

我国细胞技术类再生医学创新型技术产业发展战略研究

卢世璧¹, 吴祖泽², 付小兵¹, 郭全义¹, 程瑾³, 赵师充⁴, 郭维民¹

(1. 中国人民解放军总医院, 北京 100853; 2. 中国人民解放军军事医学科学院, 北京 100850; 3. 中国人民解放军医学图书馆, 北京 100039; 4. 中国医药生物技术协会骨组织库分会, 北京 100022)

摘要: 近十年来国内外再生医学创新型医疗技术产业显示出了巨大的潜力和发展前景。本文通过查阅、整理和分析美国、欧盟成员国、日本、澳大利亚等典型发达国家在细胞技术类再生医学创新型医疗技术产业的现状和相关的政策法规、管理机制及其面临的问题, 研究了我国在该技术产业的发展现状和政府的监管政策及管理机制, 分析和总结了该产业的发展趋势、特点和存在的问题, 提出以大力发展我国细胞技术类再生医学创新型医疗技术产业为原则, 以突破产业发展的瓶颈为出发点的系列专家建议和意见。

关键词: 再生医学; 干细胞; 产业发展

中图分类号: R318 **文献标识码:** A

Strategic Research on the Industrial Development of Innovative Technology in Cell Technology-Related Regenerative Medicine in China

Lu Shibi^{1,2}, Wu Zuze², Fu Xiaobing¹, Guo Quanyi¹, Cheng Jin³, Zhao Shichong⁴, Guo Weimin¹

(1. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Academy of Chinese PLA Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 3. Medical Library of Chinese PLA, Beijing 100039, China; 4. Bone Tissue Bank Branch, Chinese Pharmaceutical and Biotechnology Association, Beijing 100022, China)

Abstract: The innovative medical technology industry of regenerative medicine has shown huge economic potential and development prospects both at home and abroad in the last decade. After describing the current situation of industrial development in innovative technology in cell-technology-related regenerative medicine, we investigate, sort, and analyze related policies and regulations, management systems, and existing problems in the United States, the European Union, Japan, Australia, and other developed countries. On this basis, we study the current development situation, governmental regulation policies, and management mechanism of this industry in China. Next, we analyze and summarize the industry development trend, characteristics, and existing problems. Finally, based on experts' advice and opinions on breaking through the bottleneck of industrial development, we suggest that it is imperative for us to strive to develop the innovative technology industry of cell-technology-related regenerative medicine in China.

Keywords: regenerative medicine; stem cell; industrial development

收稿日期: 2016-12-22; 修回日期: 2017-03-20

通讯作者: 卢世璧, 中国人民解放军总医院, 教授, 中国工程院, 院士, 主要研究方向为组织工程再生与医疗技术管理;

E-mail: Lushibi301@126.com

资助项目: 中国工程院咨询项目“细胞技术等再生医学类创新型医疗技术产业发展战略研究”(2013-XZ-11)

本刊网址: www.enginsci.cn

一、前言

随着科学技术的飞速发展,新的医疗技术不断出现,但是对于某些严重影响健康的组织器官缺损或功能障碍性疾病,如因肿瘤、创伤、衰老或遗传因素等造成的组织器官缺损或功能性障碍,仍然是当前医疗技术面临的难题,可喜的是,再生医学的发展,为这些危害人类身体健康,降低生活质量的疾病带来了新的希望。

纵观我国中长期科技发展规划,再生医学被列为国家重大科技研究发展方向,特别是在我国近三个“五年计划”的规划下,细胞技术类再生医学基础研究和临床试验均开展了大量的工作,论文的发表、专利的申请均有突破性的进展,部分研究成果已达到国际领先水平,多项以干细胞治疗为主的再生医学方案被应用于临床疾病的治疗。细胞技术类再生医学技术和产品产业已显示出巨大的应用价值和前景。

再生医学是医学领域的一个新兴学科,相应的基础研究在向临床转化的过程中尚缺乏与之相匹配的系统的转化政策和监管机制,因此在重视基础研究的临床转化和调整生物医药产业化布局的新形势下,一些不具备干细胞临床转化资质的机构,以逐利为目的,开展了细胞治疗技术的临床应用,给这一新兴产业造成无法弥补的伤害,严重阻碍了该产业的可持续发展。

本研究旨在明确影响我国再生医学发展的瓶颈问题,提出促进我国该领域产业发展的战略性建议,为政府行政主管部门制定再生医学发展战略提供科学依据。

二、再生医学是解决众多医学难题的必然选择

研究证明,干细胞可用于多种疾病或损伤的治疗,如心脑血管疾病、自身免疫性疾病、糖尿病、骨质疏松症、严重烧伤、脊髓损伤、退行性骨关节病等。据不完全统计,国外开展干细胞移植治疗的疾病近1000例,且大多数近期临床效果满意[1]。全球至少已有4种干细胞药物(韩国3种,美国1种)及5种非药物类干细胞产品获批上市(美国3种、澳大利亚1种、比利时1种)[2]。尽管目前再生医学还存在着一系列科学问题与诸多技术难题,但是,以干细胞为基础的再生医学技术在组织

器官缺损、退行性疾病以及其他多种难治性疾病的治疗中已显现出广阔的应用前景,如何科学、合理地加快再生医学基础研究的临床转化是人类健康的需要,必将重新改变生物医药产业的格局。

通过系统的文献查询、国外发展现状的调研,发现国外在再生医学产业化投资及发展的整个流程中有了逐渐成熟的研究方案和管理流程,主要包括以下几个方面。

(1)从科学发展方面,细胞治疗成为各国政府和科技界竞相争夺的高科技前沿阵地。2004年11月,美国加州政府通过了“加州干细胞研究与治疗倡议”(又称“71号法案”),提出建立再生医学研究所(CIRM),并在10年内募集30亿美元支持干细胞研究[3]。

(2)从产业政策方面,典型发达国家非常重视细胞治疗技术和产品临床应用的管理。政府建立了较完整的政策法规、规范和指南等,管理机构 and 部门的职责分工明确且具体。上、中、下游的研发投资,相关立法、评估和监督职能逐渐完善。

(3)从产业投资方面,细胞治疗产业化投入越来越受到重视。典型发达国家加大了人体细胞治疗技术和组织工程技术等再生医学领域的研究、临床试验和转化的经济支撑,国家和地方政府、企业各方投入趋于合理,产业的上、中、下游平衡发展。例如,辉瑞制药有限公司曾向美国的EyeCyte公司提供300万美元的风险投资,支持其开展干细胞研究[4]。

我国是世界第一人口大国,因创伤、疾病、遗传和衰老等造成的组织器官缺损或功能障碍人数也位居世界之首[5]。我国每年等待肝移植的患者约有30万人,有幸获得移植的仅有约3000人[6];我国成人糖尿病估测患病率为11.6%[7];每年常见的烧伤、烫伤病人数量庞大,这些患者仅通过传统的医疗手段无法得到有效治疗。以干细胞疗法为主的细胞技术类再生医学治疗手段将成为传统治疗手段的重要补充。

三、我国细胞技术类再生医学产业的发展现状和存在问题

(一)我国细胞技术类再生医学产业的整体发展现状

我国在细胞技术类再生医学的基础研究和产业

化方面发展迅速, 年论文发表数量及被引用频次不断攀升, 取得多项技术专利, 部分临床试验研究取得突破性进展。中国临床试验注册中心的统计数据显示: 已注册申报的与干细胞相关的临床试验有 116 项; 多项干细胞治疗方案已用于疾病的临床治疗; 全球干细胞领域的 62 家上市公司中我国已占两席 [8]。卢世璧院士的人体软骨再生技术、付小兵院士的皮肤再生技术等已达到国际先进水平。

然而, 我国的细胞技术再生医学市场存在很大的隐患。早在 2007 年 9 月《新民周刊》就发表了有关干细胞真相调查的长篇报道, 揭露某些地方医院与科技公司合作, 利用干细胞治疗小儿脑性瘫痪、脑梗死、肌萎缩性侧索硬化症等 20 余种疾病, 治疗人数高达上千人, 还吸引了不少国外患者专程来中国进行治疗 [9]。这种现象甚至引起了国际科学界的关注, 2012 年《自然》杂志关注我国干细胞的治疗乱象, 发文进行了报道 [10]。

国家有关行政管理部门已开始治理干细胞行业乱象。2011 年 12 月 26 日, 卫生部发布了《关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知》, 2015 年 7 月, 国家卫生和计划生育委员会决定取消第三类医疗技术临床应用准入审批, 国家卫生和计划生育委员会一直在规范和整顿细胞医疗技术行业。

当前, 我国的再生医学产业现状表现为: 一方面, 国内持严谨的科学态度, 拥有先进技术的一部分机构严格遵循管理规定, 找不到配套政策的支撑, 无奈选择在美国的临床试验注册登记网站上登记, 希望自己的研究得到些许支持; 另一方面, 仍有一些不具备干细胞临床转化资质的机构违反国家有关规定, 逃避监管, 以临床研究的名义开展收费不菲的细胞治疗应用。

(二) 我国细胞技术类再生医学产业发展问题分析

通过广泛的调研和整理, 研究团队认为影响细胞技术类再生医学产业发展的关键问题包括以下几个方面。

1. 监管层面: 隶属关系不明确

回顾我国从 1992 年发布监管文件和监管历程, 对整个产业尤其是产业链的关键环节——临床试验和临床应用研究的管理, 存在政府管理机构及相关管理部门多头交叉管理、职能分散、权责不清等问题。

2. 制度方面: 监管法律法规未形成系统

研究我国从 1999 年发布的《脐带血造血干细胞库管理办法(试行)》至 2015 年《限制临床应用的医疗技术(2015 版)》等 23 份涉及干细胞的规范性文件发现: 目前我国针对干细胞研究、临床应用以及产品的监管法律法规滞后、不健全甚至是空白。已有的规章缺乏可操作性。

3. 投资方面: 以国家投资为主, 企业投资小、热情低, 产业下游兼顾不足

细胞技术再生医学产业的投资以国家投资为主。企业投资小、投资热情低, 不能为我国干细胞产业发展提供有力支持。近年来, 政府投入再生医学产业各环节的经费大量用于基础研究, 少有对再生医学技术和产品临床试验及临床应用研究的支持, 影响产业的可持续发展。

4. 行业方面: 行业各方主体缺乏协同合作

干细胞产业发展涉及多方主体。产业链之上, 政府部门包括医政医管、科教、法规和监督部门以及专业协会等, 在政策法规制定和监管方面未能协调统一; 产业链之内, 从基础研究到临床研究, 从企业开发到临床应用, 部门间、机构间没有有效的沟通, 仅固守于部门职责, 维护局部的利益诉求, 势必阻碍了产业的发展。

四、促进我国细胞技术类再生医学产业发展的对策建议

为了加快细胞技术类再生医学产业发展的步伐, 清除严重影响产业发展的主观和客观障碍, 加强和完善我国再生医学发展的顶层设计, 保证再生医学产业的健康发展, 提出以下建议。

(一) 明确政府顶层主管部门, 建立和健全与再生医学相关的法律法规体系

1. 设立独立的政府管理机构

设立国家卫生行政管理部门领导下的独立的人体细胞治疗技术等再生医学技术管理机构, 在其主持下汇集我国医政、科教、药监、医学伦理以及科研、财政和法律等方面的专家和学者, 制定相关的战略决策, 实施产业立法, 行使备案和监督等职责。

2. 建立健全与再生医学相关的法律法规体系

制定符合细胞技术类再生医学产业特点的法律

法规，运用法治思维和法治方法为我国细胞技术类再生医学产业的健康发展提供坚实保障，推动再生医学快速发展。

（二）解放思想，尽快建立创新的细胞技术类再生医学产业管理制度和模式

1. 建立严格的细胞技术类再生医学创新型技术和产品备案、准入制度

明确监管主体（国家卫生和计划生育委员会系统或国家食品药品监督管理总局系统），设立专家委员会（国家级咨询机构）；成立审评中心，简化流程，实行严格准入；成立权威的第三方验证机构；加强监管，加大违法、违规事件的查处力度。

2. 建立细胞技术类再生医学创新型技术和产品分级、分类、分阶段的管理制度

实行细胞技术类再生医学创新型技术和产品风险的分级管理：根据技术和产品风险级别不同，对开展本技术研究与应用医疗机构的资质提出不同的要求，包括医院级别、科研与临床人员比例、相关科研业绩等。

根据细胞技术的不同特点实施分类管理：自体细胞的应用按照医疗技术由国家卫生和计划生育委员会管理，异体细胞及其衍生物作为产品由国家食品药品监督管理总局注册管理。

根据再生医学发展的个性化进展，分阶段管理不同的加工环节和使用环节，比如，国家食品药品监督管理总局负责监管细胞制备环节和产品管理、国家卫生和计划生育委员会负责医疗植入技术临床应用管理。

3. 利用目标驱动策略，建立细胞技术类再生医学“特病特用”政策

按照目标驱动理念，出台有关创新型医疗的特殊法律法规和操作规范。当遇到威胁患者生命的疾病和现有医疗手段无计可施的难治性疾病时，出于挽救病人生命的目的，允许有控制地采用经基础研究证实或小样本临床病例验证的技术。

4. 实施细胞技术类再生医学治疗技术应用或产品示范机制

在国家医药卫生主管部门的领导下，组织专家遴选创新型细胞技术和病种，在监管部门的严密检测下、多中心临床试验有序开展，在先行示范中逐步完善产品技术标准和示范机制。

（三）创新思维，促进细胞技术类再生医学产业协同跨越发展

1. 完善细胞技术类再生医学风险管理机制

建立各级风险分担机制，由政府监管部门、专家委员会、医疗机构和企业共同承担责任和分担风险，取消由政府监管部门独立承担风险的局面。

2. 制定科学、可行的细胞技术类再生医学技术规范，促进细胞技术类再生医学研究、应用和产业一体化发展

根据不同的疾病建立专家团队认可的医疗技术规范模块，主要包括以下两部分。

（1）制备和储存管理：如细胞来源和采集规范、制备和保存规范、质量监控规范、运输规范、终端使用规范、监督随访叫停和放行规范。

（2）临床试验和应用管理：病人适应证、禁忌证、观察指标、评估方法、治疗规程等。

鼓励原创性高水平科研成果产业化研究，支持国营、民营单位联合研究和开发，促进细胞技术类再生医学研究、应用和产业一体化发展。

3. 建立国家级细胞技术类创新型技术实施联盟，用大数据的思维和方法促进产业发展

充分发挥我国的体制优势，建立行业合作机制、组建国家级细胞技术临床试验和临床应用研究联盟。如医疗机构之间联合进行多中心临床试验，统一再生治疗的疾病适应证及其治疗路径等；行业内科研、企业、临床、管理、法规和伦理专家多方联合，共同研究建立相关的技术标准等。

开展行业内数据共享与分析，收集细胞技术类再生医学技术与产品相关的基础研究、临床转化、临床应用实践过程中的各类型数据，用大数据的思维和方法开展行业内数据共享与分析，进一步促进该产业基础研究与临床转化各环节健康发展。

总之，面对再生医学飞速发展的基础研究和临床应用前景，参考国外临床转化的经验，立足我国卫生医药管理法规和法制的特点，尽快制定适合我国再生医学转化的政策和法规。

致谢

本文发表之际，对中国工程院“我国细胞技术类再生医学创新型技术产业发展战略研究”项目组成员所作的贡献表示衷心的感谢。

参考文献

- [1] 杨志明. 再生医学的再认识[J]. 中国修复重建外科杂志, 2010(2): 129-132.
Yang Z M. Re-recognition of regenerative medicine [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2010(2): 129-132.
- [2] 霁茗. 盘点国际已批复干细胞产品 [EB/OL]. (2012-09-18) [2016-11-29]. <http://www.bioon.com/biopharm/529943.shtml>.
Ji M. The inventory of the international approved stem cells products [EB/OL]. (2012-09-18) [2016-11-29]. <http://www.bioon.com/biopharm/529943.shtml>.
- [3] 陈涛, 吴学辉, 江海燕, 等. 美国干细胞研究政策分析 [J]. 中国基础科学, 2010, 12(6): 49-53.
Chen T, Wu X H, Jiang H Y, et al. Analysis of American stem cell research policies [J]. China Basic Science, 2010, 12(6): 49-53.
- [4] 陈涛, 钱万强. 国内外干细胞研究和产业发展态势分析 [J]. 中国科技论坛, 2011, 10(10): 150-153,160.
Chen T, Qian W Q. Comparative analysis of stem cell research and industry development between China and foreign countries [J]. Forum on Science and Technology in China, 2011, 10(10): 150-153, 160.
- [5] 江虎军, 孙瑞娟, 裴端卿, 等. 干细胞与再生医学的发展现状及重要意义 [J]. 中国科学院院刊, 2011, 26(2): 174-178.
Jiang H J, Sun R J, Pei D Q, et al. Stem cells and regenerative medicine play an important role in the layout for medical science [J]. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2011, 26(2): 174-178.
- [6] 黄辛. 肝脏再生医学急需新治疗手段[N]. 中国科学报, 2014-09-30(04).
Huang X. Calling for new therapy methods of the liver regenerative medicine [N]. Chinese Science Daily, 2014-09-30(04).
- [7] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adult [J]. The Journal of the American Medical Association, 2013, 310(9): 948-958.
- [8] 生物谷. 许晓椿: 干细胞产业发展好戏还在后面 [EB/OL]. (2014-06-18) [2016-11-29]. <http://www.bioon.com/master/talent/597945.shtml>.
BioValley. Xu Xiaochun: The drama is yet to come in terms of the stem cells industry development [EB/OL]. (2014-06-18) [2016-11-29]. <http://www.bioon.com/master/talent/597945.shtml>.
- [9] 黄祺. 干细胞真相调查: 病床上的“赌博” [EB/OL]. (2007-09-19) [2016-11-29]. <http://news.xinmin.cn/domestic/zonghe/2007/09/19/895568.html>.
Huang Q. The fact-finding of the stem cells found it is similar to the “gambling” in the ward bed [EB/OL]. (2007-09-19) [2016-11-29]. <http://news.xinmin.cn/domestic/zonghe/2007/09/19/895568.html>.
- [10] Cyranoski D. China's stem-cell rules go unheeded [J]. Nature, 2012, 484(7393):149-150.