

团 体 标 准

T/CGCPU XXX-2026

人脐带间充质干细胞来源外泌体 临床研究管理规范

Clinical research management specifications for exosomes derived
from human umbilical cord mesenchymal stem cells

(征求意见稿)

2026-XX-XX发布

2026-XX-XX实施

中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟 发布

目 次

前 言	III
引 言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义、缩略语	1
4 机构资质条件与职责	3
5 设施与设备	5
6 组织架构与运行管理	6
7 hUC-MS-Exos 制备和质量控制	7
8 非临床研究评价	11
9 临床研究方案设计	11
10 伦理审查与受试者保护	12
11 临床研究实施过程管理	13
附录 A（资料性）hUC-MS-Exos 质量控制技术要求	17
参考文献	19

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟提出并归口。

本文件起草单位：XXX、XXX、……。

本文件主要起草人：XXX、XXX、……。

引 言

人脐带间充质干细胞来源外泌体（human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes, hUC-MSC-Exos）是一类富含多种功能性活性分子的细胞外囊泡，凭借突出的抗炎、免疫调节、抗纤维化及组织修复能力，在多种疾病的治疗中具备广阔应用前景。近年间，针对 hUC-MSC-Exos 的临床研究持续涌现，研究范围涵盖各类不同疾病适应症。

现有针对传统药物或细胞治疗产品的管理规范虽提供基础框架，但尚不足以完全覆盖hUC-MSC-Exos临床研究的特殊技术与管理需求。基于hUC-MSC-Exos的生物学特性（如异质性、功能依赖性、制备工艺敏感性）及其作为研究性生物制品的属性，其临床研究面临诸多挑战，包括但不限于：供者筛选与组织来源的伦理合规性和可追溯性、细胞培养与扩增的标准化、分离纯化与表征方法的统一性与可靠性、质量属性的界定与控制、非临床研究数据的充分性、临床研究设计的科学性、受试者安全风险的有效管控以及研究数据的质量等。尤其是用于临床研究的hUC-MSC-Exos“按需制备”的生产工艺及质控能力，从生物样本采集、生物信息获取到临床研究验证、临床应用随访全流程闭环数据可追溯等。

为促进hUC-MSC-Exos临床研究的规范、安全和有效开展，保障受试者权益与安全，提升研究数据的科学性和可靠性，并为未来可能的转化应用奠定基础，亟须制定针对性的管理规范。本文件基于国内外相关法规《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》（国务院令818号，下称《条例》）、技术指导原则《药物临床试验质量管理规范（GCP）》、细胞治疗产品相关指南、国际细胞外囊泡学会（ISEV）发布的细胞外囊泡研究的最低信息（MISEV）等科学共识及现有实践经验，对hUC-MSC-Exos临床研究全过程的关键环节提出具体的管理要求和建议。

本文件旨在为hUC-MSC-Exos临床研究发起机构、临床研究机构、研究团队及相关方提供具体的技术和管理依据，是对国家现行相关法律法规和部门规章的细化和补充。

人脐带间充质干细胞来源外泌体临床研究管理规范

1 范围

本文件规定了人脐带间充质干细胞来源外泌体（hUC-MS-C-Exos）作为细胞组分及衍生物治疗新技术在医疗机构内开展研究者发起的临床研究（IIT）的全流程管理要求，涵盖临床研究的全部管理关键环节，为后续临床转化应用提供支撑。

本文件适用于开展 hUC-MS-C-Exos 临床研究（研究者发起的临床研究）的临床研究发起机构、临床研究机构及研究团队。

本文件不适用于：

- a) 以产品注册为目的的临床研究；
- b) hUC-MS-C-Exos 在体外诊断中的应用；
- c) 经过基因工程修饰或复杂的体外处理的 hUC-MS-C-Exos 的临床研究；
- d) 其他来源（如骨髓、脂肪、牙髓等）间充质干细胞或非间充质干细胞来源的外泌体的临床研究，除非其研究方案明确参照并符合本文件所有适用要求；
- e) hUC-MS-C-Exos 已获上市批准后的临床应用。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

- T/CSCB 0001 干细胞通用要求
- T/CSCB 0003 人间充质干细胞
- T/CSCB 0009 人干细胞研究伦理审查技术规范
- T/CSCB 0015 人干细胞来源细胞外囊泡制备通用要求

3 术语和定义、缩略语

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 术语和定义

3.1.1

干细胞 **stem cell**

一类能够自我更新，具有分化成一种或多种功能细胞类型的细胞

[来源：T/CSCB0001-2020 干细胞通用要求，北京：中国细胞生物学学会，2020 年]

3.1.2

人间充质干细胞 **human mesenchymal stem cell**

一类贴壁培养后呈成纤维细胞样形态（纺锤形和梭形）、可在体外自我更新并具有成骨、成脂、成软骨等分化能力的干细胞（3.1.1）

注：人间充质干细胞可由多种人体组织（如骨髓、脐带、胎盘、脂肪、脐带血等）分离得到，也可以通过分化或转分化等方式获得；不同来源的人间充质干细胞在基因表达和分化能力方面存在差异。

[来源：T/CSCB 0003—2021 人间充质干细胞，北京：中国细胞生物学学会，2021 年]

3.1.3

人脐带间充质干细胞来源外泌体 **human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes**

由人脐带间充质干细胞（主要从脐带华通氏胶分离获得）经细胞内体途径分泌的脂质双层膜囊泡

注：直径 30~150nm，包含蛋白质、核酸、脂质、多糖及 RNA 等生物活性物质，参与细胞间的信息交流。

[来源：《Minimal information for studies of extracellular vesicles: From basic to advanced approaches》，ISEV，2023 年，有修改]

3.2 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

CD	分化簇（Cluster of Differentiation）
TSG	肿瘤易感基因（Tumor Susceptibility Gene）
Alix	ALG-2 互作蛋白 X（ALG-2 Interacting Protein X）
H3	组蛋白 3（Histone 3）
GM130	高尔基体基质蛋白 130（Golgi Matrix Protein 130）

4 机构资质条件与职责

4.1 临床研究发起机构与临床研究机构

4.1.1 资质条件

为保障临床研究合规开展，受试者安全及研究全过程质量可控，临床研究的发起机构与临床研究机构除应符合《条例》规定外，还应符合下列条件：

- a) 配备符合资质要求的项目负责人及研究团队，项目负责人的主要执业机构应为该临床研究机构，具有执业医师资格和高级专业技术职称，研究相关人员应接受《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、细胞治疗及相关法规培训并取得培训证书；
- b) 设立临床研究管理部门，负责临床研究项目立项、合同管理、财务管理、过程监督等各项管理工作；
- c) 建立机构内部管理体系，其内容应覆盖对第三方制备机构的评估，临床研究机构对 hUC-MSC-Exos 的验收、储存、分发、质量异常处置及研究全流程溯源等关键环节。

4.1.2 职责

为规范双方履职管理、落实研究全流程主体责任，临床研究发起机构与临床研究机构作为临床研究的共同责任主体，应明确划分并各自履行以下职责：

- a) 临床研究发起机构作为临床研究的发起与统筹方，应承担研究组织、资源保障及质量控制的核心责任；
- b) 临床研究机构应负责临床研究项目的立项申报，临床研究发起机构应协助完成申报；
- c) 临床研究机构应建立健全研究质量保证体系；
- d) 临床研究发起机构应与临床研究机构签订书面协议，明确双方权利与义务，并共同制定临床研究方案；
- e) 临床研究通过学术、伦理审查之日起 5 个工作日内，临床研究机构应通过指定的信息系统或途径，向国务院卫生健康管理部门备案；
- f) 临床研究发起机构应按规定完成人类遗传资源使用备案（如需要），并留存备案文件。

4.2 临床研究学术委员会

4.2.1 资质条件

为保障临床研究学术审查科学、独立、规范开展，落实研究技术风险前置管控要求，临床研究机构

应依据《条例》规定设立临床研究学术委员会并承担项目学术审查工作外，同时满足下列资质要求：

- a) 应依托三级甲等医疗机构设立并按上级卫生健康部门要求在指定备案信息系统完成登记备案；
- b) 专业方向宜涵盖临床医学、基础医学与生命科学、药学、细胞组分及衍生物制备技术与质量控制、生物医学统计、流行病学等相关专业领域，且宜包含一定比例的外部专家；
- c) 委员应具有相关专业高级专业技术职称，并具备临床研究项目学术审查能力；
- d) 建立完善的审查与管理制度及标准操作规程（SOP），具备独立审查决策权，能够开展全流程审查与监督；配备必要的保障条件，完整留存相关档案资料，并接受外部监督；
- e) 可聘请特殊领域专家作为独立顾问参与审查，能针对hUC-MS-Exos异质性、第三方制备等场景开展专项审查，具备风险识别与处置的衔接能力，以满足hUC-MS-Exos临床研究专属管控需求。

4.2.2 职责

为确保临床研究的科学性、创新性及其转化应用价值，学术委员会应履行以下职责：

- a) 审查临床研究方案的科学性、必要性和转化应用价值；
- b) 评估研究方案的创新性和可行性；
- c) 对研究启动、执行、结束全流程进行监督；
- d) 出具学术审查意见，并对审查过程与结果进行记录存档。

4.3 伦理审查委员会

4.3.1 资质条件

为规范临床研究伦理审查管理，全方位保护受试者人身安全与合法权益，规避伦理合规风险，临床研究机构应依据《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》《科技伦理审查办法（试行）》要求设立伦理审查委员会，开展伦理审查工作，并应满足以下资质要求：

- a) 依托三级甲等医疗机构设立，并按上级卫生健康部门要求在指定备案信息系统完成登记备案；
- b) 组成应包含熟悉细胞组分及衍生物治疗新技术领域专业背景的委员或独立顾问；已设立伦理审查委员会的机构，应补充上述相关领域专家；
- c) 委员应经过国家级GCP培训、细胞治疗相关培训及伦理审查培训，并获得相关培训证书，具备临床研究项目的伦理审查能力。

4.3.2 职责

为保障临床研究中受试者的权益，确保研究符合伦理原则及法律法规要求，伦理审查委员会应履行以下职责：

- a) 审查临床研究方案、知情同意书、研究团队资质、风险控制措施等材料，确保研究符合伦理原则及法律法规要求；
- b) 审查研究过程中受试者的权益保护措施、隐私保密、不良事件补偿方案等，对不符合伦理要求的研究有权暂停或终止；
- c) 依法对研究全流程开展伦理审查，并对获批项目实施持续跟踪审查与监督；
- d) 出具伦理审查意见，并对审查过程与结果进行记录存档。

4.4 制备机构

4.4.1 资质条件

临床研究机构可依照现行相关法律法规建立细胞库和制备实验室，或与具备相应资质的细胞库或制备机构合作，提供“按需制备”且数据可追溯的hUC-MS-Exos，并应满足以下资质要求：

- a) 制备所用干细胞培养上清液应来源于已获得人类遗传资源保藏行政许可或备案的细胞库；
- b) 针对核心质量指标，应具备独立开展质量检验的能力；
- c) 针对无法自主检测核心质量指标及其余检测项目，可委托具备相应资质的第三方检测机构或实验室完成。

4.4.2 职责

制备机构应依照《条例》《药品生产质量管理规范》（GMP）等法规规范，履行以下职责：

- a) 按照经批准生效的质控体系文件组织开展制备工作；
- b) 建立试剂耗材全生命周期管理体系；
- c) 对原材料、中间产物、制剂实施全链条质量管控；
- d) 完成制剂检验、放行与交付工作，并配合临床研究机构完成学术审查与伦理审查。

5 设施与设备

5.1 研究场地

开展临床研究的场地配置应覆盖研究全流程专属管控需求，兼顾运行安全性、过程可控性与全链条可追溯性。研究场地应布局合理、分区明确，并应满足以下要求：

- a) 研究场地可以设置在相应的临床科室或研究型病房等符合条件的区域，各功能区域标识清晰、独立分隔，并应具备无菌操作条件，配备给药、采血专用器械及应急抢救设备、药品。设置医疗废弃物专用收集设施，处置流程应符合生物安全规范，远离污染源，有效防范交叉污染；
- b) 耗材与hUC-MS-Exos分区存放、标识清晰；
- c) 资料室应具备防水、防潮、防火、防盗、防鼠等条件，满足研究资料与数据留存管理要求；
- d) 监控室应实现核心操作区域全覆盖。

5.2 设施设备

设施设备应实行专人管理，定期开展维护、检查、检定或校准，并建立设备台账，完整记录设备型号、校准周期、维护记录等信息，按规定开展性能验证，且应满足以下要求：

- a) 配备网络、计算机、固定电话、打印机、扫描仪、带锁资料柜等，满足研究办公、资料整理、数据录入与归档安全管理需求；
- b) 配备供氧装置、负压吸引装置、给药与采血专用器械、消毒设施；床旁及关键区域应设置紧急呼叫系统、监控系统、应急保障系统（如双路供电系统），满足临床给药、不良反应处置与医疗操作消毒要求。配备门禁系统、同步时钟系统等辅助设施；
- c) 配备可移动抢救车、抢救药品、心电监护仪、心电图仪、除颤仪、简易呼吸器等抢救设备及生命体征监测、器官功能支持设备。抢救设备应保持良好运行状态，定期维护、核查与应急演练，确保受试者突发风险时可及时有效处置；
- d) 配备-80℃超低温冷冻设备、2-8℃冷藏设备、医用阴凉柜等专用储存设备，以及院内冷链转运设备。所有冷链设备应配置自动报警与温度监控系统，实时监测、记录温湿度，确保hUC-MS-Exos、研究用药品及生物样本质量稳定、可追溯；
- e) 温湿度监测仪、体温计、血压计、身高体重测量仪、移液器等计量仪器，应经计量校准或检定合格并在有效期内使用，满足临床研究检测与数据采集精准性要求；
- f) 配备低温高速离心机、洁净工作台，必要时配置生物安全柜及其他辅助设备，满足样本处理、无菌操作与生物安全防护需求。

6 组织架构与运行管理

临床研究机构应建立权责清晰、分工明确的临床研究组织架构，明确各岗位与团队的职责边界、工作流程与协作机制，保障临床研究合法、科学、规范、高效运行。包括但不限于：

- a) 机构负责人：全面负责临床研究的管理、决策与资源保障，审批研究整体规划及重大事项，统

筹协调机构内外部资源，保障研究所需人力、物力、财力，对临床研究的合规性、科学性、质量与受试者安全承担总体责任；

- b) 组织管理部门：应配备数量充足、时间与专业能力满足临床研究实施与管理要求的专职管理人员，承担临床研究全流程管理职责，包括但不限于立项审核、合同管理、经费管理、项目管理、物资管理、质量管理、结项管理、档案管理等；
- c) 质量授权人：依据临床研究发起机构提供的制剂质量资料，结合该研究机构在hUC-MS-C-Exos入库接收、储存环节的复检结果，依规作出是否准入临床研究、放行使用的审批决定；
- d) 临床研究项目组：应根据研究项目数量、工作负荷配备与之匹配的专职研究人员，包括但不限于项目负责人、临床研究协调员、研究用药品管理员、生物样本管理员、质量控制人员、临床医护人员等。所有人员应在研究启动前完成授权分工，明确其在接收、复核、储存、申领、转运、发药、回收、随访、样本处理等关键环节的岗位职责与操作权限。

7 hUC-MS-C-Exos 制备和质量控制

7.1 原材料质量控制

为确保干细胞培养上清液质量合规可控、全流程数据可追溯，应遵循《条例》及本文件相关规范要求，并应满足以下要求：

- a) 满足《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）及GMP法规要求；
- b) 原材料提供方应提交完整、有效的资质文件；
- c) 相关数据可追溯至供者筛查及干细胞培养全流程；
- d) 原材料提供方应提供初检报告，并附第三方检测机构出具的复核检验报告；
- e) 原材料提供方应提交完整、真实、可核查的相关数据资料；
- f) 应在-80℃条件下储存，采用干冰或冷链运输，全程实施温度监控，并留存完整温度数据报告；
- g) 应关联采集编码、实验编码、出库批号、制备记录、检测结果等核心信息，建立台账，实现从采集至制剂出库的全流程可追溯。

7.2 辅料质量控制

为确保辅料质量稳定可控、规避原料引入的安全风险，辅料质量管控宜遵循合法合规、全程可控、闭环管理的原则，且应满足以下要求：

- a) 资质与来源：应选用具备合法资质、来源清晰可追溯的产品，优先选择符合GMP或同等质量体

系认证的供应商，针对关键试剂耗材需建立合格供应商名录，并实施定期复审机制；

- b) 进货验收：需核对供应商资质证明文件、包装完整性及标识信息，针对关键试剂耗材应开展性能验证，检测其无菌、无支原体、无病毒、无细菌内毒素等相关指标，关键试剂还需检测纯度及批间一致性，验收合格后方可入库；
- c) 储存养护：按规定条件分类储存，持续监控温湿度环境，执行“先进先出”“近效期先出”原则，对辅料有效期进行动态管理；
- d) 使用追溯：应建立辅料全生命周期追溯体系，使用前需确认其合规性与适用性，操作严格遵循SOP并留存完整使用记录；
- e) 不合格品处置：发现不合格品应立即隔离存放，组织评估并分析原因，依规进行处置，同时妥善保存相关记录与档案。

7.3 制备质量控制

7.3.1 过程质量控制

制备过程应实施全过程质量控制。环境温度应采用冷链探头连续监测，关键耗材应使用一次性无菌耗材，每批次制备完成后应及时更换与清洁处理，严防交叉污染。所有过程数据应实时录入制备批记录，实现全过程可追溯及审计追踪，具体要求如下：

- a) 无菌操作：操作过程应在无菌条件下实施，严格执行无菌操作规程，有效降低微生物污染风险；
- b) 设施设备与环境：洁净级别至少是C级洁净环境下的局部A级洁净区域内开展实验，制备前应对相关设施设备进行全面检查、清洁及灭菌处理；
- c) 分离纯化：根据培养上清液体积设置最佳分离参数，建立设备状态、耗材合规性、工艺参数、中间产物、终产物五维闭环监控体系，确保批次间质量稳定，符合 GMP 相关要求；
- d) 质量检测：取纯化液立即进行质量检测，检测方法应经过方法学验证，并符合《中国药典》和相关标准；
- e) 存储：选用对hUC-MS-Exos关键质量属性无不良影响的材料及容器，在-80℃以下条件下储存，避免反复冻融或温度剧烈波动；
- f) 冻干：冻干工艺应依据hUC-MS-Exos特性，结合设备温度控制系统设置最佳冻干程序，明确预冻温度、预冻时间、升华干燥温度、解析干燥温度、冻干时间及真空度等关键参数，确保冻干过程稳定、可控。

7.3.2 生产工艺质量控制

为确保生产工艺稳定可控、质量均一，应满足以下要求：

- a) 工艺验证：应开展工艺验证，以证明工艺的一致性、稳定性与重复性，验证范围应包括批间一致性评估及关键工艺参数（含分离纯化方法、时间、关键控制节点）的确定。生产过程应实施持续工艺验证，而非一次性验证。持续工艺验证应包括对工艺过程的监测、质量评估及验证结果的记录与分析等，并至少完成3批制剂的关键质量属性的验证；
- b) 无菌控制：生产全过程应严格遵循无菌操作规范，对生产环境及设备应定期进行微生物监测。

7.3.3 制剂质量控制

为确保制剂质量安全稳定、批次均一可控，应满足以下要求：

- a) 遵循源头可溯、过程可控、终点全项检测的原则；
- b) 以 hUC-MS-Exos 质量控制标准为核心依据，符合《中国药典》及外泌体领域相关团体标准规定；
- c) 建立安全性、鉴别、标志蛋白、纯度、功能性、完整性、理化性质等质量控制体系（见附录 A），确保各批次制剂质量均一、安全、有效；
- d) 应对制剂进行稳定性考察，包含但不限于运输稳定性、长期稳定性、加速稳定性。同时，针对制剂最终使用场景，在临床给药环境及配比方式的条件下，考察其使用稳定性。

7.3.4 放行质量控制

为确保产品放行管控规范合规、质量达标，应满足以下要求：

- a) 产品放行应经制备机构质量授权人审核批准；
- b) 所有检测数据应完整有效、生产及质量记录齐全可追溯、检测结果均符合规定要求后，方可签发制剂放行文件；
- c) 放行检验项目至少应包括安全性、粒径分布与浓度、标志蛋白等关键质量指标；安全性指标中的细菌、真菌、支原体检测，可采用经方法学验证的快速检测方法（如荧光定量 PCR 法）替代传统培养法。

7.3.5 终检交付质量控制

为确保终检交付流程规范、交接信息完整、全链条可追溯，应满足以下要求：

- a) 终检交付需实现从出库到交付的全流程可追溯；
- b) 现场交付时，交付方与接收方应核对并签署 hUC-MS-Exos 生物样本、相关文件及记录的交接清单；

- c) 交付完成后，交付方应监督 hUC-MS-C-Exos 的使用过程，监督范围需覆盖储存、使用及废弃全流程，监督方式包括现场核查与记录审核。

7.3.6 留样管理

为确保出现质量异常时可开展复核溯源、保障制剂质量可核查，留样管理应满足以下要求：

- a) 每批次 hUC-MS-C-Exos 制剂制备完成后需进行留样，留样样品的储存条件、容器及分装规格需与临床用制剂保持一致；
- b) 留样量应满足质量复核与追溯检测需求；
- c) 留样容器应粘贴唯一可追溯标识；
- d) 留样应专人管理、专库存放，并建立留样管理台账，确保可追溯性。

7.3.7 数据管理

为确保全流程数据真实完整、全程可追溯，保障临床研究核查合规，数据管理应满足以下要求：

- a) 每一批次 hUC-MS-C-Exos 制剂应建立完整数据记录，实现从知情告知、供者筛查、组织采集、运输接收、分离纯化、制备、灌装、冻干、质量检测、储存、放行、出库至临床使用与终检交付全过程数据可追溯；
- b) 采用可靠信息技术手段，对各环节操作数据进行规范记录与管控；
- c) 确保数据真实、准确、完整、可追溯且不可篡改，满足临床研究质量追溯与监管核查要求。

7.3.8 标签管理

为确保包装标识规范统一、制剂信息全程可追溯，标签管理应满足以下要求：

- a) 包装瓶身应标注唯一追溯标识，作为全流程数据溯源的核心载体，标识信息完整规范、可追溯；
- b) 编码编制应遵循统一规范，确保格式统一、逻辑清晰、信息完整；
- c) 标识内容应清晰、牢固，不易脱落，保障全流程溯源准确、便捷。

具体标识与编码要求如下：

- a) 人脐带间充质干细胞编码：应完整涵盖供者原材料、采集、实验室制备、保藏全环节信息，各细分编码逻辑关联，可精准定位该批次细胞制剂全流程信息，至少包含以下内容：
 - 1) 供者原材料信息来源编码；
 - 2) 供者原材料采集编码；
 - 3) 实验编码；
 - 4) 细胞制剂保藏编码。

- b) 上清液编码：应具有唯一性，与对应批次生产用上清液一一关联，可追溯上清液制备、检验、储存等相关信息；
- c) 生产批号：批号编制应遵循统一规范，具有唯一性，对应单一批次生产全流程，便于批次管理与追溯；
- d) 其他信息：应标注生产日期、有效期、储存温度范围等内容。

8 非临床研究评价

8.1 总体原则

hUC-MS-C-Exos 制剂开展临床研究前，宜参考配套非临床研究数据。非临床研究应遵循“基于风险、科学导向”的原则设计；动物种属与给药途径的选择应以支撑临床安全性与有效性预判为目标，动物模型宜匹配人体生物学反应、临床适应症病理特征与拟用给药方案。

8.2 安全性评价

临床研究立项应依托完备的非临床安全性数据支撑。非临床安全性研究按需开展一般毒性、免疫原性、致瘤风险及特殊安全性（生殖毒性、遗传毒性、局部刺激性、溶血性、过敏性等）试验，数据用于界定临床研究安全剂量范围、排查潜在风险。

8.3 药代动力学研究

因 hUC-MS-C-Exos 制剂组分复杂，宜优先采用标记示踪技术（影像示踪、荧光标记、内源基因标记、核酸定量等）考察其在体内的分布、滞留与迁移规律，相关药代动力学数据可作为临床研究给药方案设计的参考依据。

8.4 有效性评价

临床研究适应症的确立、给药剂量与疗程设计，宜依托动物模型非临床药效试验数据。非临床药效应选用和临床适应症匹配的体内外模型，完成剂量-效应、时间-效应探索，筛选与疗效相关的潜在生物标志物，为临床方案的制定提供支撑。

9 临床研究方案设计

为确保临床研究方案科学合规、研究风险可控、受试者权益得到充分保障，方案设计除符合《条例》要求外，尚需考虑以下常见或易疏忽的内容，包括但不限于：

- a) 临床拟用制剂剂量应基于充分、规范的非临床研究结果科学确定，明确剂量筛选依据、梯度设置逻辑与安全边界；
- b) 应阐述样本量及其估算依据；
- c) 应制定控制方案偏倚的措施，并说明受试者分配入组方法，如随机、对照、盲法等；
- d) 在研究方案设计阶段应同步制定适配的风险预判与处理措施，相关内容可融入受试者纳入与排除标准、临床研究中止/终止标准、紧急医疗处置流程、受试者保护机制等环节；
- e) 应明确hUC-MS-C-Exos的给药途径、剂量、频次及疗程，如需通过特殊手术导入治疗制剂，应制定详细的SOP；
- f) 应规范制定不良事件的记录标准、严重不良事件报告流程、分级处置措施与随访追踪要求。

10 伦理审查与受试者保护

10.1 伦理审查核心要素

为确保项目伦理审查全面合规、充分把控产品与临床研究风险，除应符合常规伦理审查核心要素外，还应聚焦 hUC-MS-C-Exos 相关核心审查环节，并满足以下要求：

- a) 审查脐带来源合规性，核实其制备工艺与鉴定标准的规范性；
- b) 评估临床研究方案的科学性，结合hUC-MS-C-Exos质量控制要求，研判潜在风险；
- c) 核查知情同意的充分性，保障受试者权益，论证风险受益比合理性；
- d) 审查生物样本、研究数据的合规管理，评估生物安全风险及应急处置预案。

10.2 受试者保护

为确保受试者各项合法权益得到保障、规范落实受试者全周期保护措施，应满足以下要求：

- a) 知情同意书中应包含hUC-MS-C-Exos来源合规声明，明确告知受试者hUC-MS-C-Exos来源的合法性，确保受试者在充分知情后签署知情同意书，记录完整可追溯；
- b) 针对特殊群体的潜在影响应开展专项风险评估，制定适配弱势群体生理特点的应急处置方案；
- c) 应清晰、充分、准确、完整地告知开展临床研究的特有风险、中长期风险及不确定性。

10.3 多中心伦理审查

为确保多中心伦理审查流程合规高效、各研究中心审查标准宜统一，在多中心临床研究中，各临床研究机构的伦理审查委员会可在收到临床研究发起机构伦理审查批件的基础上，根据研究风险等级实施简易程序审查。

11 临床研究实施过程管理

11.1 质量管理体系

依据本文件组织架构（见6），应搭建闭环的质量管理体系，涵盖hUC-MS-Exos全链条及临床研究全流程。结合研究进展及监管法规要求，持续优化质量管理标准与落地执行细则。具体内容如下：

- a) 应定期评估体系运行有效性；
- b) 应建立人、机、料、法、环、测管理制度，编制技术手册、应急预案；落实档案管理、保密管理、质量管理等要求；适配hUC-MS-Exos特性，强化冷链管控、无菌操作、全链条溯源等专项制度建设与落地；
- c) 应制定质量控制体系文件，包括质量手册、程序性文件、SOP、记录表单，并严格执行质量体系文件，重点落实hUC-MS-Exos全流程管理，规范开展接收、复核、储存、放行、领取、转运、给药等核心环节操作。

11.2 机构内部管理

11.2.1 对制备机构的评估

临床研究机构应建立完善的机构内部管理体系，重点落实制备机构评估与hUC-MS-Exos全流程管理要求。对于机构自行建立的细胞库和制备实验室，应定期对其进行内部评估；对于合作的细胞库或制备机构，应满足以下内容：

- a) 启动评估：明确合作需求，并制定评估方案，向制备机构发出评估通知，要求其提交质量管理体系相关资料；
- b) 合作前全面考察：采用资料审核、现场核查、人员访谈相结合的方式对制备机构开展全面考察，综合评审合格后签订合作协议；
- c) 合作中持续评估：建立定期评估机制，评估质量管理体系的运行稳定性。发现问题时，应向制备机构发出限期整改通知，明确整改要求与时限，跟踪整改进展，复核整改结果，整改不达标者，应终止合作；
- d) 更新评估档案：对运行稳定、整改达标的制备机构，维持合作关系并及时更新评估档案，整理所有评估资料、报告及记录，归档留存。

11.2.2 机构内 hUC-MS-Exos 全流程管理

临床研究机构开展临床研究，应明确全流程管理范围，涵盖制剂接收至废弃物处置全过程，杜绝管

理盲区，并应满足以下要求：

- a) 接收与验收管理：应由质量授权人和项目负责人授权的专职人员负责，严格审核来源证明、批次报告等相关文件；核查运输冷链、包装完整性及全程温度记录，逐项核对产品外观、规格、标识及批次信息；必要时可进行抽检。验收合格后方可办理入库，异常情况立即隔离、记录并上报，验收不合格应拒收；
- b) 储存与冷链监控管理：应按规定条件储存于专用场地，落实24h温度监控、报警及校准验证要求，应建立库存与有效期预警台账；应执行出入库双人复核，定期清洁消毒储存环境；
- c) 质量控制与机构放行管理：应明确质控项目、频次及取样要求，规范检验方法与设备管理；合格制剂方可流转，不合格制剂应立即隔离，可由项目负责人、质量授权人、机构质控及制剂管理人员组成评审组开展评审，根据评审结果采取销毁或整改复检合格后放行的处置措施；应建立放行审核审批流程，落实留样管理要求；
- d) 标识与可追溯管理：应构建“入库—储存—转运—给药—废弃”完整追溯链条，制剂最小包装应标注完整关键信息；制定唯一识别编码规则，包括受试者编码、批号等信息；出库、放行、运输、使用全过程宜通过拍照、视频进行全程记录；
- e) 临床使用与给药核对管理：给药前，应严格执行受试者信息、产品、剂量、给药途径四重核对，确认无误后方可操作；需复溶或配制的，应在洁净区域按照SOP规范操作；应把控给药时机与速度，密切观察受试者反应，做好给药记录；剩余制剂应规范处置；
- f) 不良事件、偏差与风险处置：应加强hUC-MS-Exos给药相关不良事件的监测，发现不良事件后应立即上报、记录并跟踪处置；明确超温、污染等偏差的处置流程，及时隔离相关制剂、开展评估并落实整改措施；应明确研究召回、暂停、终止的触发条件与流程，定期开展风险评估；
- g) 剩余样本及留样管理：剩余样本原则上不得再用于其他受试者，明确处置方式并详细记录；留样量应满足至少一次全项质量复核检测的需要，并应在相同条件下储存，管理记录需完整；
- h) 外包装管理：应统一进行回收保存，项目结束后核查数据无误可按医疗垃圾分类处理，并留存处理记录。

11.3 风险管理

11.3.1 风险评估与分级

临床研究机构应在研究方案设计阶段，由项目负责人和研究团队系统考虑相关风险因素，制定针对性风险应对措施，并形成结构化的风险管理文件，且应满足以下要求：

- a) 外部风险：主要来源于制备机构和第三方检测机构，在选择合作方时可参照本文件4.4的相关要求执行；
- b) 内部风险：主要来源于临床研究发起机构、临床研究机构及研究团队等因素，在实施临床研究时，可参照本文件4.1、5.1和5.2的相关要求执行；
- c) 对已识别的风险，应从其发生的可能性与后果的严重性两个维度进行评估，并据此科学划定风险等级。

11.3.2 制定风险预判和应对措施

临床研究机构应根据风险评估结果，结合临床研究方案，制定与之适配的风险预判和应对措施，其内容应包括：

- a) 概述：涵盖制剂基本信息、目标适应症、用法用量等；
- b) 安全性概述：涵盖已识别的重要风险、潜在的重要风险及重要的信息缺失等；
- c) 风险应对措施：
 - 1) 常规风险应对措施：基于临床研究拟用hUC-MS-C-Exos已完成的非临床研究，以及同类制剂已开展的临床研究中出现的已识别重要风险和潜在重要风险等安全性问题，经综合分析评估后，应制定相应的风险应对措施，包括但不限于以下内容：
 - 为受试者购买临床研究保险；
 - 在研究者手册、研究方案、知情同意书中对相关风险进行充分告知；
 - 制定合理的受试者入排标准；
 - 明确研究的终止及暂停的相关标准；
 - 在整个研究周期内开展药物警戒工作；
 - 针对研究相关人员开展应急演练及专项培训。
 - 2) 特殊风险应对措施：基于临床拟用hUC-MS-C-Exos在运输、储存等环节的风险，以及重要信息缺失情况，应制定相应的风险应对措施，包括但不限于以下内容：
 - 加大相关操作人员的培训力度，保证制剂生产、运输、储存的质量合规；
 - 针对儿童、妊娠期、老年人群制定合理的入排标准；
 - 明确研究的终止和暂停标准。

11.4 数据管理

为确保临床研究数据真实完整、安全可控、全程可追溯，临床研究机构应搭建数据管理体系，并满足以下要求：

- a) 数据质量：数据应满足原始完整、系统关联、标准统一、安全唯一、真实准确、及时有效、可查询、可验证、可追溯、可统计、可应用的要求；
- b) 数据采集：应在病例报告中规范填写/录入数据，宜采用电子数据采集系统。所有数据修改应执行留痕管理；
- c) 过程管控：应建立数据核查与质疑处理机制，数据修改应留痕可追溯。应定期开展源数据核查，确保研究数据与医院信息系统（HIS）、医学影像信息系统（PCAS）等系统数据保持一致；
- d) 数据安全和隐私保护：应建立数据安全和受试者隐私保护的管理方案，明确数据采集、存储、传输、使用及销毁的全流程保护措施。严禁伪造、篡改、隐匿研究记录及原始材料，应完整留存相关资料，并按照本文件11.5的相关要求进行管理。

11.5 资料管理

11.5.1 备案资料

临床研究机构应依据《条例》要求，在临床研究实施前完成备案资料归集与上报，并确保与研究的实际情况保持一致，具体要求如下：

- a) 应将所有备案资料按规定格式进行系统化整理，签章齐全，并及时完成登记备案。其中，所有资质证明文件、临床前研究报告、临床研究方案均应提供加盖公章的有效版本；
- b) 备案完成后，资料应统一归档、专人保管，并留存备查。

11.5.2 临床研究资料

临床研究资料管理应涵盖项目立项、项目实施至项目结题全过程，除符合《条例》要求外，还应满足以下要求：

- a) 建立全流程标准化档案管理体系，制定文件归档清单，实行纸质档案与电子档案分类管理。电子档案需同步收集源数据，并进行多介质备份；
- b) 研究结束后，研究团队应完成资料分类、编号、装订工作，经项目负责人审核通过后，提交至临床研究管理部门档案室。机构资料管理人员审核合格后，经管理部门负责人复核合格后编码归档，便于识别、查找、调阅和归位；
- c) 定期测试或检查档案保存介质，验证数据恢复与读取能力。有条件的机构可配备防磁资料柜，用于存放磁带、磁盘、光盘等磁性介质。

附录 A

(资料性)

hUC-MSC-Exos 质量控制技术要求

表A.1规定了hUC-MSC-Exos的检验类别、检验项目、检测方法及可接受标准。

表 A.1 质量控制技术要求

检验类别	检验项目	检测方法	可接受标准
安全性	无菌检查	《中国药典》2025 版通则“1101 无菌检查法”	阴性
	支原体检查	《中国药典》2025 版通则“3301 支原体检查法”	阴性
	内毒素	《中国药典》2025 版通则“1143 细菌内毒素检查法”	质控标准：药品、生物制品的细菌内毒素限值 (L)，按公式 $L=K/M$ 确定。K—人每千克体重每小时最大可接受的内毒素剂量，单位为 EU/(kg·h)；M—人用每千克体重每小时的最高供试品剂量，单位为 mL/(kg·h)。注：制备所用细胞上清的内毒素含量值应不高于 0.5EU/mL
	人源病毒（如 HIV、HBV、HCV、CMV、TP、EB 病毒、HTLV 等）	《全国临床检验操作规程》（第四版）核酸法、《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断》（WS293-2019）核酸法、《丙型肝炎诊断标准》（WS213-2008）、《梅毒诊断标准》（WS273-2018）等	阴性
鉴别	颗粒浓度	纳米颗粒跟踪分析（NTA）	符合工艺预期范围，批间一致
	粒径大小与分布	纳米颗粒跟踪分析（NTA）	粒径分布应主要集中于 30-200nm 范围内，并在该范围内存在明显主峰。
	形态学	透射电子显微镜（TEM）	呈现典型茶托状或杯状双层膜结构
标志蛋白检测	表面跨膜蛋白（CD9、CD63、CD81 和 CD82）	《中国药典》2025 版通则“3401 免疫印迹法”，也可使用纳米流式细胞术等方法，但需完成等效性验证	可清晰检测到条带/阳性信号 CD9、CD63、CD81 和 CD82 任意两个表达阳性。
	胞内蛋白（Alix、Flotillin1/2、TSG101）	《中国药典》2025 版通则“3401 免疫印迹法”，也可使用纳米流式细胞术等方法，但需完成等效性验证	Alix、Flotillin1/2、TSG101 任意一个表达阳性。

表A.1 质量控制技术要求（续）

检验类别	检验项目	检测方法	可接受标准
	胞内蛋白（Alix、Flotillin1/2、TSG101）	《中国药典》2025 版通则“3401 免疫印迹法”，也可使用纳米流式细胞术等方法，但需完成等效性验证	Alix、Flotillin1/2、TSG101 任意一个表达阳性。
	细胞污染蛋白（Calnexin、H3 和 GM130）	《中国药典》2025 版通则“3401 免疫印迹法”，也可使用纳米流式细胞术等方法，但需完成等效性验证	应检测为阴性或处于可忽略水平。
纯度	颗粒蛋白比	NTA 法测颗粒数/BCA 法测蛋白浓度 《中国药典》2025 版通则“0731 蛋白质含量测定法第四法 2, 2-联喹啉-4, 4-二羧酸法（BCA 法）”检测蛋白质。	建议范围： $\geq 1 \times 10^8$ particles/ μ g
理化性质	pH 值、渗透压、可见异物检测	《中国药典》2025 版通则“0631 pH 值测定法”“0632 渗透压摩尔浓度测定法”“0904 可见异物检查法”	符合制剂规定
生物学功能	与临床研究作用机制相关的生物学功能检测，如免疫调节功能可进行淋巴细胞增殖抑制实验及淋巴细胞分泌 TNF- α 抑制实验	/	具有免疫抑制或免疫调节的功能及抑制淋巴细胞分泌炎症因子 TNF- α 的能力

参考文献

- [1] 中华人民共和国.中华人民共和国生物安全法
 - [2] 中华人民共和国.中华人民共和国药品管理法
 - [3] 中华人民共和国.生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例
 - [4] 中华人民共和国卫生部.药品生产质量管理规范
 - [5] 国家卫生健康委员会, 教育部, 科学技术部, 国家中医药管理局.涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法.2024
 - [6] 科技部等.科技伦理审查办法(试行).2023
 - [7] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局, 国家疾病预防控制局.医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法.2024
 - [8] GB 19489-2008 实验室生物安全通用要求
 - [9] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会.中华人民共和国药典.2025
 - [10] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会.药物临床试验质量管理规范.2020
 - [11] 国家药品监督管理局药品审评中心.人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行).2023
 - [12] 国家药品监督管理局药品审评中心.人源干细胞产品非临床研究技术指导原则.2024
 - [13] 国家卫生和计划生育委员会办公厅, 国家食品药品监督管理总局办公厅.干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行).2015
 - [14] ICH E6(R3): Guideline For Good Clinical Practice E6(R3).2025
 - [15] Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. J Extracell Vesicles. 2024 Feb;13(2): e12404.
 - [16] Gangling, Xu,Jing, Jin,Zhihao, Fu et al. Extracellular vesicle-based drug overview: research landscape, quality control and nonclinical evaluation strategies.[J] .Signal Transduct Target Ther, 2025,10:255.
-