

细胞治疗产品发展现状与展望

张雪亭

(哈药集团生物工程有限公司)

摘要:细胞治疗产品是指人源的活细胞产品是指用于治疗人的疾病,来源、操作和临床试验过程符合伦理要求,按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的人体来源的活细胞产品。包括经过或未经过基因修饰的细胞,如自体或异体的免疫细胞、干细胞、组织细胞或细胞系等,不包括输血用的血液成分、已有规定的移植用造血干细胞、生殖相关细胞,以及由细胞组成的组织、器官类产品等。本文主要检索总结了细胞治疗中免疫细胞治疗和干细胞治疗领域上市产品情况和临床研究进展,并对国内细胞治疗监管政策变革与发展趋势进行讨论。目前细胞治疗产品成为生物医药领域又一个新型治疗手段,未来在国内外家政策的支持下将进入快速发展期。

关键词:细胞治疗;免疫细胞;干细胞;监管政策

【DOI】10.12293/j.issn.1671-2226.2022.011.009

前言

《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)(2017年第216号)》^[1]中提出细胞治疗产品(Cellular Therapy Products)是指用于治疗人的疾病,来源、操作和临床试验过程符合伦理要求,按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的人体来源的活细胞产品。

广义的细胞治疗是指应用人自体或异体来源的细胞经体外操作后输入(或植入)人体,用于疾病治疗的过程。体外操作包括但不限于分离、纯化、培养、扩增、活化、细胞(系)的建立、冻存复苏等。学术界对细胞治疗范围尚无明确统一界定,一般认为,细胞治疗包括免疫细胞治疗、干细胞治疗和其他细胞治疗。通常采用生物工程的方法获取具有特定功能的细胞并通过体外扩增、特殊培养等处理后,使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体 and 肿瘤细胞等功能,从而达到治疗某种疾病的目的。目前主要的细胞治疗方式为免疫细胞治疗和干细胞治疗。

1 免疫细胞治疗现状

免疫细胞治疗是指在体外对某些类型的免疫细胞如T细胞、NK细胞、B细胞、DC细胞等进行针对性的处理后再回输人体内,使其表现出杀伤肿瘤细胞,清除病毒等功能。

CAR-T细胞技术(Chimeric antigen receptor T cell)是基于T细胞一种细胞免疫技术,T细胞通过基因编辑加入嵌合抗原受体,从而形成CAR-T细胞,能够有效地捕捉并杀死肿瘤细胞以达到治疗效果。在临床上,CAR-T细胞的治疗首先需要收集患者的外周血并收集T细胞,T细胞在体外进行刺激扩增并通过病毒载体转入特定的CAR基因,被称为CAR-T,随后CAR-T再回输给患者,在患者体内行使其被设定的肿瘤杀伤作用。这一套疗法也被称为CAR-T细胞疗法。

1.1 上市产品

截止2022年2月,全球已有7款免疫细胞治疗产品获批上市。靶点为CD19或BCMA,且大部分适应症为

血液瘤^[2-3],2022年获批上市的Kimmtrak为第一个针对实体瘤的TCR-T疗法。

表1 全球免疫细胞治疗产品获批上市统计

企业	产品	靶点	适应症	上市时间
Immunocore	Kimmtrak	GP100	葡萄膜黑色素瘤	2022
复星凯特	益基利仑赛注射液	CD19	大B细胞淋巴瘤	2021
BMS/Bluebird	Abecma	BCMA	多发性骨髓瘤	2021
BMS	Breyanzi	CD19	大B细胞淋巴瘤	2021
kite/吉利德	Tecartus	CD19	套细胞淋巴瘤	2020
kite/吉利德	Yescarta	CD19	大B细胞淋巴瘤	2017
诺华	Kymriah	CD19	前体B淋巴细胞白血病,大B细胞淋巴瘤	2017

1.2 研发现状

根据从ClinicalTrials.gov获取的数据,截至2021年4月,共有1358项活性细胞治疗试验,大部分增长是来自CAR-T细胞临床试验,以及其他类型细胞疗法、TCR-T、TIL等。与往年类似,大多数细胞疗法临床试验都集中在血液系统恶性肿瘤上,实体瘤仅占40%,且其中大部分处于早期临床阶段。

自2016年至2022年2月国家食品药品监督管理局共受理细胞治疗产品86项(2022年受理5项,2021年受理28项,2020年12项,2019年9项,2018年23项,2017年2项,2016年7项),其中T细胞治疗产品43项,干细胞治疗产品18项,其他25项。临床公式登记平台登记临床研究记录33条(T细胞治疗产品21项,干细胞治疗产品6项,其他6项),适应症多以血液肿瘤居多,亦有实体瘤治疗和多发性骨髓瘤的研究实验,研究阶段多处于临床I期、II期研究阶段。

2 干细胞治疗现状

干细胞疗法,是指把健康的干细胞移植到患者体内,从而修复病变细胞或重建正常的细胞或组织。在临床上较常使用的干细胞种类主要有间充质干细胞、造

血干细胞、神经干细胞、皮肤干细胞、胰岛干细胞、脂肪干细胞等。干细胞凭借其多向分化、免疫调节以及分泌细胞因子等功能，成为细胞治疗研究的核心领域之一。临床研究和使用的干细胞种类包括骨髓间充质干细胞、脐带间充质干细胞、胰岛β细胞、成纤维细胞^[4-5]。

2.1 上市产品

目前全球有 18 种干细胞产品获批上市。涉及的适应症包括膝关节关节炎、急性心梗、退行性关节炎、移植物抗宿主病、克罗恩病、赫尔勒综合征、血栓闭塞性动脉炎、膜缘干细胞缺乏症、腺苷脱氨酶缺乏症、Buerger 病引起的严重肢体缺血病症和阿尔兹海默症等。

2.2 研发现状

干细胞临床应用试验数量位居全球前 3 位的国家分别为美国 (264 个)，中国 (136 个) 和英国 (40 个)，大多处于临床早期。其中临床 II 期试验数量最多，有 268 例；其次为 I 期，有 172 例。III 期临床试验数量不到 30 例，IV 期临床试验数量不足 20 例。

根据 Clinicaltrials.gov 的数据显示，截至 2022 年 2 月，全球登记的干细胞临床研究项目共计 8980 项，其中美国 4328 项，中国、法国和德国分别为 870 项、678 项和 540 项。全球正在进行的干细胞研究大多处于临床早期，其中 I、II 期临床数量占总数的 87.8%。各阶段完成数量不高，仅达到 40%，且已完成数量中 87.5% 为 I、II 期临床。在干细胞治疗细胞种类选择上，骨髓造血干细胞、骨髓间充质干细胞、脐带间充质干细胞、胰岛β细胞和成纤维细胞是临床试验细胞的主要来源。2018 年 CDE 再次打开干细胞药物注册受理通道，已受理干细胞新药申

请共计 18 项、国内暂无上市干细胞治疗产品。

在干细胞治疗细胞种类选择上，骨髓造血干细胞 (HSCs)、骨髓间充质干细胞 (mMSCs)、脐带间充质干细胞 (UMSC)、胰岛β细胞 (Islet βcells) 和成纤维细胞 (Fibroblast) 是临床试验细胞的主要来源。其中，选择 HSCs 的临床试验数量最多，有 173 例，占临床试验总数的 28% (173/625)；其次为 mMSCs 和 UMSC，分别有 99 和 93 例，分别占 16% 和 15%。

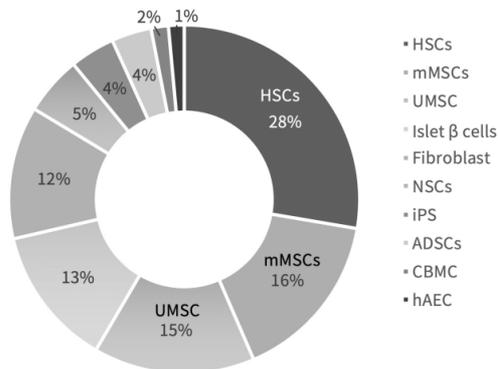


图 1 全球干细胞临床研究统计

3 国内细胞治疗监管政策

目前我国在细胞治疗的监管上仍实行“双轨制”：一方面，根据卫健委的相关法规，细胞疗法作为一种医疗技术，由卫生部门进行监管，医疗机构可依法自主决定临床应用；而另一方面，细胞治疗产品也可以作为药品，由药品监管部门进行临床准入监管审批。

2009 年，原国家卫生部颁布《医疗技术临床应用管理办法》和《首批允许临床应用的第三类医疗技术目

表 2 截止 2018 年全球上市干细胞治疗产品

序号	年份	国家	商品名 (公司)	细胞来源	适应症
1	2009.01	比利时	ChondroCelect (TiGenix, 武田)	自体软骨细胞	膝关节软骨损伤
2	2010.03	德国	T2C-001 (T2cure GmbH)	自体骨髓来源的内皮祖细胞	心肌梗塞
3	2010.07	澳洲	MPC (Mesoblast)	自体间质前体细胞	骨修复
4	2010.11	韩国	Cureskin (S.Biomedics Co Ltd)	自体成纤维细胞	疤痕修复
5	2011.07	韩国	Herticellgram-AM (FCB-Pharmicell)	自体骨髓间充质干细胞	急性心肌梗死
6	2011.11	美国	Hemacord (纽约血液中心)	异体脐带血造血祖细胞	造血干细胞移植
7	2012.01	韩国	Cartistem (Medi-post)	异体脐带血来源间充质干细胞	退行性关节炎
8	2012.01	韩国	Cuepistem (Anterogen)	自体脂肪来源间充质干细胞	复杂性克隆病并发肛瘘
9	2012.05	加拿大、新西兰	Prochymal (美国 Osiris)	异体骨髓来源间充质干细胞	儿童急性移植抗宿主病
10	2015.01	韩国	Neuronata-R (Corestem Co Ltd)	骨髓间充质干细胞	运动神经元疾病
11	2015.02	欧盟	Holoclar (意大利 Chiesi Farmaceutici)	自体人角膜上皮细胞	中度至重度膜缘干细胞缺乏症
12	2015.09	日本	Temcell (日本 JCR Pharmaceuticals 与 Mesoblast)	异体骨髓间充质干细胞	儿童急性移植抗宿主病
13	2016.05	欧盟	Strimvelis (Orchard Therapeutics)	自体造血干细胞	腺苷脱氨酶缺乏症
14	2016.11	美国	MACI (Vericel Corporation)	自体软骨细胞	用于修复成人
15	2017	印度	Stempeucel (Stempeuctics Research)	异体骨髓间质干细胞	Buerger 病引起的严重肢体缺血病症
16	2017.05	澳洲	Ortho-ACI (Orthocell Ltd)	自体软骨细胞	软骨和关节修复
17	2018.03	比利时	Alofisel (TiGenix, 武田)	同种异体脂肪干细胞	克罗恩病的肛瘘
18	2018.04	日本	RNL-AstroStem (RNL Bio)	自体脂肪间充质干细胞	阿尔兹海默症

录》，将免疫细胞治疗技术列为第三类医疗技术开展临床应用。细胞治疗进入了准入审批阶段。

2015年，国家取消了第三类医疗技术的临床应用审批，细胞治疗由于未被列入“首批允许临床应用的第三类医疗技术目录”，因此只能开展临床研究，不能进行临床应用。细胞治疗从准入审批转为仅能开展临床研究，在这种情况下，开展细胞治疗的企业无法独立开展临床研究，只能与医疗机构合作开展。

2017年12月，原国家食药监局出台了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》，对细胞治疗产品作为药品开展临床研究、注册申请和产业化生产等做出详细规定。

2019年3月，国家卫健委发布了《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）》的征求意见稿。根据该征求意见稿，符合相应条件的医疗机构及体细胞治疗临床研究项目，可以在国家卫健委备案，并在备案项目范围内开展临床转化应用。该办法若正式落地，则意味着细胞治疗可以通过第三类医疗技术的途径进入到临床使用。相对于药品注册途径，医疗技术备案明显更为简单快捷，不过，直至今日，该征求意见稿仍未正式落地。而违规收费等问题却屡屡发生，引发安全性等问题。

2019年11月首次发布《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录》的征求意见稿。

2021年2月10日，国家药品监督管理局药品审评中心发布了《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》技术指导原则，对免疫细胞治疗产品的研发做了规范。

2021年11月30日，国家药监局药审中心关于发布《基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则（试行）》《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试行）》这两部技术指导原则，分别对基因治疗和基因修饰细胞治疗产品的研发做了规范。

2022年1月6日，国家药监局再次发布了《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录》的征求意见稿。该法规对细胞治疗产品做了明确的定义：“细胞治疗产品是指人源的活细胞产品，包括经过或未经过基因修饰的细胞，如自体或异体的免疫细胞、干细胞、组织细胞或细胞系等产品，不包括输血用的血液成分、已有规定的移植用造血干细胞、生殖相关细胞，以及由细胞组成的组织、器官类产品等。”鉴于细胞治疗产品的特殊性，关注产品风险控制。法规还具体说明了人员、厂房、设施与设备、供者筛查与供者材料、物料与产品、生产和质量管理等的具体要求。

2021年2月9日，国家卫健委在“对十三届全国人大三次会议第4371号建议的答复”中称，“我委一直鼓励和支持干细胞、免疫细胞等研究、转化和产业发展。干细胞、免疫细胞等细胞制剂具有明显的药品属性。国家药品监管部门已经为相关制剂通过药品审批制定配套政策，审批后可以迅速广泛应用，既有利于保障医疗质

量安全，又有利于产业化、高质量发展。”

近年一系列举措均显示，细胞治疗的监管有可能由目前的“双轨制”转为药品监管部门进行临床准入监管审批的“单轨制”。

4 细胞治疗前景展望

全球共有2073种活性细胞治疗药物研发管线，其中美国有791种细胞疗法研发管线，而中国则有695种药物。在不同类型的细胞治疗中，CAR-T继续占据主导地位，大多数细胞疗法（835种）是自体来源的，正在开发的自体细胞疗法是同种异体细胞疗法的两倍。

对于癌症细胞疗法的靶点，CD19、BCMA、CD22仍是血液类癌症研究最多的靶点，实体瘤细胞疗法靶点变化不大，其原因在于实体瘤一直是癌症细胞治疗的难点。针对肝癌治疗的GPC2/3靶点研究热度增长迅速，预计未来将成为热门靶点。实体瘤研究占比逐年降低，但却拥有90%的市场空间，未来将成为企业差异化发展的方向。

2018年11月，国发〔2018〕38号《国务院关于支持自由贸易试验区深化改革创新若干措施的通知》：自由贸易试验区内医疗机构可根据自身的技术能力，按照有关规定开展干细胞临床前沿医疗技术研究项目。该措施的实行再次表明我国政府主管部门对于干细胞治疗技术发展的重视，也预示着我国干细胞行业在国家政策的支持下进入快速发展期。

参考文献

- [1]《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》（2017年第216号）》
- [2]Boulassel MR, Galal A. Immuno-therapy for B-Cell Neoplasms using T Cell expressing Chimeric Antigen Receptors: From antigen choice to clinical implementation [J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2012, 12 (3): 2265-2276.
- [3]Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cell with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia [J]. Sci Transl Med, 2011, 39950: 95ra73.
- [4]Nitkin CR, Bonfield TL. Concise review: mesenchymal stem cell therapy for pediatric disease: perspectives on success and potential improvements [J]. Stem Cell Transl Med, 2017, 6 (2): 539-565. DOI: 10.5966/sctm.2015-0427.
- [5]Mattar P, Bieback K. Comparing the immunomodulatory properties of bone marrow, adipose tissue, and birth-associated tissue mesenchymal stromal cells [J]. Front Immunol, 2015, 6: 560. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00560.