





第二届中国药学事业发展大会
暨中国医药科学院药物研究所建所60周年纪念

中国医药科学院



第二届中国药学事业发展大会
暨中国医药科学院药物研究所建所60周年纪念



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



中国医药科学院



第二届中国药学事业发展大会
暨中国医药科学院药物研究所建所60周年纪念

中国医药科学院



王广基

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院

中国医药科学院



第二届中国药学事业发展大会
暨中国药科大学药物研发经验65周年纪念

2019.12.5



中国药科大学

基因和细胞治疗产品的药动/药效及成药性评价研究



中国药科大学
王广基



第二届中国药学事业发展大会
暨中国药科大学药物研发经验65周年纪念

2019.12.5

王广基



第二届中国药学事业发展大会
暨中国药科大学药研院建院65周年论坛

2019.05



中国药科大学

基因和细胞治疗产品的药动/药效及成药性评价研究



中国药科大学

王广基



第二届中国药学事业发展大会
暨中国药科大学药研院建院65周年论坛

2019.05



王广基





王广基





第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



中国药科大学

基因和细胞治疗产品的药动/药效及成药性评价研究



中国药科大学

王广基

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



第二届中国药学会事业发展大会

暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

报告内容

1

细胞药物的研究现状

2

细胞药物的药代-药效研究

3

治疗狼疮肾炎的干细胞产品研发

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

1

细胞药物的研究现状



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



细胞药物正在引发医学革命

现代药物——从急症到慢病

已经可以有效控制乙肝、艾滋病、糖尿病、心血管等急性疾病。

细胞与基因治疗——从绝症到治愈

可以针对遗传病、肿瘤等重大疾病从源头上干预，精准治疗。



2012年，急性淋巴细胞白血患儿Emily奄奄一息，接受CAR-T治疗后奇迹地痊愈了！迄今已过去10年，没有出现癌症复发的迹象，在临床上等同于“治愈”！

与传统化学药物或抗体药物相比，细胞治疗具有**单次治疗、长期获益**的作用优势。



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

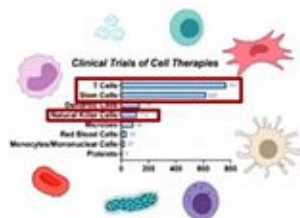
中国工程院院士
中国药科大学教授



细胞药物正在引发医学革命

我国细胞治疗产业面临重大的发展机遇

全球基因与细胞治疗种类繁多，因其**特异性、靶向性好**，有望彻底治愈疾病，是药物研发的**热点和前沿**。包括CAR-T细胞、CAR-NK细胞、干细胞、基因治疗、溶瘤病毒等等。



2022年全球细胞治疗市场规模为**47.7亿美元**。预计到2030年细胞治疗市场规模将增至**158.9亿美元**。



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



活细胞药物时代的来临

CAR-T细胞产品研发发展迅速，与国际同步

靶点	产品	企业	适应症	上市时间
CD19	阿基仑赛	复星凯特	B细胞淋巴瘤	2021
CD19	瑞基奥仑赛	药明巨诺	B细胞淋巴瘤	2021
BCMA	西达基奥仑赛	南京传奇/美国强生	多发性骨髓瘤	2022(FDA)
BCMA	伊基奥仑赛	驯鹿生物/信达生物	多发性骨髓瘤	2023
CD19	纳基奥仑赛	合源生物	B细胞急性淋巴 细胞白血病	2023

CT041
Claudin18.2 CAR-T

科济药业
CARSGEN
THERAPEUTICS

全球首个进入确证性II期临床试验的
实体瘤CAR-T细胞产品

EMA孤儿药产品优先药物资格

FDA再生医学先进疗法孤儿药资格

全球CAR-T获批10款，我国仅次于美国，5款上市，多项临床研究成果国际领先。



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛

王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



活细胞药物时代的来临

CAR-NK细胞疗法备受关注，是免疫治疗界的新宠



Engineered natural killer cells may be the next great cancer immunotherapy

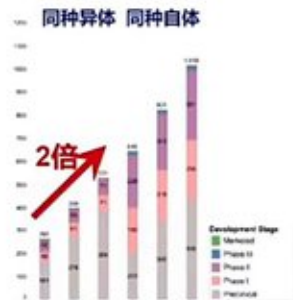
Wen et al. 2019, 10, 1-12

可异体输注

具有通用型产品潜力

无细胞因子风暴

- ✓ 与T细胞不同，NK细胞**不需要接触抗原**可直接杀伤病毒感染细胞和肿瘤细胞，是最佳杀手，可持续在体内巡逻并识别异常细胞；
- ✓ NK细胞**可以异体输注**，减少治疗费用，解决CAR-T细胞治疗中每名患者需个性化定制的问题；
- ✓ 比CAR-T细胞疗法**更加安全**，不会引发细胞因子风暴等副作用。



目前国际国内尚无CAR-NK细胞产品上市



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



活细胞药物时代的来临

干细胞疗法给诸多疑难杂症的治愈带来了希望

干细胞疗法发展至今已70年。干细胞治疗包括造血干细胞、间充质干细胞、iPSC等，是基于干细胞的再生潜能，通过特殊的移植技术移植到体内，从而恢复机体功能。





第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



活细胞药物时代的来临

干细胞药物是细胞治疗中最具有发展前景、最有可能成为货架产品的一种治疗手段。将给诸多疑难杂症（如GvHD、克隆恩病、系统性红斑狼疮、脊髓损伤等）的治愈带来可能。

药品名称	来源	适应症	获批	公司
Hemacord	脐血	造血干细胞移植	FDA 2011	纽约血液中心
HPC	脐血	造血干细胞移植	FDA 2012	Clinimmune
Ducord HPC	脐血	造血干细胞移植	FDA 2012	杜克大学医学中心
Allocoed HPC	脐血	造血干细胞移植	FDA 2013	SSM红衣主教梅伦农儿童医疗中心
HPC	脐血	造血干细胞移植	FDA 2013	LifeSouth
HPC	脐血	造血干细胞移植	FDA 2016	Bloodworks
Celevecord HPC	脐血	造血干细胞移植	FDA 2016	克利夫兰诺德血中心
HPC	脐血	造血干细胞移植	FDA 2018	MD安德森脐血库
Strimvelis	自体	ADA-SCID	EMA 2016	葛兰素史克
Zynteglo	自体	地中海贫血	EMA 2019	蓝鸟生物
Queencell	自体脂肪	皮下组织缺损	韩国 2010	Anterogen
Cupistem	自体脂肪	克罗恩病	韩国 2012	Anterogen
Astrostem	自体脂肪	阿尔兹海默症	日本 2018	Nature Cell

药品名称	来源	适应症	获批	公司
Cellgram	自体骨髓	急性心肌梗死	韩国 2011	Pharmicell
Stemirac	自体骨髓	骨髓损伤	日本 2018	Nipro
MPC	自体骨髓	骨折愈合	澳大利亚 2010	Mesoblast
Hearticellgram-AMI	自体骨髓	急性心梗	韩国 2011	FCB-Pharmicell
T2C-001	自体骨髓	心肌梗塞	EMA 2010	T2C-001
Neuronata-R	自体骨髓	肌萎缩侧索硬化症	韩国 2014	Corestem
Holoclar	自体角膜	眼部肿瘤	EMA 2015	凯西制药
Prochymal	自体骨髓	移植排斥反应	加拿大/新西兰 2012	Osiris/Mesoblast
Temcell	自体骨髓	移植排斥反应	日本 2015	JGR
Stempeucel	自体骨髓	严重肢体缺血	印度 2016	Stempeutics Research
Alofisel	自体脂肪	克罗恩病	EMA/日本 2018	Tigenix NV/Takeda
Cartistem	自体脐血	进行性关节炎	韩国 2012	Medipost

在国外已有25个产品上市。在我国已有65个产品获CDE临床默示许可，但尚无上市产品。



王广基

王广基

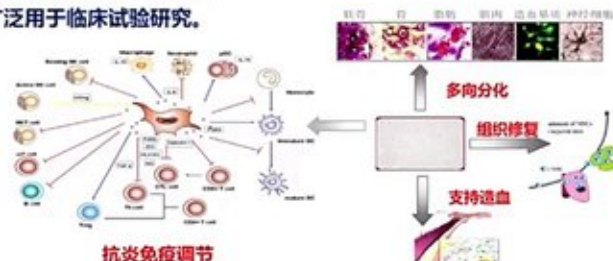
中国工程院院士
中国药科大学教授



活细胞药物时代的来临

间充质干细胞作为药物的优势：

- 组织来源广泛、取材方便、增殖能力强，可批量生产、异体输注；
- 免疫调节和组织修复作用强，临床疗效确切；
- 安全性好，无严重不良事件；
- 已广泛用于临床试验研究。



间充质干细胞还可以抗衰老、美容等，目前是灰色地带。



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



细胞药物研究的监管现状

我国实行双轨制（备案制vs注册制）技术监管

➢ 卫健委-医疗机构（备案制——医疗技术）

《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法》。只适用于由医疗机构研发、制备并在本医疗机构内开展的体细胞治疗临床研究和转化应用，与产业化前景明显的细胞治疗产品错位发展。

➢ 药监-企业（注册制——细胞制品）

按《药品管理办法》中的药品定义管理细胞产品。由企业主导研发的细胞治疗产品应当按照药品管理有关规定向国家药品监管部门申报注册上市。





王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

细胞药物研发亟需解决的科学问题——体内过程和药效机制

化药/生物药的体内过程是基于被动扩散理论，而细胞药物的特征是“活”，其在体内的动态增殖、分布及存续时间是影响其有效性和安全性的最重要因素。



现有的方法难以阐明其体内过程与药效的相关性，影响临床转化。



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



细胞药物研发亟需解决的科学问题——成药性评价

从医疗技术转化为细胞药物，必须通过药学、药代、药效、安评等规范化的临床前成药性评价，证实其具有“安全、有效、质量可控”的药品属性。

医疗技术

成药

活的药物

安全

有效

质量可控



质量控制无标准



安全/有效性难以评价



目前在成药性研究中亟需解决生产质量控制难、体外效价指标与临床疗效相关性差、药物代谢动力学数据无法解释药效作用机制等问题。



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

2

细胞药物药代-药效研究

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



细胞药物药代动力学研究

药代动力学研究是细胞制品成药性评价的重要组成部分。细胞药物的体内过程及存续时间是影响其有效性和安全性的最重要因素。

➤ 研究内容与传统药代不同

- (1) 细胞在体内的增殖、归巢、分布及存续时间；
- (2) 生物分子的表达/分泌，及与宿主细胞的相互作用。

➤ 研究技术亟需创新突破

- (1) 现有的测定方法难以精准描述活细胞在体内的增殖及动态过程；
- (2) 单一方法很难阐明体内过程，综合考虑适用性、可靠性、稳定性等。

亟需发现能够精准描述活细胞在体内命运的新技术新方法。



第二届中国药理学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛

王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



细胞药物药代动力学的检测方法

常用的药代检测方法:

包括Q-PCR、核素示踪、核磁、生物发光、荧光成像、流式等。

方法	临床应用	活体/处死	单细胞分辨率	优点	缺点
核磁共振 (MRI)	✓	活体	×	无创; 良好的解剖结构, 深度不限	探针 (顺磁性纳米颗粒、顺磁性氧化铁基化合物) 和空气的区别差; 高成本
同位素示踪 (PET/SPECT)	✓	活体	×	无创; 深度不限	探针 (^{18}F -FDG, ^{111}In) 的半衰期较短, 最长示踪24-48小时; 无解剖数据, 空间分辨率低 (2 mm); 辐射暴露
生物发光 (BLI)	×	活体	×	无创; 可以区分活细胞, 最长可监测1-3个月, 价格便宜, 高灵敏度	荧光素酶报告基因, 组织穿透差; 无法区分肿瘤细胞
活体荧光显微成像	×	活体	✓	高灵敏度; 可观察单个细胞, 分辨率达到微米级; 可观察到细胞类型和形态变化	有创, 需要专门的技术/设备, 动物操作要求高; 观察深度有限
Q-PCR	✓	处死, 组织采样	×	高灵敏度, 高度特异性定量方法; 廉价, 快速, 高通量的方法, 应用范围广	人基因组DNA片段的检测, 无法区分活细胞, 只检测遗传物质; 由于采样导致检测区域有限
免疫组织化学	✓	处死, 组织采样	✓	高灵敏度, 高特异性, 高质量的图像, 可以显示细胞活力、相互作用、分子变化	利用免疫学原理针对局部区域, 特定蛋白选择性成像; 无法解释过程中的变化, 观察区域有限

现有方法各有优缺点, 单一方法很难阐明细胞药物体内过程, 需用多种方法共同阐明。



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



细胞药物药代动力学的检测方法

细胞药物的成像检测



通过直接或间接技术标记细胞，采用 MRI、PET/SPECT、双光子成像、小动物活体成像等手段示踪细胞药物的体内过程。



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

核分子影像在细胞制品体内药代动力学研究中的应用

- 基于直接标记的核素示踪：核素与细胞共孵育，通过被动扩散/主动转运进入细胞或直接结合在细胞膜外侧对细胞进行标记后，再注射入体内，应用PET实时检测各组织内的核素信号变化，定量分析活细胞的体内分布、迁移及归巢过程。



J Cell Mol Med. 2021;25:7451-7461

存在的问题：

- 1、当细胞分裂时，核素直接标记上的细胞在体内会被稀释。
- 2、只能监测母代细胞早期分布和迁移，无法监测细胞增殖、活化和死亡等；
- 3、长半衰期核素对CART细胞和正常组织细胞损伤，临床转化难度大。



王广基

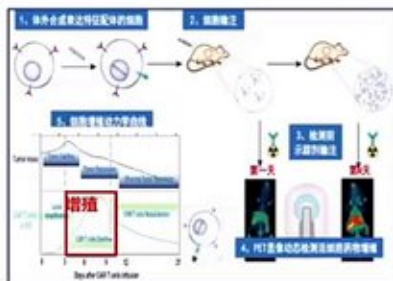
王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



核分子影像在细胞制品体内药代动力学研究中的应用

- 基于间接标记的核素示踪：通过引入报告基因，使CAR-T细胞表达特征配体。检测前，通过注射可特异性结合配体(HSV-1TK、PSMA)的短半衰期示踪剂(例如 ^{18}F -FHBG、 ^{18}F -DCFPyL等)，可检测CAR-T细胞药物体内增殖的过程。能够长期跟踪细胞。



Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022

优点：放射性探针衰变快，安全性好；探针可多次注入，能长期跟踪细胞。

缺点：

- 特征配体(如前列腺特异性膜抗原PSMA)在体内有表达，显像本底高，干扰大。
- 基因转染可能改变细胞特性，具有一些下游免疫原性或诱导潜力，不适合临床使用。
- 体内灵敏度低，大约2000个细胞/50 μL ，肿瘤内需富集量高才可检测到。



王广基

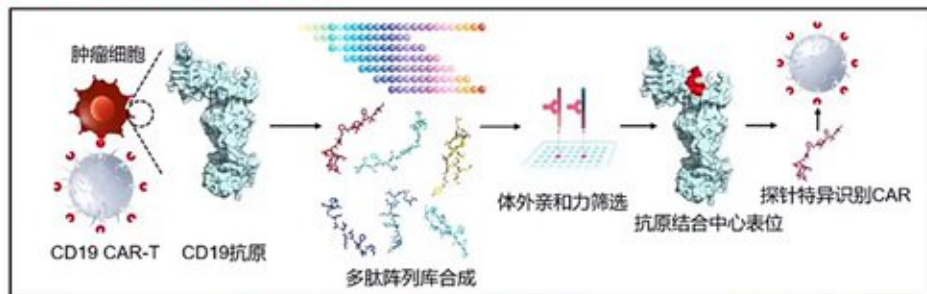
王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



核分子影像在细胞制品体内药代动力学研究中的应用

针对直接/间接标记的局限性，本团队开发了CD19 CAR靶向新探针，不影响CAR-T的活性，在CAR-T示踪上有新突破。



以目前CAR-T的主要靶点CD19抗原蛋白结构为基础，合成多肽阵列库进行体外亲和力筛选，寻找到一个与CD19 CAR高特异性、高亲和力结合的多肽片段。基于此，设计可特征识别CD19 CAR-T的核素标记多肽探针 (^{68}Ga -多肽)。



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



核分子影像在细胞制品体内药代动力学研究中的应用

CD19 CAR靶向新探针的作用特点及优势



药企、临床 更欢迎



王广基;杨敏;王广基等:一种靶向CD19抗体的多肽分子探针及其应用.
申请号202110075078.X, 申请日期:2021.01.20

靶向CD19 CAR的新探针无需对CAR-T作额外修饰, 更灵敏、更安全、可兼顾早期和长期检测, 具备临床应用潜质, 已申请专利1项。



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



核分子影像在细胞制品体内药代动力学研究中的应用

CD19 CAR靶向新探针的作用过程及原理

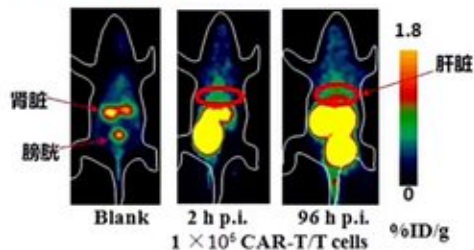
1、CAR-T细胞静脉注射



2、静脉注入新探针 ^{68}Ga -多肽，识别体内的CAR-T细胞



3、micro-PET检测



新探针 ^{68}Ga -多肽更灵敏，可实时检测，获得CAR-T的体内分布信息；早期即可监测到CAR-T细胞在肺、肝浓聚；与直接标记的 ^{89}Zr -oxine-CAR-T体内分布趋势一致。



第二届中国药理学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

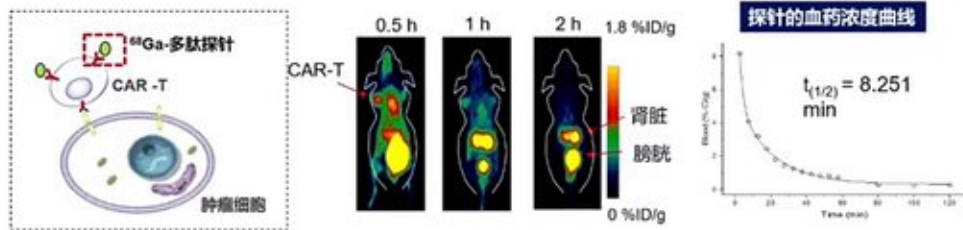
王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



核分子影像在细胞制品体内药代动力学研究中的应用

靶向新探针特异结合肿瘤部位和非肿瘤部位的CAR-T细胞，游离探针迅速排出体外。



CD19 CAR的核素多肽探针可多次注射，兼顾早期和长期检测，更精准地检测CAR-T体内过程。该技术未来也可针对不同的抗原（CD30、BCMA、CD22等）设计不同的探针，解决多种CAR-T、CAR-NK的体内药代动力学研究难题。



第二届中国药理学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

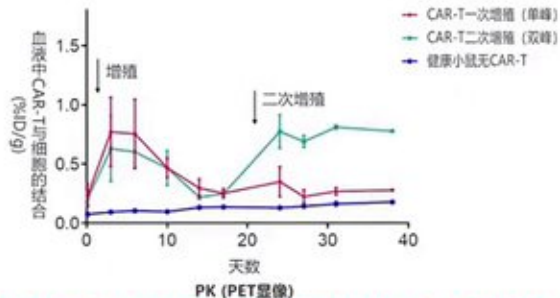
中国工程院院士
中国药科大学教授



核分子影像在细胞制品体内药代动力学研究中的应用

CAR-T治疗的疗效与体内的CAR-T细胞数量、活力及体内增殖密切相关。

利用新探针 ^{68}Ga -多肽靶向CAR-T的PET显像，实现动态定量监测CAR-T体内增殖情况。



研究发现动物个体差异大，CAR-T细胞增殖曲线有的单峰，有的双峰，提示疗效差异大，可能与体内微环境密切相关。如何改善体内免疫微环境，增加体内的增殖效应，是一个值得探索的科学问题。

24

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

3

治疗狼疮肾炎的干细胞产品研发

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所以中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



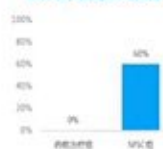
治疗狼疮肾炎干细胞产品的研发

系统性红斑狼疮一种严重影响人类健康的**自身免疫疾病**，会导致患者**免疫失调、多器官衰竭**。其中**狼疮肾炎**是比较严重的并发症之一，临床常规疗法均疗效不佳。

疾病活动度降低

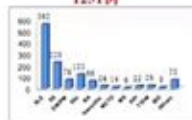


MSC治疗难治性SLE有效率

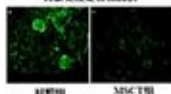


MSCs治疗难治性狼疮肾炎
有效率60%，5年生存率 84%

1231例



肾小球免疫复合物沉积



对照组

MSCs组



鼓楼医院孙凌云院长开展MSCs治疗多种自身免疫病，已治疗1000多名病患，其中难治性狼疮性肾炎562例，临床疗效显著。该研究获得了2019年国家技术发明二等奖。



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



“活”细胞药物标准化制备中存在的质控问题

➤ 干细胞治疗产品转化上市面临挑战



- 1、生产体系：“活药”制备与质控如何符合传统GMP管理体系；
- 2、研发体系：细胞药物研发未按质量源于设计（QbD）理念进行系统性研究；
- 3、质控指标：缺少指示临床疗效的“干细胞生物学效力因子”；
- 4、制剂技术：传统技术无法维持“活细胞”在制剂中的生命功能，商业化困难。



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

“活”细胞药物标准化制备中存在的质控问题

➤ 美国干细胞药害事件——制备过程中受到细菌污染



美国疾病控制和预防中心（CDC）于2018年12月20日宣布，美国境内三个州至少12名患者在接受了干细胞产品注射后，发生严重感染住院。此次受细菌污染的干细胞制品来自基因泰克（Genentech）。

细胞药物的研发存在机遇，也存在着隐患。

FDA调查发现，干细胞产品制备过程中发生了细菌污染，发现如下重大隐患：

干细胞捐助者**资格审查不完善**；

产品制造过程**未经验证、生产环境不受控制**；

对生产中使用的**设施组件缺乏管控、缺乏防止污染或混乱的明确区域分布控制系统**。



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

干细胞药物标准化制备体系的研发

采用质量源于设计(QbD)理念指导干细胞药物研发，建立了国内与国际标准的干细胞双规范GMP生产质控体系。



江苏省人民政府

www.jiangsu.gov.cn

2019年度省前沿引领技术基础研究专项
面向精准治疗的创新生物药和高端制剂成药性
评价的共性关键技术研究

学术委员会主席——王广基院士

中国药科大学联合江苏省细胞制备中心、江苏睿源生物，
建立细胞制剂成药性的共性关键技术平台。





第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



干细胞药物标准化制备体系的研发

对标欧盟GMP for ATMP建立质控规程

对标欧盟标准，形成SOP文件469份，涵盖6大系统，获得
国际权威机构南德意志集团干细胞质量体系认证。

最终，形成符合国内与国际标准的干细胞双规范GMP体系！

体系分类	建立SOP
细胞产品-质量体系	53
细胞产品-生产体系	74
细胞产品-物料体系	12
质控实验室体系	89
设备和设施系统	66
保障体系	8



中国生产许可



欧盟质控认证



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛

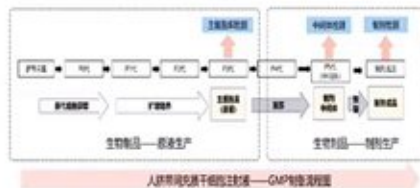
王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

干细胞药物标准化制备体系的研发

针对细胞制备工艺“流程长，环节多，物料多，外源污染风险大，难清除”的特点，建立了从脐带采集到临床使用，全链条、闭环式的药品GMP质控体系（469项SOP）。



全链条、闭环式SOP体系

脐带采集SOP	6
细胞制剂运输SOP	4
临床应用SOP	8





第二届中国药事业大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

干细胞药学指导原则不断升级，建议在封闭式设备生产

《人源干细胞产品药学研
究与评价技术指导原则》

2023年4月

CDE

《细胞治疗产品生产质量管理
指南(试行)》

2022年11月

国家局
核查中心

《GMP specific to ATMP》

2017年11月

EU
GMP-
ATMP

CDE的指导原则：

- 1、应尽量采用连续、**密闭式设备**、设施，减少生产过程中的环境暴露环节；
- 2、有污染风险的工序分别在各自**独立的生产区域**进行生产，宜使用**专用设备**，并配备**独立的空气净化系统**；

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所以 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



专注药用级干细胞生产的四大关键系统

- 规范的数据与记录管理系统
- 安全智能的储存系统
- 密闭独立的制备体系
(负压隔离器系统、密闭培养系统)
- 全面可靠的公用系统



主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所以 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



“生物学效力因子”是干细胞产品的关键质量属性

干细胞发挥“机体免疫重塑”机制

生物效力因子相关的药学开发路径

质量研究

质量回顾

稳定性研究





第二届中国药学会事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



干细胞药物标准化制备体系的研发

高稳定性新鲜细胞制剂开发

成功开发稳定性超过96 h的新鲜细胞制剂。新鲜细胞功能强，增殖能力持久，稳定性高，临床可直接使用！

示例：从南京空运至成都长毒实验给药前后产品数据（2021.2.21）



南京空运到成都
活率95.91% (制备完成12h)

给药后活率94.69%
(制备完成14h)

次日活率93.51%
(制备完成34h)



王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



药动-药效结合研究阐明机制、发现生物学效应因子

基于国内国际双规范GMP生产线生产制备的干细胞，通过药学、药代、药效、安评等规范化的临床前成药性评价。



研究阐明干细胞发挥“机体免疫重塑”和“促进肾脏结构功能修复”两个方面阐明其“标本兼治”的作用机制。



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

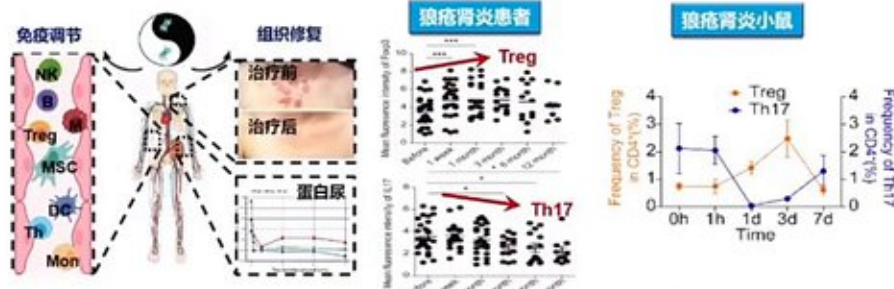
王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

药动-药效结合研究阐明机制、发现生物学效应因子

干细胞发挥“机体免疫重塑”机制

临床研究表明Treg细胞数显著下降，是狼疮肾炎相关的重要免疫指标之一。Treg细胞是独立的CD4⁺T细胞亚群，主要功能是抑制自身反应性T细胞活化，维持自身免疫耐受性。



狼疮肾炎小鼠模型和患者给予间充质干细胞后，可显著增加Treg的比例，降低Th17的比例，表明间充质干细胞可以恢复机体促炎和抑炎T细胞的平衡，促进免疫功能的正常化。（治本）

37

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



第二届中国药理学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

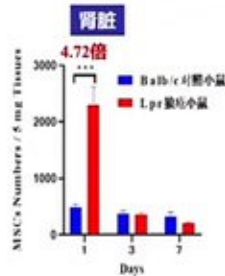
王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

药动-药效结合研究阐明机制、发现生物学效应因子

干细胞发挥“组织结构功能修复”机制

狼疮肾炎临床疗效的金指标是：肾小球组织结构的正常化和尿蛋白的改善



建立了符合药理学分析标准的高灵敏度Q-PCR定量检测方法，发现干细胞在狼疮肾炎小鼠的肾脏中有明显的归巢现象，肾脏内干细胞浓度为对照小鼠的4.72倍，肾分布给给药总量的3.05%提高到14.38%；此外，干细胞在病变的肾脏中有较长的存续时间，远高于其他组织。



王广基

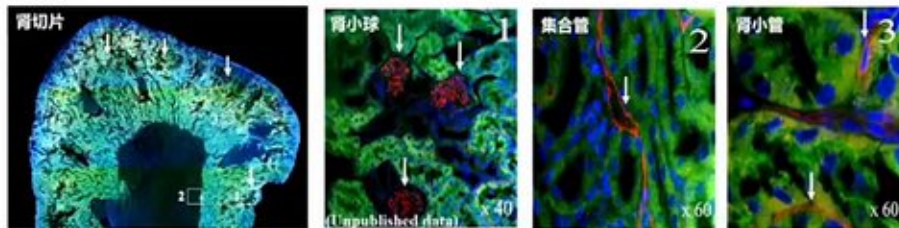
王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



药动-药效结合研究阐明机制、发现生物学效应因子

组织成像检测干细胞肾归巢后组织分布的时空特征



狼疮小鼠肾脏切片显示干细胞（红色荧光）给药后可迅速富集在肾小球，且可游走在肾小管和集合管间隙中。表明干细胞在狼疮小鼠中有明显的向肾脏病变部位归巢的现象，提示干细胞可能在肾脏病变部位通过直接接触、分泌因子或外囊泡等机制促进肾脏结构修复和功能重塑。（治标）



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

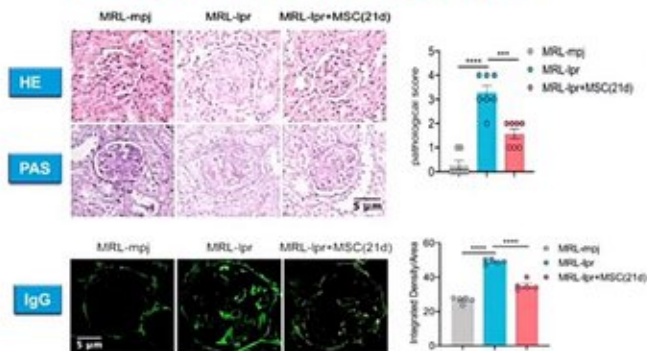
王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



药动-药效结合研究阐明机制、发现生物学效应因子

干细胞改善狼疮肾炎小鼠的肾小球结构



间充质干细胞静脉给药后21天的病理结果显示肾小球的硬化得到显著改善，
IgG的沉积明显降低。



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

王广基

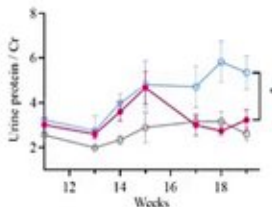
中国工程院院士
中国药科大学教授



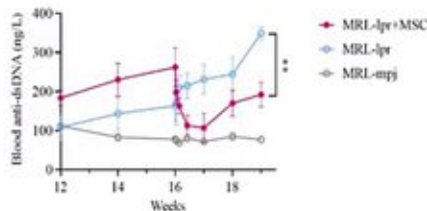
药动-药效结合研究阐明机制、发现生物学效应因子

干细胞改善狼疮肾炎小鼠的肾脏功能和免疫指标

狼疮肾炎模型中尿蛋白/肌酐的变化



狼疮肾炎模型中Anti-dsDNA的变化



MRL/lpr 狼疮小鼠每周监测尿蛋白、肌酐，14周龄开始尿蛋白/肌酐呈现上升趋势，提示肾脏功能下降。于16周龄给予间充质干细胞治疗，给药1周后尿蛋白/肌酐和血中的anti-dsDNA（免疫相关指标）均显著下降，至给药后 3 周持续显著低于模型组小鼠。提示干细胞显著改善了肾脏功能和免疫功能。

41

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛

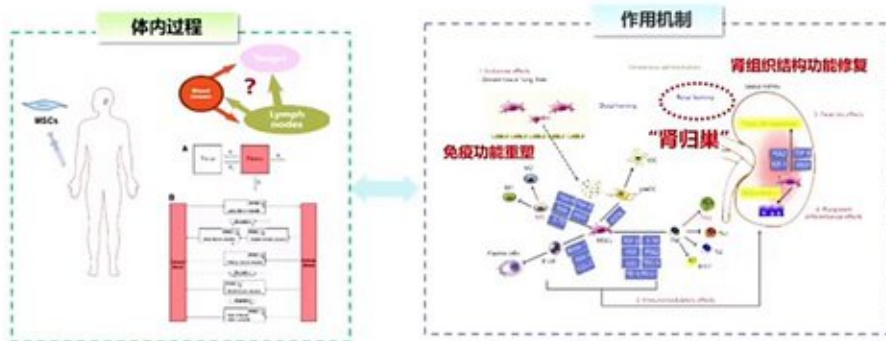


王广基

王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授

药动-药效结合研究阐明干细胞在狼疮肾炎中“标本兼治”的作用机制



我们基于建立的药代-药效的成药性研究技术平台，从“**机体免疫重塑**”和“**促进肾脏结构功能修复**”两个方面科学地解释了干细胞在狼疮性肾炎的治疗中发挥“**标本兼治**”的作用。



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



基因和细胞治疗产品高质量发展的愿景

加强临床专家、基础研究和药学专家深层次的交流和合作，基于临床需求**开发安全、有效、质量可控的活细胞药物**用于治疗临床各种难治性和罕见性疾病。

加强医工、医药交叉，**应用我们开发的活细胞药动-药效及成药性研究体系，推动新型工程化活细胞治疗产品的研发上市。**



第二届中国药学事业发展大会 暨中国医学科学院药物研究所建所65周年论坛



王广基

中国工程院院士
中国药科大学教授



感谢团队的支持！谢谢聆听！

主办单位:中国医学科学院

承办单位:中国医学科学院药物研究所 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 | 中国医学科学院药用植物研究所 | 中国医学科学院医学生物学研究所 | 中国医学科学院药品医疗器械监管科学研究院

支持单位:中国药学会

1958-2023

