

罕见病药物临床药理学研究
技术指导原则
（征求意见稿）

2024年9月

目 录

一、前言.....	3
二、一般考虑.....	4
三、研究设计的基本考量.....	6
1. 研究人群.....	6
2. 受试者样本量.....	8
3. 用药方案.....	8
4. 药效学指标.....	8
四、常见分子类型药物的临床药理学研究考虑.....	9
1. 基因治疗药物.....	9
2. 细胞治疗药物.....	10
3. 小分子药物.....	11
4. 其他类型.....	11
五、沟通交流.....	11
六、参考文献.....	13

1 罕见病药物临床药理学研究技术指导原则

2 (征求意见稿)

3

4 一、前言

5 罕见病患者率低、病情重、死亡率高，并且大部分在儿
6 童期起病，具有巨大未被满足的治疗需求。然而罕见病药物
7 研发难度高，其中的瓶颈之一就是罕见病药物上市前的临床
8 研究在设计、执行和数据分析等层面均存在诸多现实困难和
9 挑战。

10 临床药理学和定量药理学在加速罕见病药物研发方面
11 发挥至关重要的作用。临床药理学研究通过临床药代动力学
12 (Pharmacokinetics, PK) 研究和药效动力学
13 (Pharmacodynamics, PD) 研究获得药物与人体相互作用的
14 基本信息，可以探索和验证药物作用机制 (Mechanism of
15 Action, MoA), 开展概念验证 (Proof of Concept, PoC) 研究，
16 为潜在临床有效性和安全性以及剂量-暴露-效应关系等提供
17 关键信息。临床药理学研究评估内在因素 (例如，年龄、体
18 重、种族、性别、遗传学、肾脏和肝脏功能等) 和外在因素
19 (例如，食物效应、合并用药等) 对 PK 和 PD 的影响。研究
20 结果可为临床研究设计提供依据，例如选择受试者人群，优
21 化用药方案等，并指导说明书撰写。

22 本指导原则旨在阐明临床药理学研究的一般考量，为罕

23 见病药物研发过程中科学合理开展临床药理学研究提供指
24 导，为整体研发策略和新药评价提供科学依据。

25 本指导原则仅代表药物监管部门当前的观点和认识，随
26 着科学研究的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善和
27 更新。应用本指导原则时，建议同时参考《创新药临床药理
28 学研究技术指导原则》《模型引导的药物研发技术指导原则》
29 《群体药代动力学研究技术指导原则》《罕见疾病药物临床
30 研发技术指导原则》《罕见疾病药物开发中疾病自然史研究
31 指导原则》等相关指导原则。

32 二、一般考虑

33 新药临床药理学研究通常包含多个研究项目。一般而言，
34 基于回答科学问题为目的，常规的临床药理学研究也需在罕
35 见病药物上市前开展。但需关注的是，考虑到罕见病特点和
36 药物研发的挑战，某些分子类型的药物可能由于特殊原因和
37 考虑，在上市前难以或暂时无需完成全面的临床药理学研究。
38 此时，应基于“具体疾病具体药物具体问题具体分析”原则
39 进行综合考虑。具体研究内容取决于以下因素：药物分子类
40 型、理化性质、PK 特性、年龄、性别、器官损害对药物 PK
41 的潜在影响、食物、合并用药等引起的潜在相互作用、药物
42 的预期安全性以及患者的疾病特征及合并症，等。

43 罕见病药物获取临床研究数据的机会有时非常有限，开
44 展合适的非临床研究有助于推进药物研发进程和获取支持

45 性数据。因此，应充分重视并利用非临床数据，可采用模型
46 引导的药物研究（MIDD）方法进行外推，以补充临床研究数
47 据的不足。

48 考虑到罕见病患者的稀缺性，为最大程度收集罕见病患
49 者的药物相关数据，在首次患者研究之前，应充分挖掘和利
50 用已有数据，包括但不限于非临床研究数据、已有健康受试
51 者数据、流行病学数据、其他非罕见病适应症患者数据以及
52 真实世界研究等多方来源数据。通过转化研究，多方面探索
53 和预测具有潜在可接受的获益风险比的起始剂量和暴露量
54 范围，探索新药疗效等。转化研究将有助于增加基础证据，
55 增强临床研究设计的合理性和结果的可靠性，为后续研究和
56 申报上市的用药方案提供科学依据。目前大部分罕见病的基
57 础研究仍然不足，对自然病史及其进展的认知也较为有限。
58 疾病异质性和患者病理生理学的个体间差异相对较大，导致
59 新药体内 PK 特性以及临床效应差异很大，同时由于临床研
60 究只能通过较少甚至极少数量罕见病患者开展，最终导致获
61 得的临床研究数据有时不能真实可靠反映新药对于目标适
62 应症整体人群的临床安全有效性情况。因此，有时罕见病药
63 物上市后需要继续开展临床药理学和临床研究，进一步确证
64 药物的获益和风险，考察内在、外在因素的影响，比如在罕
65 见病亚群体患者（如伴随有肝功能不全的罕见病患者）中的
66 用法用量问题。

67 充分的流行病学调查结果、对现有治疗手段的了解以及
68 对试验药物的基本认知等有助于合理制定罕见病药物的研
69 发策略。在制定临床研究包括临床药理学研究计划时，应充
70 分考量目标适应症人群的流行病学等基础数据。

71 对于全球研发的罕见病药物，某些罕见病在中国有相对
72 大的患者群体，鼓励罕见病药物在中国开展早期临床研究和
73 更多临床研究，以获得更多罕见病患者的临床研究数据包括
74 PK、PD、生物标志物、作用机制和临床安全有效性等信息，
75 为评价中国罕见病患者用药信息提供更充分的直接证据，利
76 于国内研发的同时也有助于国际同步研发。在评估罕见病药
77 物的种族敏感性问题时，在参考 ICH E5 和 ICH E17 等相关
78 指导原则的基础上，还应关注疾病的种族差异问题。

79 **三、研究设计的基本考量**

80 **1. 研究人群**

81 由于罕见病患者数量少，临床研究入组困难，罕见病的
82 临床药理学研究通常遵循“从一般到特殊”原则，即从非临床
83 研究至临床研究，从健康受试者到患者，从成人患者到儿科
84 患者，从非罕见疾病适应症到罕见疾病适应症等。例如，在
85 可行且有一定价值的情况下，鼓励在罕见病药物研发早期阶
86 段（例如，非临床研究和健康受试者研究）获得更多可用数
87 据，以支持后续研究设计和策略制定等。

88 在确保安全性和伦理可行的情况下，罕见病药物可以在

89 健康受试者中进行临床药理学研究，以获取更为全面的临床
90 药理学信息，如药物相互作用、食物影响等研究。可在健康
91 （或仅肝/肾功能不全）受试者中获得药物暴露量的变化，对
92 罕见病药物的临床应用方案等提供支持。但需关注健康受试
93 者是否可以表征罕见病患者人群的相关药物反应信息，并在
94 申报时提供充分证据。如果出于风险考虑，使用其他适应症
95 患者进行相关临床药理学研究，如药物相互作用、肝/肾功能
96 不全等研究，应在申报时提供充分证据证明该适应症患者可
97 以表征罕见病人群的相关反应信息。

98 由于安全性问题，或健康受试者与罕见病患者在靶点、
99 药物的 PK/PD 等表现不同，导致仅能在罕见病患者中开展临
100 床药理学研究时，则可根据药物及疾病相关信息，与监管机
101 构讨论临床药理学研究内容。鼓励采用 MIDD 等方法，尽可
102 能多地获得临床药理学信息。

103 由于罕见病患者数量有限，符合试验方案要求的受试者
104 数量可能更为有限，应充分关注罕见病药物临床研究中招募
105 的受试者对于该罕见病患者整体人群的代表性以及表征程
106 度，例如，招募的受试者应尽量涵盖极端情况，如 BMI 特别
107 大或特别小的受试者，受试者的年龄范围、性别等。如果某
108 些极端受试者的体内暴露量较罕见病患者整体/其他患者人
109 群的暴露过低或过高时，可能影响临床研究对整体/其他人群
110 用药安全性和有效性的真实反应。此时可采用 MIDD 方法进

111 一步开展相关研究评估，确保研究结果的可靠性和科学性。

112 **2. 受试者样本量**

113 建议纳入适当数量的受试者，以充分表征药物的体内特
114 征，需充分考虑统计学相关设计要求。如无法招募到足够符
115 合统计要求的受试者数量，可事先与监管机构沟通。MIDD
116 方法可为样本量的确定提供依据，如最低受试者例数，并帮
117 助设计合理的采样方案，优化每例受试者和全部受试者采集
118 的样品数量。

119 **3. 用药方案**

120 罕见病药物有时难以开展充分的剂量选择研究，可考
121 虑通过 MIDD 方法内推或外推优化给药剂量，对未经临床
122 研究的用药方案提供安全有效性的依据。如果已有数据不
123 充分，模型可靠性不佳时，建议通过上市后研究进一步验证
124 相应用药方案的合理性。

125 许多罕见病为遗传病，且可能具有多个疾病亚型。临床
126 药理学研究通常需关注基因多态性和靶点差异对 PK、临床
127 安全性和有效性的影响，从而合理设计用药方案。

128 **4. 药效学指标**

129 生物标志物对于罕见病药物研发具有重要作用。建议在
130 产品研发早期对罕见病中与疾病进程和药物效应相关的生
131 物标志物予以关注，收集生物标志物信息，研究阐明 PK/PD
132 关系，为后续临床研究有效性和安全性评估提供参考和支持。

133 生物标志物可为替代终点的选择提供支持，拟以替代终
134 点作为支持罕见病药物加速注册上市的关键临床研究的终
135 点指标时，应验证替代终点与临床结局之间的相关性，并提
136 供支持性证据。

137 对于存在特定基因突变导致的罕见病，可考虑选择遗传
138 变异相关的生物标志物作为研究指标或者指标之一。

139 **四、常见分子类型药物的临床药理学研究考虑**

140 针对当前罕见病不同的治疗手段，包括基因治疗、细胞
141 治疗、小分子药物、抗体药物、酶替代疗法和移植疗法等，
142 由于不同药物分子的类型和理化性质、体内 PK 特性和作用
143 机制等有所不同，临床药理学研究的考虑亦有所不同。在参
144 考《创新药临床药理学研究技术指导原则》的同时，更应注
145 重“具体药物具体问题具体分析”。

146 **1. 基因治疗药物**

147 多数罕见病由遗传缺陷引起，基因治疗药物尤其是寡核
148 苷酸药物是罕见病新药目前的研发趋势和重点。

149 对于基因治疗类罕见病药物的临床药理学研究内容，首
150 次上市前至少应完成单次和/或多次人体剂量递增研究，可根
151 据临床最终用药方案如单次或多次给药等进行具体考量。儿
152 科人群等不同年龄段罕见病患者研究，根据适应症具体情况
153 可能需要开展。此外，应开展 PK/PD 或暴露-效应关系研究，
154 以支持用药剂量等方案的选择和优化。关于其他临床药理学

155 研究项目，可根据其具体研发情况酌情考虑开展，或特殊情
156 况时上市后评估，例如食物影响研究、物质平衡研究、药物
157 相互作用研究、肝/肾功能不全人群研究、临床 QT 研究、
158 BA/BE 研究等。

159 一般来说，寡核苷酸治疗药物上市前需完成单次和/或多
160 次给药的 PK 特征。寡核苷酸类药物在血浆中 PK 和 PD 通常
161 没有直接关联性，血浆和靶组织中的 PK 的浓度变化与局部
162 或全身 PD 效应通常存在时间上的脱节。但某些情况下寡核
163 苷酸药物的血浆谷浓度可在一定程度上反映靶组织中的暴
164 露量。基于经充分验证并和疗效相关的血浆 PD 生物标志物，
165 结合暴露-效应分析，探索血浆药物谷浓度和相关 PD 指标之
166 间的关系，可为给药方案的优化和适应症外推，提供支持性
167 证据。

168 2. 细胞治疗药物

169 细胞治疗手段对于某些尚未满足临床治疗需求的疾病
170 而言，具有一定优势，现已成为罕见病新药的重要研发方向
171 之一。

172 对于细胞治疗药物，临床药理学研究应考虑其在体内独
173 特的分布特性，细胞在体内的生物活性、增殖和迁移情况，
174 并考虑患者的异质性（例如免疫状态）对细胞动力学（例如
175 在体内扩增速率、非典型的清除特征等）的影响，进而产生
176 对疗效的影响。应考虑采用科学合理的建模与模拟方法，评

177 估细胞治疗药物的安全性和有效性。

178 细胞治疗类罕见病药物的临床药理学研究内容与基因
179 治疗药物基本一致。具体可参考《细胞类药物临床药理学研
180 究技术指导原则》(同期制定中)。

181 **3. 小分子药物**

182 用于罕见病治疗的小分子药物,临床药理学研究的一般
183 考量与其他非罕见病药物的考量基本一致。基于小分子药物
184 理化性质和 PK 特性等,通常应在上市前全部完成或基本探
185 索完成关键的临床药理学研究,如单次/多次给药剂量递增研
186 究、物质平衡研究、食物影响研究(口服药物)、QT 研究等。

187 由于罕见病患者人群的稀缺性、治疗药物的不可获得性或药
188 物 PK 特性等限制,对于不影响最终批准的说明书中患者用
189 药安全有效性的非关键性研究,可考虑上市后完成,可与监
190 管部门讨论。

191 **4. 其他类型**

192 抗体类药物、抗体偶联药物、肽类药物的临床药理学研
193 究考虑参见相关指导原则。

194 **五、沟通交流**

195 基于罕见病特性及其药物开发各方面考量,罕见病药物
196 的临床药理学和定量药理学研发总体计划非常重要,也有其
197 独有的特征,应基于不同药物分子类型以及对药物前期获得
198 的研究数据和预期的临床表现,制定研究总体计划。临床研

199 究开展过程中，根据数据收集情况以及分析结果，应及时修
200 订整体临床研发计划以及临床药理学和定量药理学研究计
201 划，根据需要适时与监管部门进行沟通交流。也可沟通讨论
202 具体临床研究设计等问题。

203 关于沟通交流提交的资料，应视拟讨论的具体问题而定，
204 以下供参考：

205 （1）临床研究整体计划、临床药理学研究总体计划、定
206 量药理学研究总体计划；

207 （2）疾病背景信息：罕见病在我国以及开展临床研究的
208 国家和地区的基本情况，例如，发病机制、病理生理、发病
209 率、患者数、年龄、性别、基因表达、现有治疗方案等，说
210 明药物的临床治疗需求情况。相关罕见病的病理生理学信息
211 和认知及其与药物作用机制的联系；

212 （3）药物背景信息：药物已有的全面研究信息。例如，
213 药物及其重要代谢产物的作用机制，药物 PK 和 PD 特性，
214 药物及其重要代谢产物的非临床或临床研究结果摘要（例如，
215 体外药物代谢和转运研究结果）。应在资料中讨论药物 PK 和
216 PD 变异性的潜在影响因素；

217 （4）用药方案选择的合理性（例如，给药剂量范围、给
218 药次数及间隔、给药途径）和患者选择策略，包括对可能导
219 致患者对药物反应变异性的因素的评估；

220 （5）生物标志物和研究终点的选择及其依据；

221 (6) 基于 MIDD 研究结果如何支持决策，同时充分阐
222 述基于现有证据的 MIDD 结果的不确定性，并充分分析
223 MIDD 方法如果应用错误或不当可能产生的决策后果；

224 (7) 如果涉及同类药物或者研究药物的其他适应症的
225 证据，需要提供相关的具体信息以及评估药物之间、适应症
226 之间的相关性。

227 六、参考文献

228 1. 国家药品监督管理局.《模型引导的药物研发技术指导
229 原则》.2020 年 12 月.

230 2. 国家药品监督管理局.《群体药代动力学研究技术指
231 导原则》.2020 年 12 月.

232 3. 国家药品监督管理局.《创新药临床药理学研究技术
233 指导原则》.2021 年 12 月.

234 4. 国家药品监督管理局.《罕见疾病药物临床研发技术
235 指导原则》.2021 年 12 月.

236 5. 国家药品监督管理局.《罕见疾病药物开发中疾病自
237 然史研究指导原则》.2023 年 7 月.

238 6. 国家药品监督管理局.《罕见病基因治疗产品临床试
239 验技术指导原则（试行）》.2024 年 1 月.

240 7. 国家药品监督管理局.《罕见病酶替代疗法药物非临
241 床研究指导原则（试行）》.2024 年 2 月.

242 8. 国家药品监督管理局.《罕见疾病药物临床研究统计

243 学指导原则（试行）》.2022 年 5 月.

244 9. 国家药品监督管理局.《成人用药数据外推至儿科人
245 群的定量方法学指导原则（试行）》.2023 年 4 月.

246 10. FDA. Rare-Diseases-Early-Drug-Development-and-the-
247 Role-of-PreIND-Meetings. Oct. 2018.

248 11. FDA. Rare Diseases Considerations for the Development
249 of Drugs and Biological Products Guidance for Industry. Dec.
250 2023.

251 12.ICH. ICH E5: Ethnic Factors in the Acceptability of
252 Foreign Clinical Data. 1998.

253 13. ICH. ICH E17: General Principle for Planning and
254 Design of Multi-Regional Clinical Trials. 2016.