

• 政策研讨 •

医疗机构干细胞临床研究全流程管理实践

张吉刚 张铭健 张岩 张姝月 赫慧琛 祝延红 丁雪鹰 郑兴东

上海交通大学医学院附属第一人民医院 200080

通信作者:郑兴东,Email:xdzheng10@163.com,电话:021-63069298

【摘要】 目的 旨在剖析目前我国医疗机构干细胞临床研究管理中面临的难题,探索建设干细胞临床研究全流程管理能力,推进干细胞临床研究规范安全发展。方法 通过分析在监督管理部门、医疗机构和研究者层面面临的问题,探讨加强医疗机构干细胞临床研究全流程管理建设的对策建议。结果 医疗机构内部干细胞临床研究管理制度不健全以及管理流程不畅,细胞产品院内质控不够,项目管理质量不高,研究者临床意识与水平不足等问题。结论 结合现行管理办法、指导原则与医疗机构现况,完善医疗机构内部制度、推进项目中心化管理与信息化建设、加强院内细胞质量控制、培养人才梯队与提升学术与伦理审查能力建设,积极探索适合我国医疗机构干细胞临床研究全流程的管理模式。

【关键词】 干细胞; 临床研究; 全流程管理; 医疗机构

基金项目:上海市科学技术委员会软科学研究计划(21692112600);上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(20CR4001A、SHDC2022CRS034)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20220921-00185

Management practice of the entire process of stem cells clinical research in medical institutions

Zhang Jigang, Zhang Mingjian, Zhang Yan, Zhang Shuyue, He Huichen, Zhu Yanhong, Ding Xueying, Zheng Xingdong
Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zheng Xingdong, Email: xdzheng10@163.com, Tel: 0086-21-63069298

【Abstract】 **Objective** The study aims to analyze the problems faced in the clinical research and management of stem cells, explore the construction of the entire process of stem cells clinical research, and promote the healthy and orderly development of the clinical research of stem cells. **Methods** By consulting the literature and retrieval of relevant policies and regulations, this study analyzed the problems faced by the supervision and management department, medical institutions and researchers, this study and discussed the countermeasures for strengthening the management of the entire process of clinical research of stem cells in medical institutions. **Results** There were imperfect internal system and poor management process, insufficient quality control of cell products, low quality of project management, and insufficient clinical research consciousness of stem cell clinical research management in medical institutions. **Conclusions** Combined with the current management measures, guidance principles and medical institutions, we should improve the internal system of medical institutions, promote the centralized management and informatization construction of projects, strengthen cell quality control in the hospital, cultivate talent echelons and improve academic and ethical review capabilities, actively explore the management model that is suitable for the entire process of stem cell clinical research for medical institutions in China.

【Key words】 Stem cell; Clinical research; Entire process management; Medical institutions

Fund program: Soft Science Research Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (21692112600); Three-year Action Plan for Shanghai Hospital Development Center to Promote Clinical Skills and Clinical Innovation in Municipal Hospitals (20CR4001A, SHDC2022CRS034)

DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20220921-00185

干细胞在治疗退行性、自身免疫性和遗传性疾病方面展现出较大的治疗潜力^[1-3],因此,干细胞临床研究是近年生命科学研究领域的热点。但干细胞临床应用存在科学原理不明确、作用机制未知、临床前数据不充分、产品质量未经证实、对患者的信息披露不充分和未经测试的给药方法等引起的伦理问题和安全问题^[4]。

为了促进干细胞临床转化,我国干细胞临床研究采用“双轨制”管理。根据《干细胞临床研究管理

办法(试行)》(以下简称“《管理办法》”),“以科学探索为目标的临床研究由医疗机构承担主体责任,由医疗机构内部的学术委员会和伦理委员会审批”。我国细胞治疗快速发展以及临床研究数量逐年增加,面对临床研究缺乏监管细则、产品或技术的评价标准缺乏一致性等困境,医疗机构应增强自身主体责任意识,完善干细胞临床研究管理架构,建立医疗机构内部的审查、审批、管理流程与制度,严格把关合作干细胞制备单位的资质和技术,进一步加强干

细胞制剂的院内质量管理和干细胞临床研究的全过程管理,促进行业的有序发展。

全流程管理可确保研究过程及研究数据的可溯源性,是质量控制的重要环节。由于干细胞产品自身的复杂性、多样性和不确定性,兼具医疗技术属性和药品属性,此类产品的全流程管理除聚焦临床研究的“本身”,也应对“活”的产品采集、制备以及院内应用等进行管理。干细胞临床研究的全流程管理包括:干细胞采集、干细胞制备、干细胞院内质控和干细胞应用^[5]。各医疗机构应根据自身机构特点和研究流程,进行干细胞临床研究全流程管控要素梳理,以期完善机构内部干细胞临床研究的流程。本文通过梳理我国医疗机构在干细胞临床研究管理中的困境,思考干细胞治疗临床研究管理的举措,通过医院在干细胞临床研究中的管理实践,为医疗机构干细胞临床研究的规范、安全开展提供参考。

1 现状与问题

1.1 医疗机构管理流程与制度亟待健全

《管理办法》颁布以来,对医疗机构干细胞临床研究如何管理提出了较为系统的要求。基本遏制了干细胞临床研究“准入门槛要求低,逐利性明显,收费”等乱象^[6]。但在管理实践中发现,临床方案中涉及细胞特性考量、统计学、风险预评估及处置等方面考察不足,反映出规范性指导文件的缺失,导致机构管理制度存在漏洞、滞后甚至“真空”,如干细胞制剂制备、运输、院内放行检验、回输等文件体系。再者我国幅员辽阔,医疗机构内部管理制度不尽相同,而规范性文件的制定使得机构内部的人力、物力安排也将面临新的考验。因此职责明确的管理架构以及完整清晰的全流程管理流程,可保证干细胞研究管理的规范,提高项目的质量控制和风险控制能力。

1.2 医疗机构干细胞产品质量控制能力不够

干细胞的质量直接影响到干细胞临床治疗的效果和安全性,但干细胞具有很强的异质性,不同来源增殖分化能力差异很大。因此干细胞制剂质量控制应涵盖其早期研发、生产、临床前研究和临床研究各个阶段^[7],涉及细胞纯度、稳定性实验、效能检测以及制备人员的技术操作等。医疗机构作为责任主体,在执行过程中偏重临床研究环节,疏于参与产品制作过程的质量控制,导致机构对细胞质量控制能力不够。以安全性评价为例,包括微生物学安全性和生物学安全性,前者需要通过产品制备过程将风

险降到最低,后者包括对有效性的评价、风险控制和注射后的长期安全性,需要监管部门与医疗机构充分配合。而造成这种情况的原因,除干细胞“活”的药物属性:自我复制和分化,使质量控制更具复杂性,和研究者“思维定势”:专注于临床研究本身外,也由于产品工艺流程的优化与验证过程耗时较长,另一方面医疗机构也欠缺细胞制备的人才储备。

1.3 医疗机构干细胞临床研究项目管理质量有待提高

干细胞临床研究的临床项目管理体系仍待建立与完善^[8-9],应全面、科学地分析细胞特殊制剂和临床研究过程的关键流程,有针对性地提出指导标准。目前监管办法和指南大多关注行政架构和材料部分,但文件齐全不意味着高质量的实施标准或可靠的临床证据。首先临床研究方案的重大缺陷问题如缺失风险预评估及风险处置预案,前期安全性评价不足等、实施阶段项目管理问题均有发生。其次,有些机构整体学术水平不高^[10],如学术委员会、伦理委员会水平不一,研究团队自身对前沿技术及临床开展的能力不足,更多依赖细胞制备公司,难以恰当、客观地评价并引导、促进前沿技术健康发展。第三,研究机构与项目团队在执行过程的质量控制理念与临床研究意识相对薄弱,内审、外审机制缺失,缺乏常态化的过程监管机制,导致“仅审查项目相关文件”,宽松的管理难以确保数据产生的过程符合方案要求,削弱临床研究证据的可靠性^[10]。这些现象反映出的核心问题是机构项目管理质量仍不高。

1.4 干细胞临床研究专业团队少,临床意识不足

在林云等^[11]对我国公立医院人员调查中发现,仍有约 18% 不知道干细胞临床研究项目需同时获得学术委员会和伦理委员会批准,说明干细胞临床研究人员需要提高自己的专业水平。不能忽视的客观事实为干细胞治疗属于前沿科技,相关医师、护士、药师、第三方临床稽查员及协调员等人才缺乏。同时学习成本较高,与传统化学药物相比,干细胞产品研发、采集、制备、运输与应用更加复杂,而了解、熟悉和掌握相应干细胞临床研究的背景,研究者需要付出更多的精力。另一方面研究者临床研究的意识与责任较弱,尤其是面对自身干细胞临床研究经验不足、相关资质缺乏等困境,有随意性与被动完成任务的观念。

2 对策与医院管理实践

干细胞临床研究的科学管理,可结合国家已有

管理办法、指导原则,同时结合细胞治疗的特点和医疗机构现实情况,探索适合我国医疗机构干细胞临床研究全流程的管理模式。

2.1 细化各部门责任,健全医疗机构管理架构与体系

国家相关部门应进一步建立和规范干细胞临床研究相关法规、指南和标准,并且随着干细胞国际合作交流增多,区域和国际各组织之间涉及人类遗传资源与知识产权的保护等亟需加强立法规范。

医疗机构是干细胞临床研究的责任主体,通过明确机构内部职责部门管理规范(项目管理与质控)、临床研究人员职责和操作规范(细胞采集与应用),建立健全机构内部干细胞临床研究全流程管理制度。设置独立的机构办公室管理项目,进行形式审查与文件管理等工作。机构受限于场地与发展侧重方向,与制备单位合作较多,造成干细胞制剂制备阶段的流程管理出现质控“真空”,面临着只能审核生产文件以及放行通知单的困境。面对此种情况,一方面前期进行针对 GMP 能力以及生产工艺的实地考察确认合作单位,另一方面将制备单位质量授权人或产品质量经理纳入机构质量授权小组,针对产品质控问题深入交流,及时沟通,共同制定产品制备工艺的质控标准、放行标准等。如图 1 所示,干细胞临床研究学术委员会和伦理委员会在干细胞临床研究机构指导下工作,机构下设机构办公室和质量授权小组。机构办公室协调项目组、质控组与风控组的工作,督促各项目组按时按量完成临床研究,并监督质控组、风控组的工作质量。质量授权小组侧重细胞产品全流程管理与质量控制,协调制备方与各项目组的工作。

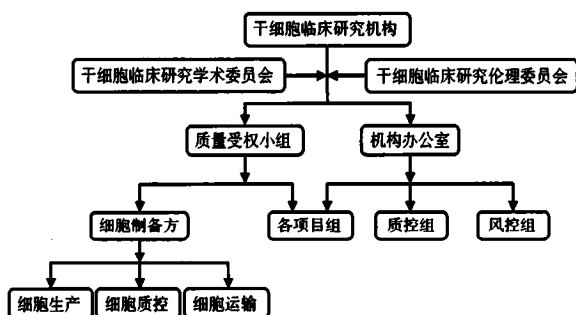


图 1 上海市第一人民医院干细胞临床研究机构组织架构图

2.2 基于信息化建设完善项目中心化管理与全过程监督

干细胞临床研究未来医疗发展的方向,现阶段仍需国家以及地区层面的政策支持,也需要医疗机

构与制备单位以及机构职能部门与临床研究者之间的共同努力。机构将研究咨询、学术评审、伦理审查、方案设计、药品管理、项目实施、质量控制、风险控制、受试者管理和研究者培训等进行集中化设置,建设集全链条设计、标准化运行及规范化共享的一体化管理服务体系,保证研究的科学性、伦理性、风险可控性,支持并帮助研究者推进研究的高效执行。

在完成电子数据采集系统和中央随机系统建设的基础上,医院以临床科研管理系统的信息化建设为契机,深入推动干细胞临床研究,建立中心化管理运行办法,推动实现集项目申请(研究咨询与统计咨询)、立项管理(学术伦理审查与医学备案)、项目管理(启动、实施、变更以及结题)以及质量控制贯穿始终的一体化全流程项目管理流程。梳理干细胞临床研究项目管理要素,如图 2A 中所示的医院干细胞临床研究全流程管理流程,制定从新建项目—形式审查—学术审查—伦理审查—项目立项—医学备案—协议签署—项目启动—项目实施—项目结题的管理环节,须相继取得对应管理部门的上会通知、学术批件、伦理批件、立项通知以及备案成功等信息后方可进入下一流程。同时,在项目启动、项目实施以及项目结题中重点关注问题进行提示,如启动会、产品院内放行以及受试者出院等。项目质量控制以及风险控制在全流程项目管理流程中贯穿始终。干细胞临床研究立项审查是保证研究科学性、伦理性以及进行风险评估的重要一环。如图 2B 所示,医院的立项管理由研究者发起并负责提交资料,机构秘书进行形式审查后,进入学术委员会会议审查,学术委员会秘书汇总专家意见,交由学术委员会主任委员判定是否出具学术批件;之后进行伦理审查,步骤与学术审查相同;取得伦理批件后由研究者提交立项申请,由机构主任审批是否立项;在上述步骤(判定不通过时,均相应返回研究者)进行的同时,须登录“医学研究备案系统”,按照系统清单内容以及流程步骤提交资料,直至国家卫健委审核通过后,最终签署协议,项目启动。

2.3 优化医疗机构细胞产品质控流程

医疗机构开展干细胞临床研究,其前提在于能否建立有效的质量风险控制体系,其难点在于如何控制细胞治疗制品的质量。而细胞产品质量主要取决于制备工艺环节,FDA 在建立细胞评价方法时,将操作标准化和工艺质量体系紧密相连。这就涉及生产制备机构和医疗使用机构两大主体,需完善过

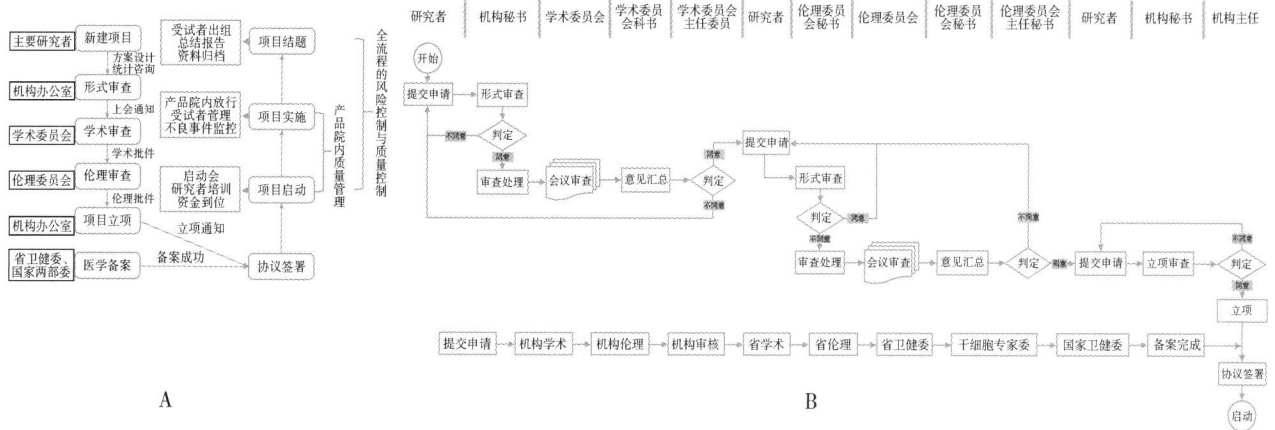


图 2 上海市第一人民医院干细胞临床研究项目的中心化管理与信息化建设

程检验和放行检验标准以及交接环节。

根据干细胞临床研究的全流程:干细胞采集、干细胞制备、干细胞院内质控和干细胞应用 4 个方面。机构组织研究者与质量授权小组,梳理细胞产品质量控制的要素。细胞采集的质控要素有知情、受试者评估以及采集环节;细胞制备的质控要素有纯化验证、工艺优化、中试生产、复苏培养与产品放行,此环节须与制备公司配合;院内质控的质控要素包括交接审核、放行检验、产品留样、产品放行;细胞应用的质控要素包括受试者评估、产品复温、产品输注以及不良事件管理(图 3)。在管理实践中逐层分析可能风险,制定相应质控方案,并建立以质量授权小组为核心的质量控制体系,通过协调研究者与制备单位建立产品可追溯的管理体系。采集阶段,注重干细胞来源、获取和操作的伦理性;制备阶段,注重工艺优化与生产操作质量标准的控制;院内质控,注重产品交接与院内放行的时效性;细胞应用阶段,注重受试者不良事件的长期性。同时质控组通过定期的检查与评估,完善质控管理体系,保证细胞治疗研究的安全有效开展。

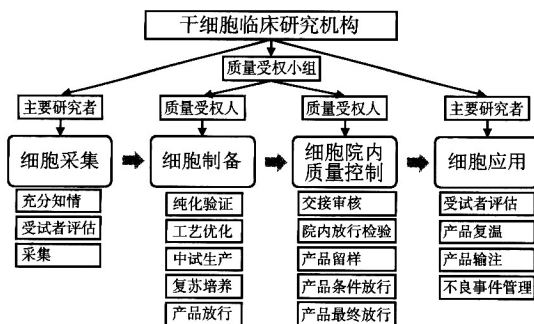


图 3 上海市第一人民医院干细胞产品质量控制要素

2.4 培养临床研究人才,提升干细胞临床研究能力 《管理办法》规定,开展干细胞临床研究须符合

“预防或治疗疾病的效果优于现有的手段”“尚无有效干预措施的疾病”“威胁生命和严重影响生存质量的疾病”“重大医疗卫生需求”。医疗机构需兼顾管理要求与自身诊疗特色,寻找更易发挥干细胞特性的疾病领域进行政策导向和资源分配,建议在慢病管理如:退行性、代谢性、炎症损伤性疾病等方面予以支持。医疗机构可通过开设干细胞临床研究讲座、培训班以及研讨会等多个渠道,加强干细胞研究的知识储备与伦理规范,提升研究者的业务素养,扩展其国家化视野,以线上线下相结合的灵活方式,从法规要求、方案设计以及不良事件管理等方面进行培训,提高研究者的理论实践水平,促进国内外多中心研究的开展。机构职能部门积极探索前沿技术项目的评价、奖励以及激励资质,增强研究者的参与性与投入感。

2.4.1 布局临床研究项目 医院开展“临床研究创新团队项目”专项资助计划,围绕科技部重点研发、科技创新 2030 重大项目等国家科技创新计划方向,在干细胞、细胞免疫及基因药物等领域设立专项项目,通过遴选,资助开展原创性的前沿技术临床研究工作,实现了临床研究从青年医护人员到学术带头人的广泛覆盖。

2.4.2 建立分层次临床研究培训计划 面向科室主任与拥有高级职称的研究者,以高级专家授课的会议培训模式,重点开展系列临床研究能力提升和规范化培训。面向项目负责人和骨干研究者,聚焦研究本身,强化临床科研思维培训与临床研究的科学实施。面向全院研究者,既有线上开放的广泛覆盖性的研究理论培训,也有每月针对性强的以特色案例与院内高水平研究为主的临床研究文献解读。

2.5 提升学术审查能力建设,注重研究科学性

干细胞临床研究中项目研究方案、不良事件的防范和制剂制备工艺以及受试者风险与受益的审查与管控等,与传统药物有着很大的不同,这对机构学术审查能力提出了新的要求。医院从制度、流程、技术和人力等方面加强学术审查体系建设与规范化管理。组织院内外专家进行相应培训,加强干细胞研究最新进展、相关法律、法规、指南、规范和生物安全方面的教育,加强学术委员会的能力建设,遵循“一事一议”,并根据章程对专家委员会人员的构成及时调整,确保高水平的审查能力,树立学术审查专家委员会科学性、权威性、独立性与公平性。针对审查工作中的常见与重点问题,如研究的必要性与科学性、风险防控等,定期为研究者授课培训。

2.6 完善伦理审查体系,确保项目符合伦理规范

伦理委员会须对干细胞临床研究项目的方案设计、制备材料来源、受试者纳入和排除标准、可能的不良事件、受试者知情、受试者保护等方面进行严格审视和检查。医院首先从优化伦理委员会组织架构入手,制定适用于干细胞临床研究伦理审查标准操作程序。同时,调整委员构成,增加细胞制备、细胞基础研究以及细胞临床研究专业背景的专家(包括独立顾问制度),提高审查效率以及避免审查偏颇。加强知情同意审查主要包括:干细胞的质量管理、研究的风险防控、研究过程的质量控制、可能的不良事件及处理方法、受试者保险及相关补偿措施、知情同意的充分性以及便宜理解性。此外,应以信息化手段拓宽跟踪审查机制,主动介入项目的实施过程监管,利用医院信息化建设的成果,落实跟踪审查机制,强化研究者的责任意识,将伦理审查落到实处。

3 展望与讨论

我国本土干细胞药物暂无上市,而加速临床转化必须建立在干细胞应用安全、合法的基础上,这与医疗机构内部干细胞临床管理密切相关,为医疗机构的临床研究管理体系建设带来新的机遇。干细胞全流程管理是《管理办法》的要求,是临床研究项目的质量保证,也是医疗机构科研管理的必修课。医院结合现行《管理办法》、指导原则与医疗机构现况,从医疗机构内部制度、信息化建设、院内细胞质量控制、人才梯队培养与学术与伦理审查能力等角度提出建议与实践经验,推动干细胞临床研究的规范开展。然而,干细胞临床研究全过程管理体系的建立

非一蹴而就,各医疗机构须不断协调制备公司、检测机构、研究者以及志愿者等利益相关者,遏制违规行为,这需要项目管理人员不断摸索与实践,最终保证干细胞治疗临床研究安全高效地运转,推动更多的产品上市,更好地为人民群众身体健康和生命安全保驾护航。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张吉刚、张铭健:论文撰写;赫慧琛、张姝月:数据整理;张岩、祝延红:研究指导、论文修改;郑兴东、丁雪鹰:论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Weatherbee BAT, Cui T, Zernicka-Goetz M. Modeling human embryo development with embryonic and extra-embryonic stem cells[J]. Dev Biol, 2021(474):91-99. DOI:10.1016/j.ydbio.2020.12.010.
- [2] 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):21-25. DOI:10.3969/j.issn.1672-4232.2021.01.006.
- [3] Urbán N, Cheung TH. Stem cell quiescence; the challenging path to activation[J]. Development, 2021, 148(3):165084. DOI:10.1242/dev.165084.
- [4] Bauer G, Elsallab M, Abou-El-Enin M. Concise Review: A Comprehensive Analysis of Reported Adverse Events in Patients Receiving Unproven Stem Cell-Based Interventions [J]. Stem Cells Transl Med, 2018, 7(9):676-685. DOI:10.1002/sctm.17-0282.
- [5] 程洪艳,昌晓红,刘彩霞,等.干细胞临床研究及管理的现状与未来[J].药物评价研究,2021,44(2):243-249. DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.002.
- [6] 胡泽斌,吴朝晖,任秀宝,等.我国免疫细胞治疗临床研究和应用的现状及对策[J].中国医药生物技术,2014(5):396-401. DOI:10.3969/cmba.j.issn.1673-713X.2014.05.017.
- [7] 袁宝珠.干细胞的“法规—监管—指导原则”体系[J].生命科学,2016,28(8):949-957. DOI:10.13376/j.cbls/2016128.
- [8] 李奕莹,谢丽,吕文文,等.新型冠状病毒肺炎疫情下把握干细胞非注册临床研究的质量要素[J].中国医药生物技术,2020,15(2):109-112. DOI:10.3969/j.issn.1673-713X.2020.02.002.
- [9] 刘晶.干细胞临床研究质控体系的建立[M].人民卫生出版社,2018.
- [10] 项楠,汪国生,厉小梅.我国干细胞临床研究现状分析、政策回顾及展望[J].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2020,10(5):303-309. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2020.05.009.
- [11] 马晨光,雷颖,白莉华,等.我国公立医院人员对干细胞临床研究知情同意的认知调查[J].医学与哲学,2019,40(19):35-37. DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2019.19.11.

(收稿日期:2022-09-21)