

干细胞三大管理制度有望年内出台

□本报记者 戴小河

中国证券报记者获悉,于2013年3月下发征求意见稿的《干细胞临床试验研究管理办法(试行)》、《干细胞临床试验研究基地管理办法(试行)》和《干细胞制剂质量控制和临床前研究指导原则(试行)》,有望最快于今年7月份发布正式文件,慢则可能延续至年底发布。截至6月18日,上述三大监管法规的专家评审会已召开两轮,有望在6月底上部长办公会讨论,会后该政策的落地很快会有进展。

中国干细胞产业化正在提速步入快车道,而这套制度将对干细胞临床应用研究比照国家一类新药进行管理,可以填补国内干细胞产业监管的空白。在A股上市公司中,中源协和、冠昊生物、复星医药涉及干细胞治疗业务。



IC图片

充满希望的“生命银行”

干细胞,如今炙手可热。13年前,2001年4月18日,刚刚出生的婴儿季依忧的脐血被存放进天津脐血干细胞库-196℃的液态氮中,标志着我国第一家自体存储者的脐血干细胞库开始运行。

什么是干细胞?干细胞在维护人类生命健康方面有哪些作用呢?据业内专家丁也介绍,干细胞是具有自我复制和多项分化潜能的原始细胞,是机体的起源细胞,是形成人体组织器官的祖宗细胞。造血干细胞是血细胞的种子,是各种血细胞的起源细胞。体内所有的血细胞,包括红细胞、白细胞、血小板等,都由它分化发育而来。造血干细胞具有自我更新和复制能力,即产生新的造血干细胞以自我补充,从而生生不息。

造血干细胞存在于骨髓及胚胎的肝、外周血、脐带血中。

干细胞的最佳移植源来自脐血,脐血是指新生儿脐带在被结扎后胎盘内由脐带流出的血。虽然每个婴儿脐带中只有少量的血,但这些血液中却含有大量的未成熟的造血干细胞。与成年人干细胞相比,零岁婴儿未成熟造血干细胞的异体排斥反应小、免疫原性低,再生能力和速度是前者的10到20倍。

“脐血中富含造血干细胞,这些干细胞可以替代骨髓和外周血干细胞,移植治疗许多不治之症。”丁也介绍,干细胞是一种可以直接用来治病的“材料”,干细胞临床移植对白血病、再生障碍性贫血、癌症、

严重免疫性疾病、放射病等重症绝症有治疗作用。目前从人体骨髓、外周血和脐血中获得的干细胞已广泛应用在移植中,骨髓干细胞移植在临幊上治疗恶性血液病和遗传性疾病已开展几十年,外周血和脐带血干细胞移植也有10多年的历史,实用效果明显。

从发展趋势来看,干细胞技术将为心血管性疾病、糖尿病、早老性痴呆症、帕金森病和骨髓受损患者带来希望,或促使一种全新的“再生医学”出现,使目前只能靠药物维持的多种疾病患者得到根本治愈。从品种方面看,脐带血移植效果好,其产生的副反应少而且经济。但由于脐血移植需要配型,非亲属之间的配型完全相同者概率很低,因此

有必要对脐血进行储存以备急需之用,这相当于有了“生命备份”。

采集脐血的过程对母亲和胎儿都非常简单而且没有危险。婴儿出生之后,脐带两端立即被结扎,同时将婴儿和脐带分开,由医生抽出脐带血。这一过程只需几分钟,而且不需要进行麻醉,无痛无副反应,在大多数妇产科医院皆可完成。

丁也介绍,目前我国在干细胞领域的研究技术基本与世界前沿技术同步。中国医学科学院血液学研究所是国内干细胞领域的权威研究机构,附设的血液病医院是国内一流的血液病医院,自1986年起就开始探讨通过移植方式治疗血液顽症,是我国最早开始从事骨髓移植的两个医院之一。

全球干细胞治疗市场发展概况

□本报记者 戴小河

1968年,Gatti应用骨髓移植(BMT)成功治疗了一例重症联合免疫缺陷患者,从而开启了干细胞在医学上的应用之门。国外现在已有三款干细胞药物和多款干细胞治疗产品获批上市,外资药企正不惜重资买断干细胞治疗技术。放眼国内,数十个干细胞产业化基地已经布局成型。但国内药企在干细胞产业上的探索仍仅限于上游阶段,随着三大监管政策的正式落地,国内药企在干细胞治疗药物上的申报将有依据可循,促进下游产业加快探索步伐,中源协和治疗肝纤维化的一类干细胞药物的临床申报有望加速推进。

外企不惜代价买技术

韩国在干细胞药物研制上的积极性为世界瞩目。韩国FDA于2011年7月批准了FCB-Pharmicell公司的Hearticellgram-AMI,该干细胞药物是一种自体MSC产品,通过注射到冠状动脉治疗急性心肌梗死。2012年1月,韩国FDA批准了IPAnterogen公司用于治疗肝癌的Cueistem,一种自体MSC产品,目前支持该产品获批的完整的临床数据还未公布。另外一个干细胞药物为Medi-post公司的Caristem,一种异体基因成体干细胞产品,于2012年1月在韩国获得批准,用于治疗软骨损伤和骨关节炎。

重庆华森制药公司易青介绍,除上述三款干细胞药物外,国外还有其他的非药物类干细胞产品。如Osiris Therapeutics公司于2012年5月在加拿大获批的Prochymal,是一种异体基因MSCs产品,用于难治性小儿移植植物抗宿主病(GVHD)的治疗,尽管Prochymal在III期临床中的研究数据大多数都是无效的,但是考虑到部分患者中的有效数据,加拿大批准了该产品的上市。

在2012年获批的10个生物技术产品中,最引人注目的是两个干细胞治疗产品,它们分别为Duke大学医学院的脐带血造血干细胞静脉注射混悬液(DuCord)、Clinimmune实验室公司源自脐带血的HPC。它们是继2011年11月10日HEMACORD获批之后的两个新晋脐带血造血干细胞制品。纽约血液中心的脐带血造血干细胞HEMACORD,作为美国FDA批准的第一个干细胞产品,现用于异基因造血干细胞移植,治疗遗传性或获得性造血系统疾病的患者。易青认为,这两个新药的获批表明美国FDA将进一步完善外周血来源造血干细胞疗法相关规定,相信后续美国FDA还会为干细胞治疗产品开绿灯。

除了上述已经获批的干细胞药物和产品外,目前处于临床中后期的干细胞药物和产品还有Gamida Cell公司的StemEx,这是一种异体基因干细胞产品,由于干细胞采集来源自脐血,所以也被视为即取即用的治疗,StemEx将代替BMT用于白血病和淋巴瘤的治疗。除StemEx为“即取即用”干细胞疗法产品外,Mesoblaste公司的MPC也属于该疗法的产品。

生物谷董董事长张发宝博士多年来对海外干细胞临床药物的研究进展保持密切跟踪。他认为,20世纪以来,美国FDA对干细胞技术一直持保守态度,但近来已向干细胞敞开大门,在2002年时只批准了两个干细胞方面的临床药物,到现在则是大量干细胞药物开花结果。最近这两年,欧美大药企不惜一切代价,包括葛兰素史克、诺华等,都在投入巨资,买断干细胞治疗的技术。

国内产业化步伐加快

放眼国内,目前我国已经建立起多家产业化基地,包括国家干细胞产业化华东基地、国家干细胞产业化天津基地、青岛干细胞产业化基地、无锡国际干细胞联合研究中心、泰州国家生物产业基地干细胞产业化项目基地等。

2010年年底,国家干细胞与再生医学产业技术创新战略联盟成立,由国内27家干细胞与再生医学领域的一流科研院所、知名三甲医院、多家211工程重点高校、行业龙头企业等作为发起单位和理事成员单位,目的是促进干细胞与再生医学技术创新、成果转化和产业发展。大部分产业化基地的相关业务涵盖干细胞存储、抗体和诊断试剂研发生产、干细胞基础应用研究以及干细胞临床移植和治疗等业务,促进干细胞相关技术及基因工程药物科研成果向实际生产力转化,逐步推动形成新的干细胞研究和产业新格局。

当前国内从事干细胞产业相关的企业有数十家,如中源协和、天津昂赛细胞基因工程有限公司、深圳市北科生物科技有限公司、吉林大学通源生物工程有限公司等。从我国干细胞公司上市情况分析,上市公司中并未有公司直接涉及干细胞研究开发领域,中源协和、金卫医疗都有子公司从事干细胞资源存储服务业务。

中源协和实际控制人李德福2014年开始兼任董事长,布局“干细胞存储、干细胞药物、基因检测、体外诊断、干细胞美容、专科医院”六大业务版图,收购上海执诚生物,还将成立产业并购基金,开展长期并购。

除干细胞存储业务外,更有看点的是干细胞临床药物的进展。中源协和总裁吴明远介绍,公司在间充质干细胞研究方面,有很好的家底,已申请99个专利。在抗肿瘤自体、异体干细胞研究方面,去年拿到三个国家级的专利。还有两个一类新药已上报国家药监部门,分别是抗肝纤维化注射液、抗栓新药注射用重组酵母干细胞药品。

如果产业政策落地,干细胞药物的审批进程也会加快。”吴明远这样判断。

金卫医疗2011年持有中国脐带血股份为40.9%,经营北京和广东省两地的脐带血库;中源协和则拥有天津市脐带血造血干细胞库。我国很多干细胞企业还建立了工程研究中心,如中国医学科学院血液学研究所是国家干细胞工程技术研究中心的依托单位,天津昂赛细胞基因工程有限公司是国家发展和改革委员会细胞产品国家工程研究中心的依托单位。

产业链格局三部曲

医学信息研究所钟华在《中国医药生物技术》撰文指出,产业链的上游主要是干细胞的采集及存储业务,中游是干细胞技术研发,下游是干细胞移植及治疗。

钟华介绍,产业链上游企业以干细胞采集和存储业务为主,其主要业务模式为脐带血干细胞、脐带间充质干细胞、脂肪干细胞、牙齿、经血、羊膜等干细胞物质的采集及贮存。代表企业如中源协和的天津市脐带血造血干细胞库,上海干细胞技术有限公司的上海脐带血造血干细胞库等。

脐带血造血干细胞库存储业务之所以得到规模化开展,主要是近年来研究发现新生儿脐带血中含有丰富的造血干细胞,将脐带血干细胞移植,一方面可以抵制白血病等恶性血液病治疗过程中放疗、化疗产生的副作用,另一方面可以缩短患者造血功能恢复的时间。目前脐带血主要用于对儿童造血干细胞移植治疗。

钟华介绍,除了脐带血造血干细胞库外,

近年来间充质干细胞库也逐渐发展起来,如深圳市间充质干细胞库、山东省人类脐带间充质干细胞库等。相对于脐带血干细胞主要用于治疗血液和免疫系统疾病,脐带间充质干细胞具有更强的医疗应用潜能,它可以分化为神经细胞、成骨细胞、软骨细胞、肌肉细胞以及脂肪细胞等,在细胞治疗、组织器官修复和基因治疗等方面都显示出应用潜力。随着脐带间充质干细胞研究的不断深入,消费者治疗需求也在不断增加,成为未来干细胞存储业务的市场发展点。

中游企业从事干细胞增殖、干细胞制剂的研发,为研发组织和个人提供干细胞,用于疾病的发病机制研究和新型药物研制。这些企业以输出干细胞治疗技术为主,主要针对脑瘫、脊髓损伤、视神经发育不全、遗传性共济失调等神经系统疾病、糖尿病以及肌营养不良等疑难疾病提供干细胞治疗技术。这些企业通过向医院提供干细胞技术体系并收取技术服务及技术使用权转让费获得收

益,或者通过为患者提供个体化治疗,再按照一定的比例与医疗机构分享治疗费用。此类企业主要有深圳市北科生物科技有限公司、吉林省中科生物工程有限公司等。

下游企业以各类干细胞移植及治疗业务为主,主要包括一些开展干细胞治疗的医院,如武警总医院干细胞移植治疗中心、天坛医院等。根据卫生部《非血缘造血干细胞移植技术管理规范》和《非血缘造血干细胞采集技术管理规范》,在中华骨髓库管理中心备案的造血干细胞移植、采集医院总计超过110家,其中6家仅有采集资质,23家仅有移植资质。

“除了以上基于干细胞本身形成的产业链外,由于干细胞相关技术的快速发展和应用,干细胞产业的发展也与其他产业相互结合,互促发展。”钟华表示,这些产业还包括研究试剂产业、基于遗传信息的产业、诊断检测试剂产业、生物工程材料和人造组织器官产业。

监管立规为产业化铺平道路

吴祖泽的说法得到北京协和医学院社科系副教授睢素利的呼应。她介绍,中国干细胞研究发展至今,除造血干细胞治疗血液疾病外,尚未有任何一家医疗机构的干细胞治疗得到监管部门的受理或审评。开展干细胞临床应用的医院,均属于试验性临床研究。在干细胞治疗监管方面,国内缺乏专门的干细胞制剂质量控制及临床前研究的相关技术指南,难以正确引导和规范干细胞制剂的相关研发。上述三大正式文件一旦出台,有望填补国内在干细胞研究制备监管领域长期存在的空白。

据了解,《干细胞临床试验研究管理办法(试行)》规定了干细胞临床试验研究申报单位、伦理委员会、专家委员会,以及国家和省级卫生行政和食品药品监管部门的主要职责。适用于干细胞临床试验研究项目的申报和备案,以及临床试验研究的开展和监管。已有规定的造血干细胞移植和以产品注册为目的的临床试验除外。

“规范国内的干细胞研究刻不容缓。”原军事医学科学院院长吴祖泽表示,中国与美韩等国家在干细胞治疗领域的差距主要有三点:一是我国尚未建立统一的质检标准与质检受理单位,因此也就不能大规模应用;二是干细胞临床研究与应用的审批规程和监管规则还没有形成;三是一些单位作了过度的、不科学的商业炒作。“正是上述第三点导致了国外对中国的尖锐批评,其根源则在第二点,即中国至今没有落实到位的明确的干细胞监督管理的责任主体,也没有形成干细胞临床研究与应用的审批规程和监控规则。”

主要负责人需具有正高级专业技术职称,并有干细胞或细胞研究的工作经历。

《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》以风险控制为主要考虑点,在参照细胞治疗及生物制品相关指导原则的基础上,体现了适用性和前瞻性。《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》强调干细胞制剂质量控制的四个方面:一是对细胞供者的要求,总体原则是从源头上确保干细胞无病原微生物污染和明显的遗传性致病因素;二是对干细胞培养基、滋養层细胞的质量控制和对制备工艺管理及验证的要求;三是制剂检验的基本原则、质量检验和放行检验的主要内容以及质量复核要求;四是不断扩展对干细胞的安全性、有效性及稳定性研究,不断提高对干细胞制剂质量控制的技术能力。

吴祖泽介绍,干细胞临床应用将从第三类医疗技术阶段升级至类似于一类新药的管理模式。其临床研究也分三期,不过所需案例数可能减至60%左右。此外,对干细胞临床前研究也进行了规定,包括在获得临床审批前,不能用于临床治疗;临床前要进行安全性和有效性研究,完成临床前研究才能进入临床研究阶段。

“三部文件的规定大大提高了干细胞研究的准入门槛。通过适当设置准入门槛,把干细胞临床试验研究控制在一定数量范围。

管理制度还明确了相关责任处罚,取得干细胞临床试验研究基地资格的医疗机构,若严重违反相关规定,如违规开展干细胞临床试验研究,向受试者收取费用等情况,将取消其干细胞临床试验研究基地资格,同时依据相关法律法规,追究医疗机构主要负责人和直接责任人员责任。”睢素利表示,从这些文件的相关规定中可以看出,国家是要采取严格措施规范干细胞研究和临床应用,这标志着干细胞研究项目的申报受理将有据可循。

目前,世界上共有三种干细胞新药获得批准。一是美国哥伦比亚奥西里斯诊疗公司(Osiris)生产,通过分离健康青年捐献者骨髓中的间质干细胞并扩大培养制备而成的Prochymal。2012年5月17日及6月15日,加拿大及新西兰卫生部分别批准Prochymal用于治疗儿童型对激素类药物无反应的移植抗宿主病(GVHD),并且通过扩大准入项目(EAP),可以在包括美国的其他7个国家上市。二是美国FDA在2011年11月批准了造血干细胞-脐带(HPC-C)细胞疗法产品Hemacord,可用于造血系统疾病的造血干细胞移植,用于治疗某种白血病和一些遗传性代谢性、免疫系统疾病。三是2011年7月1日,韩国食品药品管理局宣布,准许由FCB-Pharmicell公司开发的心脏病治疗药物Hearticellgram-AMI投放市场销售。