

**间充质干细胞防治移植物抗宿主病临床试验技术指导原则**  
**（征求意见稿）**

**2023年9月**

# 目 录

一、概述.....	1
(一) 前言.....	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、临床试验考虑.....	3
(一) 临床病史和现有最佳治疗情况研究.....	3
(二) 研究人群.....	4
(三) 试验设计.....	6
(四) 研究终点.....	7
(五) 受试者随访.....	10
三、与监管机构的沟通.....	11
参考文献.....	12

# 间充质干细胞防治移植物抗宿主病 临床试验技术指导原则

## 一、概述

### (一) 前言

移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GvHD) 是异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT) 后, 受者在重建供者免疫的过程中, 来源于供者的淋巴细胞攻击受者组织产生的一类多器官综合征, 表现为主要累及皮肤、胃肠道、肝、肺和黏膜表面的组织炎症和/或纤维化, 根据临床表现和发病时间分为急性 GvHD (acute GvHD, aGvHD)、慢性 GvHD (chronic GvHD, cGvHD) 和兼具有二者特征的重叠综合征<sup>[1]</sup>。GvHD 是术后并发症和非复发性死亡的主要原因, 防治 GvHD 对保证移植成功及移植后长期生存有重要意义。

GvHD 的主要预防方案为钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 加抗代谢药物, 一线全身性治疗主要采用以糖皮质激素为基础的方案。近年来 GvHD 预防和治疗的临床进展较为迅速, 针对 GvHD 高危患者, 根据免疫相合程度、预处理方案、移植物来源和受者因素等优化的预防方案, 如在单倍体 (半相合) 相合 HSCT (haplo-HSCT) 后加用环磷酰胺, 能有效降低急

21 性 GvHD 发生率；对于激素难治性 GvHD 患者的治疗，例如，  
22 选择性 Janus 激酶（JAK）抑制剂、酪氨酸激酶（BTK）抑制剂  
23 等靶向治疗以及针对细胞因子受体的单克隆抗体等疗效显著<sup>[2, 3]</sup>。  
24 但同时，部分患者对当前治疗药物的应答尚不理想或出现无法  
25 耐受的不良反应，这些患者仍存在未被满足的临床需求。

26 间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs），也称为间充  
27 质基质细胞（mesenchymal stromal cells, MSCs），是一群具有自  
28 我更新和多系分化能力的细胞，广泛分布于人体各组织器官，  
29 可以为临近的器官特异性细胞提供结构和营养支持<sup>[4, 5]</sup>。此外，  
30 间充质干细胞还具有独特的免疫调节作用，能够通过多种机制  
31 影响先天免疫和适应性免疫功能，使其在移植免疫方面具有广  
32 泛的应用前景。MSCs 用于防治移植物抗宿主病，在国内外已有  
33 多年研究历史，很多临床研究提示了积极的治疗作用。如何在  
34 现有 GvHD 防治手段基础上，围绕患者未被满足的临床需求开展  
35 临床研究，是间充质干细胞产品临床研发面临的重要考验。

## 36 （二）目的和适用范围

37 本指导原则旨在为按照《中华人民共和国药品管理法》、《药  
38 品注册管理办法》等药品管理相关法律法规开展间充质干细胞  
39 产品研发和注册申报的申办方，提供关于间充质干细胞防治移  
40 植物抗宿主病临床试验的研究建议，内容不具有强制性。对于

41 间充质干细胞产品临床试验需要遵从的一般原则以及与其他指  
42 导原则的重复内容在本指导原则中不再赘述。随着研究和认识  
43 的深入，本原则内容将继续修订和完善。

44 本指导原则适用于各种组织如骨髓、脐带、脐带血或脂肪等  
45 来源的间充质干细胞产品，以及从胚胎干细胞（embryonic stem  
46 cell, ESC）或诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cell,  
47 iPSC）分化产生的间充质样细胞产品。

## 48 二、临床试验考虑

49 MSCs临床开发计划的基本考虑因素与其他生物产品相似。早  
50 期试验不仅评估安全性和可行性，还应探索生物活性和初步疗  
51 效，以及产品最佳的给药方式和适用人群，为后期临床试验设  
52 计提供参考。后期试验通常设计为充分且对照良好的研究，以  
53 提供确切的临床获益证据支持产品上市。申办方在开展 MSCs 用  
54 于防治 Allo-HSCT 后 GvHD 的临床试验时，建议考虑以下重要  
55 因素。

### 56 （一）临床病史和现有最佳治疗情况研究

57 全面了解 GvHD 的临床病史和现有最佳治疗（best available  
58 therapy, BAT）的疗效情况是 GvHD 治疗药物临床开发计划的重  
59 要组成部分。GvHD 的发生与供受者型别/年龄、HLA 相合程度、  
60 预处理方案、造血干细胞来源等因素相关<sup>[2, 3]</sup>，我国以 haplo-

61 HSCT 为主的移植模式与国外以同胞全相合移植和非血缘供者移  
62 植为主的模式存在差异；同时，由于国内外对糖皮质激素耐药  
63 患者的二线 BAT 尚无统一的用药原则，各中心间处理经验和用  
64 药选择也存在差异，上述因素可能影响 GvHD 的发生率、严重程  
65 度和患者对治疗的反应。因此，鼓励申办方在产品研发的早期，  
66 深入评估受试人群的临床病史和现有 BAT 的疗效情况，以促进  
67 产品的临床开发。

## 68 (二) 研究人群

69 MSCs 开展防治 GvHD 的临床试验时，应结合 MSCs 的作用特  
70 点、潜在风险和获益、疾病严重性和病情进展等多个因素综合  
71 考虑受试人群，充分考虑受试者可接受的风险-获益比。目前国  
72 内外 MSCs 临床研究中受试者耐受性总体较好，与潜在风险更高  
73 的药物相比，MSCs 临床研究的受试对象可能更加广泛。但另一  
74 方面，GvHD 是一类临床表现和治疗转归异质性较高的综合征，  
75 纳入异质性较高的人群时，可能影响临床试验结果的评价。因  
76 此，申办方开展 MSCs 防治 GvHD 的临床试验时，须平衡目标人  
77 群的代表性（尽量让更多 GvHD 患者参与临床研究）与试验结果  
78 的评价（尽量减少 GvHD 患者的异质性）。

79 在预防性研究中，因为 GvHD 的发生率和严重程度与移植类  
80 型、人类白细胞抗原（HLA）不相合程度、移植前共存疾病、

81 GvHD 预防方案以及性别和年龄等因素有关，所以临床试验中选择  
82 选择风险因素相似的受试者，可能更容易评估 MSCs 的预防效果，  
83 但可能增加临床试验的入组难度；反之，当受试者的异质性较  
84 大时，在临床试验规模有限的情况下，受试者 Allo-HSCT 后  
85 GvHD 发生率和严重性存在差异，可能显著增加 MSCs 预防效果  
86 的评估复杂性。

87 在治疗性研究中，需要接受系统性治疗的患者通常病情严重  
88 或预后不良，糖皮质激素是中重度 aGvHD 和 cGvHD 的一线标准  
89 治疗，激素治疗失败患者的二线治疗目前尚无公认的标准方案，  
90 近年来 JAK1/2 抑制剂等靶向治疗以及针对细胞因子受体的单克  
91 隆抗体等免疫治疗药物显著提高了二线治疗的缓解率。临床试  
92 验中选择接受一线标准治疗失败的受试者，且选择合理的二线  
93 治疗作为对照可能更符合临床实际。

94 MSCs 开展临床研究时，需考虑患者在不同治疗阶段的临床需  
95 求，以及伴随治疗和疾病进程对观察 MSCs 治疗效果的影响。例  
96 如，在 aGvHD 研究中，患者的受累器官和临床表现各异，不同  
97 器官受累的患者对 MSCs 的治疗反应可能存在差异<sup>[6]</sup>，临床研发  
98 过程中可能需要观察不同器官受累患者的治疗反应，以评估是  
99 否需要优化目标治疗人群。在 cGvHD 研究中，患者及早控制疾  
100 病活动，更容易观察到临床症状和预后的改善，对于经过充分

101 二线治疗仍无法控制疾病进展的重度 cGvHD 患者，临床表现以  
102 与受累组织器官不可逆的病理损害为主，即使 MSCs 的治疗干预  
103 可以限制疾病活动，可能也较难观察到患者临床症状的改善，  
104 临床获益可能以控制疾病进展为主。因此，如果临床试验受试  
105 者治疗阶段的差异过大，可能不利于确定临床试验的观察目标，  
106 或稀释 MSCs 治疗可能的临床获益。

### 107 (三) 试验设计

108 患者 Allo-HSCT 后 GvHD 的发生风险、临床表现及预防和治  
109 疗方案等差异较大，为满足患者的临床需求，试验设计可能需  
110 要尽量全面地考虑上述因素，设置合理的对照方式，避免受试  
111 者筛选偏倚或者研究期间预防或治疗选择偏倚导致 MSCs 治疗效  
112 果的高估或低估，确保试验结果的可解读性。

113 为了预防 Allo-HSCT 后出现 aGvHD，受试者需要接受以 CNH+  
114 抗代谢药（甲氨蝶呤或吗替麦考酚酯）为基础的药物预防方案。  
115 在预防性临床研究中，如果受试者移植类型、免疫相合程度、  
116 预处理方案等危险程度类似，药物预防方案的差异较小，可能  
117 有助于研究结果的评估。同时，当纳入的受试者规模较大时，  
118 根据受试者风险因素分级进行分层分析，也有助于观察 MSCs 的  
119 预防效果。

120 MSCs 开展治疗性临床研究时，受试者在试验期间可能会联合



121 使用激素或其他二线药物，申办方在设计关键性临床试验时，  
122 对照药物或联合治疗药物的选择，可能需要参考国内外临床进  
123 展和诊疗指南的推荐更新。通过合理的对照设置，不仅有利于  
124 评估联合用药是否增加受试者的安全风险，而且有利于评估  
125 MSCs 在联合用药中的有效性。尽管国内二线治疗尚无公认的标准  
126 方案，近年来的临床进展显示，二线治疗药物的选择可能影  
127 响 MSCs 临床疗效的评估，例如，JAK1/2 抑制剂在急性和慢性  
128 GvHD 患者中均显示了明显优于其它二线治疗药物的临床获益<sup>[7,</sup>  
129 <sup>8]</sup>，目前我国已批准 JAK1/2 抑制剂用于治疗糖皮质激素或其他系  
130 统治疗应答不充分的 12 岁及以上 aGvHD 患者，MSCs 在该人群  
131 中开展临床研究时，有必要通过合理的对照设计和研究假设，  
132 观察 MSCs 相对于现有最佳治疗的临床优势。

133 在 MSCs 开展防治 GvHD 的临床研究时，部分疗效指标例如  
134 cGvHD 的器官功能状态评估等受研究者经验、患者主观感受等  
135 因素影响较大，因此，临床研究中设计合理的盲法，保持评估  
136 者对试验信息的盲态，可能有助于降低试验结果的偏倚。

#### 137 (四) 研究终点

##### 138 1. 安全性终点

139 尽管 MSCs 在很多临床研究中显示了良好的安全性和耐受性  
140 <sup>[9]</sup>，但不同来源、给药方式、给药剂量和频率下的安全性风险仍

141 需要通过临床试验进行深入分析。MSCs 可能的治疗风险一方面  
142 来源于 MSCs 在体内增殖、分布、代谢或生物学活性直接相关的  
143 不良反应，另一方面来源于免疫抑制可能导致的细菌感染、病  
144 毒再激活（如巨细胞病毒、Epstein-Barr 病毒等）、移植后淋巴增  
145 殖性疾病（PTLD）以及中性粒细胞和血小板减少等。

## 146 2. 有效性终点

147 预防研究的主要目标是观察 GvHD 的发生率和严重性，还可  
148 能需要通过较长时间的随访，观察总生存、植活率、复发率和  
149 非复发死亡率等，以准确评估 MSCs 对受试者预后的影响。

150 GvHD 的治疗效果评估主要通过比较各个靶器官和整体分级  
151 与基线初始情况获得，典型结局包括完全缓解（complete  
152 response, CR）、部分缓解（PR）、治疗无反应（NR）和进展  
153 （PD）等，采用国内外诊疗指南中形成共识的分级标准，如  
154 aGvHD 的西奈山 aGvHD 国际联盟（MAGIC）标准<sup>[10]</sup>和 cGvHD  
155 的 NIH 共识（2014）<sup>[11]</sup>，有助于统一临床试验中各中心对受试  
156 者疗效的评估。同时，疗效的持续情况如缓解持续时间、无失  
157 败生存期、总生存期等以及合并用药的变化情况通常也是临床  
158 疗效评估的重要内容。

159 MSCs 在体内可以持续存活，作用特点与其他治疗药物存在差  
160 异，临床研究中可能需要确定主要终点的常规观察时间（如

161 aGvHD 中第 28 天的总体缓解<sup>[12]</sup>) 是否适用于 MSCs。在探索性  
162 临床研究中观察不同时间点的临床缓解情况, 评估各时间点对  
163 移植相关死亡等长期生存获益的预测能力, 有助于确定主要疗  
164 效终点的最佳评估时间, 优化确证性临床试验的设计。此外,  
165 GvHD 受试者可能同时存在活跃的炎症反应和不可逆性病理改变  
166 (如瘢痕形成、纤维化和干燥综合征等), 不可逆损伤的存在可  
167 能干扰或掩盖研究药物的临床获益, 临床研究纳入复合终点指  
168 标, 如反映 GvHD 活跃程度的疗效终点(如激素的减量)或器官  
169 特异性的缓解指标等, 可能有助于充分评估 MSCs 的临床获益。

### 170 3. 探索性终点

171 由于 GvHD 的二线治疗药物多样以及疾病异质性, MSCs 临床  
172 研究中探索 MSCs 治疗应答者和无应答者的生物标志物, 对于预  
173 测特定患者的临床预后非常重要。尽管目前尚未确定可靠的单  
174 个或组合的生物标志物, 鼓励申办方在 MSCs 临床研究中探索与  
175 临床应答相关的生物标志物, 或参考国内外临床研究验证相关  
176 标志物的临床可靠性, 如近年有临床研究将血浆高水平肿瘤抑  
177 制素 2 (ST2)、再生胰岛衍生蛋白 3 $\alpha$  (REG3 $\alpha$ ) 和肿瘤坏死因  
178 子受体 1 (TNFR1) 等生物标志物组合应用于急性 GvHD 的鉴别  
179 诊断和预后判断<sup>[13]</sup>。

180 通常认为 MSCs 的作用机制包括免疫调节作用和基于微环境

181 的旁分泌效应等，但具体机制以及反映不同来源或批次 MSCs 生  
182 物学活性的关键指标仍有待阐明，申办方在临床研究中可能需  
183 要监测受试者的适应性和先天免疫功能，结合 MSCs 的体外生物  
184 学活性测定结果，评估不同批次 MSCs 生物学活性的差异以及对  
185 GvHD 相关细胞或体液免疫功能的影响，以优化治疗时机、治疗  
186 方法和人群等。

### 187 (五) 受试者随访

188 GvHD 的治疗和控制是一个长期过程，尤其是对于 cGvHD 患  
189 者，受试者经常在治疗期结束后出院在当地接受治疗和评估，  
190 由于 GvHD 的异质性和治疗多样性，受试者的规范随访和管理对  
191 于保证 GvHD 临床试验的质量尤其重要。

192 GvHD 临床随访中需要采集的数据非常多样，包括各受累器  
193 官的临床表现、合并用药的类型和剂量变化、不良事件情况、  
194 复发和无复发生存等临床转归以及患者报告的生活质量评估等，  
195 申办方可能需要对研究者和受试者进行相应的培训和沟通，提  
196 高受试者的依从性，减少方案偏离。建议采用标准化量表，根  
197 据研究目标制定标准化的病例报告表，尽可能采用国内外已形  
198 成共识的方法和标准，收集用于临床试验结果评估的随访数据，  
199 避免不同研究者评估能力的差异影响临床试验的数据质量。

200 同时，设置合理的随访问隔进行数据收集，评估过于频繁可

201 能不足以观察到受试者疾病状态的变化，并且增加随访的困难  
202 程度，而间隔过长的随访可能会遗漏间隔期内受试者治疗和疾  
203 病状态的变化，难以反映试验组与对照组间的疗效差异。

### 204 三、与监管机构的沟通

205 GvHD 的预防和治疗存在多样性，不同适用人群和治疗目标  
206 的方案差异较大，而且近年来临床研究的进展较为迅速。因此，  
207 监管机构对 MSCs 开展防治 GvHD 临床试验的研究建议，可能会  
208 随着国内外临床研究进展及时更新，申办方可以就临床试验中  
209 的关键问题与监管部门及时进行沟通，以提高相关产品的研究  
210 和申报效率，尽快满足患者的临床需求。

## 参考文献

- 211
- 212 [1] Jagasia M H, Greinix H T, Arora M, et al. National Institutes of Health  
213 Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-  
214 versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report.  
215 Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 ( 3 ) : 389-401.e381.
- 216 [2] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委  
217 员会. 慢性移植物抗宿主病 ( cGvHD ) 诊断与治疗中国专家共识 ( 2021 年  
218 版 ) . 中华血液学杂志, 2021, 42 ( 4 ) : 265-275.
- 219 [3] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗  
220 血液系统疾病专家共识 ( Ⅱ ) ——急性移植物抗宿主病 ( 2020 年版 ) . 中华  
221 血液学杂志, 2020, 41 ( 7 ) : 529-536.
- 222 [4] Krampera M, Le Blanc K. Mesenchymal stromal cells: Putative  
223 microenvironmental modulators become cell therapy. Cell Stem Cell, 2021, 28  
224 ( 10 ) : 1708-1725.
- 225 [5] Soliman H, Theret M, Scott W, et al. Multipotent stromal cells: One name,  
226 multiple identities. Cell Stem Cell, 2021, 28 ( 10 ) : 1690-1707.
- 227 [6] Galleu A, Milojkovic D, Deplano S, et al. Mesenchymal stromal cells for acute  
228 graft-versus-host disease: response at 1 week predicts probability of survival. Br  
229 J Haematol, 2019, 185 ( 1 ) : 89-92.
- 230 [7] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-

- 231 Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 2020, 382 ( 19 ) :  
232 1800-1810.
- 233 [8] Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory  
234 Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 2021, 385 ( 3 ) : 228-238.
- 235 [9] Kadri N, Amu S, Iacobaeus E, et al. Current perspectives on mesenchymal  
236 stromal cell therapy for graft versus host disease. *Cellular & Molecular  
237 Immunology*, 2023, 20 ( 6 ) : 613-625.
- 238 [10] MacMillan M L, Robin M, Harris A C, et al. A refined risk score for acute  
239 graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and  
240 transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 ( 4 ) :  
241 761-767.
- 242 [11] Lee S J, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic  
243 graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development  
244 project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The  
245 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*,  
246 2015, 21 ( 6 ) : 984-999.
- 247 [12] MacMillan M L, DeFor T E, Weisdorf D J. The best endpoint for acute GvHD  
248 treatment trials. *Blood*, 2010, 115 ( 26 ) : 5412-5417.
- 249 [13] Levine J E, Braun T M, Harris A C, et al. A prognostic score for acute graft-  
250 versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol*,

251 2015, 2 ( 1 ) : e21-29.