

• 成果管理 •

关于推进干细胞产业化的思考 ——以医疗机构和企业为视角

汤红明 赵庆辉 何斌 蒋尔鹏 刘中民

同济大学附属东方医院干细胞转化医学产业基地 国家干细胞转化资源库 上海干细胞临床转化研究院 上海市干细胞临床诊疗工程研究中心 200123

通信作者:刘中民, Email: liu. zhongmin@tongji. edu. cn, 电话: 021-20334629

【摘要】 目的 以医疗机构和企业为视角,立足我国实际,以突破产业发展瓶颈为出发点,探讨推进干细胞产业化的建议举措。方法 通过整理与分析当前干细胞产业化政策与环境、现状和存在问题等,研究影响干细胞产业化的因素。结果 以医疗机构和企业为视角,结合干细胞产业内涵与特色及笔者单位近 10 年的探索与实践,建议从“三化”、“三双”及“三合”3 个层面统筹推进干细胞产业化。结论 融合与发挥医疗机构作为干细胞临床研究主体及企业作为干细胞产业化主体作用,加强“政产学研医资介”多方位合作,加快干细胞产品及衍生产品的研制、转化与应用,推进干细胞产业上、中、下游及相关配套产业协调发展,对于抢抓新一轮生物医药领域产业变革和历史发展机遇,抢占国际干细胞产业制高点,助力国家重大发展战略,具有现实意义。

【关键词】 干细胞; 干细胞及转化研究; 干细胞产业; 医疗机构

基金项目:张江国家自主创新示范区专项发展资金重大专项(ZJ2018-ZD-004);上海高校Ⅳ类高峰学科建设资助;上海干细胞产业发展战略研究项目(19692115800)

DOI:10. 3760/cma. j. cn113565-20200514-00157

Thoughts on promoting the industrialization of stem cells: From the perspective of medical institutions and enterprises

Tang Hongming, Zhao Qinghui, He Bin, Jiang Erpeng, Liu Zhongmin

Translational Medical Center for Stem Cell Therapy & Institute for Regenerative Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, National Stem Cell Translational Resource Center, Shanghai Institute of Stem Cell Research and Clinical Translation, Shanghai Engineering Research Center for Stem Cell Clinical Diagnosis and Treatment, Shanghai 200123, China

Corresponding author: Liu Zhongmin, Email: liu. zhongmin@tongji. edu. cn, Tel: 0086-21-20334629

【Abstract】 **Objective** From the perspective of medical institutions and enterprises, based on the current situation in China, starting from the breakthrough the bottleneck of industrial development, discuss possible measures to promote the industrialization of stem cells. **Methods** The factors that affect the stem cell industrialization were studied by sorting and analyzing the current stem cell industrialization policy and environment, current situation and existing problems, etc. **Results** From the perspective of medical institutions and enterprises, combined with the connotation and characteristics of the stem cell industry and the author's experience and practice during the past 10 years, it is recommended to consider the promotion of the industrialization of stem cells comprehensively from the three levels that including "three transformations", "three doubles" and "three integrations". **Conclusions** Integrate and play the role of medical institutions as the main body of stem cell clinical research and enterprises as the main body of stem cell industrialization, strengthen the multi-stakeholder cooperation among government, industry, academia, research and funding agencies, accelerate the development, transformation and application of stem cell products and derivative products. Promoting the coordinated development of the upstream, midstream, downstream and related supporting industries of the stem cell industry is of great practical significance for seizing a new round of industrial translation and historical development opportunities in the biomedical field, seizing the commanding heights of the international stem cell industry, and helping the country's major development strategy.

【Key words】 Stem cells; Stem cell and translational research; Stem cell industry; Medical institutions

Fund program: Major Program of Development Fund for Shanghai Zhangjiang National Innovation Demonstration Zone (ZJ2018-ZD-004); Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Project of Shanghai stem cell industry development strategy research (201540098)

DOI:10. 3760/cma. j. cn113565-20200514-00157

1 前言

干细胞治疗技术代表着未来医学的一个重要发展方向^[1-2]。干细胞疗法在人体组织和器官损伤修

复、还原、替代或再生作用日渐凸显,也表现出独特优势,如当前全球突如其来的新型冠状病毒肺炎,这为人类重大难治性疾病的治疗带来了希望^[3-5]。随

着干细胞各类科技创新活动大力开展,近年来干细胞产业发展迅猛,受关注程度日益增加,在未来可预期内将成为最活跃和最具发展潜力的战略性新兴产业^[6-7],对经济社会的发展将产生巨大影响。

干细胞产业系依托于干细胞以满足人类医疗、相关产品应用及服务需求为目的的行业种类的总称,涵盖干细胞前沿基础研究、临床前研究、临床研究、关键性技术开发、临床应用及相关配套产业等领域。作为典型的战略性新兴产业之一,干细胞产业具有政策依赖强、技术含量高、投资收益高、风险大和周期长等特征。按照产业链划分,可将干细胞产业分为上游产业(采集与存储)、中游产业(技术开发和产品研制)、下游产业(临床治疗和应用)以及相关配套产业(试剂耗材、生物医学材料和仪器设备等)^[8-9]。

2015 年 7 月,原国家卫生和计划生育委员会和食品药品监督管理总局颁发《干细胞临床研究管理办法(试行)》,规定了以医疗机构为主体的干细胞临床研究双备案制度,即机构备案和项目备案。近年来国家布局一系列干细胞发展规划和出台相关政策,鼓励企业发挥产业化主体作用,积极参与干细胞及转化研究和相关创新活动,以加快干细胞转化与应用,推动干细胞产业化。

纵观全球,干细胞产业市场份额大多由欧美、日、韩等发达国家占据。目前国际上已有 13 种干细胞产品上市,主要用于心血管疾病、自身免疫性疾病、骨关节炎、复杂性肛瘘和移植宿主病等疾病治疗^[10]。而我国尚无 1 种干细胞产品获批上市,干细胞产业化已然处于落后局面,虽然在前沿基础研究领域取得了一些成绩。因此,大力推进干细胞产业化,以满足临床转化和应用需求,对于抢抓新一轮生物医药领域产业变革和历史发展机遇,改变干细胞产业“跟跑”和被动局面,具有重大现实意义。

本研究旨在以医疗机构和企业为视角,以突破产业发展瓶颈为出发点,对当前推进干细胞产业化的策略进行探讨,提出相关建议举措,以供干细胞科技工作者、相关企事业单位及政府主管部门等参考。

2 干细胞产业环境与现状

2.1 政策与环境

近年来,国家连续出台了一系列鼓励政策,支持干细胞产业发展。如早在 1999 年原国家卫生部就出台了《脐带血造血干细胞库管理办法(试行)》,对脐带血造血干细胞库实行全国统一规划管理。科技

部于 2016 年设立“干细胞及转化研究”国家重点研发计划试点专项,加速了干细胞及转化研究。自 2015 年起,国家陆续出台《干细胞临床研究管理办法(试行)》《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》和《医疗技术临床应用管理办法》等相关政策,明确了医疗机构作为干细胞临床研究主体及企业作为干细胞产业化主体的作用,加快了干细胞临床研究与转化应用步伐。2018 年,国家统计局正式将干细胞产业列入《新产业新业态新模式统计分类(2018)》,分类代码 080106、行业代码 8499。自 2012 年被国家叫停以来,干细胞及转化研究在中国重新得到认可。由此看出,国家在干细胞政策和环境上给予了大力支持,有利于干细胞产业健康、平稳和有序发展。

2.2 产业化现状

目前我国干细胞产业中上游产业相对成熟,中游产业发展相对迅速,但转化及产业化进展缓慢,下游产业发展相对滞后,相关配套产业主要依赖于进口,自主研发前景巨大。

2.2.1 上游产业 上游产业主要以干细胞采集和存储为主。因布局较早,发展迅猛,上游产业相对成熟,也成为当前我国干细胞产业的核心。在国家层面,已布局了 7 家脐带血造血干细胞库,而且全国大部分地区已建立省市级成体干细胞库。同时也涌现出一批具有存储规模的企业干细胞库,其业务范围主要涵盖围产期干细胞采集和存储,也包括以疾病治疗为目的的存储。

2.2.2 中游产业 中游产业主要以技术开发和干细胞产品研制为主,发展相对迅速。当前,笔者结合我国现行政策,对我国干细胞转化途径进行总结,即“类双轨制”。经过基础研究和临床前研究后,一种路径为按照《干细胞临床研究管理办法(试行)》,依次进行“备案机构项目立项、国家卫生健康委员会和食品药品监督管理总局项目备案、实施临床研究”,对于已获得的临床研究结果可作为技术性申报资料提交并用于药品评价;另一种路径为按药品申报,依次进行“干细胞药品临床试验申报、临床试验、新药注册申请和药品上市临床应用”等。

在“类双轨制”下,我国医疗机构研究现状和企业药品申报情况如下:

(1) 医疗机构研究现状。在国家干细胞临床研究双备案制度下,结束了“我国干细胞乱象”。截至 2020 年 10 月,5 年来全国已有 108 家医疗机构完成

干细胞临床研究机构备案(不含军队医院),取得了一定的成绩,加速了我国干细胞及转化研究。但当前仅有 55 家备案机构(约 50%)完成 86 项项目备案,其他 53 家备案机构尚无项目备案。在开展的临床研究项目中,也只有少数医疗机构开展了实质性研究,且临床研究进展缓慢,已严重阻碍了干细胞产业化发展。

(2)企业药品申报情况。国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)于 2018 年 6 月再度承办受理了以企业为主体的干细胞疗法的临床试验注册申报。目前 CDE 接收申报 14 项,其中 12 项已获得临床试验默示许可(IND),申请类型主要为新药注册,干细胞类型大多为间充质干细胞,涉及适应证为骨关节炎、移植物抗宿主病(GVHD)等。由此看出,干细胞新药研发相对迅速,但进展缓慢,导致目前尚未有 1 例干细胞药品获批。

应对当前新冠肺炎疫情,干细胞疗法表现出独特优势,也被国家列入“三药三方案”重点发展领域,这势必加速企业争先恐后加入到干细胞产业领域,有利于促进干细胞新药研发。

综上,可以看出中游产业发展相对迅速,但转化及产业化进展缓慢。

2.2.3 下游产业 下游产业主要以临床治疗和应用为主,当前主要业务领域仅限于骨髓造血干细胞和脐带血造血干细胞移植,而其他诸如成体干细胞治疗尚未涉及。截至 2019 年,中华骨髓库提供造血干细胞移植 9 326 例,其中国(境)外 359 例。目前脐带血造血干细胞移植 16 894 例,其中北京脐血库 1 500 例、天津脐血库 2 000 例、上海脐血库 5 068 例、浙江脐血库 400 例、山东脐血库 5 000 例、广东脐血库 2 526 例和四川脐血库 400 例。由此看出,下游产业发展相对滞后。

2.2.4 配套产业 配套产业主要以干细胞相关试剂耗材、生物医学材料和仪器设备等相关产业为主。配套产业作为干细胞产业的支撑,近年来发展比较迅速,如干细胞产品生产相关试剂及仪器设备,尤其是人工智能(AI)赋能全自动化培养和存储设备。当前,国内相关配套产业市场主要依赖进口,自主研发前景巨大。

3 以医疗机构和企业为视角探讨推进干细胞产业化

在干细胞产业化进程中,医疗机构是推动干细胞临床研究及转化的必要一环,其承担更多为临床研究申办者的职责,包括学术与伦理审查、临床研

究、内部稽查、临床研究质量控制、不良事件的处理和报告以及临床研究的中止或暂停等。同时,企业不可不认为干细胞产业化的最终承担者和市场主体,贯穿整个干细胞产业链始终,其在干细胞药品研发、临床试验、成果转化和产业化等方面发挥着主要作用。

当前,我国产业化进程较欧美、日、韩等发达国家已处于落后。如何加快推进我国干细胞产业化发展及突破产业化瓶颈,笔者以医疗机构和企业为视角,并结合在干细胞领域近 10 年的探索与实践,建议充分发挥医疗机构作为干细胞临床研究主体及企业作为干细胞产业化主体作用,合法化、规范化和标准化(三化)开展干细胞及转化研究。在项目研究过程中,医疗机构和企业实施双备案、双审查和双培训(三双),同时加强科研与临床结合、临床与企业结合、企业与市场结合(三合)等“产学研医资介”多方位合作,推进干细胞产业化。

3.1 合法化、规范化和标准化开展干细胞及转化研究

医疗机构和企业应合法化、规范化和标准化开展干细胞及转化研究,同时吸纳相关国际先进标准、技术规范或最佳应用实践,并结合我国国情,既要“引进来”国际干细胞产业先进技术,也要使我国干细胞产业“走出去”。

3.1.1 合法化研究 医疗机构和企业应严格遵循《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》《干细胞临床研究管理办法(试行)》《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》《医疗技术临床应用管理办法》和《涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南(2019 版)》等一系列法律、法规、政策和伦理规范,在细胞样本采集、生产制备、存储和临床使用全流程中做到有法可依、有规可循,杜绝市场混乱现象。同时,建议医疗机构和企业根据实际情况制定干细胞临床研究规章制度,确保有章可循。

3.1.2 规范化研究 建议医疗机构和企业加强干细胞临床研究质量管理体系建设,如笔者单位已实施的 ISO 9001:2015 质量管理体系和正在实施的中国合格评定国家认可委员会(CNAS)ISO 17025 实验室认可。医疗机构和企业可设立专职的干细胞质量管理部门,负责和注重对研究组织和相关人员进行规范化培训,如干细胞从业相关培训及药物临床试验规范(GCP)等培训,加强对各类别人员角色的规范化管理,包括申办者、临床研究机构、研究者以

及干细胞制剂研发、制备、存储和运输人员等。

3.1.3 标准化研究 医疗机构和企业在开展干细胞临床研究过程中,确保干细胞来源统一、干细胞制剂统一、干细胞质量统一和临床研究方案统一,全流程实施标准化操作(SOP),从样本采集、制剂制备、质量检测、存储、分发、运输以及受试者入组、给药、移植治疗、直至随访等全流程,确保安全、有效及质量可控。同时医疗机构和企业发挥质量管理部门作用,可定期稽查,对临床研究进行全方位监管,以保障标准化研究。

3.2 双备案、双审查和双培训实施干细胞及转化研究

按照我国现行政策,医疗机构和企业应实施干细胞及转化研究双备案与双审查,同时对医疗机构和企业干细胞从业人员进行业务、技术培训等,规范我国干细胞及转化研究。

3.2.1 双备案 医疗机构和企业开展干细胞及转化研究过程中,应遵循国家现行政策,对干细胞临床研究机构 and 干细胞临床研究项目进行双备案。也应在研究机构、省市和国家相关主管部门(卫生健康委员会及食品药品监督管理局)3个层面进行备案,确保研究项目合法合规,研究数据有效可用。依托信息化管理手段,对已获得的研究数据进行存档,医疗机构和企业可根据需要进行追溯。

3.2.2 双审查 医疗机构和企业开展的干细胞临床研究项目应先通过研究机构学术委员会和伦理委员会的审查,确保研究项目的科学性且符合伦理规范。按照《干细胞临床研究管理办法(试行)》,医疗机构和企业内部分别进行自查,同时应接受省市和国家卫生健康委员会及食品药品监督管理局主管部门的审查和监管。

3.2.3 双培训 由于干细胞及转化研究具有技术含量高和政策依赖性强的特点,因此应积极对开展干细胞及转化研究的医疗机构和企业进行相关业务与技术培训及政策宣讲,保障临床研究项目顺利实施。作为国家干细胞转化资源库承建单位,笔者单位正实施推进有关干细胞及转化研究系列技术培训,以期提高医疗机构和企业干细胞从业人员业务素养,规范我国干细胞及转化研究。

3.3 医疗机构和企业三结合推进干细胞及转化研究

加强科研与临床结合、临床与企业结合、企业与市场结合(三合)等“政产学研医资介”多方位合作,

发挥干细胞行业协会和产业联盟的作用,推进干细胞产业化。

3.3.1 科研与临床结合 医疗机构和企业应以人类重大疾病治疗为牵引,以临床需求为导向,开展干细胞转化医学研究,实现从“实验室”研究到“临床”应用转变。如笔者单位正在开展适应证为新型冠状病毒肺炎、心力衰竭、2型糖尿病肾病、间质性肺病和帕金森病等干细胞临床研究,并取得初步成效,旨在为这些重大难治性疾病提供新的诊疗思路和策略。

3.3.2 临床与企业结合 融合与充分发挥医疗机构作为干细胞临床研究主体及企业作为干细胞产业化主体作用,实现从“单一创新”向“融合创新”转变,“封闭式研发”到“开放式研发”转变,加强“政产学研医资介”多方位分工和合作,真正实现互补、双赢局面,加速干细胞科技成果转化与应用^[1]。

3.3.3 企业与市场结合 企业与市场结合,一方面要发挥作为市场创新主体的干细胞高新技术企业的的作用,坚持以市场需求为试金石和导向,推进我国干细胞产业由上游、中游到下游的转变,并使相关配套产业协调发展。另一方面要充分发挥行业协会、产业联盟的桥梁作用,整合干细胞产业化资源,做到干细胞产业化全国“一盘棋”,实现企业与市场的真正融合。如笔者单位发起成立的中国整形美容协会干细胞研究与应用分会和上海、长三角干细胞产业联盟,以及正在筹备发起的中国干细胞产业联盟,旨在搭建干细胞产业化桥梁,推进干细胞产业化发展。

4 展望

干细胞产业在未来可预期内将成为最活跃和最具发展潜力的战略性新兴产业,对经济社会的发展必将产生巨大影响。融合与发挥医疗机构作为干细胞临床研究主体及企业作为干细胞产业化主体作用,通过合法化、规范化和标准化开展干细胞及转化研究,三双、三合加强“政产学研医资介”多方位合作,发挥干细胞行业协会和产业联盟的作用,加快干细胞产品及衍生产品的研制、转化与应用,推进我国干细胞产业由上游、中游到下游的转变,并使相关配套产业协调发展,对于抢抓新一轮生物医药领域产业变革和历史发展机遇,抢占国际干细胞产业制高点,助力国家发展战略,具有现实意义。

参 考 文 献

[1] 卢世璧,吴祖泽,付小兵,等.我国细胞技术类再生医学创新型

- 技术产业发展战略研究[J]. 中国工程科学, 2017, 19(2): 95-99. DOI: 10.15302/J-SSCAE-2017.02.016.
- [2] 周琪, 任小波, 杨旭, 等. 面向未来的新一轮医疗技术革命——干细胞与再生医学研究战略性先导科技专项进展[J]. 中国科学院院刊, 2015, 30(2): 262-271. DOI: 10.16418/j.issn.1000-3045.2015.02.014.
- [3] Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report[J]. Medicine, 2020, 99(31): e21429. DOI: 10.1097/MD.00000000000021429.
- [4] Yun C, Lee S. Enhancement of Functionality and Therapeutic Efficacy of Cell-Based Therapy Using Mesenchymal Stem Cells for Cardiovascular Disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(4). DOI: 10.3390/ijms20040982.
- [5] Rotem Volkman, Daniel Offen. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells in Neurodegenerative Diseases [J]. Stem Cells, 2017, 35(8): 1867-1880. DOI: 10.1002/stem.2651.
- [6] 陈涛, 钱万强. 国内外干细胞研究和产业发展态势分析[J]. 中国科技论坛, 2011(10): 152-155, 162. DOI: 10.3969/j.issn.1002-6711.2011.10.025.
- [7] 沈甜甜, 方翼. 间充质干细胞的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2939-2942. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.22.043.
- [8] 钟华, 安新颖, 单连慧, 等. 中国干细胞产业发展概况分析[J]. 中国医药生物技术, 2012, 7(1): 2-4. DOI: 10.3969/cmba.j.issn.1673-713X.2012.01.002.
- [9] 黄珍霞. 基于产业链边界的干细胞与再生医学产业发展战略研究[J]. 决策咨询, 2019, 49(1): 84-87, 91. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3404.2019.01.021.
- [10] 汤红明, 刘中民. 关于推进干细胞临床研究的思考[J]. 中华医学科研管理杂志, 2020, 33(1): 79-80, 封3-封4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-1924.2020.01.017.
- [11] 赵庆辉, 蒋尔鹏, 何斌, 等. 加强干细胞科技成果转化的策略探讨[J]. 中华医学科研管理杂志, 2020, 33(4): 264-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20200327-00107.

(收稿日期: 2020-05-14)