

# ISSCR

## 干细胞研究与临床应用指南



# ISSCR

INTERNATIONAL SOCIETY  
FOR STEM CELL RESEARCH

---

### Translation:

Original Translation –  
Chinese Society for Stem Cell  
Research in association with  
the CSCRCIP

---

### Review:

Haifan Lin, PhD,  
Yale Stem Cell Center,  
Yale University

Yibing Qyang, PhD,  
Yale Stem Cell Center,  
Yale University

Shicheng Jacky Sun,  
Peking University

Nan Yang, PhD,  
Icahn School of Medicine at  
Mount Sinai

---

版本1.0 2021年5月

[www.isscr.org](http://www.isscr.org)

---

国际干细胞研究学会 (ISSCR) 的材料被翻译成除英文外的其他语言, 主要是为了方便我们的全球会员和全世界的科学家。ISSCR及其合作伙伴致力于提供对原始英文材料的准确翻译, 但可能会存在一些细微差异。在大多数非英文的文件中, 都提供了其原始的英文参考文件。有些文本可能没有被翻译, 包括一些网页 (URLs)、应用程序、图形和PDF链接文件。

ISSCR或ISSCR的任何机构、官员或员工不对这些翻译方提供的信息的准确性、可靠性或时效性做出保证, 并且不对因依赖这些信息的准确性、可靠性或时效性而造成的任何损失承担责任。任何依赖翻译信息的个人或实体机构都应自行承担风险。

翻译后的材料仍然受到版权保护, 未经ISSCR的许可不得擅自转载。获得相关许可需通过向ISSCR提交书面请求, 地址是美国伊利诺伊州埃文斯顿戴维斯街630号200室, 邮编60201, 或者通过电子邮件发送请求至 [isscr@isscr.org](mailto:isscr@isscr.org)。

本页信息的翻译由提供

# 目录

1. 基本伦理原则	3	4. 信息传递	96
2. 人类胚胎干细胞和胚胎的实验研究以及相关研究活动	7	5. 干细胞研究的标准	103
2.1 审查程序	8	致谢	105
2.2 研究审查类别	11	附录	108
2.2.1 类别一1	13	附录1. 人类干细胞或其直接衍生生物植入动物宿主体内	108
2.2.2 类别一2	17	附录2. 用于人类干细胞研究的生物材料获取的知情同意书样本	112
2.2.3 类别一3	21	A2.1 用于干细胞研究的胚胎捐献; 用于生殖目的并且超出临床需求	112
2.3 人体生物材料的获取和知情同意	24	A2.2 用于干细胞研究的体细胞捐献	112
2.3.1 人体细胞及组织获取的审查过程	24	A2.3 用于干细胞研究的卵细胞捐献; 直接和单独用于干细胞研究	112
2.3.2 人体细胞及组织捐献的知情同意	25	A2.4 用于干细胞研究的卵细胞捐献; 在生殖治疗过程中收集并且超出临床需求	112
2.3.3 研究用细胞和组织捐献者的补偿	29	A2.5 用于干细胞研究的精子捐献	112
2.4 人干细胞系的建立、建库及分发	31	附录3. 干细胞研究和转化的细胞和组织获取的知情同意事项	112
2.5 执行机制	35	附录4. 样本材料转移同意文档	114
3. 基于干细胞干预的临床转化	37	附录5. 基因组编辑研究的注意事项	114
3.1 干细胞、细胞和组织干预的分类	37	附录6. 为正常临床试验外提供干细胞干预的知情同意标准	121
3.2 细胞加工和生产	40	术语定义	122
3.2.1 材料供应源	40	G.1 “胚胎”及其它描述早期发育阶段的术语定义	122
3.2.2 细胞生产	42	G.2 发育相关的专业术语:	125
3.3 临床前研究	46	G.3 干细胞研究之“嵌合体”	126
3.3.1 一般考虑事项	47	G.4 移植的术语定义	127
3.3.2 安全性研究	50	G.5 研究和研究参与者的一般相关术语	129
3.3.3 有效性研究	55		
3.3.4 透明度和发表	57		
3.4 临床研究	58		
3.4.1 监管	59		
3.4.2 临床研究实施的标准	60		
3.4.3 研究结果的透明度和报告	67		
3.4.4 早期临床试验需要特别考虑的问题	69		
3.4.5 后期临床试验需要特别考虑的问题	72		
3.4.6 研究受试者随访和试验监测	74		
3.4.7 成体干细胞基因组编辑需特别考虑的问题	75		
3.4.8 涉及人类基因组遗传改变的临床研究	76		
3.4.9 涉及子宫内干细胞和基因组编辑干预的临床研究	80		
3.5 未经证实的干细胞干预措施和医疗创新	81		
3.6 临床应用	87		
3.6.1 监管审批	87		
3.6.2 可及性与经济性	92		

# 基本伦理原则

基础生物医学研究及其临床转化的首要社会使命是减轻与预防疾病和创伤带给人们的痛苦。所有此类生物医学研究都需要依赖多方面的努力、它依赖于公众的支持和许多个体的贡献、包括科学家、临床医生、患者及其亲属、研究参与者、产业界人士、监管机构和其他政府官员、立法者等。这些人常常来自于不同的机构、专业和国家、受到不同社会和文化信仰的影响、以及不同监管系统和道德准则的左右、每个人的工作目标也可能不尽相同。当这种协作运行良好时、负责任的基础研究和临床转化的社会使命就能有效实现、并兼顾各贡献者的个人利益。

世界医学大会赫尔辛基宣言、1964；美国卫生与教育福利部、1979；欧洲科学基金会、2000；医学职业化项目、2002；医学研究所、2009；世界医学协会、2018；国际医学科学组织理事会、2016）。指南中一些准则适用于所有基础研究和临床转化工作、另一些则是为了应对基于干细胞研究所面临的挑战。这些涉及使用人类胚胎和配子进行研究活动的敏感性、和基于细胞进行干预的不可逆性风险（包括涉及基因编辑的干预措施）、患有严重疾病和目前缺乏有效治疗措施的病人的脆弱性和对医疗需求的迫切性、公众对医疗进步和医疗普及的期望、以及干细胞研究领域的竞争。

国际干细胞研究学会 (International Society for Stem Cell Research, ISSCR) 指南涉及人类干细胞研究、临床转化和相关研究活动。本指南旨在促进符合伦理、实用、适当且可持续的研究主体进行可提升人类健康水平的干细胞研究和医疗干预、并在有需要的时候提供给患者。本指南并不能替代当地法律法规。但它是对现有法律框架的补充、可以为解释和制定适用于干细胞研究的法律提供参考、并为立法未涵盖的研究实践提供指导。本指南建立在科学、以人为对象的研究和医学广泛共享的伦理原则基础上（纽伦堡法典、1949；世界医学大会赫尔辛基宣言、1964；美国卫生与教育福利部、1979；欧洲科学基金会、2000；医学职业化项目、2002；医学研究所、2009；世界医学协会、2018；国际医学科学组织理事会、2016）。指南中一些准则适用于所有基础研究和临床转化工作、另

一些则是为了应对基于干细胞研究所面临的挑战。这些涉及使用人类胚胎和配子进行研究活动的敏感性、和基于细胞进行干预的不可逆性风险（包括涉及基因编辑的干预措施）、患有严重疾病和目前缺乏有效治疗措施的病人的脆弱性和对医疗需求的迫切性、公众对医疗进步和医疗普及的期望、以及干细胞研究领域的竞争。

## 研究主体的诚信

干细胞研究的首要目标是增进科学认识、为尚未解决的医疗和公共卫生需求提供证据、以及为患者开发安全有效的疗法。这些研究应由合格的人员监督、并以能维持公众信心的方式进行。无论是基础研究、临床前研究还是临床研究、都必须确保所获得的信息具有可信性、可靠性和可获得性、并且能够对科学对未知性和优先健康需求作出反应。保持干细胞研究主体诚信的关键程序包括在每个研究阶段进行独立的同行评议和监督、重复验证、机构监管以及问责。

## 患者/受试者福利为先

临床医生和医学研究人员对患者和/或研究对象负有首要的照顾义务。他们绝不能将处于弱势的患者置于过度的风险当中。临床试验不允许将对未来患者的承诺凌驾于当前研究对象的福利之上。此外、应严格保护人类受试者的权益、使其免受没有利益前景的、获益超过最小风险的程序的影响。在正式研究环境之外进行的基于干细胞的医学干预措施应该在产品获得监管机构的授权并被证明安全有效后进行、包括长期的患者随访和不良事件报告、并为患者的最大利益服务。它还应确保类似早期临床使用的产品

质量和预期安全标准、并在正式监管框架下的授权机构中进行。有前景的创新策略应该在应用于大量人群之前尽早进行系统的评估。在对安全性和有效性进行严格和独立的专家评议之前就将基于干细胞的治疗措施推向市场和提供给大量患者人群是违反医疗职业道德的。

---

## 尊重患者和研究受试者

在人类研究参与者（人类受试者）具有充分决策能力的情况下，研究人员、临床医生和临床机构应该赋予他们有效的知情同意权。无论是处在研究或护理环境中，都必须向患者提供关于解基于干细胞的新型干预措施的风险和当前的证据状态的准确信息。如果参与者缺乏这种能力，则应从合法授权的代表征得代理同意。

---

## 透明原则

研究人员应加强与其他利害相关方及时交流准确的科学信息。研究人员应与各种公共团体进行沟通，例如患者社区和来自于新兴的“DIY（自己动手）”生物学运动的个人，以回应他们对相关和所需信息的合理要求，并应传达本领域的科学水平现状、包括潜在应用的安全性、可靠性或疗效的不确定性。研究人员和申办方应及时发布正负面结果，以促进思想、方法、数据和材料的开放与快速共享。

---

## 社会公正原则

临床转化研究的成果应该公平广泛地分配，着重解决未满足的医疗和公共卫生需求。为此，我们鼓励科学界与私人 and 公共资助者合作，通过帮助确定有前景的研究、开发和应用领域，着重解决未满足的需求。

社会方面的考虑因素包括由于结构性不公正而带来的挑战，例如社会经济不平等、现存的歧视性做法以及排斥和边缘化的历史。优势群体应努力与弱势群体分享研究的任何利益。这将包括“能力建设”既需要培训也需要建设设施，以带来长远的收益。还应适当分担弱势群体的负担。试验应努力招募能够反映年龄、性别、性别认同和种族等多样性的人群。与临床转化相关的风险和负担不应由该研究的非获益群体承担。鼓励科学界与政府和产业界合作，以开发降低临床应用成本的机制。

一般来说，医疗服务系统、政府、保险公司和患者不应承担证明基于干细胞的试验性干预的安全性和有效性的财务费用。但是，在某些情况下，所述各方会选择资助干细胞临床研究，比如在医疗需求未得到满足，而商业部门又投资不足的情形下。如果产品具有明确而巨大的商业潜力，则测试安全性和有效性的成本应由投资者承担。开发人员应努力降低新产品的成本，以使尽可能多的患者能使用这些产品。

# 人类胚胎干细胞和胚胎的实验研究以及相关研究活动

干细胞和胚胎研究在增进我们对人类发育和疾病的理解方面有巨大前景、开展包括与理解人类发育最早期阶段有关的问题、例如流产的原因、表观遗传、遗传和染色体疾病以及人类繁衍。此外、某些类型的干细胞系只能通过使用人类胚胎才能建立。

在严格的科学和伦理监管下进行的关于人类胚胎和胚胎干细胞系的研究在许多国家被视为在伦理上允许的。这与其他组织的政策声明是一致的、需要特别提及的包括美国生殖医学学会（胚胎伦理研究工作组和美国生殖医学学会伦理委员会、2020）、欧洲人类生殖与胚胎学学会（ESHRE伦理与法律工作组、2001）、美国妇产科医师学会（2006）和英国人类受精和胚胎学管理局（2019）。少部分国家（地区）准许创建用于研究的胚胎、这类研究需要开发并确保体外受精（IVF）的标准和新方法（包括线粒体替代技术的使用、体外获取配子等）是安全、有效的、并能够提供人类最早期发育的有关信息等。

本指南的这一章节适用于以下内容：

- 人类多能干细胞包括人胚胎干细胞的储存、获取、分发和临床前应用。
- 采集人类胚胎、配子和体细胞、用于干细胞研究和未明确需要进行干细胞建系的体外胚胎研究。
- 体外移植人多能干细胞到动物胚胎。
- 基于干细胞技术构建人类发育模型。
- 将人类干细胞或其直接衍生物移植到动物宿主的动物实验。

使用这些人体细胞和组织开展基础研究涉及下述审查类别时、相关研究机构和研究人员应遵守本指南。

## 2.1 审查程序

### 监管

**建议2.1.1:**所有 (a) 涉及人类胚胎发育植入前阶段、人类胚胎体外培养、获取胚胎来源的新细胞或细胞系、基于干细胞技术构建的完整胚胎模型, 或 (b) 涉及体外制造人类配子并且通过受精检测其活力或将其用于制造胚胎的研究, 均应当接受审查、审批和持续监管; 适当时, 应当由具有评估这类科学研究独特性和相关伦理问题能力的专业监管程序完成上述审查、审批和持续监管 (见下文)。

这一专业的科学和伦理监管程序包括对人类胚胎和相关干细胞研究的审查。这个程序可以在机构、地方、地区、国家或国际层面单独开展、也可以多层面联合开展、而且并不需要单独的、专门的委员会来执行、但前提是整个审查程序有效、公正、严格。只要具备合适的专业知识以确保研究的科学、伦理和法律方面得到严谨的评估、这一专业监管可以通过现有的机构审查程序完成、包括审查研究中受试者的参与、研究过程中为研究需要采集人体组织、或与研究相关的生物安全和伦理问题。现有的审查机构、例如、美国胚胎干细胞研究监管委员会 (ESCR; 美国国家医学研究所和国家研究委员会、2005年)、干细胞研究监管委员会 (SCRO; ISSCR指南、2006)、胚胎研究监管委员会 (EMRO; ISSCR指南、2016)、英国的人类受精和胚胎管理局以及区域伦理委员会 (REC) 都可以恰在其位地审查、监管胚胎和相关研究。只要审查足够周密而且能够解决人类胚胎和人类胚胎干细胞研究中存在的任何独特而敏感的问题、优选单一而非冗余的审查。

**建议2.1.2:**专业的科学和伦理监管程序必须包括对研究方案的科学依据和意义、研究人员的相关专业水平以及下文讨论的研究的伦理容许性和正当性的评估。

- a. 研究方案的科学依据和意义: 对涉及人类胚胎细胞、胚胎或配子的研究需要对其科学目标和方法进行详细审查、以确保其科学严谨性。需要为使用这类特殊材料进行研究提供合适的科学理由。
- b. 研究人员的相关专业知识: 为了确保研究材料得到妥善使用、研究人员必须具备相应的专业知识、并对研究人员进行相应培训以进行所述实验。对于新建人类胚胎细胞系、利用干细胞构建人类胚胎模型或使用人类胚胎进行的实验、相应的专业知识还需要包括在动物系统中进行胚胎培养和干细胞获取的先前经验、以及培养和维持人类胚胎干细胞的技术。从事胚胎来源细胞系建系工作的研究人员还应持有一份详细而记录在案的计划、用于新细胞系的鉴定、储存、建库和分发。
- c. 伦理容许性和依据: 为确保研究以透明和负责的方式进行、研究目标必须在一个伦理框架内得到评估。项目方案应该包括对各种备用方法的讨论、并提供需要在人类系统而不是动物模型中进行研究的理由; 若研究涉及植入前人类胚胎、还应该提供相应依据说明植入前胚胎使用个数。

**建议2.1.3: 开展这一专业的科学和伦理监管程序的委员会或主体负责:** (a) 向研究人员提供研究分类的建议(见建议2.2)、(b) 明确一项研究方案是否构成允许或不允许开展、(c) 对正在开展的研究进行监查和定期审查、以及(d) 监管用于类别2研究的人类多能干细胞系的获取(见2.2.2节)。

负责监管程序的委员会或主体应当解读这些指南、定义研究活动、并且监管依从性。该指南鼓励研究人员向管程委员会或主体咨询如何判定一项研究是否为类别1A类研究并免于审查(见2.2.1)。

#### 研究审查和监管主体的构成

**建议2.1.4: 这一专业的科学和伦理监管程序应该由不直接参与待评研究项目人员、且有资历的科学家、伦理学家、法学家、监管专家和社区成员来执行。参与监管程序的人**

#### 员必需具备以下条件:

- a. 具备相关专业知识的科学家和/或医生、包括不直接参与待评研究的科学家代表。相关专业领域包括干细胞生物学、辅助生殖、发育生物学和临床医学。
- b. 有能力阐释待评研究的伦理依据和可能影响的伦理学家。
- c. 熟悉当地监管该研究的政策法规的专家。
- d. 与待评研究开展机构无雇佣关系的社区成员、他们公正、对可能受益于干细胞研究的患者和患者群体的想法和需求较为熟悉、并且熟悉社区标准。
- e. 如有需要、具有监管机构尚未覆盖的专业背景的额外成员应该被纳入、以覆盖诸如人类遗传学、生理学、分子生物学等相关研究。

一个国家或法域的政策法规决定了这一专业的科学和伦理监管程序是由内部还是外部主体、在机构还是国家层面完成。对参与人员的遴选应当基于他们在相关领域的专业水平(例如科学、临床、伦理、政策研究)。参与监管程序的人员必须认识到潜在的、可能损害审查的公正性的经济和非经济利益冲突。这些利益冲突必须尽最大可能地被披露、评估、最小化以及避免。

## 2.2 研究审查类别

**建议2.2:** 为确保人类胚胎和相关干细胞研究在统筹兼顾下进行、确保全球科学家研究实践的一致性、也为了明确应该接受审查的科学项目的类别、研究审查和监管程序应当采用本节所述的三种类别进行。

类别-1	类别-2	类别-3
<p><b>1A</b> <b>免于专业监管程序的审查</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·大部分的体外多能干细胞研究</li> <li>·大部分的体外类器官研究</li> <li>·将人干细胞移植到已出生的动物宿主体内</li> </ul>	<p><b>2</b> <b>由专业监管程序审查</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·采集胚胎或配子制造胚胎、用于体外研究</li> <li>·从人类胚胎中建立细胞系</li> <li>·改造胚胎或配子的基因</li> <li>·为研究而体外培养人类胚胎、直至形成原条或受精后14天、以先发生者为准</li> <li>·将人类细胞移植到非人动物胚胎并且在非人动物子宫中孕育</li> <li>·基于干细胞构建的完整胚胎模型</li> <li>·将经过线粒体移植技术改造后的人类胚胎移植到人类子宫</li> </ul>	<p><b>3A</b> <b>禁止: 当前不安全</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·可遗传的基因组编辑</li> <li>·将线粒体DNA改造后的胚胎(不包括线粒体移植技术)移植到子宫中</li> <li>·把人类干细胞分化来源的配子用于生殖</li> </ul>
<p><b>1B</b> <b>通常无需专业监管程序审查、但需要报告</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·基于干细胞构建的非完整胚胎模型</li> <li>·嵌合胚胎的体外培养(人的细胞融合到非人胚胎的情况)</li> <li>·不用于受精或制造胚胎的体外配子培育</li> </ul>		<p><b>3B</b> <b>禁止: 缺乏令人信服的科学依据或在伦理上令人担忧</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>·孕育基于人类干细胞构建的胚胎模型</li> <li>·人类生殖性克隆</li> <li>·培育可能含人类生殖细胞的人-动物嵌合体</li> <li>·将人-动物嵌合胚胎移植到人或猿的子宫</li> <li>·不论人类胚胎的来源、将其移入动物子宫</li> </ul>

备注: 本表旨在大致描述每种类别的研究类型、详见相关章节。



## 2.2.1A: 类别—1

### 2.2.1A: 类别—1A

通过现有授权管理部门和实验研究委员会评估、认定为可以免除专业的科学和伦理监管程序的研究。类别1A研究包括以下活动：

- 用已建立的人类多能干细胞系开展研究。这些干细胞系仅限于细胞培养并且仅用于常规研究活动、比如分化为组织特异性的细胞类型。
- 将人类体细胞重编程为多能细胞的研究（比如诱导性多能干细胞的产生）。
- 遵循第2.3节的建议获取的人类胎儿组织和细胞开展相关研究的情况。
- 只模拟特定的发育阶段或解剖结构、而非模拟完整胚胎或胎儿发育的干细胞培养系统的研究。这些模型包括但不限于羊膜形成、神经管发育、原始生殖细胞发育、胎盘结构、原肠形成或原肠形成后事件的2D或3D模型、以及非隶属于后续研究类别的、基于干细胞构建的可以重现绝大部分器官功能的类器官。
- 将人类干细胞及其衍生物或其它人源细胞移植到已出生的动物宿主中（见建议2.2.1.1）。

#### 类器官研究

当前、没有生物学证据表明类器官研究存在（令人担忧的、需要通过专业监管程序审查的问题、例如与中枢神经系统组织对应的类器官产生意识或痛觉等。然而、随着成熟期的延长或多种类器官的组装、类器官模型在未来会变得愈加复杂、研究人员应该对可能出现的伦理问题保持警觉（Hyun等、2020）。

### 2.2.1B: 类别—1B

此类研究在遵守所在法域法规政策、得到负责监管程序主体酌情定夺的情况下、可向负责专业科学和伦理监管程序的机构或主体报告、但通常无需进一步或持续审查。类别1B研究包括以下活动：

- 体外构建基于人类干细胞的胚胎模型研究、此类研究不以构建含胚外膜的完整胚胎发育为目的。
- 将人类多能干细胞移植到非人哺乳动物胚胎中进

行体外培养的嵌合胚胎研究、此类研究不涉及妊娠、体外培养以可实现科学目标的最短期限为准。

- 使用包括多能干细胞基因改造在内的、通过人类细胞体外培育的配子研究、此类研究不涉及受精或胚胎制造。

本指南建议从事类别1A和1B研究的科学家向相应机构审查委员会或专业负责科学和伦理审查程序的委员会或主体主动咨询（见建议2.1.3）、以明确新研究方案所属类别。委员会应当审核在其管辖范围内开展的相关研究所使用的细胞、组织或已建立的人类多能干细胞系的来源、确保采集和获取过程符合本指南所列相关原则（参见第2.3节和第2.4节）、并且严格遵守相应科学、法律和伦理标准。

类别1B涵盖体外嵌合胚胎研究、以及不以制造人类胚胎或胎儿为目的的体外配子培养研究。本指南鼓励研究人员尽可能向专业负责科学和伦理监管程序的委员会报告现有或计划中的体外实验、这将帮助甄别未来可能需要全面审查的案例。

#### 将人类干细胞或其直接衍生物移植到动物中枢神经系统的研究

**建议2.2.1.1: 但凡涉及将人类干细胞或由其直接衍生的神经和/或神经胶质细胞移植到已出生的动物宿主中枢神经系统中的研究、需要得到所在机构动物研究监管委员会审查。并且、干细胞或发育生物学领域的专家应参与这一审查（ISSCR指南、2006；美国医学科学院、2011）。这种监管需衡量研究的潜在收益、利用现有的、基于严格的科学知识和合理的推论的基准动物数据、并认真贯彻动物福利原则。**

研究机构应当明确、是否需要在已有动物研究审查程序基础上、邀请具有相关专业知识的科学家和伦理学家、对涉及将人类细胞整合进实验动物神经系统的研究辅以审查。

为协助审查和监管基于干细胞的人与非人动物（嵌合体）研究、ISSCR为审查人员提供了一份咨询报告、列出了一系列没有被机构动物研究委员会完全涵盖但与此类研究密切相关的注意事项（Hyun等、2021）。

基因改造实验动物的研究经验告诉我们、当基因改造可能产生新的缺陷和不足时、适当的谨慎可能是需要的。当前的最佳实践规定、涉及改造动物的研究必须包含以下内容：

- 建立基准动物数据；
- 持续收集研究中出现的任何偏离该动物物种特定行为的数据；

- c. 通过小规模试点研究辨析改造动物的健康是否发生变化；
- d. 持续监测并向动物研究监管委员会实时报告（研究情况）；该委员会有权决定实时修改研究方案、或在必要时让实验动物退出研究。

可能导致实验动物的性腺出现人类配子及其前体的研究、只要不将该动物进行繁殖（见类别3）、研究本身不存在重大伦理问题。

审查人员和研究人员应当遵循2020年白皮书和附录1中提出的伦理标准、同时恰当辨析每项研究的具体情况。涉及动物的研究应当同时普遍遵守“3R”原则（请参见：[www.nc3rs.org.uk](http://www.nc3rs.org.uk)）、遵循“ARRIVE准则”（Percie du Sert等、2020）。

## 2.2.2: 类别—2

### 2.2.2: 类别—2

一些涉及胚胎、嵌合体以及基于干细胞的胚胎模型的研究、只有在经过专业的科学和伦理审查程序的审查和批准后方可开展。对研究的全面审查应该与其他相关监管——诸如人类受试者审查委员会、IVF临床监管机构、动物研究审查程序等——协调开展、研究应该符合当地法律政策。所有研究都应该有令人信服的科学依据、有使用这些材料而不是采用替代模型的必要性。研究使用的胚胎数量应该以达到科学目标所需的最少数量为准。需要专业审查程序进行全面审查的研究包括以下内容：

- a. 采集和使用IVF胚胎、用于体外研究。
- b. 为产生用于研究的胚胎而采集人类配子。
- c. 通过任何类型祖细胞在体外产生人类配子的研究、并且包括进行产生人类合子和胚胎的受精研究的情况。配子可能培育自体外保存的人类多能干细胞、卵原细胞或精原干细胞、它们可能经过基因修饰或未经基因修饰。由这些配子产生的人类胚胎只能供体外研究或者用于建立干细胞系、例如胚胎干细胞系。
- d. 对用于体外制造胚胎的人类胚胎或配子进行基因改造的研究。
- e. 从人类胚胎中建立新细胞系（不限于多能干细胞系）。

- f. 以研究为目的在体外培养人类胚胎直至形成原条或受精后14天、以先发生者为准。
- g. 构建基于干细胞的胚胎模型、表现为包含胚外膜的完整胚胎发育。这些基于干细胞的完整胚胎模型在培养基内的维持时间应该以达到科学目标所需的最短时间为准。
- h. 以产生具有维持胚胎体外发育潜能的人类全能细胞为目的的研究。
- i. 嵌合体研究中、将具有广泛潜能的人类多能干细胞或其衍生物a) 导入非人类胚胎或者非人类子宫内胎儿的研究、或者b) 导入体外的非人类胚胎后移入非人类子宫的研究。如果科学上证明在所有其他实验动物物种之外、使用非人灵长类是合理的、这类试验必须排除使用大型和小型类人猿作为动物宿主（即、黑猩猩、大猩猩、红毛猩猩、倭黑猩猩、长臂猿和合趾猿）、因为全世界绝大部分地区禁止开展类人猿的侵入性研究。
- j. 将经过线粒体移植技术改造后的人类胚胎移植到人类子宫。

### 人类胚胎培养超过原条形成或14天

当前、将受精后的人类胚胎培养至原条形成或14天之后在技术上是不可行的。然而、培养体系正在演变、这一情况在不久的将来很可能发生改变。了解人类的原条、早期胚层发育和原始生殖细胞形成、对于提高我们对不孕不育、体外受精、自然流产以及植入后不久发生或开始形成的发育障碍的理解和干预至关重要。胚胎研究对于验证基于干细胞组织重构完整胚胎模型也至关重要、这些模型在未来可能会为理解人类早期发育的某些方面提供更实际的替代方法。

**建议2.2.2.1:**考虑到人胚胎培养取得的进展、以及这类研究具有创造促进人类生命健康和福祉的有益知识的潜力、ISSCR呼吁国家科学院、学术团体、资助方和管理者一同带领公众就此类研究的科学意义以及所引发的社会和伦理问题展开对话。如果此类研究在某个国家（或地区）获得广泛的公众支持、并且地方政策和法规允许的话、一个专业的科学和伦理监管程序可以衡量具体研究项目的科学目标是否为体外培养（人类胚胎）超过14天提供必要性和合理性、并且确保研究只使用最少量的胚胎取得研究目标。

## 人-动物嵌合体胚胎研究

**建议2.2.2.2:“类别2、i项”**(见上文)描述的嵌合体胚胎和子宫内研究时间应该以达到科学目标所需的最短时间为准。如果完全妊娠是一项研究中合理的研究目标之一,该研究必须循序渐进地进行:在开始完全妊娠试验之前、在设计好的时间点停止、评估发育过程中嵌合的程度和范围。为了避免不可预测的广泛嵌合、研究人员应该尽力运用靶向嵌合策略、将嵌合情况限制在妊娠中的嵌合动物的特定器官系统或部位。

使用诸如囊胚嵌合等技术、在宿主胚胎发育过程中、有效删除特定的细胞类型或器官、供体来源的多能干细胞的衍生物可生成并取代相应的细胞类型或器官。仅靠靶向嵌合策略、无法防范供体细胞嵌合到宿主其他部位、因此需要采用循序渐进的方法。然而、如果宿主细胞比供体细胞有优势、比如细胞复制速度稍微快一些、那么(在发育过程中)供体细胞会处于竞争弱势、被选择过程有效淘汰、结果是除嵌入被选择的器官之外、对嵌合体宿主的嵌合贡献率极低或者为零。

作为一项普遍原则、在探索一项具备科学合理性的研究问题的过程中、只有在所有与人类进化距离较远的其他物种都无法解答该问题的情况下、方能使用非人灵长类。适当的研究目标包括理解人类发育、了解嵌合的物种间障碍、以及治疗疾病。任何涉及非人类灵长类动物的研究必须使用生物医学研究中广泛使用的实验品系(不包括类人猿)。对于将人类干细胞及其衍生物植入非人灵长类宿主的研究的审查和监管、必须有受过训练的、专长于照料非人灵长类的兽医密切参与。

## 线粒体移植技术

**建议2.2.2.3:应该开展进一步研究、完善并评估线粒体移植技术(Mitochondrial Replacement Techniques, MRT)的安全性和有效性、包括尽量减少a)病人线粒体残留的风险、以及b)扰乱线粒体与核基因组的相互作用。此外、还需要进一步研究极体转移技术、以及运用线粒体自噬或基因组编辑技术减少或消除致病性线粒体DNA。此类研究应该像类别2研究(见2.2.2)那样、由专业的监管程序审查。**

MRT技术正在被开发用于预防高危妊娠中严重的线粒体DNA疾病的传播(见3.4.8)。最常见的MRT技术包括将核DNA从准母亲的卵母细胞或(处于原核阶段的)受精卵母细胞转移到核DNA已被移除的线粒体供者卵细胞内【分别称为母体纺锤体转移技术(Maternal Spindle Transfer, MST)和原核转移技术(Pronuclear Transfer, PNT)】。线

粒体供者经过筛选、不携带已知的致病突变。具备线粒体和胚胎生物学相关专业知识的临床医生和科学家参与其中、应该有助于对(经过线粒体替换技术改造的)人类胚胎移入子宫用于人类生殖的临床方案的审查。

## 2.2.3类别3

### 2.2.3A类别3A.

目前不允许开展的研究活动。因为所用方法目前并不安全或者所引发伦理问题尚未得到解决、该类别的研究当前不应该被开展。未来可能有充分的理由开展此类研究、但是在安全问题和伦理问题尚未得到解决之前、不应该推进此类研究。此类研究包括:

- a. 将经过核基因组改造的人类胚胎移植到人类子宫或在子宫内孕育的研究。基因组改造的人类胚胎包括对核DNA进行工程改造的人类胚胎、以及用核DNA被改造过的人类配子制造的胚胎、这些改造可以通人类生殖系遗传到下一代。尽管也存在有一些正当理由支持开展这类研究、包括通过纠正有害基因变异是准父母可能生育有遗传关系子女的唯一途径的情况(美国国家医学院、国家科学院和皇家学会、2020)、但开展前适当的政策、法规和监管将决定此类研究的开展情况。
- b. 将线粒体基因组改造了的人类胚胎移植到人类子宫或在人类子宫内孕育的研究。考虑到目前对这一干预措施了解不足、不足以确保其安全性、故列入此类。
- c. 把从人类干细胞分化培育而成的人类配子用于受精和人类生殖目的。如果安全性、政策和监管问题得到解决、这种方法有可能是可取的、例如、(解决)因儿童癌症治疗引起不孕的情况、或者如上述(a)项提及的作为生殖系基因组编辑的途径之一。

### 2.2.3类别3B.

禁止开展的研究活动。存在广泛的国际共识、认为此类实验缺乏令人信服的科学依据或者被普遍认为是道德的、这一类别的研究不应该被开展。此类研究包括:

- a. 将基于人类干细胞构建的胚胎模型移入人类或动物宿主的子宫。
- b. 将通过细胞核重编程产生的人类胚胎植入人类或动物子宫的研究(通常称为“人类生殖性克隆”)。
- c. 将具有产生人类配子潜能的人-非人动物嵌合体相互繁殖的研究。
- d. 将混合动物和人类细胞的嵌合胚胎(无论其主要成分是动物还是人类)移入人类、大型或小型类人猿(例如、黑猩猩、大猩猩、红毛猩猩、倭黑猩猩、长臂猿和合趾猿)的子宫中。
- e. 不论人类胚胎的来源如何、将其移入动物子宫。

**需要仔细审查的新兴胚胎研究类别: 生殖系基因组编辑**  
**建议2.2.3.1: 在科学上进一步明确如何获得所需的基因改造、获得额外的安全性证据、以及经过更广泛的伦理讨论、达成共识(即、是否应该开展这类研究、如果可以、在什么情况下可以开展)之前、任何以人类生殖为目的、对线粒体基因组进行编辑或者人类胚胎的核基因组进行改造的尝试都是不成熟的、是当前不应该被允许的(2.2.3A、类别3A-a)。**

经过严格的专业监管程序审查、涉及改造配子、合子和人类胚胎的核基因组的临床前研究可能被准许开展(类别2)。这类研究有望丰富基础知识、对审议意欲用于预防严重遗传疾病传播策略的核DNA或者线粒体DNA基因组编辑的潜在安全性而言、也能提供必要依据。

目前、科学家还缺乏对人类胚胎基因组编辑技术保真性和精确度的足够了解、也缺乏对其安全性、伦理问题以及经由这一过程出生的个体带来的潜在的、长期的风险和益处的全面认识。人类基因组编辑临床应用国际委员会近期发布的题为《可遗传人类基因组编辑》(Heritable Human Genome Editing)的报告(美国国家医学院、国家科学院和英国皇家学会、2020)对此进行了更详细的描述。该报告提出了在特定条件下开展负责任转化工作的路径、尽管这些条件尚无法得到满足。值得注意的是、该报告的重点是构建一个负责任转化的路径;它未对超出其任务范围的社会和伦理问题予以广泛审视。其他地方已对这些问题予以考虑(例如、英国纳菲尔德生物伦理委员会)。世界卫生组织治理和监督人类基因组编辑问题专家咨询委员会即将发布的报告也将纳入对社会观点和伦理原则的考量、但侧重于(构建)治理机制。

需要开展基础研究和临床前研究、把有意和无意基因编辑对未来世代可能造成的伤害降到最低、把编辑过程可能直接或间接影响胚胎活性或发育潜力的可能性降到最低。

## 2.3 人体生物材料的获取和知情同意

人类配子、胚胎、胎儿组织和体细胞的获取对于人类胚胎和干细胞研究是必不可少的。人体生物材料的获取必须遵循其法域内所普遍接受的科研伦理、法律及政策。

### 2.3.1 人体细胞及组织获取的审查过程

**建议2.3.1.人体细胞及组织获取的审查过程中关于材料及意向用途应该从下述三个层面予以事先说明。**

**第一类: 库藏和史存细胞系。**允许从保藏机构或保藏库获取细胞系、前提是该材料的保藏和分发与其捐献时的原始同意用途与本指南(见2.4节、人体干细胞系的衍生物、建库及分发)一致、且与当时的标准一致(Sugarman等2008)。因此、保藏机构或保藏库应该向保存者索要证明、以确认这些细胞的出处、包括知情同意书及伦理许可。来源于病理材料的史存细胞系的使用、如HeLa、可用于干细胞的研究、这些研究从另一个角度讲是符合这些指南的。类似的、允许从企业获取的干细胞系用于干细胞研究、条件是企业经过原始捐赠者同意、且用与同时期的伦理和监管标准一致的方式生产和分发这些干细胞系。这类细胞系的获取不应被用于生殖目的。

**第二类: 新鲜的人类体细胞及组织。**为干细胞研究目的获取的新鲜人类体细胞和组织应由现有研究审查委员会审查、该委员会由干细胞特定专业知识支持、根据普遍接受的研究伦理原则和各自管辖范围内的法律法规以及这些指南(见2.3.2和2.3.3)进行审查。

**第三类: 配子和胚胎。**用于人类胚胎和干细胞研究获取的人体配子和胚胎、必须通过专门的监管程序和现有的研究审查委员会、根据普遍接受的研究伦理原则、各自法域内的法律法规和这些指导进行审查(见2.3.2和2.3.3)。

通过专门的监管程序审查(第三类)或具备干细胞特定专业知识的现有研究审查委员会进行审查、须确保弱势群体没有受到剥削、不会利用他们不具备独立的判断能力或者缺乏提供自愿同意的能力、并且保证不使用不适当的引诱或其他影响去获取人体生物材料。

### 2.3.2 人体细胞及组织捐献的知情同意

**建议2.3.2.1: 胚胎、胎儿组织及其他细胞和组织只有在研究开始前获得捐赠者自愿的知情同意后才可用于研究。知情同意过程应是健全的、不仅包括记录治疗、商业应用的前景、还应记录潜在的研究用途、比如制备hESCs、iPSCs及其他永生化细胞系、胚胎和配子等。对于胎儿组织、获得捐赠妇女的同意即可。对于以供体配子产生的胚胎、应获得配子捐赠双方和有捐赠授权的第三方授权同意。**

大多数患者和研究对象捐赠细胞或组织、以一种可用于未来多种用途的广泛同意方式进行。然而、广泛同意不适用于将捐赠细胞和组织用于生殖。可以在组织采集时获得同意、也可以再次联系获得附加同意、以便将捐赠的细胞和组织用于生殖。

当人体细胞和组织来自于儿童、丧失知情同意决定能力的成年人时、同意书必须由父母、法定监护人或是其他合法授权人提供。如果可行、强烈建议获得未成年人及丧失决定能力的成人本人的同意许可。

经验研究表明、与静态的一次性披露的知情同意相比、知情同意作为一个动态的、交互的、不断改进的知情同意程序是最为有效的 (Flory and Emanuel, 2004)。仅凭知情同意书不能取代人体细胞和组织获得者与捐赠者之间有意义的谈话沟通。

**知情同意过程可通过以下几种途径加强:**

- 尽可能地、实施知情同意谈话的人不应对研究方案有既得利益。如果研究小组成员参与知情同意过程、他们的角色和任何其他潜在的利益冲突必须公开、并确保以透明、准确及公正的方式提供信息。
- 实施知情同意程序的人应为细胞和组织捐赠者提供充足的机会、以使他们有机会对研究方案提出问题和讨论。
- 在采集人体细胞和组织之前、应根据任何潜在提供者的要求提供咨询服务。
- 应根据对所有类型人体生物材料采集的知情同意的最新研究、以及正在进行的有关卵母细胞提取长期风险的研究、修订同意方案和文件。

### 研究和临床知情同意书的分离

**建议2.3.2.2 必须区分研究用途的知情同意与临床治疗的知情同意。**

应当由捐赠者自愿做出关于捐献配子或产生用于生育治疗的胚胎的决定、不得受到打算在研究中使用这些细胞的研究人员的不当影响。在临床治疗过程中、研究人员不得要求生育治疗工作组的成员生产多于患者最佳生育治疗所需的胚胎或卵母细胞。尽可能地、治疗不孕症的临床医师不是使用同一材料进行研究的研究人员。

与欧洲中枢神经移植与修复组织 (Network of European CNS Transplantation and Restoration, NECTAR) 颁布的胎儿组织研究指南及美国有关法规相一致、女性终止妊娠的决定不得因其胎儿组织可能会用于研究而受到影响 (Boer, 1994; OHRP, 1993)。只有在妇女决定合法终止妊娠之后、且在堕胎之前或者自然流产之后、研究者才能获得胎儿组织获取和研究的知情同意。医疗程序不应仅仅为了促进所捐赠胎儿组织的研究使用、而将妇女置于任何额外的风险中。临床医生和临床研究不能以获取研究用胎儿组织而牟利。

### 用于胚胎和干细胞研究的细胞和组织收集的审查

**建议2.3.2.3: 获取方案的审查必须确保细胞和组织捐赠者被充分告知其自愿参与的研究的具体内容。**

研究人员在寻求和获得捐赠者知情同意的过程中应该谨慎小心。知情同意过程应考虑研究对象的语言障碍、教育水平和阅读理解水平、以及其他任何妨碍良好沟通的因素。经验研究表明、在知情同意过程中、互动方法的使用能够提高理解能力 (Flory and Emanuel, 2004)。为了推进采用可靠而统一的知情同意标准来获取研究用细胞和组织、ISSCR提供了可下载并可以自定义的协议模板 (附录2)。这些模板用于特定的研究时需要自定义调整、并符合当地的法律及政策。

如果利用获取的细胞或组织制备多能干细胞、则知情同意文件和讨论应涵盖涉及人类干细胞研的关键方面的信息、包括但不限于、可能会产生与捐赠者部分或全部基因匹配的永生干细胞系、而且该干细胞系可以与机构和地域以外的其他研究人员共享、用于目前可能无法完全预测的其他研究目的。知情同意讨论点列表、见附录3。

### 意外发现

**建议2.3.2.4: 研究人员应制定政策、阐明是否以及如何向细胞和组织捐赠者反馈意外发现。必须在知情同意过程中解释此政策。细胞和组织捐赠者应该能够选择他们是否**

希望接收意外发现(如果有的话)。在某些地区、法律可能会要求报告与公共卫生有关的意外发现。

利用人类干细胞系、尤其是体细胞来源的细胞系进行研究的过程中、研究人员可能会发现对细胞和组织捐赠者或许重要的信息、例如BRCA1/2突变。由于目前对于公开意外发现所产生的纯粹利弊尚不清楚、因此针对一个单一的意外发现所实施的管理方法明显不适用于所有研究和地区。当研究项目有计划将意外发现反馈给研究受试者时、研究人员必须提供一个详细可实行的反馈机制、受试者的医生参与其中、并且、尽可能对任何意外发现加以验证。

对于特定样本、后续研究人员应遵守由初始研究人员(或其他收集细胞和组织的人员)制定的、在知情同意过程中向捐赠者披露的意外发现政策。

如果需要重新联系、则应在材料转让协议中指出如何报告意外发现(向提供者、研究人员、机构和医生等报告)的说明。重新联系由初始研究机构进行。但是、后续研究人员应了解这些责任方中任何一方的意外发现政策。

意外发现政策的成功实施、关键取决于细胞系调配的可追溯性。因此、所有提供者和接受者应确保使用细胞系严格遵守材料转让协议和知情同意程序中的规定。

#### 对去标识细胞和组织的知情同意

**建议2.3.2.5: 在捐赠的知情同意过程中、鼓励研究人员讨论基因组测序将去标示后细胞及组织与捐赠者及其亲属关联起来的潜力。**

为保护捐赠者的隐私、捐赠研究用细胞和组织经常是去标识的。由于基因组测序的进步、研究人员有可能将去标识的细胞和组织样品与捐赠者或其亲属联系起来。研究人员在共享这些基因组数据时需要保密、因为这些数据可能将捐赠者及其家庭成员与去识别细胞和组织联系起来。

### 2.3.3 研究用细胞和组织捐献者的补偿

**建议2.3.3.1: 研究监督委员会必须批准所有研究方案给胚胎、精子或体细胞的捐赠者报销其自付的费用。**

为研究提供之前已储存的细胞或组织的个人、无需支付其在决定参与研究之前的样本储存费用。对于提供用于研究的新鲜体细胞或精子的情况、可以在审查过程中确定捐赠者自付费用的报销。对于提供用于研究的胚胎或胎儿组织

的情况、除了自付费用的报销外、不得向捐赠者提供任何形式的付款或有价值的报酬。

**建议2.3.3.2: 对于研究用卵母细胞的提供、如果在临床治疗过程之外收集卵母细胞、则针对非经济负担而提供的补偿则不构成不当诱因。**

因为在获取配子时、女性要承受特殊的负担、因此她们的付出应该得到公平公正的承认。同时、采用预防措施避免女性在捐赠中被剥削利用的可能性。

在法律上允许提供卵母细胞的地区、人类受试者审查委员会和负责执行专业研究监管的人员必须根据以下标准评估女性提供卵母细胞用于研究的安全性、以及自愿和知情选择:

- a. 应监管卵母细胞捐献者的招募流程、以避免女性捐赠卵母细胞的决定受到不当诱导和剥削。
- b. 在允许对研究对象的非经济负担提供经济补偿或有值对价的地区、必须对研究对象在时间、精力和带来的不便上的补偿金额进行严格审查、以确保这种补偿不会构成不当的诱因。
- c. 如果当地法律和人类受试者审查委员会允许、对卵母细胞捐献者的时间、精力和不便的补偿、应与参与其他涉及类似侵入性和复杂医疗程序研究参与者的补偿水平保持合理一致。补偿水平应旨在回报卵母细胞捐献者因其参与研究而造成的非经济负担、例如补偿她们生理上的不适和付出的精力。
- d. 任何时候都不应为捐献研究用卵母细胞的数量或质量给予任何形式的报酬或其他奖励。
- e. 卵母细胞的获取只能由具有医师资格和有经验的临床医生执行、并且必须经常监测和调整剂量以减少卵巢过度刺激综合征的风险
- f. 由于诱导排卵的潜在长期影响、无论是为了研究还是辅助生殖、女性一生中只能进行有限次数的激素诱导的卵巢刺激周期。次数的限制应通过周全的研究审查和监管程序来确定、该审查及监管应以有关健康风险的最新的科学信息为基础。
- g. 生殖诊所或者负责获得同意书或采集生物组织的其他第三方都不能因得到的生物材料而得到付款、除非因为专业服务而有特别限定的基于成本的报销或者付款。生殖诊所不能因提供研究用组织而获利。

为帮助指导监管委员会围绕卵母细胞收集进行伦理考量和对捐赠者付出的精力提供经济补偿, ISSCR伦理与公共政策委员会制定了一份咨询报告, 概述了他们对这些问题的讨论 (Haimes等, 2013)。

## 2.4 人干细胞系的建立、建库及分发

**建议2.4.1: 新的人胚胎干细胞系建系方案应具有科学依据, 并由具有相应专业知识的科学家执行。建系方案应涵盖针对新细胞系建库和公开获取的清晰而详细的提纲。可行的情况下, 新的人胚胎干细胞系建立和首次发表后, 强烈鼓励向研究界分发共享。**

与许多基金和科学期刊的政策一致, 研究人员应该将细胞系存放在集中的保藏库中, 论文发表后, 由保藏库进行这些细胞系的公开和分发。建立细胞系的研究人员应该对新细胞系的鉴定、储存、建库和分发有一个详细且建档的方案。进行细胞系建系的研究人员应有保护捐赠者隐私的计划, 并告知捐赠者, 在这个数据密集型研究的时代, 很难或不能保证完全的隐私保护。

尽管非胚胎干细胞系的建立不需要专门的监管程序, 但建库和分发的一般原则和理想目标广泛适用于所有类别的具有科学价值的干细胞系。应知悉, 用于商业目的的细胞系 (如多能干细胞、神经干细胞、造血干细胞) 可能无法用于常规分发。此外, 用于自体应用的细胞系可能不适合或不能用于常规分发。

### 干细胞系的保藏库和注册中心

**建议2.4.2: 国家和国际保藏库应接收新建干细胞系并进行保存, 保持细胞系的高标准, 并确保其保真性。鼓励保藏库在国际上共享这些细胞系, 以便于推广。鼓励研究人员将干细胞系的数据存入注册中心。**

为了便于干细胞系的交换和推广, 保藏库应努力遵守通用的方法和标准 (另见第5节, 干细胞研究标准)。至少, 每个保藏库必须建立自己的准则, 并且必须有一个清晰、易行的材料转让协议。附录4中提供了一份材料转让协议模板。每个保藏库可以有自己的分发标准。对于多能干细胞系和相关材料的存放、储藏和分发, 保藏库也应该有明确的、公开可行的程序。如果细胞系不符合其标准, 保藏库有权拒绝。

保藏库必须要求寄存者提供书面保证, 保证研究材料的获取符合伦理原则, 并符合各自法域的法规和政策。寄存者应证明他们对所有受试者的工作都受到了适当的监管 (IRB或同等的监管)、获得了研究材料捐赠者的知情同意, 并保存了分发和使用研究材料的同意文件。提供者/寄存者还必须提供书面保证, 即用于材料转让的MTA所包含的所有限制、规定和义务均与捐赠者对材料使用的知情同意一致。保藏库必须接收并保存任何材料存放的材料转让协议, 并确保在将材料转让给需求者之前充分执行该协议。

保藏库还要向寄存者索取所有可用的技术信息, 如细胞系建立的方法、培养条件、传染性检测结果、传代数及鉴定数据。保藏库要确保这些信息对研究人员是公开可用的。如果保藏库修改了寄存者的操作程序或获得了新的数据, 这些信息也应该公开可及。

### 保藏库应从事下列活动, 包括但不限于:

- a. 审查和接受入库申请。
- b. 编码唯一的入库识别号 (目录号)
- c. 扩增、维持和储存细胞系。
- d. 对所有流程进行质量保证及质量控制。
- e. 对相关细胞系的鉴定数据、试验方法、可获得性资料的网站进行维护。
- f. 维护数据库以便追踪和分发细胞系给主要研究人员。
- g. 公示清晰合理的材料分发费用清单。保藏库应努力做到在世界范围内进行细胞分发, 并只收取必要的费用, 包含运输和处理的费用。
- h. 保藏细胞系以备将来之用。

### 干细胞系的来源

**建议2.4.3: 如果干细胞系被广泛应用于研究领域, 那么有关细胞来源的文件记录是至关重要的。干细胞系的来源能够通过获得相关材料转让协议、显示细胞系身份的数据, 以及在最初知情同意下允许的用途轻易进行核实。如果一个细胞系具有临床应用的潜力, 应当鼓励研究人员提供细胞建立及扩增材料的信息。**

由于人类干细胞系的产生过程中所涉及的生物材料的性质, 应该采用适当的安全措施来对捐赠者的信息和隐私进行保护。为了确保干细胞系的有效使用, 并且不妨碍未来潜在的治疗应用, 在保藏细胞系的同时也应保留尽可能

多的组织材料捐献者的信息 (参见建议3.2.1.2)。根据当地法律、应按照知情同意书中的规定对捐献者样本和细胞系进行匿名或去标识化处理。材料转让协议或其它相关协议必须与知情同意书一致、并包括材料提供者提出的所有限制、限制因素和义务。这些签署的协议必须在材料存放之前或存放时提交给细胞保藏库、保藏库保存材料时必须对这些协议进行审核及存档。材料提供者也必须保存签署的知情同意文件、并将相关规定告知材料接收方、包括在材料获取过程中报销任何直接费用或提供任何形式的经济上的或等价的回报。

### 研究材料的获取

**建议2.4.4: 鼓励利用公共经费从事人类干细胞研究的机构来制定相应的规章制度、使研究人员能够根据这些准则和适用法律的规定、出于科学和道德上适当的目的获得研究材料。**

鼓励研究人员将这些材料方便地提供给生物医学研究领域进行非商业性的研究。当使用公共经费产生的物权分配给商业实体时、鼓励机构为研究领域保留非排他性的使用权。如果材料是由保藏库提供的由研究人员转移到其他研究人员、细胞系扩增、处理和运输的费用应由接收方承担、以免对提供细胞的实体或研究人员造成不适当的经济负担。

科学出版物的资深作者或通讯作者、应该负责确保人类胚胎和干细胞研究全过程遵守本指南内含的行为准则; 这一责任包括监督在其所在机构或研究项目中的初级研究人员。开展人类胚胎和干细胞研究的机构应该致力于向其名下开展此类项目的研究人员、特别是初级研究人员、提供有关此类标准和实践的最新信息。

确保研究以符合伦理规范的方式审慎开展是科学出版物同行评议、编辑程序的合理关切。期刊编辑和审稿人可能会要求查阅研究方案和原始文件、以对伦理框架和研究过程的监管进行充分审查、并且可能会要求作者出具声明、声明研究过程遵守本指南或具有同等效力的其他指南或适用的法规。作者应该出具声明、说明其研究是在遵守适宜的研究监管程序、获得相应批准后完成的。

最后、如前文提及、为促进各地采用人类胚胎和干细胞研究的全球通用标准和实践、ISSCR提供为研究用获取人类生物材料 (配子、胚胎和体细胞) 的知情同意书模版、以及用于材料共享和分发的材料转让协议模版 (见附录2和3)、这些文件可从ISSCR网站下载。模版使用中可对有关内容加以修改、以符合当地政策和法规要求。

## 2.5 执行机制

**建议2.5.1: 这些准则应该通过学术的、专业的和制度性的自我监管标准来维护和执行。**

为了在人类胚胎和干细胞研究的伦理标准和实践方面达成国际共识、通过合作制定了这些准则。这些标准和实践为领域内所有研究人员提供了一套综合性的行为准则。对国际合作和研究而言、它们是一种关键的催化剂、确保这些研究在世界任何地方都能充满信心地、以科学界和伦理界接受的方式开展。

研究经费申请人、特别是从事研究的科学家个人、应该向资助机构提供充分的文件资料、证明拟开展研究项目符合相关的地方和国家法规、符合本指南或其同等规范文件。资助机构应该承诺遵循本指南或其同等规范文件、并且要求接受其资助开展研究的一方同样遵循有关规范。



# 基于干细胞干预的临床转化

本节重点阐明了为使干细胞基础研究有责任地转化为恰当的临床应用所需解答的科学、临床、监管、伦理和社会问题。

干细胞研究和基因组编辑技术的迅速发展、为再生医学和基于基因和细胞的疗法带来了巨大的期望。随着该领域的发展、针对严重疾病开展的临床试验不断增加、如何平衡日益增多的严重疾病的临床试验给患者、科学家、临床医生和媒体带来的亢奋、以及严格评估每一项潜在新干预措施的安全性和有效性的要求、显得至关重要。我们看到、在获得可靠的、严密的、经过冷静评估的前期临床证据支持之前、一些临床应用和临床试验已经在开展。临床试验对研究受试者来说是繁重且昂贵的、因此、只有具有令人信服的科学依据、合理的运作机制和可接受的成功概率、新的干预措施才应该向临床试验推进。此外、只有当新干预措施的安全性和有效性在监管机构批准的精心设计和专业实施的临床试验中得到证实时、这些新干预措施才能直接向患者提供或者纳入常规临床护理。最后、对任何一项有前景的新技术过早进行临床测试、如果出现由于试验设计或产品制造不足导致的不良事件、都可能严重损害其进一步发展。遵循一套普遍接受的、稳健的、证据支持的研发治疗方案的指南指导、干细胞科学才最有可能发挥其潜力。

## 3.1 干细胞、细胞和组织干预的分类

**建议3.1.1: 以非同源方式进行显著修饰或使用的干细胞、细胞和组织必须被证明是安全有效的、然后才能销售给患者或纳入标准临床护理**

对于非同源性治疗、使用大量修饰的干细胞、细胞或组织或最低限度修饰的干细胞、细胞或组织进行治疗是复杂的、推测性的、并已被证明对受试者有风险。这些产品应该在前期临床和临床研究中进行彻底的测试、并由监管机构作为药物、生物制剂和先进治疗药物进行评估。

### 最低限度修饰的干细胞、细胞和组织

最低限度的操作细胞和组织(例如、在某些情况下、从身体的一个部分转移到另一个部分的脂肪组织)通常受到较少的监管要求。当以干细胞、细胞或组织为基础的干预被宣称为最低限度的修饰、并在此基础上免于监管监督时、临床医生有责任对其操作过程进行独立审查、这样科学家和监管专家可以确定适当的监管监督水平。当对特定干预措施的监管状况存在不确定或分歧时、最好与合法授权的监管机构联系、并寻求其关于具体干预措施如何分类的指导。美国食品和药物管理局、欧洲药品管理局、澳大利亚治疗药品管理局、日本厚生劳动省和其他监管机构已经发布了详细的标准、以说明何时不能再将基于细胞的产品修饰视为最低限度或同源、并且因此必须作为特别治疗产品受到监管监督。

### 大量修饰过的干细胞、细胞和组织

大量修饰过的干细胞、细胞和组织要经历改变其原始结构或生物学特性的操作步骤。这些过程可以包括分离和纯化过程、组织培养和细胞扩增、基因操作或其他步骤。例如、使用酶消化、超声空化或其他手段从脂肪组织中提取细胞、涉及可以改变嵌入组织中的细胞原始功能的加工步骤。针对特定表型、需要使用严格的研究方法来确定此类干预措施的安全性和有效性。由于干预措施的组成可能与原始来源组织不同、因此无法假定安全性和有效性。安全性和有效性的证明将取决于特定的干预措施和针对的特定条件。为了保护患者免受风险、并帮助确保有希望的干预措施得到研究、国家监管机构将大量修饰过的细胞和组织作为药物、生物制剂和特别治疗药物进行评估是至关重要的。

## 干细胞、细胞和组织的非同源使用

非同源使用是指干细胞、细胞或组织被重新利用、使其在受试者体内执行不同于细胞或组织在被移除、加工、移植或以其他方式递送之前所执行的基本功能。例如，出于治疗黄斑变性的目的、将脂肪来源的基质细胞递送到眼内将是非同源的用途、因为脂肪组织的基本功能不是视网膜的营养支持。与大量修饰过的细胞和组织一样、以非同源方式使用干细胞、细胞和组织具有潜在的好处、但也可能带来严重的风险。例如、在使用脂肪来源的基质细胞治疗黄斑变性的情况下、有文献充分记载了视力丧失的报道 (Kuriyan et al., 2017)。此类报告提醒人们、细胞和组织因其使用方式的不同、可能会造成严重伤害。非同源用途的收益风险比将取决于特定的干预措施和特定的用途。为了保护患者免受风险、并确保进行必要的研究、重要的是、在完成精心设计且精心控制的前期临床和临床研究后、监管机构应严格评估非同源用途的安全性和有效性。

## 3.2 细胞加工和生产

在大多数辖区、政府机构对使用细胞产品进行医学治疗都进行了规定、以确保对患者的保护。尽管现在已经批准了一些基于干细胞的临床产品、但是越来越多的新型细胞产品正在针对各种疾病适应症进行测试、并且在其加工、生产和监管审批途径方面提出了新的挑战。鉴于基于干细胞的干预措施的各种潜在应用、本指南强调在进行任何细胞产品的加工和生产时均应经过严格的、专业的和独立的审查和监管、以确保用于患者的细胞安全稳定和具有功能。在人体外生产细胞会增加病原体污染的风险、并且细胞培养的长时间传代有可能积累突变以及增加基因组和表观遗传的不稳定、从而可能导致细胞功能改变或引起恶性肿瘤、尤其是这些在培养过程中生长迅速的细胞。尽管许多国家已经制定了管理培养、遗传改变和将细胞转移到患者体内的法规、但对于诸如基因编辑、新的多能干细胞衍生物和辅助细胞疗法之类的新兴技术产品、仍需完善优化细胞标准操作程序、鉴定方案和放行标准。

鉴于干细胞及其子代细胞具有独特的增殖和再生特性、以及使用这种治疗方式固有的不确定性、基于干细胞的疗法给监管机构带来了独特的挑战、而这在现有法规中是无法预料的。以下建议涉及细胞加工和生产方面的一般注意事项：

### 3.2.1 材料供应源

#### 捐赠者知情同意书

**建议3.2.1.1:** 对于同种异体使用的细胞捐赠、捐赠者需要签署书面的合法有效的知情同意书、其中应包括：在合适条件下潜在研究和治疗用途的条款、意外发现的披露、商业应用的潜力以及针对特定类型的开发的干预措施。

研究人员应确保潜在的捐赠者或其合法授权的代理人充分理解其参与研究的干细胞的特殊方面。有关捐赠者知情同意讨论点的列表、请参阅第2.3.2节和附录3。

根据权限、从人类捐赠者那里最初获取的组织可能需要或不需要在符合良好生产规范 (Good Manufacturing Practice, GMP) 认证的环境下操作、但应始终遵循与人类组织获取有关的监管准则、并保持普通的预防措施、以最大程度地减少污染、感染以及病原体传播的风险。

#### 捐赠者筛查

**3.2.1.2:** 捐赠者和/或为基于同种异体基因干细胞干预措施而建立的细胞库、应根据适用的管理准则、对传染病和其他风险因素进行筛选和/或测试 (见2.4.3)。

以用于基于干细胞的干预为目的而获取人体组织、与用于其他潜在临床目的而获取细胞/组织类似、应遵循相同的政策。然而、除血液外的组织和器官通常分配给有限数量的接受者、而来自同种异体细胞或组织的体细胞或多能性细胞可以潜在地植入大量患者体内、组织捐赠和干细胞获得之间的这一重要区别增加了筛查的重要性。捐献者筛查应包括体格检查、捐献者记录收集和血液检测。这一过程降低了外源因子从供体向接受干细胞产品的患者潜在传播的风险。监管机构如 (FDA; <https://www.fda.gov/>) 和欧洲药品管理局 (EMA; <https://www.ema.europa.eu/>) 发布了关于捐赠者检测和筛查的指导准则。如果对外源因子有高特异性的检测、直接检测捐赠的细胞和组织可以减少筛选这类药物的需要。但是、应与监管机构进行前瞻性讨论、以确保适当地减轻风险。

在某些情况下、可能无法对捐赠者进行筛查。例如、捐赠人类胚胎用于建立hESC细胞系通常发生在获得配子和产生胚胎数年后、这也符合伦理和监管规范。因此、在采集配子时对供体进行筛选是不合适的。在这些情况下、可以对hESC细胞库进行全面的检测、以确保不存在外源因子。但是、因为没有有效的检测方法、仍然存在病原体污染的风险。

### 3.2.2 细胞生产

从干细胞和组织中产生的细胞衍生物被认为是制成品、并受各种法规的约束、以确保其质量（均一性、纯度和效力）和安全性。

#### 产品质量控制

**建议3.2.2.1: 所有试剂和生产过程应遵守质量控制体系 and 标准操作规程、以确保试剂的质量和生产流程的稳定性。如果可能、生产应在GMP条件下进行、或按法规要求进行。但是、在早期临床试验中、可以在某些阶段以适当的方式引入GMP。**

不同的细胞类型、组织来源和制造及使用模式的多样性、要求细胞加工和生产要有个性化的方法。细胞在体外培养过程中的任何时期、都会受到不同于体内的选择性压力。培养中的细胞可能会积累遗传和表观遗传变化、以及分化行为和功能的变化。如何科学地理解细胞培养过程中基因组稳定性以及分析其基因组和表观遗传状态仍需进一步探索。来自FDA和EMA的指导文件、以及其他文件、为细胞产品的生产和质量控制提供了路线图。然而、鉴于未来开发的许多细胞产品会表现为各种全新形式、具有难以预测的行为、科学家必须与监管机构合作、以确保最新的信息可用于监管过程。一个重要的目标是制定通用标准、以便比较细胞的特性、纯度和功能、这对于比较研究和确保剂量-效应关系的可靠性以及毒性机制的评估至关重要。

#### 生产和加工过程的监管

**建议3.2.2.2: 对细胞加工和生产方案的监督和审查应该是严格的、并考虑对细胞的操作、其来源和预期用途、临床试验的性质以及将接触到这些细胞的研究受试者。**

干细胞可以在培养过程中增殖很长一段时间、这种增殖能力具有潜在的风险。当培养时间延长时、细胞可能会发生基因突变、生长和分化成非预期的细胞表型、形成良性或恶性生长、并且无法成熟。必须设计适当的检测、以最大限度地提高干细胞衍生产品的安全性。

许多干细胞产品特性是共同的、包括细胞增殖和分化潜能、来源（自体的、同种异体的）、基因操作的类型（如有）、同源或非同源或异位使用、在受试者体内的残留、以及能否如同预期整合到组织或器官中（与之对应、如封装）。应仔细评估培养成分、表型纯度和未分化前体细胞的残留程度。为了减轻与这些因素相关的风险、应在临床前研究中充分

测试基于干细胞的干预措施的安全性和有效性。鉴于每一种干细胞疗法都是一种独特的产品、对每一种产品的评估应根据细胞产品的特性以及与临床适应症相关的风险/益处进行。

可用于干细胞产品的基因组和表观遗传评估的分析方法正在不断发展。研究人员应该意识到这些方法在预测临床结果方面的局限性。对于超低温贮藏或其他贮藏产品、必须确定短期或长期贮藏对产品功能和稳定性的任何影响。有高风险性的人类或异种材料（例如、人类同种异体和混合源材料或异种试剂、如胎牛血清）应进行严格的安全性和质量测试。

#### 细胞培养或保存中所用的组分

**建议3.2.2.3: 细胞的培养或保存应尽可能使用人体或化学成分明确的组分。**

细胞在移植前、可能在培养过程中扩增、也可能暴露于异种材料。非人类动物来源的组分存在传播病原体或带来其他生物材料的风险、并且其在组分和生物活性方面差异很大。因此、当使用异种材料时、病毒和其他传染因子的传播风险相对更大。研究人员可以通过从合理评估后无已知病原体的地区适当地采购异种试剂来减轻这种风险。如果异种成分不能合理去除、研究人员应证明缺乏可行的替代品、并在风险/益处评价后记录使用动物源成分的有利性。在制造过程中使用去除或减少病原体（如病毒灭活）或测试细胞系（如CHO细胞系）的步骤生产的试剂、可以被用来减轻这些风险。此外、细胞的外源试剂测试应包括对适当的异种病原体的测试；这些要求是在FDA、EMA和其他监管机构发布的指导文件中规定的。认真遵守法规、跟踪细胞和试剂、并制定降低风险的计划、对于临床转化和采用基于细胞的疗法至关重要。

**建议3.2.2.4: 生产用于干细胞治疗的所有试剂应具有最高质量。**

为了确保干细胞产品的安全性、生产中使用的试剂和原材料应尽可能按照GMP进行生产。需要注意的是、虽然按照GMP生产确保了产品的一致性和纯度、但并不一定能保证不存在外源制剂。因此、应进行风险缓解评估和外源制剂检测计划、以处理与生产中使用的所有试剂相关的风险。

在某些情况下、GMP级试剂可能无法使用。在这些情况下、建议使用符合药典要求的试剂（如USP、英国药典）、并使用最高水平的控制来生产。如果对未按GMP生产的试剂是否具有足够高的质量用于人体存在疑问、也有必要向监管机构澄清试剂和原材料是否合适。针对这些最终将用于

生产治疗产品的试剂、必须保留用于分离、扩增和操作干细胞的每一种试剂的批号、分析证书和原产地证书等文件。

#### 放行标准

**建议3.2.2.5：在监管审查过程中，应制定工艺和放行规范的标准。培养产生的基因变异可能是一个重大的风险，应该成为经过大量体外扩增的干细胞产品的工艺和/或最终产品测试的一部分。**

多能干细胞衍生产品的基因组和表观遗传稳定性值得仔细研究。在生产过程中，重要的是检测细胞遗传学异常，以及方案评审过程中定义的其他基因组和表观遗传参数。任何此类检测的局限性都将根据任何特定病例的风险/益处和患者人数进行评估和权衡。

**建议3.2.2.6：细胞的放行标准应该包括尽可能使用最灵敏的检测方法对非目标细胞的评估。**

基于干细胞的干预措施，其放行标准应使用合格或经过验证的检测方法，以评估产品的特性、纯度、无菌性、活性和效力。因为干细胞产品可能由不同种类的细胞组成，所以包括检测和量化负责产品生物活性的目标细胞以及其他“非目标”细胞群体的分析显得尤为重要。

非目标细胞可能是不同谱系的细胞、同一谱系的细胞、部分分化的细胞或未分化的干细胞等。对于多能干细胞衍生产品，人们担心产品中可能残留未分化的多能干细胞。鉴于多能干细胞的特性及其先天形成畸胎瘤的能力，基于干细胞的干预措施的潜在致瘤性受到特别关注。因此，开发灵敏的分析方法来检测最终产品中的未分化多能干细胞是至关重要的，特别是在输送大剂量细胞时。此外，这些检测的灵敏度应该记录在监管提交的文件中。有些技术（如流式细胞仪分析）可能适用于数百万个细胞的剂量，但对于 $10^8$ - $10^9$ 个细胞的剂量，可能需要开发更灵敏的分析方法。

总而言之，所有基于干细胞的干预措施都应该尽可能完整地定义其组成成分，包括最终细胞产品中治疗性（靶向）细胞的最低比例，以及尽可能减少能够引起主要副作用（包括肿瘤形成）的细胞。

## 3.3 临床前研究

临床前研究的目的：(a) 提供产品的安全性证据；(b) 建立治疗有效性的原理证明。国际研究伦理准则，比如《赫尔辛基宣言》（1964年）和《纽伦堡法规》（1949年），强烈鼓励临床试验前先进行动物研究。在开始人类干细胞治疗临床研究前，研究人员应提供强有力的证据，证明在适当的体外和/或动物模型中是安全的、且具有临床应用潜力。这些临床前研究必须有严谨的设计，并在开展临床试验前受到法规监管和独立评估。这有助于确保临床试验符合科学、医学和伦理学的要求。

基于细胞的疗法对应临床前研究是一个独特的挑战。在某些情况下，同源细胞在相同物种中不能获得。免疫抑制动物模型虽然有用，但是却让人无法了解免疫系统在所移植细胞中所起的作用。更常见的是，它们可能不具备与人类相对应细胞的完全相同的生物学特性。细胞移植在体内的反应是非常复杂的，并且在移植后可能通过某种无法预测的方式发生改变，因此，将用于动物模型的细胞疗法应用到人类身上，这比小分子治疗产品更具挑战性。

### 3.3.1 一般考虑事项

#### 动物合理使用

**建议3.3.1.1：利用动物开展基于干细胞干预的临床前研究应该严格遵循3R原则：减少 (Reduce) 数量；优化 (Refine) 操作方案；并尽可能地用体外或非动物实验平台代替 (Replace) 动物。**

需要指出的是，如果需要做重复实验，或者为了获得相应的统计学功效，此建议同样适用（请参阅：[www.nc3rs.org.uk](http://www.nc3rs.org.uk)）。事实上，为了确保动物实验可以支持有力的结论，以上所述均为关键步骤。此建议不应该被解读成是在暗示体外或者非动物实验平台足够支持临床研究。对于大多数干细胞治疗，安全性评价应开展体内实验。不过，类器官体系的最新进展表明，在某些情况下，体外有效性评价可能是可行的。

## 临床前研究目标

**建议3.3.1.2：在临床前研究中、早期研究应该把安全性和有效性放在优先位置。这些临床前研究可以包括体外和体内建模。**

临床前有效性研究有助于为推动人体试验提供科学依据。遇到下列情况我们需要严格的实验设计和报告标准：侵入性递送方法；或者细胞产品带来更大的风险和不确定性。然而、对科学资源的谨慎使用意味着、即使风险适度、研究也应该依赖于可靠而科学的预期疗效证据。

基于干细胞的产品开发通常包括一个优化制造工艺的工艺开发阶段。这可能包括工艺中研究级试剂和GMP级试剂的替换、以及异种来源物质的去除。因为这些变更会影响终产品的细胞组成和生物活性、所以如果可行、临床前研究使用的干细胞产品、应该是用于未来临床应用的工艺制造的、这十分重要。

## 研究有效性

**建议3.3.1.3：检测安全性和有效性的所有临床前研究均应以相应的方式设计、以支持具有临床应用前景的严谨、详细、公正的措施。特别是、设计用于预示试验启动的各项研究应具有较高的内部效度、这些研究应能体现所要建模的临床方案、同时这些研究应被重复。**

临床前试验面临许多偏差和复杂因素、包括选择偏差。数十年来、为了尽量减少偏差和复杂造成的影响、临床研究人员已经找到一些方法、比如随机分配、盲法结果评估或检验效能计算。为支持试验而进行的临床前研究也应该同样严谨。为了设计相应的临床前研究来支持试验、许多团队已经制定出明确的标准 (Fisher等、2009; Henderson等、2013; Landis等、2012; Kimmelman等、2014)。关键设计原则包括：

- a. 研究人员应该确保足够的统计功效、使用相应的对照、随机法、盲法、从而减少偏差和随机变化、并在适当情况下、建立一个剂量-反应关系。
- b. 关键性的或决定性的安全性和有效性研究应采用前瞻性方案进行、并应有独立的质量监督。
- c. 研究人员和申办方应确保临床前研究能够模拟临床试验环境。研究人员应在研究开始时对疾病表型进行鉴定、选择与人类疾病最为匹配的动物模型、使用与临床结果最为匹配的结果测量、并提供支持疗效机制的证据。

- d. 研究人员和申办方应该有一个独立的实验环境、通过重复实验、证明动物实验确实是有效的。
- e. 研究人员和申办方应提前说明并报告研究是探索性的 (即建立假说或者证明一个科学问题) 还是已经被证实的 (即已有初步疗效和操作步骤)。临床前研究人员只有在经过验证性研究后才能宣称可进行临床应用。

## 性别作为生物变量

**建议3.3.1.4：除有科学合理的理由外、临床前研究应开展雌性和雄性动物的安全性和有效性评价。**

由于染色体组成和性腺激素的作用、雌性和雄性对药物治疗及发病率的反应可能不同、这反映了不同的潜在信号通路和作用机制。因此、将雌性和雄性动物都纳入临床前安全性和有效性研究尤其重要。尤其重要的是将雌性和雄性都纳入长期安全性研究、这通常是许多资助和监管机构的强制性要求。体外模型也应尽可能源自雌性和雄性细胞。

## 3.3.2 安全性研究

人源细胞应该根据章节3.2细胞的生产和加工中描述的条件进行生产。根据特定地区的法律和法规、应使用良好的实验室规范 (Good Laboratory Practice, GLPs) 进行生物分布和毒性研究。建议由第三方、比如合同研究组织 (Contract Research Organization, CRO)、进行这些研究。

### 细胞鉴定

**建议3.3.2.1：用于临床试验的细胞必须首先在体外研究中严格分析其潜在毒性、即在动物身上进行可能的临床条件和组织生理特性检测。**

除了在造血系统、复层上皮系统和各种基质细胞系统之外、干细胞或其衍生物输注或移植相关毒性的临床经验非常少。除了已知的和可以预期的风险外 (例如、急性输注毒性、免疫反应和肿瘤发生)、只能凭借经验发现干细胞治疗带来的风险。由于非人类动物模型可能无法复制全部干细胞治疗相关的人体毒性、因此临床前分析时必须格外小心。本节将详细讲述干细胞或其衍生细胞特有的毒性。

## 致瘤性研究

**建议3.3.2.2: 任何干细胞产品都必须进行严格的致瘤性风险评估、特别是那些在培养过程中经过广泛操作过的细胞、经过基因改造的细胞、或多能细胞。**

评估致瘤性是确定干细胞产品安全性的关键部分。这些研究具有挑战性、因为它们通常需要在异种模型中评估人源细胞产物。此外、这些研究通常包括数月甚至数年的长期时间点。因此、免疫功能不全动物、通常为啮齿类动物、往往是首选的动物模型。

所有干细胞产品都应进行致瘤性评价、请参见建议3.2.2.5。长期的动物研究是必要的、证明终产品中残留的未分化细胞不会导致肿瘤。

显而易见、致瘤性评估动物模型因下列原因而变得复杂：植入技术、供试品成分（未分化细胞与细胞产品的比率）、各种其他参数。由于上述复杂性、更多的体外研究有助于致瘤性研究、包括检测增殖速率、观察快速分裂亚克隆是否具有生长优势、以及检测致癌基因的表达或抑癌基因的失活。然而、尽管这些检测可作为体内研究扩展、但不能替代体内研究。

在这些研究中、用于评价背景肿瘤发生的致瘤性阳性对照和阴性对照应平行进行、以验证结果。具体而言、这可以说明植入部位和其他递送参数是否允许肿瘤形成、从而可以解释阴性结果。在这些研究中、如果可行的话、将细胞产品递送至预期的临床部位非常重要。此外、临床剂量评估也很重要。在大量细胞的人体剂量情况下、这可能非常具有挑战性、与监管机构合作以确保拟定的研究设计是适当的、这至关重要。例如、如果无法按人体剂量对免疫功能低下的动物进行输注、可通过治疗产品的最大可行动物剂量中掺入人体剂量中可能存在的最大未分化细胞数量（基于临床剂量中检测未分化细胞的检测灵敏度）、评估产品中残留未分化细胞的风险。

在开始确定的临床前研究和临床试验之前、应由监管机构审查和批准致瘤性风险评估方案。有关可用于基因组编辑干预的特定技术的其他指南、请参阅附录5。

## 生物分布研究

**建议3.3.2.3: 对于所有干细胞产品、不管是局部注射还是全身注射、研究人员都应该进行详细而灵敏的细胞生物分布研究。**

因为细胞有在体内持续存在或者增殖的潜能、因此研究者必须设法了解这些细胞在全身的分布、组织滞留、增殖和分化的情况。利用更加灵敏的技术对移植细胞群的归巢、驻留和随后的迁移进行成像和监测、详尽的生物分布

研究、对解释有效性和不良事件是必要的。这些研究应尽可能使用预期的临床给药途径和给药部位递送细胞产品。

建议后期组织学分析或者器官保存以备类似分析。根据一些国家的法律法规、生物分布和毒性研究应尽可能在GLPs认证的动物设施中进行。

细胞移植的不同途径、局部或全身、同源或非同源/异位、会导致不同的不良事件。例如、局部移植到像心脏或者大脑这样的器官里、可能发生危致命的不良事件、这与移植本身或移植细胞导致的重要结构破坏有关。还有一些特殊的例子、比如将细胞注射到与其来源组织不同的解剖位点时（比如、异位使用）、必须小心评估局部的、解剖学特定的和全身性毒性的可能性。

## 辅助治疗组分

**建议3.3.2.4: 在启动高风险临床试验或临床研究之前、研究人员应该先确保涉及的辅助材料和治疗手段是安全的、比如仪器设备或者手术方法等。**

细胞治疗往往会涉及到细胞以外的一些材料、比如生物材料、组织工程支架和仪器设备；同时也会涉及到一些共同干预、比如手术、组织获取步骤和免疫抑制。细胞产品或递送装置中的附加部分可以与干细胞产品相互作用。在这些情况下、安全性和有效性研究应包括对最终复合产品的评估。干细胞治疗研究中的许多受试者正在使用免疫抑制剂或者疾病治疗药物、这些也可与植入的细胞相互作用。安全性和有效性研究应包括体外或体内评估细胞产物与这类药物之间可能的相互作用。

## 长期安全性研究

**建议3.3.2.5: 研究人员应采取应对措施应对临床前研究中的长期风险。**

鉴于移植细胞长期存活的可能性、以及有些细胞治疗的不可逆性、鼓励在动物模型中评估细胞移植的长期影响。

## 基因改造和基因编辑技术在干细胞产品中的应用

**建议3.3.2.6: 研究人员应全面研究对引入基因改变的类型、程度和基因组分布、以及短长期它们对改造后细胞基因组和生物学特性的潜在不利影响。**

基因改造和基因编辑技术可与干细胞疗法结合、或在体内直接作用于组织原位细胞、实现多种治疗目的。

基因替代疗法已经在临床试验中取得了实质性进展和进步、无论造血干细胞、淋巴细胞或表皮干细胞的半体内 (ex vivo) 治疗、还是肝脏、视网膜或中枢神经系统的体内靶向治疗、越来越多的疗法获批上市。尽管有不断的进步、且早期临床试验显示安全性和一定的有效性、至少对于半体内治疗策略而言、靶向基因组编辑策略仍处于临床开发的早期阶段。

鉴于许多类型干细胞的长期维持、扩增和广泛克隆形成的可能性、以及通过整合基因转移或基因组编辑引入的、包括靶向/脱靶 (on-/off-target) 效应导致任何基因改变的不可逆性、以及短长期内对改造后细胞基因组和生物学特性的潜在不利影响。这在基因组编辑后尤为重要、因为涉及到DNA双链断裂。对改造细胞的分析应包括对错误的靶向/脱靶效应的评估、及这些是否构成任何风险。在可能且科学可行的情况下、此类试验应包括细胞移植至合适的异种宿主中进行长期观察。

### 应用干细胞研究病毒学的前景

**建议3.3.2.7: 研究人员、申办方和监管机构应该充分挖掘干细胞体系的潜能、提高临床前毒理学研究的预测价值。**

干细胞科学在细胞体系或者人造器官的试验毒理学方面具有前景、它们比动物模型能更真实地模拟人体生理学。尽管这些方法不能完全替代动物试验、但在降低安全评价中的动物负担和提高临床前安全性研究的预测准确性方面具有巨大的价值。

### 3.3.3 有效性研究

鉴于干细胞治疗的治疗目标、临床前研究应针对待研究的临床症状和组织生理学、在相关动物模型中证明治疗的有效性。利用疾病或健康动物模型或者人类组织分离和/或培养的细胞进行机制研究是非常关键的、可以确定细胞治疗的生物学特性。然而、完全弄清楚干细胞治疗后的生物学机制并非是启动试验的先决条件、尤其当试验涉及严重和无法医治的疾病、而且有效性和安全性已在相关动物模型或相同细胞源的人体研究中获得证实。此外、在极少数情况下、适当的动物模型可能不存在。在这些情况下、体外研究可用于支持潜在有效性的基本原理。

#### 启动试验的有效性证据

**建议3.3.3.1: 试验应该基于精心设计研究中令人信服的、可证明预期临床功效的临床前有效性证据。除非有证据证**

**明使用类似产品治疗类似人类疾病的有效性、或者无法构建合适的或预测性的动物模型、否则应该使用适合的临床症状和组织生理学的动物模型。**

因为细胞治疗有独特的药理学特征、在动物模型中进行严格的临床前评价对干细胞治疗尤为重要。在临床试验前、临床前研究证据应该提供以下内容:

- 作用机制。临床前研究应确立证据、将动物模型中的细胞治疗效果与病理生理过程联系起来。这些研究确定了移植细胞的定位、并提供了预测定位与拟定作用机制相关的证据。
- 细胞治疗应用的最优化条件 (如: 剂量、共同干预和递送)。
- 在与预期试验相似的条件、应用合适的动物系统时减轻疾病或损伤的能力 (参照章节3.3.1.3研究有效性的设计原则)。
- 具有临床意义的疾病缓解或损伤控制的程度及持久度。

如果一个产品非常类似于已存在的且在人体中检测过的产品、试验证据可能可以减少对于临床前证据的需求。

#### 动物研究

**建议3.3.3.2: 应选择适当的动物模型、评估干细胞治疗的有效性和安全性。安全性评价应包括对植入细胞的递送操作或外科技术的评估。**

免疫缺陷的、或改造后具有人体免疫系统的啮齿类动物可以有效评估人类细胞移植效果、体内植入、分化细胞稳定性和癌症风险。许多疾病小动物模型尽管有很大的局限性、但是可以如实再现人类疾病的某些方面。小动物研究也应尝试把大动物研究及随后的试验所需的细胞数量和效能联系起来。

因为大动物通常在基因上是远交的、生活在更为多样的环境中、并且解剖上具有相似性、所以大动物可能更好地模拟人类的生理特性。大动物可以检测试验中所用的共同干预 (例如、辅助的免疫抑制药物治疗)、采用方法以及手术器械与细胞产品的相容性。它们对于很多问题的评估很重要、如生产放大、可能影响治疗效果的解剖因素 (例如、承重模型中的骨、软骨或者肌腱)。涉及风险的或新方法的试验通常应得到来自大型动物模型的证据的支持、这些模型可以更好地再现人类疾病和人体解剖结构 (例如心肌细胞移植)。

对非人灵长类进行侵入性研究的必要性应根据具体情况进行评估、只有在如下情况下开展：预期临床试验存在高风险、并且预期非人灵长类可以提供其它动物模型无法得到的细胞治疗信息。所有涉及到非人灵长类的研究都必须接受在其护理和独特环境需求方面均具有专业知识的有资质的兽医人员的严密监督。同时、试验设计应当严谨、使得痛苦最小化和研究价值最大化、并报告完整的结果。

### 3.3.4 透明度和发表

**建议3.3.4.1：申办方、研究人员和临床研究者应该完整地发表临床前研究、且这些发表的信息应该让独立观察者能够理解与支持所得结论的证据。**

临床前研究的发表为多方位提供服务。它可以使临床研究项目得到同行之间的评议、优化试验中的风险/收益比、宣传研究发现以示对动物和试剂使用的尊重、对临床试验结果有更精细的解释、使得临床前模型和测试的评估成为可能、因此让企业的研究更加有效。然而、许多研究表明临床前结果发表模式存在偏向性 (Sena等、2010; Tsilidis等、2013)。临床前研究——至少那些旨在确立推进开发计划的假说的研究——应该完整地报告、不论它们是确定的或者不确定的、或者对当时测试的假设尚无定论。本指南承认、发表则可能揭露商业敏感信息、因此可以有适当的延迟、以此来对知识产权进行相应的保护。然而、支持一个临床试验的临床前研究应该在第一次报道这个试验前进行发表。动物研究的发表也应该遵循公认的原则、例如ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments, 动物研究: 体内试验报告) 标准、一些顶尖的生物医学杂志也支持这一观点 (Percie du Sert等、2010)。

## 3.4 临床研究

在任何一项临床研究中、受试者的权益和合理使用都应受到保护、其中包括涉及基于干细胞的干预措施和新型生殖技术的临床研究。临床研究设计应着眼于系统获得科学严谨的信息和结论、用于指导患者、临床医生、临床研究者、申办方和政策制定者做出重要决策。

申办方、研究者、主管单位和监管机构都应确保临床试验符合伦理准则。此外、广大相关领域研究团队的成员有责任鼓励开展的研究行为符合伦理要求。所有基于干细胞干预措施的临床研究和临床试验都必须遵循国际公认的临床研究伦理设计、临床试验开展及受试者保护指导原则 (包括美国卫生、教育与福利部、1979年; 欧洲议会和欧盟

理事会、2001年; 世界医学协会、1964年; 国际医学科学组织理事会、2016年)。关键要求包括有充分的临床前研究数据、严格研究设计从而使风险最小化、独立的监管和同行评议、公平的受试者选择、知情同意、研究受试者的监察、研究实施的审核以及临床试验的注册和报告。必要时、还包括相关患者/携带者群体的参与。

一些干预措施和条件对标准试验的设计提出了挑战。尽管如此、所进行的研究应同样包括预先规定的方案、对科学价值和伦理的独立审查以及报告计划。新型辅助生殖技术的转化研究应合理结合特定的监管程序 (见2.1) 和受试者审查。

本节以下内容涉及临床试验以及新型医疗途径和观察性研究。

### 3.4.1 监管

监管的重要目的是保证研究的安全性、保护受试者权益、确保研究具有科学和医学价值、并保证临床研究的设计和实施方案的合理性。最终产生可信的数据、以促进对科学和医学的认识。

#### 预审查

**建议3.4.1.1：所有涉及基于干细胞干预措施的临床研究都必须接受独立的人类受试者研究审查委员会的预审、批准和持续监管。**

无论资金来源如何、对于有人类受试者参与的临床研究、独立的预审查和监管对于保障伦理至关重要。充分的审查能将利益冲突 (经济或非经济方面) 可能导致的试验结果偏差最小化、并最大限度地根据受试者权益来调整试验目标、并促进有效的知情同意。

其他组织也可以对临床研究实施独立的评估、包括出资机构、同行评议、特定的监管程序 (见2.1)、监管机构以及数据和安全监督委员会。尤为重要的是、这些机构都应具备科学、医学和伦理方面的专业性、能够执行必要的审查和监督工作。发起干细胞临床研究的研究者还必须遵循并符合国家及地方的监管法规和审批程序。



### 临床研究的专业审查

**建议3.4.1.2:** 对于干细胞临床研究的审查过程应确保协议审查是由具备评估能力的专家从以下方面进行审查: (a) 支持开展临床试验的体外和体内临床前研究结果 (b) 临床试验设计、包括预设终点分析的适当性、统计方法以及涉及受试者保护的疾病特异性问题。

同行评议、机构审查委员会/伦理委员会也应当对拟定干细胞研究是否会带来重要的新理论知识或健康水平的提高做出判断。在审查程序中、将新的干细胞治疗效果与已建立的治疗模式进行对比是必要的。在可行的情况下、应对支持干细胞干预的证据进行系统性审查、包括审查和已存在的针对同种疾病其他治疗方法的效用对比、从而告知同行评议情况。如果没有相关文献、而只能根据专家意见做出决定时、则应在特定试验的相关审查意见中明确说明。

### 3.4.2 临床研究实施的标准

#### 风险-收益分析

**建议3.4.2.1:** 应鉴别并使风险最小化、识别未知风险、并估计受试者的潜在获益和科学价值。主办单位应根据来自临床前研究和已发表文献的证据、从可能的风险和获益方面证明研究使用受试者的合理性。

应该采用有效的设计、将风险最小化、其中包括使用最小数量的受试者来正确回答当前的科学问题。许可前阶段的合格标准应设计为最小化风险、并将可能造成风险增加或对风险/获益比产生影响的潜在并发症列入考虑范围。在不造成受试者额外负担的前提下、进行相关研究、以确保尽可能多地获得关于研究方法的安全性和有效性的信息。

#### 证据的系统评估

**建议3.4.2.2:** 临床试验的启动应该对支持干预措施的证据以及疾病目前的治疗存在未满足的需求进行系统性评估。

应对现有的科学证据进行系统的审查、以决定是否继续进行既定的研究工作。该审查至少应当包括系统性的对已发表的和可获得的未发表的动物体系干预实验研究内容的综合评估。早期临床试验的系统评估将主要涉及基础研究和临床前研究的综合考虑、而对于后期研究、系统审查应包括临床相关证据。此外、还应通过获取和综合考虑涉及类似干预策略的测试以及现行护理标准进行系统审查。试验手册应毫无偏见地对系统审查中收集到的信息进行总结。

### 试验目的

**建议3.4.2.3:** 基于干细胞的干预措施必须旨在最终临床上达到或超过已有治疗手段、或能满足特定治疗需求。要具备临床竞争力、需要基于合理证据证明现有治疗方法不是最佳的且可能造成负面负担、而基于干细胞的干预被证明是安全有效的。

开展新型干细胞干预的理由是该干预能够发挥更好的作用或与现有治疗一样但具有更低的发病率和更佳的成本效益分析。如果患者已经有了被广泛应用的有效治疗方法、并且该方法已被证明有良好的临床效果和较高的成本效益、那么仅能对疾病进行治疗是不足以进行临床试验的。只有在对特定医疗/手术条件下的最终比较优势有充分论证时、临床试验才应继续进行。

### 受试者选择

**建议3.4.2.4:** 参与干细胞临床研究的个体应从能够在本研究中受益的人群中招募。在没有合理科学依据的情况下、不得剥夺任何个人或群体参与干细胞临床研究的机会。除非存在科学上的不合理、否则试验应尽可能按合适比例在不同性别以及各种族成员中选择受试者。

为患者提供精心设计的临床试验和有效的干细胞疗法、不应考虑他们的经济条件、保险责任范围或支付能力。在干细胞临床试验中、申办方和主要研究者应尽力确保资金充足、以防符合试验条件的人因无力支付费用而无法登记受试。

在不会对决策能力产生不利影响的情况下、临床研究一般应招募有知情同意决定能力的人、而非无决策能力者。如果儿童是唯一可能从试验干预中受益的患者、则可能会在儿童身上进行首次人体试验。在开展后期试验或上市批准后试验时、研究者应对试验进行计划、设计、分析和报告、研究分析疗效反应与年龄、性别或自选种族之间的关系。

### 知情同意

**建议3.4.2.5:** 必须从受试者或其合法授权代表处获得知情同意。如果在研究过程中、研究干预的风险或获益发生了实质性改变、或者出现了替代性的治疗方法、则必须重新获得受试者的同意。

符合语言文化的适当的咨询和自愿知情同意是临床研究伦理规范和受试者保护的必要组成部分。受试者应明确是自愿参与、并且应该得到保证、即使决定不参与临床研究

也可以继续接受目前的临床治疗。此外、知情同意讨论中应强调一旦接受了干细胞干预就无法被移除。受试者在任何时候都有撤回同意随访的权利、且不受任何惩罚。受试者应该被告知、参与干细胞干预研究可能妨碍他们接受其他治疗或参与未来其他的临床研究。以下讨论了早期试验中特殊的知情同意情况。

**建议3.4.2.6: 当研究受试者缺乏提供有效知情同意的能力、同时没有其他合适选择时、除非治疗获益的预期超过干预的风险、研究过程的风险应限于最小值。合法授权代表或替代决策者应帮助患者做出符合利益的决定。**

干细胞临床试验受试者可能涉及如儿童或晚期神经系统疾病患者、他们可能缺乏提供知情同意所需的知识和理解决策的能力、无法自行做出决策保护自己的利益、因此需要提供额外的保护以规避研究风险。当潜在的研究受试者缺乏决策能力时、大多数国家的法律体系会为哪些合法授权代表或替代决策者应该介入提供指导。这项建议适用于缺乏治疗依据产生的风险、例如、测试生物分布的组织活检、手术对照或者停止标准治疗以监测停药期间的反应。当受试者缺乏提供有效知情同意的能力时、这些程序不应超过最低风险。另外、在此情况下、即使无法获得知情同意、也应尽可能获得受试者的同意。由于最低风险的定义因法域的不同而异、研究人员应遵守当地人体受试者审查委员会制定的政策。获得特殊人群和儿童知情同意的问题并不是干细胞研究所独有的。因此、针对儿童和其他缺乏提供有效知情同意能力者的研究应遵守公认的伦理和法律标准进行。

#### 受试者知情同意能力的评估

**建议3.4.2.7: 对于患有影响认知的疾病或其他情况的潜在成年受试者、在取得他们的知情同意之前、应正式评估其知情同意的能力。**

涉及干细胞的具有潜力的先进生物医学技术中、不应排除具有缺乏决策能力或治疗有可能对其决策能力产生不利影响的受试者。与此同时、缺乏该能力的患者应被视为易受伤害群体。只有在正式评估该受试者知情同意能力之后、才能得出个人缺乏决策能力的结论。当受试者被认定为缺乏决策能力时、根据法律及遵循既定的伦理准则、则应采取让有资格并有能力做出替代研究判断的合法授权代表参与。另见建议3.4.2.6。

#### 隐私权

**建议3.4.2.8: 研究团队必须保护受试者的隐私权。**

在许多临床场合下、隐私权保护是非常重要的。并且、在医疗保健和临床研究中、保密是长期的专业义务和法律责任。鉴于很多基于干细胞干预的试验易成为焦点、对于研究团队而言、采取措施保护研究受试者的隐私权尤为重要。在任何临床试验中、研究数据都应以安全的方式进行维护、并且仅限研究人员、监管机构和拥有合法权利并接受过隐私权数据管理培训的机构访问审查。

#### 患者申办和付费参与试验

**建议3.4.2.9: 患者申办和付费参与试验、对确保科学价值、公正性和优先权以及公平地选择研究受试者构成了挑战。因此、只有当有适用的国家法规允许、并且由严格的独立审查机构(例如机构审核委员会)批准和监管、才允许向参加临床试验的个人收取费用。**

通常、不应向研究受试者收取使用研究产品或参加临床研究的费用。责任机构如机构审查委员会和国家监管机构、应严格审查此规则的例外情况。付费参与试验的审查程序应确保符合本指南中的基本原则、包括相关实施研究的企/事业单位的诚信、研究透明度和患者利益问题。该审查过程应涵盖研究参与者应支付的所有费用、并确定是否有向参加临床试验的受试者收取费用的可靠依据。对于需要获得国家监管机构授权或批准的研究、应告知此类监管机构将向研究受试者收取费用。然后、监管机构必须确定向研究受试者收取的所有费用是否符合伦理、法律和科学原则。这些由患者赞助和付费参与研究的潜在责任应通过专门方案来管理、专门方案要考虑采用独立专家审核开展此类研究的科学依据、优先级和研究设计。尽管患者人群的投入可以很大程度加快研究进程、但独立监管对于确保能负责任地开展研究及报告研究结果至关重要。监管机构、例如机构审查委员会和研究伦理委员会、必须从伦理、科学和法律等方面审核需要付费参与的研究、以确保其符合相关的法规、研究伦理规范和现行标准。

对资助临床研究抱有兴趣的患者组织和团队可能会有强烈的研究导向、同时具有仔细评估与设计和进行临床试验有关的伦理、法律和科学问题所需的能力。然而寻求试验准入的个体患者、可能没有足够的资源或背景、来评估在临床研究中向使用研究产品的研究受试者收取费用的伦理和科学意义。因此、付费的患者、无论其意图如何、都可能会给研究带来压力、比如导致研究缺乏合理性、设计不当、或模糊治疗与研究之间的界线、并增加对治疗的错觉和误解、从而破坏有意义的知情同意。付费参与研究也会带来选择偏见问题、只有那些有权使用资源的人才能参加试验、另外还有治疗或对照组参与偏见问题。

患者赞助试验为患者个人和群体提供了直接参与研究过程的机会、并为公众和行业赞助者不愿承担的工作提供资金。但是、他们带来的严峻的伦理和政策挑战急需被解决。患者赞助商可能要求研究设计排除对促进科学有效性和患者福利至关重要的因素、比如随机化的对照组和合格标准。患者赞助商可能缺乏从科学存疑方案中分辨出有价值方案的专业知识。此外、对于成功的试验而言也会有知识产权归属的困扰。最后、他们还可能将具有前景的研究受试者从精心设计且有潜力获得具有价值的安全和有效数据的研究中转移到方法学严重缺陷的试验中。

付费参与研究也提出了伦理道德问题、并不局限于期望参与此类试验的研究受试者。付费参与的研究可能导致正在进行通过更传统的同行评议机制获得支持研究工作的研究团队被拉拢、这会使得缺乏资金制定研究日程的患者处于不公平的地位。此外、患者申办的试验同样可能会从更有前景的研究活动中转移资源、比如研究人员。

最后、因为患者直接与提供试验参与的人员进行交易、直接支付费用支持了一种商业模式、在这种模式下、患者可能因接受未经证实且无效的干细胞干预进行付费、并承受着从“出售”这一治疗方案的人那里接受治疗所带来的压力。

### 3.4.3 研究结果的透明度和报告

#### 登记

**建议3.4.3.1: 所有试验应预先在公共数据库中登记。**

登记为干细胞干预措施提供了透明度、以便患者、监管机构和科学界进行监督、并将其纳入未来的工作中、从而将临床试验的风险降至最低、并使收益最大化。登记还促进了科学研究的完整性、例如确保科学家在研究开始后不会改变主要目的、或采取其他可能损害研究数据质量的措施。此外、登记还使部分无法了解临床试验的患者获得参与机会。然而、将试验列入公共数据库并不一定意味着该试验已由监管机构审查或符合相关准则。潜在患者或其代表应在登记前确认试验的真实性。

#### 不良事件报告

**建议3.4.3.2: 研究者应报告试验中的不良事件、包括其严重程度及与试验干预措施的潜在因果关系。**

了解干细胞干预措施的安全范围对有效的临床转化是非常重要的。安全信息的及时分析对减少基于干细胞干预措施的不确定性也至关重要。然而、许多新疗法的相关研究报告缺少不良事件的相关报道 (Saini等人, 2014)。研究人员

应报告与细胞、流程以及所有干预相关的其他方面的不良事件。国家监管机构大多数都要求报告此类事件、因此在干细胞试验的各个试验阶段都应切实落实。

#### 结果发表

**建议3.4.3.3: 研究人员应及时发布研究结果、包括阳性、阴性或不确定性的结果。研究成果应按照国家报告指南的规定全文发表、包括在公共数据库中登记。**

无论研究药物是进一步转化还是放弃、都强烈鼓励公布所有的分析数据和结果、以促进基于干细胞疗法临床转化的透明度、并且有利于基于临床有效且具有竞争力的干细胞疗法开发。同时可防止将来临床试验中的个体遭受不必要的风险、并尊重受试者的贡献 (Fung等人2017)。因此、报告必须及时、准确、同时对那些预计干细胞药物能在体内长期存在的疗法应当进行长期随访的报告。本指南鼓励发布无付费壁垒的数据。只要确保为研究受试者提供隐私权保护、研究人员应考虑分享受试者个体的数据。美国医学研究所报告提供了共享临床试验数据的准则 (医学研究所, 2015年)。研究人员、申办方和其他研究者也应该遵守这些准则。更多信息也可以从由ISSCR支持的AllTrials计划中获得 (<https://www.alltrials.net>)。

如果某个项目可以根据国际公认的原则进行报道、则应采取这一形式。例如、研究人员应根据CONSORT声明的建议报告所有随机试验 (报告试验统一标准; <http://www.consort-statement.org/>)。期刊编辑应允许发表尚无定论和不确定性的研究结果。另请参见第4节、传播。出版物也应在临床试验的数据库中登记、以方便获得试验结果。

### 3.4.4 早期临床试验需要特别考虑的问题

早期阶段的试验为第一次评估人类干细胞干预方法安全性和有效性提供了机会。它们也代表了人类第一次接触到未经证实的治疗。在首次人体试验开始前、所有临床前研究结果、包括阴性和中性研究、都应该被考虑进去。由于干细胞干预的早期研究具有高度的不确定性、研究者、申办方和审查人员对临床前结果是否足以支持启动临床试验的观点可能大相径庭。

#### 早期试验中的知情同意

**建议3.4.4.1: 任何预许可阶段的知情同意程序、尤其是干细胞干预的早期临床试验、都应该致力于消除潜在研究受试者对获益的高估和治疗误解。**

以基于干细胞干预的早期临床试验可能会招募那些已用尽标准治疗方案的受试者。在一些情况下,受试者可能刚刚经历过改变其生活的医疗事件,比如脊髓损伤。这些受试者可能倾向于高估这种实验性干预的获益可能性或程度(“治疗性错误估计”)。受试者可能会进一步认为研究程序具有治疗益处(“治疗性误解”)。“治疗性错误估计”和“治疗性误解”都可能导致受试者不能充分地权衡参与研究的风险(包括健康、社会、后勤和经济风险)。两者都可能源于传统媒体和新媒体/社交媒体对干细胞研究过于乐观的报道。因此,研究者应采取治疗均衡的立场,既意识到媒体/公众对其领域的陈述,又要尽力确保知情同意在这种情况下有效(Benjamin等人,2015年)。可考的方法包括:

- 开展广泛的知情同意讨论,并邀请独立于研究团队的成员参与其中。
- 向受试者解释,早期研究中取得明显疗效的情况是非常罕见的,并且考虑到过去没有在人体尝试过这种干预,可能存在未知的副作用。
- 解决公众对该领域的误解和错误估计。
- 在接受潜在受试者的知情同意之前,让他们阅读和理解相关数据,并找机会提出相关问题,以测试他们对风险和获益的认识。
- 在讨论和接受知情同意之间留出一段时间
- 避免使用具有治疗含义的语言、例如,使用药剂、细胞或干预等词语,而不是“干细胞疗法”或“治疗”。
- 用额外的教育材料为知情同意书提供补充说明。

在早期临床试验中起草知情同意书所用到的材料可参见国家卫生研究院生物技术活动办公室(美国国家卫生研究院,2014)。

### 试验顺序

**建议3.4.4.2:一般来说,新策略的初始测试在升级到高风险研究条件之前,应在低风险条件下进行测试,即使后者更有可能带来治疗益处。**

风险升级的方法使研究人员在采取更激进的策略之前完善和测试技术。这也有助于最大限度地减少可能会破坏人们对干细胞干预措施发展信心的灾难性事件发生的可能性。研究者通常应从较低剂量开始,使用风险较小的用药程序,使用更少侵入性的联合干预和交叉治疗,但也不要使用不太可能对患者产生任何治疗效果的剂量。在干预可能会对更多受试者造成风险之前,交叉治疗为研究人员提供了仔细审查试验过程和结果的机会。在作出剂量变化

决定的过程中,需要有一个明确的计划来说明如何做到这一点。一般来说,研究人员应首先在终末期疾病的受试者中验证安全性和技术方法,然后再用近期发病的受试者进行临床研究。然而,在某些情况下,由于给药方式或疾病靶点的原因,细胞产品可能不适合在终末期疾病患者上进行初步评估。

### 价值最大化

**建议3.4.4.3:研究人员应采取措、最大限度地发掘早期阶段试验的科学价值。**

许多在早期试验中测试的干预措施最终并没有显示出疗效。然而,即使是不成功的转化工作也为基于干细胞干预的措施的发展提供了丰富的信息。研究人员应该采取几个步骤来最大限度地利用在早期试验中得到的信息。首先,在可能的情况下,他们应该优化研究设计,确定剂量效应和作用机制,这有助于研究人员确定细胞是否以预期的方式发挥作用。其次,他们应该尽量使用标准化的分析、终点和方法,这使得研究人员能够综合分析来自个体的、统计学上无显著意义的试验结果(见建议5.1)。第三,研究人员应该无保留地公开试验、方法和后续分析。研究表明,早期研究的许多方面的报道都是不完整的(Camacho等人,2005;Freeman和Kimmelman,2012年)。最后,在资源允许并获得适当知情同意的情况下,研究人员应将组织收集起来,并与受试者或其家属进行接洽,以获得在死亡时进行尸检的许可(见建议3.4.6.3)。

### 3.4.5后期临床试验需要特别考虑的问题

后期临床试验旨在为临床应用提供决定性的证据。后期临床试验需要采取临床有利的措施,通常需要更多的受试者,在一个更长、与临床更密切相关的时期内监测临床试验的效果。临床试验后期通常通过采用随机原则以及设置对照组来得出干预措施临床真实有效的结论。在基于干细胞干预的措施中,对照组的选择提出了独特的伦理挑战。在后期临床试验阶段设计时,研究人员应选择客观且可测量评估的主要终点(临床和经过验证的替代终点)。

### 对照物的选择

**建议3.4.5.1:临床研究应该将基于干细胞的新干预措施与当前本地人群可获得的最佳治疗方法进行比较。**

干细胞研究需要全世界的共同努力,而各地医疗标准相差甚远。要在某一国家达到最好的疗效,就应当考虑到可能影响当地医疗质量的法律因素。在国外开展的临床试验、

不应该仅仅只让申办机构所在国的患者受益。同样、不应当仅仅是为了避免严格的监管而在国外进行试验。一旦得到批准、理论上应使在现行医疗体系下参与本试验的人群或与本试验有长期关联的人群有机会受益。此外、临床研究响应所在国家的医疗需求。例如、多个分组的临床试验应将干细胞治疗与当前本地人群可获得的最佳治疗方案进行比较。

#### 安慰剂和假性对照

**建议3.4.5.2:** 如果一种疾病目前尚无证实有效的治疗方法、并且基于干细胞的干预措施涉及侵入性给药、在前期经验能够证实干预措施可行性和安全性的前提下、则可以用历史对照、安慰剂和假性对照物为对照进行临床试验。

当临床试验早期证明了可行性和耐受性/安全性、接下来的2/3期临床试验则应检测其安全性和有效性、以及疗效优于相应疾病的治疗标准、或至少具有同等的安全性和成本效益优势。为了做到这一点、基于干细胞的干预措施应该像其他任何治疗药物一样进行测试、并设置对照组。在某些情况下、来自受试者或患者群体的历史数据可能是一个合适的对照。如果历史数据、包括安慰剂、假性对照物或特殊情况下不能提供合适的对照、与现有治疗进行比较可能是合适的。在所有这些情况下、对照组的选择应该明确合理。考虑到侵入性和对照手术的伦理问题、对于需要通过手术注射的细胞产品、仔细研究盲法的可行性是非常重要的。如果对照手术的盲法不可行、那么考虑诸如对评估者实施盲法的其他盲法策略是至关重要的。

显然、一些对照试验并不是没有风险的、比如手术。然而、我们仍可能需要设置对照组来评估干预的治疗潜力、但这只能在治疗剂量和递送方式等问题均得到解决及优化后才能实现。此外、研究人员应该确保对照手术的有效性和优势不会被那些可能使受试者或研究者明确身份的因素所破坏。在研究受试者能够使用社交媒体平台相互定位并交流他们作为受试者经历的时代、保持盲法可能特别具有挑战性。

在知情同意过程中、研究人员还应特别注意解释安慰剂或对照手术的使用、并确保患者理解并同意他们可能接受没有预期疗效的治疗、并且使患者参与临床试验达数年之久。

### 3.4.6 研究受试者随访和试验监测

#### 数据监测

**建议3.4.6.1:** 临床研究需要有独立的数据监测计划。适当时、应在预定时间或按需提供汇总更新。此类更新应尽量包括不良事件报告和正在进行的统计分析。数据监测人员

#### 和委员会应与研究团队相互独立。

随着试验安全性和有效性的观察、受试者招募可能会有变化、也可能有新的治疗方法出现、风险/收益平衡可以改变临床研究的过程。干细胞临床试验尤其如此、它本身具有高度不确定性、科学认知也在迅速发展。在整个干细胞临床试验过程中、必须仔细监测患者状态、如果收益风险比不合理时、研究应被中止。涉及到新信息应当及时告知受试者、包括受试者本身、临床试验、以及可能从实质上影响他们进一步参与临床试验的干扰。

#### 长期随访

**建议3.4.6.2:** 考虑到细胞移植产品可能在体内长期存活及干细胞试验的特点、干细胞临床研究应该对受试者实施长期健康监测。在一些国家、运用基因疗法或异种移植时、往往会强制要求长期随访。正在参与临床研究的受试者的隐私权应受到额外的保护。受试者退出研究时、需要制定合适的方案以促进其身体和心理健康。

长期随访为监控临床试验后期出现不良事件和受益的持久性提供了机会。考虑到现实情况、进行长期随访可能具有挑战性。研究者应该采取措施与研究受试者保持联系。此外、应鼓励资助机构制定相应机制来支持长期随访。由于摘要的篇幅限制、不可能详细阐明恰当的随访时间、这个决定应该由研究者起草、并由独立评议专家和监管机构审核。若受试者在使用产品后退出研究、如受试者同意、研究者应当继续长期随访并监测不良事件的发生。

#### 尸体解剖

**建议3.4.6.3:** 为了尽量促进科学进步、应要求干细胞干预研究中的研究受试者或近亲属同意在受试者发生死亡时接受部分或完整的尸检、从而获得关于细胞植入信息和功能性结果。要求尸检必须考虑到文化和家族等敏感性的问题、并以尊重和同情的方式进行。

尽管这是一个微妙的问题、但是尸检材料大大丰富了试验产生的信息、并使未来产品或交付内容在已经治疗的病症方面更加完善。由于一般是从死者的家庭成员那里获得尸检同意书、研究者应在可预期的终末事件发生之前跟受试者和相应家庭成员讨论这个问题。

### 3.4.7 成体干细胞基因组编辑需特别考虑的问题

**建议3.4.7.1:** 临床使用经基因改造的(包括基因组编辑的)成体干细胞应被保守用于治疗或纠正严重疾病和缺陷的

患者。由于固有的风险、这些产品应遵守既定的基因组编辑和细胞产品相关的政策法规。

基因改造的成体干细胞潜在临床应用、需要结合严重疾病和状态进行潜在风险及可能获益综合评估。如果基因改造产品仅仅是用于非严重疾病或增强身体机能或特征则需要禁止、例如在运动中提供优势：潜在的好处是微乎其微的、目前无法抵消风险；它们不太可能得到公众的支持；它们可能会使这一领域声名狼藉。目前、这些方法相关的风险不足以支持尝试增加抗病能力。

细胞的基因改变为某些疾病提供了一种潜在的长期/终生治疗、但此方法也存在相关风险：

- 基因替代应用中外源DNA插入的脱靶效应。
- 基因组编辑应用中发生不正确打靶或脱靶的遗传事件。
- 基因组编辑中使用靶向核酸酶时、多个DNA断裂事件引起的大规模染色体重排/逆转。
- 针对携带DNA或外源DNA的病毒或病毒载体的核酸产生非预期的免疫反应。

基因组编辑干细胞临床试验的问题详细讨论请见附录5。

### 3.4.8 涉及人类基因组遗传改变的临床研究

#### 线粒体替代技术

**建议3.4.8.1：**线粒体替代技术 (Mitochondrial replacement techniques, MRT) 应仅在受到严格监管的临床研究中使用。此技术仅限于在无法接受其他治疗方法以及在可行的长期随访情况下、有将严重的线粒体DNA疾病遗传给后代的高风险的患者。国际数据共享对于这个领域的影响以及数据的恰当使用至关重要。

MRT的初步应用应继续局限于以下情况：致病性线粒体DNA遗传给子代的风险非常高的情况、即植入前基因检测不太可能确定适合移植的胚胎、以及在临床研究的背景下的操作、有助于对目前未经证实的实验技术加深了解。经MRT改造后的人胚胎干细胞的临床前研究表明、随着传代时间的延长、母体线粒体DNA水平可能增加、但这些数据的临床相关性尚不清楚。尽管仍然是理论上的、但也有人MRT可能破坏线粒体-核相互作用表示担忧。对经MRT改造的胚胎干细胞或体外保存的胚胎本身进行研究将有助于探索这些问题。这些实验只能在允许产生研究用胚胎的国家法律体系中实施、而且只能在经过专业监管程序审查后方可进行 (见第2.1节)。

**建议3.4.8.2：**目前没有足够的临床和临床前数据证明使用MRT能够治疗与女性卵细胞/胚胎质量差相关的原因不明的不孕症；因此建议目前不应当将其作为治疗措施。

MRT已作为一种推测性治疗手段在临床上治疗不孕症 (Zhang等人、2016)。考虑到使用MRT治疗原因不明的不孕症所带来的风险、以及缺乏明确的机制和令人信服的理论、需要更多的临床前和临床研究来证明这种方法的安全性和有效性。在一项已报道的MRT预试验中、高龄产妇的胚胎发育和妊娠率并未增加 (n= 30)、因此建议此类患者不应接受MRT治疗 (Mazur、2019)。另一项针对40岁以下且多次体外受精失败的女性的小规模 (非随机) MRT试验 (n= 25) 的数据表明、需要进行进一步的对照试验和随访。体外深入研究这些可能有助于治疗原因不明的不孕症 (可能不涉及线粒体) 的技术及其机制势在必行、因为在规避挑战性技术、异质性或破坏线粒体-核相互作用相关风险后、可以提供可供选择的治疗方案和手段。

#### 可遗传基因组编辑

**建议3.4.8.3.1：**需要大量的临床前研究以最大限度地减少涉及可遗传基因组编辑的临床应用的潜在危害；因此、目前任何以生殖为目的、对人类胚胎核基因组进行修饰的尝试都是不成熟的、不应当被允许 (请参见2.2.3A、3A类、a)。

在做出任何继续对可遗传基因组进行编辑 (即将修饰后的人类胚胎转移到子宫中或以其他方式允许其在子宫内发育) 操作的决定之前、都必须进行充分的临床前研究、以最大程度地减少预期的和非预期的基因编辑所带来的潜在危害 (请参见建议2.1.4)。第一次人类临床试验应当只有在潜在危害和获益之间取得最有利平衡后才能考虑、而且应当非常明确地只针对那些没有可行替代方案的疾病和患者。这可能包括那些面对高死亡率和高发病率的疾病与状况的情况、没有或者仅有十分有限的替代方案来加以预防的准父母们。在做出任何决定之前、应考虑拥有一个健康孩子的其他选择、包括收养、配子或胚胎捐献以及植入前基因检测、并给予适当的咨询。

**建议3.4.8.3.2：**如果可遗传人类基因组编辑相关的技术和安全性问题得到解决 (见建议2.1.4和3.4.8.3.1)、则任何利用该技术的初步临床应用都应视具体情况进行评估。这种评估不仅需要考虑技术的科学性、还需要考虑与使用目的相关的社会和伦理问题。

开展首次人类临床应用的决定需要公开作出、并充分考虑通过有意义的公众参与产生的知情民意。此外、至关重要是、任何对可遗传人类基因组编辑的实验性使用、都应在有适当和强有力的监管和监督的司法管辖中进行。

对可遗传人类基因组进行编辑、有一个关键考虑的因素、那就是准父母是否可通过其他可行的方案生育一个没有严重遗传病的孩子、比如、植入前的基因检测和胚胎筛查。这一技术的最初运用应局限在没有其他合理选择的准父母中。

重要的是、要充分了解预期基因组编辑的生物学后果、无论是对直系后代还是可能继承它的后代、以便将基因组编辑产生意想不到的有害后果的可能性降至最低(包括被编辑的基因本身、该基因与其位点基因的相互作用或者通过与环境相互作用而产生的有害影响)。目前、实现这一目标的最佳方法是利用编辑技术将已知的致病性基因修复为其他表型正常的家庭成员的基因型、在相关人群中常见或已知无致病性的基因型。

**建议3.4.8.3.3: 在考虑任何首次临床中应用之前、必须建立一个全面的可遗传基因组编辑的监督、管理和伦理约束框架、并且该框架应以现有的新生物技术监管框架、医学实践以及这些指导方针中概述的原则为基础(见3.3和3.4)。**

人类基因组编辑的监管框架必须进行严格的多代跟踪、以确定可能由于可遗传基因组改变而发生的不良反应。但是、这样必须以保护准父母和未出生孩子的隐私的方式来实现。同时该框架必须以本指南讨论的知情同意程序为基础建立一个健全的知情同意程序(见建议3.4.2.5和3.4.4.1)、其中应包括对可能的替代治疗的讨论(如果有的话)、以及对涉及基因组编辑胚胎(包括来自于基因修饰配子的胚胎)妊娠的多代风险和益处的讨论。

**建议3.4.8.3.4: 除非基因组编辑技术相关的安全、伦理和社会问题得到解决、否则、监管机构、研究资助方以及学术和医学协会应设法阻止基因组编辑过早的、不符合伦理的使用。**

监测人类遗传基因编辑技术的潜在不符合伦理和过早使用是整个生物医学研究界义不容辞的责任。我们强烈鼓励研究人员向监管机构、资助方、许可机构和学术团体汇报该技术潜在的不符合伦理的应用、以便进行评估。

### 3.4.9 涉及子宫内干细胞和基因组编辑干预的临床研究

在子宫内进行基于干细胞或基因的临床干预(无论是基因替换还是基因组编辑)可能具有以下优势、包括1)可以在

造成组织损伤之前、组织/细胞生长和再生潜力最高时进行早期干预; 2) 在有效间质扩散的同时、干预物能在预期组织内实现更有效的生物分布。由于组织屏障尚不成熟且机体较小、使得更全面地修饰目标细胞群成为可能; 3) 由于适应性免疫系统发育不完全、干细胞或基因产物引起免疫反应的风险低。

#### 子宫内基因组编辑干预的考虑

虽然可能有治疗上的益处、但子宫内基因组编辑干预也可能加剧一些安全问题、特别是那些与遗传干预相关的问题。由于快速的细胞增殖和组织生长以及自我更新的前体细胞比例的增加、早期和更广泛地暴露于基因转移/编辑技术可能会增加遗传毒性的风险。治疗产品的广泛生物分布也可能进入到那些屏障形成较晚的非预期组织或细胞群体中、如生殖细胞。最后、与在生命后期进行基因组编辑时所观察到的现象相比、在靶组织和靶外组织中使用细胞/基因产物所引发的急性或延迟毒性反应可能导致更大的破坏性后果、包括致畸。因此、应该在小型和大型模型动物中设计专门的综合性研究来评估这些风险、并调查干预的长期后果。

**建议3.4.9.1: 涉及子宫内干细胞干预或基因组编辑的临床研究对孕妇和未来的孩子都有风险、只有当它带来的好处大于产后干预、不会对孕妇造成过度风险、并且机构有能力进行尸检(流产或死产)或跟踪(活产)时才考虑实施。**

涉及子宫内基因组编辑或基于干细胞干预的临床研究应在研究人员受过子宫内手术培训的中心进行、并且相关中心必须具有治疗极端早产或患有毁灭性/危及生命疾病儿童的指南或临床实践。在招募患者之前、宫内干预试验的研究方案必须经过研究监督委员会的审查和批准。在医学允许的情况下应尽早采取干预措施、以防因孕妇健康风险、流产、死产或新生儿状况与存活条件不符等意外情况而需要终止妊娠。虽然胎儿干预后存在妊娠并发症的风险、但如果由经验丰富的人员操作、干预获益的预期前景应该大于并发症的风险。

此外、孕妇应该有能力并自愿选择或拒绝干预。知情同意程序应进行充分讨论、包括可选择的出生后医学干预措施、以及选择产前干预并且干预成功后也可能出现流产、死胎或产下有严重健康问题儿童的可能性。如果孕妇允许或法律要求、应同时咨询预期的抚养伴侣。

### 3.5 未经证实的干细胞干预措施和医疗创新

ISSCR国际干细胞研究学会谴责在临床研究或医学创新范围之外、特别是作为商业活动的用途时、实施未经证实的、即本文件指南(见建议3.5.2)规定之外的干细胞、其他细胞和组织的治疗。科学家和临床医生不应该违背职业道德、在临床研究或医疗干预之外参与这些未经证实的治疗。对于目前投入市场的所谓“干细胞疗法”或“再生疗法”的绝大多数医疗方法、并没有足够的安全和疗效证据来证明其可作为常规或商业用途使用。大多数干细胞、脐带血、骨髓和其他细胞治疗(例如间质基质细胞)的长期安全性仍未确定、已有报告指出、此类干预手段使用之后出现了严重不良事件。未经证实的干细胞干预措施和其他基于细胞的干预措施过早地商业化、被不准确地推销称其“含有”、“作用于”、“源自”或“类似”干细胞、这不仅给患者带来了风险、也对合法的干细胞研究造成了严重威胁。未经证实的细胞或组织治疗的广泛营销和使用、减少了本来能够参与可靠的临床研究的人数、有危及该领域声誉的风险、并混淆了干细胞科研和临床开发的现实状态。

**建议3.5.1: 未经证实的干细胞干预手段的临床使用应限于符合于本指南(建议3.5.2)规定的规范临床试验和医疗创新、并且符合当地法律、政策和法规的要求。政府部门和专业机构应制定并严格执行有关干细胞治疗在商业用途中的政策和法规。**

历史上、许多医学上的创新未经过正式的临床试验过程就被引入了临床实践之中。一些创新带来了显著和持久的临床疗效、而另一些后来则被证明是无效甚至有害的。基于干细胞的干预措施通常需要复杂的生产程序、且基本不应在正式的临床试验过程之外进行。然而、在一些非常特殊的情况下、临床医生在少数重病患者中尝试以干细胞为基础的医学创新治疗也可以是合理的。虽然尝试医学治疗上的创新本质上并不是研究、但也不应该将其孤立化。临床医生有责任通过同行评议、机构监管、和在同行评议的医学出版物中介绍其观察结果和数据、以获得外部专家的审查、从而使其研究成果能够惠及大众。这种有限制的医疗创新尝试与未经证实的干细胞治疗的广告、销售和经营是完全不同的。

#### 医院豁免权

一些国家的监管机构提供了一种“医院豁免”权、以便为病人提供个性化治疗。只有当治疗的风险较低、且与常规外科手术或诊疗过程中的常见风险一致时、才适用于对安全性和有效性监管评估要求的豁免。此外、这种狭义的豁免权不应作为实施未经批准的干细胞治疗或逃避监管监督

的工具、否则将导致免监管审查和免审批权利被不准确地授予给本需要上市前授权的细胞治疗。鉴于实质性的操作组织或细胞以及其非同源用途可能带来严重的风险、且其有效性尚需研究、因此要重点指出这些干预和操作不符合获得监管豁免的条件。而对于提供医院豁免政策的行政辖区、若未建立明确的标准来限制豁免范围、我们敦促相关监管机构将其严格限定为只批准低风险、最低限度改造的细胞和组织的同源使用。

#### 外科手术豁免权

监管机构还经常提供狭义的“同质性手术程序豁免”权、即当细胞或组织在同一手术中从同一病人身上采集并提供给同一病人时、基于组织和细胞的治疗则不受某些监管要求的限制。此类豁免应严格规定、允许像皮肤移植这样的普通外科手术;同时排除经过大量改造或用于非同源使用的组织、细胞制备。此类豁免途径不应被用于制备实验性和未经批准的干细胞。

#### 基于干细胞的医疗创新

**建议3.5.2: 鉴于涉及干细胞及其直接衍生物的医学创新存在诸多不确定性、这一途径在伦理学和科学上很少被认为是合理的、其应用应仅限于极少数患者、并限定在: a) 用已授权治疗的药物去医治未经许可的疾病(见建议3.5.3); b) 通过延伸途径获得的未经证实的治疗(见建议3.5.4); 或c) 基于最低限度操作的干细胞治疗用于同源用途。这类治疗应仅根据本节和其他参考建议中概述的高度限制性条款向患者提供。**

- a. 研究方案必须包括
  - i. 科学严谨的论据和阐述、解释该治疗方案能够成功的合理依据、包括各种临床前研究相关的安全性和有效性证据。
  - ii. 合理说明理由、即为何应用干细胞治疗而非现有的治疗方法。
  - iii. 描述细胞的给药途径、包含佐药、细胞制剂类型和手术操作方式。
  - iv. 长期临床跟踪和数据收集方案、以评估细胞治疗的有效性和不良反应。
- b. 书面治疗方案应该通过有资质的、与所提议的治疗没有明显利益关系的同行专家评议。



- c. 研究方案的批准基于独立的监管机构对风险和患者利益的评估。在学术方面、研究方案按照机构关于受试者研究的程序进行审查。
- d. 患者的疾病与此适应症现有的干细胞治疗不符。
- e. 医疗机构的临床和管理者支持尝试该医疗创新研究方案的决定、并且医疗机构对研究方案的实施过程负责。
- f. 所有相关人员符合资格要求并经过培训、实施研究方案的机构具备同行评审和临床质控监测相关的程序和设施。
- g. 按照国际干细胞学会的知情同意标准（见附录6）、患者提供自愿知情同意书。
- h. 具备不良事件预案机制、包括及时和适当的医疗护理以及必要的心理支持服务。
- i. 需为患者提供保险或其他适当的财政或医疗资源、以弥补临床干预引起的任何不良事件。
- j. 临床科学家通过对个体患者进行试验研究来促进整个科学领域的发展。对于研究项目、需要提供承诺书。承诺书中应包含：
  - i. 保证描述的试验结果系统和客观。
  - ii. 向科学委员会报告试验结果、包括阴性结果和不良事件、以便进行严格审查（例如、作为专业会议的摘要或同行评审期刊上的文章）。
  - iii. 对少量患者进行治疗后、及时启动正式的临床试验对疾病进行治疗。

### 药品核准标示外使用

**建议3.5.3：考虑到药品核准标示外使用的不确定性以及干细胞治疗的不确定性、应特别谨慎应用干细胞进行药品核准标示外使用的治疗。**

临床医生通常将获批的药物和生物制剂用于已被证明是安全和有效的适应症之外的患者。这种做法通常被认为是“药品核准标示外使用”的应用。这种药品核准标示外使用、不同于处方指定的适应症、是试验性干预治疗的共性特征。然而这对干细胞、组织或细胞干预治疗来说是个挑战。

首先、根据管理条例、许多干细胞治疗由于不符合上市前批准、并未获得特定用途的授权。这限制了临床医生获得

相关适应症验证的可靠信息。其次、活细胞复杂的生物学特性和细胞治疗有限的临床经验导致长期应用安全性和有效性的不确定性。因此、在药品核准标示外使用干细胞治疗时、医生应格外小心。通常、只有在有确凿证据或与当下科学认知、适用法规、制度政策和国际医学界标准相符的情况下、才进行药品核准标示外使用。如果药品核准标示外使用的安全性和有效性在临床上尚未评估、则必须提前告知患者。随着更多的干细胞治疗获得特定适应症的上市前授权、干细胞产品的药品核准标示外使用可能会增加。应用此类治疗必须格外谨慎、依照可靠的依据、并征得患者的知情同意。

作为一般性原则、临床医生应进行可控的、受监管的研究来确定细胞治疗安全性和有效性。随着安全性和有效性证据的积累、监管机构获得重要数据、以考虑扩大产品处方范围内的适应症。

### 预先批准非临床试验途径下的实验性干细胞干预

**建议3.5.4：预先批准的实验性干细胞干预应仅限于监管完善的项目、这些项目的方案需获得国家监管机构的授权。**

对于重病或绝症、如果没有有效或已经获批的治疗方法、患者有时会寻求试验性的干预治疗、这是可以理解的。非临床试验预先批准的管理授权可以作为一种权衡患者安全、促进药物开发以及保持临床试验完整性的手段。尤其是国家监管机构能够得到具体项目临床干预风险的重要信息、而这些信息并不总是提供给个体患者或机构审查委员会。

## 3.6 临床应用

干细胞产品临床转化在其临床试验后进行。为了实现干细胞产品的全部潜能、我们需要收集更多安全性和有效性的证据、限制那些缺少确切证据支持的临床应用、并为干细胞产品定价、使其能够为患者和医疗保健系统创造价值。

### 3.6.1 监管审批

干细胞临床应用的监管审批程序必须全面和严谨、评价体系尽量包含每一个潜在的影响因素、以确保产品的质量、治疗的安全性和有效性。监管机构应要求从精心设计的临床试验中获得确凿的证据、以证明新产品对目标病症具有临床意义。基于干细胞的医疗干预措施的过早商业化有可能会干扰现有的以安全性和有效性评价为基础的循证医学的发展、并给国家医疗保健体系和公众带来不必要的经济负担。

有充分证据证明其有效性后才能获得市场准入

**建议3.6.1.1: 将新型治疗方法引入传统临床治疗领域前、要进行充分的论证、要建立在缜密的临床试验中证明过其安全有效并有统计学意义的数据基础之上。**

监管批准是细胞治疗研究成果向商业转化的关键点。各国政府和监管机构应保持严格的审查程序、以确保干细胞为基础的产品符合循证医学的最高标准。在细胞治疗产品开发过程中、早期的交流和建议可能有助于加速安全有效的新疗法的开发。

即使按照最高的临床研究标准证明了某细胞治疗产品是安全和有效的、并已完成监管审批程序、仍必须密切关注并确保其进入常规或商业化临床应用后的安全性和有效性。此外、该疗法获取的公平性应该遵守当地法律法规要求、伦理及循证医学标准。这些标准包括: 对安全性和结果的持续监测、确保那些有最迫切临床需要的人能够得到此类疗法的治疗。

#### 快速审批程序

**建议3.6.1.2: 针对罕见疾病及危重症的新型治疗方法进行评估审查时、监管机构应权衡新技术的应用风险与患者治疗获益之间的利害关系、并将医疗条件和患者群体情况考虑进去。所有的新技术在应用到患者身上之前、都需要在审批阶段提供足够的证据、证明其安全性和有效性。**

许多国家已经有明确的快速审批程序、可适用于干细胞产品的审批。这些快速审批程序是在产品开发的早期即介入监管、以便与企业进行及时的监管互动。同时、监管落实到产品开发的各个环节、也能更早和更准确的预期新产品的临床应用价值、加速审批进度。

#### 产品上市后的监管

**建议3.6.1.3: 在有条件批准上市的法域内、监管机构必须确保有一个健全的上市后监管体系、并且依靠该体系使监管机构具有根据实际情况将产品撤出市场的能力和权力。**

监管机构可能需要根据有限的安全性和有效性数据对干细胞产品做出批准上市的决定 (Bubela, 2015年)。就安全性而言、许多细胞治疗的目标是长期移植、因此、副作用可能只有在临床试验结束后很多年才会显现。对于针对罕见疾病的干细胞产品、前期临床试验的样本规模和观察时间可能不足以完全证明其疗效。此外、从参加对照组受试者的获益角度来看、进行风险和侵入性治疗的随机对照试验可能是非常昂贵且不符合伦理。因此、国际监管机构对附加条件获得上市许可的研究和批准后研究做出了规定、以确认安全性和预测疗效。尽管批准后研究有可能提供关于安全性和有效性的额外数据、但申办方必须继续收集、分析和报告安全性和有效性数据、以确定不良事件、并明确上市产品的疗效。监管机构在发布审批后研究的行政令后、还需要监督药企能切实落实。

#### 罕见疾病的注意事项

**建议3.6.1.4: 在拥有罕见病 (孤儿病) 批准途径的司法法域内、利用这些资源促进干细胞治疗的发展。**

由于对罕见病的临床试验往往难以获得全面有效的统计、所以许多地方政府部门对辖区内的罕见病进行了规定。这些政策的实施会加速已证实安全性和有效性的干细胞疗法获得批准。在建立罕见病 (孤儿病) 监管标准时、地方政府应考虑: 根据发病率定义罕见病 (孤儿病)。(例如、日本一患者不到5万人; 美国一不到20万人; 欧洲一发病率低于欧洲人口的万分之五)。而对于罕见病的定义范围一般限于严重的、危及生命的、使人长期衰弱的疾病和未获得满意的医疗救助 (没有使用有效的已审批的药物)。此外、在欧洲和美国、此类产品的营销肯定不会带来足够的回报以证明对其开发投资是合理的。因此、地方政府会提供一系列的激励措施、例如: 抵免临床试验的税收、加速不同产品审批的凭证、政府部门的科学建议和协助方案、申请降低费用、优先审查、政府部门之间的沟通协调、长期的国际专利市场。如果治疗变成高盈利模式、一些政府部门可能会出台带有财政鼓励的政策。

#### 生物-药物警戒

**建议3.6.1.5: 与干细胞临床试验相关的开发人员、制造商、供应商和监管部门应在生物制剂进入临床使用后、继续系统地收集和报告有关安全性、有效性和实用性的相关数据。**

基于干细胞的细胞治疗由于可以长期保持干细胞生物活性、因此可能存在长潜伏期的风险。不仅如此、干细胞及其衍生物由于具有一系列动态的生物活性、因此可能难以对其进行预测和控制。这些可能导致包括肿瘤生长、病理性增生和生物活性因子分泌在内的病理变化、这些生物活性因子可能会引起炎症或免疫反应等生理副反应。某些类型的干细胞在移植后能够迁移、这意味着存在脱靶效应和非特异性整合的风险。此外、利用目前的技术追踪移植细胞的位置会有很大难度。

基于这些原因、在愈后跟踪期监测患者的总体健康状况至关重要、在研发新的细胞治疗时、应尽早将资助和开展长期监测的研究计划纳入研究方案。这些随访监测活动包括一系列的上市后研究、临床医生和患者的整个事件过程和结果报告、患者登记情况、和/或比较效益的经济分析。这些监测活动的结果应及时向监管部门和医学团体报告。

#### 患者登记

**建议3.6.1.6：应对特定患者群体进行登记、用以提供相关疾病自然史和疾病进展的有价值的数据、这些数据可以支持和促进有意义的终端产品、生物标志物和新产品的开发。此外、在政府监管部门批准一种产品用于常规临床使用后、患者注册是监测不良事件的有效工具。然而、注册中心不应取代监管良好的随机对照临床试验、由于这些临床试验旨在评估干细胞和基于基因治疗等复杂产品的安全性和有效性。**

干细胞治疗领域的利益相关方、包括研究人员、医生、监管部门、生物医药行业以及患者和疾病倡导团体、应在建立疾病史登记方面进行合作、以促进干细胞和基因产品的开发。由于这些疗法是新颖的、可能存在一些潜在的风险、建议在细胞或基因产品进行商业化推广后、继续监测患者的后续情况。因此、在干细胞和基因治疗被批准用于临床治疗后、应建立登记注册机构以收集更多的关于安全性、有效性和持久性的数据。尽管这样的登记注册很有价值、但它们应该作为随机对照试验的补充、而不是作为它们的替代品。

#### 生物黑客

**建议3.6.1.7：提供和使用基于人体细胞和基因治疗的产品和商品试剂盒的使用应限于具有适当监管水平的地区、以确保其能够被安全和负责任的使用。**

随着基因和干细胞治疗的发展、人们对自身给药和“DIY”试剂盒及相关产品越来越感兴趣。这种“DIY”治疗方法通常被视为一种“生物黑客”用来改善个人健康和快乐的手段、但人们很少意识到使用它们带来的风险。政府监管部门和商品供应商应确保基因治疗试剂盒和相关产品附有一个警告、说明它们未被批准用于自身给药。(例如、SB-180、加利福尼亚州立法机构、2019年)。鼓励新兴的“DIY”生物学运动的领导者们根据这些指导方针和其他标准制定实践守则、以确定最佳实践标准。

### 3.6.2 可获得性与经济性

在某种程度上、对干细胞研究的支持取决于其对于推进科学知识的潜力、这可能带来干细胞临床应用的发展。因此、公共和私营部门的机构、研究人员和供应商都有责任促进公共利益、特别是确保国际科学界能够共享研究结果、更重要的是确保有需要的人能够公平地获得安全和有效的治疗。基于这些原因、研究、临床和商业活动应寻求最大限度地提高可负担性和可获得性。

#### 开发者对于价值的考虑

**建议3.6.2.1：基于干细胞的干预应着眼于向患者、付费方和医疗保健系统提供健康和经济价值。**

除了监管市场授权之外、应尽早将价值和可获得性考虑纳入研发渠道、以提高市场获得的可能性。在市场授权之后、产品开发还需要从公共和/或私营付费方那里谋取积极的覆盖决策。许多公司是根据卫生技术评估(Health technology assessments, HTA)来做出覆盖决策的。HTA是考虑综合证据的过程、以确定某一特定技术是否应被纳入特定医疗保健系统提供的技术组合中、还是由特定医疗保健付费方覆盖。以上建议是基于临床和药物经济学证据、成本效益或比较效益数据、患者观点以及伦理和实施方面的考虑。然而、最重要的是、HTA认识到付费方医疗保健预算中的机会成本、这表示花在一项技术或服务上的钱不能用在其他技术或服务上。

许多公共卫生系统根据增量成本效益比(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)考虑成本效益、即比较现有疗法和新疗法之间直接医疗费用和以年为单位的预期寿命和生活质量的变化。ICER阈值水平因国家和/或付费方而异、一些付费方对复杂和专业的医疗保健(包括罕见病用药)有不同的ICER阈值。

## 报销和付费方注意事项

**建议3.6.2.2: 付费方和医疗保健系统应与干细胞疗法的开发者、患者和监管机构合作、建立评估其健康和经济价值的程序、包括有条件的途径。**

一些司法管辖体系的付费方意识到、基于干细胞的疗法在证据生成方面面临挑战、尤其是在针对罕见病方面、正在考虑将有条件的报销模式与有条件的监管批准模式相协调。由于证据生成过程在不同程度上转移到了上市后阶段、以上模式的出台依赖于上市后监管机构扩大监管方面的权力、以及监督的基础设施和工作系统。这些方法将在很大程度上依赖于上市后数据的可获得性和质量、以及相关数据的分析能力。此外、如果技术没有达到预期效益、有效期比预期时间短、或需要重新实施、还要考虑分期付款的替代支付计划、如技术租赁或退款、部分退款或打折。这种复杂的筹资安排是事先确定的、并通过管理访问协议进行协商和执行。

临床干预措施的开发和提供是基于患者、医疗保健专业人员和付费方做出的决策、影响此类决策的关键因素包括可用治疗方案的已知风险和益处、患者和治疗提供者的个人偏好以及相对可获得性和成本。干细胞疗法的开发者、生产者和提供者应该认识到、除了安全性、有效性和可获得性之外、经济价值也是衡量任一治疗方法整体效用的重要指标。因此、他们应参与旨在评估相对有效性的研究、特别是在法律授权可以进行此类研究的国家。此类研究包括系统地比较目前可用的治疗方法的全部益处、并为医疗决策提供重要信息。

## 定价

**建议3.6.2.3: 开发者、资助者、提供者和付费方应努力确保患者面临会威胁生命或其他严重的恶性疾病时、不因治疗费用而阻碍其获得基于干细胞干预的措施。**

旨在开发针对严重威胁生命疾病的基于干细胞的干预措施的申办方、应尽力支持任何有需要的患者获得安全有效的治疗、而不受经济状况影响。对于参与并使干细胞疗法最终获得批准的患者、试验后可以优先获得治疗。

开发和推广基于干细胞的干预的私营企业应该与公共和慈善组织合作、以负担得起的价格向弱势患者群体提供安全有效的产品。开发者、生产者和患者群体应与政府监管机构 and 医疗保健资助者协作、制定可以迅速和可持续地利用干细胞治疗威胁生命或其他严重的恶性疾病的医疗机制、此类机制应平衡受益患者的需求和付费方对其服务群体的责任、并强化干细胞疗法的安全性、有效性和长期价值的证据基础。

生物医学基础研究及其临床转化的主要社会使命是预防和减轻人类因疾病和外伤所承受的痛苦。生物医学研究是一种集体行为、其结果取决于包括科学家、临床医生、患者及其代理人、研究参与者、从业人员、监管者、政府官员和立法者等许多个体在内的共同支持和贡献。这些人大多数肩负跨机构、跨专业甚至跨国界工作、并受不同的社会和文化信仰、监管制度以及道德准则的制约。每个人也可能在朝着不同的目标努力。但只有当在这种集体行为顺利进行时、基础研究和临床转化的社会使命才可以有效地实现、同时私人利益也才能得以实现。

伦理准则和指南是以国际协作的框架来管理各层面的研究、包括临床试验和获批疗法的市场准入保障基础。伦理准则及指南有利于给予公众及研究基金组织确保无论是基础研究还是临床研究都不会跨越公认的伦理界限的信心。患者参加临床研究、并相信该研究是公正的、经过合理设计并符合伦理要求的、相对于潜在的益处、其风险和负担也是合理的、实验产品的质量和生产符合预期的人类管理安全标准、并且该研究将收集有意义的信息以支持该治疗方法的进一步发展。医师和付款人需要确信、他们用于做出重要医疗保健决定的证据是严格且公正的。包括私人公司在内的组织可以在研究和产品开发计划上进行投资、因为他们知道监管机构将对产品进行及时、公正的评估。

国际干细胞研究学会 (ISSCR) 指南适用于人类干细胞研究、临床转化及与之相关的研究活动。这些指南促进了伦理合规性、实用性、恰当性和可持续性的干细胞和干细胞疗法研究发展、从而改善人类健康。这些指南也可被有需要的患者使用。指南不会取代当地法律和法规。但是、它们充实了现有的法律框架、并为适用于干细胞研究的法律提供解释和依据、也为法律未涵盖的研究实践提供指导。指南建立在科学、人体研究和医学方面的一套共识性的伦理原则上 ( 纽伦堡法典、1949; WMA赫尔辛基宣言、1964; 卫生、教育与福利部、1979; 欧洲科学基金会、2000; 医学专业项目、2002; 医学研究所、2009; 世界医学协会、2018; 国际医学科学组织理事会、2016) 。部分指南适用于所有基础研究和临床转化工作。另一部分适用于应对

干细胞研究和干细胞疗法相关的难题、例如、围绕使用人类胚胎和配子的研究活动的敏感性、基于细胞疗法的不可逆风险、还包括基因编辑疗法、严重疾病患者的紧急疗法和疗法缺失等。

干细胞研究受到了政府决策者、大众出版社、以及包括社交媒体在内的大众媒体的极大关注。鉴于其潜在的科学研究和临床应用前景以及该领域存在的争议、这种高度的关注是可以理解的。但是、大众媒体的报道常与医学文献相差甚远。干细胞疗法的潜在利益常被很大程度的夸大、而包括其临床应用和风险在内的挑战却往往被低估。这类不准确或不完整的陈述可能会对公众、患者团体和医生的期望、以及卫生和科学政策的制定产生切实的影响。公司和个人还可能利用这些不准确和不完整的陈述去销售未经临床验证的干细胞产品。

#### 科学的公众陈述

**建议4.1: 干细胞研究团体应促进干细胞研究的准确、最新、平衡和负责的公众陈述。**

公众和媒体对这一领域的广泛兴趣使得科学家可以通过各种大众和社会媒体对他们的发现进行报道。研究团体被鼓励通过宣传和沟通以负责任的方式与公众进行互动、并提供给公众公开评估和反馈的机会。

虽然这样的机会可能让科学家获得非专业人士对其工作的认可和理解、但同时也有可能加剧公众对干细胞研究的一些错误看法、包括现阶段科学研究的现状、应用潜力、相关风险和不确定性 (Kamenova和Caulfield, 2015) 。科学家、临床医生、生物伦理学家、科普专家以及行业发言人应努力确保干细胞科学的利益、风险和不确定性不被低估、扭曲或高估 (见建议3.3.4.1) 。此外、由于公众对人类多能干细胞研究伦理问题的兴趣和关注、并且为了确保研究和转化的完全透明性、应在所有信息中明确标注有关干细胞材料的来源。

整个科学传播过程中应格外小心谨慎、包括研究和转化活动的推进、科学成果的展示、社交媒体的使用、以及任何与出版社和广播媒体的交流。同时、在准备新闻稿和其他类型的宣传材料时应格外谨慎。研究人员需要及时纠正对研究项目、成果和目标的不准确或误导性的公众陈述。科学家对未经同行评议的研究结果的公开也应格外谨慎、因为这些不成熟的成果报道如若随后被证明不实会动摇公众的信心。例如、研究人员发布未经同行评议的在线预印本、应将此类手稿的初步性质告知读者。

研究人员应有意避免和纠正公众对任何有关嵌合体、基因编辑以及其他流行或成见性问题的误解。虽然类器官、嵌合体、胚胎模型和其他基于干细胞的模型都是有价值的研究工具、为科学研究的进一步发展提供了可能、但在与公众或媒体的任何沟通交流中、都应清楚说明其在科学知识层面的局限性和对相关应用的监管限制。应避免给出诸如当前体外模型可以再现完整胚胎、人类感知力或大脑综合功能等相关建议、因为这些都是没有根据的、与当前理解的更精确描述相矛盾的夸大陈述。特别是人脑类器官和人-动物嵌合体的相关内容、其中任何暗示人类认知能力、人类意识或自我意识的表述、以及暗示类人认知能力的措辞或图像都有可能误导公众、并引起人们对这种研究合法性的质疑。同样对于不确定性研究的前瞻性声明、比如对于临床应用之前所需时间的预测、对于产品批准的可能性或对当前尚未实现的技术的潜在经济影响的推测等、应确保准确、谨慎和保守。

干细胞研究团体应与其所在机构的专业宣传人士紧密合作、创造易于理解而又不会过分简化的信息资源、并且不要低估研究存在的风险和不确定性或夸大其潜在利益。同样、研究资助机构和宣传人员也有责任确保任何涉及研究成果的信息材料都应符合这些原则。此外、应确保科学家在发表其发现之前已进行审阅并同意。对于潜在的敏感或备受瞩目的事件、建议寻求独立专家的意见、以确保其客观性和公正性、并在现有证据的背景下探讨该研究的局限性和关键发现的不同解释。

#### 有关临床试验的传播

**建议4.2: 在媒体上或医学沟通中描述临床试验时、研究者、申办方和研究机构应保持公正、当预设的主要疗效结果不具备统计学意义时、不应强调统计学结果显著的次要结果。**

通常、研究人员在报告无统计学意义的原始结果时还捆绑着其他发现、如统计学显著的次要结果 (Boutron等、2010)。这些报道行为会歪曲医学界和公众对临床试验的解读。在交流临床研究结果时、科学家、研究机构和新闻记者们应清楚陈述预先指定的主要研究终点、以及

该研究是否具有统计学意义。这条准则适用于会议摘要、针对投资者和其他各方的新闻稿以及经过同行评议的出版物。

意在评估安全性和有效性的临床试验、不应使用暗示性的语言来传递以治疗为目的的信息、因为这可能导致对参与研究的风险/利益的混淆 (见建议3.4.2.1)。对于正在进行的研究的宣传应当说明临床疗效尚未确定、而且结果可能会显示干预措施是无效、甚至在某些情况下还是有害的。

从事临床研究的科学家应与相关患者和宣传团体进行合作、以促进他们对于某些特殊疾病开发基于干细胞的干预措施的临床研究过程和目前的研究状态有清晰的了解。因此、所有临床研究的参与者、不仅包括研究者和赞助机构、还包括患者、研究参与者、资助机构、家庭和宣传团体、在与公众交流时都应谨慎行事。此外、当研究人员在就任何研究的潜在结果发表前瞻性声明时都应该非常小心。

#### 关于临床治疗的传播

**建议4.3: 对患者提供关于基于干细胞的干预措施方面的信息时必须遵循患者福祉优先和科学伦理诚信原则。**

进行治疗时、向患者提供存在的风险、限制条件、可能的益处、以及患者可以选择的替代疗法等准确信息是必不可少的。包括使用建议在内的临床信息、必须由熟悉患者个体情况的医学专家提供以及独立专家的意见为核心。临床沟通的目的就是确保患者在自主、知情的情况下做出决定。

在没有完全或永久缓解疾病或症状证据的情况下、应避免使用新疗法“治愈性”的措辞。治愈是指个体在治疗后、不再遭受目标疾病或病症的持续或不利影响。治疗方法必须通过长期研究来验证治疗的有效性、所治疗的患者在所有因素上的年死亡率与在相同性别和年龄分布的无病人群中的年死亡率应相似 (Easson等、1963; Frei等、1971; Ravi等、2018)。

鉴于基于干细胞的干预措施的新颖性、以及许多国家在引进新的医疗产品进入临床方面并没有完善的监管途径、应对临床医生就此类治疗方法的临床效用描述上应保持克制。由于基于干细胞的干预措施的有效性还没有确定、对于有效性尚未被证实的基于干细胞的干预措施、在宣传时、应避免使用可能会被理解为基于干细胞的干预措施的促销、允诺有效、或暗示治疗有效性的语言。干细胞治疗只针对特殊的适应症、所以与患者沟通时务必谨慎、尽量避免暗示患者这种疗法对其他适应症有效。

鼓励管理和执法部门对商业人员提出的未获得支持的营销主张进行调查并在必要时进行制约、包括违反消费者保护、广告宣传的真实性、相应的安全性、以及既定法域的商业法律。

当批准的干细胞产品用于标示外适应症时、沟通应明确说明此类干预将在标示外的基础上使用。沟通时应解释在监管部门批准的市场化产品与未经批准的用于标示外适应症产品之间的区别。许多国家对标示外适应症使用相关的宣传有法律限制。此类限制旨在确保广告宣传以证据为基础、并且宣传措辞不会超出可靠的安全性和有效性数据以及相关的监管批准。

# 干细胞研究的标准

干细胞治疗及其临床转化是科学家、诊疗机构、厂家、监管机构和患者共同努力的成果。标准的建立将有助于多方协作、并从很多方面支持有效的临床转化。例如，标准可以让试验结果更具有可比性并有益于科学家分析比较不同来源的数据、同时有助于在临床上重复已发表的研究中的治疗结果。监管标准也降低了企业不确定性的成本、方便了独立审查、并建立与患者之间的信任。

## 标准制定

**建议5.1：研究人员、业界和监管机构应努力制定和完善标准的制定工作、包括干细胞科学和医学的研究设计、实施、解释和报告。**

标准的制定将在很多方面极大地推动干细胞科学研究及其临床应用。应对当前标准的空白领域和优先需求开展广泛而深入的研究、从而满足干细胞科学和医学快速发展的需求。标准的制定包括但不限于以下方面特定的主题：

- a. 原材料：(a) 知情同意、(b) 采集、(c) 生产管理、(d) 细胞基本质量属性测定、(e) 校准仪器的参考材料；
- b. 过程控制：(a) 检测和检查、(b) 干细胞资源建库、(c) 细胞培养中可接受的最低限度的变化、(d) 基于新的干细胞治疗的受试者的选择及治疗方法、(e) 动物实验报告、(f) 试验设计、(g) 试验报告、(h) 在数据集定义“敏感”的原则、以便合理的扣押或延迟报告。
- c. 仪器、设施、环境和人员；
- d. 分析方法；
- e. 数据处理。

参与干细胞研究的科学家、监管机构、资助方、患者团体以及其他参与者应共同协作及时为干细胞研究和临床转化制定标准。为了促进生物材料获取的通用规范共识、ISSCR提供了捐赠知情同意书模板 ([附录2](#))。

## ISSCR指南的修订

**建议5.2：ISSCR应定期评估和修订本指南、以适应新的科学进展、应对新的挑战 and 不断发展的社会优先需求。**

对于干细胞研究和干细胞治疗即将面临新的科学机遇和伦理挑战、必须及时采取措施来确保科学研究和医疗行在以对社会负责和伦理可接受的方式进行。定期修订指南可以促进国际科学研究团体聚集在统一的原则下共同监管干细胞研究。

ISSCR指南更新工作组负责修订和更新《ISSCR干细胞研究和临床转化指南》。

工作组感谢许多个人和组织对本指南草案的审阅和意见、以及对指南审议做出的其它贡献。



# 致谢

## 国际干细胞学会指南修订工作组

### 指导委员会

Robin Lovell-Badge, 工作组组长, 英国弗朗西斯·克里克研究所  
Melissa Carpenter, 美国ElevateBio/Carpenter集团咨询公司  
R. Alta Charo, 美国威斯康星大学  
Amander Clark, 美国加州大学洛杉矶分校  
George Q. Daley, 美国哈佛医学院  
Insoo Hyun, 美国凯斯西储大学医学院/哈佛医学院  
Jürgen Knoblich, 奥地利IMBA分子生物学技术研究所  
Heather Rooke, 美国布罗德研究所  
Janet Rossant, 加拿大盖尔德纳基金会/SickKids  
Douglas Sipp, 日本理化学研究所发展生物学中心/庆应义塾大学医学院

### 国际干细胞学会工作人员

Eric Anthony, 政策部主任  
Jack Mosher, 科学事务部高级经理  
Glori Rosenson, 外联部主任

### 工作组成员

Roger Barker, 英国剑桥脑修复中心  
Tania Bubela, 加拿大西蒙弗雷泽大学  
Ali H. Brivanlou, 美国洛克菲勒大学  
Ellen Clayton, 美国范德比尔特大学  
Yali Cong (丛亚丽), 中国北京大学  
Jianping Fu, 美国密西根大学  
Misao Fujita, 日本京都大学  
Andy Greenfield, 英国MRC哈威尔研究所  
Steve Goldman, 美国罗切斯特大学医学中心  
Lori Hill, 美国MD安德森医学中心  
Rosario Isasi, 美国迈阿密大学  
Jeffrey Kahn, 美国约翰·霍普金斯大学  
Kazuto Kato, 日本大阪大学  
Jin-Soo Kim, 韩国首尔国立大学  
Jonathan Kimmelman, 加拿大麦吉尔大学  
Debra Mathews, 美国约翰·霍普金斯大学  
Nuria Montserrat, 西班牙加泰罗尼亚生物工程研究所 (IBEC)  
Megan Munsie, 澳大利亚墨尔本大学  
Hiromitsu Nakauchi, 美国斯坦福大学/日本东京大学  
Luigi Naldini, 意大利维塔-礼炮大学圣拉斐尔分校  
Gail Naughton, 美国Histogen公司  
Kathy Niakan, 英国弗朗西斯·克里克研究所  
Ubaka Ogbogu, 加拿大阿尔伯塔大学  
Roger Pedersen, 美国斯坦福大学  
Nicolas Rivron, 奥地利IMBA分子生物技术研究所  
Jeff Round, 加拿大卫生经济学研究所  
Mitunori Saitou, 日本京都大学  
Julie Steffann, 法国巴黎笛卡尔大学  
Jeremy Sugarman, 美国约翰·霍普金斯大学  
Azim Surani, 英国剑桥大学  
Jun Takahashi, 日本京都大学  
Fuchou Tang, (汤富酬), 中国北京大学  
Leigh Turner, 美国明尼苏达大学  
Patti Zettler, 美国俄亥俄州立大学  
Xiaomei Zhai, (翟晓梅), 中国北京协和医学院

## 附录 1. 向动物宿主移植人类干细胞或其直接衍生物

**建议A6.1: 涉及将人类干细胞或其直接神经和/或胶质衍生物植入新动物宿主的中枢神经系统的研究、需要所在机构的动物研究监管委员会进行审查、并辅以干细胞或发育生物学领域的专家审查意见。**

1. 对于涉及植入人类干细胞或其直接神经和/或胶质衍生物以促进新动物宿主的中枢神经系统的实验方案、研究审查应该由动物研究监管委员进行、并辅以干细胞或发育生物学领域的专家意见。审查应基于现有动物研究标准的合理延伸、当对认知性的、功能性的结果检测以及动物健康和福利的研究操作效果进行评估时、本身应基于理性的、实际的和有事实基础的原则。
2. 动物研究委员会对附加数据的收集和监测应该与拟研究改良动物的预期特性相称。对于动物行为或可操作评估的认知的可能变化或改善的问题、应该落实有关人性化治疗和研究动物保护的已有原则、并主要通过常规的动物研究监管机制解决。
3. 监测和数据收集应该基于对动物宿主发育轨迹进行充分评估、进一步考虑供体基因和细胞植入环境和表观遗传背景可能会影响动物宿主发育轨迹。对这些轨迹的判断应该以已有知识为依据、对其表型和可能的预后进行合理的科学推断、并充分参考目前用来评估宿主物种的生理和行为的测试和评估、进而做出一个完全推断。
4. 当移植某种对动物宿主的大脑或脊椎有作用的人干细胞或其神经和/或胶质的衍生物的时候、如果研究涉及修饰中枢神经系统、应尽可能模仿或直接模拟人神经的或神经精神病的功能。这些研究可能需要对某些神经科学研究进行特定的认知和行为学的评估。这些评估应该考虑到对任何新动物模型的内

在认知过程可能具有一定程度的不确定性、特别是动物如何显现出痛苦、焦虑或其它方面的健康问题。在这种情况下使用转基因动物、研究人员和机构应该熟悉动物行为反应评估的可用选项。在批准试验前、应提供试验物种或品系的正常行为数据的基线、以致能清楚和快速地确定在治疗和/或人类细胞转入相关的行为上的差异或异常。研究人员和机构也应该考虑通过有限的预试验获得关于改造动物的实验干扰的有效性的初始数据、监测正常行为的所有偏差、在确定实验前与相关的动物福利委员会讨论相关规定。

5. 考虑到来自动物宿主的新数据或未预料到的反应、包括可能影响或改变动物持续参与研究的可行性、研究人员和机构也应该对研究方案做出合适的调整。这些包括识别任何表明动物状况、舒适度或行为状态或物质发生实质性变化的新信号、无论是恶化还是改善、在实验过程中定期重新评估动物福利至关重要。
6. 具有已知的、有意的或有充分依据的显著潜力去创造人的认知、自我意识、行为或行为上的病理状态的研究、虽然不禁止、但应该经过严密的监管、小心地确保对动物个体进行人性化的保护。此类研究需要明确且令人信服的理由、以有显著的科学突破、临床进步或两者皆有的潜力为依据。
7. 动物研究监管委员会应该保持其顾问或委员会本身的综合专业能力、确保他们有充足的科学和临床专业知识可以对这些建议中讨论到的问题做出适当的判断。

**建议A6.2: 使用大型复杂动物模型、例如家畜和非人灵长类研究的研究员应该遵从有关家畜和非人灵长类研究的国际标准、该标准要求频繁监测动物以判断是否有出现不期望的结果和意料之外的表型的可能。**

指导非人灵长类 (Non-human Primates, NHPs) 研究的最优操作应考虑以下方面 (Tardif等, 2013) :

1. 研究者必须根据研究目标证明其选择NHPs物种的合理性。
2. 对于一些NHPs物种、从所在群体中暂时移除个体可能会对此个体造成急性压力、而永久移除可能会造成痛苦 (不能抗衡压力)。由于这种变化、研究者和兽医必须了解NHPs的正常行为、也必须知道如何确定压力和痛苦的潜在迹象。
3. 因为NHPs是有价值的实验对象、因此它们常用于一系列研究。研究者必须充分说明操作步骤及其相应的负担水平、并由训练有素的兽医工作人员进行监测。
4. 群体圈养的NHPs最好能重复它们在野生状态下经历的社交环境、以此促进产生物种特异的行为和心理健康。因此、任何单独圈养的、试验处理过的NHPs应该尽量减少这种圈养状态。单独圈养的请求应该由动物研究监管委员会和兽医审核。因为NHPs是群居动物、单独圈养可能会减小物种特异的行为、增加环境压力、并且产生自残或孤僻行为。这些结果不只是影响被实验的NHPs的健康、而且也会影响研究者对于由人类干细胞或其直接衍生物植入导致的任何潜在行为变化的判断。

家畜动物研究的最佳操作应遵循以下标准:

1. **实验动物关心与使用指南**—所有受PHS资助的美国研究机构和全世界的AAALAC认证的研究设施都必须遵循此指南。<https://www.aaalac.org/the-guide/>
2. **欧洲标准、也是AAALAC核心参考资源**<https://www.aaalac.org/pub/?id=E900C0A9-EEB3-1C2E-6A3C-0C84FF348CDD>
3. **农业动物和野生动物的研究**。LIAR杂志、第60卷、第1期、2019、66-73页。<https://academic.oup.com/ilarjournal/article/60/1/66/5490285>
4. **农业动物用作生物医学模型: 职业健康和安全考虑**。LIAR杂志、第59卷、第2期、2018、161-167页。: <https://academic.oup.com/ilarjournal/article/59/2/161/5196514#140647793>

---

## 付録2. 用于人类干细胞研究的生物材料获取的知情同意书样本

- A2.1 [用于干细胞研究的胚胎捐献; 用于生殖目的并且超出临床需求](#)
- A2.2 [用于干细胞研究的体细胞捐献](#)
- A2.3 [用于干细胞研究的卵细胞捐献; 直接并谨慎用于干细胞研究](#)
- A2.4 [用于干细胞研究的卵细胞捐献; 在生殖治疗过程中收集并且超出临床需求](#)
- A2.5 [用于干细胞研究的精子捐献](#)

---

## 附录3. 获取用于干细胞研究和转化的细胞和组织的知情同意事项

获取用于干细胞研究和转化的细胞和组织时的知情同意过程应该覆盖以下声明、适用于特定的项目:

- a. 细胞和组织可能用于培养持续生长的细胞培养、包括胚胎或多能干细胞系的建立。
- b. 在获得全能或多能细胞的研究过程会、破坏胚胎或组织被、或改变所分离的细胞—。
- c. 所衍生的细胞、细胞系可能被存放在细胞库很多年、将来可能将在国际上用于研究、其中许多情况可能此时可能无法预料到。
- d. 这些细胞或 (和) 细胞系可能会被用于改变细胞基因、生成类器官 (小器官模型) 或动物研究 (来自于人干细胞或其直接衍生物植入动物模型、或者人干细胞植入动物胚胎的情况) 。
- e. 捐献者对可能的细胞移植受体不能有任何限制、除非是自体移植或直接利他捐献的情况。
- f. 无论捐献的材料仅限于特定研究目的还是用于广泛陈述的目的、包括目前未预期的研究或 (和) 临床应用、如果在适用于管理法规的前提下、应与捐献者讨论他 (她) 是否同意给予所捐献的材料可更广泛用途或对捐献的材料弃权的可能性。讨论过程应探讨并记录捐助者是否对研究方案中概述的具体研究形式和/或临床应用有异议。

- g. 未来是否可以向捐赠者寻求新用途的额外同意、或要求额外的材料 (如血液或其他临床样本) 或信息。
- h. 让捐献者知悉哪种医学或其它信息会被披露、及哪种捐献者的标识将会被保存。针对捐献者的身份是否容易被干细胞系的工作人员或任何其它组织或个体获得、特别是任何监管个体和政府机构、采取具体步骤保护捐献者的隐私和保存信息的机密性。
- i. 披露由此细胞或细胞系具有商业潜力的可能性、以及捐赠者是否会从任何未来的商业发展中获得经济利益。
- j. 披露相关研究者和机构现在或将来任何潜在的经济利益。
- k. 披露该研究无意为包括捐赠者在内的任何人提供直接的医疗利益、除非研究进展可能使社会群体受益。
- l. 同意或拒绝为研究捐献生物材料将不会影响为潜在捐献者提供的医疗质量。
- m. 披露用于研究的人类生物材料的替代品、并且解释这些替代品是什么。
- n. 用于研究的由他人捐献或产生的胚胎、这些胚胎将不会用于妊娠。
- o. 捐献的配子、除非获得明确的同意、将不会用于产生胚胎、所产生的胚胎也不能用于生殖目的。
- p. 在胚胎干细胞衍生、体细胞核移植、体细胞重编程、单性生殖或雄激素发生等实验中、所产生的细胞或干细胞系将携带部分或全部供体的DNA, 因此其中的部分或所有DNA与捐赠者的基因匹配。
- q. 很可能对产生的干细胞系进行核酸测序、且这些数据可能被存储在数据库中、供公众或有保密规定的有资质的研究人员使用、这可能对捐赠保持匿名造成损害和有被识别的可能。
- r. 卜捐赠者和/或生物材料将接受传染病和可能的遗传疾病或疾病标记物的筛查。
- s. 是否有计划与生物材料捐赠者分享在研究过程中偶然发现的任何临床相关的与捐赠者健康相关的信息、如果是的话、是什么计划、包括捐赠者不接受此类结果的权利。

## 附录4. MTA

### 材料转移同意书 的样本

## 附录5. 基因组编辑研究的注意事项

### 评估基因组修饰对细胞的致癌性

对于基因修饰的细胞产物、潜在致癌风险的早期线索可能包括从 (外源) 移植的宿主中开始的、多克隆移植中的一个或几个优势克隆的扩增。这种优势克隆的出现、可能突显了在给药细胞群中发生的一些由基因修饰导致的基因毒性事件、如基因转移载体的整合、或是经编辑诱导的、癌基因附近发生的染色体易位。这些随机事件——尽管可能非常罕见——有可能会激活致癌基因的致癌潜能、或导致细胞中发生能促进其生长的功能获得性突变。应认识到、在临床前研究中、往往缺乏适当的条件、如研究跟进的时间不够长、或者研究的规模较小、就算在给药细胞中发生了基因毒性事件、也未必发展成为成熟的肿瘤。另一方面、如果研究进入临床阶段、给病人使用的细胞量往往会大于在临床前研究中使用的量、而且细胞的体内生长时间可能要比在临床前研究中长的多。在造血干细胞的基因治疗领域、追踪给药细胞中可能发生的克隆扩增已经成为一种初步的、被验证的安全性评估线索。这是由于基因载体会发生全基因组范围的半随机插入、这提供了一种独特的标记。在使用了早期版本的逆转录病毒载体的研究中、有时载体会插入到原癌基因附近、而携带这种插入的细胞克隆会得到大量扩增、这类现象在动物模型中和人类受试者中均有多次报导。一些情况下、这种克隆的扩增和发展导致了白血病发生。在这些病例中、在白血病细胞克隆中识别出近原癌基因的载体插入位点、有助于追溯导致了白血病发生的最初突变。在使用基因编辑技术进行遗传修饰的细胞中、或者是未经遗传修饰的细胞药物中、这种借助于载体插入的标记技术可能并不适用。在这些情况下、克隆样细胞的追踪可以借助于其他替代性的线索、如随机发生的基因组突变、或者通过监测细胞移植中发生的克隆扩增偏倚。如果一个移植的细胞群体从多种克隆共存的状态逐步转变为只有少数克隆组成、那些在此过程中表现出扩增优势的克隆有可能最终发展为肿瘤。

### 修饰细胞基因组的临床前安全性和有效性检查

在开始第一次人体临床试验之前，以下现象必须通过临床前研究探明并尽可能减少。

#### 基因替换的特殊问题

1. 当癌基因附近发生零星插入、并通过截断和/或转录激活或干扰肿瘤抑制基因而激活外源DNA时，可能会导致基因毒性。这些事件一般是很少见的、但由于在某些细胞治疗中通常会发生大量的插入、它们很可能发生在细胞产品中。由于突变提供了强大的生长潜力、少数携带这种插入物的细胞可能会在体内扩增并发展为优势细胞。基因组插入一般与使用整合型载体（如逆转录/慢病毒载体或转座子）有关、但也可能在使用非整合型DNA（如、使用AAV载体或质粒）时以较低的概率发生、因为DNA双链断裂（DNA Double-stranded Break, DSB）时、由于非同源末端连接（Non-homologous End Joining, NHEJ）、也可能造成插入。对于整合载体、应采用最大限度降低毒性基因插入风险的设计（即减少转录活或从插入位点通读的程度）。还应了解所选细胞类型的全基因组插入模式以及可能增加毒性基因插入风险的任何现有特异性偏差。载体插入的基因组分布应通过培养的治疗细胞的临床前研究以及对受试者体内给药后进行评估、应对具有基因毒性插入的显性克隆的出现进行监测。先前在相同或类似载体骨架和目标细胞上进行的研究中获得的信息可能会降低对新的大规模调查的要求。对于非整合平台、应该调查或事先了解是否会有插入或缺失。
2. 当野生型病毒对细胞重复感染时、载体的潜在流通、无论是整合还是作为一个游离体-、以及载体基因组与野生型病毒基因组重组的可能性也应被考虑在潜在的长期风险中。可以预计的是载体序列与亲本病毒基因组的重组通常会导致复制缺陷病毒。然而、在病毒基因库中加入一个新的和对生物有害的基因的潜在风险应该被考虑、如果此类风险存在的话、通过采取措施最小化此类风险。许多来自逆转录病毒/慢病毒的整合载体通常被设计成“自失活”。这种设计意味着整合后的病毒长末端重复序列中的大部分转录激活序列被删除。这种缺失使得前病毒的表达被补救、以及捕获超级感染病毒变得高度不可能。
3. 当细胞质和核暴露于外源性核酸时、无论是病毒、质粒还是其他来源的核酸、以及它们的复制中间产物、都可能激活被处理细胞的固有免疫感应机

制。这种激活可能反过来触发有害的炎症反应、并且有可能扩散到邻近细胞。这样的反应可能是极小的、而且影响细微。但是、如果这些激活更加强烈或持续更长时间、可能会影响移植能力、并对细胞移植-后克隆组成和长期稳定性产生不利影响。更严重-的是、过量的杂质、如DNA片段和最终细胞产物中残留的质粒、可能会大大增强这些反应。因此、应该尽可能减少载体制备中的杂质。

4. 第一个也是发展最好的基因编辑方法、是利用人工内切酶切断预定的目标序列的DNA双链。其存在一个主要的安全问题是核酸酶的脱靶效应。这需要使使用正交技术在临床前阶段进行大量实验以检测基因编辑工具在全基因组水平的特异性。首先、目标序列应该是基因组里唯一的序列、只有有限的或完全没有其它任何高度相似的同源序列、且只有少量的错配。然后使用生物信息学预测潜在脱靶位点、以排除一些已知敏感基因位点（例如抑癌基因）的潜在活性。随后使用多种技术在体外或者细胞系水平通过将DNA暴露在高浓度的核酸酶下进行特异性实验评估、从而产生一系列候选的脱靶位点、同时与生物信息学预测位点进行分析比较。最后、通过深度测序对排名最高的脱靶位点进行评估、在最能代表预期临床方案的条件下、确定选定细胞的核酸酶靶向位点。这些研究需要参照合适的阳性和阴性对照以确定灵敏度阈值。对于跨平台、靶细胞和应用、难以提供脱靶的标准或阈值的接受范围、应根据实际应用情况确定。

#### 基因组编辑的特殊问题

1. 第一个也是发展最好的基因编辑方法、是利用人工内切酶切断预定的目标序列的DNA双链。其存在一个主要的安全问题是核酸酶的脱靶效应。这需要使使用正交技术在临床前阶段进行大量实验以检测基因编辑工具在全基因组水平的特异性。首先、目标序列应该是基因组里唯一的序列、只有有限的或完全没有其它任何高度相似的同源序列、且只有少量的错配。然后使用生物信息学预测潜在脱靶位点、以排除一些已知敏感基因位点（例如抑癌基因）的潜在活性。随后使用多种技术在体外或者细胞系水平通过将DNA暴露在高浓度的核酸酶下进行特异性实验评估、从而产生一系列候选的脱靶位点、同时与生物信息学预测位点进行分析比较。最后、通过深度测序对排名最高的脱靶位点进行评估、在最能代表预期临床方案的条件下、确定选定细胞的核酸酶靶向位点。这些研究需要参照合适的阳性和阴性对照以确定灵敏度阈值。对于跨平台、靶细胞和应

用、难以提供脱靶的标准或阈值的接受范围、应根据实际应用情况确定。

2. 在DNA的DSB位点、也可能发生大片段基因序列的突变、缺失和移位、尽管程度低于NHEJ和HDR介导的修复、但这些都很难评估。由于大片段缺失导致的等位基因突变尤其如此、这些缺失包含大量的DNA片段。如果这些事件导致肿瘤抑制基因的功能性杂合或纯合突变、则需要特别关注。在DNA的DSB修复过程中、由于基因转换导致杂合性缺失的可能也应该被考虑。应努力排除超出检测或预期阈值造成不必要靶基因改变的发生。此外、由于敏感位点可能发生基因组重排也应该排除在候选反应物外。当评估细胞产品的总体安全性时、如果该细胞产品可能包含一小部分在检测阈值以下具有基因组突变的细胞、则可以借鉴过去的经验或其它平台对相同目标细胞进行基于基因和细胞的干预的经验。
3. 为了与未经处理的细胞有可比性、基因编辑细胞的生物分布研究应在合适的异种免疫缺陷受体中进行。核酸酶的靶向编辑可能会留下遗传伤痕。这种伤痕可能是可追踪的、这取决于DNA的DSB修复机制。NHEJ介导的DSB修复通常在目标位点引入小片段核苷酸的插入或缺失、这可以通过对该位点的深度测序确定。然而、一些基因编辑事件可能会因为原始序列被重组或由于大量删除而丢失、或因为它参与了易位而被错过。如果只改变了一个碱基、就很难将其与测序错误区分开来。DSB的同源定向修复由于目标位点的模板序列变化而更容易被追踪。在可行的情况下、应采取策略对编辑过的细胞进行可靠的追踪、例如在模板中重新编码部分目标序列引入可追踪的遗传标记。这些碱基的变化也可以保护模板不受核酸酶的作用、提高编辑效率。编辑过程中引入的基因修饰可用于追踪编辑后的细胞及其后代的命运、存活和生物分布。这些研究将有助于保障治疗的安全性和有效性、并最终解决不良事件与编辑过程的可能关系(例如:区分某些编辑过的细胞异常分化、生长或转化的可能来源与背景疾病或年龄相关事件)。然而、一些编辑过的细胞仍可能逃脱追踪。对碱基编辑器或表观遗传编辑器(见下文)编辑的细胞进行跟踪可能会更加困难、甚至不可能。
4. DNA的DSB可能以剂量依赖的方式在基因编辑的细胞中诱导DNA损伤以及其他信号和转录反应。p53介导的作用包括有可能诱导细胞衰老、并对p53杂合或纯合突变产生长期不利的影响和选择。在大多数靶细胞和应用中、这种对基因编辑的反应

的发生、程度和具体模式仍有待研究。此外、DNA的DSB与用于递送HDR修复模板的载体的结合可能会诱导先天免疫感应元件的累积激活、并触发更多的有害反应。这种反应可能只会产生短暂的影响、但如果反应强烈且持续时间长、它们可能会影响细胞存活、移植的范围和时间、被移植细胞或组织的克隆组成和长期稳定性。

5. 不断涌现的新技术平台引入了覆盖面更广、精确度和安全性可能更高的新编辑模式。例如:不断链编辑器、碱基编辑器、引物编辑器(Anzalone等、2020)。这些新策略有望通过减少可能结果的多样性来提高靶向位点的编辑精度、并减轻DNA的DSB对靶细胞造成的负担。然而、这些新策略也有监测脱靶效应的具体问题、可能需要设计专门的测试方法来解决这些编辑器在基因组范围内的特异性。尤其、许多编辑器利用了酶的编辑域、其构成活性独立于融合蛋白与DNA的结合。因此、脱靶活动可能在基因组中半随机地显示、从而独立于在预期目标序列附近发生的同源重组。由于这种脱靶活动是半随机发生的、所以当检测大量处理过的细胞时、这种脱靶活动可能会逃避检测、在那里半随机分布的罕见事件会成为噪音信号。解决这一问题的一个可能策略是在处理过的细胞中比较几个单细胞来源克隆的SNVs。
6. 体内基因编辑仍然具有挑战性、因为它需要有效和 safely 地将编辑机制传递到足够数量的相关类型细胞中。目前的平台要么可实现稳定高效编辑、但同时增加了毒性、脱靶活性和免疫原性的风险(如使用AAV载体时)、要么因表达量低而效果不理想。基于纳米颗粒释放的基因编辑方法对短效表达有一定的应用前景、但仍难以靶向肝脏以外的组织。此外、大多数基因编辑器会包含一些细菌来源的成分、可能产生抗原性、这种成分在编辑过的细胞中持续表达甚至其残留可能会影响它们在体内的生存、在临床试验之前应该对这种风险进行适当地研究。

#### 附录6. 为正常临床试验外提供干细胞干预的知情同意标准

<https://www.isscr.org/docs/default-source/policy-documents/isscr-informed-consent-standards-for-stem-cell-based-interventions.pdf> (Version 1.0 12 August 2019)

# 术语定义

## 术语定义

本指南术语的定义与讨论。其它术语定义详见<http://stemcells.nih.gov>

### G.1“胚胎”及其它描述早期发育阶段的术语

**囊胚:** 着床前胚胎发育的一个阶段。人体中, 这发生在受精或卵胞浆内单精子注射后的胚胎发育的第5-6天。囊胚由中心充满液体的囊胚腔、滋养外胚层和内细胞团组成。滋养外胚层细胞将胚胎附着在子宫壁上、内细胞团形成胚胎的胚体。在受精后约七天左右、囊胚从透明带(一种包裹早期胚胎的糖蛋白膜)中孵化出来。此后、随着胚胎的着床发育、囊胚的内细胞团自身开始变为扁平的胚盘和相应的羊膜。

**卵裂期胚胎(着床前胚胎):** 指从受精卵第一次分裂到桑椹胚致密期结束的胚胎阶段、确切地指2细胞、4细胞、8细胞及16细胞期胚胎。对于人类胚胎、每次分裂需要18-24小时。

**胚胎:** 在不同生物背景下、术语“胚胎”的定义和用法有所不同、讨论如下。

本文件中、术语“胚胎”一般用来描述从受精卵第一次卵裂到妊娠期第九周的所有发育阶段、包括胎盘及其他胚外膜。

已有更精确的术语来描述胚胎发生中的特定阶段、例如、2、4和8细胞期、桑椹胚和胚泡都是用来描述着床前胚胎发育的特定阶段。

胚胎在着床前呈现简单的细胞结构、只有最低限度的细胞分化、但着床后很快开始形成以轴向发育的原条。原条形成后、相似的胚胎结构不再形成、因为胚胎开始不可逆地发育成更加复杂和特化的组织和器官。

经典胚胎学用胚胎这个术语来表示胚胎着床后发育的不同阶段(如原条和胎儿期)。实际上、多蓝氏《图解医学大辞典(Dorland's Illustrated Medical Dictionary)(第27版、1988、W. B. Saunders Company)对胚胎提供了如下定义:“在动物中、胚胎是最终可以形成子代的受精卵衍生物、其形成在他们发育的最快时期、也就是出现原条后到所有主要结构形成这一段时间。在人类中、从受精后两个星期到第七或第八个星期末的发育生物体为胚胎。”《兰登书屋韦伯斯特大学词典》中“胚胎”词条是指“在人类中、胚胎是大约从受精卵接触子宫壁一直到妊娠第八周的时期。”然而、现代胚胎学家经常将该术语扩展至自受精卵第一次卵裂开始至受精后七至九周的阶段、此后的时间段用“胎儿”这一术语来描述。

**胎儿:** 在本指南中、术语“胎儿”用来表述人类产前胚胎发育完成后阶段、即主要的结构都已经形成直到出生前这个阶段。具体到人类、胎儿期是指从受精后8至9周、直到出生前的时间段。动物通常不使用该术语、其从受精到出生的任何阶段均使用“胚胎”这一术语。

**干细胞胚胎模型:** 细胞工程学的发展使得细胞的组装、分化、聚集或重新结合成为可能、该方法可以模拟胚胎发育的关键阶段。这样的实验模型体系可以为相关胚胎和组织的发育提供重要依据。但是、人们担心由于结构体复杂化或过于延长体外培养时间这两个因素、它们实际上可能有能力进行进一步的完整发育。干细胞胚胎模型分为两种类型: 非完整的干细胞胚胎模型、完整的干细胞胚胎模型。

**非完整的干细胞胚胎模型:** 该干细胞胚胎模型将适用于部分实验、但并非适用于所有未着床期胚胎、例如在不存在胚胎外细胞的情况下分化胚囊或胚盘。此类干细胞胚胎模型不太可能产生更多的细胞类型而形成一个完整的胚胎模型。Gastruloids是非完整的干细胞胚胎模型的一个例子。

**完整的干细胞胚胎模型:** 此类干细胞胚胎模型包含相关的胚胎和胚胎外结构。如果体外培养时间过长、它们可能会进行进一步发育成结构足够复杂的完整胚胎。单一细胞、例如能够协调分化为胚胎和胚胎外结构的潜在的人类多

能干细胞、可以构建完整的干细胞胚胎模型。完整的干细胞胚胎模型也可以通过、不同来源的胚胎外/胚胎细胞的结合来构建、以进行完整的人体发育。这可能包括使用非人类的灵长类动物细胞作为来源之一。先前对着床前胚胎培养的限制(“14天/原条规则”)没有包括完整的干细胞胚胎模型。因此、本指南详细说明了包括胚胎外膜在内的整个胚胎的完整发育进行建模时进行专业审查的必要性。审查的指导性原则为、应该对使用完整的干细胞胚胎模型解决科学问题的意义进行严格审查。Blastoids是食用完整的干细胞模型的一个例子。

**桑椹胚:** 在受精后4天、由16个细胞组成的密致的葡萄串样胚胎。

**核移植:** 该过程指供体细胞核移入去核(染色体)的卵子细胞中、卵细胞(非完整地)重编程(细胞核、重新开始发育)。经核移植建立的胚胎通常不正常、经常在发育过程中死亡、但是极个别能完成体内发育。来源于核移植囊胚的内细胞团能形成明显正常的胚胎干细胞。

**类器官:** 一种由干细胞组织培养衍生的三维结构、通过自组装重现细胞组成一个器官的部分生理功能。

**孤雌胚胎:** 哺乳动物卵细胞、在未受精的情况下也可以激活(通常伴随着单倍体基因组的复制)并导致胚胎发育、而胚胎干细胞也可以从这种孤雌激活的囊胚内细胞团分离得到。动物的孤雌生殖胚胎经过子宫移植后、能够发育到着床后期、但是发育不完整的胎盘系统阻止了胚胎进一步的妊娠。雌核生殖是孤雌生殖的一种特殊形式、在这种发育方式中、胚胎的遗传物质来自两个不同的受精卵的雌性原核。而雄核生殖是指胚胎遗传物质来自两个不同受精卵的雄性原核。

**受精卵:** 即已受精的单细胞原核卵。在人类、特指与精子受精后20-35小时后的卵细胞。

## G.2 发育潜能相关的专业术语:

**多能:** 单个细胞具有能分化为除了胚外组织细胞类型以外的所有组织的状态。

**单胚层多能:** 单胚层多能是指一个细胞只具有能分化成一个生物体里几种特定类型细胞、而不能分化成所有类型细胞的能力。例如、造血干细胞只能产生特定组织内的一系列类型细胞。在正在发育的个体中、单胚层多能性干细胞

能产生不只一个胚层来源的细胞、如中内胚层祖细胞。在成体、单胚层多能性干细胞的分化能力严格限制在特定胚层(中胚层、外胚层、内胚层)来源的细胞类型、器官或组织。

**畸胎瘤:** 一种良性的、混有外、中、内三个胚层多种组织的包裹性肿瘤。在干细胞研究中、畸胎瘤形成实验是指给免疫缺陷小鼠注射一种细胞以检测其多能性(产生三个胚层衍生生物的能力)。这些结构与畸形恶瘤不同、在畸形恶瘤中、除了分化的衍生物外、未分化的干细胞仍然存在。

**全能:** 全能是指一个细胞具有能分化成生物体中所有细胞以及胚胎外支持性结构(即胎盘的)的能力。单个全能细胞在子宫内就能通过分裂产生一个完整的生物体、但是目前、具有该能力的仅有受精卵或早期卵裂期胚胎的卵裂球。

**单能:** 指单个细胞具有仅向某一特定细胞谱系分化的状态、典型的例子如造血系统中定向谱系祖细胞(比如成红细胞)。单能性干细胞具有自我更新和沿单一细胞谱系分化的能力、比如精原干细胞。

## G.3 干细胞研究里的“嵌合体”

**嵌合体:** 一个机体身上携带来自两种或多种基因型不同的细胞、来源包括受精卵、晚期胚胎、存活动物胚胎或培养的细胞。注意: 尽管罕见、但两个着床前胚胎的聚集作用、可能导致有些人是自然嵌合体。更常见的情况为、细胞可以通过胎盘屏障从母体传至胎儿(反之亦然)、并在“宿主”中终身存在(Madam 2020)。因此、与它的神话起源相反、嵌合体一词应作为一个中立的科学术语使用。

**种间嵌合体:** 种间嵌合体为整合了源自其它物种细胞的动物。整合的程度可以从很小到很大。例如、当将人类干细胞转移至非人类胚胎中时、可以产生嵌合体。有三种类型的人-动物嵌合体值得重点关注: (a) 具有广泛嵌合体能力的; (b) 具有对中枢神经系统高度嵌合体能力的; (c) 具有嵌合的生殖系统。在任何发育阶段形成的人类-非人类灵长类动物嵌合体或者细胞异种移植的发展均值得特别关注。更多关于人/动物嵌合体的审查指南、请查阅ISSCR嵌合体的白皮书(Hyun等人、2020年)。



**移植细胞至出生后的动物宿主:** 尽管从形式上说、所获得的动物仍然可以被归类为嵌合体、但由于移植至出生后动物的人类细胞的存活时间、细胞类型和组织分布有限、一般把这些细胞称为受体中的移植物。移植物可以同位整合至宿主组织中;也可以异位发育为一个特定的结构。尽管这些实验应接受动物伦理委员会的审查、但除非涉及将人类生殖细胞移植到动物性腺中、否则此类实验很少引发伦理关注或争议。

## G.4 有关移植的术语

**同种异体移植:** 指移植细胞来源于同种非己供者、包括有亲缘关系(如父母或兄弟姐妹)或者无亲缘关系的供者。在造血干细胞移植中、无亲缘关系的供者可从大规模的骨髓捐赠库筛选、供者和受者必须具有相同的组织相容性或者与调节免疫排斥的一系列白细胞抗原相匹配。同种异体造血干细胞移植常伴随有移植物抗宿主病(GVHD)即移植物攻击受者细胞、然而在异体实体器官移植中则伴有受者对移植物产生免疫排斥的风险。临床针对以上两种移植排斥都会使用免疫抑制药物进行治疗、而且接受实体器官移植的患者还得终生服药、因而使患者具有后续感染并发症的风险。

**自体移植:** 移植物源于受者自己。因为移植物能被受者的免疫系统识别为“自己人”、所以没有排斥或者免疫不相容发生。因此、自体移植带来免疫排斥的风险明显小于异体移植。鉴于这个优势、通过体细胞核转移产生的胚胎干细胞和重编程产生的诱导多能干细胞可为移植研究提供自体移植的细胞来源、理论上具有免疫相容性的优势。

**同源应用:** 例指把治疗细胞特异性应用于其原本生理起源部位、如移植造血干细胞产生血液细胞、或使用脂肪组织重建乳房。

**自体移植:** 把治疗细胞特异应用于他们的原本生理环境外、如移植造血细胞或间充质干细胞到心脏或大脑。

**致瘤性:** 指细胞具有形成肿瘤或者异常生长的特征。

## G.5 有关研究和研究参与者的一般术语

**同意:** 在临床研究中、“同意”意味着参与者同意参加研究。应允同意表示参与者被赋予依据他或她的能力的研究决

定是否参加临床试验的权利。儿童和青少年作为法定未成年人、不能提供合法有效的知情同意、但是他们可以由监护人提供授权同意。法定未成年人参加临床试验需要提供授权同意协议。

**临床研究:** 任何以人体受试者、人体受试者群或者来源于人体的材料、如组织样本的系统研究。

**临床试验:** 任何把人体受试者或者人体受试者群前瞻性地给予一个或者多个健康相关的干预来评估其对健康的影响的研究。干预包括但不限于药品、细胞和其他生物制品、外科手术、放射性治疗、诊断、医疗器械、行为疗法、护理过程的变化、预防保健。

**补偿:** 研支付对研究受试者在参与研究的过程中产生的非经济类负担进行支付补偿、通常指对他们付出的时间、精力、及带来的不便进行补偿。

**相关性研究:** 探索特异性地发生在临床试验中一个干预手段和在疾病进程、不同试验组之间联系或者同一试验组内不同因素中的生物学干预靶点之间因果关系的研究。

**意外发现:** 研究参与者或组织捐赠者中发现的与研究目的不直接相关、但是对健康或生殖具有重要意义的发现。

**最小风险:** 研究受试者或组织捐赠者在研究中遭遇的风险应该与在日常生活中或者常规体检或者心理测试中遭遇到伤害的概率和强度相当。

**超过最低风险的轻微增加:** 风险增加只能轻微超过最小风险阈值、并在被合理接受的范围。

**观察性研究:** 一种研究者观察受试者或受试者组、并检测变量的临床研究、研究者不参与受试者分组。

**报销:** 偿还研究受试者在参与研究过程中产生的现款开销。

**假手术:** 在临床试验中模拟“治疗”组研究受试者的手术过程作为对照。采用假手术作对照用来防止研究受试者和医生知道研究受试者注册分组后对试验结果评估带来的偏倚影响。有时假手术作对照可以用来排除治疗实施方式(而非治疗本身)对治疗效果的影响、因为有些治疗实施方式会对疾病进程产生影响。假手术方式根据它们的损伤程度而不同、例如、轻微损伤假手术注射生理盐水(受试者通过注射生理盐水代替细胞注射)、假心导管插入术(受试者接受心导管插入、但是不注射细胞)和重度损伤假手术如局部颅骨钻孔(研究人员通过颅骨钻出一个小缺损来模仿脑部手术)。

**过度劝诱:** 丰厚的报酬或奖励可能会损害前瞻性研究受试者或者捐赠者做出正确判断的能力、或者鼓励他们同意原本强烈反对的方案。

# References

- Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. <http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol.* 108 1305–1317.
- Bacman, S., Williams, S., Pinto, M. *et al.* Specific elimination of mutant mitochondrial genomes in patient-derived cells by mitoTALENs. *Nat Med* 19, 1111–1113 (2013). <https://doi.org/10.1038/nm.3261>
- Bacman SR, Kauppila JHK, Pereira CV, *et al.* MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA<sup>Ala</sup> levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation [published correction appears in *Nat Med.* 2018 Oct 5;]. *Nat Med.* 2018;24(11):1696–1700. doi:10.1038/s41591-018-0166-8
- Benjaminy S, Kowal SP, MacDonald IM, Bubela T. Communicating the promise for ocular gene therapies: challenges and recommendations. *Am J Ophthalmol.* 2015 Sep;160(3):408-415.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.05.026. Epub 2015 May 30. PMID: 26032192.
- Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology* 242, 1–13.
- Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P., and Altman, D.G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058-2064.
- Bubela T, McCabe C, Archibald P, Atkins H, Bradshaw SE, Kefalas P, Mujoomdar M, Packer C, Piret J, Raxworthy M, Soares M, Viswanathan S. Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement. *Regen Med.* 2015;10(7):897-911. doi: 10.2217/rme.15.51. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26565607.
- Camacho, L.H., Bacik, J., Cheung, A., and Spriggs, D.R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer* 104, 1497-1504.
- Costa-Borges, N., Nikitos, E., Spath, K. *et al.* (2020) First registered pilot trial to validate the safety and effectiveness of maternal spindle transfer to overcome infertility associated with poor oocyte quality. *Fertility & Sterility* (Abstract only) 114, issue 3, supplement , e71-e72 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.220>
- Council for International Organizations of Medical Sciences (2016). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report). 44 Fed. Reg. 23, 192. ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum. Reprod.* 17, 1409–1419.
- Easson EC, Russell MH. Cure of Hodgkin's disease. *BMJ.* 1963;5347:1704–7.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 100, 935–939.
- European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. (Official Journal of the European Union).
- European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholarship. Science Policy Briefing. [http://archives.esf.org/fileadmin/Public\\_documents/Publications/ESPB10.pdf](http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPB10.pdf)

- Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D.W., Hurn, P.D., Kent, T.A., Savitz, S.I., and Lo, E.H. (2009). Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 40, 2244–2250.
- Flory, J., and Emanuel, E. (2004). Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292, 1593–1601.
- Food and Drug Administration (2017). FDA Announces Comprehensive Regenerative Medicine Policy Framework. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-comprehensive-regenerative-medicine-policy-framework>
- Freeman, G.A., and Kimmelman, J. (2012). Publication and reporting conduct for pharmacodynamic analyses of tumor tissue in early-phase oncology trials. *Clinical Cancer Research* 18, 6478–6484.
- Frei, E. 3rd & Gehan, E. A. Definition of cure for Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31, 1828–1833 (1971).
- Fung M, Yuan Y, Atkins H, Shi Q, Bubela T. Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Reports*. 2017 May 9;8(5):1190–1201. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.03.013. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28416287; PMCID: PMC5425617.
- Haimes, E., Skene, L., Ballantyne, A.J., Caulfield, T., Goldstein, L.S., Hyun, I., Kimmelman, J., Robert, J.S., Roxland, B.E., Scott, C.T., et al. (2013). Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research. *Cell Stem Cell* 12, 285–291.
- Henderson, V.C., Kimmelman, J., Fergusson, D., Grimshaw, J.M., and Hackam, D.G. (2013). Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for *in vivo* animal experiments. *PLoS Medicine* 10, e1001489.
- Hudson, G., Takeda, Y. & Herbert, M. Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E8–E11 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1623-3>
- Human Fertilization and Embryology Authority (2016). Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update. [https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth\\_scientific\\_review\\_mitochondria\\_2016.pdf](https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth_scientific_review_mitochondria_2016.pdf)
- Human Fertilization and Embryology Authority (2019). Code of Practice, 9th Edition. <https://portal.hfea.gov.uk/media/1527/2019-12-16-code-of-practice-9th-edition-december-2019.pdf>
- Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NM, Fragouli E, Lamb M, Wamaitha SE, Prathalingam N, Zhang Q, O'Keefe H. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2016 Jun 8 534: 383–386.
- Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505–507. [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(13\)00146-X?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459091300146X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(13)00146-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459091300146X%3Fshowall%3Dtrue)
- Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Roberston, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2007). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159–163. [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(07\)00080-X?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459090700080X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(07)00080-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193459090700080X%3Fshowall%3Dtrue)
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2006). Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research. <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>.
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2008). Guidelines for the clinical translation of stem cells. <http://www.isscr.org/docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscrglclinicaltrans.pdf>.
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2016). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. <https://isscr.org/the-archives/#GuidelinesArchive>
- Madan K. Natural human chimeras: A review. *Eur J Med Genet*. 2020 Sep;63(9):103971. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103971. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565253.
- National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, and Institute of Medicine. 2009. *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12192>.
- National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society. 2020. *Heritable Human Genome Editing*. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/25665. Institute of Medicine (2015). *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks* (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.
- Nuffield Council on Bioethics. 2016. *Genome Editing: An Ethical Review*. <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>

Institute of Medicine and National Research Council. 2010. Final Report of the National Academies' Human Embryonic Stem Cell Research Advisory Committee and 2010 Amendments to the National Academies' Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12923>.

Kamenova, K., and Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: media portrayal of therapy translation. *Science Translational Medicine* 7, 278ps274.

Kang, E., Koski, A., Amato, P. *et al.* Reply to: Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature* 574, E12–E13 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1624-2>

Kang E, Wu J, Gutierrez NM, Koski A, Tippner-Hedges R, Agaronyan K, Platero-Luengo A, Martinez-Redondo P, Ma H, Lee Y, Hayama T, Van Dyken C, Wang X, Luo S, Ahmed R, Li Y, Ji D, Kayali R, Cinnioğlu C, Olson S, Jensen J, Battaglia D, Lee D, Wu D, Huang T, Wolf DP, Temiakov D, Izpisua Belmonte JC, Amato P, Mitalipov S. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature* 2016 DOI: 10.1038/nature20592

Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, and Altman DG (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Plos Biol* 8, e1000412.

Kimmelman, J., Mogil, J.S., Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol.* 12, e1001863.

Kuriyan AE, Albin TA, Townsend JH, *et al.* Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD. *N Engl J Med.* 2017; 376(11):1047–1053. doi:10.1056/NEJMoa1609583

Landis, S.C., Amara, S.G., Asadullah, K., Austin, C.P., Blumenstein, R., Bradley, E.W., Crystal, R.G., Darnell, R.B., Ferrante, R.J., Fillit, H., *et al.* (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490, 187–191.

Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D., and Caulfield, T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 3, 591–594.

Mazur, P *et al.* 2019 “P-221 Mitochondrial Replacement Therapy Gives No Benefits to Patients of Advanced Maternal Age.” Paper presented to ASRM Scientific Conference and Expo, Philadelphia, Oct. 14–16. <https://asrm.confex.com/asrm/2019/meetingapp.cgi/Paper/2347>

Medical Professionalism Project (2002). Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Annals of Internal medicine* 136, 243–246.

Munsie, M., and Hyun, I. (2014). A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Research* 13, 647–653.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations. (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/21871.

National Institutes of Health (2014). Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (Office of Science Policy: Office of Biotechnology Activities). <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2014/10/IC2013.pdf>

Nissanka N, Moraes CT. Mitochondrial DNA heteroplasmy in disease and targeted nuclease-based therapeutic approaches. *EMBO Rep.* 2020;21(3):e49612. doi:10.15252/embr.201949612

Nuremberg Code (1949). In Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No 10, Vol 2 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), pp 181–182.

Office for Human Research Protections (OHRP) (1993). Research on Transplantation of Fetal Tissue SEC. 498A, National Institutes of Health Revitalization Act of 1993. <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/publiclaw103-43.htm.html>

Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, *et al.* (2020) The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 18(7): e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>

Ravi, P., Kumar, S.K., Cerhan, J.R. *et al.* Defining cure in multiple myeloma: a comparative study of outcomes of young individuals with myeloma and curable hematologic malignancies. *Blood Cancer Journal* 8, 26 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0065-8>:

Reddy, Pradeep *et al.* Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing. *Cell*, Volume 161, Issue 3 (2015) pp. 459–469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.051>

Saini, P., Loke, Y.K., Gamble, C., Altman, D.G., Williamson, P.R., and Kirkham, J.J. (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 349, g6501.

SB-180 Gene therapy kits: advisory notice and labels. (2019–2020). California State Legislature.

S.D. Tardif, K. Coleman, T.R. Hobbs, C. Lutz, "IACUC Review of Nonhuman Primate Research," *ILAR Journal* 53, no. 2, 2013: DOI: 10.1093/ilar/ilt040.

Sena, E.S., van der Worp, H.B., Bath, P.M., Howells, D.W., and Macleod, M.R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.* 8, e1000344.

Sugarman J, Siegel A. How to determine whether existing human embryonic stem cell lines can be used ethically. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 238–9. PMID: 18786411.

Sugarman J, Siegel AW. When embryonic stem cell lines fail to meet consent standards. *Science* 2008; 322: 379. PMID: 18927375.

Tsilidis, K.K., Panagiotou, O.A., Sena, E.S., Aretouli, E., Evangelou, E., Howells, D.W., Al-Shahi Salman, R., Macleod, M.R., Ioannidis, J.P. (2013). Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases. *PLoS Biol.* 11, e1001609.

U.K. Department of Health (2014). Mitochondrial donation. Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/332881/Consultation\\_response.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf)

Wang, Tian *et al.* Polar Body Genome Transfer for Preventing the Transmission of Inherited Mitochondrial Diseases. *Cell*, 157 (2014), pp. 1591–1604. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.042>

World Medical Association (2018). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Wu, K., Zhong, C., Chen, T. *et al.* Polar bodies are efficient donors for reconstruction of human embryos for potential mitochondrial replacement therapy. *Cell Res* 27, 1069–1072 (2017). <https://doi.org/10.1038/cr.2017.67>

Yamada M, Emmanuele V, Sanchez-Quintero MJ, Sun B, Lalloo G, Paull D, Zimmer M, Pagett S, Prosser RW, Sauer MV, Hirano M. Genetic Drift Can Compromise Mitochondrial Replacement by Nuclear Transfer in Human Oocytes. *Cell stem cell.* 2016 Jun 2;18(6): 749–54.

Zhang, John *et al.* "Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF." *Reproductive biomedicine online* vol. 33,4 (2016): 529–533. doi:10.1016/j.rbmo.2016.07.008

## ISSCR 干细胞研究和临床转化指南中文翻译

2021年 5月