

# 罕见疾病药物临床研究技术指导原则

(征求意见稿)

## 目录

一、背景 .....	1
二、罕见疾病药物研发的特殊考虑 .....	2
1、获取罕见疾病临床数据 .....	2
2、关注生物标志物的应用 .....	3
3、积极应用定量药理学工具 .....	4
4、鼓励建立患者登记系统 .....	4
三、临床研发计划 .....	4
四、临床试验设计 .....	6
(一) 探索性研究阶段 .....	6
1、研究人群的考虑 .....	6
2、起始剂量的选择 .....	7
3、推荐剂量的确定 .....	8
4、特殊人群用药 .....	8
5、初步有效性考察 .....	9
(二) 关键研究阶段 .....	9
1、试验设计选择 .....	9
2、试验终点的选择 .....	13
3、研究人群 .....	14
4、关键临床试验样本量 .....	14
五、安全性评估要求 .....	15
六、沟通交流 .....	15

七、 小结 .....	16
八、 参考文献 .....	17

## 1           **一、背景**

2           罕见疾病是指发病率极低的一组疾病的统称。发病率低是罕见疾  
3 病的重要特征，由于中国人口基数庞大，罕见疾病患者的绝对数量并  
4 不少，对社会、经济、医疗等多方面均存在不容忽视的影响，是重要  
5 的公共健康问题之一。

6           由于罕见疾病发病率极低，病情复杂，目前对其认识相对有限，  
7 使得罕见疾病药物研发的所面临的困难远远超过常见多发疾病，导致  
8 罕见疾病患者的治疗需求远未满足。

9           由于罕见疾病患者人数少，临床试验开展难度较大，因此罕见疾  
10 病药物的临床研发，除了应遵循一般药物的研发规律以外，更应密切  
11 结合其疾病特点，在确保严谨科学的基础上，采用更为灵活的设计，  
12 充分利用有限的患者数据，获得满足获益与风险的评估的科学证据，  
13 支持监管决策。

14          本指导原则将结合罕见疾病特征，对罕见疾病药物临床研发提出  
15 建议，为罕见疾病药物科学的开展临床试验提供参考。本指导原则主  
16 要适用于化学药品和治疗用生物制品，其他类型的新药或治疗方法的  
17 研发可参考本指导原则提供的思路和科学原则。

18          本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科  
19 学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。  
20 应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管  
21 理规范（good clinical practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调  
22 理事会（International Council for Harmonisation of Technical

23 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 和其他国内已  
24 发布的相关指导原则。

## 25 **二、罕见疾病药物研发的特殊考虑**

### 26 **1、获取罕见疾病临床数据**

27 罕见疾病不但发病率极低，而且疾病类型繁多，表型复杂，临床  
28 表现多样化，患者人群可覆盖新生儿至老年患者，加之临床诊疗方面  
29 对其认知有限，目前积累的基础数据显著少于常见多发疾病，这为新  
30 药临床研发的试验设计和有效性评估带来很大挑战。为提高罕见疾病  
31 的药物研发效率，首要是鼓励关注罕见疾病的致病机制研究，为临床  
32 研发提供重要依据和研发方向。

33 对于致病机制不明确或不够了解的罕见疾病，鼓励申请人在计划  
34 开展药物研发之初，先对拟开发适应症开展临床调研，了解该疾病的  
35 患病率、诊断方法及其准确率、疾病症状/特征、主要发病人群以及治  
36 疗现状等，获得相对充分的疾病临床数据。疾病的临床数据可以为其  
37 参照罕见疾病药物研发思路开展后续临床研究提供合理性依据；也可  
38 为适应症人群的定义、关键研究设计、临床试验终点选择等提供有价  
39 值的信息；也可能作为后续临床研究中重要的外部对照数据。

40 罕见疾病临床数据可通过（包括但不限于）以下途径获得：

41 ① 疾病自然史研究。可考虑在研发早期开展设计良好、针对疾  
42 病自然史的横断面研究、病例对照研究或前瞻性队列研究等。

43 ② 国内外已公开的相关自然病史研究文献报道。可考虑将相关  
44 文献进行综合分析，作为目标适应症疾病自然史和疾病临床特征的支

45 持性数据，但需要注意不同国家或地区之间是否存在异质性（如致病  
46 基因、发病率、严重程度、临床医疗实践等方面的差异），是否可反  
47 映我国患病人群的特征。

48 ③ 患者登记平台。可通过患者登记平台收集罕见疾病的临床数  
49 据。

50 ④ 临床工作人员调研。可面向目标适应症医护人员开展针对性  
51 调研工作。

52 ⑤ 患者访谈。鼓励开展患者访谈，在研发之初纳入患者的意见，  
53 充分了解患者的临床治疗需求。

54 由于罕见疾病的复杂性，单个研究有时很难全面的反映罕见疾病  
55 的临床特征，因此鼓励通过多种途径获得罕见疾病的临床数据，并鼓  
56 励开展研发单位间的交流与合作，提倡数据共享。

## 57 2、关注生物标志物的应用

58 生物标志物通常是指能被客观测量和评价，反映生理或病理过程，  
59 以及对暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指标。罕见疾病患者人  
60 群小，难以开展大规模的临床试验，即使是开展了临床试验，也只能  
61 获得有限的有效和安全性信息。由于多数罕见疾病的临床症状复杂多  
62 样，需要较长时间的药物干预才足以产生临床可识别的差异，因此，  
63 为了提高研发过程中识别药物干预产生的治疗效应或者安全性风险  
64 的敏感性，鼓励尽可能多的应用生物标志物，作为有限临床安全性和  
65 有效性数据的重要补充。例如，可利用安全性生物标志物，发现药物  
66 治疗中潜在的用药安全风险更高的患者；或利用药效学生物标志物，

67 协助确定试验药物的合理给药方案，或开发可用于临床试验的替代终  
68 点等。

69 另一方面，还可以利用诊断性生物标志物，提高罕见疾病的确诊  
70 率，必要时需根据相关生物标志物开发伴随诊断。关于罕见疾病的伴  
71 随诊断开发可参考相关技术指导原则[1]。

### 72 3、积极应用定量药理学工具

73 基于罕见病受试者有限，患者年龄跨度大的特点，鼓励在研发过  
74 程中充分应用定量药理学工具，提高研发效率。例如，建立群体药代  
75 动力学-药效学模型，有助于科学、高效的确定试验药物在罕见疾病中  
76 的推荐剂量；有助于利用成人受试者数据外推不同年龄段儿童患者推  
77 荐剂量；有助于确定在特殊人群的推荐剂量等。

### 78 4、鼓励建立患者登记系统

79 罕见疾病单病种患者少，临床数据通常较为分散，收集和获取具  
80 有代表性的罕见疾病的临床数据存在难度，因此鼓励建立标准化患者  
81 登记系统。通过患者登记系统，有助于获得相对完整、准确的高质量  
82 临床数据，为统计和分析奠定良好基础，也为基于真实世界研究增加  
83 罕见疾病相关适应症提供可能。

## 84 三、临床研发计划

85 根据罕见疾病药物的作用机制，可以分为两种情况：（1）只适  
86 用于目标罕见疾病；（2）同时适用于罕见疾病和非罕见疾病。

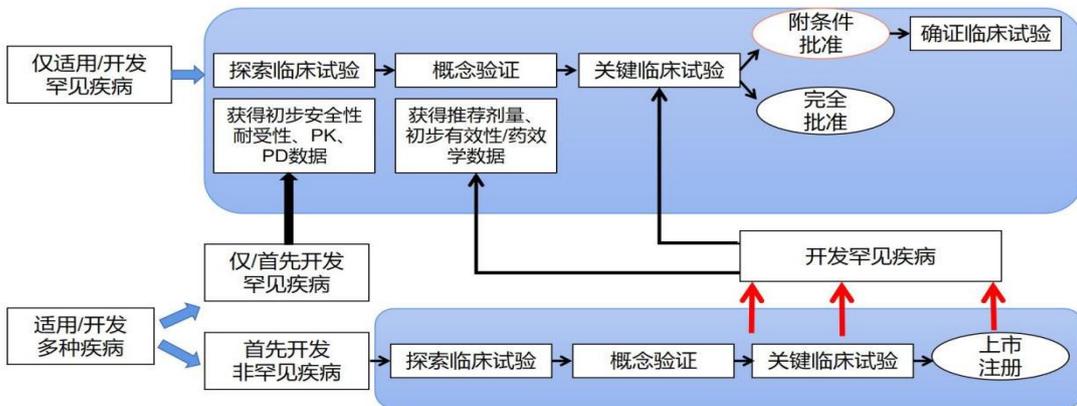
87 对于仅适用于罕见疾病的试验药物，通常需参考一般药物研发规  
88 律，开展早期探索研究，完成概念验证，确定推荐剂量、目标人群、

89 获得初步有效性数据后，以此为基础开展关键研究，支持药物的上市。

90 由于罕见疾病受试者有限，有时很难开展独立的概念验证研究，  
91 因此鼓励将关键研究分阶段开展，在第一阶段入组小样本量受试者，  
92 作为概念验证，并以此阶段结果为基础，对后续试验阶段进行调整，  
93 最终将第一阶段和后续研究阶段中，接受推荐剂量治疗的患者整体的  
94 有效性，作为支持上市的关键疗效数据。

95 对于适用于包括罕见疾病和非罕见疾病在内的多种疾病的药物，  
96 早期可以采用篮式试验设计，纳入多种疾病人群，并充分借鉴、利用  
97 在非罕见疾病中获得的临床数据，指导确定该药物在罕见疾病中的开  
98 发，根据在其他疾病所获得临床数据对罕见疾病适应症开发的指导价  
99 值，可考虑直接开展在罕见疾病适应症中的概念验证临床试验，或直  
100 接进入关键临床试验；当直接进入关键临床试验时，可参考前述适应  
101 性设计思路。

102 适用于包括罕见疾病和非罕见疾病在内的多种疾病的药物也可  
103 以选择首选开发罕见疾病，此时需参考情况“（1）只适用于目标罕  
104 见疾病”的情况进行开发。



105

106

图 1 罕见疾病药物临床研发计划示例

107 罕见疾病复杂，病种繁多，药物研发难度较大，建议在开展罕见  
108 疾病药物研发工作时，对研发计划进行全盘考虑。鼓励申请人在研发  
109 过程中积极与监管机构就药物研发计划进行沟通交流。

#### 110 **四、临床试验设计**

111 根据药物的作用机制，罕见疾病治疗药物一般可分为替代治疗及  
112 非替代治疗。替代治疗是指针对于人体内源性物质缺乏而导致的疾病，  
113 采用外源性物质予以补充的治疗方式；由于替代治疗补充的是人体所  
114 缺乏的内源性物质，因此通常替代治疗药物的作用机制明确，药物剂  
115 量也往往与内源物质的生理水平相关。非替代治疗是指替代疗法以外  
116 的其他干预性治疗，非替代治疗药物是通过干预疾病发生发展的途径  
117 中的一个或多个过程，或通过非直接致病的旁路途径的干预，达到  
118 治疗疾病/缓解症状的治疗手段。非替代治疗相对于替代治疗而言，作  
119 用机制通常更为复杂，药物治疗剂量的探索也相对复杂。

120 罕见疾病的药物在不同研发阶段，需充分考虑罕见疾病发病率极  
121 低的特点，同时结合所研发药物的作用机制，合理设计临床试验。

#### 122 **（一）探索性研究阶段**

##### 123 **1、研究人群的考虑**

##### 124 **（1）健康受试者**

125 通常健康受试者更为均一、干扰因素少，是早期探索研究（首次  
126 人体临床试验）的理想人群。尤其对于患者人群数量有限的罕见疾病，  
127 在健康受试者中获得药代动力学（pharmacokinetics, PK）、药效动力  
128 学（pharmacodynamics, PD）、初步 PK-PD 关系和初步安全性等信

129 息十分重要。在药物作用机制预期不会对健康受试者造成严重危害，  
130 且非临床研究可支持在健康人群开展临床试验的前提下，可在健康成  
131 人受试者中开展首次人体临床试验。

## 132 (2) 患者

133 对于不适合在健康受试者开展临床试验的药物，可在罕见疾病患  
134 者中开展，如果需要在儿童患者中开展研究的，原则上也应首先选择  
135 成人患者，在获得耐受性/安全性，药代动力学，药效动力学（如果可  
136 能的话）后，按照儿童药研发的一般原则[2]，再逐步过渡到青少年和  
137 低龄儿童。

138 对于一些不是仅用于治疗罕见疾病的药物，即同时可作为其他疾  
139 病潜在治疗的药物，建议首先在非罕见疾病人群中开展首次人体临床  
140 试验。鼓励在早期研究中，采用篮式设计，根据药物作用机制，纳入  
141 包含目标罕见疾病人群在内的多种潜在适应症人群，收集在不同疾病  
142 中的安全性、药代动力学数据，为后期的研发提供依据。

143 对于极少数无法选择健康成年受试者，疾病人群仅为儿童，无成  
144 人患者可选择特殊情况，也应在充分评估安全性风险的前提下审慎  
145 地考虑在儿童患者开展首次人体试验。

## 146 2、起始剂量的选择

147 药物起始剂量的确定应遵循药理毒理相关指导原则和技术要求  
148 [3]。

149 对于罕见疾病的替代治疗药物，由于对所缺乏的人体内源性物质  
150 的生理水平通常较为清晰，因此鼓励充分利用疾病的非临床研究和临

151 床研究数据，建立替代治疗的药物剂量与所替代物质水平间的关系，  
152 在符合药理毒理相关技术指导原则对起始剂量要求，且安全可控的前  
153 提下，尽量选择接近于目标治疗剂量的水平作为起始剂量，以尽可能  
154 降低罕见疾病受试者的无效暴露，提高剂量探索研究的效率。

### 155 **3、推荐剂量的确定**

156 通常，推荐剂量是根据早期研究中药物的 PK、PD、安全性和初  
157 步有效性数据综合判断得出。在罕见疾病药物研发中，建议注重科学  
158 工具的使用。例如，采用模型引导的药物研发（model-informed drug  
159 development, MIDD）[4]，开展群体药代动力学研究，建立药代动力  
160 学-药效学模型等，实现从健康人到患者，或从成人患者到儿童患者，  
161 或从其他疾病患者到目标罕见疾病患者的剂量外推。

162 对于作用机制明确的替代治疗，也可通过对 PK-PD 关系的充分  
163 研究，明确药物剂量-效应关系，从而确定推荐剂量。

### 164 **4、特殊人群用药**

165 通常情况下，药物研发是先对成人适应症进行开发，之后再开展  
166 在儿童患者中的开发；就罕见疾病而言，按不同年龄段分别进行开发  
167 难度较大，且一些罕见疾病主要在儿童期开始发病之后进展至成年，  
168 儿童患者是重要的治疗人群，也是临床需求最强烈的人群；另一方面，  
169 通常药物会在研发到一定阶段，有的甚至在药物上市后，再开展肝/肾  
170 功能不全等特殊人群的研究，由于缺乏特殊人群的研究数据，在关键  
171 研究中常常将上述特殊人群排除。然而对于罕见疾病，由于疾病本身  
172 常会对患者肝、肾功能产生影响，因此，如果在临床试验中将上述特

173 殊人群排除，入组患者就会更加困难，研究结果也不具有代表性，无  
174 法指导科学合理的临床用药来满足患者需求。

175 因此，在罕见疾病药物研发的早期阶段，建议适时开展特殊人群  
176 用药的研究，便于在后续关键临床试验中，可以尽可能的纳入更多、  
177 更广泛、更有代表性的罕见疾病患者。当明确不同人群（如老人、儿  
178 童、伴有肝/肾功能损害）的用法用量后，即使不同人群的用法用量不  
179 同，在关键临床试验中也可考虑一并纳入，从而提高研发效率。

## 180 **5、初步有效性考察**

181 获得药物初步有效性数据是开展关键性临床试验的基础，对于罕  
182 见疾病，一般需提供初步的有效性数据。

183 有效性评价指标可采用临床终点，或与临床终点密切相关的替代  
184 终点，对于药物作用机制明确的情况（如酶替代治疗），也可采用 PD  
185 指标作为替代指标对有效性进行考察。同时鼓励开发并应用 PD 指标  
186 （如靶点占有率、靶细胞清除率等），作为有效性数据的支持。

187 对于药物可同时用于治疗其他非罕见疾病的情况，如该药物在治  
188 疗罕见疾病和非罕见疾病中的作用机制相同，也可考虑通过在其他非  
189 罕见疾病中对药物的有效性进行考察，完成对药物的概念验证。

## 190 **（二）关键研究阶段**

### 191 **1、试验设计选择**

#### 192 **1.1 同期平行对照研究**

193 同期平行对照研究的确证药物疗效的金标准，因此平行对照研究  
194 是首选的试验设计。根据对照药的不同，可以分为安慰剂对照和阳性

195 药对照。

#### 196 (1) 安慰剂对照

197 当使用安慰剂对照时，需采用优效性设计，药物前期探索性研究  
198 及疾病自然史数据，可作为统计假设试验组较安慰剂的预估疗效差异  
199 依据。

200 在安慰剂对照研究中，需关注组间受试者比例。采用均衡设计(各  
201 比较组例数相同)，统计效能最高，也更利于安全性的评价。如果早  
202 期临床试验已经显示出试验药物明显优于安慰剂，为使更多患者接受  
203 到潜在更优的治疗，可考虑试验药物更高的分配比例（如 2:1 的分配  
204 比例）。

205 当长期安慰剂治疗不可接受时，也可考虑开展随机撤药试验。在  
206 随机撤药试验中，接受试验药物治疗且达到预期疗效的患者被随机分  
207 配继续接受试验药物治疗或接受安慰剂治疗。两组之间出现的任何差  
208 异将证明试验药物的治疗作用。

#### 209 (2) 阳性药对照

210 对于目标适应症在国内已有药物获批上市并具有可及性，推荐使  
211 用阳性对照药。阳性对照研究通常可采用优效性设计或非劣效设计。

212 当采用优效性设计时，药物前期探索性研究及阳性药在目标适应  
213 症中的疗效将为统计假设时试验组较对照药的预估疗效差异提供依  
214 据。组间受试者比例通常采用 1:1，如前期数据提示试验药物疗效有  
215 明显优于阳性对照药的潜力时，也可采用 2:1 的比例。

216 当采用非劣效设计时，需参照相关指导原则[5]。需关注非劣效界

217 值设定问题，在恰当且必要的情况下，可适当放宽非劣效界值。建议  
218 在开展临床试验前与监管部门沟通，明确非劣效界值。

## 219 **1.2 非同期外部对照研究**

220 对于具有高度未满足医疗需求的严重罕见疾病，可考虑通过外部  
221 对照的研究方法，外部对照可以是平行的或历史的外部对照。这种设  
222 计的主要问题是无法消除非同期治疗组间带来的系统差异。当使用历  
223 史数据作为对照时，通常采用单臂设计，原则上需同时满足以下条件：

224 ①临床实践中无有效治疗手段；或相较于现有治疗，早期数据显  
225 示试验药物具有突出疗效；

226 ②疾病进程清晰、可预测，可被客观地测定和验证（例如，当疾  
227 病本身存在自发缓解可能的疾病，不适合采用单臂试验设计）；

228 ③疾病严重程度高，预后差；

229 ④较高质量的外部对照数据。外部对照数据优先选择来自既往  
230 RCT研究结果，也可以选择真实世界数据，来自真实世界研究的外部  
231 对照数据、疾病自然史研究、患者登记研究、文献报道等。需关注历  
232 史数据是否可代表当前我国临床实践；关注数据质量。

233 源自自然病史研究的数据，可能可以用作试验药物治疗组的未经  
234 治疗的外部对照组。使用外部对照需要周密的规划和评估，包括以下  
235 考虑：

236 i) 外部对照组需要在各个方面与药物治疗组匹配，包括疾病严  
237 重程度、疾病持续时间、既往治疗，以及疾病中可能影响结局和结局  
238 发生时间的其他方面，才能便于客观比较和评价治疗效应。

239 ii) 使用良好的设计可以减少选择性偏倚（例如，入/排标准、与  
240 研究方案几乎平行的统计分析计划）。数据选择性偏倚是使用外部对  
241 照时的主要问题，因为没有随机化，以及无法识别的基线差异可能影  
242 响结局。主要的考虑方面可包括：

243 - 可能尚未对患者疾病特征进行评估，或者可能基于历史方法对  
244 患者进行了不同的评估，这将导致缺乏可比性（例如，疾病定义、诊  
245 断技术和安全性监测方法已经发生变化）。

246 - 标准治疗可能已经改变。

247 - 数据采集间隔和质量可能缺乏一致性，且不具有可比性。

248 - 如果外部对照组中使用的结局评估没有明确定义或不可靠，也  
249 会使应用外部对照组具有挑战。

250 除满足上述①-④项条件外，当目标适应症发病率极低，可招募的  
251 符合入排标准的患者极少，不具备开展对照研究条件时，也可考虑采  
252 用单臂试验设计。

253 单臂试验通常仅支持药物的附条件批准。通常上市后需开展随机  
254 对照试验作为确证性研究。对于极罕见疾病无法开展对照研究的情况，  
255 也可考虑以另一个独立的单臂研究作为确证性临床试验。

256 在一些特殊情况下，例如药物作用机制非常明确，药物作用机制  
257 的有效性已在其他适应症中得到确证时，也可能支持完全批准。

258 单臂试验较随机对照试验的证据级别低，试验结果存在一定的不  
259 确定性，因此当计划以单臂研究支持药物上市时，建议申请人就单臂  
260 试验的适用性、上市后要求预先与监管机构进行沟通交流。

261 **1.3 自身对照**

262 自身对照是历史对照设计的一种特殊类型，其历史数据来自于参  
263 与试验药物干预性临床试验的受试患者自身。需确保患者历史/基线  
264 数据的准确性。当采用自身对照设计时，首选建议是先开展前瞻性观  
265 察性研究，以观察性研究结果作为患者的基线数据，后续试验药物的  
266 干预性研究结果，与患者基线数据进行比较，以证实试验药物的疗效。

267 **1.4 真实世界研究**

268 真实世界研究除了可作为单臂试验的外部对照数据外，还可用于  
269 支持已上市药物增加罕见疾病适应症。可参考相关指导原则开展真实  
270 世界研究[6-8]。

271 除上述临床试验设计以外，鼓励申请人在研发中尝试其他更灵活  
272 的试验设计，如采用适应性设计、篮式设计、平台试验设计等；鼓励  
273 申请人与监管机构开展积极沟通，例如当计划采用适应性无缝试验设  
274 计，特别是当研究的患者数量有限时，应在试验启动前与监管机构讨  
275 论全面的统计分析计划，包括试验设计和预先计划分析的关键特征。

276 **2、试验终点的选择**

277 临床终点仍是关键研究中支持药物上市的首选主要疗效指标。

278 主要疗效指标应根据疾病特点及临床研究的主要目的选择，与临  
279 床获益具有高度相关性，还应具有客观性、敏感性、易量化、可重复  
280 等特点。充分了解目标适应症人群的发病特点、临床表现、发展过程  
281 等，根据药物作用机制确定药物的治疗目标，有助于确定有意义、更  
282 敏感的临床终点。

283 鼓励在研发过程中，探索、开发与临床终点相关，对临床终点有  
284 预测价值的替代终点，通过敏感的替代终点，达到简化临床试验，提  
285 高研发效率的目的。

### 286 **患者报告结局 (patient reported outcome, PRO)**

287 PRO 是临床结局的形式之一，在药物注册临床研究中得到越来越  
288 广泛的使用，并日益受到重视。在罕见疾病药物研发中，鼓励应用  
289 PRO，以反映药物对罕见疾病患者生活质量、体验的改善和其临床价  
290 值，并将其 PRO 作为对主要终点的重要支持性数据；鼓励开发 PRO  
291 量表；也可考虑将 PRO 开发为主要终点，并与监管机构沟通将 PRO  
292 作为主要终点支持监管决策的可行性[9]。

### 293 **3、研究人群**

294 关键研究的试验人群根据早期研究结果纳入具有代表性的患者，  
295 而早期研究中，如能尽早明确不同年龄段、特殊人群等患者的用法用  
296 量，则有利于在一个关键研究中纳入更加广泛、更加多样性的患者群  
297 体，降低受试者的招募难度。

### 298 **4、关键临床试验样本量**

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

301 由于罕见疾病患者本身临床表现及生理状态等方面差异较大，而  
302 关键研究中纳入更加广泛的患者可能会使研究人群的变异度进一步  
303 增加，因此选择敏感的主要终点指标、采用更灵活的试验设计，会有  
304 助于减少样本量。

## 305 **五、安全性评估要求**

306 对于治疗具备慢性病特征、需长期治疗的罕见疾病，通常需遵循  
307 ICH E1 的要求。罕见疾病患者人数少，安全性数据可同时包含其他  
308 来自非罕见疾病人群的数据。对于预期只能用于罕见疾病治疗、靶点  
309 明确、作用机制清晰的药物（如替代疗法），基于患者获益风险的评  
310 估，可能会减少对暴露量的要求，建议申请人预先与监管机构进行沟  
311 通。

312 由于罕见疾病在临床试验中所积累的数据一般十分有限，因此上  
313 市后的安全性数据收集十分重要，应建立药物警戒系统，在上市前应  
314 结合产品和疾病特点，完善上市后风险分析与管理计划（Risk  
315 Management Plan, RMP）<sup>[10]</sup>，并在上市后严格执行和不断完善 RMP。

## 316 **六、沟通交流**

317 罕见疾病种类繁多，涉及的治疗领域广泛，疾病表现和进展差异  
318 大，同时又面临着对疾病自然病史的了解有限、相关临床开发经验及  
319 可参考的先例缺乏、患者数量有限、临床试验受试者常涉及儿童人群  
320 等各类复杂情况，难以通过一个指导原则覆盖罕见疾病药物研发中遇  
321 到的各种问题。监管机构鼓励申请人就治疗罕见疾病药物研发过程中  
322 的关键技术问题及时提出沟通交流申请，针对开发中遇到的挑战，讨  
323 论可能的解决方案，以共同提高罕见疾病临床试验研发的效率和成功  
324 率。沟通交流既包括治疗罕见疾病的新分子实体，也包括已上市产品  
325 扩展罕见疾病相关的适应症。沟通交流可涉及的内容包括但不限于：

- 326 - 灵活高效的临床试验设计

- 327 - 创新性临床终点/替代终点的使用
  - 328 - 合理的安全性患者数据集
  - 329 - 临床试验数据外推（包括基于境外数据外推到中国患者人群）
  - 330 - 利用真实世界数据
  - 331 - 上市后数据的收集
  - 332 - 上市后风险管理计划
- 333 建议申请人在临床试验的设计和实施过程中，也同样加强与监管
- 334 机构的沟通交流。

## 335 七、小结

336 罕见疾病发病率极低，病情复杂，诊断难度大；罕见疾病患者人

337 数有限，因此开展临床试验难度较大，这些因素导致罕见疾病药物临

338 床研发面临诸多困难。然而罕见疾病药物研发仍应以科学为基本准则，

339 可以通过精巧科学的方法“精简”研究设计，但不能以降低科学标准

340 为代价“简化”研发过程。罕见疾病药物研发除了应遵循一般药物的

341 研发规律以外，更应密切结合罕见疾病自身特点，探求更科学和精巧

342 的研究方法，以提高研发效率。

343 罕见疾病的病种繁多，因此本指导原则很难覆盖对所有罕见疾病

344 药物研发的要求。本指导原则旨在提出在罕见疾病研发中普遍适用的

345 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

346 通交流。

347

348

## 八、参考文献

- 349
- 350 [1]. 国家药品监督管理局关于发布用于罕见病防治医疗器械注册  
351 审查指导原则的通告（2018年第101号）. [http://www.gov.cn/xinwen/20](http://www.gov.cn/xinwen/2018-10/19/content_5332326.htm)  
352 [18-10/19/content\\_5332326.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2018-10/19/content_5332326.htm).
- 353 [2]. 国家药品监督管理局药品审评中心，儿科人群药物临床试验技  
354 术指导原则（2016）. [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?z](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359)  
355 [dyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359).
- 356 [3]. 张凤琴, 孙涛, 王海学, 等. 新药人体首次剂量设计的技术考虑  
357 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29 (13) : 1456-1463.
- 358 [4]. 国家药监局药审中心关于发布《模型引导的药物研发技术指导  
359 原则》的通告（2020年第59号） [https://www.cde.org.cn/main/news/view](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0)  
360 [InfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0).
- 361 [5]. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验非劣效设计指导  
362 原则》的通告（2020年第17号） [https://www.cde.org.cn/main/news/view](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/322593ac8e690e63730fc63acd1ecba4)  
363 [InfoCommon/322593ac8e690e63730fc63acd1ecba4](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/322593ac8e690e63730fc63acd1ecba4).
- 364 [6]. 国家药品监督管理局药品审评中心，《真实世界证据支持药物  
365 研发的基本考虑（征求意见稿）》. [https://www.cde.org.cn/main/news/v](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7e6fb9fc3f066a966a02130f24dbff1c)  
366 [iewInfoCommon/7e6fb9fc3f066a966a02130f24dbff1c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7e6fb9fc3f066a966a02130f24dbff1c).
- 367 [7]. 国家药监局药审中心关于发布《真实世界研究支持儿童药物研  
368 发与审评的技术指导原则（试行）》的通告(2020年第22号). [https://ww](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b)  
369 [w.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a48](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b)  
370 [4197902b](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b).

371 [8]. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实  
372 世界数据指导原则（试行）》的通告（2021年第27号）[https://www.c](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539)  
373 [de.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539)  
374 [c539](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539).

375 [9]. 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  
376 床研究中应用的指导原则（征求意见稿）》，[https://www.cde.org.cn/](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f)  
377 [main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f).

378 [10]. 国家药品监督管理局药品审评中心，风险分析与管理计划撰写  
379 指导原则（征求意见稿）.[https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoC](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81793076ad0771061c5637b03159d474)  
380 [ommon/81793076ad0771061c5637b03159d474](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81793076ad0771061c5637b03159d474).

381