

我国细胞治疗产业发展现状研究

王 蕾

(江苏省科学技术情报研究所, 南京 210042)

摘要:中国在细胞治疗领域的基础研究位列世界前列,一些龙头企业正在积极进行相关技术的研发,加紧全产业链的布局,我国的细胞治疗产业正处于成功商业化和临床受益的爆发点。介绍了我国细胞治疗的市场环境、政策环境、国内外最新研究进展和我国细胞治疗行业代表企业的发展情况,提出了未来我国发展细胞治疗产业的关键挑战,并对今后的发展方向进行了展望。

关键词:细胞治疗;干细胞;免疫细胞治疗;CAR-T

中图分类号:Q813 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-1807(2018)11-0027-04

1 细胞治疗的定义

细胞治疗是利用患者自体或异体某些具有特定功能的细胞对组织、器官进行修复的治疗方法。广泛用于血液病、心血管病、糖尿病、骨髓移植、晚期肝硬化、股骨头坏死、恶性肿瘤等疾病。一般来讲,细胞治疗包括干细胞治疗和免疫细胞治疗两大类。

干细胞是人体的种子细胞,被医学界称为“万能细胞”,是能自我更新、高度增殖的一类细胞,可以进一步分化成为各种不同的组织细胞^[1]。干细胞治疗主要是利用干细胞这一特性来修复体内的受损细胞,从而达到机体功能重建的目的。

免疫细胞治疗是一种新兴的肿瘤治疗模式,它从病人体内采集免疫细胞,然后进行体外培养和扩增,再回输到病人体内,来激发以及增强机体的自身免疫功能以达到控制和杀死肿瘤细胞的目的^[2]。

2 细胞治疗的市场环境

由于干细胞治疗在疾病治疗和再生医学领域具有广阔应用前景,被认为有可能成为继药物治疗、手术治疗后的第三代疾病治疗途径,市场增速和前景相当可观。根据全球市场情报机构 Infiniti Research 发布的数据,2017年至2022年之间,全球干细胞治疗市场将以36.52%的复合年增长率增长。我国干细胞产业近年来也发展迅猛,形成上游干细胞采集和存储、中游干细胞技术及药物研发、下游干细胞移植治疗构成的完整产业链。目前,国内领先企业已经与医院、科研机构等展开大量的合作,共同推进干细胞

从基础科研到临床应用的快速转化。国内专家预测,未来5年,我国干细胞市场规模增速将达到45%左右^[3]。

免疫细胞治疗与干细胞治疗一样,近年来也成为炙手可热的研究和投资领域。据艾美仕市场研究公司数据显示,2014年全球用于治疗肿瘤的药物费用为1000亿美元,远高于其他疾病的用药开销,成为全球第一大药物市场。因此,被誉为癌症终极治疗手段的免疫细胞治疗必将形成巨大的市场空间。中国抗肿瘤药从2012年的603亿元增长至2016年的1109亿元,年均复合增长率约为16.5%,预计2018年市场规模可达到1447亿元,未来十年,细胞免疫治疗的市场空间十分诱人^[4]。

3 细胞治疗的技术发展现状

3.1 干细胞治疗技术

自2010年开始,欧美等发达国家主动突破政策和伦理限制,对干细胞药物产品研发的支持和推动明显加速。2012年5月,美国Osiris公司治疗血液病的干细胞药物ProchymalTM在加拿大获得批准上市,成为西方国家上市的第一个干细胞新药。此后,韩国、日本、欧盟等国家和地区纷纷批准各自的干细胞新药上市,抢占市场。目前全球批准上市的干细胞药物有十余种,涉及的适应症包括急性心梗、退行性关节炎、移植物抗宿主病、克罗恩病、赫尔勒综合征、血栓闭塞性动脉炎等,更多的产品还处在临床试验的不同阶段。

收稿日期:2018-09-05

作者简介:王蕾(1981—),女,江苏盐城人,江苏省科学技术情报研究所产业技术中心,助理研究员,本科,研究方向:生物医药产业。

随着干细胞监管政策的逐渐明朗和科研投入的不断增加,我国干细胞研究成果丰硕。2006年,我国科研人员发表的干细胞科技论文数量还未及全球干细胞研究出版物总数的3%;到2017年,我国干细胞科技论文数量占到了全球干细胞出版物总数的20%,仅次于美国,位居全球第二。2016年至2017年之间,仅国家重点研发计划“干细胞及转化研究”重点专项支持的项目团队就有40余篇文章刊登在《自然》和《细胞》杂志及其子刊上。一批干细胞技术走在全球前列:率先实现小分子化合物诱导体细胞重编程和转分化;首次证实非胚胎来源的诱导多能性干细胞具有发育全能性;首次构建出小鼠—大鼠异源杂合二倍体胚胎干细胞、破解了种间杂交的天然资源限制^[5];研制出世界首台全自动干细胞诱导培养设备;肺脏再生技术走到了世界的最前列;我国首个干细胞新药目前已经完成了产品的临床安全性及有效性试验,总体有效率达到88.9%,即将申请新药证书。

3.2 以CAR-T为代表的肿瘤免疫细胞治疗技术

在肿瘤免疫细胞治疗方面,CAR-T是国际上研究最为火热的肿瘤免疫治疗方法,其在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的治疗中展现出惊艳的治疗效果。目前,以CD19为靶点的CAR-T产品研究相对较深入,美国已批准CAR-T产品Kymriah和Yescarta都是以CD19为靶点治疗血液肿瘤。全球来看,CAR-T的研发管线迅速扩张,既包括新靶点的探索,如BCMA、CD123、CD33等;也包括新适应症的拓展,如由血液肿瘤向实体瘤进阶。全球已有多家公司的项目推进到了临床阶段,预计未来将陆续有针对不同肿瘤的CAR-T产品问世。我国在Clinical Trials网站上登记的临床试验数位居全球第二位,仅次于美国;在CD19、BCMA等靶点的科研临床进展上全球领先。截至2018年7月15日,我国共有26个细胞治疗产品申报IND,其中,有23个项目属于CAR-T疗法。

除了炙手可热的CAR-T疗法外,CAR-NK技术的研发正在国内外悄悄兴起。和T细胞相比,NK细胞对肿瘤的杀伤力更强,免疫原性更低。经过Car结构修饰后的NK细胞,也能够高效的识别肿瘤细胞,并通过释放杀伤介质、诱导细胞凋亡等多种手段杀伤肿瘤细胞。据悉,国内一些生物公司正在研究将iPS干细胞技术和CAR-NK技术相结合,利用CAR-iPS直接分化为CAR-NK的新方法,大大提高CAR-NK的制备效率。这一方法若能成功,CAR-NK技术将真正成为一项普通人也能享受的“平价”免疫细胞治疗技术。

4 细胞治疗的政策环境

随着国内外细胞治疗技术的不断发展,我国相关政府部门也陆续出台了法律法规和指导原则,极大地促进了我国细胞产业的发展。2015年以来,国家出台了《干细胞临床研究管理办法》《干细胞制剂制备质量管理自律规范》和我国首个《干细胞通用要求》等政策文件,政策监管日趋规范。2017年12月22日,原食药监总局又颁布了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,为我国细胞治疗产品作为药品属性的规范化产业化生产拉开序幕。新政策的出台将助力实现生产流程标准化和规范化,使安全有效的产品脱颖而出。细胞治疗不一定像其它药物那样要做三期临床试验,只需早期临床试验和确证性临床试验两个阶段。考虑细胞治疗产品的特殊性,指导原则保留了一定的灵活性。如:可以不同程度接受非注册临床试验数据,用于支持药品在中国的注册上市以及上市后安全有效性信息的更新。已有人体数据经过科学评估后可本着具体品种具体分析的原则免除不必要的动物实验。临床终点可以使用以往经过验证或普遍认可的指标作为替代终点。药代动力学研究非必须。未对药效学研究进行GLP规范性要求。

除了监管政策的不断完善外,我国政府对干细胞研发的技术及人才也给予了大量的资金支持。干细胞与再生医学是《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》的发展重点。从2016年开始,“干细胞及转化研究”被列为国家重点研发计划重点专项。2016年公示信息显示,拟立项项目共计25项。2017年年度则是43项,也是近3年中立项最多的一年。2018年则是30项。从中央财政经费来看,2016年、2017年、2018年、分别为4.8759亿元、9.4021亿元、5.8544亿元。在国家科技部发布的《干细胞及转化研究试点专项2019年度项目申报指南(征求意见稿)》中明确提出,中央财政拨款4亿用于干细胞及转化研究。

5 细胞治疗产业代表企业

5.1 干细胞龙头企业

目前,国内的干细胞企业主要集中于上游,即干细胞的采集和存储。在下游干细胞治疗领域有显著成就的上市公司主要有:乐金健康、蓝光发展、天士力、中源协和。其中,乐金健康持股公司中盛溯源正在准备利用人诱导多能干细胞治疗帕金森氏病的临床I期和II期试验。蓝光发展控股子公司蓝光英诺在2017年启动了3D生物打印血管项目FDA临床试验申报,完成了3D生物打印血管临床应用标准化,目前,在恒河猴3D生物打印血管在体

实验成功的基础上,正在开展大动物(猪)体内 3D 生物打印血管移植实验,进展顺利^[6]。天士力与全球领先干细胞研发公司 Mesoblast 签署协议,引进其两款分别处于 FDA 临床 III 期及 II 期试验的干细胞产品。中源协和拥有世界上规模最大的干细胞库——天津脐带血造血干细胞库,旗下和泽生物从事干细胞临床治疗研究与诊断检测试剂类开发,北科生物从事细胞基础研究、临床应用研究和细胞技术服务。和泽生物持有三有利和泽生物 33.09% 的股份,2018 年 6 月 7 日,三有利和泽生物科技有限公司和首都医科大学联合申报了人牙髓间充质干细胞注射液的临床申请^[7]。

5.2 免疫细胞治疗龙头企业

随着病患需求日益增长,监管制度不断推进,国内外合作日益密切以及大量资金不断投入研发,国内 CAR-T 细胞疗法产业发展迅速,已经有近百家不同规模的公司投入到 CAR-T 细胞疗法的研发中。金斯瑞生物科技旗下南京传奇公司是目前国内 CAR-T 临床研究进展最快的公司,其生产的“LCAR-B38M CAR-T 细胞自体回输制剂(简称:LCAR-B38M 细胞制剂)”是国内首个按“治疗用生物制品 1 类新药”申请获得 CDE 受理的 CAR-T 产品,并获得优先审评资格。2018 年 3 月 12 日,该产品获得 CDE 的临床试验批件,成为国内首个按药物申报临床试验获批的 CAR-T 细胞疗法。2018 年 4 月份,该产品又获得美国食品药品监督管理局(FDA)许可,将在美国开展 1b/2 期临床试验。根据南京传奇曾发布的 LCAR-B38M 细胞制剂的临床数据显示,35 名复发性或耐药性多发性骨髓瘤患者在接受治疗后,客观缓解率高达 100%。科济生物是国内最先进行实体瘤 CAR-T 细胞疗法临床试验的企业,开展了全球首个针对 GPC3 靶点治疗肝细胞癌的 CAR-T 临床试验、针对 EGFR/EGFRvIII 双靶点治疗胶质母细胞瘤的 CAR-T、针对 Claudin18.2 靶点治疗胃癌、胰腺癌的 CAR-T 的临床试验。此外,还开展了人源化 CD19 CAR-T 治疗白血病及淋巴瘤临床研究,以及全人 BM-CA CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的临床研究。截至 2018 年 7 月,科济生物已经有 3 款产品进入 CDE 的 IND 受理阶段。安科生物旗下博生吉安科研发的“靶向 CD19 自体嵌合抗原受体 T 细胞输注剂”于 2018 年 1 月 8 日获得 CDE 的 IND 受理,目前针对该产品的药学、药理毒理、临床状态审评已经完成。

6 细胞治疗的反思与展望

6.1 问题与反思

免疫细胞与干细胞治疗均被视为全球医学的重

要方向,研究成果也日益丰富,具有极大市场潜力,甚至有望为生物医药行业带来一场革新。但必须认识到,该领域也还有很多问题亟待解决。①当前我国在细胞治疗临床研究上成果丰硕,不过,与欧美等发达国家相较,我国细胞治疗领域存在整体研发能力参差不齐、相关标准体系不完善、质量体系不健全、成果转化率等问题。②目前国内细胞治疗产业链发展并不充分,大部分企业集中在上游存储端,而中下游的研发和治疗端还没有形成相应的规模,并且整个行业从知识产权、技术储备到仪器设备,对国外依赖性较大。③我国细胞治疗领域应用技术与监管尚未成熟,但细胞治疗市场化已经过热。我国细胞治疗政策缺乏相关顶层设计,相关政策法规较少,对于细胞治疗研究过程中所涉及的法律法规说明和规定尚不详细,亟需形成一套符合社会伦理认知的再生医学研究伦理体系。④细胞产品工艺的研究也是一个难点,要让广大患者真正用得起,就要实现细胞产品标准化、批量化生产,降低细胞治疗的费用,使细胞治疗切实服务于大众。

6.2 展望

我国的细胞治疗拥有广阔的应用市场和深厚的科研积淀,同时还拥有中央和地方不断出台的利好政策支持,发展动力强劲。然而,要真正实现细胞治疗产业的快速发展,造福人类健康还需要很长的一段路要走。一方面,国家要继续加大基础研究的投入,创造良好的科研环境,培育和吸引国际一流人才;另一方面,还需要企业加大研发力度,突破细胞治疗的核心技术,打造先进的自动化、工业化的细胞生产工艺体系;同时,相关行业主管部门也要对细胞治疗的政策法规进行进一步的细化和完善,引导行业良性有序发展。相信随着我国多个细胞治疗项目的转化落地,我国的细胞治疗产业将会迎来一个发展高潮,广大患者也将很快能够享受到细胞治疗新技术成果。

参考文献

- [1] 周琪. 中国及中国科学院干细胞与再生医学研究概述[J]. 生命科学, 2016, 28(8): 833-838.
- [2] 刁爱坡, 赵青. 肿瘤免疫细胞治疗研究进展[J]. 天津科技大学学报, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] 中投顾问产业研究中心. 基因测序、干细胞、细胞免疫治疗最有可能率先进入大规模商业化阶段[J]. 中国战略新兴产业, 2016(16): 81-82.
- [4] 火石创造. 中国肿瘤免疫治疗产业图谱[R]. 杭州: 火石创造, 2017.
- [5] 余惠敏. 基础研究开启新一轮“加速跑”[N]. 经济日报, 2017-04-02(1).

(下转第 62 页)

Science and Technology Innovation Drives New and Old Kinetic Energy Conversion

CHEN Jing, YUE Hai-ou, YE Quan-hui

(Jinan Science and Technology Information Institute, Jinan 250010, China)

Abstract: The conversion of new and old kinetic energy was an important measure to achieve a healthy and sustainable economic development. The key to promoting the conversion of new and old kinetic energy relies on scientific and technological innovation. Science and technology are the long-term driving forces for the conversion of new and old kinetic energy. On the basis of analyzing the connotation and dialectical relationship between science and technology innovation drive and new and old kinetic energy conversion, this paper analyzed the function of science and technology innovation driving the conversion of new and old kinetic energy, and emphatically elaborates the four new promoting four modernizations, deepening supply side structural reform, Scientific and technological innovation, strong talent on the conversion of new and old kinetic energy lead, stimulate, upgrade and support role. The purpose of this paper was to provide reference for the development ideas that were driven by science and technology innovation and promote the conversion of new and old kinetic energy, and put forward reasonable countermeasures and suggestions from the perspective of scientific and technological innovation support.

Key words: science and technology innovation drive; new and old kinetic energy; technological innovation; talent strong enterprise

(上接第 29 页)

[6] 程培松,徐锐,李少鹏. 蓝光发展杨铿:“生命蓝光”值得期待[N]. 上海证券报,2018—08—16(5).

[7] 顾惠忠. 干细胞治疗重启 多家上市公司已提前布局[N]. 证券时报,2018—07—19(7).

Research on the Development Status of China's Cell Therapy Industry

WANG Lei

(Jiangsu Institute of Science and Technology Information, Nanjing 210042, China)

Abstract: China is in the forefront of basic research in the field of cell therapy in the world. Some leading enterprises are actively carrying out related technology research and development, and speeding up the layout of the whole industry chain. Our country's cell therapy industry is in the explosion point of successful commercialization and clinical benefits. The market environment, policy environment, the latest research progress at home and abroad and the development of representative enterprises of cell therapy industry in China are introduced. The key challenges for the development of cell therapy industry in China in the future are put forward, and the future development direction is prospected.

Key words: cell therapy; stem cells; immune cell therapy; CAR-T