

美国干细胞产业发展政策与监管及对我国的启示

The Research and Enlightenment about Development Policy and Regulation of American Stem Cell Industry

陈云^{1,2}, 邹宜諝¹, 邵蓉², 周斌^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院, 上海 201203; 2. 中国药科大学, 江苏南京 211198)

CHEN Yun^{1,2}, ZOU Yixuan¹, SHAO Rong², ZHOU Bin^{1*}

(1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198)

摘要: 本文对美国近年干细胞产业政策的变迁及干细胞监管科学的发展进行详细的文献回顾, 同时结合美国国立卫生研究院网站登记的干细胞相关数据进行深入分析。美国干细胞产业政策虽有波折, 但总体上持谨慎支持态度。美国干细胞监管体系和法律法规非常完善, 监管较为科学, 未来数年内预计将有新的干细胞产品上市。对于前景广阔的干细胞产业, 我国应该加强顶层设计、建立健全法律法规和干细胞产业标准, 鼓励地方先行先试, 推动干细胞研发、成果转化及市场应用。

关键词: 干细胞; 产业政策; 监管

中图分类号: R95 **文献标志码:** C **文章编号:** 1001-8255(2018)12-1733-09

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.12.018

干细胞是一种具有自我更新能力并且在特定条件下可以分化成不同类型和功能的一类原始细胞, 在某些条件下具有再生各种组织器官甚至人体的潜在功能。根据其所处的发育阶段, 干细胞可以分为胚胎干细胞和成体干细胞; 根据干细胞的发育潜能其可以分为全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞。干细胞产业一般指涵盖干细胞的采集、贮存、增殖、研发、销售、移植、治疗等产品或服务以满足人类各种医疗和应用目的的行业种类的总称^[1]。干细胞独特的再生能力为治疗血液系统、神经系统、肌肉骨骼和结缔组织等疾病提供了新的潜力。由于干细胞具有非常广阔的医疗用途, 世界上众多国家都对干细胞产业表现出巨大的兴趣并积极进行扶持, 干

细胞产业已经成为发展迅猛并且有着巨大成长空间的新兴产业之一。与此同时, 干细胞产品作为一种前沿的高科技产品, 代表着人类医药发展史上最为复杂、最为颠覆性的技术, 无论是给研发人员还是监管部门都带来了前所未有的挑战^[2]。当前, 干细胞产业的迅猛发展正面临治疗需求与监管审批的矛盾。以干细胞移植为代表的干细胞疗法同样也存在很多的风险与不确定性, 在强大的商业利益的驱动下, 干细胞移植亦成为商家和医院最为滥用的干细胞治疗方式之一。美国也曾一度出现干细胞治疗乱象, 宣称“包治百病”的美国的干细胞诊所的无序发展一度被称为美国医学发展史上的狂野西部^[3], 并因此引发了FDA对于干细胞疗法的专项监管和执法行动, 以清理可能破坏整个再生医疗行业健康发展的“坏角色”干细胞诊所和公司。

美国作为全球科技最为发达的国家, 在干细胞产品的研发和干细胞治疗方面也一直走在世界前列。由于最初干细胞的获取必须取之于人体的早期胚胎, 而且胚胎很有可能在提取过程中被摧毁, 而从宗教的角度而言胚胎是人体尚未成形时在子宫的生命形式, 所以在美国对干细胞生产和应用的研究

收稿日期: 2018-08-12

基金项目: 国家社会科学基金重大专项资助项目(15ZDB167)

作者简介: 陈云(1979—), 男, 博士研究生, 讲师, 执业律师, 从事药事法规、药学教育等研究。

Tel: 18851871845

E-mail: chenyun404@126.com

通信联系人: 周斌(1968—), 男, 研究员, 博士生导师, 从事医药产业经济政策与医药政策法规策略发展研究。

Tel: 021-62892865

E-mail: zhoub@sipi.com.cn

一直是激烈争论的伦理话题。美国联邦政府和地方政府对于干细胞产业的政策和监管态度并不完全相同，其政策走向甚至还一度有所反复，并直接影响了干细胞产业的发展。对美国干细胞产业和监管科学进行系统研究，无疑对我国科学制定干细胞产业政策以及对干细胞进行科学监管有着重要的参考价值 and 借鉴意义。

1 美国干细胞产业发展和政策概述

1.1 美国干细胞产业现状

自从多莉羊诞生以来，克隆和胚胎干细胞研究在美国一直受到伦理和道德的困扰，同时也受到来自政治的干预，因为美国不同政党对于胚胎干细胞的政策并不一致，所以美国政府对干细胞研究的政策也是几经废立。尽管如此，美国目前在干细胞领域的研发在全球仍处于领先地位，在干细胞产业发展规模上，目前美国是世界第一大国，约占世界份额的 65%^[4]。2007 年 11 月美国威斯康星大学的专家将人体皮肤细胞改造成了几乎能和胚胎干细胞相媲美的干细胞，这一成果有效避免了直接使用胚胎干细胞面临的伦理争议。2010 年 5 月，美国 FDA 以孤儿药方式核准 Osiris Therapeutic 公司的干细胞产品 Prochymal 用于 I 型糖尿病的治疗。此外，Prochymal 的其他适应证，如治疗克罗恩病、修复心梗组织、胰岛细胞再生等也处于临床研究阶段。而且 Prochymal 在 2008 年还拿到美国国防部 2.2 亿美元的合同，这是目前干细胞产业最昂贵的订单^[5]。2012 年 5 月 17 日，Osiris 公司宣布 Prochymal 已获加拿大卫生部上市许可，用于治疗移植后抗宿主病 (GvHD) 儿童患者，该药也成为世界上首个正式获批上市的干细胞治疗药物^[6]。2011 年 11 月，美国 FDA 正式批准纽约血液中心的来源于脐带血造血干细胞的 Hemacord 用于治疗遗传性或获得性造血系统疾病^[7]。2014 年，有着医药界诺贝尔之称的盖伦奖 (Prix Galien Award) 揭晓，美国首个脐带血干细胞产品 Hemacord 获得最佳生物技术产品奖，Hemacord 的获奖也证实了脐带血干细胞在血液疾病治疗领域的重要作用。

目前，美国从事不同类型干细胞研发的公司

超过了 100 家，除知名的 Osiris Therapeutic 外，还有 Stem Cells Inc、Neural Stem Inc、Advanced Cell Therapies 等公司。另外部分传统制药行业巨头也开始从事干细胞的研究，例如 Pfizer 在 2008 年正式成立辉瑞再生医学公司，投资 1 亿美元进行成体干细胞和胚胎干细胞药物的研发；2009 年 4 月 Genzyme 向干细胞研发专业公司 Osiris Therapeutics 投资 1.3 亿美元，合作研究开发 prochymal 与 chondrogen 两个项目；同年，美国通用电气医疗集团和 Geron 公司成立干细胞研究联盟，合作开发 Geron 公司已获威斯康星州校友研究基金会 (WARF) 许可的基于人类胚胎干细胞系的产品。2015 年，美国生物技术巨头 Celgene 出资 4 000 万美元与干细胞公司 Mesoblast 达成战略合作，意在扩大干细胞和再生医疗领域的业务。此外，由于美国干细胞新政对于政府资金在干细胞研究方面的解禁，以及产业界对干细胞药物研发和干细胞治疗的大力推动，美国干细胞产业已呈现出加速发展的态势。

除政府资金外，私人资金对美国干细胞的研究也发挥了巨大的作用。在 Geron 公司的资助下，汤姆森培育出世界上第一株人类胚胎干细胞系。同样，在霍华德·修斯医学研究所 (Howard Hughes Medical Institute, HHMI) 出于纯科学目的无私的资助和巨大支持下，梅尔顿培育出了人类胚胎干细胞。也正是得益于 Advanced Cell Therapies 公司的资助，胚胎干细胞得以展开用于临床的首次研究。虽然关于胚胎干细胞的伦理争论还在继续，但正是靠着这些民间的力量，美国干细胞研究取得了一波接一波的重大成就，推动着干细胞科学的发展^[8]。截至 2018 年 5 月，在美国国立卫生研究院 (NIH) 官网上登记的正在进行临床试验的干细胞项目中，资金来源于 NIH 和其他美国联邦机构的项目数分别为 927 和 25 项，而来自于医药产业界和其他私人、大学和组织的分别为 1 072 和 2 772 项 (图 1，数据来源：www.clinicaltrials.gov)。

1.2 美国联邦层面的干细胞政策

美国对待干细胞研究的政策可分为联邦政府政策和地方政府政策两种。在联邦法规层面，美国联

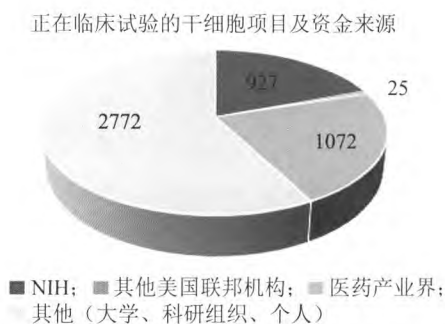


图 1 正在临床试验的干细胞项目数及资金来源
Fig.1 Stem Cell Projects in Clinical Trials and the Funding Sources

邦政府并未禁止开展干细胞研究，但是根据国会的权力从政策上约束政府资金和限制其使用。2001年2月，小布什总统要求NIH对胚胎干细胞指导方针进行审查，并在当年的8月实施了一项限制可用于胚胎干细胞研究数量的政策，这意味着美国政府只支持利用当时现有的胚胎干细胞系，而不得进一步获取新的胚胎干细胞。2005年，美国第109届国会通过了《干细胞研究促进法案2005》，该法案要求放松对联邦政府资助胚胎干细胞研究的限制，允许经捐赠人许可通过体外受精产生的剩余的冷冻胚胎用于干细胞研究。但是，2006年7月19日，小布什总统否决了该法案。2007年，美国第110届国会通过《干细胞研究促进法案2007》，但是2007年6月20日，小布什总统再次行使否决权否决了上述法案。小布什总统两次否决参、众两院要求联邦政府放松对人类胚胎干细胞研究资助的法案，除了宗教因素外，还有为了争取保守派支持尤其是宗教右翼支持的政治考虑。直到2009年3月9日，贝拉克·奥巴马总统签署并发布了题为《消除人类干细胞科学研究的障碍》的13505号总统行政令(EO)，并明确将目标定位于有朝一日美国将引领这一领域

技术发展。此后，联邦政府对待干细胞的态度开始回温，美国政府的资金开始被允许用于干细胞研究。但是尽管如此，该政策在执行中并没有一帆风顺。2010年8月23日美国哥伦比亚特区地方法院罗伊斯·兰伯斯法官在一项涉及干细胞研究的诉讼中，以破坏人类胚胎为由发布临时禁令，判令禁止联邦资金资助人类胚胎干细胞研究，根据相关要求，除非生物伦理的指导性条例得到进一步确立，该限制将不会被解除^[9]。随后哥伦比亚特区巡回上诉法院立刻做出回应，裁定撤销此项临时禁令，明确允许NIH在上诉法院做出最终裁决前继续资助人类胚胎干细胞研究。这项胚胎干细胞研究临时禁令给当时美国国内干细胞研究造成了很大的影响，也造成了较大的国际影响，波及了多个干细胞国际合作项目。

在监管政策方面，为确保细胞产品的安全性和有效性，美国FDA规定干细胞治疗产品在未获得批准用于治疗前，必须对产品标注为研究用，并且禁止对产品进行任何的宣传。

1.3 美国州层面的干细胞政策

虽然美国联邦政府在干细胞政策上有所反复，各州层面的干细胞政策法规根据是否支持胚胎干细胞研究及克隆同样差别较大(表1)，其中对胚胎干细胞研究持开放态度的主要是加利福尼亚州、德克萨斯州和新泽西州等，这些州均通过地方立法的形式鼓励干细胞产业的发展。

即便小布什总统曾两次否决联邦的干细胞研究促进法案，加州却一直对干细胞研究采取积极的扶持政策。作为美国第一个通过民众公决来支持干细胞研究的州，加州早在2004年11月就以全民投票的方式通过加州第71号提案《加州干细胞研究和治疗法案》。该法案授权加州政府在未来10年内可通过发行公债的形式筹集30亿美元资金用于资

表 1 美国地方州的干细胞政策法律

Tab.1 States Stem Cell Policy and Laws in the United States

政策法律类型	州别
专门制定允许治疗性克隆法规	加利福尼亚州、德克萨斯州、密苏里州、新泽西州、罗得岛州
专门制定禁止人类复制和治疗性克隆法规	阿肯色州、印第安纳州、密歇根州、北达科他州、南达科他州、弗吉尼亚州
专门制定禁止克隆人类法令	爱荷华州、马里兰州
禁止使用公共资金进行生殖和/或治疗性克隆	亚利桑那州、密苏里州

助干细胞研究。此外，加州政府在 2005 年初专门成立“加州再生医学研究所 (CIRM)”负责所筹资金的管理和分配，以及干细胞研究项目的组织和管理工作。CIRM 从 2006 年开始发放第一批经费，至今已有 750 多个干细胞项目获得资助，许多临床试验也宣布取得了诱人的疗效。10 多年来，CIRM 投资修建了 12 个干细胞研究设施，这些高技术设备有效助推了加州在进入老龄化背景下在再生医学产品等方面开展的前沿研究。许多因联邦政府对干细胞研究的限制而无法获得 NIH 经费的年轻科学家，通过 CIRM 的资助开启了自己的干细胞研究事业。截至 2017 年，CIRM 所持资金剩余 6.5 亿美元，为了维持 40 多个创新疗法在 2020 年前完成临床试验，CIRM 一直想方设法引入新资金，希望通过与大型公司合作或继续募集公债的方式筹措到足够资金，维持已有资助项目在 2020 年前的正常运作。虽然 CIRM 在经费使用及实际效果方面受到了媒体和部分公众的质疑，但 CIRM 认为期望仅 10 年的研究就能治愈疾病，违背了药物研究的正常规律，而且其资助的科学家已经发表了近 2 000 篇论文，正是这些成果将加州带入干细胞研发的顶级行列^[10]。

同样，德克萨斯州采取了不同于 FDA 对于干细胞治疗和干细胞诊所的严厉监管态度。2017 年 6 月 14 日，德州州长 Abbott 签署了一项法案，允许该州的诊所和公司使用未经 FDA 审批的干细胞治疗，这意味着患者有权自行选择是否接受干细胞治疗手段，该项法案已经于同年 9 月 1 日生效。法案规定，在医生考虑其他疗法后仍推荐干细胞治疗的情况下，并且在医院机构审查委员会 (IRB) 批准后，严重慢性疾病或绝症患者可选择在诊所中接受干细胞治疗——从成人组织如患者自身脂肪中分离出治疗所用的干细胞，不过该法案仍要求干细胞疗法已经在人类临床试验中进行测试。德州的这项新法案给美国原来由于干细胞乱象引发 FDA 严厉监管的困局带来了突破，这项法律的批准可能预示着联邦政府对干细胞诊所监管即将解冻和干细胞疗法监管的阀门有可能放开。

2 美国干细胞监管体系与监管科学

2.1 美国干细胞监管法律法规概述

在美国，人类细胞（包括干细胞）或组织供植入、移植、滴注或转移入人体被归类为人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品 (human cells, tissues, and cellular and tissue-based products, HCT/Ps)^[11]。HCT/Ps 相关的法律、法规及指南见表 2。

表 2 美国 HCT/ Ps 监管法律法规与指南
Tab.2 Laws, Regulations and Guidelines for HCT/ Ps in the United States

层级	名称
法律	《美国食品、药品和化妆品法案》FD&C Act第520(g)
	《公共卫生服务法案》PHS Act Sec 351、Sec 361
法规	美国 FDA《联邦规章典集》21CFR
	《人体细胞及组织产品的管理规定》21CFR1271
	加工HCT/Ps设备指南
	HCT/Ps提供者的资格鉴定
	细胞和基因治疗产品的有效性试验指南
	关于HCT/Ps不良反应的相关调查报告 (PHS 361和 21CFR1271)
	指南草案
	细胞和基因治疗产品的临床前研究调查评估指南
	同源使用HCT/Ps指南
	细胞治疗与基因治疗产品的早期临床试验设计的考虑指南
	人体细胞治疗和基因治疗指南
	HCT/Ps最小化干预指南草案
	脂肪组织的HCT/Ps监管注意事项指南草案
	转基因胰岛细胞产品的注意事项
	关于 FDA 评审及研制机构的指南
	人体细胞治疗研究性新药的化学成分和审查、生产和控制等方面的申请信息指南
FDA3500A 的医药监督强制报告与HCT/Ps相关的不良反应符合21 CFR 1271.15(b)的相同手术程序例外：有关例外范围的问答	
对HCT/Ps的监管考虑：最小化干预和同源性使用	
再生医学先进治疗设备的评估指南草案	
适用于严重疾病的再生医学治疗加速计划指南草案	

其中，胚胎干细胞由于其来源的特殊性及研究过程中的破坏性，相较于其他类干细胞而言在监管上有着特殊的规定。除 FDA 以外，美国人类研究保护办公室、美国卫生和人类服务部、美国环境保护署、美国国家科学院及美国国立卫生研究院均是其法律意义上的监管主体，并发布了相应的法律法规或监管原则（表 3）。

同时，由于对胚胎干细胞研究资金的限制以及伦理上的担忧，美国目前的干细胞研究以非胚胎干细胞为主，如近年来较为热门的诱导多能干细胞、非人类诱导多能干细胞、非胚胎干细胞及非人类非

胚胎干细胞等（图2，数据来源：www.clinicaltrials.gov）。

《美国联邦法规汇编》（CFR）是美国各行政机构包括FDA依法实施的条例和规章汇总，其中第21篇（21CFR）为食品与药品相关的法规。与干细胞监管最为密切的法规有4个，分别是21CFR1271“人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品”（HCT/Ps），21CFR312“新药临床试验申请”（INDA），21CFR210“现行制造、加工、包装或者保存药品的质量管理规范；总则”，以及21CFR211“现行成品药品生产质量管理规范”。其中21CFR1271是干细胞产品和干细胞治疗审批的主要依据，21CFR1271根据已知或可能在受者体内导致毒副反应的危险程度将HCT/Ps分类为低危和高危两大类。评估HCT/Ps毒副反应危险性的主要因素分别为产品是否为最小化干预（低危）和超过

最小化干预（高危）；细胞是否为同源性使用（低危）或非同源性使用（高危）；细胞是（高危）否（低危）与其他成分相结合。低危类产品根据《公共卫生法案》（PHS）第361条进行监管（以下简称361产品），361产品需要符合以下全部要求：该产品被最小化干预，如同标签、广告或体现制造商意图的其他指示所反映的该产品仅用于同源，HCT/Ps的制造除了添加水、晶体或灭菌剂、保存剂、贮存剂之外不涉及细胞或组织与另一物品的组合，并且添加水、晶体或灭菌剂、保存剂或贮存剂不会引起HCT/Ps新的临床安全问题；或者不具有系统效应，并且不依赖于活细胞的代谢活性来发挥其主要功能；或具有系统效应或者依赖于活细胞的代谢活性来发挥其主要功能，并用于第一代或第二代亲属中的同种异体使用或生殖利用。而不满足上述标准的产品则被归类为高风险产品，高风险的HCT/Ps

表3 美国胚胎干细胞研究监管体系

Tab.3 Regulatory System of Embryonic Stem Cell Research in the United States

监管主体	法律法规	指南
人类研究伦理计划、环境保护署人类研究伦理计划	联邦法规第40条第26部分：共同规则	
生物制品评价与研究中心，FDA	胚胎组织的移植，公法103-43	现行法定机构对人体体细胞治疗产品和基因治疗产品的适用要求 1993年10月14日，58 FR 53248
美国国家科学院(NAS)		人类胚胎干细胞研究指南(2005, 2007, 2008和2010修订)
美国国立卫生研究院(NIH)		人类干细胞研究指南(2009)，人类胚胎干细胞注册(2009)

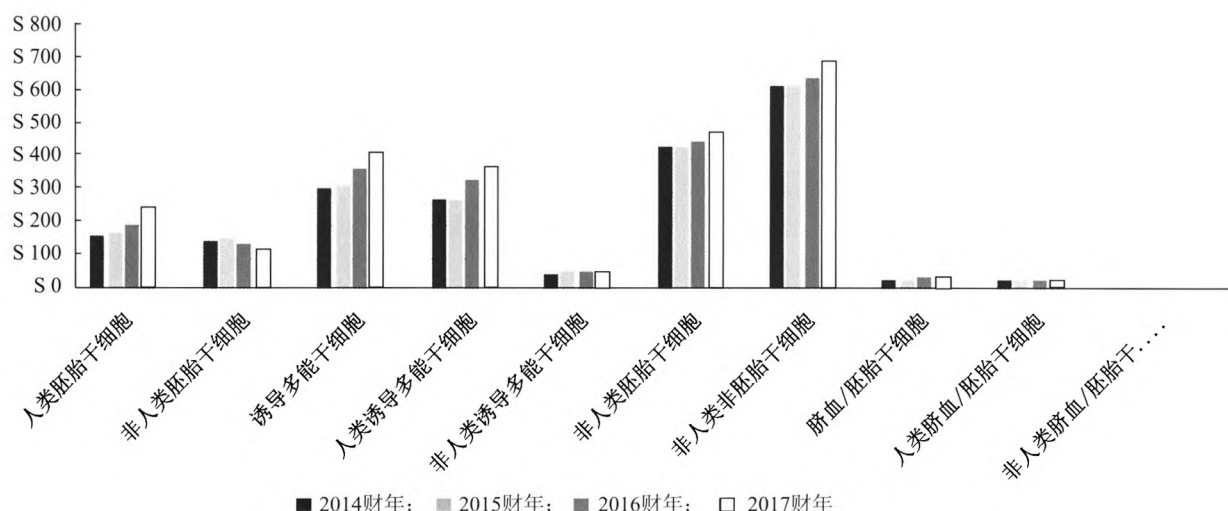


图2 NIH 2014-2017 财年干细胞资助类别及投入经费

Fig.2 Stem Cell Research Categories and Funding from Fiscal Year 2014-2017 of NIH

根据 PHS 第 351 条进行监管（以下简称 351 产品）。351 产品由 FDA 的生物制品评估研究中心（CBER）统一负责审批，而 361 产品则可以在医院直接进行临床应用。

其中 21CFR210 和 21CFR211 是 FDA 制定《现行药品生产质量管理规范》（cGMP）的主要依据，在美国 cGMP 的原则同样适用于干细胞产品（351 产品），包括对制造干细胞产品设备的规定以及在特定设备中制造干细胞产品的过程和步骤。FDA 对同种异体产品的监管要求比自体产品更为广泛，但总体而言 FDA 法规强调防止 HCT/Ps 传播传染病的风险。FDA 不要求对 HCT/Ps 进行预先市场审查（许可证、放行和批准）。FDA 还积极与外界管理部门如 NIH 保持积极的沟通，出席相关全球会议如国际协调会议（ICH），并由此形成了一些干细胞制造和临床试验的指导性文件，这些文件都有助于干细胞管理建议的形成和监管的优化。

2.2 美国干细胞产品及干细胞疗法监管框架

在美国 FDA 已有产品的监管框架中，多种监管措施均适用于干细胞产品，其中以“生物制品”和“人体细胞、组织和基于细胞和组织的产品”（HCT/Ps）最为适用，目前 FDA 下设的生物制品评估和研究中心（CBER）和细胞、组织和基因疗法办公室（OCTGT）具体负责包括干细胞在内的 HCT/Ps 的监管。FDA 根据风险的等级和类别采用分级分类管理模式，以确保细胞产品的安全性和有效性。相关干细胞治疗产品在未获得 FDA 批准用于治疗前，必须将产品标注为研究用，并且不能有任何的产品宣传。同时，要在符合伦理学的基础上由干细胞领域的资深研究人员组织可行的 I、II 及 III 期临床试验甚至 IV 期临床试验，以确保用于细胞治疗产品的安全性和疗效。而要作为生物制品或者药物进入医疗市场，审批过程就更为严格。相关的干细胞治疗产品（351 产品）在经过严格的 I、II 及 III 期临床试验，并且结果可靠的前提下还必须向 FDA 提交生物制品许可证申请（BLA）或新药申请（NDA），获得审批后才可进入市场。

干细胞在临床上的应用被 FDA 归类到细胞

疗法。在某些情况下，细胞疗法作为对患者疾病的一种治疗干预方式，并不符合 PHS 第 361 部分 1271.10(a) 的标准，而这个标准是构成组织管制法规的基础。不符合上述标准的 HCT/Ps 同样需要按照 PHS 第 351 部分和 / 或 FD&C 作为药品、器械和 / 或生物制品在上市批准前进行安全性和有效性论证。在涉及 351 产品申请临床研究之前，必须先申报新药临床研究。根据 FDA 的对人体进行药物或生物制品的研究管理的授权，这些产品必须进行新药临床试验申请。跨州销售和分销该产品也需要提出生物许可证申请。在美国 50 个州的每一个州，医疗过程都由医学委员会和民事法规规定。正如前文所述，虽然 361 产品的加工应符合《现行优良组织操作规范》（CGTP）标准以防止传染性传播的危害。但在医院临床环境中的使用（医院豁免），连同批准的 351 产品的“非标签”使用，构成了 FDA 管辖范围之外的医疗过程。因此，随着干细胞领域的快速发展，越来越多不择手段的参与者进入了舞台，这些“不守规则者”利用干细胞的临床应用潜力以及患者缺乏对这一领域的了解的情况，向患者提供未经证实甚至高危险性的产品 / 疗法并制造疾病恐惧，这些都严重危害了消费者权益和整个领域的进步。美国 FDA 前任局长 Robert Califf 曾从收益和 risk 的角度评述了美国 FDA 对干细胞治疗积极但谨慎的观点，强调任何没有科学依据的干细胞疗法都有潜在风险^[12]。由此，以干细胞为首的再生医学行业的监督管理和工作执行已成为美国 FDA 监管的重点。由于与干细胞相关的科学技术非常复杂且发展迅猛，传统的监管框架需要加以调整，以解决其独特的安全性、有效性和质量问题。与此同时，公众对于更快获得这些创新疗法的兴趣，与严格的监管和审批之间产生了矛盾，作为干细胞主要监管机构的 FDA 经常被视为将“有前途”的新产品推向市场的“最后障碍”，公众甚至对 FDA 监管干细胞治疗的法律权威产生质疑，但是也有相当一部分公众则敦促严格的监管和加强执法^[13]。由于 FDA 对进入跨州贸易的药品、设备和生物制品拥有管辖权，所以只要跨州运输的产品（或原料）

均属于FDA监管的范畴。所以, 不管各州是否在尝试挑战FDA对干细胞监管的权威, FDA始终坚信和强调其首要关注的是产品的安全及保护受试者, 并始终强调其职责之一就是评估潜在的风险和利益, 并采取措施减少为向FDA提交临床研究申请文件而开展临床试验的受试者的潜在风险。

2017年11月16日, 美国FDA正式公布了一个有关再生医学的全面、全新的政策框架, 该框架所包含的四份指导文件均建立在现有风险和科学监管方法之上。文件还针对可能引发重大安全隐患产品的执法优先级定义了基于风险的框架, 在支持创新产品(为患者提供涉及人体细胞和组织, 如干细胞的治疗)的同时, FDA重申了其在监管包括干细胞在内的再生医学产品时的职责与权威。新框架中第一份最终指南文件的目的即更清楚地阐明既定法规之外的情况, 如当细胞和组织产品在相同的外科手术中被切除, 并保持其原有形式植入同一个体。FDA正努力保护患者免受那些有着潜在重大风险产品的伤害, 同时加速获得安全有效的新疗法以帮助患者治疗或治愈当前无法有效治疗的疾病。在第二份最终指南文件中FDA在最终指南中进一步澄清了“最小化干预”和“同源使用”这两个相关术语, 用于建立产品何时需要满足FDA上市前批准要求的法定界限。同时, FDA对监督行动采用现代化的框架。在新政策下, 为了让产品制造商有时间遵守要求, 在指南发布后的三年内, FDA计划对某些属于FDA上市前审评范围, 但目前没有满足这些要求的产品行使执法自由裁量权。FDA发布的该政策框架已经赢得了国际细胞治疗协会(ISCT)的支持。ISCT支持FDA在细胞治疗领域提供所有监管和相关操作, 认为对干细胞疗法谨慎的介绍和应用该框架是至关重要的。FDA需要平衡地将那些在监管途径之外的经营活动纳入监管范围, 针对那些仍处于许可和监管框架范围之外的行为采取行动, 并继续促进监管框架内大多数行业的不断创新和发挥巨大潜力。

2.3 美国干细胞药物审批展望

为鼓励包括干细胞制品在内的新药创新, FDA

在2004年启动了“关键路径创新计划(CPI)”, 并将其定位为国家战略, 主要服务于FDA监管产品的研发、评价和生产等, 以应对HTC/PS等新兴医学技术的发展对原有新药审评价方法的冲击。FDA主要从安全性评价、疗效评价和产品工业化等三个维度着手推动研发中最紧迫的问题以及最有可能快速改善公众健康的治疗领域, 其中在产品工业化方面, FDA明确提出抓紧出台新的鉴别程序和标准来指导干细胞扩增和其他细胞产品。2012年, 美国出台《食品药品监管安全及创新法案》(FDASIA), 该法案规定对于突破性疗法(breakthrough therapy)可以设立专门的加速评审工具, FDA直接参与互动, 促进利益相关方(stakeholder)更多参与FDA的活动。在FDA的各项监管政策中, 利益相关方被广泛应用。一方面, 利益相关方的意见越来越多地被倾听并被吸纳到相关的法案中, 法案的绩效目标往往也是FDA与医药行业商讨后形成的; 另一方面, FDA的监管活动被最大限度地公开化, 接受公众的评议监督, 从而更好地发挥监管活动的效能^[14]。2015年, 美国出台的《21世纪治愈法案》(21st CCA)就包含与加速细胞疗法、组织疗法、组织工程产品(支架等)以及联合疗法的发展和审批相关的条款, 鼓励新药和医疗器械创新, 再次要求FDA加快审批。

美国目前有大量干细胞药物处于FDA的临床III期, 部分进入了IV期临床(图3)。根据FDA III期临床试验一般持续1~4年的惯例, 最近几年出现全球市场上干细胞药物的集中获批上市的概率较大, 干细胞药物及干细胞产业有望迎来新的突破。

3 对我国的启示

目前我国干细胞基础研究成绩斐然、细胞治疗研究优势明显^[15], 但在产品上市方面仍是空白。对于前景广阔的干细胞产业, 身处再生医学飞速发展的年代, 我们不能故步自封、闭门造车, 更不能等待国外干细胞产品与技术的输入和垄断, 而应该积极借鉴国外干细胞产业发展和监管的经验教训, 抓住机遇加快推动干细胞产业的发展。

3.1 加强顶层设计, 从战略层面统筹推动干细胞产

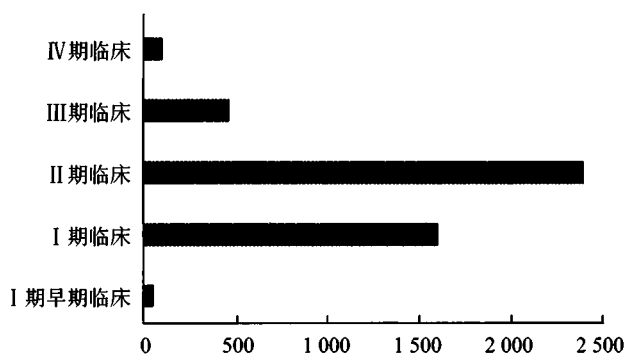


图3 干细胞临床试验阶段及数量

Fig.3 Stage and Quantity of Stem Cell Drugs Clinical Trials

业的发展

美国将以干细胞为主的再生医学视为国家战略进行推动发展，在联邦和州层面均有相关政策出台。建议我国加强干细胞产业发展顶层设计与战略协调，充分发挥国家干细胞研究指导协调委员会和国家干细胞临床研究管理工作领导小组的作用，加强科技部、国家卫生和计划生育委员会、国家药品监督管理局及国家各相关部委的沟通协调，重视并倾听干细胞产业链中利益相关方的意见，系统研究并尽快建立我国干细胞政策与法律法规框架，明确规定干细胞完成临床研究后走向临床应用的制度；并从国家层面进行统筹协调，使干细胞基础研究、临床研究、临床应用、产业化发展等能有效衔接，从而推动干细胞产业快速有序发展。

3.2 建立健全干细胞产业法规标准体系，为干细胞产品进入市场扫清障碍

由于未及时出台有效的干细胞法律法规和标准体系，我国干细胞产业在一度无序发展之后被紧急叫停。目前干细胞产业也依然存在细胞质量缺乏权威检验标准、细胞临床应用缺乏有效依据和明确的指导原则等问题。建议国家各相关部委建立联动机制，建立健全干细胞法律、法规、指南（指导原则）三层法律框架，细化干细胞相关指南、指导原则和标准，明确监管部门及各自的责任，尽快出台监管细则，区别对待干细胞作为个体化治疗技术和药品的特殊性，推动符合规定的干细胞产品尽快进入临床甚至市场。对于国家批准临床的干细胞药物和经

临床研究证明安全有效的治疗技术，建议选择具备条件的单位先行应用，取得经验，形成成熟的治疗方案后，再制定统一的行业标准推广。

3.3 完善多方研究资助机制，助推干细胞研发、成果转化及市场应用

干细胞产业属于新兴战略产业，具有创新周期长、研发投入高、风险性高等特点，因此需要积极的资金扶持，正是美国联邦政府、NIH及加州、企业和民间等对干细胞研发的大力扶持，才使得美国在干细胞产业方面引领全球。建议我国鼓励和宽容干细胞创新，以国家重大科研计划为先导，资助一批伴有较大风险但可能导致重大突破的项目；同时引导风险投资基金和民间资金，推动产学研一体化，鼓励和引导科研人员与市场结合，以合资或科技入股的方式将干细胞技术成果推向市场，形成一批由科技人员创办或参与的干细胞企业，加速干细胞产业化进程。

3.4 鼓励地方试点先行，同时加大国际交流合作

美国干细胞产业的成功因素之一就是地方如加州引领了干细胞的研究和产业化。建议有条件的地方和企业加大对干细胞研究的投入，并鼓励地方出台细化管理条例，推动干细胞研究成果尽快进入临床转化。在此基础上，试点先行，逐步有序推开干细胞临床应用。同时，必须看到虽然我国干细胞基础研究已经处于国际前沿，但仍属于跟随地位，因此我国需要加强与美国这样的领先国家在科研、产业、监管等方面的沟通，构建不同形式的干细胞科研与标准交流平台，通过全方位、多层次的国际交流合作，提升干细胞创新水平，加强我国在干细胞国际合作领域和标准制定方面的国际话语权，为干细胞产业发展奠定好基础。

4 结论与展望

监管的科学发展和监管机制的完善通常要滞后于新兴技术和产业的发展，干细胞研究和产业的情况也正是如此。由于干细胞直接应用于人体，关系到人的生命健康，需要对行业进行严格监管。但是与此同时，通过对美国干细胞产业政策和监管的回顾，作为全球药品监管标杆的FDA对干细胞的监

管从没有因噎废食, 而是不断努力追求一种平衡, 既鼓励干细胞研究上的创新, 又对其进行谨慎规范。他山之石可以攻玉, FDA 的努力和态度无疑值得我国干细胞政策制定和监管部门借鉴和学习, 以进一步推动我国干细胞产业的发展。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 陈 云, 邹宜諲, 张晓慧, 等. 韩国与日本干细胞药品审批、监管及对我国的启示[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 267-272.
- [3] HERMES T W, JOSHUA G Z. Medicine's Wild West: Unlicensed Stem-Cell Clinics in the United States [EB/OL]. [2018-04-30]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1504560>.
- [4] 袁宝珠. 干细胞研究产业发展及监管科学现状[J]. 中国药事, 2014, 28(12): 1380-1384.
- [5] KEBRIA EI P, ISOLA L, BAHCECI E, *et al.* Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood & Marrow Transplan*, 2009, 15(7): 804-811.
- [6] ADA A. First stem cell drug to market-prochymal [EB/OL]. [2018-05-28]. https://www.nature.com/scitable/blog/theprometheancell/first_stem_cell_drug_to.
- [7] TRUPTI S. Cord blood transplant therapy approved by FDA [EB/OL]. [2018-05-28]. <https://www.medindia.net/news/Cord-Blood-Transplant-Therapy-Approved-by-FDA-93253-1.htm>.
- [8] PARKER A. 干细胞的希望[M]. 上海: 上海教育出版社, 2015: 17.
- [9] NIH suspends funding of human chimera research pending policy review [EB/OL]. [2018-04-30]. <https://www.ipsell.com/2015/10/nih-suspends-funding-of-human-chimera-research>.
- [10] 聂翠蓉. “下注” 30亿美元, 结果不尽人意[N]. 科技日报, 2017-05-09(002).
- [11] LISTED N. European medicines agency, CAT secretariat & US Food and Drug Administration [J]. *Regene Med*, 2011, 6(6 Suppl): 90-96.
- [12] MARKS P W, WITTEN C M, CALIFF R M. Clarifying stem cell therapy's benefits and risks [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1007-1009.
- [13] BARBARA T. Revising the regulation of stem cell-based therapies: critical assessment of potential models [J]. *Food Drug Law J*, 2015, 70(2): 315-337.
- [14] 唐健元. 美国药品监管启示[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 24-25.
- [15] 国家自然科学基金委员会, 中国科学院. 再生医学研究与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 124.