

罕见疾病药物开发中疾病自然史研究  
指导原则

(征求意见稿)

## 目录

一、背景 .....	1
二、疾病自然史研究定义 .....	2
三、疾病自然史研究的应用 .....	3
(一) 选择特定患者人群 .....	3
(二) 精准研究设计 .....	3
(三) 识别和开发生物标志物 .....	4
(四) 评估和建立临床结局评估工具 .....	4
(五) 作为外部对照数据 .....	5
(六) 其他应用场景 .....	7
四、疾病自然史研究模式 .....	7
(一) 回顾性研究与前瞻性研究 .....	7
(二) 横断面研究与纵向研究 .....	11
五、疾病自然史研究的实施 .....	13
(一) 及早规划和实施 .....	13
(二) 鼓励患者群体的参与 .....	13
(三) 数据采集 .....	14
(四) 受试者保护 .....	15
六、参考文献 .....	15

## 1 一、背景

2 疾病自然史是指在未做干预的情况下，疾病从发生到进  
3 展,直至稳定、痊愈或者恶化并导致个体死亡或永久性功能丧  
4 失的预后和转归全过程。对疾病自然史的深入研究和全面了  
5 解，是人类认识疾病，并对疾病进行诊断、治疗以及开展药  
6 物研发的基础。罕见疾病由于其发病率和患病率极低，临床  
7 医生对疾病的认知普遍不足，开展罕见疾病的疾病自然史研  
8 究存在诸多困难，因此，我国很多种类的罕见疾病缺乏可靠  
9 的疾病自然史研究数据。近年来，随着医药行业对罕见疾病  
10 治疗药物研发热情不断增加，对于罕见疾病的疾病自然史研  
11 究就显得尤为重要。在我国，虽然目前已建立一些罕见疾病  
12 患者注册/登记数据库，获得了部分罕见疾病的病史信息，但  
13 是由于现有罕见疾病患者注册数据库自身的局限性，提供的  
14 可用且可靠的疾病自然史信息十分有限。

15 为了鼓励罕见疾病药物研发，美国 FDA 于 2019 年发布  
16 了“Rare diseases : Natural History Studies for Drug  
17 Development”指南征求意见稿<sup>[1]</sup>，而我国目前尚无相关指导  
18 原则，为推动和规范我国罕见疾病的疾病自然史研究，特制  
19 订本指导原则。本指导原则旨在结合我国罕见疾病研究现状，  
20 提出符合我国国情的罕见疾病药物开发中疾病自然史研究  
21 的考虑要点。

22 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知；随

23 着科学试验的进展，相关内容将不断完善与更新。应用本指  
24 导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（good  
25 clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会  
26 （International Council for Harmonisation of Technical  
27 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他  
28 国内外已发布的相关指导原则。

## 29 **二、疾病自然史研究定义**

30 疾病自然史研究是指预先设计、旨在增加对疾病了解  
31 （包括疾病发展和转归）的观察性研究。其目的是识别人口  
32 统计学、遗传、环境和其他变量（例如，治疗方式、用药等）  
33 与疾病的发展和结局的关系。疾病自然史研究中，患者可能  
34 会接受当前的标准治疗和/或紧急救治等，由于上述干预措施  
35 可能改变患者的一些临床表现甚至影响疾病进程，因此，上  
36 述治疗情况也应作为研究要素纳入研究内容中。

37 疾病自然史研究强调预先的计划性，需要定期针对性地  
38 收集患者疾病过程的相关数据，可以系统地提供疾病发展和  
39 转归过程中的重要信息。

40 疾病注册登记系统是获得疾病自然史研究数据的常用  
41 平台，但两者并不完全等同，良好设计的疾病自然史研究可  
42 以通过可靠的疾病注册登记系统予以有效实施，反之，良好  
43 实施的疾病自然史研究也有助于提升注册登记系统平台数  
44 据的稳健性。

### 45 三、疾病自然史研究的应用

46 疾病自然史研究在医疗实践中广泛应用，并为制定和优  
47 化临床诊疗方案等提供重要依据。在药物研发方面，疾病自  
48 然史研究有助于全面和深入理解疾病发展的全过程，精准识  
49 别疾病发展中敏感且重要的变化因素，在新药研发各个阶段  
50 和环节发挥重要作用。

#### 51 (一) 选择特定患者人群

52 对于同一疾病诊断的罕见疾病，可能具有显著的基因型  
53 和/或表型异质性。例如，不同表型可表现为不同系统的器官  
54 受累，或具有不同的严重程度或恶化速度。疾病自然史研究  
55 通过在广泛的患者群体中采集数据，可以帮助发现一些具有  
56 临床意义的特定事件或可检测的实验室检查指标（包括影像  
57 学等）的变化，获得对疾病不同基因型和表型的深入认识，  
58 因此，精巧设计的疾病自然史研究可有助于精准定位特定的  
59 治疗潜在获益人群，同时，可以按照疾病进展，恶化程度以  
60 及最终预后导致临床治疗需求的紧迫性，规划研究人群的优  
61 先级，制定科学合理的整体研发策略。

#### 62 (二) 精准研究设计

63 在确定潜在获益患者人群的基础上，进一步确定其症状、  
64 体征以及实验室检查（包括影像学等）的变化情况，了解其  
65 进展模式（受累器官、受累数量和程度分级等），上述信息  
66 可作为重要依据指导入选标准、干预阶段、试验持续时间、

67 研究终点和选定数据采集时间点的合理选择。

68 同时，通过发现一些提示疾病进展的重要预测因素，作  
69 为探索治疗反应的预测因子，用于提高早期有效性评价和剂  
70 量选择的敏感性。

### 71 (三) 识别和开发生物标志物

72 生物标志物通常是指能被客观测量和评价，反映生理或  
73 病理过程，以及对暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指  
74 标<sup>[2]</sup>。

75 疾病自然史研究有助于识别或指导开发生物标志物，用  
76 于药物开发过程的疾病诊断、预测病程、预测治疗反应，或  
77 有助于指导患者的用药选择和药物剂量选择。此外，通过疾  
78 病自然史研究而发现的一些生物标志物，在经验证后，还可  
79 能作为临床试验中的终点或替代终点。

### 80 (四) 评估和建立临床结局评估工具

81 临床结局评估 (Clinical outcome assessment, COA) 是  
82 描述或反映个体感受、功能、或生存状况的重要工具。临床  
83 结局评估可在试验期间用于评估药物的临床获益。通常，临  
84 床结局评估包括以下四种类型：

- 85 ● 医生报告结局
- 86 ● 观察者报告结局 (例如，由照护者报告的临床结局)
- 87 ● 患者报告结局
- 88 ● 功能测试结局 (例如，记忆测试或行动能力测试)

89 疾病自然史研究有助于开发新的临床疗效评估工具，或  
90 评价现有评估工具的准确性。

### 91 (五) 作为外部对照数据

92 为确证药物用于特定患者人群的获益大于风险，开展充  
93 分良好设计并实施的随机对照临床试验仍然是金标准。然而  
94 罕见疾病药物研发的难点之一在于受试者少，难以开展大样  
95 本量的对照研究；此外，对于一些尚无有效治疗手段的罕见  
96 疾病，临床试验过程中，希望受试者有更多接受潜在有效治  
97 疗的机会，开展与安慰剂对照的研究可行性较低。因此，在  
98 罕见疾病药物研发中，疾病自然史研究数据可作为外部对照  
99 数据用于评价药物的疗效。

100 外部对照数据可分为以下两种类型：

101 (1) 非平行的外部对照，也称为历史对照。非平行的  
102 外部对照数据可以从既往临床试验的对照药物组（如安慰剂  
103 组）或自然史研究获得。

104 (2) 平行外部对照设计，即与临床试验组同时收集的  
105 受试者数据。

106 在一些情况下，历史对照可能作为一种外部对照数据使  
107 用；在某些情形下，历史对照中的患者可以进入到药物临床  
108 研究，这类患者的数据可以作为自身对照的部分，提供更为  
109 可靠和稳健的信息。但是，由于历史对照可能存在无法控制  
110 的偏倚，从而限制了其作为外部对照数据证明试验药物疗效

111 的可靠性。然而，在病程可预测的一些情况下，疾病自然史  
112 研究可以描绘疾病发生发展过程特征（如晚期肿瘤在未经干  
113 预的情况下不会自发缩小），从而为研究设计中的基线数据  
114 或疾病随时间恶化的相关数据提供依据。此外，在有些情况  
115 下，疾病自然史研究结果可提供未经治疗的疾病发生发展数  
116 据，也可作为外部对照用以证明试验药物的疗效。

117 如拟采用外部对照用于评价药物有效性时，应充分考虑：  
118 治疗带来获益的改善程度是否显著超过潜在偏倚和已知的  
119 进展变异；有效性评估可以客观测量，不受患者或研究者的  
120 主观因素影响，或受到受试者选择的影响；治疗与有效性之  
121 间存在较强的时间相关性；非临床研究结果明确试验药物的  
122 药效学机制。如符合上述条件可用于作为研究的外部对照时，  
123 还应关注外部对照组与试验组是否具备影响预后判断的关  
124 键要素的可比性，包括疾病严重程度、疾病持续时间、既往  
125 治疗和其他任何可能影响结局和结局发生时间的因素。

126 由于缺乏随机和未能充分识别基线差异可能导致对预  
127 后的影响，选择偏倚是使用外部对照时需要重点关注的问题。  
128 选择偏倚可能包括（但不限于）以下方面：患者关键特征未  
129 被评估，或因评估方法的演变，导致评估结果缺少可比性（如  
130 疾病定义、诊断技术和安全性监测方法已经发生显著改变）；  
131 治疗标准可能发生了变化；数据收集间隔和质量可能缺乏一  
132 致性。如果对照组结局的评估方法不明确或不可靠，其数据



133 可能不适用于支持药物的开发以及支持监管机构决策。

134 当使用疾病自然史研究作为外部对照研究时，其试验设  
135 计可参考真实世界研究的相关指导原则<sup>[3, 4]</sup>。

## 136 (六) 其他应用场景

137 计划、组织和实施疾病自然史研究的作用远不止用于药  
138 物开发。通过规范的研究执行，疾病自然史研究还可以有助  
139 于提高医护团队对疾病的认知；帮助医护人员或药物研发人  
140 员与患者间建立良好沟通，辅助罕见疾病的诊断和加快新药  
141 临床试验入组；促进患者对当前诊疗标准和临床实践的理解，  
142 促进医护人员或药物研发人员了解患者需求，并不断改善和  
143 提高临床管理能力。

144 此外，疾病自然史研究还可提供人口统计学数据、疾病  
145 患病率数据等流行病学数据、疾病特征信息，辅助监测疾病  
146 进展，以及量化疾病的负担（包括直接医疗花费和/或间接社  
147 会经济成本），为药物开发成功后，纳入医疗保障体系提供  
148 衡量依据，以提高较广大患者对创新药可及性。

## 149 四、疾病自然史研究模式

### 150 (一) 回顾性研究与前瞻性研究

#### 151 1、回顾性研究

152 回顾性研究是以现在为结果,回溯过去的研究方法。在回  
153 顾性研究中，对患者的疾病评估已经完成，通常可以作为收  
154 集疾病自然史信息的第一步。

155 回顾性研究一般是通过回顾现有的医疗记录，比如由医  
156 护人员提供的患者信息表（如电子病历系统，医保数据库，  
157 患者登记系统等）。虽然这些数据并非基于疾病自然史研究  
158 的需求而设计，但仍有助于了解疾病信息。

159 回顾性研究可通过已发表的科学文献、疾病诊疗专家的意见和经验，以及其他来源的信息获取疾病信息，也可以直接从患者处收集数据。

162 需注意的是，回顾性疾病自然史研究可能会受到以下因素的影响，从而限制其效用，包括：

164 ● 评估方法随时间变更，而导致历史数据与当前患者  
165 结果间缺乏可比性；

166 ● 诊断标准随时间变化，或诊断水平随医疗技术发展  
167 而不断提高、更加精准，导致回顾性研究中被诊断的患者与  
168 当前临床实践中所诊断的患者存在差异；

169 ● 记录中未收集/记录所需的数据；

170 ● 在不同时间点收集或采用不同路径收集数据，所记录的数据可能会因为评估方法或数据质量不同，以及观察指标本身发生了变化而与当前患者接受治疗的情况缺乏可比性；

174 ● 医学术语可能会随着时间的推移而改变，或者不同  
175 医疗机构间所使用的术语缺乏一致性，需要通过一些方法来  
176 桥接不同术语以减少不一致；

177 ● 特定医疗机构提供的历史数据可能存在患者选择或  
178 就诊偏倚（例如，疾病自然史研究中仅包括疾病严重程度最  
179 重的患者）；

180 ● 患者的病历或历史病程信息可能不足以识别和了解  
181 疾病的发生发展；

182 ● 如果使用某一数据库的现有患者数据，在数据库中  
183 登记时间最长的患者信息可能会被过度使用，而那些刚刚被  
184 记录的患者数据可能未被捕捉，即存在病程选择偏倚<sup>[5]</sup>；

185 ● 医学文献中发表的疾病自然史研究可能会侧重于罕  
186 见疾病中的某一类人群，如疾病程度更严重或治疗结局更成  
187 功的患者情况，因此文献研究通常不能表征疾病的全部特征，  
188 从而不能充分替代疾病自然史研究；如将医学文献发表的疾  
189 病自然史研究数据作为药物研发的参考信息，需要充分评估  
190 其质量及潜在偏倚；

191 ● 回顾性疾病自然史研究可能因患者入选标准，或研  
192 究遴选的开始日期和截止日期而产生偏倚。

193 上述因素均可能导致疾病信息收集不完整，并可能影响  
194 所获得的信息的代表性和可靠性。

195 虽然回顾性研究存在局限性，但是由于所回顾的数据已  
196 经被采集，因此回顾性研究的实施和推进可能更快。在我国  
197 对大多数罕见疾病缺乏充分认知的情况下，回顾性研究有利  
198 于用更短的时间弥补当前对于罕见疾病认识的不足。此外，

199 回顾性研究还有助于确定哪些缺失的信息可能需要通过后  
200 续前瞻性研究进行收集、分析和弥补。

## 201       **2、前瞻性研究**

202       前瞻性临床研究是研究者根据明确的研究目的，设计周  
203 密的研究方案，纳入合理的观察指标，并前瞻性地详细记录  
204 临床观测数据，通过归纳、统计、分析，最终得出结论的临  
205 床研究类型。

206       在前瞻性研究中，对患者评估是基于预先的研究方案设  
207 计。方案设计决定了收集数据的标准。前瞻性研究可解决回  
208 顾性研究的诸多局限，如：

209       ●描述医疗情况和治疗方式时，使用标准、一致、最新  
210 的定义。收集这些数据时，将采用统一的医学语言，通常事  
211 先在研究方案中明确。

212       ●制定持续、有计划的医学随访时间表，包括诊室随访  
213 和远程随访等。

214       ●明确标准操作规程或统一的评估标准，以及尽量采用  
215 最新的诊断标准，或及时跟进诊疗现状的变化，确保信息收  
216 集的一致性（例如，使用相同的临床结局评价方法、具备可  
217 比性的指标）。

218       ●收集可能与疾病发生发展有关的数据，以及患者的伴  
219 随治疗信息。

220       前瞻性疾病自然史研究的不足之处主要在于通常需要

221 更长的研究时间和研究准备时间，为了缓解这类挑战，建议  
222 利用真实世界证据和/或最大限度地使用结构化的电子病历  
223 系统数据，并鼓励工业界、学术界和患者组织的合作，如果  
224 可能，以对负担最小的患者带来最大价值的方式生成疾病自  
225 然史数据。

## 226 (二) 横断面研究与纵向研究

### 227 1、横断面研究

228 横断面研究是对特定时间点和特定范围内人群疾病或  
229 健康状况和有关因素的分布状况的资料收集、描述和分析的  
230 一种研究。

231 横断面研究对罕见疾病药物研发的价值主要体现在以  
232 下方面：

233 ●可以根据同一时间所测定的、处于不同疾病进展阶段  
234 的患者情况，从而推测疾病进展的一般过程。

235 ●可以描述当疾病快速进展时，治疗可能带来的即刻疗  
236 效情况。

237 在横断面研究中，患者数据来自于特定的、有限的时间  
238 段。横断面研究为研究现有患者群体情况提供了一种快速有  
239 效的方法，但在有限时间内、特异性收集的数据可能无法充  
240 分表征疾病的发展过程。例如，一些快速进展的疾病亚型，  
241 可能会因为病程偏倚，而无法对其发生发展特点进行充分表  
242 征。

243 虽然横断面研究的数据可能不太适合作为临床试验中  
244 的外部对照，但是所采集的数据可用于指导后续研究设计。

## 245 **2、纵向研究**

246 纵向研究是将某一特定人群按是否暴露于某种因素或  
247 依据暴露程度分为不同的亚组，追踪观察两组或多组人群疾  
248 病结局的情况，比较各组之间结局发生率的差异，从而判定  
249 影响因素与结局之间有无因果关联及关联强度的一种观察  
250 性研究方法。

251 与在特定时间段收集数据的横断面研究不同，纵向研究  
252 在数个时间点收集队列中所有患者的数据。相较横断面研究，  
253 队列疾病自然史研究通常可提供更丰富、更全面的与疾病发  
254 生和进展以及转归相关的信息，是一种更有价值的疾病自然  
255 史研究。纵向研究可以提供患者在未经治疗的情况下，疾病  
256 相关指标随时间的变化；此外，纵向研究可以更好描绘或区  
257 分疾病表型和亚组的多样性，也有助于识别罕见疾病的预后  
258 因素。

259 纵向研究的主要局限性在于与横断面研究相比，通常需  
260 要更长的研究时间，和更集中、更丰富的资源；另外，纵向  
261 研究也需要考虑患者无法获益从而依从性差/患者脱落所可  
262 能导致造成的数据缺失的情况。

263

264 上述几种研究各自存在有局限性和实施上的挑战，出于

265 实效性考虑，可以考虑整合不同来源数据，如将可比的横断  
266 面研究数据加入已存在的纵向研究数据，或将回顾性研究数  
267 据整合入前瞻性研究。

## 268 **五、疾病自然史研究的实施**

### 269 **（一）及早规划和实施**

270 疾病自然史研究的起点是收集、组织和分析所有当前可  
271 用数据；应及早规划和实施疾病自然史研究。

272 疾病自然史研究可以由药物研发企业发起，也可以由研  
273 究者或者患者组织等发起。对于一些罕见疾病，早期开始疾  
274 病自然史研究（甚至在试验性治疗药物被开发前即开始），  
275 将有助于通过更长时间、在更广泛患者群体中采集数据，获  
276 得对疾病更深入的认识。

277 不应该为了等待疾病自然史研究的结果而延缓药物开发，  
278 因为疾病自然史研究经常面临一系列未知因素的影响。但仍  
279 需重视疾病自然史对于罕见疾病药物开发的重要价值；来自  
280 疾病自然史研究的数据可作为药物注册研究的良好补充。

### 281 **（二）鼓励患者群体的参与**

282 在疾病自然史研究的实施过程中，鼓励寻求特定疾病患  
283 者组织的协助，鼓励患者群体的参与。患者持续参与研究可  
284 确保随访数据的稳健性，并可以提供来自患者视角的观点  
285 （例如，如何减少患者和家庭的负担、提升研究可接受性等）。  
286 此外，对退出研究或选择不完全参与的受试者进行访谈，也

287 将有助于减少数据缺失，提高研究质量。得益于独特视角，  
288 患者的参与还有助于研究的设计和<sup>[6]</sup>执行。

### 289 (三) 数据采集

290 对于罕见疾病，寻找患者加入疾病自然史研究可能存在  
291 一定挑战，因此通常需要多地区、多研究中心的参与。鼓励  
292 在多地区多人群中开展疾病自然史研究，特别是对于计划开  
293 展国际多中心研究的药物，通过对多地区人群的疾病自然史  
294 研究，将有助于评估不同地区间潜在差异的影响。在启动多  
295 中心研究时，鼓励采取措施加强各研究中心之间的一致性。

296 疾病自然史研究数据可以通过不同方式获取收集，包括  
297 一些新兴的数据采集方式，如用于采集 COAs 的数字监测设  
298 备（可与其他数据采集方法结合使用）。数据可以来自于医  
299 生或医疗机构，也可以采集自患者本人或其家庭。

300 提升便利性可以促进患者参与研究。应在研究中关注参  
301 与者的便利性，尽量减少额外负担。因此对于地理位置分散、  
302 偏远以及存在其他不便利因素（如疾病晚期的患者）的患者，  
303 可以考虑运用远程方式采集样本、收集数据和/或医疗判断来  
304 提升罕见疾病自然史研究中患者人群的代表性和多样  
305 性。

306 当需要采集实验室检测数据时，每个实验室均应具有相  
307 应的检测资质。为了降低变异性，不同实验室间应进行一致  
308 性比较，也可以考虑设置独立的中心实验室分析样本。



#### 309 (四) 受试者保护

310 疾病自然史研究应该有相应措施充分保护患者隐私并确  
311 保数据的保密性。对于数据的应用目的、使用范围、使用数  
312 据的相关方、受试者权利等，应向受试者予以充分告知并获  
313 得授权； 研究方案应获得伦理批准和患者知情同意，相应数  
314 据的收集与使用应符合相关法律法规的要求。

#### 315 316 六、参考文献

317 [1]. US. Food and Drug Administration.Rare diseases: Natural  
318 History Studies for Drug Development (Draft Guidance for  
319 Industry).

320 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidanc  
321 e-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-develop  
322 ment.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development)

323 [2]. Biomarkers Definitions Working Group. Bethesda,  
324 Md.Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions  
325 and conceptual framework. Clinical Pharmacology and  
326 Therapeutics, 2001,69: 89-95.

327 [3]. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证  
328 据的真实世界数据指导原则（试行）》的通告（2021年第  
329 27号）。

330 <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437e>

331 d54e7b838a7e86f4ac21c539.

332 [4]. 关于《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（征  
333 求意见稿）》公开征求意见的通知.

334 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ea778658](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ea778658adc3d1ae3ffe3f1cc0522e5e)  
335 [adc3d1ae3ffe3f1cc0522e5e](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ea778658adc3d1ae3ffe3f1cc0522e5e).

336 [5]. Delgado-Rodriguez M and Llorca J, 2004, Bias, J  
337 Epidemiol Community Health 58(8):635 - 641.

338 [6]. 关于公开征求《组织患者参与药物研发的一般考虑指  
339 导原则（征求意见稿）》意见的通知.

340 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2981a587](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2981a587ba89aa3368130ac1565fb04f)  
341 [ba89aa3368130ac1565fb04f](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2981a587ba89aa3368130ac1565fb04f).