

医疗机构加强干细胞临床研究风险防控的策略探讨

郑天慧 汤红明 何斌 赵庆辉 李佳璐 刘中民

同济大学附属东方医院干细胞转化医学产业基地 国家干细胞转化资源库 上海干细胞临床转化研究院 上海市干细胞临床诊疗工程研究中心 200123

通信作者:汤红明, Email: thmlzrmht@163.com, 电话: 021-20334629

【摘要】 目的 探讨医疗机构开展干细胞临床研究风险防控策略,以保证干细胞临床研究的安全性和有效性。方法 对医疗机构开展干细胞临床研究时面临的政策风险、研究机构风险、干细胞制剂管理风险和受试者安全性风险进行总结分析。结果 对干细胞临床研究中的风险,建议从关注政策动态与遵守法规要求、健全机构建设与完善质量管理、加强制剂审查与规范院内流转、强化受试者监测与制定应急预案等进行防控。结论 通过实施上述风险防控策略,可避免或有效减少干细胞临床研究中可能出现的风险,保护受试者的安全和权益,保证临床研究的质量和效率,亦可为医疗机构开展干细胞临床研究的风险防控管理提供参考和借鉴,助推干细胞领域健康、持续发展。

【关键词】 干细胞临床研究; 医疗机构; 风险识别; 风险防控

基金项目:上海高校Ⅳ类高峰学科建设资助;上海市医院协会医院管理研究基金(X2021057);上海市标准化试点项目(S23-04-007)

【中图分类号】 R197.3 **【文献标识码】** A **DOI:**10.3760/cma.j.cn113565-20231019-00092

Strategies for medical institutions to strengthen the risk prevention and control of stem cell clinical research

Zheng Tianhui, Tang Hongming, He Bin, Zhao Qinghui, Li Jialu, Liu Zhongmin

Translational Medical Center for Stem Cell Therapy & Institute for Regenerative Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine; National Stem Cell Translational Resource Center; Shanghai Institute of Stem Cell Research and Clinical Translation; Shanghai Engineering Research Center for Stem Cell Clinical Treatment, Shanghai 200123, China

Corresponding author: Tang Hongming, Email: thmlzrmht@163.com, Tel: 0086-21-20334629

【Abstract】 **Objective** To explore the risk prevention and control strategies of stem cell clinical research in medical institutions, so as to ensure the safety and effectiveness of stem cell clinical research. **Methods** The policy risks, research institution risks, stem cell preparation management risks, and subject safety risks faced by medical institutions in conducting stem cell clinical research were summarized and shared. **Results** In order to prevent and control the risks in stem cell clinical research, it was suggested to pay attention to policy dynamics and comply with regulatory requirements, improve institution construction and the whole process quality management system, strengthen the quality review of preparations and standardize the transfer of preparations within the hospital, strengthen the safety monitoring of subjects and formulate emergency plans for adverse reactions. **Conclusions** By implementing the above risk prevention and control strategies, we can avoid or effectively reduce the risks that may occur in stem cell clinical research, protect the safety and rights of subjects, and ensure the quality and efficiency of clinical research. This can provide reference and reference for the risk prevention and control management of medical institutions to carry out stem cell clinical research, and promote the healthy and sustainable development of stem cell field.

【Key words】 Stem cell clinical research; Medical institutions; Risk identification; Prevention and control of risk

Fund program: Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Hospital Management Research Fund of Shanghai Hospital Association (X2021057); Shanghai Standardization Pilot Project (S23-04-007)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20231019-00092

1 前言

干细胞作为“新型”疗法,检索 ClinicalTrials.gov 网站登记注册的干细胞临床研究数量,检索词“stem cell”,2015 年中国大陆共注册 48 项,全球 552 项。2022 年中国大陆共注册 115 项,全球 578 项。中国大陆和全球 2022 年全年登记注册量较 2015 年分别增长了 139.6% 和 4.7%,而同期中国

大陆在全球的占比则由 8.7% 上升到了 19.9%。与全球总体情况比较,我国干细胞临床研究正处于快速发展阶段。在快速增加的干细胞临床研究背景下,如何建立一套科学、可操作、有针对性的干细胞临床研究风险管理体系,有效规避或减少临床研究中的风险及风险所带来的损失,是所有干细胞研发者面临的共同挑战。

本文主要从医疗机构的视角出发,分析干细胞临床研究中的主要风险来源,并根据笔者单位的实践经验,分享干细胞临床研究中的风险防控策略。希望通过深入探讨,能够为医疗机构(临床研究机构)在干细胞临床研究风险防控和管理方面提供参考。

2 干细胞临床研究中的风险来源

风险识别是风险管理的首要步骤,有助于干细胞临床研究机构提前发现临床研究中的潜在风险因素。相较于其他创新药物临床研究,干细胞临床研究需要特别关注的风险主要来自政策风险、医疗机构风险、干细胞制剂风险和受试者安全性风险 4 个方面^[1-2]。

2.1 政策风险

我国对干细胞的监管策略经历了从 1993 年被视为药品监管,到 2009 年按照第三类医疗技术监管,再到 2015 年的类“双轨制”监管,经历了多次路径转换^[3]。尽管如此,现行的监管法规仍不够明确和统一,存在随时调整和完善的可能性。干细胞临床研究者需要注意以下两个方面的风险:一是政策变化风险,我国干细胞临床研究相关管理法规大多处于试行阶段,监管流程上尚未正式明确,干细胞制剂缺乏统一的评价标准和规范,且监管政策易受社会事件影响,如“魏则西事件”;二是人遗资源管理风险,干细胞作为一种与表型特征相关联的物质,属于人类遗传资源的范畴,必须遵守《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》^[4]《人类遗传资源管理条例实施细则》^[5]的规定,否则将面临罚款、没收收益及吊销许可证等行政处罚,甚至构成犯罪。

2.2 临床研究机构风险

医疗机构是承担和实施干细胞临床研究的主体,其管理规范与否直接影响临床研究质量。我国的干细胞临床研究按照 2015 年发布的《干细胞临床研究管理办法(试行)》^[6]进行管理,医疗机构需通过国家卫生健康委员会与原国家食品药品监督管理总局的备案成为干细胞临床研究备案机构,方有资格开展干细胞临床研究。截至 2023 年 7 月,我国共 118 家三甲医院完成干细胞临床研究机构备案(不含部队医院),其中 79 家备案机构的 141 项干细胞临床研究完成项目备案,约 1/3 的备案机构没有干细胞临床研究备案项目,44.4% 的备案机构仅有 1 项临床研究备案项目。导致部分机构尽管具备开展干细胞临床研究的资质,但缺乏开展临床研究的实

践经验,存在机构设施与管理不健全、质量保证及控制体系不完善、研究团队经验不足等问题。

2.3 干细胞制剂管理风险

开展干细胞临床研究中,医疗机构所使用的干细胞制剂,主要来源于两种途径:一是由医疗机构自行制备;二是与制备机构合作,由合作机构提供干细胞制剂。依据《管理办法(试行)》,医疗机构是干细胞制剂质量的责任主体。干细胞制剂具有个性化程度高、工艺复杂、难质控、技术发展快、临床配合要求高、行业有待规范等特性^[7]。医疗机构在干细胞制剂交接、存储和使用等方面存在管理问题,可能导致干细胞制剂损坏、丢失或被污染。对此,在干细胞临床研究开展中,医疗机构需重点关注干细胞制剂质量风险、干细胞制剂接收与保存风险、干细胞制剂发放与使用风险。

2.4 受试者安全性风险

受试者安全性是干细胞疗法突破的关键,与各方关注的焦点。干细胞制剂的安全性受细胞来源与类型、增殖和分化潜能、制备工艺、输注方式和体内活性等多重因素影响。已有研究表明间充质干细胞拥有较高的安全性^[8],但其最终代谢途径和潜在风险,仍存在较大的不确定性。多能干细胞及其衍生细胞具有致癌性、免疫原性和异质性等潜在风险^[9],目前还缺乏大规模的临床研究数据来证明其安全性,临床前数据的外推也有局限性。因此,无论何种干细胞制剂,均须严格监测和评估受试者安全性,并防范不良事件的发生,降低受试者的风险。

除上述提到的重点关注的风险外,在制定干细胞临床研究风险防控策略时,也需要考虑到研究方案设计风险、方案违背和偏离风险、研究者手册风险、知情同意书风险、伦理审查风险、受试者依从性风险、受试者信息保护泄露风险、生物样本管理风险、数据管理风险(备份)等风险因素^[10]。

3 风险防控策略

针对医疗机构在干细胞临床研究中面临的四大主要风险因素:政策风险、临床研究机构风险、干细胞制剂风险和受试者安全性风险,结合笔者单位已开展的 6 项干细胞临床研究的实践经验,提出针对性的风险防控对策。

3.1 关注政策动态、遵守法规要求

医疗机构面对干细胞临床研究中的政策风险,可从以下 4 个方面进行管控:一是建立政策宣贯机制。临床研究机构需要关注政策动态,了解和遵守

国家相关法律法规。根据法规要求,加强对研究者的培训,必要时调整研究方案和合规措施,以适应政策变化带来的影响,如笔者单位每月撰写干细胞研究简报,对每月干细胞政策动态进行整理汇编,并定时发送到研究团队与业务主管部门,对行业重大政策邀请专家解读,并发表在公众号“干就有未来”。二是建立制剂来源审核机制。医疗机构须审查干细胞制剂的供者知情同意书、样本采集伦理批件,对长期冻存后使用的干细胞制剂,需审查人类遗传资源保藏行政许可批件,不得擅自收集、保存、利用或者向境外提供,如笔者单位生物样本库先后两次获得了人类遗传资源保障许可,保障所存储的干细胞符合法律法规要求。三是严禁细胞买卖。医疗机构应遵守《中华人民共和国民法典》^[11]第一千零七条的规定,严格管控干细胞制剂,禁止以任何形式进行买卖。四是审查合作企业资质。医疗机构应遵守 2021 年版《外商投资准入特别管理措施(负面清单)》^[12]的规定,审查干细胞临床研究合作机构。如有外商参与投资技术开发和应用,须通过人类遗传资源国际合作研究备案许可。此外,医疗机构还应加强与相关部门和专家的沟通协作,及时反馈实践中遇到的问题和建议,以促进主管部门对干细胞领域的现状了解和政策支持。

3.2 健全机构建设、完善质量管理

3.2.1 健全机构设施与管理制度 医疗机构开展干细胞临床研究前,须完成干细胞临床研究机构备案,并设置独立医疗病区,配备符合规定设施、设备和仪器、研究人员,对干细胞临床研究项目进行统一管理。建立完整的组织架构,明确各级人员职责,成立独立的干细胞临床研究学术委员会与伦理委员会,制定科学合理标准操作规程。如笔者单位早在 2020 年 7 月 1 日设置了细胞治疗临床研究中心,中心拥有独立的医疗病区,可对全院所有细胞治疗临床研究进行统一管理、规范实施。

3.2.2 完善全过程质量管理体系 医疗机构需建立干细胞临床研究全流程质量控制体系,来保证临床研究质量^[13],包括干细胞制剂制备、质检、储存、运输、临床研究、数据采集、不良事件处理和应急预案等;同时,制定统一规范的四级质量管理体系文件,包括质量手册、程序性文件、作业指导书和相关记录和表单等;并在研究过程中实施干细胞临床研究四级质控,即为项目自查、机构核查、第三方稽查和国家督查;最后,为每个临床研究设置质量控制小

组,确保风险可控。

3.2.3 加强研究团队管理与培训 医疗机构需为临床研究项目配备经验丰富的研究人员,包括研究者、助理研究者、统计分析师、临床监察员、临床协调员、研究护士、质量保证人员、质量控制人员、行政助理等;同时,保障参与临床研究人员具备相关医学背景,并通过 GCP 培训取得培训证书,且具备稳定性,不应频繁更换;此外,应定期对研究人员进行干细胞相关最新进展、方案设计、细胞管理、病例报告、数据统计及应急预案等宣讲与培训,培训完成并考核合格者,方可参与临床研究,考核结果应与简历、相关资质证书一起归档。

3.3 加强制剂审查、规范院内流转

3.3.1 加强干细胞制剂质量审查 医疗机构从干细胞制备机构获取干细胞制剂时,需要对制备机构的制备条件、质量管理体系和细胞质量进行全面评估审核。首先,干细胞制备机构应建立符合《药品生产质量管理规范》(GMP)要求的生产车间^[14]。同时,干细胞制备机构应建立从原料采集、细胞分离、细胞建库、原液生产、制剂灌装、临床应用全流程的质量控制体系^[15],并进行干细胞制剂工艺稳定性验证^[16]。此外,干细胞制剂在提交备案时,须已获得中国合格评定国家认可委员会认可的第三方检测机构出具的 3 个批次细胞质量复核报告。如笔者单位开展干细胞临床研究所使用的干细胞制剂均获得中国食品药品检定研究院质量复核报告。

3.3.2 规范细胞接收与保存流程 医疗机构应关注干细胞制剂接收与保存流程。制剂接收时,需查看干细胞检测报告和放行检验报告,核对细胞计数、细胞活率、支原体、细菌、无菌培养和内毒素等检测结果是否合格,不合格的细胞制剂应拒收;同时,导出并保存运输过程温度/时间记录,保证运输过程温度/时间在规定温度/时间;干细胞在医疗机构保存时,应避光储存在 2℃~8℃ 环境下,存放期间应严禁剧烈震动,且存放时间不超过制备时间的 8~12 小时^[17],使用前 10~15 分钟常温复温。如笔者单位建立了从干细胞制剂制备到输注完成规范的流转路径(图 1)。

3.3.3 关注干细胞制剂使用与回收 研究用干细胞制剂仅用于入组受试者,不得上市销售,不得用作其他用处,使用剂量与用法应严格遵照临床研究方案。干细胞制剂输注前,需检查细胞袋有无破损、浑浊、絮状物、明显杂质,并缓慢颠倒细胞袋,防止细胞

成团。输注时,需重点关注输注速度,对于静脉滴注滴速控制在 20~30 滴/分钟,防止输注速度过快导致小血管栓塞,以及输注速度过慢导致干细胞死亡;输注完,医疗机构需要将不合格及使用后剩余的干细胞制剂及空包装退回给细胞制剂制备方,并应保留完整的交接记录,特殊原因不能退回的,应在研究记录中做好相应记录并留存相关证明。

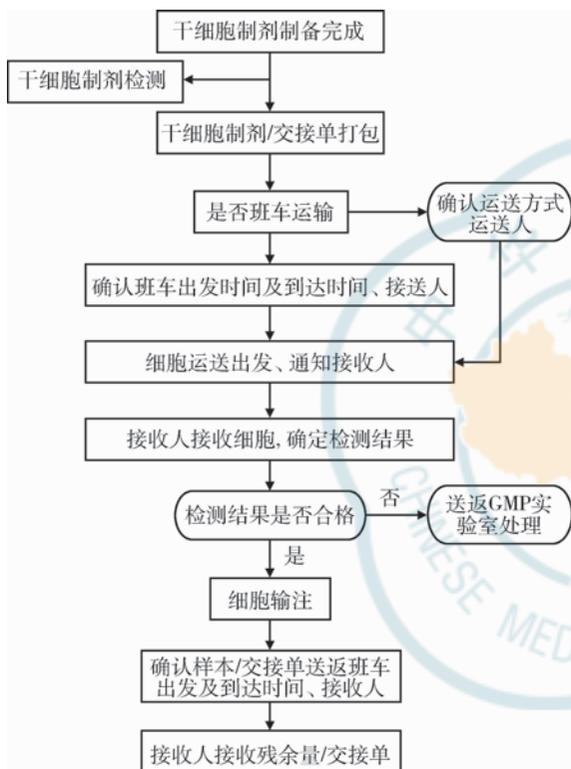


图 1 干细胞制剂转运流程

3.4 强化受试者监测、制定应急预案

3.4.1 监测受试者安全性数据 为防止干细胞栓塞引起的严重不良后果,研究团队应密切关注并记录受试者输注前 72 小时内、输注中、输注后 30 分钟内的血压、心率、脉搏、呼吸、氧饱和及体温等重要生命体征,并完善弥散性血管内凝血(DIC)、肝肾功能、心脏功能、血常规、凝血功能、血电解质,感染性疾病、炎症因子指标和胸部 CT 等常规检查;详细询问并记录患者既往病史、过敏史等情况;当受试者症状、体征出现改变,对异常结果及时复查,必要时暂停输注,并根据不良事件处理流程积极治疗。

3.4.2 关注受试者随访时间 机构在开展临床研究中,需根据研究人群、干细胞制剂特性(体内存续时间、转基因表达时间、免疫原性等)、研究终点,关注受试者随访时间^[18]。对自体间充质干细胞随访

时间不少于 2 年,自体间充质干细胞长期随访,在随访过程中应关注长期疗效,以及肿瘤形成、感染/免疫功能变化等迟发性安全风险,可进行独立的长期随访观察研究以评估迟发性风险;对儿童受试者需持续关注对生长发育的影响。

3.4.3 制定不良事件应急预案 机构应建立不良事件应急处理预案,包括肺栓塞、心搏骤停、急性冠脉综合征、急性脑血管和严重过敏反应等不良事件的诊治方案与护理流程。如笔者所在单位建立了专门的干细胞临床研究不良事件医疗处理流程(图 2)和护理处理流程(图 3)。完善不良事件报告程序,记录临床研究随访中发生的任何不良事件,以及已报告不良事件的发展与变化,遵循“no record, no action”(没有记录,就没有发生)的原则;至少每季度向伦理委员会汇报普通不良事件。发生严重不良事件时,研究者必须 24 小时内填写严重不良事件表,并及时上报申办者和监管部门。

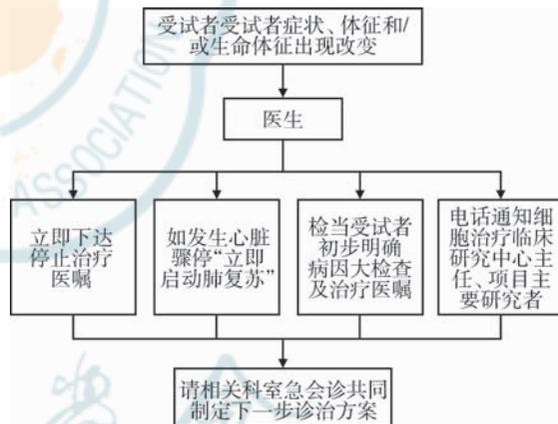


图 2 不良事件医疗处理流程

3.4.4 实现临床研究责任保险全覆盖 临床研究责任保险是一种风险转嫁的方法,可将研究风险由申办方转移给保险公司^[19],实现对临床研究各参与方的保护,特别是受试者的权益与赔偿保障。在开展临床研究中,机构需确保临床研究责任保险覆盖全部受试者,并根据可能的不良事件,确保足额购保,充分保护受试者的权益;保险期限注意写成至临床研究结束,必要时及时续保;当研究方案修改时,需根据研究方案对保险内容进行修改;伦理委员会在伦理审查时应关注有无保险,可聘请具有保险行业背景的人员作为独立顾问参与风险评估、保额估算。如笔者单位目前已开展的干细胞临床研究已实现 100% 保险全覆盖。

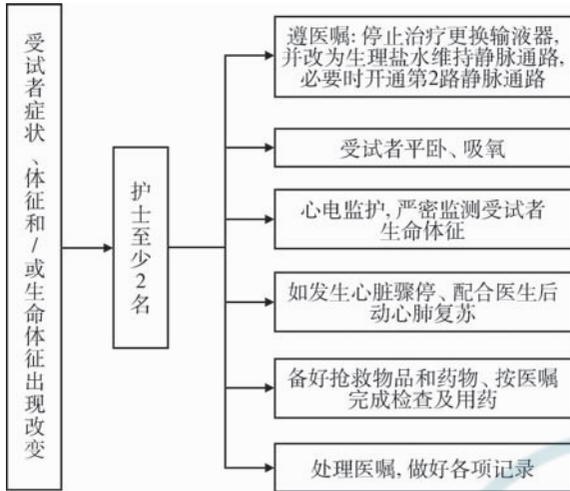


图 3 不良事件护理处理流程

4 展望

本研究主要从医疗机构视角,分析了在开展干细胞临床研究中需重点关注的风险,包括干细胞临床研究政策风险、干细胞临床研究机构风险、干细胞制剂管理风险和受试者安全性风险 4 方面风险因素。在干细胞临床研究风险应对方面,笔者单位积累了丰富的经验。如在笔者单位开展的一项人脐带间充质干细胞静脉移植治疗心衰的随机双盲安慰剂对照临床研究中,共纳入受试者 39 例,合计发生严重不良事件 5 起,分别为:脑栓塞、缺血性脑血管病、腹膜后及腰大肌血肿、消化道出血、糖尿病高渗性昏迷和阑尾炎;发生不良事件百余起,包括失眠症、上呼吸道感染和咳嗽等。笔者单位通过关注政策动态与遵守法规要求、健全机构建设与完善质量管理、加强制剂审查与规范院内流转、强化受试者监测与制定应急预案等措施,具备了人员、场地、设备和管理基础储备,并对受试者的安全建立了保障机制,目前该项目进展顺利,风险可控。

笔者单位的风险防控策略,希望能为医疗机构的干细胞临床研究风险防控体系构建提供参考。干细胞临床研究的风险防控是一个不断发展和改进的过程,需要申办方、临床研究机构和合同研究组织等密切协助、共同努力。未来医疗机构需要在监管政策的指引下,提升风险评估和管理的科学性,加强合作和信息共享,以应对不断变化的风险挑战,助力干细胞技术转化应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张艾一, 邵思远, 余中光. 我国药物临床试验风险管理研究现状与建议——基于共词分析和社会网络分析视角[J]. 中国医学伦理学, 2023, 36(3): 271-276.
- [2] 范华莹, 谢振伟, 王璨珏, 等. 创新性药物临床试验的风险管理[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2471-2473.
- [3] Gao J, Gao C. Development and regulation of stem cell-based therapies in China[J]. Cell Prolif, 2022, 55(8): e13217. DOI: 10.1111/cpr.13217.
- [4] 中华人民共和国人类遗传资源管理条例[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2019(18): 29-35.
- [5] 人类遗传资源管理条例实施细则[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2023(21): 8-17.
- [6] 《干细胞临床研究管理办法(试行)》发布[J]. 中国生物工程杂志, 2015, 35(9): 133.
- [7] 韩冬梅, 何伍, 韦薇, 等. 人源干细胞产品的药学评价考虑[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2): 148-153.
- [8] Wang Y, Yi H, Song Y. The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 545. DOI: 10.1186/s13287-021-02609-x.
- [9] Yamanaka S. Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy-Promise and Challenges[J]. Cell Stem Cell, 2020, 27(4): 523-531. DOI: 10.1016/j.stem.2020.09.014.
- [10] 安晓玲, 黄文强, 苏雨楠, 等. 新政策环境下创新药物临床试验风险管控策略研究[J]. 甘肃医药, 2022, 41(1): 66-69.
- [11] 中华人民共和国民法典[Z]. 2020.
- [12] 外商投资准入特别管理措施(负面清单)(2021 年版)[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2022(8): 44-47.
- [13] 黄小慧, 黄凯琪, 张琪, 等. 我国干细胞临床研究管理现状及对策思考[J]. 现代医院管理, 2021, 19(1): 21-25.
- [14] 王佃亮. 脐带间充质干细胞制剂的质量管理及有效性和安全性[J]. 转化医学杂志, 2020, 9(2): 65-69.
- [15] 赵庆辉, 汤红明, 李佳璐, 等. 加强干细胞临床研究质量控制的策略探讨[J]. 中华医学科研管理杂志, 2021, 5(34): 4.
- [16] 干细胞制剂制备质量管理自律规范[J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(6): 481-490.
- [17] 中华医学会风湿病学分会中国医院协会临床新技术应用专业委员会. 异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(1): 1-8.
- [18] 韩英, 郭长存, 时永全. 干细胞移植规范化治疗肝硬化失代偿的专家共识(2021)[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2021, 11(2): 65-74.
- [19] 彭朋, 元唯安, 胡慧慧, 等. 浅析临床试验保险中的问题及对策[J]. 中国医学伦理学, 2017, 30(3): 328-330.

(收稿日期: 2023-10-19)