

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则
(征求意见稿)

2021年2月

目 录

18		
19	一、概述.....	4
20	(一) 背景.....	4
21	(二) 目的.....	5
22	(三) 一般原则.....	6
23	(四) 范围.....	6
24	二、非临床研究.....	7
25	(一) 相关动物种属.....	7
26	(二) 受试物.....	8
27	(三) 药理学.....	8
28	1. 动物模型.....	9
29	2. 概念验证研究.....	10
30	3. 安全药理学.....	11
31	(四) 药代动力学.....	12
32	1. 暴露量.....	12
33	2. 生物分布.....	12
34	3. 脱落.....	13
35	(五) 毒理学.....	13
36	1. 一般毒理学.....	14
37	2. 免疫原性和免疫毒性.....	17
38	3. 生殖毒性.....	19
39	4. 遗传毒性.....	19
40	5. 致癌性.....	21
41	6. 复制型病毒风险.....	21
42	7. 局部耐受性.....	22

43	三、开展临床试验的非临床考虑	22
44	(一) 首次临床试验起始剂量	22
45	(二) 支持临床试验的关键非临床研究.....	23
46	四、附录.....	24
47		

48

基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则

49

(征求意见稿)

50

51

一、概述

52

(一) 背景

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

随着基因转导和修饰技术、递送载体系统、细胞培养技术等领域在基础研究和技术开发上的快速发展，基因治疗取得了突破性进展，为难治性疾病（尤其是罕见遗传性疾病）提供了全新的治疗理念和思路。自基因治疗技术出现以来，安全性始终是基因治疗研发最为关注的问题之一，关系到整个领域技术研发和产业应用的健康有序发展。基因治疗产品（Gene Therapy Products）应开展系统的非临床研究，评估安全性风险及作用机制的有效性，以支持开展相应临床试验及上市。基因治疗产品作用机制特殊且多样，起效方式复杂，非临床试验设计、实施以及研究设计中试验类型、时间安排和灵活性，可能与其它药物的非临床研究不同。

63 (二) 目的

64 本指导原则为基因治疗产品研发提供建议，以帮助设计合适的
65 非临床研究计划，并作为非临床评价的参考，以支持开展相应的临
66 床试验。

67 基因治疗产品非临床研究为临床试验提供支持性信息，研究内
68 容一般为药理学、药代动力学、毒理学，研究目的通常包括提供作
69 用机制有效性证据、确定药理作用特征、了解毒理学特征（确定靶
70 器官、暴露量-反应关系和可逆性等）、确定首次人体试验的安全
71 剂量水平、提示临床试验风险等。

72 本指导原则旨在促进基因治疗产品的研发，并保护受试者免受
73 不必要的不良反应，同时应遵循“替代、减少、优化”的3R原则
74 (Replacement, Reduction, Refinement, “3Rs”), 以避免不必要的动物
75 及其它资源的使用。

76 适当情况下，基因治疗产品研发中应考虑其他非临床研究指导
77 原则的建议。本指导原则主要描述了与其他指导原则的非临床试验
78 建议不一致的特殊情况。

79 (三) 一般原则

80 源于对基因治疗产品多样性、生物体复杂性和科学认知局限性的
81 考虑，基因治疗产品研发应遵循创新药物研发的一般原则，分阶
82 段逐步推进。

83 基因治疗非临床研究应为临床试验风险-获益分析提供充分的
84 信息。由于基因治疗产品种类、作用机制、作用特点、安全性风险
85 等方面的差异，应根据风险分析结果和临床试验受试者潜在风险/
86 获益比来设计并开展非临床研究。

87 由于基因治疗产品的生物学复杂性，基因治疗产品非临床研究
88 和评价均应采取具体问题具体分析的原则，综合考虑产品导入基因
89 特性、载体生物学特征、研究模型的可行性/可获得性、适应症/目
90 标患者群体、给药途径、给药方案等多种因素。

91 用于支持基因治疗产品研发的非临床安全性研究应遵循药物非
92 临床研究质量管理规范（GLP）。

93 (四) 范围

94 基因治疗产品通过转导的遗传物质的转录或翻译而发挥作用，
95 一般包括：核酸（例如质粒、RNA）、表达特定基因的基因修饰微
96 生物（例如病毒、细菌、真菌）、离体基因修饰的人类细胞，以及

97 编辑宿主基因组（通过或未通过特定的转录/翻译）的产品和未通
98 过基因修饰表达特定基因的微生物如溶瘤病毒产品。

99 本指导原则适用除基因修饰细胞以外的基因治疗产品，不适用
100 于化学合成的寡核苷酸及其类似物。基因修饰细胞治疗产品参见
101 《基因修饰细胞治疗产品非临床研究与评价技术指导原则》。

102 二、非临床研究

103 （一）相关动物种属

104 基因治疗产品的非临床研究应在相关动物种属中开展。一般认
105 为，基因治疗产品应能在相关动物种属中有效导入/暴露，有效转
106 录/翻译,发挥药理学活性作用。复制型载体的基因治疗产品应可在
107 相关动物种属中复制。

108 相关动物种属选择应综合考虑生物学反应性和疾病特点，可以
109 选择野生型、免疫缺陷型、人源化或其它基因修饰的动物。考虑基
110 因治疗产品特殊性和临床适应症，某些情况下可能需要采用“非标
111 准”的动物种属和品系开展非临床试验，如基因修饰啮齿类动物
112 （如转基因或基因敲除）、其它啮齿类动物（如叙利亚仓鼠、棉鼠
113 等）、以及非啮齿类动物（如绵羊、猪、山羊、马等）。

114 (二) 受试物

115 基因治疗产品非临床研究中所用受试物应明确其特性，应该能
116 够充分代表临床试验拟用样品，还应考虑生产过程、关键质量特征
117 (如滴度)、临床拟用制剂等因素。

118 如果基因治疗产品生物学作用具有种属特异性，应考察评估受
119 试物在非临床研究中的活性，科学论证其对临床拟用样品的代表性。
120 如果非临床研究中受试物载体采用了表达性标签(如荧光蛋白)，
121 应分析评估表达性标签对非临床试验支持性的影响。

122 当产品药学信息(载体结构、表达元件、生产工艺等)发生重
123 大变更时，需要评估开展桥接研究或新的非临床研究的必要性。

124 (三) 药理学

125 基因治疗产品药理学研究是为了在体内、体外研究产品与治疗
126 靶点相关的作用机制和效应，明确基因治疗产品的生物学作用特点，
127 应选择合适的体内或体外模型进行，并以此评估基因治疗产品在人
128 体中潜在治疗作用和效果，有助于后续非临床和临床试验的剂量选
129 择。在某些情况下，相关人用经验可能有助于加深对基因治疗产品
130 生物学作用特征的认识。在 I 期临床试验之前，基因治疗产品应当
131 完成作用机制、量效关系特点和药效活性的初步研究。

132 1. 动物模型

133 结合基因治疗产品的具体特点，动物疾病/损伤模型有可能相
134 对正常健康动物模型更加适于评价“风险-获益”关系，更有机会发现
135 可以用于临床试验监测的活性/毒性生物标志物。

136 选择动物模型时应考虑以下因素：受试物在动物模型中复制能
137 力和转导（转染、感染）特性；动物模型中与受试物相关的细胞受
138 体表达和组织分布，这有可能对受试物药效、药代动力学和安全性
139 评价造成显著影响；受试物中有生物调节活性的组分对动物模型转
140 基因的表达水平和组织表达特异性的影响；导入基因产物引起的生
141 物学效应；动物预存免疫学状态对受试物的影响；动物模型内在的
142 与导入基因同源的基因及其产物对药效的影响；转基因动物用于特
143 定受试物药效评价的适用性；结合受试物产品组分的生物学特性，
144 可实际用于动物模型的安全剂量和体积；受试物在动物模型中的生
145 物学分布以及与宿主内源性病毒产生重组的可能性；动物模型的遗
146 传背景（如小鼠品系等）、肠道微生物菌群等。在选择动物疾病/
147 损伤模型时需要了解其局限性，包括模型内在的固有变异、历史/
148 基线数据不足、生理功能和解剖结构的技术性限制、模拟人体疾病
149 /损伤病理过程的可靠性有限等。

150 如果没有合适的动物模型满足试验需要，应当依据科学原理开
151 发相应的动物模型或者使用适当的体外系统开展试验。若目标适应

152 症没有合适的动物模型，应通过更完善的体外研究或替代性模型
153 （如类器官）来验证基因治疗产品的有效性，并对体外研究或替代
154 模型研究对临床试验设计的支持性进行科学论证。

155 如果单个动物试验模型不足以论证相关问题，则应采用不同的
156 动物模型从多个角度开展相应研究。

157 2. 概念验证研究

158 由于基因治疗产品的生物学作用与试验系统、试验动物种属高
159 度相关，在基因治疗药理学研究中应关注概念验证（**Proof of**
160 **Concept, POC**）研究的重要性。**POC** 研究为临床试验提供可行性和
161 有效性的非临床证据，并提供可能的生物学作用机制等信息。

162 **POC** 研究的目标包括：1. 基因治疗产品的有效剂量范围，包括
163 最低起效剂量，推荐开展产品量效关系的探索性研究；2. 优化给药
164 途径，以确保治疗产品能到达靶组织、器官或特定细胞类型；3. 优
165 化给药方案，包括相对疾病进展的最优给药时间；4. 基因治疗产品
166 的生物学功能及作用机制。

167 **POC** 研究包括体外研究和体内研究。体外研究主要用于评估基
168 因治疗产品的生物学功能（如治疗基因的表达、特定细胞功能的恢
169 复等）及对作用机制的初步验证。体外研究通常不足以预测基因治
170 疗产品在人体内的药理及毒理学特征，因此应选择合适的动物疾病

171 模型进行体内研究，通过对动物表型、目标基因的体内表达、及其
172 功能活性相关的生物标志物进行检测以说明基因治疗产品的有效性
173 和/或安全性。

174 由于种属和免疫状态的差异，基因治疗产品在人体内的表达、
175 分布和作用与在模型动物中可能有较大不同，这种情况下，可选用
176 替代产品（如治疗基因使用来自模型动物的同源基因，或使用基因
177 修饰的模型动物细胞等）进行POC研究。对于替代产品的设计应进
178 行详细的说明，并对替代产品的体内研究数据对于临床试验的指导
179 意义进行合理的评估。

180 3.安全药理学

181 安全药理学主要是研究基因治疗产品（包括载体和导入基因，
182 以及导入基因的表达产物）在治疗剂量范围内或治疗范围以上剂量
183 时，对生理功能潜在的非期望作用，一般包括对中枢神经系统、心
184 血管系统、呼吸系统的影响。根据产品特点，可能需要补充对其他
185 器官系统的研究。通常应在人体试验前完成。安全药理学评价一般
186 基于导入基因作用机制、载体类型和分布、临床给药方案等因素，
187 采用基于风险的评估策略。安全药理学研究通常采用单剂量给药方
188 式，如有可能的话，也可以与单次/重复给药毒性试验联合进行。

189 (四) 药代动力学

190 1. 暴露量

191 基因治疗产品应根据产品具体特点考虑非临床研究中的实际暴
192 露情况。基于基因治疗产品的暴露量，对非临床（药理学、药代动
193 力学、毒理学）研究结果进行分析评价。

194 2. 生物分布

195 基因治疗产品生物分布是基因治疗产品在体内靶组织和非靶组
196 织的分布、存续和清除。生物分布特征是基因治疗产品非临床研究
197 的关键部分，有助于解释药理学、毒理学的研究发现，也为临床试
198 验设计提供支持信息。基因治疗产品生物分布研究应在临床试验开
199 始前完成。

200 基因治疗产品生物分布研究应采用足够的剂量，以临床拟用的
201 给药方式，在相关动物种属中开展，不仅包括导入基因、载体的检
202 测，还可能包括表达产物的检测。取样时间点的安排应能体现基因
203 治疗产品体内过程的特点，至少包括在靶组织和非靶组织的峰值和
204 稳态阶段。具有体内复制特征的基因治疗产品，取样点至少包括两
205 个峰值和清除阶段。生物分布研究的检测方法应经过方法学验证。

206

3.脱落

207 脱落是指基因治疗产品通过排泄物（粪便）、分泌物（尿液、
208 唾液、汗液、鼻咽液等）或皮肤（脓疮、伤口等）排出体外。根据
209 基因治疗产品的特点（如复制型基因治疗产品）评估开展脱落分析
210 的必要性。脱落分析应包括对其排出体外成分感染能力的检测。根
211 据基因治疗产品脱落的特点和感染风险，在临床试验中采取相应的
212 风险控制措施。

213 （五）毒理学

214 在毒理学研究中，应对基因治疗产品进行全面的安全性分析评
215 估，必要时还应评估导入基因的表达产物的安全性。

216 由于基因治疗产品的生物学复杂性，毒理学试验设计应充分考
217 虑产品本身的特点（如导入基因结构和作用机理、表达产物的活性
218 与功能、载体性质和生物学特征、相关动物种属和疾病模型的可获
219 得性）和临床应用（如适应症、给药途径和治疗方案等）。原则上
220 应选择可以代表临床使用的、具备合适安全窗口的剂量、给药途径
221 和方法，应注意组别、检测指标和时间节点的合理性。必要时，可
222 考虑增加额外的组别（如静脉给药，以评估潜在的严重毒性反
223 应），额外的检测时间点，特殊的毒性生物标志物检测等。

224 开展毒理学研究应遵从 **GLP** 规范，对于采用特殊动物模型、
225 药理毒理整合性研究、特殊指标检测等非常规 **GLP** 试验内容，可
226 以考虑按照非 **GLP** 研究实施，但应保证数据的质量和完整性。

227 1.一般毒理学

228 一般毒理学试验用以评估基因治疗产品毒性特征、毒性可逆
229 性、延迟毒性、剂量-毒性反应关系等，包括单次给药和重复给药
230 毒性试验。一般毒理学试验设计时应关注动物种属的选择、与基因
231 治疗产品特性相关的检测指标、毒性反应的持续时间和可逆性，考
232 虑设计合适的卫星组动物，以评估生物分布达峰值时的潜在毒性。

233 动物种属选择

234 毒理学研究中所选动物种属应与基因治疗产品具有良好的生物
235 学相关性，采用相关动物种属开展试验。通常情况下，毒理学试验
236 采用正常健康动物，某些情况下亦可参考药理学试验中使用的疾病
237 动物模型以预测临床试验风险/获益比。至少采用一种相关动物种
238 属开展单次给药毒性试验和/或重复给药毒性试验。根据具体产品
239 安全性风险，考虑开展更多动物种属的单次给药或重复给药毒性试
240 验。

241 剂量设计

242 通常情况下，一般毒理学试验中的给药剂量应该包括在最合适
243 的非临床药效模型中确定的药效剂量范围或拟推荐的临床剂量范
244 围。最高剂量的设置可能会受到动物模型、递送组织容量/大小、
245 给药途径、产品的生产能力和高浓度制剂稳定性等限制。最高剂量
246 一般应获得严重毒性反应的相关信息，通常为药效学最高剂量的一
247 定倍数或拟推荐临床最高剂量的一定倍数；如果受载体浓度或给药
248 体积的限制，可选择最大可行剂量作为最高剂量。最大可行剂量一
249 般考虑可配制的产品浓度和可输送至靶组织/器官的体积及其载
250 量。同时，基于对转基因产品中载体现有的认知，考虑设计合适的
251 对照组，例如，可能需要设计溶媒组、空载体或含有非功能转基因
252 的载体等作为对照进行研究。当使用疾病动物模型作为试验系统
253 时，应考虑设计模型对照组。一般毒理学试验的动物数应该满足科
254 学评价的一般要求。

255 给药方案

256 在一般毒理学试验中，基因治疗产品的给药方案应最大程度地
257 模拟临床拟用给药方案，给药途径、给药频率和给药期限应能适当
258 反应临床使用情况。

259 对于临床上拟单次给药的基因治疗产品，需要开展单次给药毒
260 性试验研究。考虑到基因治疗产品可能存在延迟毒性，应考虑延长
261 合适时间进行给药后毒性指标的检测。针对具有长期表达特性的基

262 因治疗产品，毒性观测指标检测时间应足以评估长期或延迟毒性。
263 此类研究需要包含重复给药毒性研究的检测指标和时间点，包括大
264 体病理学、组织病理学、血清生化、血液学等，毒性持续时间和可
265 逆性。如果单次给药就能引起核酸序列和/或基因治疗产品在人体
266 中长期作用，但实际在动物模型中没有或作用时间明显短于人体，
267 或者动物体内复制型载体的复制动力学特征无法反应其在人体中的
268 情况，此时应考虑进行重复给药毒性试验以模拟人体情况。

269 对于临床上拟多次给药的基因治疗产品，应进行重复给药毒性
270 试验研究，给药次数和给药频率应不低于临床给药次数和频率。多
271 次给药间隔时间应根据基因治疗产品的作用特点（如载体发挥作用
272 持续性、导入基因表达的相关信息等，这些信息可以来自概念验证
273 试验和/或已有的相关文献资料。）进行设计，以保证能够充分暴
274 露毒性风险。

275 试验期限

276 由于基因治疗产品作用的持续性、可能非经典的量效关系、基
277 因组整合风险以及新作用模式的非预期风险等，一般毒理学试验的
278 持续时间通常会长于其它生物制品的标准毒性试验持续时间。需阐
279 述试验限期的合理性，并根据基因治疗产品的作用特点（如载体发
280 挥作用持续性、导入基因表达的相关信息等），确定并选择恢复期
281 观察时长。一般毒理学试验应包括多个解剖时间点（至少应包括转

282 入基因表达出现峰值的时间点、达到稳态表达的时间点等），以便
283 评估载体和导入基因发挥作用的持续性，以及剂量/暴露量与毒性
284 反应的关系。

285 检测指标

286 一般毒理学试验的检测指标通常包括临床症状观察、体重、摄
287 食量、眼科、体温、心电图、临床病理学（血液学、血清生化、血
288 凝、尿液、电解质）、大体病理学、脏器重量和组织病理学等常规
289 检查指标；除此之外，需结合基因治疗产品特性，考虑增加合适的
290 观察指标，如生物活性细胞因子分泌、异常/异位增生性病变，免
291 疫原性/免疫毒性等；必要时设置卫星组，考察基因治疗产品中载
292 体和导入基因在体内的转录/翻译、分布、存续情况，为毒性试验
293 的结果解释提供支持性数据。必要时还应考虑基因治疗产品中脱落
294 的可能性及生殖毒性风险。

295 2.免疫原性和免疫毒性

296 基因治疗产品可能导致的免疫反应包括先天性免疫反应（全身
297 系统性细胞因子升高、多器官炎症反应）和适应性免疫反应（如产
298 生针对载体和转基因产物的抗体、激活细胞毒性 T 淋巴细胞、T 淋
299 巴细胞分泌针对特异性转基因产品的细胞因子）。多种因素可显著
300 影响基因治疗产品的先天性和适应性免疫反应，如宿主因素（前期

301 接触过相关病毒血清型和/或导入基因产物、免疫系统状态)、基
302 因递送方式(递送系统种类、递送基因的途径和靶组织)、基因递
303 送载体(病毒载体种类、血清型、载体剂量和导入基因的启动子类
304 型等)、导入基因的产物、异位表达基因产物(特别是针对免疫豁
305 免器官和/或部位特异表达的基因产物)。

306 对于那些携带已知对免疫系统有影响的基因治疗产品,如编码
307 生长因子、细胞因子等的产品,通常需要开展免疫原性和免疫毒性
308 研究,应包括体液和/或细胞免疫终点评价。

309 基因治疗产品的免疫原性可能来源于产品中的非人源化组分、
310 过表达的转基因产物、基因编辑产生的非预期的肽/蛋白质等,其
311 中病毒载体类基因治疗产品相对更容易产生免疫原性。

312 根据基因治疗产品的质量研究,如果预计会产生异常基因产
313 物,或基因治疗产品表达的蛋白质与天然产物相比结构发生了改
314 变,则应进一步评估产品的免疫原性。还应考虑预存免疫和多次给
315 药后抗载体免疫的影响。应特别关注补体激活及其后续效应,如果
316 重复给药可导致补体激活,则应研究动物和人类血清中补体激活标
317 志物。同时,还要考虑交叉反应或旁观者自身免疫反应风险。

318 对于某些特定的基因治疗产品,动物模型可能无法代表临床实
319 际情况,因此可能无法提供可解释的免疫毒性数据。在这些特定情

320 况下，鼓励采用动物模型的同源基因序列开展试验，以提供支持性
321 信息。

322 3. 生殖毒性

323 应根据基因治疗产品类型、作用机制、一般毒性、分布特征以
324 及患者人群来评估潜在的生殖/发育毒性风险。生殖毒性试验的研
325 究策略和风险评估可参考 ICH S5 (R3) 的建议和 ICH M3、S6 中
326 的相关内容。

327 通常需要开展胚胎-胎仔发育毒性和围产期毒性研究，除非有
328 基于具体产品类型的特殊考虑并具有科学合理性。如果基因治疗产
329 品拟用于有生育可能或妊娠人群，应研究产品对胎儿的影响（如细
330 胞因子局部产生后通过胎盘转运），开展胚胎-胎仔发育和围产期
331 毒性试验。如果在一般毒理学试验中发现有潜在的生殖器官毒性反
332 应，那么需要开展生育力和早期胚胎发育毒性试验。

333 生殖毒性试验可基于风险评估需要采用科学合理的试验策略，
334 包括采用科学验证的替代试验方法。

335 4. 遗传毒性

336 考虑到基因治疗产品将遗传物质转移到宿主细胞内或整合到宿
337 主基因组中或对宿主基因组进行编辑，存在潜在的遗传毒性风险。

338 目前对于判断细胞基因组插入是否会产生遗传毒性、是否最终会发
339 生癌变依然还缺乏系统的认知，因此，需要分析载体或遗传物质整
340 合进基因组或对基因组编辑的特征及相关潜在风险。

341 通常不需要进行标准的遗传毒性组合试验，但应根据基因治疗
342 产品的特点、产品的具体适应症、载体的已有信息，评估基因治疗
343 产品整合进基因组的可能性，判断是否需要开展另外的遗传毒性研
344 究，如研究基因组修饰的发生情况，并检测随后可能发生的异常细
345 胞行为；评估插入突变（插入位点、插入拷贝数等）引起的遗传毒
346 性风险。当基因治疗产品采用基因编辑或转座子技术时，需要关注
347 脱靶编辑、转座子转座印迹引起的遗传毒性问题；鉴定/表征基因
348 组整合位点。遗传毒性需要考虑最终产品的形式、递送方式（全身
349 或局部）以及靶向的具体组织、器官和靶向细胞的生物学状态等，
350 例如目标细胞是未分化细胞，插入突变产生遗传毒性的风险相对较
351 高。

352 基因修饰噬菌体、细菌和真菌相关的产品可以不进行遗传毒性
353 研究，一般认为这些产品通常不会直接与宿主细胞基因组发生相互
354 作用。

355 5.致癌性

356 在基因治疗产品非临床开发过程中，通常不需要开展标准的啮
357 齿类动物全生命周期的致癌试验。采用证据权重（WoE）方法来评
358 估致癌性风险，必要时进行致癌性研究。WoE考虑因素包括但不限
359 于：对应药物靶点和药物活性信号通路是已知与致癌性有相关性的
360 （如外源基因产物是生长因子）；预测与肿瘤发生发展有一定相关
361 性的靶点和信号通路的；插入突变研究的相关结果提示有致癌性风
362 险的；载体设计中有潜在致癌风险的；生产体系中存在引入致癌成
363 分的；重复给药毒性研究组织病理学发现，包括细胞肥大、弥漫性
364 和/或局灶性细胞增生、持续的组织损伤和/或慢性炎症、癌前病变
365 和肿瘤发生；内分泌失调的证据；免疫抑制；其他技术方法研究发
366 现的可以合理解释说明与动物和/或人体内肿瘤发生信号通路和发
367 生机制相关。

368 6.复制型病毒风险

369 如果使用了复制缺陷的病毒载体，需要评估在载体生产的过程
370 中是否有可能产生复制型病毒。如果基因治疗产品有可能含有翻译
371 病毒结构或非结构蛋白的元件，应充分评估该产品在体内产生活性
372 完整病毒颗粒的风险。应根据基因治疗产品具体特点，评估分析基
373 因突变和内源性病毒片段重组产生复制型病毒的可能性。检测复制

374 型病毒的技术方法应通过方法学验证。如果基因治疗产品有可能产
375 生复制型病毒，应该用动物模型对复制型病毒风险进行评估。

376 在评估复制型病毒风险时，应考虑到该病毒在不同物种之间的
377 流行性以及传播性，针对动物试验的结果是否能够反映在人类传播
378 的流行病学原理需要进行慎重评估。

379 7.局部耐受性

380 根据产品类型、给药途径和临床试验方案，某些基因治疗产品
381 （如眼内给药、肌肉注射、瘤内给药等）应开展局部耐受性试验，
382 可以结合在一般毒理学试验中进行。

383 三、开展临床试验的非临床考虑

384 （一）首次临床试验起始剂量

385 确保受试者安全是考虑和确定基因治疗产品首次临床试验起始
386 剂量的出发点。首次临床试验起始剂量应根据非临床研究所提示的
387 安全有效性特征，采用所有已有的非临床数据（药代动力学、药效
388 学和毒理学）进行科学论证，并且基于多种方法进行选择。

389 如果未见经典的量效关系，那么最低起效剂量（Minimal
390 Effective Dose）和最高耐受剂量（Maximum Tolerable Dose）可能
391 可以为剂量/暴露量与活性/毒性的关系提供有用的信息。

392 应根据具体基因治疗产品生物作用特点，选择合适的方式进行
393 动物剂量与人体等效剂量的种属间换算。体表面积标准化、体重等
394 比放大、靶器官体积比例放大等可能是合适的方式。不同类型的基
395 因治疗产品，可能需要采用不同的策略来拟定首次临床试验起始剂
396 量。基因治疗产品开发实例也许可以作为同类产品拟定首次临床试
397 验起始剂量的参考（见附录）。

398 （二）支持临床试验的关键非临床研究

399 考虑到不同基因治疗产品的差异，以及临床试验也可能采用不
400 同的给药剂量及方案，应当选择合适的非临床研究设计。非临床研
401 究信息应能充分支持临床剂量、方案并确定潜在的毒性。应科学论
402 证基因治疗产品非临床研究对临床试验的支持性，综合评估具体临
403 床试验方案的风险-获益。一般情况下，基因治疗产品非临床研究
404 项目和阶段性评价策略可参考 ICH M3，但应根据基因治疗产品的
405 具体特点、适应症、用药人群，具体问题具体分析，综合评价非临
406 床研究对临床试验方案的支持性。对于拟用于晚期肿瘤患者的基因
407 治疗产品，非临床研究项目和阶段性评价策略可参考 ICH S9。

408 应尽早完成生物分布研究，以了解基因治疗产品在体内分布、
409 存续和清除的特点，选择合适的动物种属，开展合适的药效学、毒
410 理学研究，并设计合理的临床试验方案。在临床试验开始前，应在
411 有效剂量、量效关系、耐受剂量、毒性反应特征、给药途径/方

412 案、作用机制、种属差异等方面完成科学论证。考虑到基因治疗产
413 品的特殊性，在合适的情况下，其药理学、药代动力学、毒理学试
414 验也可考虑联合开展。

415 四、附录

416 1) 系统暴露给药的腺相关病毒(Adeno-Associated Virus,
417 AAV) 基因治疗产品、溶瘤病毒、治疗性 RNA 疫苗产品多数采用
418 了人体表面积标准化的方法进行种属间剂量换算。

419 2) 眼科局部注射给药基因治疗产品可能可以根据试验动物与
420 人体玻璃体腔、视网膜下腔的体积比进行总给药量等比换算。此类
421 产品临床试验还应考虑：避免因手术、给药方式导致视网膜等的额
422 外损伤；可以承载的用药载量；病毒滴度（浓度）过高引起的病毒
423 聚集体；目标器官外非预期表达带来的毒性风险。

424