

罕见疾病药物临床药理学研究 技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年6月

目 录

一、前言.....	1
二、一般考虑.....	2
三、 研究设计的基本考量.....	4
(一) 研究人群.....	4
(二) 受试者样本量.....	6
(三) 药效学指标.....	6
(四) 用药方案.....	7
四、不同分子类型药物的研究考虑.....	7
(一) 基因治疗药物.....	8
(二) 细胞治疗药物.....	8
(三) 小分子药物.....	9
(四) 其他类型药物.....	10
五、沟通交流.....	10
六、参考文献.....	11

罕见疾病药物临床药理学研究技术指导原则

一、前言

罕见疾病患病率低，儿童期起病多，具有巨大未被满足的治疗需求。然而罕见疾病药物研发难度高，其中的瓶颈之一就是罕见疾病药物上市前的临床试验在设计、执行和数据分析等层面均存在诸多现实困难和挑战。

本指导原则中述及的罕见疾病，原则上以国家相关部门发布的概念和范围为准，亦可与国家药品监督管理局进行沟通讨论。临床药理学和定量药理学在加速罕见疾病药物研发方面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（Pharmacokinetics, PK）研究和药效动力学（Pharmacodynamics, PD）研究获得药物与人体相互作用的基本信息，可以探索和验证药物作用机制（Mechanism of Action, MoA），支持开展概念验证（Proof of Concept, PoC）研究，为潜在临床有效性和安全性以及剂量-暴露-效应关系等提供关键信息。临床药理学研究评估内在因素（例如，年龄、体重、种族、性别、遗传学、肾脏和肝脏功能等）和外在因素（例如，食物效应、合并用药等）对 PK 和 PD 的影响。研究结果可为临床试验设计提供依据，例如选择受试者人群，优化用药方案等，并指导说明书撰写。

本指导原则适用于化学药品和生物制品的罕见疾病药

物研发。本指导原则旨在阐明罕见疾病药物临床药理学研究的一般考量，为罕见疾病药物研发过程中科学合理开展临床药理学研究提供指导，为整体研发策略和新药评价提供科学依据。

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

二、一般考虑

新药临床药理学研究通常包含多个研究项目。一般而言，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见疾病药物上市前开展。但需关注的是，考虑到罕见疾病特点和药物研发的挑战，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。此时，应基于“具体疾病具体药物具体问题具体分析”原则进行综合考虑。具体研究内容取决于以下因素：药物分子类型、理化性质、PK/PD 特性、年龄、性别、器官损害对药物 PK 的潜在影响，食物、合并用药等引起的潜在相互作用

用、药物的预期安全性以及患者的疾病特征及合并症，等。

罕见疾病药物获取临床试验数据的机会有时非常有限，开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性数据。因此，应充分重视并利用非临床数据，可采用模型引导的药物研究（Model- Informed Drug Development, MIDD）方法进行外推，以补充临床试验数据的不足。

考虑到罕见疾病患者的稀缺性，为最大程度收集罕见疾病患者的药物相关数据，在首次进行患者研究之前，应充分挖掘和利用已有数据，包括但不限于非临床研究数据、流行病学数据、已有健康受试者数据、其他非罕见疾病适应症患者数据、真实世界研究、以及作用机制和/或适应症相同的药物等多方来源数据。通过非临床向临床等转化研究，多方面探索和预测具有可接受获益风险比的起始剂量和暴露量范围，探索新药的有效性和安全性等。转化研究将有助于增加基础证据，增强临床试验设计的合理性和结果的可靠性，为后续研究和申报上市的用药方案提供科学依据。

目前大部分罕见疾病的基础研究仍然不足，对自然病史及其进展的认知也较为有限。疾病异质性和患者病理生理学的个体间差异相对较大，导致新药体内 PK 特性以及临床效应差异很大，同时由于临床试验只能通过较少甚至极少数量罕见疾病患者开展，最终导致获得的临床试验数据有时不能真实可靠反映新药对于目标适应症整体人群的临床安全有

效性情况。因此，罕见疾病药物上市后需要视情况继续开展相关研究，进一步确证药物的获益和风险，考察内在、外在因素的影响，比如在罕见疾病亚群体患者（如伴随有肝功能不全的罕见疾病患者）中的用法用量问题。

充分的流行病学调查结果、对现有治疗手段的了解以及对研究药物的基本认知等有助于合理制定罕见疾病药物的研发策略。在制定包括临床药理学的临床研发计划时，应充分考量目标适应症人群的流行病学等基础数据。

对于全球研发的罕见疾病药物，中国鼓励开展早期临床试验以及增加参与罕见疾病药物临床试验的数量。通过这些研究，可以收集到包括 PK、PD、生物标志物、作用机制以及临床安全性和有效性的数据。这些数据将为中国罕见疾病患者的用药信息提供更全面的直接证据，不仅有利于国内研发工作，同时也有助于国际同步研发进程。在评估罕见疾病药物的种族敏感性问题时，可参考 ICH E5、ICH E17、真实世界研究等相关指导原则，充分考虑影响药物 PK/PD 性质和疾病进展的内在和外在因素所引起的种族差异。

三、 研究设计的基本考量

（一） 研究人群

由于罕见疾病患者数量少，临床试验入组困难，罕见疾病的临床药理学研究通常遵循“从一般到特殊”原则（如适用），即从健康受试者到患者，从成人患者到儿科患者，从非罕见

疾病适应症到罕见疾病适应症等，还需考虑根据具体疾病和具体科学问题制定研发策略。例如，在可行且有一定价值的情况下，鼓励在罕见疾病药物研发早期阶段（例如，非临床研究和健康受试者研究）获得更多可用数据，以支持后续研究设计和策略制定等。

在确保科学性、安全性和伦理可行的情况下，罕见疾病药物可以在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药理学信息，如药物相互作用、食物影响等研究。可在健康（或仅肝/肾功能不全）受试者中获得药物暴露量的变化，对罕见疾病药物的临床应用方案等提供支持。但需关注健康受试者是否可以表征罕见疾病患者人群的相关药物反应信息，并在申报时提供充分证据。如果出于风险考虑，使用其他适应症患者进行相关临床药理学研究，如药物相互作用、肝/肾功能不全、心脏功能损伤等研究，应在申报时提供充分证据证明该适应症患者可以表征罕见疾病人群的相关反应信息。

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

由于罕见疾病患者数量有限，符合试验方案要求的受试

者数量可能更为有限，应充分关注罕见疾病药物临床试验中招募的受试者对于该罕见疾病患者整体人群的代表性以及表征程度，例如，招募的受试者是否涵盖了极端或实际情况，如 BMI 特别大或特别小的受试者、受试者的年龄范围、性别等。如果研究中招募的罕见疾病患者未能涵盖相应罕见疾病患者的真实情况，可能影响临床试验对药物安全性和有效性的真实反应。

(二) 受试者样本量

若进行罕见疾病患者的研究，建议纳入适当数量的受试者，以充分表征药物的体内特征，原则上需充分考虑统计学相关设计要求。如无法招募到符合统计要求的受试者数量，可事先与监管机构沟通。MIDD 方法可为样本量的确定提供依据，如最低受试者例数，并帮助设计和优化合理的采样方案。

(三) 药效学指标

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

生物标志物可为替代终点的选择提供支持，拟以替代终点作为支持罕见疾病药物加速注册上市的关键临床试验的

终点指标时，应验证替代终点与临床结局之间的相关性，并提供支持性证据。

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

（四）用药方案

一些生物标志物或临床终点与罕见疾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。

罕见疾病药物有时难以开展充分的剂量选择研究，可考虑通过 MIDD 方法优化给药剂量，为用药方案提供安全有效性的依据。必要时建议通过上市后研究进一步验证相应用药方案的合理性。

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

四、不同分子类型药物的研究考虑

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

(一) 基因治疗药物

多数罕见疾病由遗传缺陷引起，基因治疗药物是治疗罕见疾病的重要手段之一。

对于基因治疗类罕见疾病药物的临床药理学研究内容，首次上市前至少应完成单次和/或多次人体剂量递增试验，可根据临床最终用药方案如单次或多次给药等进行具体考量。用于儿科人群的罕见疾病药物，可能需要开展儿科不同年龄段患者的罕见疾病临床试验。此外，应开展 PK/PD 或暴露-效应关系研究，以支持用药剂量等方案的选择和优化。根据药物分子类型、拟解答的科学问题等，酌情考虑开展其他临床药理学研究项目，例如肝/肾功能不全人群研究、QT 研究、免疫原性研究等。对于未开展充分的临床药理学研究项目，需在申报资料中充分阐述科学原因。

寡核苷酸药物是目前罕见疾病基因治疗药物的研发热点。寡核苷酸类药物在血液中的 PK 和 PD 通常没有直接关联性，血液和靶组织中的药物浓度变化与局部或全身的 PD 效应通常存在时间上的脱节。但某些情况下寡核苷酸药物的血液谷浓度可在一定程度上反映靶组织中的暴露量。基于经充分验证并和疗效相关的 PD 生物标志物的数据，结合暴露-效应关系分析，探索血液药物暴露和相关 PD 指标之间的关系，可为给药方案的优化和适应症外推等，提供支持性证据。

(二) 细胞治疗药物

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

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

具体可参考《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则（试行）》。

（三）小分子药物

用于罕见疾病治疗的小分子药物，临床药理学研究的一般考量与其他非罕见疾病药物的考量基本一致。基于小分子药物理化性质和 PK 特性等，通常应在上市前全部完成或基本探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究、物质平衡研究、食物影响研究（口服药物）、QT 研究等。如因安全性问题，药物开发只能纳入罕见疾病患者，考虑到罕见疾病患者人群的稀缺性、治疗药物的不可获得性或药物 PK 特性等限制，对于不影响最终批准的说明书中患者用药安全有效性的非关键性试验，有时可考虑上市后完成，可与监管部门讨论。

（四）其他类型药物

抗体类药物、抗体偶联药物、肽类药物的临床药理学研究考虑参见相关指导原则。

五、沟通交流

基于罕见疾病特性及其药物开发各方面考量，罕见疾病药物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的研究数据和预期的临床表现，制定研究总体计划。临床试验开展过程中，根据数据收集情况以及分析结果，应及时修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划，根据需要适时与监管部门沟通交流。也可沟通讨论具体临床试验设计等问题。

关于沟通交流提交的资料，应视拟讨论的具体问题而定，以下供参考：

1. 临床试验整体计划、临床药理学研究总体计划、定量药理学研究总体计划；

2. 疾病背景信息：罕见疾病在我国以及开展临床试验的国家和地区的基本情况，例如，发病机制、病理生理、发病率、患者数、年龄、性别、基因表达、现有治疗方案等，说明药物的临床治疗需求情况。相关罕见疾病的病理生理学信息和认知及其与药物作用机制的联系；

3. 药物背景信息：药物已有的全面研究信息。例如，药

物及其重要代谢产物的理化性质、作用机制、PK和PD特性、非临床和/或临床研究结果摘要。应在资料中讨论药物PK和PD变异性的潜在影响因素；

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

5. 生物标志物和研究终点的选择及其依据；

6. 如果采用 MIDD 方法开展临床药理学研究，可参考《模型引导的罕见疾病药物研发技术指导原则》《群体药代动力学研究技术指导原则》等相关指导原则。

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

六、参考文献

1. 国家药品监督管理局.《模型引导的药物研发技术指导原则》.2020年.

2. 国家药品监督管理局.《群体药代动力学研究技术指导原则》.2020年.

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

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

5. 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物开发中疾病自然史研究指导原则》.2023 年.
6. 国家药品监督管理局. 《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》.2024 年.
7. 国家药品监督管理局. 《罕见病酶替代疗法药物非临床研究指导原则（试行）》.2024 年.
8. 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行）》.2022 年.
9. 国家药品监督管理局. 《成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则（试行）》.2023 年.
10. 国家药品监督管理局. 《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则（试行）》.2024 年.
11. 国家药品监督管理局. 《模型引导的罕见疾病药物研发技术指导原则》.2025 年.
12. 国家药品监督管理局. 《基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则（试行）》.2024 年.
13. 国家药品监督管理局. 《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）》.2023 年.
14. 国家药品监督管理局. 《真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则（试行）》.2023 年.
15. 国家药品监督管理局. 《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》.2021 年.

16. 国家药品监督管理局.《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）》. 2020 年.

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

18. FDA. Rare Diseases Considerations for the Development of Drugs and Biological Products Guidance for Industry. Dec. 2023.

19.ICH. ICH E5: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. 1998.

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