

罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则
（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2023年9月

目 录

一、概述.....	1
二、一般考虑.....	3
三、临床试验设计要点.....	3
1. 受试者.....	3
2. 研究设计.....	5
3. 给药方案.....	7
4. 有效性评价.....	7
5. 安全性评价.....	9
6. 统计假设.....	10
7. 免疫原性研究.....	10
8. 药代动力学研究和药效学研究.....	10
9. 合并用药.....	11
四、风险管理.....	11
1. 基因治疗产品治疗罕见病风险管理的总体考虑 ...	11
2. 在儿童中开展罕见病基因治疗风险的考虑	13
3. 从临床试验设计角度考虑	14
参考文献.....	15

1 罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则

2 一、概述

3 罕见病一般指罕见的疾病、稀有的疾病，是相对于常见
4 病、多发病而言，是一大类散落在各个疾病系统的不同疾病
5 的总称。目前全球无统一的罕见病定义，世界各国罕见病定
6 义的表述方式通常为发病率或患病率或患病人数。《中国罕
7 见病定义研究报告 2021》将罕见病定义为“新生儿发病率低
8 于 1/10 000，患病率低于 1/10 000，患病人数低于 14 万的疾
9 病；符合其中一项的疾病，即为罕见病”。2018 年 5 月，中
10 国国家卫健委等五部委联合发布《第一批罕见病目录》，共收
11 录 121 种(类)罕见病。截止 2023 年 8 月，在中国国家罕见病
12 注册系统已注册疾病 175 种/类。美国《孤儿药法案》中将罕
13 见病定义为在美国影响少于 20 万人的疾病。加拿大卫生部
14 将罕见病定义为危及生命、严重衰弱或严重慢性疾病，且只
15 影响到非常少的患者（通常低于每 10,000 人中 5 人）。

16 大约 80%的罕见病由单基因缺陷导致，基因治疗是治疗
17 罕见病的重要手段之一。

18 基因治疗产品是指通过修饰或操纵基因的表达或改变
19 活细胞的生物学特性，从而达到治疗目的的产品，主要作用
20 机制有正常基因替换致病基因、使不能正常工作的基因失活
21 或者引入新的或修饰的基因等方式。基因治疗产品包括质粒
22 DNA、RNA、基因改造的病毒、细菌或细胞以及基于基因编

23 辑技术的产品等。使用基因治疗产品用于罕见病治疗主要考
24 虑针对其病因治疗，以期达到永久或半永久治疗疾病的目的。
25 目前国内在研的基因治疗产品多集中于神经系统疾病、代谢
26 性疾病、血液疾病、眼部疾病等领域。

27 本指导原则将结合罕见病特征、基因治疗产品特征，对
28 罕见病基因治疗产品的临床研发提出建议，为罕见病基因治
29 疗产品开展临床试验提供参考。

30 此外，有关临床试验的共性规定与要求，申请人还应参
31 照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、国际人用药品注
32 册技术协调会(ICH)等既往国内外发布的相关指导原则。对
33 于一般药物临床试验需要遵从的原则以及与其他指导原则
34 重复的内容在本指导原则中不再赘述。

35 本指导原则中的观点仅代表当前对基因治疗产品治疗
36 罕见病临床试验的一般性认识，不能涵盖在新药研发中遇到
37 的所有情况。随着医学科学和临床试验的进展，本指导原则
38 的相关内容将不断完善与更新。在研发过程中可按照具体问
39 题具体分析的原则，根据非临床研究得到的数据和既往相关
40 品种的研究结果，科学设计临床试验，及时完善试验设计和
41 风险控制方案。开始基因治疗产品治疗罕见病的临床试验之
42 前，建议申请人与药审中心沟通临床研发计划和临床试验方
43 案。本指导原则旨在提出基因治疗产品针对罕见病治疗的临
44 床试验中普遍适用的技术指导。对于未能覆盖的问题，鼓励

45 申请人积极与监管机构进行沟通交流。

46 **二、一般考虑**

47 针对拟申请适应症开展临床调研和罕见病疾病自然史
48 研究是不可或缺的。通过研究了解该罕见病的发病率/患病率、
49 诊断方法及其准确率、疾病症状/特征、主要发病人群以及治
50 疗现状、疾病预后等，获得相对充分的疾病临床数据。罕见
51 病临床现状可通过疾病自然史研究、患者登记平台、临床工
52 作人员调研等方式获得。

53 尽可能在研发早期确认相关生物标志物，并充分利用目
54 标适应症已公开的罕见病（或相关疾病）的研究结果。一些
55 生物标志物或临床终点与罕见病的病理生理学密切相关，例
56 如关键生物合成途径中缺失的代谢产物，在这种情况下，生
57 物标志物的变化可用于指导剂量选择，有时可提示基因治疗
58 产品的活性。

59 **三、临床试验设计要点**

60 在用于治疗罕见病的基因治疗产品的临床研发过程中，
61 建议考虑下列关键因素：

62 **1. 受试者**

63 罕见病临床试验的受试人群的选择应基于已有的非临
64 床和临床数据，选择合适的研究人群。申请人应考虑拟入选
65 的受试人群是否适合证明产品的有效性与安全性。临床试验
66 入选疾病不同严重程度的受试者时需要综合考虑患者的获

67 益风险比和入选该疾病严重程度的患者是否有利于发现产
68 品的不良反应。重度或晚期罕见病受试者其罕见病本身的临
69 床表现可能与基因治疗产品导致的不良反应相混淆。处于疾
70 病更早期的受试者可能从治疗中获益更多，但是疾病更晚期
71 的受试者的临床需求更强烈。申请人可根据基因治疗产品自
72 身特点选择合适的人群，并建议在产品研发早期首先选择更
73 优获益风险比的人群开展临床试验。

74 基因治疗产品可能产生永久性非预期效应，对健康人群
75 存在长期潜在的风险。另外，基因治疗产品给药可能需要通
76 过侵入性操作把产品递送到人体特定位置，例如：视网膜下
77 腔注射、颅内给药、鞘内注射等，操作过程中可能引起不良
78 反应。特别是将产品递送到像中枢神经系统等相对敏感的位
79 点时，由于采用侵入性操作将对整体的治疗带来更大的风险，
80 因此罕见病基因治疗产品临床试验，通常不纳入健康受试者。

81 一般情况下开展临床试验首先选择成人受试者，但是大
82 多数罕见病在较小年龄段即确诊，因此儿童入组罕见病基因
83 治疗产品临床试验时需考虑伦理和监管等因素。申请人如计
84 划首先在儿童受试者中开展首次人体试验，应明确立题依据，
85 充分评估安全性风险。

86 针对基因缺陷引起的罕见病，申请人应对受试者进行相
87 关基因检测，有助于入组准确的受试人群。同一基因内的基
88 因缺失或不同位点的功能性突变都能够导致疾病，基因治疗

89 产品在治疗不同基因表型的患者时可能显示不同的安全性
90 和有效性。因此早期了解这一情况有助于设计临床试验。如
91 果缺乏有效的基因诊断方法，则可能需要在研发早期开发伴
92 随诊断方法。

93 与基因治疗产品的任何组分相关的预存抗体都可能对
94 患者的安全性产生潜在风险，并影响产品的有效性。经基因
95 治疗产品治疗后产生的抗药抗体可能会影响再次给药。需要
96 考虑开发预存抗体和抗药抗体的伴随诊断方法。

97 2. 研究设计

98 基因治疗产品治疗罕见病的临床试验中，由于罕见病病
99 例数少，符合入组标准的患者数量有限，可能无法在各期临
100 床试验中分别纳入不同的受试者。因此，建议在整个临床试
101 验阶段充分收集每例受试者的相关数据，包括不良事件、疗
102 效结局、生物标志物等。这些数据可能对后续研究的设计，
103 例如研究人群和终点的选择，具有重要意义。研究设计需要
104 考虑下列因素：

105 （1）通常认为随机对照试验是确定有效性和安全性的
106 标准设计。鼓励在基因治疗产品治疗罕见病的临床试验研发
107 早期即采用随机对照设计。

108 （2）如果可行，推荐使用安慰剂对照，以便更好地分析
109 安全性和有效性数据。如果设有多个剂量组，考虑在每个剂
110 量组中随机分配部分受试者接受安慰剂。

111 (3) 为了更好分析基因治疗产品的临床试验数据在罕
112 见病不同分期或严重程度患者中的区别, 申请人可考虑基于
113 疾病分期、严重程度进行分层随机化。

114 (4) 一些有基因靶向或特定基因缺陷导致的罕见病, 例
115 如遗传性皮肤病等, 可考虑采用受试者自身对照设计。这种
116 设计避免了受试者间对照时可能存在的受试者间变异性问
117 题。如果基因治疗产品发挥的是局部治疗效果, 采用自身对
118 照可能更为合适。

119 (5) 如果难以开展随机对照试验, 可考虑采用历史对照
120 的单臂试验。在这种情况下, 了解罕见病的疾病自然史至关
121 重要。疾病自然史数据可以为合理设置历史对照提供依据,
122 但前提是历史对照人群和受试人群在人口统计学、伴随治疗、
123 疾病状态及其他相关因素方面应尽量一致。在无法开展随机
124 对照试验但已获得充分的疾病自然史数据的情况下, 申请人
125 可考虑基于现有治疗的罕见病的临床数据(如有)设定疗效
126 目标值或临床终点。如不能提供充分的疾病自然史数据, 也
127 可考虑增设导入期。

128 (6) 当受试者数量少, 受试者之间的临床分期、生理状
129 态差异较大时, 考虑采用可充分利用有限受试者数据的试验
130 设计和统计学方法。例如: 临床试验采用一个不可能在疾病
131 自然发展过程中出现的临床结局作为临床终点, 有助于减少
132 样本量。

133 (7) 临床方案应采取措施尽可能减少偏倚，例如设置盲
134 法对照。

135 3. 给药方案

136 设计罕见病临床试验时可通过所有可用的信息来源（例
137 如：非临床研究数据、已公开的研究结果、类似产品的经验、
138 相关患者人群的经验）为基因治疗产品的剂量选择、给药间
139 隔等提供依据。

140 充分利用非临床研究数据（疾病动物模型和体外研究），
141 某些情况下，评估非临床研究数据可能是预估人体起始有效
142 剂量的唯一方法。可根据体外酶动力学研究及其他相关模型
143 获得额外的信息以指导剂量选择。

144 对于在患有严重或危及生命的罕见病受试者中进行的
145 早期临床试验，理想情况下，起始剂量选择潜在的有效剂量，
146 之后再通过探索确定最佳治疗剂量。

147 如果基因治疗产品单次给药的基因表达或疗效随时间
148 降低，可考虑重复给药。重复给药后可能出现免疫应答增强，
149 在这种情况下，需要通过研究基因治疗产品的免疫原性与临
150 床表现（例如：有效性下降、安全性风险升高）的关系，以
151 明确重复给药的获益风险。

152 4. 有效性评价

153 通过临床试验评价基因治疗产品有效性应符合药物研
154 发的一般原则。某些情况下，评价基因治疗产品临床获益时，

155 需要在上市前和上市后额外考虑基因治疗产品的一些自身
156 特点，例如：基因治疗产品表达的蛋白生物活性可能不同于
157 传统意义的酶替代疗法的生物活性。

158 多种罕见病尚无明确的特异性疗效终点。选择终点时可
159 考虑下列因素：

160 （1）申请人在产品研发开始时尽可能充分地了解罕见
161 病的病理生理学和疾病自然史，这将有助于确定主要疗效终
162 点，也可有助于选择具有临床意义的潜在替代终点。

163 （2）如拟采用替代终点申请上市，申请人应提供充分的
164 数据，以支持替代终点与临床获益的相关性。

165 （3）申请人应确定对罕见病患者有意义且因为接受基
166 因治疗产品而出现的疾病缓解。

167 （4）通过对受试者开展持续的临床评价与监测，了解受
168 试者接受治疗前后的症状和体征的变化。

169 （5）鼓励患者参与研发。患者的意见在药物研发的所有
170 阶段都能体现其重要意义和价值。在罕见病基因治疗产品研
171 发立题、整体研发计划、临床试验开始前、临床试验实施中
172 以及完成临床试验后等各个阶段，都能够纳入患者来全程参
173 与。患者体验数据可提供基因治疗产品临床获益相关的其他
174 重要信息。在罕见病药物研发中，鼓励应用患者报告结局
175 （patient-reported outcome, PRO）以反映药物对罕见病患者生
176 活质量、体验的改善和其临床价值，并将 PRO 作为对主要终

177 点的重要支持性数据。鼓励开发 PRO 量表，并进行方法学验
178 证，也可考虑将 PRO 开发为主要终点之一或关键次要终点。

179 5. 安全性评价

180 罕见病基因治疗产品临床试验安全性评价的内容和时
181 间点应基于对患者的疾病、基因治疗产品的了解，包括给药
182 频率、非临床研究以及 CMC 信息，以及拟定产品或相关产
183 品的既往人体经验（如适用）。

184 基因治疗产品可接受的毒性或不良反应的严重程度，需
185 要基于罕见病的严重程度和预期获益风险进行判断，申请人
186 应在研究方案中明确探索方法。

187 基因治疗产品给药后在人体内通常会长期存在，引起人
188 体的永久或长期的变化达到治疗效果，但同时也伴随着长期
189 的安全性风险，例如：基因表达失控影响人体正常生理功能
190 与代谢，基因整合可能让邻近的基因激活或者失活，产生良
191 性或者恶性肿瘤等。因此，为了评估安全性需要对受试者进
192 行长期的观察。长期随访观察的考虑要素包括基因组整合活
193 性、长期表达、非预期的生物分布、免疫原性、基因治疗产
194 品对生殖的潜在影响、脱落与传播、受试者造血、免疫、神
195 经与肿瘤相关的严重不良反应等。可根据产品特征和疾病信
196 息制定长期随访计划。有关长期随访的临床试验技术评价具
197 体内容要求建议参考相关指导原则。

198 对于整合到基因组中的基因治疗产品，建议在技术可行

199 的情况下进行插入位点、克隆增生等的监测，例如：当用整
200 合载体转导造血干细胞时，需要进行这种类型的监测。

201 **6. 统计假设**

202 原则上，罕见病药物的关键研究设计的样本量需要根据
203 统计学相关原则，基于对于主要终点的统计假设而确定。

204 **7. 免疫原性研究**

205 针对基因治疗产品一种或多种组分（例如：载体、目的
206 蛋白）的先天性或获得性免疫应答可能影响产品的安全性和
207 有效性。早期开发检测方法以检测预存抗体和抗药抗体，有
208 利于入组准确人群，并了解抗体的产生与安全性和有效性的
209 相关性，对产品研发至关重要。建议在整个临床试验期间监
210 测抗体的产生。

211 **8. 药代动力学研究和药效学研究**

212 确定基因治疗产品的持久性及其活性的持续时间，也是
213 基因治疗产品临床试验评价的重要内容。通过寻找在生物体
214 液或组织细胞中载体或病毒存在的证据来评估产品的持久
215 性，通过寻找生理效应（例如：目的蛋白表达、生物标志物
216 的变化）来评估活性。这些评估的样本可以来源于给药部位
217 或预期表达部位，也可以是病毒排出的生物组织，例如：尿
218 液、泪液等。

219 建议关注临床样本采集方式、样本采集频率和监测周期
220 的持续时间。探索药效学指标与有效性终点的关系，从而更

221 好的指导基因治疗产品研发。

222 **9. 合并用药**

223 临床试验受试者可能会继续使用在研究开始前就已经
224 使用的药物用以治疗合并疾病或者罕见病本身，如停药可能
225 造成重大风险。如果合并药物不会影响基因治疗产品安全性和
226 有效性的判定，则可继续使用已上市药物。合并用药的剂
227 量建议在特定时间段内规律使用（例如直至主要疗效判定的
228 这段时间），且在临床方案中予以说明。

229 **四、风险管理**

230 基因治疗产品治疗罕见病的风险管理应贯穿产品的全
231 生命周期，结合基因治疗产品作用机制、给药途径、非临床
232 安全性信息和同类产品已知安全性信息，制定详细的风险管
233 理措施并严格执行。

234 **1. 基因治疗产品治疗罕见病风险管理的总体考虑**

235 基于疾病自然史的研究结果在临床试验中制定疾病特
236 异性的风险控制措施，当研究有新发现时及时优化风险控制
237 措施。

238 罕见病基因治疗产品的临床试验应选择在对适应症有
239 较为丰富诊疗经验的研究中心开展，尤其是当临床试验中纳
240 入了高风险人群，例如纳入快速进展且危及生命的罕见病患
241 者。

242 基因治疗产品本身及其表达的蛋白质有可能诱发局部

243 或全身免疫应答（包括先天性免疫应答和/或获得性免疫应
244 答），这种免疫应答可导致炎症、体内基因表达显著减少甚至
245 消失、转导细胞破坏，从而产生不良反应，例如：自身免疫
246 性疾病、肝毒性等。申请人利用药品研发早期开发的检测方
247 法，对受试者免疫反应进行监测。对于研究中发生不良事件
248 的受试者，应尽量收集该事件发生时及恢复时的血液标本以
249 评估该事件与免疫反应的可能相关性。受试者预存抗体对基
250 因治疗产品安全性可能产生潜在影响，入组时可对受试者载
251 体抗体进行检测。为减轻免疫反应对基因治疗产品安全性与
252 有效性的影响，在临床试验中如需使用糖皮质激素，应密切
253 监测受试者激素使用过程中的不良反应。

254 基因治疗载体可能存在靶器官毒性，例如部分腺相关病
255 毒（Adeno-associated virus, AAV）载体型别存在肝毒性，建
256 议申请人根据产品非临床研究与同类产品临床研究经验确
257 定载体的毒性靶器官与主要毒性靶器官、不良反应类型与病
258 理特点，以便在临床试验过程中针对特定器官制定风险控制
259 措施，申请人可通过限定入排标准不纳入可能产生靶器官毒
260 性的高风险人群，并在临床试验过程中密切监测该器官功能，
261 必要时采取针对性治疗措施以控制风险。

262 建议在基因治疗产品研发早期即探索病毒排出特征，以
263 评估向环境和周围人群传播的风险并制定防控措施。

264 基因治疗产品给药后在人体内通常会长期存在，伴随着

265 长期的安全性风险，根据长期随访获得的安全性信息及时更
266 新基因治疗产品的风险管理措施、研究者手册、说明书等相
267 关文件，如果在长期随访中发现重大安全性问题，应及时向
268 监管部门报告。

269 如果基因治疗产品通过手术或者侵入性操作来给药，产
270 品的给药技术将直接影响产品的安全性风险，对临床试验中
271 负责操作的人员开展特殊给药方法培训并且撰写标准操作
272 流程有助于增加产品给药的安全性。对给药过程进行仔细记
273 录和观察有助于确定操作者是否按照方案要求给药，这些记
274 录也有助于确定给药操作的区别与临床结果的相关性，找到
275 改进临床给药的方法。即使给药未成功，也应对受试者由于
276 给药操作或者预处理产生的风险进行监测。

277 对于快速进展危及生命或者致畸致残的罕见病，受试者
278 可能由于在研的基因治疗产品缺乏疗效或疗效减退导致病
279 情加重而产生严重不良后果。对于这类罕见病应在临床试验
280 期间开展更频繁的疗效评价与安全性监测。如果有可用的补
281 救治疗手段，应制定相关标准。

282 2. 在儿童中开展罕见病基因治疗风险的考虑

283 申请人应根据罕见病在儿童群体中的特性及儿童生理
284 特点制定额外的风险控制措施。基因治疗产品可能会影响儿
285 童器官系统的正常生长发育，例如：生殖系统、免疫系统、
286 神经系统、骨骼肌肉系统等，应在临床试验中监测与评估治

287 疗对这些系统的潜在影响。理论上儿童接受基因治疗产品的
288 后药物长期安全性风险较成人更高，因此，对儿童开展长期
289 随访以评估产品安全性及对发育的影响非常重要，特别是针
290 对婴儿或者年幼儿童的试验。

291 3. 从临床试验设计角度考虑

292 在基因治疗产品研发早期研究数据尚缺乏时，同时向数
293 名受试者给药可能会使受试者面临较大风险。通常首次人体
294 试验受试者之间设置合理的入组间隔（至少起始剂量组），并
295 设置合理的剂量递增规则与剂量限制性毒性定义，这样可以
296 限制可能暴露于非预期安全性风险的受试者数量。入组间隔
297 的时间，应足够观察到产品的急性不良反应。剂量递增规则、
298 剂量限制性毒性定义应考虑基因治疗产品的特点、罕见病的
299 严重程度以及受试者的耐受程度，并参考非临床研究数据、
300 同类产品临床试验中观察到的不良反应制定。

301 对于早期临床试验，因为对基因治疗产品不良反应严重
302 程度与发生率缺乏了解，应设计合理的试验中止/暂停标准。
303 中止/暂停标准应明确定义不良事件的严重程度、数量或者比
304 例，严重不良事件与死亡的数量或比例，满足标准后应暂停
305 入组与给药，直到安全性问题被解决。通过修改临床试验方
306 案，可能会降低受试者的风险，包括修改入排标准、降低给
307 药剂量、改变预处理方式与给药方法、改变临床随访计划等。
308 合理的研究中止标准可以限制暴露于风险的人数，让研究者

309 及时评估临床试验中发现的风险，并且确保风险保持在一个
310 可接受的范围。

311 罕见病患者人数少，临床信息的获取有限，国内外基因
312 治疗产品上市品种较少，治疗罕见病可参考的临床经验十分
313 有限。本指导原则无法涵盖罕见病基因治疗产品临床试验的
314 所有问题。申请人应始终围绕基因治疗产品的临床价值评估
315 获益与风险，针对研发过程中的关键技术问题与监管部门及
316 时进行沟通。

317 参考文献

- 318 1. 全国罕见病学术团体主委联席会议，《中国罕见病定义研
319 究报告 2021》，2021.
- 320 2. 国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国
321 家药品监督管理局、国家中医药管理局，第一批罕见病目
322 录，2018.
- 323 3. 中国罕见病注册系统：
324 <https://www.nrdrs.org.cn/app/rare/case-count-home.html>
- 325 4. 美国，孤儿药法案, 97-414, 1983.
- 326 5. 美国，孤儿药法案, 98-551, 1984
- 327 6. Minister Ambrose Announces Patient Involvement Pilot for
328 Orphan Drugs, 2014,
329 [https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-](https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-drugs.html)
330 [ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-](https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-drugs.html)
331 [drugs.html](https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-drugs.html)

- 332 7. U.S.FDA, Guidance for Industry: Human Gene Therapy for
333 Rare Diseases, 2020.
- 334 8. 国家药品监督管理局药品审评中心, 基因治疗产品长期随
335 访临床研究技术指导原则 (试行), 2021.
- 336 9. 国家药品监督管理局药品审评中心, 组织患者参与药物研
337 发的一般考虑指导原则 (试行), 2022.
- 338 10. 国家药品监督管理局药品审评中心, 患者报告结局在药
339 物临床研发中应用的指导原则 (试行), 2022.
- 340 11. U.S.FDA, Draft Guidance For Industry: Rare Diseases: Early
341 Drug Development and the Role of Pre-IND Meetings, 2018.
- 342 12. U.S.FDA, Guidance For Industry: Considerations for the
343 Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene
344 Therapy Products, 2015.
- 345 13. U.S.FDA, Guidance for Industry: Preclinical Assessment of
346 Investigational Cellular and Gene Therapy Products, 2013.