

**细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则
(征求意见稿)**

2023 年 6 月

目录

一、 概述	1
(一) 前言	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、 沟通交流的关注内容.....	3
(一) 主要研发节点沟通交流的目的	3
1. 临床试验申请前沟通交流	3
2. 关键/确证性临床试验启动前沟通交流	3
3. 上市许可申请前沟通交流	3
(二) 沟通交流的重点项目.....	4
1. 立题依据	4
2. 临床研发计划和临床试验方案.....	5
3. 风险管理计划.....	9
4. 已完成临床试验的总结	9
5. 其他.....	11
(三) 不同细胞和基因治疗产品沟通交流的特殊考虑 .	11
1. 人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品	12
2. 免疫细胞治疗产品	13
3. 基因治疗产品	16

三、 注意事项	17
(一) 沟通交流的时机.....	18
(二) 沟通交流的资料准备.....	18
(三) 沟通交流的问题.....	19
(四) 沟通交流的学科.....	19
(五) 多个适应症的沟通交流申请.....	20
(六) 沟通交流的形式.....	20
四、 示例	20
五、 参考文献	22
六、 附件	24

1 一、概述

2 (一) 前言

3 近年来，随着细胞和基因治疗相关科学理论、技术手段、
4 临床医疗实践的不断进展，以及监管政策的逐渐完善，细胞
5 和基因治疗产品的临床研发获得蓬勃快速发展。目前，在全
6 球范围内已有多款、多种类型的细胞和基因治疗产品获批上
7 市，国内也有治疗恶性血液肿瘤的 CAR-T 产品上市，多款治
8 疗不同适应症的细胞和基因治疗产品进入上市申报阶段或
9 关键/确证性临床研究阶段，还有更多的各种类型的细胞和基
10 因治疗产品正处于临床试验阶段或计划申请注册临床试验
11 阶段。随之而来，此类产品的临床相关沟通交流也与日俱增。

12 细胞和基因治疗产品不同于传统小分子或生物大分子
13 药物，产品的设计和制备工艺可能涉及细胞的采集、体外培
14 养扩增、分离纯化、活化，或载体选择、基因修饰、基因编
15 辑等复杂操作，且常随着相关研究理论和技术的发展而进行
16 迭代和更新。

17 细胞和基因治疗产品自身的个性化和特殊性决定了其
18 作用机制、在体内的代谢情况、治疗效果及其不良反应具有
19 其各自不同的特点。细胞和基因治疗产品设计和制备的复杂
20 性，以及新技术的应用，一定程度上拓宽了治疗新思路，提
21 供了新的治疗策略，但也可能增加潜在的安全性风险等。为
22 了探索此类产品的最优开发路径，并对已知和潜在风险做出

23 充分评估和管理，有必要根据不同的产品特点制定各自的临
24 床研发计划、临床试验方案以及风险管理计划等。上述临床
25 研究关键性因素的设计和实施由于细胞和基因治疗产品自
26 身的特点而具有一定的特殊性，申请人在开展临床试验前以
27 及临床试验期间都需关注产品特征、临床定位、适用人群、
28 给药方案、试验设计等临床研究的关键因素。本指导原则主
29 要是针对上述因素以及在不同阶段沟通交流中关注内容的一
30 般考虑。对于药物临床试验需要遵从的一般原则以及与其
31 他指导原则的重复内容在本指导原则中不再赘述。

32 (二) 目的和适用范围

33 本指导原则适用于按照《中华人民共和国药品管理法》、
34 《药品注册管理办法》等药品管理相关法律法规等进行研发
35 和注册申报的具备细胞和基因治疗属性的产品。本指导原则
36 涉及的细胞和基因治疗产品主要包括人源性干细胞及其衍
37 生细胞治疗产品、免疫细胞治疗产品、基因治疗产品等。

38 本指导原则旨在为细胞和基因治疗产品临床研发过程
39 中沟通交流的资料准备和临床研发要素考虑等提供建议，以
40 期提高沟通交流效率，助力细胞和基因治疗产品的临床研发
41 能顺利推进。

42 本指导原则是对细胞和基因治疗产品临床方面沟通交
43 流相关技术问题的建议和推荐，不具有强制性的法律约束力。
44 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着细

45 胞和基因治疗产品研发的深入和经验积累，以及政策的更新，
46 本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。建议申请人及
47 时与药审中心就细胞和基因治疗临床研究的具体设计和细
48 节进行沟通。

49 **二、沟通交流的关注内容**

50 **(一) 主要研发节点沟通交流的目的**

51 **1. 临床试验申请前沟通交流**

52 首次临床试验申请前，申请人原则上应当向药审中心提
53 出沟通交流申请，以解决首次递交临床试验申请前的重大技
54 术问题，并在确保受试者安全的基础上，确定临床试验申请
55 资料的完整性、实施临床试验的可行性。

56 **2. 关键/确证性临床试验启动前沟通交流**

57 关键/确证性临床试验前的沟通交流，主要探讨现有研究
58 数据是否充分支持拟开展的关键/确证性临床试验，并对关键
59 /确证性临床试验方案等进行讨论。申请人还可针对申报上市
60 计划/策略进行初步介绍。

61 **3. 上市许可申请前沟通交流**

62 根据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》相关规
63 定，治疗用生物制品上市许可申请前，申请人原则上应向药
64 审中心提出沟通交流申请。附条件批准和/或适用优先审评审
65 批程序的，应与药审中心沟通交流确认后，方可向国家药品
66 监督管理局递交药品上市许可申请。主要探讨现有研究数据

67 是否满足药品上市许可的技术要求。

68 (二) 沟通交流的重点项目

69 1. 立题依据

70 一般需包括：产品的设计原理、治疗的作用机制、目标
71 适应症概述，本品在目标适应症中的潜在临床优势和临床定
72 位。立题依据的分析和阐述一般在提交临床试验申请前的沟
73 通交流时提交，并在产品研发过程中对产品临床定位和临床
74 优势等不断进行完善。

75 1.1 产品的设计原理和治疗的作用机制

76 由于细胞和基因治疗产品制备、生产和治疗方式等多涉
77 及新原理、新技术，且目前此类产品基本都属于创新药，不
78 同类型产品之间治疗原理差异很大，同类产品之间也存在差
79 异，对产品的设计原理和治疗的作用机制进行详尽的说明有
80 利于解释其治疗特点和优势等。申请人在提交临床试验申请
81 前的沟通交流时，首先需要对产品的设计原理、治疗的作用
82 机制做出较为详尽的介绍和说明，提交相应的非临床研究结
83 果，确保该产品在设计、制备等方面可为将来的临床试验提
84 供具有较为可靠的安全性和有效性基础。

85 1.2 目标适应症概述及产品在目标适应症中的潜在临床 86 优势和临床定位

87 立题依据的阐述还需要在充分了解目标适应症的基础
88 上，对所申请适应症的现有治疗手段进行总结，明确临床需

89 求，并通过对比同类产品的临床研发或临床使用相关进展，
90 提出本品的治疗特点和潜在优势，确定产品的临床定位。

91 目标适应症的概述可包括，但不限于：疾病的定义、发
92 病机制、流行病学概况（例如：地区分布、时间分布、人群
93 分布）；疾病的分型/分期、常用的诊断和疗效评价的标准和
94 方法、现有标准治疗手段及尚未满足的临床需求等。

95 在提交临床试验申请前的沟通交流时，还建议对同类产
96 品的研究应用发展进行概括总结，在对现有治疗和同类产品
97 了解的基础上，对比分析产品的特点和潜在优势，初步确定
98 临床定位。随着产品临床研究的开展，通过对研究人群进行
99 亚组分析和敏感性分析等，可能收集到更多关于目标人群用
100 药安全性和有效性信息，申请人可在关键/确证性临床试验启
101 动前沟通交流中讨论关于细化适应症人群相关问题。

102 2. 临床研发计划和临床试验方案

103 鼓励申请人在临床试验申请前沟通交流时提交较为完
104 整的临床研发计划和临床试验方案，有助于增进监管机构对
105 申请人提出的针对临床研发计划和临床试验方案相关具体
106 问题的理解，从而促进充分沟通。在关键/确证性临床试验启
107 动前沟通交流时，申请人应根据已完成临床试验的分析数据，
108 科学设计拟开展的关键/确证性临床试验方案，并提交详尽、
109 可行的方案。

110 2.1 基本内容

111 临床研发计划通常需基于非临床研究结果和参考同类
112 产品研发进展而制定。可包括，但不限于：产品概述、总体
113 研发计划（至少需包括拟定适应症、临床前评估、临床评估
114 （如适用）、研发策略、临床研发路径、拟开展各阶段研究设
115 计及方案概要、项目时间表）等内容。临床试验方案需设计
116 科学、内容完整、并具有可行性。至少包括试验题目（方案
117 编号、版本号、版本日期）、研究目的、试验设计、试验人群
118 （入、排标准）、给药设计、样本量、试验终点、试验流程等
119 重要内容。

120 2.2 临床试验方案的关键因素

121 临床试验方案的设计需与产品的立题及其临床定位相
122 统一，例如：试验人群的选择和试验的设计需满足达到研究
123 目的的要求，研究终点指标的选择能体现试验人群的临床需
124 求和产品的特点和/或优势。一般在早期探索性临床试验中采
125 用的主要研究终点是探索产品安全性，考虑到有些类型的细
126 胞和基因治疗产品安全性风险尚未明确，特别是基因编辑的
127 细胞和基因编辑产品，因此，在临床试验申请前沟通交流时，
128 建议申请人关注临床试验方案中安全性观察指标以及剂量
129 探索时的剂量限制性毒性（dose limiting toxicity, DLT）定义
130 等问题。DLT 定义建议从产品自身设计出发，综合考虑产品
131 特点，科学制定，不要照搬照抄其他品种。

132 鉴于细胞和基因治疗产品的作用机制不同于传统治疗，

133 主要是对病因治疗，因此在对此类产品的有效性评价时，需
134 注意有效性终点指标需同时体现临床获益和对因治疗的临
135 床优势。建议在早期探索性临床试验中对有效性评价指标进
136 行充分探索，为后期临床试验选择合适的有效性终点提供依
137 据。

138 申请人需根据产品的临床定位，选择合适的试验人群和
139 试验设计。例如：当产品的临床定位是解决肿瘤复发后缺乏
140 有效治疗手段，一般入组经充分标准治疗后的晚期末线肿瘤
141 患者，临床试验设计可考虑选择使用单臂/随机对照；如果拟
142 入组试验人群有标准治疗，则可根据现有诊疗指南明确既往
143 治疗情况，或参考相同适应症的最近批准上市药物的临床试
144 验，制定入排标准，并且采用与标准治疗平行对照的随机、
145 盲法（如可行）试验。

146 在制定临床试验方案的入排标准时，需注意对于有些预
147 期风险较高和/或未知风险较多的细胞和基因治疗产品，更要
148 明确具体的指标，例如：根据适应症的诊疗现状明确既往治
149 疗的线数，以及每线治疗经充分治疗的含义等。目前对某种
150 治疗“充分治疗”的定义，一般需包括足够（完整）的治疗
151 周期，或无法完成完整治疗周期的原因，例如：患者对治疗
152 产生的毒性反应“不耐受”，且该“不耐受”的判断需有客观
153 指标的支持。

154 给药方案主要包括给药途径、给药剂量、给药间隔、给

155 药次数和给药周期等。细胞和基因治疗产品由于其产品类型
156 的特殊性，非临床研究可能为给药方案提供的参考有一定的
157 局限性，申请人可在非临床研究的基础上，参考同类产品已
158 完成的临床研究，审慎科学地制定给药方案。

159 关键/确证性临床试验启动前沟通交流时提交的临床试
160 验方案，需在探索性临床试验的基础上，进一步明确拟确证
161 的适应症人群特征、细化关键入选标准和排除标准、选择合
162 适的给药方案、明确或根据需要调整主要和次要疗效终点、
163 安全性信息的关注点、并根据研究目的明确统计假设等内容。

164 在此阶段，申请人不仅需关注有效性终点指标的选择，
165 还需明确有效性评价的标准以及对评价者的要求，根据不同
166 疾病疗效评价标准的要求，在方案中明确有效性评价的时间
167 点以及对有效性评价确认的相关要求（如适用）。

168 为进一步明确临床定位，在关键/确证性临床试验方案中，
169 申请人需审慎考虑并选择合适的临床试验设计。如果开展随
170 机、盲法、对照试验，需重点考虑对照药的选择以及统计假
171 设的设定，对照药的选择需符合产品的拟定临床定位和适应
172 症当前的诊疗现状。在一些新型细胞和基因治疗产品的临床
173 研发过程中，由于产品可能存在较高的安全性风险，如果在
174 关键/确证性临床试验时选择单臂试验设计，为了保证这些细
175 胞和基因治疗产品的单臂试验能够提供上市所需的安全性
176 和有效性数据，申请人需在关键/确证性临床试验方案中提供

177 针对疗效评估的统计学假设并明确试验所需病例数。单臂试
178 验中的有效性界值设定需有足够的依据；试验所需病例数在
179 满足统计假设计算值的基础上，还需考虑有足够的病例完成
180 安全性风险的评估。

181 3. 风险管理计划

182 风险管理计划一般需包括药物警戒活动计划和风险控制
183 措施。申请人应在遵守我国药品管理的法律法规等的同时，
184 参考 ICH 和我国药品监管机构发布的相关技术指导原则完
185 成产品的药物警戒活动计划。由于批准临床试验前，产品可
186 能尚无临床应用的安全性数据，申请人更需充分分析已完成
187 的非临床研究数据，并参考同类产品已发现的安全性风险，
188 基于产品特性，形成较为详实的药物安全性概述和风险管理
189 措施。在临床试验申请前沟通交流阶段，还需注意完善对临
190 床风险管理计划的修订机制，以便在获得临床试验数据时能
191 及时、有效的完善临床风险管理计划。在关键/确证性临床试
192 验启动前沟通交流和上市申请前沟通交流时，申请人需提交
193 根据临床试验结果完善的临床试验风险管理计划和/或基于
194 临床试验安全性总结制定的上市后风险管理计划。风险管理
195 计划是动态完善的过程，随着临床研发的推进，安全性概貌
196 逐渐清晰。

197 4. 已完成临床试验的总结

198 在关键/确证性临床试验前和上市许可申请前的沟通交

199 流时，申请人至少需提交已完成临床试验的结果。

200 关键/确证性临床试验前的沟通交流时，申请人需对已完
201 成的临床试验进行简要总结，并分析该阶段临床试验的结果
202 是否达到整体研发计划中拟定的目标，并对产品的获益-风险
203 进行初步评估，分析并阐述现有数据是否以及如何支持开展
204 关键/确证性临床试验。可通过总结分析已完成临床试验的数
205 据，对前期试验方案中给药方案的安全性和有效性进行评估，
206 以得出剂量-安全及剂量-效应关系信息。申请人还可对前期
207 临床试验中受试者的人群特征（例如：年龄、性别、职业、
208 种族或民族、行为特征、婚姻状况等）及其安全性和/或有效
209 性进行分析，以总结出接受治疗后获益-风险比较高的人群。
210 此类分析将为进一步确认产品的最佳给药方案以及适应症
211 人群提供参考。另外，在对前期临床试验结果进行总结的过
212 程中，申请人可关注前期初步设计的疗效评估指标是否能体
213 现患者的临床获益，以及受试者接受治疗后在哪些疗效评估
214 指标中的获益较为显著。

215 上市许可申请前的沟通交流时，申请人需尽可能提交关
216 键/确证性临床试验完整的临床试验报告，以及临床试验方案
217 及其修订历史、修订原因；统计分析计划等，并关注关键/确
218 证性临床试验的执行情况是否符合关键/确证性试验前沟通
219 交流达成的共识，重点关注包括，但不限于：入选人群是否
220 与关键/确证性试验前沟通交流时的共识一致，特别是疾病类

221 型、既往治疗情况等方面；实际筛选和入组的受试者符合入
222 排标准的详情；受试者筛选失败或出组详情，需提供详细信
223 息以防止出现挑选受试者的情况；统计分析数据集的设置是
224 否合理，有效性和安全性数据集病例数是否达到关键性试验
225 前沟通交流时的共识数量；计入有效性和安全性数据集的受
226 试者是否完成有效性和安全性终点的评估；疗效评估标准的
227 合理性，以及与关键/确证性试验前沟通交流的差异；敏感性
228 分析是否充分合理；安全性数据的收集和总结是否合理合规；
229 对 SAE、重点关注的不良事件、死亡事件等进行充分的分析
230 说明；对新发现安全性风险进行分析说明等。

231 5. 其他

232 在提出细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流申请时，
233 由于产品特殊性，其药理学和非临床研究数据可能涉及产品安
234 全性、临床安全性风险和风险控制等方面内容，也需提供相
235 关资料。

236 在关键/确证性临床试验前沟通交流时，申请人可简要介
237 绍产品的上市申报计划/策略。根据不同的申报计划/策略，关
238 键/确证性临床试验的关键因素设计可能不同。例如：拟申请
239 完全批准上市或附条件批准上市时，关键/确证性临床试验中
240 统计分析计划和终点指标及随访时间的选择可有不同的考
241 虑。

242 (三) 不同细胞和基因治疗产品沟通交流的特殊考虑

243 1. 人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品

244 人源性干细胞衍生细胞治疗产品指由人源性干细胞（包
245 括人胚干细胞、成体干细胞和诱导形成的干细胞）诱导分化，
246 或成熟体细胞转分化获得的细胞治疗产品。人源性干细胞及
247 其衍生细胞治疗产品（以下简称干细胞相关产品）的细胞来
248 源多样，在临床试验申请前沟通交流时，申请人需详细介绍
249 干细胞产品的来源、制备等信息，并分析产品的伦理风险，
250 是否支持开展人体临床试验。对于已按《干细胞临床研究管
251 理办法（试行）》要求开展了备案的干细胞临床研究，并拟
252 用于药品注册申报，需在临床试验申请前沟通交流时提交备
253 案研究设计、方案和结果，并说明备案研究对后续研发规划
254 和临床试验方案等临床试验关键要素制定的支持依据。

255 由于目前干细胞相关产品的治疗机制可能依赖细胞分
256 布、定植、增殖、分泌等功能，所针对的适应症大多数是非
257 危及生命疾病，临床上主要以缓解症状、延缓病情为为治疗
258 目的，因此在试验设计时，需考虑并及时与药审中心沟通临
259 床试验中的一些关键因素，例如：根据临床定位选择单药或
260 在现有治疗的基础上加载给药（联合给药）；是否以及在哪个
261 试验阶段设置对照组；对照药的选择；不同试验阶段临床终
262 点的选择等。

263 干细胞相关产品可能存在基因修饰。目前针对干细胞的
264 基因修饰主要目的包括改善其扩增及分化能力和降低免疫

265 排斥反应等；此外，也有利用基因编辑工具将外源目的基因
266 整合到干细胞基因组，治疗基因功能缺失的遗传病（如先天
267 性免疫缺陷）和血液疾病等。此类经基因编辑改造后的干细
268 胞相关产品可能会提高治疗效果并扩展干细胞治疗疾病的
269 范围。例如：目前在研产品，有的是修复 IL2RG 基因的 HSC，
270 以期治疗 X 型 X 连锁重症联合免疫缺陷病；有的为了增强
271 患者对 HIV 病毒的抵抗能力，研究者敲除 HSC 的 CCR5 基
272 因；有的敲除 HSC 的 BCL11A 基因激活 γ 珠蛋白表达，拟
273 用于治疗镰状细胞贫血和 β 地中海贫血。针对此类产品的临
274 床研发计划、临床试验方案提出沟通交流时，需额外考虑到
275 基因修饰可能会增加致瘤性、扩增或外源基因表达不可控等
276 安全性风险。

277 2. 免疫细胞治疗产品

278 免疫细胞治疗产品是指利用患者自身或供者来源的免
279 疫细胞，经过体外培养扩增、活化或基因修饰、基因编辑等
280 操作，再回输到患者体内，通过激发或增强机体免疫功能，
281 从而达到控制疾病的细胞治疗产品。目前免疫细胞治疗产品
282 涉及的细胞类型主要包括：T 细胞、自然杀伤细胞（**natural**
283 **killer cells, NK**）、树突状细胞（**dendritic cells, DC**）等。

284 免疫细胞治疗产品的来源是成体免疫细胞，其在体外制
285 备时所接受的操作复杂性以及其在体内的存活和作用机制
286 可能增加临床应用的安全性风险。而不同类型免疫细胞治疗

287 产品在临床应用中的安全性风险也存在显著区别。由于免疫
288 细胞治疗产品的风险相对较高，因此，免疫细胞治疗产品选
289 择的研究人群/适应症人群一般是可接受较高治疗风险的人
290 群。但由于对起始细胞质量（例如：自体来源的免疫细胞治
291 疗产品，病情过于严重的受试者可能存在无法采集到合格的
292 制备原材料、无法制备出符合标准的细胞产品）、制备时间等
293 待、以及对合并用药等操作的要求，病情进展迅速和病情严
294 重的受试者可能不是最佳的受试人群，需在临床试验设计时
295 充分考虑产品对研究人群的获益-风险评估，建议在临床试验
296 沟通交流时进行充分说明。

297 目前，接受基因修饰的免疫细胞产品主要包括嵌合抗原
298 受体 T 细胞（chimeric antigen receptor modified T cells, CAR-
299 T）、嵌合抗原受体 NK 细胞(chimeric antigen receptor modified
300 NK cells, CAR-NK)、工程化 T 细胞受体修饰的 T 细胞(T-
301 cell receptor-engineered T cells, TCR-T)、靶向肿瘤新生抗原
302 T 细胞等，此类产品最常用的基因修饰主要是增加 T 细胞对
303 肿瘤细胞特异性抗原的识别以增强对肿瘤细胞的特异性杀
304 伤作用。此外，此类产品还可能在免疫细胞中引入表达其他
305 一些小分子物质的基因片段。

306 这些产品的基因编辑过程相对复杂、基因改造后的目的
307 多样，可能带来致瘤性、外源基因表达不可控等安全性风险。
308 在提出沟通交流时，不仅需阐述在临床试验开展前对产品安

309 全性进行的充分评估，还需讨论临床试验中安全性和有效性
310 评估指标及其随访时间设置的科学性、合理性。例如：在剂
311 量探索试验 DLT 定义中是否纳入对外源基因过表达相关毒
312 性的监测；在临床试验方案和风险控制措施中针对细胞过度
313 增殖和外源基因过表达设置怎样的监测时间和指标、停止规
314 则和控制措施等；设置与基因改造目的和优势相关的哪些有
315 效性评估指标等。

316 对于肿瘤新生抗原 T 细胞以及其他通过大数据筛查选择
317 插入细胞的外源基因的基因修饰细胞治疗产品，需关注在临
318 床试验申请前沟通交流时充分介绍数据筛选的方法学及其
319 依据，保证该方法的科学性和稳健程度。

320 随着 CAR-T 产品研究的发展，已有异体 CAR-T 产品或
321 体内编辑的 CAR-T 产品进入或申请临床试验，此类产品的
322 临床试验沟通交流，除关注以上问题外，还需关注合并用药
323 （联合给药），例如：抗 CD52 单克隆抗体的来源和使用剂量；
324 基因编辑技术（例如 CRISPR/Cas9）在体内编辑的安全性和
325 效率问题等。

326 免疫细胞治疗产品可能涉及较多的个体化制备环节，在
327 沟通此类产品的临床试验设计时，还需特别关注对研究人群
328 筛选、合并用药、桥接治疗、制备失败补救方案（含其他补
329 救治疗、再次制备、受试者替换原则等）、制备及使用过程的
330 一致性等问题。

331 3. 基因治疗产品

332 基因治疗产品主要包括核酸（例如：质粒、RNA）、表达
333 特定基因的基因修饰微生物（例如：病毒、细菌）、体内编辑
334 宿主基因组（通过或未通过特定的转录/翻译）的产品和未通
335 过基因修饰表达特定基因的微生物（例如溶瘤病毒产品）。

336 此类产品可通过载体将外源基因导入靶细胞，以纠正或
337 改善致病基因所产生的缺陷，达到治疗疾病的目的。例如：
338 采用合适的载体（如腺相关病毒）携带凝血因子基因（或片
339 段），在血友病患者体内进行表达，从而提升患者凝血因子水
340 平。

341 基因治疗产品的风险主要源自基因载体及其承载的基
342 因，申请人在提出沟通交流时，需在对产品所选择载体的合
343 理性和安全性进行充分研究和探索的基础上，并对产品基因
344 修饰机制、导入的基因做出充分阐述，以评估产品的总体安
345 全性风险。

346 基因治疗产品种类多样、不同修饰机制的基因治疗产品
347 的预期治疗效果不同，针对的适应症/目标患者群体、产品的
348 给药途径等都存在差异。例如：基因治疗血友病时采用静脉
349 输注给药；基因治疗黄斑变性疾病时采用的视网膜下腔/玻璃
350 体腔/脉络膜上腔给药；裸质粒 DNA 的基因治疗下肢缺血性
351 疾病时采用局部多点注射给药并可能需要电转染系统/器械。
352 沟通交流时，申请人需将产品适应症人群的临床需求和基因

353 治疗的预期优势有机结合，提出合适的安全性和有效性评估
354 指标和随访计划；对于需要器械辅助给药的，需说明器械作
355 用原理和具体使用方法；对于需外科手术给药的，需阐明给
356 药方式的合理性并提供具体操作步骤。

357 基因治疗产品通常被期望可达到长期疗效的目的，但同
358 时可能增加了不可预测的风险如迟发性不良反应等。因此，
359 申请人在开展基因治疗产品临床试验时，需关注对迟发性不
360 良反应等风险的评估和风险最小化措施。建议在临床试验申
361 请前沟通交流时，考虑引起迟发性不良反应的风险因素，根
362 据总结的风险因素合理制定长期随访计划，细化其中的随访
363 时点、随访持续时间、随访指标等内容。在对产品开展临床
364 试验的获益-风险评估环节，阐述长期随访方案、风险管理计
365 划以及知情同意书样稿等文件对于风险的考量和控制。随着
366 临床试验期间或上市后获得更多关于产品风险的重要信息，
367 应及时更新相关文件，并可针对相关问题提出申请沟通交流。

368 细胞和基因治疗产品种类多样、机制复杂、给药方案和
369 适应症人群差别较大，在申请沟通交流时，建议申请人基于
370 产品特征，结合各阶段临床试验的目的，开展以关键技术问
371 题为导向的沟通交流。

372 **三、注意事项**

373 本部分内容主要基于细胞和基因治疗产品临床专业既
374 往沟通交流的经验。

375 (一) 沟通交流的时机

376 依据《药品注册管理办法》、《药物研发与技术审评沟通
377 交流管理办法(试行)》及修订说明,对于申请附条件批准和
378 /或适用优先审评审批程序的,申请人应当按要求提出沟通交
379 流申请。

380 在《药物临床试验批准通知书》中,如果包含“在临床
381 试验开展前,就临床试验方案与药审中心进行沟通交流”、
382 “在完成探索性临床试验,开展确证性(或关键性)临床试
383 验前,向药审中心提出沟通交流申请,对后续临床试验方案
384 进行评估”等内容,申请人应特别关注。

385 临床试验过程中其他研发阶段,如有沟通交流的需求,
386 可依据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法(试行)》提
387 出沟通交流。

388 儿童用药的沟通交流可参照《儿童用药沟通交流中 I 类
389 会议申请及管理工作细则(试行)》。

390 (二) 沟通交流的资料准备

391 应根据《药物研发及技术审评沟通交流管理办法》的相
392 关要求,在沟通交流申请表中填写药品基本信息以及研发情
393 况。涉及临床试验方案的,应根据沟通交流会议资料以及临
394 床试验方案提交与审评相关工作规范要求,基于适应症定位,
395 提供详细、可操作的完整临床试验方案。

396 由于细胞和基因治疗产品创新性强,研发进展快,如有

397 其他相关资料，例如：本品既往沟通交流情况、本品其他适
398 应症临床试验进展（或总结报告）、同适应症研究者发起临床
399 研究进展（或总结报告）、同类产品研发情况、同类产品临床
400 试验的进展或大会报道、文献等，也可一并提供，供沟通交
401 流中参考。

402 细胞和基因治疗产品可能向多国（地区）监管机构同时
403 申报注册，考虑到国内外受试者种族因素、国内外药品监管
404 机构监管政策的差异、以及产品生产和供应等因素，与其他
405 国家监管机构沟通交流的会议纪要或记录也是与药审中心
406 沟通交流的重要材料，建议一并提供。

407 （三）沟通交流的问题

408 沟通交流问题应明确、具体、有针对性，并简短地介绍
409 问题背景、提供问题提出的目的、申请人观点及依据等。避
410 免提出笼统的问题，例如：临床试验方案是否可行。

411 针对临床试验方案主要设计要素的问题应提供相应的
412 依据，例如：对于细胞和基因治疗产品 I 期临床试验的剂量
413 选择是否合理的问题，除提供临床前研究相关数据外，同类
414 产品临床试验中剂量也是重要参考依据。对于细胞和基因治
415 疗产品多次给药的合理性，应考虑免疫原性、药代动力学研
416 究，提供给药次数和间隔的依据。

417 （四）沟通交流的学科

418 如申请针对确证性临床试验方案的沟通交流，建议同时

419 与临床专业和统计专业就临床试验设计和统计学假设等内
420 容进行沟通。申请资料中，应对试验设计和统计假设提供详
421 细、充分的依据。尤其是细胞和基因治疗产品治疗末线肿瘤
422 或罕见病等适应症，可能采用外部对照的单臂临床试验设计，
423 此时应提供历史治疗的高质量研究文献或流行病学调查等
424 数据作为统计假设参数设置的依据。

425 由于细胞和基因治疗产品生产工艺复杂，在临床试验过
426 程中可能发生药学工艺的优化和变更。如果在确证性临床试
427 验中发生重大药学变更，建议同时与药学专业、药理毒理学
428 专业、临床专业、统计专业就药学变更可比性是否需要临床
429 试验验证进行沟通交流。

430 (五) 多个适应症的沟通交流申请

431 某些类型的细胞和基因治疗产品作用机制复杂，对同一
432 靶点或发病机制类似的多种适应症均有潜在的获益。如果同
433 一产品拟申请针对多个适应症临床试验的沟通交流，建议不
434 同适应症分别提出沟通交流申请。

435 (六) 沟通交流的形式

436 沟通交流形式的确定取决于如何更好地解决拟沟通交
437 流问题，如果申请人的问题可以通过书面反馈意见的形式解
438 决，则不再召开面对面/视频/电话等形式的沟通交流会议。

439 四、示例

440 通过示例，旨在梳理如何基于问题发起沟通交流。

441 **品种基本情况：**某溶瘤病毒，是以血清型 X 型腺病毒骨
442 架为基础进行改造的条件复制型重组溶瘤腺病毒。

443 **药学背景资料：**用肿瘤特异性表达基因启动子取代了原
444 腺病毒启动子使其在肿瘤细胞中选择性复制；改造原腺病毒
445 骨架蛋白，构建以 X 型血清型腺病毒为主的嵌合载体，以降
446 低免疫原性、提高腺病毒对肿瘤细胞感染效力、促进在正常
447 细胞中的清除、减少肝毒性等；增加细胞因子等基因表达框，
448 发挥协同抗肿瘤效能。

449 **非临床背景资料：**体内、外药效学研究、药代动力学研
450 究、毒理学研究等。

451 **沟通交流申请阶段：**申请临床试验前

452 **拟沟通交流的学科：**临床专业

453 **申请人提交资料：**沟通交流会议申请表、沟通交流会议
454 资料、沟通交流会议 PPT、临床研发计划和早期探索性临床
455 试验方案、风险管理计划、临床综述、药学综述、非临床综
456 述等资料。

457 **拟沟通交流问题之一：**DLT 定义是否合理？

458 **申请人观点：**

459 申请人参照同类产品的 DLT 定义，为本品制定了相同的
460 DLT 定义。

461 **CDE 观点：**虽然同类产品的 DLT 定义可作为拟开展临
462 床研究的参考之一，但是，DLT 定义建议从产品自身设计出

463 发，综合考虑产品特点，科学制定。

464 建议关注：

465 (1) 产品自身特点。①与同类产品相比，病毒载体存在
466 差异。参考的同类产品采用了血清型 Y 型腺病毒载体，而本
467 品则采用了基因改造-嵌合载体型腺病毒载体。由于嵌合的其
468 他血清型载体的研究应用较少，可能需针对该改构做尽可能
469 全面的调研，考虑不同的病毒载体可能存在的安全性风险的
470 差异，在 DLT 定义中纳入载体相关风险的安全性观察指标。

471 ②本品在溶瘤病毒载体上插入某细胞因子等基因，细胞被感
472 染后将表达分泌该细胞因子，还需关注相关不良反应。

473 (2) 非临床研究动物毒理学试验中发现，研究动物出现
474 了供试品相关的急性肝、肾功能受损并导致动物死亡，原
475 DLT 定义中未见针对肾毒性的内容，建议完善。

476 (3) DLT 观察期。参考同类产品观察期，设置了本品
477 DLT 观察期为 28 天，但是非临床研究结果显示，不良反应
478 可持续到 41 天，则需结合非临床研究中相关毒性反应的发
479 生、持续、缓解时间，合理设置 DLT 观察期。

480 从本示例可见，申请人提交的资料比较全面，但是未能
481 基于自身品种特点、前期研究数据等明确临床试验关键因素，
482 需要特别关注。

483

484 五、参考文献

- 485 1. 国家药品监督管理局药品审评中心，2020，药物研发与技术
486 审评沟通交流管理办法
- 487 2. 国家药品监督管理局药品审评中心，2022，药物临床试验
488 方案审评工作规范（征求意见稿）
- 489 3. 药品上市许可优先审评审批工作程序（试行），2020，国
490 家药监局
- 491 4. 国家药品监督管理局药品审评中心，2023，药审中心加快
492 创新药上市许可申请审评工作规范（试行）
- 493 5. 国家卫生计生委、国家食品药品监管总局，2015，干细胞
494 临床研究管理办法（试行）
- 495 6. 国家药品监督管理局药品审评中心，2023，人源性干细胞
496 及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）
- 497 7. 国家药品监督管理局药品审评中心，2021，免疫细胞治疗
498 产品临床试验技术指导原则（试行）
- 499 8. 国家药品监督管理局药品审评中心，2021，溶瘤病毒类药
500 物临床试验设计指导原则（试行）
- 501 9. 国家药品监督管理局药品审评中心，2023，基因治疗血友
502 病临床试验设计技术指导原则
- 503 10. 国家药品监督管理局药品审评中心，2021，基因治疗产品
504 长期随访临床研究技术指导原则（试行）

505

506

507

六、附件

508

细胞和基因治疗临床方面沟通交流资料的说明

沟通交流时机 资料	临床试验 申请前	关键/确证性临床 试验启动前	上市许可 申请前
立题依据	+	±	±
临床综述	+	+ [#]	+ [#]
药学综述	+	+ [#]	+ [#]
非临床综述	+	+ [#]	+ [#]
临床研发计划	+	+ [#]	+ [#]
临床试验方案	+	+ [#]	+ [#]
风险管理计划	+	+ [#]	+ [#]
已完成临床试验的总结	△	△	+
上市申报计划/策略	-	△	+

509

510 1. “+” 指必须提交的资料。

511 2. “-” 指不必提交的资料。

512 3. “±” 指可以提交的资料。

513 4. “#” 指在既往提交的基础上，提交更新、完善后的资料，
514 并提交修订历史和说明（针对临床研发计划，临床试验方
515 案，风险管理计划）。

516 5. “△” 指可提交简要内容。

517