

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	单克隆抗体诊断及免疫治疗关键技术
推荐单位	推荐单位：中国医学科学院 推荐意见： 该项目围绕自主研发的血细胞系列单克隆抗体（HI 单抗）关键技术的建立及其在血液病精准诊疗中的应用，进而实现了流式抗体诊断试剂产品产业化、国产化，打破国外垄断，突破国内血液肿瘤诊断抗体匮乏困局，扭转了我国血液肿瘤分型诊断难题；研发出针对血液肿瘤的基因工程抗体，实现了血液肿瘤免疫技术的突破；基于 HI 单抗、在国内率先研制出多种具有自主知识产权、靶向血液肿瘤的 CAR-T 技术，基于 CD19 CAR-T 专利技术研发的 CNCT19 细胞注射液，获得国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）2 项新药临床试验许可，分别用于治疗复发/难治性白血病（ALL）及非霍奇金淋巴瘤（NHL），近日 CNCT19 细胞注射液获得 CDE 批准正式获得“突破性治疗药物”认定，用于复发/难治性白血病（ALL）的治疗，标志着本项目的研究成果向着为患者提供安全、高效和可及的免疫细胞治疗产品的目标迈出坚实的一步。该项目实现了血液系统肿瘤诊断、治疗的重大突破，显著改观了我国血液肿瘤的精准诊断和治疗水平，取得了显著的经济效益和社会效益。 我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，同意推荐其申报 2021 年中华医学科技奖。
项目简介	为解决血液系统疾病诊断困难与疗效不佳的难题，围绕自主研发的系列单克隆抗体（以下简称“HI 单抗”）关键技术的建立及其在血液病精准诊疗中的应用，实现了流式抗体诊断试剂产品产业化、国产化，研发出针对血液肿瘤的基因工程抗体及新型免疫细胞治疗技术，显著提升了我国血液肿瘤的精准诊断和治疗水平，取得了显著的经济效益和社会效益。主要内容及创新点如下： 率先研制出具有自主知识产权的嵌合抗体受体 T（CAR-T）细胞技术，根本改善了血液肿瘤的疗效，实现先进、关键治疗技术国产化。基于 HI 单抗、在国内率先研制出多种具有自主知识产权、靶向血液肿瘤的 CAR-T 技术，2 项授权发明专利成功进行了技术转让；基于 CD19 CAR-T 专利技术，研发的 CNCT19 细胞注射液开展了针对成人难治、复发白血病和淋巴瘤的临床研究，疗效与国际同类产品相当；CNCT19 细胞注射液于 2018 年获得国家药品监督管理局（CDE）两项新药临床试验许可（IND），2020 年率先进入注册临床 II 期阶段，累计生产并治疗百余例患者，取得了优异疗效与安全性数据，获得 CDE“突破性治疗药物”认定。目前，针对成人难治复发 ALL，在全球范围内尚未有 CAR T 产品获批，此次进入 CDE“突破性治疗药物”程序，有望成为我国首个上市的具有自主知识产权的靶向 CD19 的 CAR T 新药，将根本改善血液肿瘤的疗效，实现先进、关键治疗技术国产化。 打破国外垄断，突破国内血液肿瘤诊断抗体匮乏困局，研制流式抗体诊断试剂，扭转我国血液肿瘤分型诊断难题。作为国内最早获得鼠源性单抗技术突破及拥有核心技术的单位之一，研发制备了 200 余种具有自主知识产权的 HI 系列单抗，研发出的 62 种流式抗体试剂中有 14 个产品获得国家 III 类诊断试剂注册证。在国内首次开

	发出用于淋巴细胞亚群检测的产品，填补了国产 4 色以上诊断试剂领域的空白；研发的流式抗体适用于国内临床常用流式细胞仪的机型，打破各仪器平台对抗体试剂的垄断；HI 单抗为国内提供了主要流式抗体试剂，摆脱对进口试剂的依赖，促进高端流式诊断试剂国产化，显著提升了我国血液肿瘤精准分型水平，指导临床治疗抉择和疗效监测。突破诊断抗体依赖进口、卡脖子的困境。 率先研制成功血液肿瘤治疗性基因工程抗体，实现血液肿瘤免疫技术的突破。研制出抗 CD3/抗 CD19 双功能抗体，首次证明 Ara-C 可显著增强抗 CD3/抗 CD19 双功能抗体在体内介导的 CTL 细胞靶向杀伤白血病细胞的活性；首次研制出抗 CD19Fab-LDM 和 IL3-LDM 两个抗体-毒素偶合物，具有杀伤淋巴瘤和白血病干细胞的作用；首次利用间充质干细胞运载 scFvCD20:sTRAIL 融合蛋白和抗 CD3/抗 CD19 双功能抗体，发挥杀伤淋巴瘤的作用。 项目研究成果共获授权专利 7 项，发表相关论文 18 篇，其中 SCI 收录论文 16 篇，社会效益及经济效益显著，2014 年~2019 年实现收入总额约 11959.09 万元，其中流式单抗销售收入约 7319.09 万元，CAR-T 技术转让收入 4640 万元，创汇约 103.327 万美元，实缴税金 513.78 万元。
--	--

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL 201510233 748.0	201 8- 10- 16	嵌合抗原受体 hCD19scFv-CD8 α - CD28-CD3 ζ 及其用途	王建祥，王敏，安娜，饶青，廖小龙，邢海燕
2	中国发明专利	中国	ZL 201510362 934.4	201 8- 12- 11	CD33 特异性嵌合抗原受体及其应用	王建祥，王敏，陶中飞，饶青，廖小龙，邢海燕
3	中国发明专利	中国	ZL 202011274 810.8	202 1- 01- 29	一种靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途	王建祥，王敏，吕璐璐，石琳，安娜，王瑞，刘芸
4	中国发明专利	中国	ZL 202011433 671.9	202 1- 03- 09	一种质粒组合及其在制备经修饰的免疫细胞中的应用	刘芸，石琳，吕璐璐，谢攀，曹蒙蒙，杨旺，杨家兴，王飞，王瑞
5	中国发明专利	中国	ZL 200810052 670.2	201 1- 12- 18	抗人 CD44 的工程抗体、载体、试剂盒及其用途	郭桂庆，何大水，黄丽华，廖晓龙，屈浩，余鸣，

						王冬梅, 张金香, 张丽艳, 张涛, 张毅, 张宇光, 周立, 朱卫彬
6	中国发明专利	中国	ZL 200710059 934.2	2013-03-20	抗人 CD52 单克隆抗体 杂交瘤细胞系、单克隆 抗体、工程抗体、载体、 试剂盒及其用途	郭桂庆, 何大水, 黄丽华, 廖晓龙, 屈浩, 余鸣, 王冬梅, 袁向飞, 张金香, 张丽艳, 张毅, 张宇光, 周立, 朱卫彬
7	中国发明专利	中国	ZL 201810813 298.6	2021-05-14	一种鼠抗人 PD-1 单克隆 抗体及应用	熊冬生, 卢杨, 王建祥, 张砚君, 叶舟, 张益枝, 范冬梅, 杨纯正

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI 他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	抗人 CD19 单链抗体基因的构建、表达及功能测定	生物工程学报	2005, 21(5): 686-691	0	王敏	0	19	否
2	新融合蛋白 CD19scFv/CD80 抗白血病作用研究	中国科学	2017, 47(12): 1397-1403	0	王建祥	0	1	否
3	Construction of a new anti-CD19 chimeric antigen receptor and the anti-leukemia	Oncotarget	2016; 7(9): 10638-49	5.168	王敏, 王建祥	12	12	否

	function study of the transduced T cells							
4	CD33-specific chimeric antigen receptor T cells with different co-stimulators showed potent anti-leukemia efficacy and different phenotype	Human Gene Therapy	2018, 29(5): 626-639	4.51	王建祥	26	26	否
5	Disulfide-stabilized diabody antiCD19/antiCD3 exceeds its parental antibody in tumor-targeting activity	Cell Oncol (Dordr)	2012; 35(6): 423-434	5.30 4	杨铭， 王建祥， 熊冬生	4	4	否
6	Cytosine arabinoside promotes cytotoxic effect of T cells on leukemia cells mediated by bispecific antibody	Human Gene Therapy	2013; 24(8): 751-60	4.51	杨铭， 王建祥， 熊冬生	6	6	否
7	Redirection of CD4+ and CD8+ T lymphocytes via an anti-CD3xanti-CD19 bi-specific antibody combined with cytosine arabinoside and the efficient lysis of patient-derived B-ALL cells	J Hematol Oncol	2015; 8: 108	11.0 59	杨铭， 王建祥， 熊冬生	21	21	否
8	Mesenchymal stromal cells as vehicles of tetravalent bispecific Tandab (CD3/CD19) for the treatment of B cell lymphoma	J Hematol Oncol	2017; 10(1): 56	11.0 59	张砚君， 叶舟， 熊冬生	23	23	否

	combined with IDO pathway inhibitor D-1-methyl-tryptophan							
9	AntiCD3Fv fused to human interleukin-3 deletion variant redirected T cells against human acute myeloid leukemic stem cells	J Hematol Oncol	2015; 8:18	11.059	杨铭， 张益枝， 熊冬生	14	14	否
10	Extracellular domain of 4-1BBL enhanced the antitumoral efficacy of peripheral blood lymphocytes mediated by anti-CD3 × anti-Pgp bispecific diabody against human multidrug-resistant leukemia	Cellular Immunology	2008, 251: 102-108	4.078	熊冬生	11	11	否
11	Efficient inhibition of human B-cell lymphoma xenografts with an anti-CD20 x anti-CD3 bispecific diabody	Cancer Lett	2002, Mar 8;177(1):29-39	7.36	杨纯正	30	30	否
12	Efficient Inhibition of Human B-cell Lymphoma in SCID Mice by Synergistic Antitumor Effect of Human 4-1BB Ligand/Anti-CD20 Fusion Proteins and Anti-CD3/Anti-CD20 Diabodies	J Immunotherapy	2010, 33(5): 500-509	4.11	熊冬生	8	8	否
13	Human umbilical cord mesenchymal	Mol Pharm	2013; 10(1):	4.321	杨铭， 熊冬生	39	39	否

	stem cells as vehicles of CD20-specific TRAIL fusion protein delivery: a double-target therapy against non-Hodgkin's lymphoma		142-151					
14	The novel structure make LDM effectively remove CD123+ AML stem cells in combination with interleukin 3	Cancer Biol Ther	2015; 16(10):1514-25	3.659	张砚君，熊冬生，王建祥	2	2	否
15	A novel antibody-drug conjugate anti-CD19(Fab)-LDM in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma xenografts with enhanced anticancer activity	J Drug Target	2016; 24(1): 47-57	3.38	杨铭，熊冬生，甄永苏	1	1	否
16	Efficient inhibition of B-cell lymphoma xenografts with a novel recombinant fusion protein: anti-CD20Fab-LDM	Gene Ther	2010; 17(10):1234-43	4.128	熊冬生，甄永苏	9	9	否
17	Surface expression of anti-CD3scfv stimulates locoregional immunotherapy against hepatocellular carcinoma depending on the E1A-engineered human umbilical cord mesenchymal	Int J Cancer	2017; 141(7):1445-1457	5.145	张砚君，叶舟，熊冬生	6	6	否

	stem cells							
18	Improvement of tumor targeting and antitumor activity by a disulphide bond stabilized diabody expressed in Escherichia coli	Cancer Immunol Immunother	2009; 58(11) : 1761-9	5.442	高瀛岱, 熊冬生	7	7	是

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：王建祥 排名：1 职称：主任医师,教授 行政职务：副院长 工作单位：中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所） 对本项目的贡献：全面负责新型免疫细胞技术体系的建设（创新点1），提出项目整体思路、总体设计、启动推进和负责临床应用；课题项目负责人（附件8-1）；3项CAR-T技术发明专利（附件1-1、1-2、1-3）的第一完成人，1项单克隆抗体制备技术发明专利（附件1-7）第3人；6篇代表性论文（附件4-3~4-7、4-14）的通讯作者或共同通讯作者；2项CD19 CAR-T注册临床试验主要负责人(附件10-1、10-3)的。 姓名：熊冬生 排名：2 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所） 对本项目的贡献：负责基因工程抗体技术平台建设（创新点2）：课题项目负责人（附件8-2）负责人；14篇代表性论文第一作者、通讯作者或共同通讯作者（附件4-5~4-18）；1项单克隆抗体制备专利技术发明第1完成人（附件1-7）。 姓名：廖晓龙 排名：3 职称：研究员 行政职务：副总经理 工作单位：北京旷博生物技术股份有限公司 对本项目的贡献：负责流式细胞术诊断试剂产品产业化研发技术及应用体系的建设（创新点2）；应用HI系列单抗研发、注册和生产流式抗体（附件2-1~2-10）；在4项发明专利（附件1-1、1-2、1-5、1-6）中分别做出了贡献。 姓名：王敏 排名：4 职称：研究员 行政职务：实验血液学国家重点实验室副主任
---------	---

	工作单位：中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所） 对本项目的贡献：在新型免疫细胞 CAR-T 技术体系建设中做出实质性贡献（创新点 1）：设计了 CD19 单链抗体的克隆方法，确定了项目的技术路线；2 项课题负责人（附件 8-3、8-4）；3 项 CAR-T 技术发明专利第 2 完成人（附件 1-1、1-2、1-3）；代表性论文通讯作者或共同通讯作者（附件 4-1、4-3）。 姓名：安娜 排名：5 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：深圳市第二人民医院 对本项目的贡献：参与 CD19 CAR-T 细胞的研制及转化（创新点 1），完成了 CD19 CAR-T 细胞的制备及功能检测体系的建立，包括 CAR 质粒构建、病毒包装、T 细胞培养及转染、CAR-T 细胞扩增、体外功能和小鼠体内疗效验证，协助公司建立技术体系，推进产品转化，2 项 CD19 CAR-T 技术发明专利主要发明人（附件 1-1、1-3），代表性论文第一作者（附件 4-3）。 姓名：陶中飞 排名：6 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：首都医科大学 对本项目的贡献：参与了 CD33 CAR-T 的研制（创新点 2），利用 HI 单抗，构建了 CD33 CAR 质粒，完成了 CD33 CAR-T 的研制及功能检测，并优化了转染体系，1 项技术发明专利第 3 完成人（附件 1-2），代表性论文共同第一作者（附件 4-4）。 姓名：饶青 排名：7 职称：研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所） 对本项目的贡献：参与 CD19 CAR-T 技术平台建设（创新点 1），包括 CD19 基因工程抗体的制备及功能研究，参与完成上述工程抗体的纯化、与 CD19 抗原结合解离常数的测定、体外及小鼠体内靶向激活 T 细胞杀伤 CD19 阳性白血病细胞的作用；2 项 CAR-T 技术发明专利的第四完成人（附件 1-1、1-2），代表性论文（附件 4-1~4-4）的主要完成人。 姓名：邹德慧 排名：8 职称：主任医师 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所） 对本项目的贡献：负责 CD19 CAR-T 治疗难治/复发非霍奇金淋巴瘤（NHL）临床应
--	---

	用研究（附件 10-2）。 姓名：吕璐璐 排名：9 职称：主治医师 行政职务：总经理 工作单位：合源生物科技（天津）有限公司 对本项目的贡献：在新型免疫细胞技术临床应用中做出实质性贡献（创新点 1）：组织开展 CDE 创新药注册临床试验，创新药 CNCT19 细胞注射液获得 CDE 两项新药临床试验许可（IND）（附件 10-4、10-5），实现创新药 CNCT19 细胞注射液获得 CDE “突破性治疗药物”认定（附件 10-6），2 项发明专利技术第 3 完成人（附件 1-3、1-4）。 姓名：石琳 排名：10 职称：教授 行政职务：生产技术总监 工作单位：合源生物科技（天津）有限公司 对本项目的贡献：在新型免疫细胞技术临床应用中做出贡献（创新点 1）：按照创新药 CNCT19 细胞注射液 I 类新药的注册申报要求，对其药学和药理毒理学部分进行了技术开发和优化，组织开展 CDE 创新药注册临床试验（附件 10-4、10-5）及 CDE “突破性治疗药物”认定（附件 10-6），2 项发明专利技术第 4、第 2 完成人（附件 1-3、1-4）。 姓名：卢杨 排名：11 职称：助理研究员 行政职务：无 工作单位：中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所） 对本项目的贡献：参与基因工程抗体技术平台建设（创新点 2），完成 PD-1 单克隆抗体的制备及应用，是发明专利技术第 2 完成人（附件 1-7）。 姓名：张宇光 排名：12 职称：副研究员 行政职务：经理 工作单位：协和干细胞基因工程有限公司 对本项目的贡献：参与流式抗体技术研发，开展血液肿瘤流式细胞术诊断试剂的研发（创新点 2）；负责项目管理，参与流式单抗诊断试剂的注册工作，获得国家药监局 III 类诊断试剂注册证（附件 2-1~2-5）；参与了 2 项授权发明专利的工作（附件 1-5、1-6）。
主要完成单位情况	单位名称：中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所） 排名：1 对本项目的贡献：项目第一完成单位，作为国内最早获得单抗技术突破及拥有核心

技术的单位之一，研发制备了 200 余种具有自主知识产权的 HI 系列单抗，为建立流式抗体诊断试剂产品产业化研发技术及应用体系奠定了基础。基于 HI 系列单抗，建立了基因工程抗体技术平台，研制出了抗 CD9/抗 CD3 双功能抗体、抗体-毒素偶联物等一系列工程抗体。为了探索复发难治血液肿瘤的治疗策略，在国内率先建立具有自主知识产权的靶向恶性血液肿瘤的 CAR-T 技术体系，研发出多种靶向恶性血液肿瘤的 CAR-T 产品，在复发难治白血病及淋巴瘤患者的临床应用研究中，取得了与 FDA 批准上市的诺华及凯特产品相当的效果，有望为患者提供安全有效的治疗策略。

单位名称：协和干细胞基因工程有限公司

排名：2

对本项目的贡献：协和干细胞基因工程有限公司由中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）与中源协和细胞基因工程股份有限公司共同出资成立。公司以血液学研究所为技术来源和技术依托，建立了 HI 系列单抗大规模制备、纯化、多色荧光标记的关键技术，研制了一系列流式单抗诊断试剂，8 个产品获得国家药监局批准的三类临床诊断注册证，实现了血液系统肿瘤免疫分型诊断试剂的产业化，取得了显著的经济效益和社会效益。

单位名称：北京旷博生物技术股份有限公司

排名：3

对本项目的贡献：北京旷博生物技术股份有限公司（简称北京旷博）及其全资子公司北京同生时代生物技术有限公司（简称北京同生）和天津旷博同生生物技术有限公司（简称天津旷博），应用第一完成单位研发的 HI 系列单抗，研发和注册了 54 个注册证，其中有 6 个 III 类医疗器械注册证书，包括四色试剂组合和六色试剂组合，填补了国产试剂在 4 色以上试剂领域的空白。北京旷博作为国内医疗器械体外诊断细分行业流式单抗试剂的龙头企业，特别是与协和干细胞基因工程有限公司抗体部重组以后，90%以上的单抗原料为 HI 系列单抗，具有自主知识产权，是国内从原材料生产到流式单抗试剂研发规模最大、产品最全的企业，主要产品原料能自主生产，改变目前国产流式抗体原料 90%以上依赖进口的局面，防止国外“卡脖子”，促进高端流式诊断试剂国产化，生产的 HI 系列单抗原料还大量出口欧美国家的著名流式抗体试剂公司。

单位名称：合源生物科技（天津）有限公司

排名：4

对本项目的贡献：合源生物科技（天津）有限公司承担项目的科研技术成果转化、新药开发、临床研究开展与产业化等工作任务，与第一完成单位紧密合作，推动自主知识产权 CAR-T 技术的成果转化和临床应用进程，以满足恶性血液肿瘤患者的迫切临床需求，为项目提供如下支持：

（1）技术成果转化创新药团队与新药开发核心能力：公司根据国家药品监督管理局 I 类新药注册申报路径要求和临床应用产业化路径要求搭建专业化人才团队，覆盖细胞治疗药物工艺开发、分析方法与质量体系建设、医学与临床试验开展、生产基地建设、专利布局等核心能力需求。

（2）开展 CNCT19 细胞注射液注册临床试验，获得国家药品监督管理局“突破性治

	疗药物”认定：公司作为申办方，基于开发的先进的工艺流程、完善的临床试验方案设计及 GMP 治疗管理，创新药 CNCT19 细胞注射液于 2018 年获得国家药品监督管理局两项新药临床试验许可（IND），2020 年率先进入注册临床 II 期阶段，累计生产并治疗百余例患者，获得优异疗效与安全性数据，并获得国家药品监督管理局“突破性治疗药物”认定。目前，公司正高速高效高质推进注册临床试验进程，加速实现自主知识产权 CAR-T 产品的临床转化与临床应用进程。 （3）提供项目技术成果新药开发转化的资金需求：为匹配项目开发进度需求，公司组织融资数亿元，吸引推动医药大健康和中國创新药发展的国家级产业基金加持助力，
--	--