

• 政策研讨 •

双备案制度下干细胞临床研究角色职责的转变及应对策略

何斌 赵庆辉 蒋尔鹏 乐文俊 汤红明 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:刘中民;Email:liu.zhongmin@tongji.edu.cn;电话:021-38804518

【摘要】 目的 分析和研究干细胞临床研究主要角色职责,探讨双备案制下角色职责转变的应对策略,探索加快推进干细胞临床研究的举措。方法 详细梳理与分析双备案制度下干细胞临床研究主要角色的职责变化,并对干细胞临床研究主要角色的建设进行研究。结果 结合笔者单位干细胞临床研究管理及实践经验,建议医疗机构从质检平台建设、机构设置及人才培养共 3 个方面推进干细胞临床研究。结论 加强干细胞临床研究主要角色职责建设,对于推动干细胞临床研究,加速干细胞临床转化及应用,具有重要的现实意义。

【关键词】 双备案制度; 干细胞临床研究; 临床研究角色

基金项目:张江国家自主创新示范区专项发展资金重大专项(ZJ2018-ZD-004);上海高校Ⅳ类高峰学科建设资助;上海干细胞产业发展战略研究项目(19692115800)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20200705-00222

Transformation of the key role and related responsibilities of stem cell clinical research in the context of double filing system and the corresponding strategies

He Bin, Zhao Qinghui, Jiang Erpeng, Le Wenjun, Tang Hongming, 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: Liu Zhongmin, Email:liu.zhongmin@tongji.edu.cn; Tel:0086-21-38804518

【Abstract】 Objective According to the regulatory requirement in China, double filing system including institutional filing and project filing is mandated for conducting stem cell clinical research at medical institutions. Thus, the organization and implementation of stem cell clinical research is different from traditional drug clinical trials. Based on the analysis of the main roles and responsibilities of stem cell clinical research, this article explores countermeasures to promote the legal and regulatory development of stem cell clinical research. **Methods** This study sorts out and analyzes the changes in the main roles and responsibilities of stem cell clinical research in the context of double filing system, and conducts analysis on the main-role construction of stem cell clinical research. **Results** Combining the institutional practical experience of conducting and managing stem cell clinical research, three key issues are proposed to promote stem cell clinical research, which including the construction of quality inspection platform, optimizing institutional setting and talent training. **Conclusions** It is recommended to strengthen the construction of the main roles and responsibilities of stem cell clinical research, which has important practical significance for promoting stem cell clinical research and accelerating the clinical translation and application of stem cells.

【Key words】 Double filing system; Stem cell clinical research; Clinical research role

Fund program: Major Program of Development Fund for Shanghai Zhangjiang National Innovation Demonstration Zone (ZJ2018-ZD-004); Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Project of Shanghai Stem Cell Industry Development Strategy Research(19692115800)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20200705-00222

在政府大力投入和科研人员不断创新之下,我国干细胞前沿基础研究已跃居世界前列,部分方向处于“领跑”地位,尤其在干细胞重编程、多能性建立及其调控等研究领域取得了众多具有国际影响力的

重大成果^[1]。但我国尚未有 1 款干细胞药物或干细胞疗法被批准应用,干细胞药物研发及干细胞临床研究相较欧美、日、韩等发达国家仍有较大差距。目前干细胞临床转化进程缓慢的主要瓶颈包括专家共

识、规范、指南及标准等指导性文件缺乏,开展的干细胞临床试验数量不足,难以充分获得完整、规范统一及可靠的临床数据支撑等^[2-6]。

为加快干细胞技术临床转化,2015 年 8 月原国家卫生和计划生育委员会和原国家食品药品监督管理总局(以下简称“两委局”)联合发布了《干细胞临床研究管理办法(试行)》(以下简称“《管理办法》”),规定除了干细胞药物临床试验外,医疗机构可向国家两委局进行机构备案和项目备案,完成双备案后可开展干细胞临床研究,即为干细胞临床研究双备案制度。依据中国医药生物技术协会的公示,截至 2021 年 1 月 21 日,我国共有 111 家医疗机构(不含军队医院)完成干细胞临床研究机构备案,100 项干细胞临床研究完成项目备案。但其中仅有 68 家备案机构完成了干细胞临床研究项目备案,仍有 43 家备案机构没有完成干细胞临床研究项目备案。

笔者所在单位同济大学附属东方医院(以下简称“医院”)系国家首批干细胞临床研究备案机构,目前已有 4 项干细胞临床研究完成国家备案。本研究结合笔者单位干细胞临床研究管理及实践经验,通过对双备案制下不同的角色职责分析,探讨医疗机构加快推动干细胞临床研究的策略。

1 双备案制度下干细胞临床研究主要角色职责转变

传统药物临床试验主要由申办者(一般为药企)发起、合同研究组织监管和推动、医疗机构具体开展,其上市收益和主要责任主体都是申办者,合同研究组织和医疗机构与申办者是雇佣关系。而《管理办法》所规定的双备案制度下的干细胞临床研究以医疗机构为责任主体,医疗机构与申办者的关系从单纯的雇佣关系转为合作关系。现就干细胞临床研究中各方角色职责及其转变简要分析如下:

1.1 申办者(Sponsor)

申办者全称为“申报主办者”,指负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构。申办者是研究的发起人与受益人^[7]。2020 版《药物临床试验质量管理规范》(以下简称“2020 版 GCP”)要求由申办者建立临床试验的质量管理体系并进行质量管理,负责药物试验期间试验用药品的安全性评估。《管理办法》要求由医疗机构承担药物临床试验中申办者的制剂质量管理、风险防控与安全性评估等职责。其次,《管理办法》的第五十一条、五十三条和五十五条明确了干细胞技术仍须按照药品转化,这意味着干细胞临床应用仍以申办者为主体。

1.2 临床试验机构(GCP accredited hospital)

临床试验机构指开展药物临床试验/研究的医疗机构。2020 版 GCP 要求临床试验机构具备药物临床试验相应资质,职责包括确保临床试验执行、确保数据的可靠及管理申办者提供的试验用药品。《管理办法》则要求更高。在资质上,机构在具备药物临床试验资质的基础上,还必须是具有较强的医疗、教学和科研综合能力的三级甲等医院;在职责上,除了 1.1 提到的制剂质量管理外,机构还必须成立学术委员会并开展学术审查;在责任上,增加了医疗机构法人与临床研究机构负责人的质量安全责任。

1.3 临床试验机构办公室(Clinical Trials Office, CTO)

临床试验机构办公室负责对临床试验进行监督、管理、人员培训、文件管理和质量控制等工作,是药物临床试验机构的重要组成部分^[8-9]。2020 版 GCP 和《管理办法》都要求机构应当设立相应的机构办公室,承担临床研究的管理工作。干细胞临床研究机构办公室依据机构的职责变化,增加了干细胞制剂管理、组织学术委员会、院内立项及项目备案等工作。

1.4 质量授权人(Qualified Person, QP)

质量授权人负责对药品生产的规则符合性和质量安全保证性进行内部审核,并由其承担药品放行责任。《药品生产质量管理规范(GMP)》(2010 版)规定质量授权人应当至少具有药学或相关专业本科学历(或中级专业技术职称或执业药师资格),具有至少 5 年从事药品生产和质量管理的实践经验,从事过药品生产过程控制和质量检验工作。《管理办法》规定质量授权人由机构负责人正式授权,具备正高级专业技术职称,医学相关专业背景,具有至少 3 年从事干细胞制剂(或相关产品)制备和质量管理的实践经验,从事过相关产品过程控制和质量检验工作。《管理办法》将质量授权人的概念和职责从药物生产中移植到了医疗机构,帮助机构确保每批临床研究所用干细胞制剂的生产、检验等均符合相关要求。

1.5 主要研究者(Principal Investigator, PI)

主要研究者是指实施临床试验并对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场负责人。研究者必须经过资格审查,具有临床试验的专业特长、资格和能力,试验的总负责职能不可转交他人代为完成^[9]。2020 版 GCP 和《管理办法》对研究者职责要求基本一致。

1.6 临床研究协调员(Clinical Research Coordinator, CRC)

临床研究协调员是指通过签订合同授权,指导并协助研究者开展临床研究的工作人员,对临床研究的质量起重要的保证作用。欧美、日本等国家或地区非常重视 CRC,而在中国的接受度还比较低^[10]。相较于大型药物研发企业派遣专职的临床研究协调员,受制于干细胞制剂研发企业规模等原因,部分干细胞临床研究缺乏专职的干细胞临床研究 CRC。

1.7 合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)和合同加工外包组织(Contract Manufacture Organization, CMO)

合同研究组织指通过签订合同授权,执行申办者或研究者在临床试验中的某些职责和任务的单位。合同加工外包组织指申办者药物研发、生产工艺优化及本地化的管家。目前的 CRO 公司和 CMO 公司参与干细胞临床研究的程度不高,也没有形成显著的头企业。

综上,有关一般药物临床试验与双备案制度下干细胞临床研究中主要角色的分析详见表 1。

表 1 双备案制度下干细胞临床研究主要角色与药物临床试验角色职责分析

主要角色类别	职责现状分析
申办者	责任主体与最终受益人
临床研究机构	在干细胞临床研究中,须具备药物临床试验资质,具有较强的医疗、教学和科研综合能力的三级甲等医院;增加了学术审查与制剂质量控制等重要职责;医疗机构法人与临床研究机构负责人承担质量安全责任
临床研究机构办公室	职责依据临床研究机构的职责变化而调整,增加了干细胞制剂管理、组织学术委员会学术审查及项目备案等工作
质量受权人	干细胞制剂全过程质量监管的职责未变,区别在于任职要求的不同,以及雇佣关系的不同
研究者	2020 版 GCP 和《管理办法》对研究者职责要求基本一致
服务机构	申办方的合作方,市场成熟,但由于干细胞研发企业的规模不足,导致参与度不足

2 双备案制度下医疗机构应对角色转变推进干细胞临床研究的应对策略

基于上述对干细胞临床研究主要角色职责分析,除了不同类型临床试验的特点差异外,双备案制度下的干细胞临床研究机构管理能力提出了更高的要求,机构无法简单将干细胞临床研究等同于药物临床试验,这也是导致近半数医疗机构没有完成干细胞临床研究备案项目的主要因素之一。

通过分析,最主要有以下 3 点制约医疗机构推动干细胞临床研究开展:(1)医疗机构不具备对干细胞制剂开展质量控制的能力,质量受权人无法有效履行职责,医疗机构法人和临床研究机构负责人对干细胞制剂质量信心不足。(2)医疗机构未实质性推进质量管理体系与风险防控体系建设,并未设置专职的质量管理部门,聘用专职的质量管理人员。(3)主要研究者能力不足,研究者、临床研究协调员和服务机构对干细胞了解不足,缺少相关培训。

针对上述问题,结合笔者单位的实践经验,对医疗机构推进干细胞临床研究提出以下 3 个方面建议:

2.1 强化干细胞制剂质量风险控制,建立干细胞制剂质检平台

《管理办法》要求备案机构需提供干细胞制备标

准操作规程和设施设备、人员条件等相关材料。在已完成备案的机构中,部分医疗机构本身并不具备此条件,通过与高校、科研院所、企业等合作,利用合作单位的相关条件完成了机构备案。在后续推进干细胞临床研究项目过程中,因合作关系不紧密,缺乏具体实施措施等原因,医疗机构在完成机构备案后仍无法把控干细胞制剂质量。针对上述痛点,东方医院在院内建立了 1 500 平方米干细胞制备质检平台,建成集临床级干细胞采集、制备、质检及存储的全流程体系,所有干细胞制剂在输注前都必须通过干细胞制备质检平台的放行检验。该措施有效加强了东方医院对干细胞制剂质量的控制,强化了对受试者的安全保障。

综上,建议医疗机构建立干细胞质检平台或由医疗机构与有资质的第三方质检机构建立合作体系,所有干细胞制剂须通过医疗机构认可的平台放行检验后再准许临床使用,以确保干细胞制剂在输注时其制剂本身的安全性和可靠性。

2.2 优化医疗机构组织架构设置,完善机构质量管理体系

《管理办法》对干细胞临床研究机构办公室的组成及依托部门没有统一规定,不同机构间差异较大。

主要有以下 4 种方式:(1)设置专职办公室并指派专职机构办公室主任;(2)依托药物临床试验机构办公室;(3)依托科研管理部门;(4)由临床或科研能力较强的临床科室牵头成立。不同的组成方式导致干细胞临床研究机构办公室在医疗机构中职责履行情况差异较大。针对上述问题,东方医院设立了专职干细胞临床研究机构办公室并委任了专职办公室主任,由办公室组织实施干细胞临床研究内审。在学术委员会和伦理委员会的建设上,在邀请高水准委员的基础上,东方医院的两委会组成超过半数的委员由院外专家担任。上述措施保障了东方医院干细胞临床研究高质量地开展。

综上,建议医疗机构一是要设置专职干细胞临床研究机构办公室并委派专职办公室主任;二是要提高学术委员会和伦理委员会的能力,在专业性基础上要进一步保障独立性;三是要建立科学的、适用于干细胞临床研究的监管机制,实施定期内审。

2.3 加强干细胞临床研究人才培养,重视临床研究协调员的配置

鉴于干细胞临床研究是国际前沿性研究,干细胞制剂作为“活”的生物制剂与传统药物区别较大,主要研究者应对干细胞制剂足够了解,具备评估移植后潜在风险和应对突发事件的综合能力。研究医护团队对干细胞制剂、干细胞作用原理及潜在危险等了解不足是医疗机构风险防控的重点之一。了解、熟悉和掌握干细胞临床研究的管理人员、临床稽查员、协调员和观察员等多类别人才缺乏,研究医生、研究护士未给予足够重视,是目前医疗机构面临的问题之一。针对上述问题,东方医院定期组织干细胞领域专题培训,培训内容涵盖干细胞作用机制机理、干细胞制剂制备、干细胞制剂质量要求、干细胞临床前研究、干细胞临床研究方案设计和干细胞临床研究质量管理等内容。除此之外,东方医院还与多家 CRO 企业合作,联合培养临床研究协调员。只有医护人员真正了解干细胞,才能让他们更有信心地投入到干细胞临床研究中。

综上,建议医疗机构要加强干细胞临床研究领域人才的培养,组织定期或不定期培训,加强与 CRO 企业合作,联合培养干细胞临床研究协调员,或要求申办者必须配备合格的临床研究协调员。

3 结语

干细胞技术被誉为是继药物和手术治疗之后的第三次医学革命,正在引领生物医药领域进入新一轮的科技革命和产业变革,将成为生物医药产业未来发展的重要支柱。加强干细胞临床研究主要角色职责建设,对于推动干细胞临床研究,加速干细胞临床转化及应用,具有重要的现实意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李婷,陈莉智,黄文华. 干细胞的基础研究及其临床应用前景[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(11): 1325-1329. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-202X. 2019. 11. 015.
- [2] 高建超. 关于我国细胞治疗产业发展现状和监管思路的浅见(上)[J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(3): 193-198. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-713X. 2019. 03. 001.
- [3] 高建超. 关于我国细胞治疗产业发展现状和监管思路的浅见(下)[J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(4): 289-293. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-713X. 2019. 04. 001.
- [4] 黄珍霞. 基于产业链边界的干细胞与再生医学产业发展战略研究[J]. 决策咨询, 2019(1): 79-82, 86. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-3404. 2019. 01. 021.
- [5] 陈云,邹宜誼,邵蓉,等. 美国干细胞产业发展政策与监管及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(12): 1733-1741. DOI: 10.16522/j. cnki. cjph. 2018. 12. 018.
- [6] 姜天娇. 我国干细胞技术临床研究现状调查与管理策略研究[D]. 上海:第二军医大学, 2016.
- [7] 杨帆,陶田甜,王梦媛,等. 药物临床试验中申办者与其他主体的法律关系研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(12): 1396-1400.
- [8] 柳梅,寇莹莹,李玫,等. 临床试验机构办公室管理职能[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(35): 181-182. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-3296. 2014. 35. 166.
- [9] 杨敏,程国华. 药物临床试验各环节的质量管理[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1967-1971. DOI: 10.13748/j. cnki. issn1007-7693. 2019. 15. 023.
- [10] 卜擎燕,熊宁宁,邹建东,等. 临床试验的重要角色:临床研究协调员[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006(10): 1190-1193. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-2501. 2006. 10. 025.
- [11] 王方敏,高敏洁,吴浩,等. 药物临床试验中申办者和 CRO 的监管模式研究[J]. 上海食品药品监管情报研究, 2014(1): 26-36.
- [12] 雷翔,王晓晖,李静,等. 中国临床试验 CRO 的发展与变革[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(8): 783-786. DOI: 10.7507/1672-2531. 201804083.

(收稿日期:2020-07-05)