早期研究往往难以准确估计产品的有效推荐剂量，申请人需仔细评估早期研究未能确定 MTD 对后续试验的影响，原则上确证性临床试验剂量不应超出探索性研究的剂量范围。

3、探索性试验对照设置

早期探索性临床试验以观察安全性为主，对照设置的重要性不如确证性试验，如果合并用药影响本品的不良反应观察，或者在早

期探索性研究中初步观察产品活性或疗效，申请人可能有必要设置对照。当临床上对疾病进程的认识尚不充分，或入组受试者的疾病严重程度差异很大时，设置平行对照组对于评价试验产品的安全性或有效性就更加重要。

如果需要设置对照，对照品的选择应考虑研究目的、疾病的进展程度和严重性、治疗选择等多重因素，例如，I 期临床试验采用安慰剂对照/空白对照可能有助于评价试验产品的安全性，并初步评价有效性。

4、探索性试验的其他考虑

申请人可以基于总体临床研究规划考虑早期探索性研究的设计，在早期研究中纳入有助于未来产品研发的设计要素，例如，在 I 期临床试验中设置有效性或体内药效学观察指标，以收集有效性的初步证据。申请人可能考虑将早期研究设计为 I 期和 II 期合并进行的 I/II 期试验，在剂量递增和推荐剂量明确后，进入扩展期，以推荐的剂量水平继续入组额外的患者，进一步观察干细胞相关产品的疗效。如果采用该类设计，在试验方案中应明确从剂量递增阶段转到扩展阶段的原则和方法。

（三）确证性临床试验

与其它药物一样，干细胞相关产品的确证性研究（或关键研究）的目的是确认探索性研究中初步提示的安全性和疗效，为药品注册提供关键的获益/风险评估证据。确证性研究的目标人群、主

要和次要终点的选择、研究持续时间、样本量估计和统计学设计等应符合具体治疗领域的一般指南要求。

1、对照和设盲

良好的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 是确证性研究中优先推荐的设计方法, 该研究方法可以消除受试者的基线差异、减少偏倚, 有利于客观评价试验产品的治疗效果。对于某些适应症, 可能缺少合适的对照药物, 或伦理上不宜采用安慰剂作为对照药, 可考虑与最佳支持性治疗进行对照。

干细胞相关产品的确证性试验通常建议保持盲法, 对于部分自体来源的干细胞及其衍生细胞治疗产品, 研究者或医务人员参与细胞的采集并配合操作给药过程, 这种情况下有必要采用其它方法降低试验的偏倚, 如设立不受研究者影响的独立审评委员会 (independent review committee, IRC), 对临床终点进行判读并作为主要终点的判定标准, 或对研究者评估的结果进行敏感性分析。

2、疗效和安全性

在确证性临床试验中, 针对适应症或目标人群选择合理的临床疗效终点是临床评价的基础, 支持干细胞相关产品批准的临床试验终点通常应当是直接反映临床获益的指标, 疗效指标的评价标准须与适应症相关的诊疗指南或临床共识保持一致。生物学活性指标如细胞因子或生物标志物的变化、合并用药或伴随治疗的减量或停止

等通常不作为确证性临床试验的主要疗效评价标准。任何未经验证的终点或替代终点应首先在探索性研究中确认与患者临床获益的相关性后，才能用于确证性临床试验。

干细胞相关产品可以在体内存活较长时间，并产生长期疗效。对于异体来源的干细胞相关产品，反复给药可能诱导机体产生免疫应答，进而降低重复给药的有效性或增加安全性风险。因此，确证性试验的临床终点还应关注疗效的持续时间，建议申请人根据目标人群的疾病特点和临床获益评价标准，设置足够的观察期以评价受试者的长期获益。

在确证性临床研究阶段应继续监测安全性风险，分析重要和潜在的风险信息，包括迟发性不良事件（如致瘤性）的发生率、严重性和危险因素等，并有必要采取措施使风险最小化。安全性分析集应足够大，以充分评价干细胞相关产品的安全性，以确保上市后的安全使用。

如果临床试验过程中出现药学重大变更，应在确证性试验开始之前实施这些变更，并从临床角度评价工艺变更对产品疗效和安全性的影响。

三、临床试验结束后研究

（一）临床试验受试者的长期随访

由于干细胞相关产品长期存活及持久性作用的不确定性，申请人应对临床试验期间接受治疗的所有受试者进行适当的长期随访。

建议申请人在完成临床试验方案设定的访视后，继续关注受试者的疾病预后、长期疗效、免疫功能变化以及肿瘤形成等迟发性安全风险，并观察产品在体内的持续存在时间、免疫原性等。随访时间主要取决于干细胞相关产品的风险水平、疾病进程的认识等，应在不短于迟发不良反应事件预期发生的时间段内，尽量观察到由于产品特性、暴露性质等给受试者造成的风险。

干细胞相关产品的风险水平与多种因素有关，如细胞来源、增殖或分化潜能、体内存活和作用时间、是否有外源基因表达、是否具有转分化能力等。例如，间充质干细胞产品的增殖或分化潜能有限、免疫原性相对较低，建议对于异体间充质干细胞或符合间充质干细胞特征的细胞治疗产品进行不少于 2 年的随访，对于自体间充质干细胞或符合间充质干细胞特征的细胞治疗产品进行长期随访，以观察成瘤性等迟发性安全风险。其他类型的干细胞相关产品，需要根据细胞特性或风险水平进行适当调整。

根据临床试验的研究计划和持续时间，长期随访可能作为临床试验的一部分，或者设计为一项单独研究，如果对长期监测有一个单独的研究方案，在受试者参加临床试验前，除获得受试者对临床试验的知情同意外，还应获得其对长期随访研究计划的知情同意。如果长期随访作为临床试验的一部分，随访时间可能超过主要终点或获益风险评估所需要的观察时间，这种情况下，通常无需在开始后续试验或提交上市申请之前完成长期随访。

儿童受试者可能因较为年幼而存在长期药物活性影响，干细胞相关产品给药后的长期随访可能需要监测对生长和发育的影响，因此，较长时间的临床随访数据对于评估安全性和发育影响可能很重要，尤其是在婴儿和年幼儿童中进行临床试验时。与成人相比，在儿童受试者中监测长期安全性和作用持续时间可能更加困难，申请人在拟定长期随访计划时应予以妥善考虑。

（二）上市后研究或监测

干细胞相关产品的治疗方式和体内活性特征与传统小分子或生物大分子药物有较大区别，目前尚缺乏该类产品在人体中大规模研究和应用的经验。由于临床试验的持续时间和受试者数量有限，上市后通过收集真实世界数据，有助于进一步观察产品的长期疗效，或暴露罕见的不良反应等。因此，申请人取得产品的上市许可后，可能有必要通过上市后观察性研究或重点监测等方式，收集真实世界中的有效性及安全性等信息，并通过药品定期安全性更新报告（PSUR）或药品再注册等途径与监管部门进行沟通。

四、干细胞备案临床研究结果用于药品注册审评的评价要点

原国家卫生计生委和原国家食品药品监管总局于2015年7月印发的《干细胞临床研究管理办法（试行）》（以下称“管理办法”）和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》对干细胞备案临床研究提出了明确的技术要求，依据管理办法开展干细胞临床研究后，如申请药品注册临床试验，可将已获得的临床研究结果作为技术性申报资料提交并用于药品评价。

如果申请人向药品监督管理部门递交药物临床试验申请之前，已按管理办法要求开展了备案的干细胞临床研究，并拟用于药品注册申报，应按照《生物制品注册分类及申报资料要求》，提供备案临床研究中使用的干细胞相关产品的药学、非临床及临床研究相关信息，其中，临床研究报告应按照《ICH E3: 临床研究报告的结构与内容》进行撰写并提交。如果申请人未能提供符合药品注册相关法规要求的研究信息，药品审评部门可能无法对备案临床研究结果进行技术评价。

药品审评部门对备案临床研究结果进行技术评价的主要目的和评价标准与药物临床试验相同，即判断干细胞相关产品的安全性、有效性或体内增殖存活和代谢特性等是否达到临床研究的预期目标。如果申请人拟将备案临床研究数据用于支持药品注册，应基于取得的备案临床研究结果，制定后续研发规划或后续临床试验方案，明确研究目标、研究人群和研究方法等。

（一）干细胞备案临床研究用于药品注册审评的必要条件

1、工艺和质量一致性

稳定的生产工艺可以保证细胞治疗产品的质量稳定性，有助于确保临床试验结果的一致性。干细胞备案临床研究数据用于药品注册申报时，申请人应确保干细胞相关产品的药学研究符合药品注册申报的相关技术要求，并提供备案研究中使用的干细胞相关产品的生产工艺参数和生产检验记录等，以证明备案研究中使用的干细胞相关产品与药品注册申报产品的药学一致性或可比性。如果药品注

册申请人在临床研究过程中变更了干细胞相关产品的原材料、生产或制备工艺及质量标准等，应解释变更原因，对变更后的产品进行质量可比性研究，并评估变更对产品安全性或有效性的影响，相关研究结果应在递交新药临床试验申请时提供给药品审评部门。

2、临床研究的合规性和数据完整性

当申请人拟将干细胞备案临床研究结果用于支持药品注册申报时，备案临床研究的策划准备、实施过程、改进和监查记录，以及研究者对临床研究报告真实性、完整性、准确性和可溯源性的确认过程和记录，均应按照《药物临床试验必备文件保存指导原则》的要求进行保存，供药品注册申请人稽查或药品监督管理部门检查。

如果临床研究过程中存在违反我国《药物临床试验质量管理规范》、损害受试者利益等情况，或未按照《药物临床试验必备文件保存指导原则》等指导原则保存临床研究原始资料或文件，导致临床研究结果无法溯源，或申请人递交的备案临床研究报告缺乏临床研究的关键信息，如受试者筛选入组和基线情况、给药方法、安全性及有效性评价和随访结果、合并用药等，导致难以对备案研究结果进行评价时，干细胞备案临床研究结果不能作为干细胞相关产品注册申报的支持性证据。

(二) 干细胞备案临床研究用于药品注册审评的评价结论

干细胞相关产品不同临床研究阶段的主要目的、观察指标和试验方法不同，探索性临床试验的研究目的是探索干细胞相关产品的

安全性、耐受性以及后续临床试验的给药方案，为确证性临床试验的研究设计、给药方法、观察终点等提供基础。确证性临床试验的研究目的是确证干细胞相关产品的疗效和安全性，为支持注册提供获益/风险评价的基础，同时确定剂量与效应的关系。

当备案临床研究数据用于药品注册申报时，申请人需要基于备案临床研究结果，制定产品研发计划及相应的临床试验方案。药品审评部门将对备案研究的科学性、研究进展程度以及积累的安全性或有效性结果等进行分析，在此基础上判断申请人拟定的临床研发计划或临床试验方案是否科学合理。鼓励申请人与药品审评中心就备案临床研究结果，以及拟实施的临床研发计划或临床试验方案等进行沟通交流。

基于备案临床研究结果，药品审评部门的评价结论可能包括：

1、备案临床研究数据提示较高安全性风险，可能无法获准开展注册临床试验

如果备案临床研究中出现损害受试者健康和安全的严重不良事件，且申请人制定的风险控制措施不能确保及时识别和处置相应安全性风险，并保障受试者安全；或者非临床安全性研究提示重要安全性风险，且已有人体研究数据无法排除相关风险时，申请人可能有必要暂停临床试验，待查明安全性风险原因，完善相关研究并排除安全性风险后，再考虑继续开展临床试验。

2、备案临床研究能够提供初步安全性信息，可能需要扩展探索性临床试验以初步探索有效性，并进一步观察安全性。

如果备案临床研究对于干细胞相关产品的安全性和耐受性进行了初步探索，研究结果可以提供安全剂量范围和/或给药间隔、体内活性和/或药代动力学、剂量效应关系等信息。在这种情况下，申请人可能在备案研究探索的剂量和给药频率范围内，选择特定的剂量和给药频率，在更大规模的受试者中进一步观察安全性，并初步探索干细胞产品的治疗作用，为明确后续临床试验的试验设计、受试人群、主要终点等提供依据。

3、备案临床研究结果初步提示干细胞相关产品在目标适应症中的有效性，且预期获益显著高于风险，可能需开展确证性试验以证明干细胞相关产品的临床价值。

如果备案临床研究对于干细胞相关产品的安全性、体内活性和/或药代特性、剂量效应关系等积累了较充分的研究数据，研究结果初步提示干细胞在特定剂量和/或给药频率下治疗目标适应症的有效性，且预期获益可能显著高于风险。在这种情况下，申请人可能开展确证性临床试验，利用科学的试验设计和统计假设，选择合理的主要终点，对于干细胞相关产品的安全有效性进行科学严谨的研究，以提供关键的获益/风险评价证据，证明干细胞相关产品相对于现有治疗手段的临床优势。

鼓励申请人在递交申报资料前与药品审评部门进行沟通，就备案临床研究的科学性、研究结果的可靠性及临床研发计划和临床试验方案等进行交流，以提高干细胞相关产品的研究和申报效率。

参考文献

1. 人胚胎干细胞研究伦理指导原则，2003，科学技术部和卫生部
2. 人体细胞为基础的药物产品指南，2008，欧洲药品管理局
3. 安全性和有效性随访指南-前沿治疗药物的风险管理，2008，欧洲药品管理局
4. 临床试验数据监察委员会的操作规范和实践，2013，姚晨等
5. 干细胞临床研究管理办法（试行），2015，国家卫生计生委、国家食品药品监管总局
6. 细胞和基因治疗产品早期临床试验设计的考量，2015，美国食品药品监督管理局生物制品评估和研究中心
7. 药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则，2016，国家食品药品监管总局
8. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)，2017，国家食品药品监管总局
9. 干细胞通用要求，2017，中国细胞生物学学会干细胞生物学分会
10. 涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南，2019，国家卫生健康委医学伦理专家委员会办公室、中国医院协会
11. 药物临床试验质量管理规范，2020，国家食品药品监管

总局、国家卫生健康委

12. 生物制品注册分类及申报资料要求，2020，国家药品监督管理局

13. 药物临床试验必备文件保存指导原则，2020，国家药品监督管理局