

· 综 述 ·

间充质干细胞治疗产品申报进展及成药性挑战

韩冬梅^{1,2}, 周 芮^{1,2}, 张 毅³, 魏开坤^{1,2}

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076; 2. 药品监管科学全国重点实验室, 北京 102629; 3. 军事医学研究院, 北京 100850)

摘要: 人间充质干细胞因具有来源广泛、无伦理限制、免疫豁免等优势和治疗潜力, 成为细胞类产品开发的热点方向, 但真正成药过程中存在诸多挑战。基于当下中国监管法规框架, 在药品研发和审评方面, 间充质干细胞治疗产品从“干细胞移植技术”向“干细胞治疗药品”转化中面临许多问题, 特别是来源异质性、差异化生产工艺、质量表征等使研发和监管面临挑战。本文聚焦 MSC 治疗产品成药性相关研究进展, 针对 MSC 治疗产品在国内外注册申报现状以及成药性面临的风险与挑战进行综述, 并基于技术审评角度探讨克服这些障碍和转化应用的策略, 提出相关建议 and 对策, 以期促进此类产品的研发和申报。

关键词: 间充质干细胞; 成药性; 异质性; 质量表征

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2025)04-0296-07

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2025.04.007

细胞治疗作为一种新兴治疗手段, 为许多复杂难治性疾病提供了新机遇, 其中间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 治疗是细胞治疗中应用较为广泛的疗法。MSC 的临床转化已 30 余年, 但其生物学特性、作用机制和临床疗效等问题仍处于持续探索中^[1]。

MSC 治疗产品的临床使用存在药品和医疗技术 2 条路径。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 将其作为 351 产品 (非最小操作), 要求按照研究型新药申报临床试验和上市许可。欧洲药品监督管理局 (European Medicines Agency, EMA) 也是采用临床试验和上市许可集中监管, 但存在成员国医疗机构豁免政策。日本分别由厚生劳动省和药品医疗器械监管局实行典型的“双轨制”监管。我国仅在临床试验阶段存在药品和医疗技术 2 条路径, 但产品上市须经国家药品监督管理局进行审评审批^[2]。截止目前, 真正获得按药品批准上市的 MSC 治疗产品较少。本文聚焦 MSC 治疗产品成药性相关研究进展, 针对 MSC 治疗产品在国内外注册申报现状以及成药

性面临的风险与挑战进行综述, 并基于技术审评角度探讨克服这些障碍和转化应用的策略, 以期为此类产品的研发与申报提供相关参考与借鉴。

1 MSC 特性及其作用机制

MSC 是一类来源于中胚层, 具有自我更新和多向分化能力的非造血成体干细胞, 其不仅可分化为中胚层细胞 (包括骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等), 还可分化为外胚层和内胚层细胞^[3]。MSC 的组织来源广泛, 可从骨髓、脐带、胎盘、脂肪等分离获得, 因其来源的复杂性和特殊性, 但目前其真正原生身份、组织分布、频率或体内自然功能目前仍未完全清楚, 甚至其确切位置仍存在争议^[4]。MSC 是体外培养分离获得的多潜能干细胞, 这与造血干细胞从混合细胞群中通过标记物富集, 最终纯化到同质性不同。有研究表明, 由各种组织毛细血管和微血管培养获得的血管周细胞, 其在黏附性、形态、表型、增殖率和发育潜力方面与传统的 MSC 无差异^[5]。也有研究表明, MSC 与其他间质细胞如成纤维细胞因在纺锤形细胞形态、表面标志物表达以及多潜能分化方面的一致性, 被认为是至少来自同一谱系的动态细胞^[6]; 此外, 一些具有 MSC 潜力的成骨细胞虽在颅缝中存在, 但与血管形成无关^[7]。

国际细胞治疗协会 (International society for cellular therapy, ISCT) 于 2006 年提出了 MSC 的

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室课题 (2023SKLD-RS0139)

作者简介: 韩冬梅, 硕士研究生, 主要从事生物制品药审评研究, E-mail: handm@cde.org.cn

通信作者: 魏开坤, E-mail: weikk@cde.org.cn; 张 毅, E-mail: zhangyi612@hotmail.com

最低鉴定标准,包括细胞形态为成纤维细胞样贴壁生长,细胞表面特征分子(高表达 CD90、CD73 和 CD105,低表达 CD14、CD45、CD34、CD79 和 HLA-DR),体外具有成骨、成脂肪和成软骨多向分化的潜能。2019 年,ISCT MSC 委员会发表声明,明确间充质基质细胞的命名。虽然支持使用首字母缩略词“MSC”,但建议:① 补充细胞的组织来源,以突出组织特异性的特性;② 除非存在体外和体内数据支持的干细胞的严格证据,否则应将其认为是基质细胞;③ 与强大的功能分析相关联以证明 MSC 的特性,这些特性不是一般性定义,而是通过预期的治疗作用模式来判断。

MSC 具有多种作用机制,包括迁移效应、分化潜能、旁分泌(营养支持和免疫调节等)以及与驻留微环境的相互作用等,MSC 调节免疫反应的能力和特性,不仅包括细胞间的接触,还包括可溶性因子的分泌等^[8]。MSC 作为活细胞,其在体内的确切机制尚需进一步探讨。

2 国内外 MSC 治疗产品申报现状

MSC 治疗产品的成药热度高,是我国目前申报量最大的一类人源干细胞产品,截至 2024 年 7 月已获批 70 余项临床试验。目前作为药品研发和申报的 MSC 治疗产品,其 MSC 多为成体组织来源,包括脐带、脂肪、骨髓和胎盘等,也有成体组织来源经基因修饰的 MSC 以及由诱导性多能干细胞分化来的 MSC。尽管申报类型广泛,但其发展总体存在小、散、乱的现象,且大量临床研究尚未进展到关键临床阶段(>90%),目前仅一家 MSC 产品在免疫和炎症疾病治疗领域到达上市申请阶段。

国际范围内,截至目前仅有 12 种 MSC 产品获得监管机构批准并进行商业化(表 1),其中已上市产品中有 9 种来自亚洲,韩国是获得批准产品最多的国家^[9]。少数已经或力争在先进监管国家或地区上市的 MSC 治疗产品包括:日本药品医疗器械监管局 2015 年批准的 Temcell,用于治疗移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD);2018 年批准的 Stemirac,用于治疗脊髓损伤。2018 年 EMA 批准 Alofisel,用于治疗非活动性或轻度活动性克罗恩病患者的复杂肛周瘘。美国 FDA 多次审评 Remestemcel-L 用于治疗固醇类难治性急性 GVHD 儿童患者。Remestemcel-L 即最先由美国 Osiris 公司研制出的 MSC 药物 Prochymal,先后在加拿大、新西兰和日本(即 Temcell)上市,但申报美

国 FDA 上市申请多次遭遇阻碍,其原因可能在于早年获得批准的 MSC 治疗产品,以现阶段标准再度考量其安全性、有效性和质量可控性的时候仍存在不确定性,且厂家可能因为经济等原因未及时更新许可证,使产品面临退市的风险。

3 MSC 治疗产品的成药性挑战

3.1 药学研究异质性高

MSC 治疗产品的体外药学(Chemical Manufacturing and Control, CMC)研究呈现异质性高的特点,这可能制约其安全性和有效性,尤其是来源的异质性、个性化独特工艺和质量表征等方面。有效克服 MSC 治疗产品异质性的影响,确保产品的批间一致性至关重要。

3.1.1 供体和组织异质性

MSC 治疗产品的疗效因其供体来源的差异性,生物学特性和功能存在较大差异。老年供体的 MSC 表现出更多的衰老特征和分化潜力降低^[10],男性和女性供体的 MSC 在体外增殖速度、维持增殖能力和基因表达如免疫调节因子、细胞周期调节因子及细胞衰老标志物等存在差异。另外,个体差异以及同一供体不同时期的健康状态,也会显著影响 MSC 的增殖和免疫调节能力等,在进行自体治疗时应予以考虑。

MSC 来源复杂,不同组织来源的 MSC 在分化潜能、增殖率、免疫调节特性和基因表达谱方面亦存在差异,进而影响其疗效。有研究表明,CD146 在脐带来源的 MSC 中高表达,而 CD133 在骨髓和脂肪来源的 MSC 中高表达,但 CD34 仅在脂肪来源的 MSC 中高表达^[11]。CD271 作为大多数骨髓和脂肪来源 MSC 表面标志物,在脐带、脐血和外周血来源的 MSC 中不表达^[12]。Kern 等^[13]比较骨髓、脂肪和脐带来源 MSC 在形态学、分离成功率、克隆形成频率、扩增潜力、多向分化能力和免疫表型等方面的差异。结果显示,这些来源的 MSC 在形态和免疫表型上无明显差异,但分离成功率存在一定差异。骨髓和脂肪来源 MSC 的分离成功率为 100%,而脐带来源 MSC 的分离成功率为 63%。克隆形成能力在脐带中最低,在脂肪中最高。但脐带来源 MSC 培养时间最长,增殖能力最强^[13]。脐带 MSC 由于处于更原始的状态,具有更高的增殖能力、扩增效率、倍增时间、群体倍增时间和克隆形成率,其表型和遗传学特性更稳定。另外,与骨髓 MSC 相比,脂肪 MSC 向成骨细胞和软骨细胞的分化潜能

表 1 已批准的间充质干细胞(MSC)治疗产品(截至 2024 年 11 月)^[9]

产品名称	批准时间/年	研发企业	批准国家/地区	产品信息	适应证
Queencell	2010	Anterogen	韩国	自体脂肪组织来源 MSC 和其他细胞类型的异质混合物, 如前脂肪细胞、内皮祖细胞、周细胞、肥大细胞和成纤维细胞	结缔组织紊乱
Cellgram AMI	2011	Pharmicell	韩国	自体骨髓来源 MSC	急性心肌梗死
Cupistem	2012	Anterogen	韩国	人脂肪组织来源 MSC	克罗恩病
Cartistem	2012	Medipost	韩国	人脐带血来源 MSC	骨关节炎
NeuroNataR	2014	Corestem	韩国	人骨髓来源 MSC	肌萎缩侧索硬化
Holoclar	2015	ChiesiFarmaceutici	欧盟	体外扩增的角膜缘干细胞	角膜烧伤引起的角膜缘干细胞缺陷
Prochymal	2015	Mesoblast, Ltd	加拿大	人骨髓来源 MSC	儿童急性难治性 GVHD
Temcell HS	2015	JCR Pharmaceuticals	日本	人骨髓来源 MSC	急性难治性 GVHD
Stempeucel	2016	Stem-peutics Research Bangalore	印度	人骨髓来源 MSC	严重肢体缺血
Alofisel	2018	TiGenix	欧盟	人脂肪组织来源 MSC	复杂肛周瘘
Alofisel	2021	Takeda	日本	人脂肪组织来源 MSC	复杂肛周瘘
Mesestroccl	2018	Cell TechPharmed	伊朗	骨髓来源 MSC	脊髓损伤
Stemirac	2018	Nipro Corp	日本	骨髓来源 MSC	脊髓损伤

GVHD: 移植物抗宿主病。

较低,但向脂肪细胞谱系分化能力高,且对树突状细胞(dendritic cells, DC)有更强的调控能力,包括促进 DC 细胞增殖和分泌白细胞介素 10,下调 DC 细胞表面共刺激分子 CD80、CD86 和 CD83 的表达,抑制 DC 细胞的分化成熟等^[14]。

由于不同供体和组织来源 MSC 存在较大的变异性,产品开发和成药研究中应尽量减少或降低影响产品批间一致性的变量,充分研究满足成药需求且质量较高、供应稳定的生产用细胞来源。在保持组织类型固定的前提下,经早期研究累积一定数据后,可通过加强对自身产品不同来源细胞的桥接研究和认识,逐步拓宽产品的来源边界(如不同时期、不同状态的供者和组织),确保产品质量及其延续性。

3.1.2 工艺差异和变更

目前 MSC 治疗产品入厂后的生产工艺及工艺变更相对复杂多样,对其质量一致性及成药性带来极大挑战。MSC 分离一般基于细胞的物理性质、化学结合性、黏附性、表面标志等,采用密度梯度离心、膜过滤、贴壁培养、免疫亲和分离等方法,但每种方法的便捷性、分辨率和特异性均有差异,不同厂家相应的工艺参数和过程控制也存在很大差异^[15-16]。由于 MSC 来源或表型尚不明确,因此特异性地纯化这些靶细胞具有很大的挑战性。此

外, MSC 产品依赖于长期的体外培养,体外培养中培养基、消化酶、生长因子和血清等的选择和质量批次差异亦增加了产品中细胞特性的复杂性和异质性。例如,在研究生长因子、培养基等不同外界因素对成纤维样克隆形成单位形成频率和大小的影响时发现,血小板衍生长因子、表皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子β和胰岛素样生长因子 1 对成纤维样克隆形成单位的增殖均有促进作用,但可能显著降低 CD105 的表达^[17]。此外,不同的培养体系如氧含量、培养基质等,使得细胞状态、代次、功效和基因组稳定性亦存在差异,这涉及 MSC 在培养过程中特异性黏附分子的表达以及特异性旁分泌和自分泌因子的产生^[18-19]。低氧、炎症刺激或其他因素/条件下的 MSC 体外预处理可能会刺激其在体内的存活、增殖、迁移、外泌体分泌以及促血管生成和抗炎特性^[20]。

因此,对于不同工艺条件下生产的 MSC 治疗产品,应遵循具体问题具体分析的原则。研究者需基于质量源于设计(quality by design)的理念,充分研究生产工艺与产品质量之间的相关性,研究 MSC 在体外分离扩增过程中的细胞形态、活力、生长动力学、基因组稳定性(核型分析、比较基因组杂交阵列或荧光原位杂交)和生物活性,特别关注其表面标志和分化潜能的异质性对生产工艺

开发和优化的指示作用。在研究验证的基础上,逐步建立标准化操作流程,明确并固定关键工艺参数和过程控制,按照现实良好药品生产管理规范(current good manufacture practices, cGMP)规范进行全流程生产操作,为后续临床研究提供质量一致的样品。

3.1.3 质量研究和活性测定存在较大挑战

MSC 治疗产品作为一种高度复杂的细胞治疗产品,其质量表征手段较为有限,且质量研究方法变异度大,部分质量属性又往往呈现较大的批间范围(如免疫调节相关因子的浓度),质量标准的设定存在较大挑战,质量控制与临床安全有效性的评估体系的建立亦存在一定难度。建议全面且持续地开展 MSC 治疗产品的质量研究,包括细胞特性、理化特性、功能特性和安全性。

研究报道,用于临床的 MSC 治疗产品可能包含高度异质性的细胞群, MSC 产品中的一些非 MSC 类型,如炎症细胞、造血细胞、内皮细胞和非活性细胞,它们的分化、归巢和免疫调节等特性不同,其中内皮细胞的存在可能对骨分化具有一定的抑制作用^[21],但基于表面标志物的流式细胞术在细胞群的分离分析和活性测定方面存在局限性,需开发先进、正交的分析方法如单细胞测序进行细胞群的组成和比例等研究。MSC 治疗产品的旁分泌效应在产品鉴定、纯度表征以及功能预测方面具有重要作用,且受工艺和细胞状态的影响较大,需尽可能提高相关因子检测的稳定性和一致性,进而建立规范、科学、可靠的质量控制策略,包括项目、方法和限度,这对于识别产品质量差异,提高一致性十分必要。

体内外活性是产品成药的关键开发要素,但 MSC 作用机制复杂,体外生物学活性测定缺乏体内相关性和指示性。加强自身产品质量特性的理解,并加强全方位活性表征研究,逐步建立有效的活性测定方法和标准限度可能是推进产品开发的关键挑战。例如, MSC 治疗产品治疗 GVHD 的作用机制是利用 MSC 的免疫调节功能,包括 MSC 可抑制免疫细胞(T 细胞、B 细胞、NK 细胞和 DC 细胞等)的增殖和功能,促进调节性 T 细胞的增殖和功能等。因涉及免疫调控功能的关键特性在于 MSC 与众多免疫细胞间的接触和 MSC 分泌的可溶性因子,质量研究需充分关注 MSC 与各种免疫细胞间的相互作用,开发期间采用“漏斗式”策略筛选代表性的质量控制项目,包括基于免疫细胞和表面标志物,采用经验证的分析方法确保产品

有效性的体外表征。2013 年,ISCT 提出一种用于评估 MSC 免疫调节特性的标准化方法,并建议评估干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 促炎诱导后的 MSC 免疫可塑性。效应 T 细胞被抑制是 MSC 最相关的作用机制,它通过分泌双加氧酶、前列腺素 E2 和转化生长因子 $\beta 1$ 诱导 T 细胞凋亡和细胞周期停滞,从而达到免疫抑制的调节作用。三系分化潜能(成骨、成脂和成软骨)是对 MSC 治疗产品鉴定和活性表征的重要手段,采用定量或半定量的报告结果可提高活性测定结果的说服力。另外,基于临床评估指标开发特定的功能特性分析方法可能是对产品活性测定的有力补充,这需从“以患者为中心”的角度出发,找到关键的效应细胞,再找到关键的作用分子,通过体外试验替代体内试验来检测与作用机制相关的通路^[22]。

3.2 非临床研究模型难标准化

非临床研究可以为产品应用于临床提供安全有效性证据。药理学研究用于阐明作用机制以及在拟定患者人群中使用的生物学合理性,需考虑产品的给药方式、作用机制、产品特性和存续时间等,采用体外和体内试验全面验证产品的设计理念。药动学研究主要检测细胞的分布、迁移、归巢、定植、增殖、分化、凋亡、衰老和存续性,以及细胞的基因表达和(或)生物活性分子在体内的分泌并分析与细胞相互作用的宿主组织,以阐明 MSC 产品在体内的命运和行为。非临床安全性研究包括安全药理学、一般毒理学(全身毒性、局部毒性、急性毒性、长期毒性、延迟毒性和剂量效应关系)、成瘤性和致瘤性、免疫毒性和免疫原性、遗传毒性、生殖毒性及制剂安全性。

与造血干细胞不同, MSC 在体内几乎没有长期的组织再生能力,其命运和行为更难以追踪和评价^[23]。且由于 MSC 治疗产品作为一种新型疗法,其使用的动物模型往往难以模拟人类疾病,且动物试验设计可能存在一定缺陷,不同模型中产品疗效可能不同,研究结果可重复性差,存在报告偏差等,导致动物种属和模型标准化成为 MSC 产品非临床研究的关键挑战。另外,由于 MSC 在动物模型中的作用机制不明,无法将动物表现有效链接到临床中。需使用相关的体外和体内模型完善相关研究,积极探索相关动物种属/模型,包括疾病动物模型、免疫正常动物、免疫缺陷或免疫系统人源化动物模型以及基于细胞和组织的模型等。

3.3 临床研究结果存在偏倚

既往 MSC 治疗产品开展的临床研究相对较

多,但由于主要关注 I 期安全性评价(披露率:327/3 000),研究结果可能存在一定的偏倚。目前认为相对安全,但是否有效尚不明确。由于不同给药途径(特定部位移植、外周静脉注射、局部动脉给药)可能影响 MSC 的定植、存活、受损部位的细胞数量和分化效率、生物活性等,基于药理学和病理学选择有意义的适应证十分关键。给药时间等各种其他因素也可能显著影响临床效果,如基于 MSC 在炎性微环境的免疫抑制功能,相对于在 GVHD 诱导前 10~15 min 给药,在骨髓移植后 3~7 d 给药可能具有更好的临床疗效^[24~25]。

目前,随机、双盲、多中心和安慰剂对照的注册临床研究日趋规范,但由于适应证(如 GVHD、膝骨关节炎和肠克罗恩病),病理基础,剂量(总剂量、单次剂量、治疗次数及间隔期),给药途径及研究设计的复杂性和异质性,给药后细胞特征、命运及功能等临床监测方法和疗效认知的局限性,以及临床试验患者数量较少等,有参考标准的药物临床开发相对困难,整体风险获益考量更具挑战性。随着临床开发的进展,需要加强研究者与监管机构之间的沟通,逐步建立起向患者展示临床意义的能力,满足患者未被满足的临床需求。

4 结语

安全性、有效性和质量可控性是药品的 3 个基本属性, MSC 治疗产品成药过程中面临药学、非临床和临床研究的诸多挑战,尤其是来源和工艺异质性,以及质量表征和活性测定等 CMC 问题,为产品成药造成更多的不确定性。优先做好 CMC 质量工作,建立科学规范的质量标准和控制体系,可能为临床有效性带来显著突破,且各方面因素需要综合考量,开展更多的研究工作,方能为 MSC 治疗产品的相关发展提供最大助力。

作者贡献:韩冬梅负责数据分析和文章撰写,周葑负责梳理校对,魏开坤和张毅负责技术指导和经费支持。

利益冲突:所有作者声明本文无利益冲突。

参考文献:

- [1] Ghoneim MA, Refaie AF, Elbassiouny BL, et al. From mesenchymal stromal/stem cells to insulin-producing cells: progress and challenges[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(6): 1156-1172.
- [2] 卢加琪, 刘丹, 寇雅真, 等. 我国先进治疗药品的范围及分类研究和建议[J]. 中国食品药品监管(*China Food Drug Administration*), 2024(5): 10-25.
- [3] Oh JY, Lee RH. Mesenchymal stromal cells for the treatment of ocular autoimmune diseases[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 85: 100967 (2021-03-26) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775824/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100967.
- [4] Murray IR, Péault B. Q&A:mesenchymal stem cells-where do they come from and is it important[J/OL]. *BMC Biol*, 2015, 13(1): 99 (2015-11-23) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26596888/>. DOI: 10.1186/s12915-015-0212-7.
- [5] Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3): 301-313.
- [6] Anon. Archiv fur pathologische anatomie und physiologie und fur klinische medicin[J]. *Br Foreign Med Chir Rev*, 1861, 27(53): 52-65.
- [7] Zhao H, Feng JF, Seidel K, et al. Secretion of shh by a neurovascular bundle niche supports mesenchymal stem cell homeostasis in the adult mouse incisor[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(2): 160-173.
- [8] Mebarki M, Abadie C, Larghero J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells: a promising candidate for the development of advanced therapy medicinal products[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 152 (2021-02-26) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33637125/>. DOI: 10.1186/s13287-021-02222-y.
- [9] Fernández-Garza LE, Barrera-Barrera SA, Barrera-Saldaña HA. Mesenchymal stem cell therapies approved by regulatory agencies around the world [J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(9): 1334 (2023-09-21) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37765141/>. DOI: 10.3390/ph16091334.
- [10] Prajwal GS, Jeyaraman N, Krishna KV, et al. Lineage differentiation potential of different sources of mesenchymal stem cells for osteoarthritis knee[J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(4): 386 (2022-03-22) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35455383/>. DOI: 10.3390/ph15040386.
- [11] Petrenko Y, Vackova I, Kekulova K, et al. A comparative analysis of multipotent mesenchymal stromal cells derived from different sources, with a focus on neuroregenerative potential[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4290 (2020-03-09) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152403/>. DOI: 10.1038/s41598-020-61167-z.
- [12] Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A, McGann LE,

- et al.* Mesenchymal stromal cells derived from various tissues: biological, clinical and cryopreservation aspects [J]. *Cryobiology*, 2015, 71(2): 181-197.
- [13] Kern S, Eichler H, Stoeve J, *et al.* Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(5): 1294-1301.
- [14] Ong WK, Chakraborty S, Sugii S. Adipose tissue: understanding the heterogeneity of stem cells for regenerative medicine[J / OL]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 918 (2021-06-22) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34206204/>. DOI: 10.3390/biom11070918.
- [15] Harichandan A, Sivasubramaniyan K, Bühring HJ. Prospective isolation and characterization of human bone marrow-derived MSCs[J]. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2013, 129: 1-17.
- [16] Kuçi S, Kuçi Z, Kreyenberg H, *et al.* CD271 antigen defines a subset of multipotent stromal cells with immunosuppressive and lymphohematopoietic engraftment-promoting properties[J]. *Haematologica*, 2010, 95(4): 651-659.
- [17] Rodrigues M, Griffith LG, Wells A. Growth factor regulation of proliferation and survival of multipotential stromal cells[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2010, 1(4): 32 (2010-10-26) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20977782/>. DOI: 10.1186/scrt32.
- [18] Yin JQ, Zhu J, Ankrum JA. Manufacturing of primed mesenchymal stromal cells for therapy[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(2): 90-104.
- [19] Waheed TO, Hahn O, Sridharan K, *et al.* Oxidative stress response in adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13435 (2022-11-03) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362223/>. DOI: 10.3390/ijms232113435.
- [20] Kahrizi MS, Mousavi E, Khosravi A, *et al.* Recent advances in pre-conditioned mesenchymal stem / stromal cell(MSCs)therapy in organ failure;a comprehensive review of preclinical studies[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 155 (2023-06-07) [2024-08-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37287066/>. DOI: 10.1186/s13287-023-03374-9.
- [21] Müller AM, Mehrkens A, Schäfer DJ, *et al.* Towards an intraoperative engineering of osteogenic and vasculogenic grafts from the stromal vascular fraction of human adipose tissue[J]. *Eur Cell Mater*, 2010, 19: 127-135.
- [22] Avantaggiato P, Avantaggiato P, Piva A, *et al.* Mesenchymal stem cells in oral medicine: an overview[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(3 Suppl1): 99-105.
- [23] Crane GM, Jeffery E, Morrison SJ. Adult haematopoietic stem cell niches[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 573-590.
- [24] Ren GW, Zhang LY, Zhao X, *et al.* Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(2): 141-150.
- [25] Sudres M, Norol F, Trenado A, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* but fail to prevent graft-versus-host disease in mice[J]. *J Immunol*, 2006, 176(12): 7761-7767.

Progress in registration of mesenchymal stem cell therapy products and challenges to drugability

HAN Dongmei^{1,2}, ZHOU Di^{1,2}, ZHANG Yi³, WEI Kaikun^{1,2}

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China;

2. State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 102629, China; 3. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) have become a key focus in the development of cell-based therapeutic products due to their wide availability, lack of ethical constraints, and potential for immune privileges. However, the transition from basic MSC transplantation techniques to fully developed therapeutic drugs presents numerous challenges given the current regulatory framework in China and from the perspective of drug development and review. This article summarizes the problems faced in this transition, particularly the challenges posed by the heterogeneity of MSC sources, the complexity

of unique manufacturing processes, and the complexities of quality characterization. The article also offers suggestions and countermeasures in the hopes of advancing the research, development, and registration of MSC-based therapeutic products.

Key words: mesenchymal stem cell; drugability; heterogeneity; quality characterization

Foundation item: State Key Laboratory of Drug Regulatory Science Project (2023SKLDRS0139)

Corresponding author: WEI Kaikun, E-mail: weikk@cde.org.cn; ZHANG Yi, E-mail: zhangyi612@hotmail.com

(收稿日期: 2024-08-05 接受日期: 2024-12-26)