

• 临床科研管理 •

医疗机构干细胞临床研究管理建设探讨

黄小慧¹ 黄凯琪¹ 许颖君² 彭亮^{1,3}¹中山大学附属第三医院临床医学研究中心, 广州 510630; ²中山大学附属第三医院广东省肝脏疾病研究重点实验室, 广州 510630; ³中山大学附属第三医院感染性疾病科, 广州 510630

通信作者: 彭亮, Email: pliang@mail.sysu.edu.cn, 电话: 020-85252131

【摘要】 目的 旨在剖析目前我国干细胞临床研究管理中面临的难题, 探讨如何提高干细胞研究管理建设能力, 推进干细胞临床研究健康有序地发展。方法 通过检索我国干细胞临床研究相关政策法规, 以问题为导向, 分析在政策法规层面、具体管理机构层面和研究者层面亟需解决的问题, 探讨加强医疗机构干细胞临床研究管理建设的对策建议。结果 干细胞的临床应用存在着不确定性和高风险, 在推进干细胞临床研究 and 应用转化的过程中充满机遇和挑战, 在政策法规层面存在管理规范不够细化、具体管理机构层面存在内部制度不健全和研究者层面存在法规和伦理概念缺乏等诸多亟需解决的问题。结论 干细胞研究作为一项前沿新兴科学技术, 具有非常广阔的医疗前景。干细胞临床研究的管理需要政府部门和机构管理部门的共同努力, 共同探讨和建立干细胞临床研究管理体系, 同时也需要研究者、干细胞企业和受试者的积极参与, 共同促进干细胞临床研究的健康有序发展。

【关键词】 干细胞; 临床研究; 管理

基金项目: 中山大学附属第三医院管理科研基金资助项目(2019GLMS06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20200428-00139

Discussion on the construction of stem cell clinical research management in medical institutionsHuang Xiaohui¹, Huang Kaiqi¹, Xu Yingjun², Peng Liang^{1,3}¹Clinical Medicine Research Center, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China; ²Guangdong Provincial Key Laboratory of Liver Research, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China; ³Infectious Disease Department, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Corresponding author: Peng Liang, Email: pliang@mail.sysu.edu.cn, Tel: 0086-20-85252131

【Abstract】 Objective To analyze the current problems in the management of stem cell clinical research in China, explore how to improve the construction ability of stem cell research and management, and promote the well development of stem cell clinical research. **Methods** By searching the relevant laws and policies of stem cell clinical research in China, identifying problems that need to be solved at the regulatory level, institutional level and individual research personnel, proposing countermeasures and suggestions on strengthening the construction of stem cell clinical research management in medical institutions. **Results**

There are uncertainties and high risks in the clinical application of stem cells, which is full of opportunities and challenges in the process of promoting the clinical research and application transformation of stem cells. There are many problems to be solved, such as the lack of detailed management standards, the imperfect internal system at the level of specific management institutions, and the lack of regulations and ethical concepts at the researcher level. **Conclusions** Stem cell research is one of the promising new frontiers of science and technology. The management of stem cell clinical research needs the joint efforts of government departments and institutional management departments to discuss and establish the management system of stem cell clinical research. At the same time, it also needs the active engagement of stakeholder, such as researchers, stem cell enterprises and human subjects to work together in promoting the well development of stem cell clinical research.

【Key words】 Stem cell; Clinical research; Management

Fund program: The third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University Management Research Fund (2019GLMS06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20200428-00139

1 前言

干细胞是人体未分化的细胞, 来源于胚胎细胞或成体细胞, 具有分化为机体任何细胞或组织器官的潜力, 也具有自我更新和复制能力。根据分化潜能的不同, 可将干细胞分为全能干细胞、多能干细胞

和单能干细胞^[1]。干细胞独特的自我更新能力, 促使基础和临床研究者不断探索其在损伤或病变组织、器官功能恢复中的作用。干细胞可用于不同疾病的建模、筛选、药物选择、再生医学和细胞治疗领域的研究, 在治疗糖尿病、脊髓损伤、帕金森病和心

肌梗死等疾病的新方法也有望取得进展^[2-4]。

干细胞与再生医学研发水平是一个国家科技水平的标志,各国政府对干细胞及再生医学领域均投以巨大经费和政策支持,以期干细胞研究能够实现临床转化和临床应用,从而改善公众健康和实现巨大的经济、社会效益。2016 年 12 月美国颁布《21 世纪治愈法案》(21st Century Cures Act),从法律层面推动美国未来 10 年或更长时间内创新性再生医学治疗方法的审评和获批,进一步促进创新性再生医学疗法的发展^[5]。我国科技部设立国家重点研发计划“干细胞及转化研究试点专项”,2016—2019 年共有 120 个项目获批立项资助,经费支持总额近 24 亿元^[6-10]。

我国干细胞基础研究科研成果显著,但临床转化进展却非常缓慢,目前尚无干细胞产品上市。究其原因,除了与干细胞自身难以攻克的科研难题相关外,我国针对干细胞临床研究的法律法规、政策和管理方面也存在诸多问题。本文旨在剖析目前我国干细胞临床研究管理中面临的难题,探讨如何提高干细胞研究管理建设能力,联动机构、省部委和国家部委监管部门做好把关工作,一同推进干细胞临床研究的健康有序发展。

2 我国干细胞领域相关政策法规

干细胞产品及其制品兼具药品属性和医疗技术属性,又由于其自身具有复杂性、不确定性和多样性,因此我国干细胞领域相关政策法规发生数次变动。

2.1 政策法规初步建立期

20 世纪 90 年代,国家对于干细胞和包括免疫细胞治疗在内的体细胞治疗研究给予大力支持。当时国内医疗机构开展大量脐带间充质干细胞治疗和骨髓干细胞治疗,国家整体监管力度较为宽松。2003 年,科技部和原卫生部颁布的《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》是我国第一部有关生物学领域人胚胎干细胞研究的伦理规范,其中明确规定在我国从事人胚胎干细胞研究必须遵循的指导原则^[11]。2003 年,中国食品药品监督管理局颁布《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》,将干细胞产品纳入药品进行监管。申请干细胞产品及其制品的临床试验必须按照《药品注册管理办法》进行审批。

2.2 政策法规建立过渡期

由于干细胞产品及其制品不同于常规药品,更为复杂多样,因此原卫生部于 2009 年颁布《医疗技术临床应用管理办法》和《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》,将包括干细胞和免疫细胞治疗在内的细胞治疗纳入需要严格管制的第三类治疗技术,实行第三方审核制度^[12]。当时由于国家对干细胞产品及其制品的管理路径未达成统一意见,加之相关技术细则难以制定,因此针对干细胞的管理规范文件一直未能形成并颁布。在此期间,国内出现大量干细胞公司和干细胞治疗中心开展大规模的干细胞治疗,接收大量不明真相的患者并收取高额的治疗费用。这种“干细胞乱象”受到国际社会的谴责,给我国干细胞产业带来负面影响,也严重制约了干细胞产业的健康发展^[13]。2011 年,原卫生部和中国食品药品监督管理局开展为期 1 年的干细胞临床研究和应用规范整顿工作。2013 年,国家卫生计生委和国家食品药品监督管理局共同制定了《干细胞临床试验研究管理办法(试行)》《干细胞临床试验研究基地管理办法(试行)》和《干细胞制剂质量控制和临床前研究指导原则(试行)》,进一步规范了干细胞的临床研究和应用。

2.3 政策法规逐步完善期

随着干细胞基础研究不断成熟,越来越多的声音呼吁政府出台相关法律法规,用以规范和引导包括干细胞和免疫细胞在内的细胞治疗临床转化应用。2015 年 7 月 20 日,国家卫生计生委与国家食品药品监督管理局共同组织制定并颁布了《干细胞临床研究管理办法(试行)》,这是我国首个针对干细胞临床研究进行管理的规范性文件^[14]。随后发布的《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》和《关于开展干细胞临床研究机构备案工作的通知》也备受关注。至此,中国的干细胞临床研究和临床应用管理有法可依、有据可循,法规的颁布对促进中国干细胞研究规范和快速发展具有重要意义。2019 年国家卫生健康委和国家食品药品监督管理局发布《关于做好 2019 年干细胞临床研究监督管理工作的通知》,实行干细胞临床研究机构备案和干细胞临床研究项目备案即“双备案制”,进一步加大了对干细胞临床研究的监管力度。

表 1 我国干细胞领域相关政策法规

发布年份	发布部门	政策法规
1999 年	原卫生部	《脐带血造血干细胞库管理办法(试行)》
2002 年	原卫生部	《脐带血造血干细胞库管理办法(试行)》修正案
2003 年	科技部、原卫生部	《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》
2003 年	国家食药监总局	《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》
2009 年	原卫生部	《医疗技术临床应用管理办法》
2009 年	原卫生部	《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》
2011 年	原卫生部	《关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知》
2013 年	国家卫生计生委、国家食药监总局	《干细胞临床试验研究管理办法(试行)》《干细胞临床试验研究基地管理 办法(试行)》《干细胞制剂质量控制和临床前研究指导原则(试行)》
2014 年	国家卫生计生委、国家食药监总局、国家中医药管理局	《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》
2015 年	国家卫生计生委、国家食药监总局	《干细胞临床研究管理办法(试行)》《干细胞制剂质量控制及临床前研 究指导原则(试行)》《关于开展干细胞临床研究机构备案工作的通知》
2017 年	国家食药监总局	《关于发布细胞治疗产品研究与评价技术指导原则的通告》
2019 年	国家卫生健康委、国家食药监总局	《关于做好 2019 年干细胞临床研究监督管理工作的通知》

3 干细胞临床研究管理过程中存在的问题

干细胞研究作为一项前沿新兴科学技术,干细胞产品及其制品也作为人类医药发展进程中最复杂、最新颖的高科技产品,其临床应用存在着很大的不确定性和高风险。推进干细胞临床研究和应用转化的过程中充满机遇和挑战,在政策法规、具体管理机构和研究者层面均存在许多亟需解决的问题。

3.1 政策、法规层面

干细胞兼具药品属性和医疗技术属性,又因其自身的不确定性、复杂性和多样性,因此国家政策、法规的制定面临巨大挑战。目前实施的《干细胞临床研究管理办法(试行)》总体上明确了干细胞临床研究的管理路径和监管部门的职责内容,但其中有关职责界定、研究和应用过程各环节的管理规范均不够细化,存在一定的局限性。

3.2 管理机构层面

干细胞临床研究缺乏相应的管理体系支撑,从课题申报、立项资助、干细胞质量检测、进展报告和结题验收环节涉及多个部门,目前尚缺乏成熟的管理体系支持和相应的统筹管理。我国干细胞临床研究的经费主要来源是科技部,但干细胞临床研究的审批和监管部门是国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局,这两个部门管理的是医疗机构而非科研机构,给干细胞临床研究的监管带来一定程度的障碍。另外,机构是干细胞制剂和临床研究质量

管理的责任主体,机构内部制度的不健全也给干细胞临床研究的管理带来阻力。

3.3 研究者层面

临床研究者是干细胞临床研究的真正实施者,但目前大多数临床研究者缺乏临床研究概念,对相关法律、法规政策不了解,缺乏伦理诚信、生物安全和法律法规的培训教育,亦缺乏对干细胞临床研究特殊性的敬畏之心,这给干细胞临床研究的开展带来诸多隐患。

4 加强干细胞临床研究管理建设对策建议

干细胞独特的自我更新和修复能力为许多以往无法治愈的疾病提供了治疗的新思路,具有广阔的医疗前景。近年来,干细胞产业发展迅猛并拥有巨大的发展空间,如何让干细胞技术不被侵犯、滥用且能够改善公众健康、造福社会和实现经济效益成为管理部门的难题。干细胞临床研究的管理需要国家政府部门和医疗机构的通力合作,同时也需要研究者、受试者和企业的积极参与,一同促进干细胞临床研究的健康发展。

4.1 明确管理路径,细化各级管理职责

国家监管部门负责对干细胞临床研究管理进行宏观把控,制定并颁布干细胞相关法规、政策和指南。省级监管部门对开展干细胞临床研究的医疗机构进行日常监管和风险排查,指导并督促医疗机构建立健全内部制度和落实风险管控措施。但目前各级监管环节和监管职责仍需进一步细化,对于干细

胞临床研究项目备案的要求和指引需进一步明确,对于已备案成功项目的研究进程需要加强日常监管,及时了解研究进度,对不良事件的发生和报备流程给予明确指引。医疗机构需按政策指引完善内部管理制度,设立管理部门对干细胞临床研究项目进行全过程管理监督,形成规范文件,明确职能部门、人员和操作规程。设立符合要求的干细胞临床研究专家和伦理专家委员会,对项目进行学术、伦理审查,尤其对项目研究方案、不良事件的防范和制剂制备工艺等进行严格审查。

目前,国家对干细胞临床研究机构和干细胞临床研究项目实行“备案制”,干细胞临床研究项目应当在已备案的机构实施。干细胞临床研究机构要对项目把好“第一关”,省卫生健康委和食品药品监督管理局把好“第二关”,国家卫生健康委和国家食药

监局共同组织国家干细胞临床研究专家委员会共同把好“第三关”。具体报备路径为项目负责人向机构管理部门提交干细胞临床研究立项申请表和项目备案材料(19项)进行立项审查,通过机构管理部门立项审查后,报送至机构干细胞临床研究专家委员会和伦理专家委员会进行学术和伦理审查,审查同意后获得学术评审意见和伦理审查批件。再由机构主要负责人审查同意后,送至省卫生健康委和食品药品监督管理局报批备案,审查同意后再上报国家两部委报批备案(图 1)。2016 年 10 月,国家卫生计生委、国家食品药品监督管理局公告了首批 30 家干细胞临床研究备案机构名单^[15]。截至 2019 年 12 月,共有 119 家机构完成了干细胞研究机构备案(包含 12 家首批军队医院干细胞临床研究备案机构)和 69 个干细胞临床研究项目完成备案^[16]。

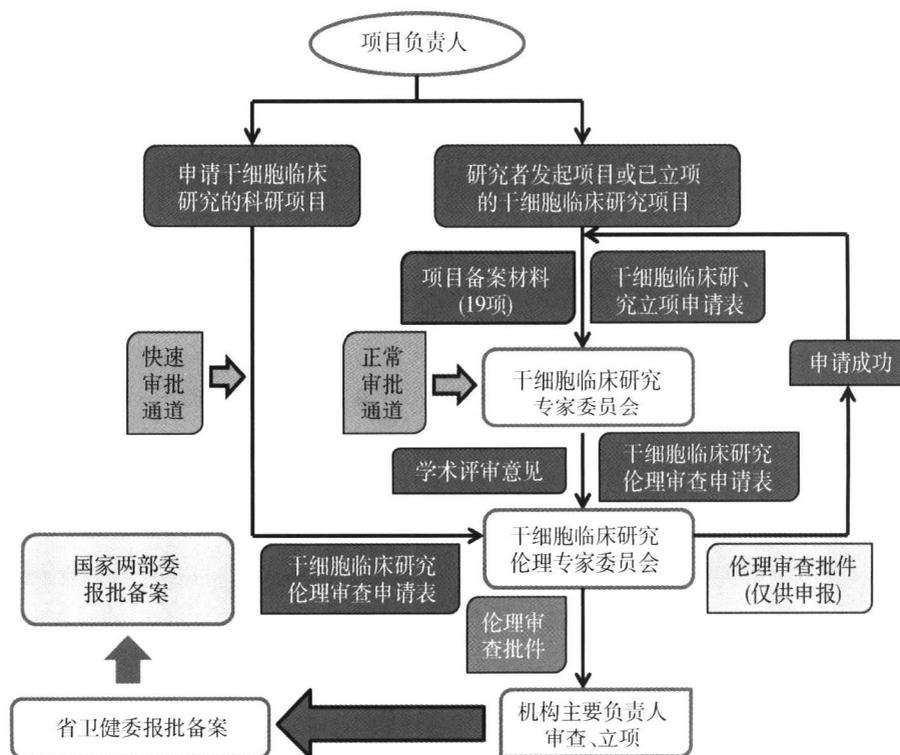


图 1 中山大学附属第三医院干细胞临床研究备案路径

4.2 强化医疗机构的主体责任

医疗机构应切实履行主体责任,通过明确机构内部各级职责部门管理规范、工作人员的职责和操作规程,建立健全机构内部干细胞临床研究管理制度。笔者建议医疗机构应重视对学术和伦理专家委员会审查能力建设,对于专家委员会人员的结构应及时调整,确保其审查能力。对干细胞临床研究者、研究团队和干细胞制剂制备人员等加强有关法律法规、科研伦理诚信和生物安全方面的教育培训,建立

相应的考核机制,明确各岗位责任。医疗机构应对干细胞临床项目进行留痕管理,实现研究过程全过程管理监督。

4.3 完善干细胞临床研究的相关立法和指南

目前实施的《干细胞临床研究管理办法(试行)》《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》和《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》对干细胞临床研究的规范开展起到了重要的指导作用,但其中有关职能部门监管的划分、界定和干细胞临

床研究各环节的内容等仍需进一步细化。例如针对干细胞产品的特定类型,其操作规范、临床适应症都应有明确指导原则和审查要点。干细胞制剂质量控制方面,应充分考虑并涵盖其早期研发、生产、临床前研究、质量控制和临床研究各个阶段的监管要求和措施。再到后期产品的注册备案、生产和质量控制要求,有关规范的临床前研究和产品质量评价指标也应充分考量^[17]。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,另外,目前干细胞国际合作项目增多,亟需加强区域和国际各组织内的交流并加强有关立法。

4.4 加强干细胞临床研究法规和伦理培训教育

国家部门和医疗机构应对研究者开展多形式、多层次的培训教育,帮助研究者熟知干细胞临床研究的相关法律政策和伦理规范。在项目开展前,机构管理部门应和项目研究者、研究团队和合作单位做好充分沟通,分析评估项目实施过程中的风险点,做好风险防范措施和建立应急预案。尤其加强医护人员对受试者进行知情同意过程的培训工作,知情同意是确保受试者权益得到保障的重要措施,确保受试者充分了解研究过程和风险,充分保护受试者的知情权。

干细胞临床研究具有广阔的医疗前景,但其应用必须在严格的管理规范约束下开展,确保其符合学术规范,遵守伦理公约。干细胞临床研究的健康发展,需要国家卫生管理部门和卫生医疗机构共同推进,也需要受试者和干细胞企业的积极参与,保护干细胞技术不被滥用,最大程度地造福公众健康和实现社会效益。

参 考 文 献

- [1] Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, et al. Stem cells: past, present, and future[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):68. DOI:10.1186/s13287-019-1165-5.
- [2] González C, Bonilla S, Flores AI, et al. An Update on Human Stem Cell-Based Therapy in Parkinson's Disease[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(7):561-568. DOI:10.2174/1574888x10666150531172612.
- [3] Goradel NH, Hour FG, Negahdari B, et al. Stem Cell Therapy: A New Therapeutic Option for Cardiovascular Diseases[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1):95-104. DOI: 10.1002/jcb.26169. Epub 2017 Jun 12.
- [4] Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(5):637-647. DOI:10.1038/nn.4541.
- [5] Lo AW, Philipson TJ, von Eschenbach AC. Health, Wealth, and the 21st Century Cures Act[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1):17-18. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.4221.
- [6] 中华人民共和国科学技术部. 科技部关于发布国家重点研发计划干细胞及转化研究等重点专项 2017 年度项目申报指南的通知[EB/OL]. (2016-10-09) [2020-03-30]. http://www.most.gov.cn/mostinfo/xinxifenlei/fgzc/gfxwj/gfxwj2016/201610/t20161009_128109.htm.
- [7] 中国生物技术发展中心. 关于对国家重点研发计划“干细胞及转化研究”试点专项 2016 年度拟立项项目安排进行公示的通知[EB/OL]. (2016-06-24) [2020-03-30]. <http://www.cncbd.org.cn/notice/detail/6131>.
- [8] 中国生物技术发展中心. 关于国家重点研发计划“干细胞及转化研究”等 5 个重点专项 2017 年度项目安排公示的通知[EB/OL]. (2017-06-01) [2020-03-30]. <http://www.cncbd.org.cn/News/Detail/7046>.
- [9] 中国生物技术发展中心. 关于国家重点研发计划“干细胞及转化研究”重点专项 2018 年度项目安排公示的通知[EB/OL]. (2018-05-29) [2020-03-30]. <http://www.cncbd.org.cn/Notice/Detail/7597>.
- [10] 中国生物技术发展中心. 关于国家重点研发计划“干细胞及转化研究”等 2 个重点专项拟立项项目安排公示的通知[EB/OL]. (2019-10-12) [2020-03-30]. <http://www.cncbd.org.cn/News/Detail/8808>.
- [11] 中华人民共和国科学技术部. 科技部、卫生部关于印发《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》的通知[EB/OL]. (2013-12-24) [2020-03-30]. http://www.most.gov.cn/fggw/zfwj/zfwj2003/200512/t20051214_54948.htm.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委. 卫生部办公厅关于公布首批允许临床应用的第三类医疗技术目录的通知[EB/OL]. (2009-05-01) [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/zycg/s3589/201308/19a61b03ddcc40309a66f630c775c892.shtml>.
- [13] Cyranoski D. China's stem-cell rules go unheeded[J]. *Nature*, 2012, 484(7393):149-150. DOI:10.1038/484149a.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 干细胞临床研究管理办法(试行)[EB/OL]. (2015-03-27) [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3582/201503/ad9098ef20ba4162baf c743133e799f6.shtml>.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于首批干细胞临床研究机构备案的公示[EB/OL]. (2016-05-30) [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7946/201605/b73fb21230ec400ebbc57d726a1d0d69.shtml>.
- [16] 中国医药生物技术协会. 7 个干细胞临床研究项目完成备案[EB/OL]. [2020-03-30]. <http://www.cmba.org.cn/comm on/index.aspx-nodeid=281&page=ContentPage&content-id=4656.htm>.
- [17] 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.

(收稿日期:2020-04-28)