

中图分类号: R95; R945

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)03-0026-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.006



我国干细胞制剂的监管现状与进展*

曹涵博¹, 张强², 王莉芳¹, 蔡虎¹, 冯润东^{1△}

(1. 陕西省食品药品监督检验研究院, 陕西 西安 710065; 2. 陕西省药品疫苗检查中心, 陕西 西安 710065)

摘要:目的 为我国干细胞产业发展的监管提供参考。方法 总结国内外干细胞临床研究与应用现状、干细胞治疗立法与监管现状, 分析干细胞产业的发展现状及我国干细胞产业发展面临的问题, 并有针对性地提出建议。结果 与美国等发达国家相比, 我国干细胞的临床研究及其应用存在伦理机制建设不全, 立法欠缺, 监管体系不完整等问题。结论 建议我国加强对干细胞临床研究伦理机制的建设, 针对干细胞产品或干细胞疗法进行立法, 建立符合我国基本国情的干细胞产业监管体系, 形成干细胞产业研发、成果转化及市场应用的良性循环, 以规范、安全地推进我国干细胞产业的发展。

关键词: 干细胞; 干细胞疗法; 临床研究; 监管

Regulatory Status and Progress of Stem Cell Preparations in China

CAO Hanbo¹, ZHANG Qiang², WANG Lifang¹, CAI Hu¹, FENG Rundong¹

(1. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 2. Shaanxi Provincial Drug and Vaccine Inspection Center, Xi'an, Shaanxi, China 710065)

Abstract: Objective To provide a reference for the regulatory of the development of China's stem cell industry. **Methods** The current status of clinical research and application of stem cells, legislation and regulation of stem cell therapy at home and abroad, and the development status of the stem cell industry were summarized. The problems faced by the development of stem cell industry in China were analyzed to put forward targeted suggestions. **Results** Compared with the developed countries such as the United States of America (USA), China's clinical research and application of stem cells had problems such as incomplete ethical mechanisms construction, lack of legislation, and incomplete regulatory system. **Conclusion** It is recommended that China strengthen the construction of ethical mechanisms for clinical research on stem cells, legislate for stem cell products or stem cell therapies, establish a regulatory system for the stem cell industry that is in line with China's national conditions, and form a virtuous cycle of stem cell industry research and development, achievement transformation, and market application, in order to promote the development of stem cell industry in a standardized and safe manner in China.

Key words: stem cell; stem cell therapy; clinical research; regulation

干细胞是一种具有不同程度的增殖、自我更新且未充分分化、尚不成熟的细胞, 具有再生为各种细胞、组织和器官的潜在功能^[1], 又被称为“万能细胞”, 根据发育潜能分为全能干细胞(TSCs)、多能干细胞(PC)、单能干细胞(UC)^[2], 在治疗退行性、自身免疫性和遗传性疾病方面具有巨大潜能^[3]。干细胞移植广泛应用于多种疾病的治疗, 如心脏修复、肝脏修复、皮肤修复、脊椎损伤治疗、骨骼再生等^[4-6], 干细胞也被应用于再生修复、抗衰老、精准医疗、医疗美容等领域^[7-8]。2001年前后, 美国等发达国家先后立法允许应用干细胞进行治疗性克隆研究, 引发了世界各国对干细胞产品的研发热潮。近年来, 我国不仅在战略上大力支持, 还投入了大量科研项目资金, 在干细胞基础研究领域取得了许多突破性的成果。但作为一门新兴的医疗技术, 加上细胞产品本身具有的特殊性, 在临床应用过程中会出现免疫反

应、致瘤、感染等潜在风险^[9-11]。但作用机制尚不清楚, 临床前的研究数据不够充分, 形成的干细胞产品质量无法控制, 未通过试验确定最优给药方式等问题, 均给研发人员和监管部门带来了巨大挑战^[12]。本研究中分析了我国干细胞产业的发展现状及监管现状, 并对现存问题进行了分析, 为干细胞产业发展的监管提供参考。现报道如下。

1 干细胞产业发展现状

1.1 临床研究与应用现状

1.1.1 国际

近年来, 随着全球范围内干细胞研发的深入及转化应用的拓展, 全球已批准上市的干细胞药物共16种, 其中以美国、欧洲和日本的市场化应用最广泛。干细胞治疗的优势明显, 如安全、治疗材料来源充足、治疗疾病范围广阔等, 许多国家均将其作为重要的研究发展

* 基金项目: 陕西省药品科学监管和监管科学研究项目[SXYJ202202]。

第一作者: 曹涵博, 女, 博士, 主管药师, 研究方向为食品、药品、化妆品质量控制, (电子信箱)Hannecao@163.com。

△通信作者: 冯润东, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为食品、药品、化妆品质量控制, (电子信箱)fengdong83@163.com。

方向,目前已上市的干细胞临床药物均集中在西方国家,其中又以美国最多。

临床需求给市场带来更大的发展空间。根据疾病的分类,全球干细胞治疗市场可分为地中海贫血、脑瘫、糖尿病、白血病、自闭症等^[13-18]。随着糖尿病等疾病发病率的逐年上升,增加了对干细胞的临床需求,从而推动了干细胞治疗市场的发展。全球知名调研机构 Technavio 发布的报告指出,2020年至2024年全球干细胞治疗市场有望增长约5.8亿美元,预计将以7%的复合年增长率增长。在新型冠状病毒感染疫情期间,基于临床需求,科研人员通过拓展干细胞疗法用于新型冠状病毒感染相关并发症,如用于治疗类固醇难治性急性移植物抗宿主病(SR-aGVHD)的间充质干细胞疗法 Ryoncil 状病毒性肺炎相关的急性呼吸窘迫综合征。同时,该疗法的研究团队已向美国食品和药物管理局(FDA)提交了扩大使用协议(EAP),在“同情用药”的条件下为临床医师提供该疗法,用于治疗新型冠状病毒感染并发症的心血管疾病及其他多系统炎性综合征(MIS-C)。

国际干细胞库也飞速发展。1990年至2009年,全世界约有40万份脐带血储存在于国际干细胞公共库中,其中约1.4万份用于无亲缘关系一体的临床治疗。而储存在自体库中的约90万份脐带血,仅有约100份应用于自体移植。截至2008年12月,全球23个国家的36家公益性非营利脐带血库已成为NetCord成员,其中美国纽约血液中心脐带血造血干细胞库为目前世界上库容量最大的脐带血造血干细胞库。全球主要国家已建立100多家公共脐带血库和超过300家的家庭脐带血库,保存无关供者脐带血干细胞超过30万份,自体储存脐带血超过150万份。

1.1.2 国内

2007年,我国将干细胞疗法作为“医疗手段”而非“药物”来监管,造成了市场上干细胞产业混乱的局面。《自然》杂志分别于2009年、2010年、2012年对我国干细胞的产业乱象进行了评论,主要针对干细胞治疗表现出的“包治百病”、高昂费用、资质缺失、质量失控4个方面^[19-21]。从2011年12月开始,我国对干细胞治疗进行了整顿。2015年,原国家食品药品监督管理总局(CFDA)颁布了首个针对干细胞临床研究管理的规范性文件《干细胞临床研究管理办法》,对我国干细胞行业进行逐步规范。根据国家药品监督管理局公布的信息,截至2019年9月,我国已备案的干细胞临床研究机构有103家,进行项目73个。由于我国专利产品转化能力相对较弱,根据《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)》的指示,允许经临床证明安全、有效的细胞治疗项目备案后在相关医疗机构进入转化应用^[22]。截至2021年8月,国家药品监督管理局批准进行

临床研究的干细胞制剂共16个。

1.2 干细胞治疗立法与监管现状

1.2.1 国际

美国将干细胞疗法归入药物范畴进行管理,并出台相关法规。2005年后,美国先后通过《干细胞研究促进法案2005》《干细胞研究促进法案2007》,意味着联邦政府对胚胎干细胞研究的限制有所放松;直到2009年,贝拉克·奥巴马总统签署并发布了13505号总统行政令(EO),即《消除人类干细胞科学研究的障碍》,这是美国在干细胞领域大力发展的里程碑。目前,美国有《美国食品、药品和化妆品法案》《公共卫生服务法案》《联邦规章典集》两部法律和一部法规,促进了干细胞产品在美国的安全、稳定发展。同时,还颁布了《人体细胞及组织产品的管理规定》《细胞和基因治疗产品的有效性试验指南》《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》等19个指南,涵盖了干细胞产品的临床前研究、生产企业资格认定、生产设备、细胞提供者、使用和控制、使用后不良反应等方面。除FDA颁布的以上指南外,美国环境保护署、美国国家科学院、美国人类研究保护办公室、美国卫生和人类服务部、美国国立卫生研究院均是其法律意义上的监管主体,同样发布了干细胞相关的法律法规或监管原则^[23]。

欧洲联盟(简称欧盟)将干细胞疗法归入药物范畴管理,专门成立了先进技术疗法委员会(CAT),对干细胞药品进行集中化审评管理^[24]。1993年颁布的《医疗器械法》及2001年颁布的《医药产品法》对欧盟干细胞生物学研究、干细胞临床实验及转化应用方面均有指导作用^[25]。为确保涉及细胞疗法的药物受到适当的授权、监督和管理,欧洲药品管理局(EMA)于2007年颁布了《先进技术治疗医学产品法规》以降低管理的风险^[26]。

韩国颁布的《药事法》《药事法实施条例》对干细胞治疗产品在研发的各个阶段、审批及上市后的管理进行监督。日本出台的《再生医学安全法》对所有安全性、有效性尚不确定的细胞医疗技术进行监管,同时还颁布了《医药品、医疗器械法》,对生产和销售再生医学产品和细胞治疗产品的公司进行监管^[27]。

1.2.2 国内

原中华人民共和国卫生部于1998年10月组织国内相关专家研讨、制定并草拟了有关我国脐带血造血干细胞库建立的管理方法,并于1999年7月正式颁布,实现了我国脐带血造血干细胞库建立的宏观调控、总体布局与发展规划的指导。但一些不法医疗机构利用法律和监管漏洞为患者提供未经批准的干细胞治疗^[28],导致乱象频发。经过一段时间治理后,主管部门对2011年前的干细胞临床研究与治疗领域颁布禁令,暂停了所有干细胞的临床试验与申请,随后我国干细胞

胞产业进入了停滞期。直至2015年,国家卫生和计划生育委员会与原CFDA共同颁布了《干细胞临床研究管理办法(试行)》《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》,重新规范了再生医学的临床研究与应用,成为指导我国干细胞产业专项监督检查的主要文件。2017年,原CFDA颁布了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,对干细胞治疗产品的原材料、制造过程、质量和安全性评估的研究及开发进行了强调,为干细胞产品的临床转化提供了坚实的法律支撑。

2 我国干细胞产业发展面临的问题

2.1 伦理问题

健全的干细胞临床研究伦理委员会是干细胞临床研究顺利进行的必要条件,但我国干细胞临床研究伦理委员会组织建设严重滞后。主要表现为以下两方面:1)未设专门的干细胞伦理委员会对干细胞临床研究进行审查。相较于国外的伦理委员会体系,每个研究所均有相应的指南或标准对涉及伦理问题进行规范,受不同国家文化、宗教等问题的影响,我国对干细胞“是否为生命体”这一问题的争议较少,故我国尚未建立相关的伦理体系。2)为限制干细胞相关的不道德研究和治疗,国际上将《赫尔辛基宣言》《贝尔蒙特报告》作为干细胞研究的基本伦理原则,但仅部分国家承认并严格遵守,目前我国严格遵守该文件的研究机构较少。若干细胞人体试验只能在已有伦理准则下实行,还存在隐私和知情问题,干细胞来源于人体,含有个人大量的遗传信息和研究数据信息^[29],若将人体或其细胞、组织用于研究项目时,必须征得参与者的知情和同意。

2.2 立法问题

目前,我国干细胞领域并无统一立法,这也是制约我国干细胞产业有序发展的重要原因。《民法典》第一千零九条规定首次在立法层面上对人体基因、人体胚胎等问题进行立法规范,但仅限于不得危害人体健康、违背伦理道德及损害公共利益基本的科研底线,并未对干细胞领域的应用、产业发展等问题进行规定。政府针对干细胞领域颁布的文件多以部门规章或政策、指南为主,并未在法律层面对干细胞领域的发展及应用作出相关规定,故对干细胞发展的规范效力较弱。2015年颁布的《干细胞临床研究管理办法(试行)》《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》,以及2017年颁布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》是目前指导我国干细胞领域发展的规范性文件,虽然规范了干细胞临床研究行为,促进了干细胞研究的健康发展,但其约束能力较小,对违法活动的惩戒较局限^[30]。

2.3 监管问题

2016年的“魏则西事件”彻底将我国对干细胞领域

的监管短板暴露在大众面前,相关部门也开始积极正视干细胞临床前研究的监管工作。2017年,原CFDA受理了超过40项细胞治疗产品的审批。2019年初,国家卫生健康委员会发布《生物医学新技术临床应用管理条例(征求意见稿)》,将干细胞产品列为高风险生物医学新技术,该产品虽属研发能力较高的创新性企业研发产品,但开展干细胞临床研究的机构水平参差不齐。至今,细胞类产品被列为生物制药I类,《中国药典》中仍无相应的质量评价标准,严格监管、审批干细胞治疗项目及产品是我国政府面临的挑战。

2.4 产业发展瓶颈

干细胞产业是一个快速成长、体量巨大的新兴产业,目前也是干细胞产业发展与转型的重要机遇期。但其发展面临诸多问题,如原创及核心技术较少;虽然进入临床研究的干细胞项目不少,但试验进展较慢;进入研究阶段的干细胞种类较广泛,但应用到临床的种类较局限;自行应用研究的科研院所较多,但登记注册及规范化临床试验较少;研究应用的病种较广泛,但缺乏特点及优势;临床应用的病例虽不少,但尚未形成国际认可的标准和方案,我国仍缺乏国际话语权;虽然开展干细胞项目的企业很多,但较知名、能参与国际竞争的企业数量较少;我国干细胞产业发展不均衡,尚未形成系统的产业链;现有法律法规监管体系与相关管理政策未做到协调统一,导致科研院所、企业、政府相关部门无法有效沟通,阻碍了干细胞产业的发展。

3 建议

3.1 加强干细胞临床研究伦理机制建设

伦理委员会能保障干细胞临床研究的规范开展,是保障干细胞产品临床研究顺利完成的基石。相关监管部门应尽快完善我国细胞制品或细胞疗法临床研究的伦理审查标准操作程序,进而完善胚胎干细胞来源相关条例。2016年,原国家卫生和计划生育委员会科教司和原CFDA药化注册司在浙江杭州举办了省级医学伦理暨干细胞临床研究管理工作推进会,强调了医学伦理审查工作在涉及人的生物医学研究中的重要性,要求各省卫生计生部门尽快组织成立医学伦理专家委员会,且履行管理职责。目前,已有部分省市成立了干细胞临床研究专家委员会和伦理专家委员会,该方案应在全国各省市大力推行,且应制订统一的标准操作程序。

3.2 针对细胞产品或细胞疗法进行立法

与干细胞临床治疗相关的法律问题,除可引用《民法典》第一千零九条规定中侵权责任和医疗纠纷部分外,就再无其他法律法规,其立法级别相对较低,且可调整范围较小。考虑到干细胞产业的特殊性和重要性,避免“魏则西事件”的再次发生,规范市场上不规范的干细胞医美广告,国家应针对干细胞领域颁布法律法

规以规范其发展,弥补干细胞相关管理办法及指南等法律效力不足的缺陷,将现有规范性文件上升到法律层面,及时修订《药品管理法》,将干细胞制剂纳入其中,尽快出台或完善针对干细胞治疗技术和干细胞制剂的法律法规,加强普遍约束力与威慑性,从而促进干细胞产业的有序发展,也为早日建立完善的干细胞产业监管机制指明方向、扫清障碍。

3.3 建立符合我国基本国情的干细胞产业监管体系

由于我国对干细胞产业的发展无有效监管体系,我国干细胞产业一度被紧急叫停,这对其发展产生了严重影响。目前,我国干细胞产业仍缺乏全国统一的细胞质量检验标准,细胞制品的临床应用缺乏有效依据,本土上市干细胞制剂监管审批过程较缓慢等。由于细胞制品的特殊性,不能与普通药品运用同一套注册、审查、评价体系,需要独特的评价体系以推动符合规定的干细胞制剂尽快进入临床甚至上市。可借鉴发达国家的分级管理制度和快速审批政策,达到在保证干细胞制品安全性、有效性的基础上加快临床转化进程,集合政府相关部门、研究机构、企业和受试者一体化,在科学研究法律规则下,制订符合我国基本国情的干细胞产业监管体系,推动干细胞领域的快速发展。

3.4 形成干细胞产业研发、成果转化及市场应用的良性循环

加强顶层设计,从战略层面统筹推动干细胞产业的发展。美国作为干细胞产业发展的领跑者,离不开联邦政府政策及资金投入的支持,干细胞产业属新兴战略产业,具有创新周期长、研发投入高、风险性高的特点,故需要大量资金支持研发机构、企业的工作开展。我国政府可以国家重大科研计划为抓手,带动干细胞产业发展,加强科技部、国家卫生健康委员会、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,推动“产-学-研”一体化发展,以合资或科研入股方式将干细胞技术成果推向市场,市场反哺研发,形成良性循环,构建新型的干细胞产业企业,加速干细胞制剂的产业化进程。

4 展望

干细胞产品和干细胞治疗技术在未来无疑会成为医疗领域的重要板块,及早干预、制订相关的法律法规,可为干细胞在医疗领域的大力发展与应用奠定坚实的基础,尽快从宏观上把控干细胞产业的发展方向,从微观上制订相关政策法规,将监管落在实处,从根本上解决干细胞的伦理机制建设不全,立法欠缺,监管体系不完整等问题;借鉴国外先进理论体系的同时,要兼顾制订符合我国基本国情的政策,探索可在我国平安落地的完整体系,为干细胞产业的有序发展保驾护航。

参考文献

[1] KING NM, PERRIN J. Ethical issues in stem cell research and

therapy[J]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(4): 85.

- [2] CAPLAN AI. Mesenchymal stem cells [J]. Orthop Res, 1991, 9(5): 641 - 650.
- [3] HABETS MG, VAN DELDEN JJ, BREDENOORD AL. The inherent ethical challenge of first - in - human pluripotent stem cell trials[J]. Regen Med, 2014, 9(1): 1 - 3.
- [4] NAKANO M, KUBOTA K, KOBAYASHI E, et al. Bone marrow - derived mesenchymal stem cells improve cognitive impairment in an Alzheimer's disease model by increasing the expression of microRNA - 146a in hippocampus [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10772.
- [5] PEGO AP, KUBINOVA S, CIZKOVA D, et al. Regenerative medicine for the treatment of spinal cord injury: more than just promises? [J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(11): 2564 - 2582.
- [6] LIAU LL, LOOI QH, CHIA WC, et al. Treatment of spinal cord injury with mesenchymal stem cells [J]. Cell Biosci, 2020, 10: 112.
- [7] FOROSTYAK S, SYKOVA E. Neuroprotective potential of cell - based therapies in ALS: from bench to bedside [J]. Front Neurosci, 2017, 11: 591.
- [8] BARCZEWSKA M, MAKSYMOWICZ S, ZDOLIŃSKA - MALINOWSKA I, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis: an original study [J]. Stem Cell Rev Rep, 2020, 16(5): 922 - 932.
- [9] SVATON M, SUKOVA M, SEDLACEK P, et al. Hydrops fetalis and failure of hematopoietic stem cell transplantation - A long route to the diagnosis of SPTA1 - associated hereditary spherocytosis [J]. Blood Cells, Molecules and Diseases, 2022, 95: 102664.
- [10] PILLON M, AMIGONI A, CONTIN A, et al. Risk Factors and Outcomes Related to Pediatric Intensive Care Unit Admission after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single - Center Experience [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(8): 1335 - 1341.
- [11] GIAMMARCO S, RAIOLA AM, DI GRAZIA C, et al. Second haploidentical stem cell transplantation for primary graft failure [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(6): 1291 - 1296.
- [12] BAUER G, ELSALLAB M, ABOU - EL - ENEIN M. Concise Review: A Comprehensive Analysis of Reported Adverse Events in Patients Receiving Unproven Stem Cell - Based Interventions [J]. Stem Cells Transl Med, 2018, 7(9): 676 - 685.
- [13] 潘霖, 谢燕妮, 甘钊萍, 等. 构建重型 β 地中海贫血患者造血干细胞移植后出现巨细胞病毒感染风险的预测模型 [J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(4): 657 - 662.
- [14] ZHOU Y, LUO J. Relationship between Iron deposition and T lymphocytes in children with β - thalassemia with haematopoietic stem cell transplantation [J]. Front Pediatr, 2022, 10: 939157.
- [15] 何正义, 邹征伟, 罗耀玲, 等. 脂肪间充质干细胞治疗脑瘫大鼠的作用机理研究 [J]. 江西医药, 2022, 57(7): 681 - 686.