

**罕见病基因治疗产品临床试验技术  
指导原则  
(试行)**

**国家药品监督管理局药品审评中心**

**2024年1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.....	4
2. 研究设计.....	5
3. 给药方案.....	7
4. 有效性评价.....	8
5. 安全性评价.....	9
6. 统计假设.....	10
7. 免疫原性研究.....	11
8. 药代动力学研究和药效学研究.....	11
9. 合并用药.....	11
四、风险管理.....	12
1. 基因治疗产品治疗罕见病风险管理的总体考虑 ...	12
2. 在儿童中开展罕见病基因治疗风险的考虑 .....	14
3. 从临床试验设计角度考虑 .....	15
参考文献.....	16

# 罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则

## 一、概述

罕见病一般指罕见的疾病、稀有的疾病，是相对于常见病、多发病而言，是一大类散落在各个疾病系统的不同疾病的总称。目前全球无统一的罕见病定义，世界各国罕见病定义的表述方式通常为发病率或患病率或患病人数。《中国罕见病定义研究报告 2021》将我国罕见病定义为“新生儿发病率低于 1/10 000，患病率低于 1/10 000，患病人数低于 14 万的疾病；符合其中一项的疾病，即为罕见病”。国内目前通过罕见病目录形式对罕见病进行管理。2018 年 5 月和 2023 年 9 月，中国国家卫健委等部委联合发布《第一批罕见病目录》和《第二批罕见病目录》，分别收录 121 和 86 种(类)罕见病。截至 2024 年 1 月，在中国国家罕见病注册系统已注册疾病 176 种/类。美国《孤儿药法案》中将罕见病定义为在美国累及少于 20 万人的疾病。加拿大卫生部将罕见病定义为危及生命、严重衰弱或严重慢性疾病，且只累及到非常少的患者（通常低于每 10,000 人中 5 人）。

大约 80%的罕见病由单基因缺陷导致，基因治疗是治疗罕见病的重要手段之一。

基因治疗产品是指通过修饰或操纵基因的表达或改变活细胞的生物学特性，从而达到治疗目的的产品，主要作用机制包括正常基因替换致病基因、使不能正常工作的基因失

活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 DNA、RNA、基因改造的病毒、细菌或细胞以及基于基因编辑技术的产品等。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。目前国内在研的基因治疗产品多集中于神经系统疾病、代谢性疾病、血液疾病、眼部疾病等领域。

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

本指导原则旨在为按照《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》等药品管理相关法律法规开展基因治疗产品研发和注册申报的申办方，提供关于基因治疗产品治疗罕见病临床试验的技术建议，内容不具有强制性。

此外，有关临床试验的共性规定与要求，申请人还应参照《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）等既往国内外发布的相关指导原则。对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重复的内容在本指导原则中不再赘述。

本指导原则中的观点仅代表当前对基因治疗产品治疗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的所有情况。随着医学科学和临床试验的进展，本指导原则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

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品种的研究结果，科学设计临床试验，及时完善试验设计和风险管理计划。开始基因治疗产品治疗罕见病的临床试验之前，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床试验中普遍适用的技术指导。对于未能覆盖的问题，鼓励申请人积极与监管机构进行沟通交流。

## **二、一般考虑**

针对拟申请适应症开展临床调研是不可或缺的。通过研究了解该罕见病的主要发病人群、发病机制、发病率/患病率、诊断方法及其准确率、临床表现/特征、以及治疗现状、疾病预后、未满足的临床需求等，获得相对充分的疾病临床数据。罕见病临床现状可通过疾病自然史研究、患者登记平台、临床工作人员调研、文献报道等方式获得。

尽可能在研发早期确认具有相关性的特异性的生物标志物，并充分利用目标适应症已公开的罕见病（或相关疾病）的研究结果。一些生物标志物或临床终点与罕见病的病理生理学密切相关，例如关键生物合成途径中缺失的代谢产物，在这种情况下，生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产品的活性。

## **三、临床试验设计要点**

在用于治疗罕见病的基因治疗产品的临床研发过程中，

建议考虑下列关键因素：

## 1. 受试者

罕见病临床试验的受试人群的选择应基于已有的非临床和临床数据，选择合适的研究人群。申请人应考虑拟入选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益风险比和在目标人群中是否能够充分收集产品的不良反应。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优获益风险比的人群开展临床试验。

基因治疗产品可能产生永久性非预期效应，对健康人群存在长期潜在的风险。另外，基因治疗产品给药可能需要通过侵入性操作把产品递送到人体特定位置，例如：视网膜下腔注射、颅内给药、鞘内注射等，操作过程中可能引起不良反应。特别是将产品递送到像中枢神经系统等相对敏感的部位时，由于采用侵入性操作将对整体的治疗带来更大的风险，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。

一般情况下开展临床试验首先选择成人受试者，但是大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

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，充分评估安全性风险。无有效治疗手段，且在成年后出现不可避免的严重并发症或死亡的罕见病，可考虑从较小年龄人群开展临床试验。

针对基因缺陷引起的罕见病，申请人应对受试者进行相关基因检测，有助于入组准确的受试人群。同一基因内的基因缺失或不同位点的功能改变性突变都能够导致疾病，基因治疗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和有效性。因此早期了解这一情况有助于设计临床试验。如果缺乏有效的基因诊断方法导致基因治疗产品针对不同基因表型患者产生疗效差异，则可能需要在研发早期开发伴随诊断方法。

与基因治疗产品的任何组分相关的预存抗体都可能对患者的安全性产生潜在风险，并影响产品的有效性。经基因治疗产品治疗后产生的针对基因治疗产品的抗体可能会影响再次给药。需要考虑开发预存抗体和针对基因治疗产品的抗体的伴随诊断方法，以指导目标人群用药。

## 2. 研究设计

基因治疗产品治疗罕见病的临床试验中，由于罕见病病例数少，符合入组标准的患者数量有限，可能无法在各期临床试验中分别纳入特定的受试者。因此，建议在整个临床开

发阶段充分收集每例受试者的相关数据，包括不良事件、疗效结局、生物标志物等。这些数据可能对后续研究的设计，例如研究人群和终点的选择，具有重要意义。研究设计需要考虑下列因素：

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

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

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

（2）一些有累及特定器官的罕见病或者靶向特定器官的基因治疗，例如遗传性皮肤病等，可考虑采用受试者自身对照设计。这种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题。如果基因治疗产品发挥的是局部治疗效果，采用自身对照可能更为合适。

（3）如果难以开展随机对照试验，可考虑单臂试验等替代性的设计方法，单臂试验也应设置合理的对照，例如采用历史数据作为外部对照。在这种情况下，了解罕见病的疾病自然史至关重要。疾病自然史数据可以为合理设置历史对照

提供依据，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、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，申请人可考虑基于现有治疗的罕见病的临床数据（如有）设定疗效目标值或临床终点。如果不能提供充分的疾病自然史数据，也可考虑增设导入期。

（4）当受试者数量少，受试者之间的临床分期、生理状态差异较大时，考虑采用可充分利用有限受试者数据的试验设计和统计学方法。例如：临床试验采用一个不可能在疾病自然发展过程中出现的临床指标变化程度作为评价标准，有助于对小样本量临床试验的结果进行解释，并控制样本量在可行性允许的范围。

（5）临床方案应采取措施尽可能减少偏倚，例如设置盲法对照、采用独立委员会评估临床结局等。

### 3. 给药方案

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

充分利用非临床研究数据（疾病动物模型和体外研究），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

获得额外的信息以指导剂量选择。

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

如果基因治疗产品单次给药的基因表达或疗效随时间降低，可考虑重复给药。重复给药后可能出现免疫应答增强，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床表现（例如：有效性下降、安全性风险升高）的关系，以明确重复给药的获益风险。

#### 4. 有效性评价

通过临床试验评价基因治疗产品有效性应符合药物研发的一般原则。某些情况下，评价基因治疗产品临床获益时，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特点，例如：基因治疗产品表达的蛋白生物活性可能不同于传统意义的酶替代疗法的生物活性。

若罕见病尚无明确的特异性疗效终点。选择终点时可考虑下列因素：

（1）申请人在产品研发开始时尽可能充分地了解罕见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点，也可有助于选择具有临床意义的潜在替代终点。

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

(3) 申请人应确定对罕见病患者有意义且因为接受基因治疗产品而出现的明确的临床获益。

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

(5) 鼓励患者参与研发。患者的意见在药物研发的所有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发立项、整体研发计划、临床试验开始前、临床试验实施中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重要信息。在罕见病药物研发中，鼓励应用患者报告结局 (patient-reported outcome, PRO) 以反映药物对罕见病患者生活质量、体验的改善和其临床价值，并将 PRO 作为对主要终点的重要支持性数据。鼓励开发 PRO 量表，并进行方法学验证，也可考虑将 PRO 开发为主要终点之一或关键次要终点，并与监管机构沟通将 PRO 作为主要终点支持监管决策的可行性。

## 5. 安全性评价

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

基因治疗产品可接受的毒性或不良反应的严重程度，需

要基于罕见病的严重程度和预期获益风险进行判断，申请人应在研究方案中明确探索方法。

基因治疗产品给药后在人体内通常会长期存在，引起人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的安全性风险，例如：基因表达失控影响人体正常生理功能与代谢，基因整合可能让邻近的基因激活或者失活，产生良性或者恶性肿瘤等。因此，为了评估安全性需要对受试者进行长期的观察。长期随访观察的考虑要素包括基因组整合活性、长期表达、非预期的生物分布、免疫原性、基因治疗产品对生殖的潜在影响、脱落与传播、受试者造血、免疫、神经系统不良反应、与肿瘤相关的严重不良反应等。可根据产品特征和疾病信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体内容要求建议参考相关指导原则。

对于整合到基因组中的基因治疗产品，应提供非临床研究中关于插入位点、克隆扩增等的的数据，并参考同类品种，建议在技术可行的情况下进行插入位点、克隆扩增等的监测，例如：当用整合载体转导造血干细胞时，需要进行这种类型的监测。

## **6. 统计学考虑**

原则上，罕见病药物的关键研究设计的样本量需要根据统计学相关原则，基于对于主要终点的统计假设而确定。对于数据分析，也应选择与设计相对应的统计方法。可参考罕

见疾病药物临床研究统计学指导原则。

## **7. 免疫原性研究**

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

## **8. 药代动力学研究和药效学研究**

确定基因治疗产品的持久性及其活性的持续时间，也是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性，通过寻找生理效应（例如：目的蛋白表达、生物标志物的变化）来评估活性。这些评估的样本可以来源于给药部位或预期表达部位，也可以是携带病毒排出的生物体液，例如：尿液、泪液等。

建议关注临床样本采集方式、样本采集频率和监测周期的持续时间。探索药效学指标与有效性终点的关系，从而更好地指导基因治疗产品研发。

## **9. 合并用药**

临床试验受试者可能会继续使用在研究开始前就已经使用的药物用以治疗合并疾病或者罕见病本身，例如停药可

能造成重大风险。如果合并药物不会影响基因治疗产品安全性和有效性的判定，则可继续使用已上市药物。合并用药的剂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这段时间），且在临床方案中予以说明。

#### **四、风险管理**

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

##### **1. 基因治疗产品治疗罕见病风险管理的总体考虑**

基于疾病自然史的研究结果在临床试验中制定疾病特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措施。

罕见病基因治疗产品的临床试验应选择在对适应症有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者，建议组织多学科团队进行风险管理。

基因治疗产品本身及其表达的蛋白质有可能诱发局部或全身免疫应答（包括先天性免疫应答和/或获得性免疫应答），这种免疫应答可导致炎症、体内基因表达显著减少甚至消失、转导细胞破坏，从而产生不良反应，例如：自身免疫性疾病、肝毒性等。申请人利用药品研发早期开发的检测方

法，对受试者免疫反应进行监测。对于研究中发生不良事件的受试者，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因治疗产品安全性可能产生潜在影响，入组时可对受试者相关抗体进行检测。为减轻免疫反应对基因治疗产品安全性与有效性的影响，在临床试验中如需使用糖皮质激素等免疫抑制剂，应密切监测受试者使用过程中的不良反应。

基因治疗载体可能存在靶器官毒性，例如部分腺相关病毒（Adeno-associated virus, AAV）载体型别存在肝毒性，建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，必要时采取针对性治疗措施以控制风险。

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

基因治疗产品给药后在人体内通常会长期存在，伴随着长期的安全性风险，根据长期随访获得的安全性信息及时更新基因治疗产品的风险管理措施、研究者手册、说明书等相关文件，如果在长期随访中发现重大安全性问题，应及时向监管部门报告。

如果基因治疗产品通过手术或者侵入性操作来给药，产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，找到改进临床给药的方法。即使给药未成功，也应对受试者由于给药操作或者预处理产生的风险进行监测。

对于快速进展危及生命或者致畸致残的罕见病，受试者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。如果有可用的补救治疗手段，应制定相关标准。

## **2. 在儿童中开展罕见病基因治疗风险的考虑**

申请人应根据罕见病在儿童群体中的特性及儿童生理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童器官系统的正常生长发育，例如：生殖系统、免疫系统、神经系统、骨骼肌肉系统等，应在临床试验中监测与评估治疗对这些系统的潜在影响。理论上儿童接受基因治疗产品后的药物长期安全性风险较成人更高，因此，对儿童开展长期随访以评估产品安全性及对发育的影响非常重要，特别是针对婴儿或者年幼儿童的试验。

### 3. 从临床试验设计角度考虑

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

由于对基因治疗产品不良反应严重程度与发生率缺乏了解，应设计合理的试验中止/暂停标准。中止/暂停标准应明确定义不良事件的严重程度、数量或者比例，严重不良事件与死亡的数量或比例，一旦满足中止/暂停标准后应立即暂停入组与给药，直到安全性问题被解决。通过修改临床试验方案，可能会降低受试者的风险，包括修改入排标准、降低给药剂量、改变预处理方式与给药方法、改变临床随访计划等，对于方案的修订应符合科学、完整、可操作、风险可控的原则。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可接受的范围。

罕见病患者人数少，临床信息的获取有限，国内外基因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时进行沟通。

### 参考文献

1. 全国罕见病学术团体主委联席会议，《中国罕见病定义研究报告 2021》，2021.
2. 国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局，第一批罕见病目录，2018.
3. 国家卫生健康委、科技部、工业和信息化部、国家药监局、国家中医药局、中央军委后勤保障部，第二批罕见病目录，2023.
4. 中国国家罕见病注册系统：  
<https://www.nrdrs.org.cn/app/rare/case-count-home.html>
5. 美国，孤儿药法案，97-414，1983.
6. 美国，孤儿药法案，98-551，1984
7. Minister Ambrose Announces Patient Involvement Pilot for Orphan Drugs, 2014,  
<https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan->

drugs.html

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