

基因治疗产品长期随访临床研究技术 指导原则（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2021 年 12 月

目 录

一、概述	1
(一) 前言	1
(二) 目的和适用范围	2
二、基因治疗长期随访临床研究设计	2
(一) 长期随访的观察目的	2
(二) 长期随访观察的考虑要素	3
1. 迟发性不良反应相关的潜在风险因素	3
2. 临床研究人群	6
3. 长期随访的观察时间	7
4. 有效性	8
(三) 长期随访的设计实施	9
1. 知情同意	9
2. 设计和实施	9
(四) 不同基因治疗产品的特殊考虑	11
1. 关于整合性载体的特殊考虑	11
2. 关于基因编辑产品的特殊考虑	12
三、上市后长期监测计划的实施建议	13

一、概述

(一) 前言

基因治疗是指通过修饰或操纵基因的表达以改变活细胞的生物学特性，从而达到治疗目的的治疗手段，主要作用机制有正常基因替换致病基因、使不能正常工作的基因失活或者引入新的或修饰的基因等方式。随着基因治疗技术的不断发展，临床研究的不断深入，基因治疗已为多种难治性疾病提供了新的治疗策略。目前，在全球范围内已有多个基因治疗产品批准上市，如，AAV2-hRPE65v2 用于治疗 RPE65 基因突变造成的视网膜营养不良，CAR-T 细胞用于治疗多种恶性血液肿瘤以及含人 ADA cDNA 序列的逆转录病毒载体转导的 CD34+细胞用于治疗腺苷脱氨酶缺乏导致的重症联合免疫缺陷。国内也有治疗不同适应症的多种基因治疗产品进入临床研究阶段。

通常来说，基因治疗通过引起人体的永久或长期的变化达到治疗效果，这些变化在体内长期存在，可能增加不可预测的风险如迟发性不良反应等。为了评估和降低迟发性不良反应等风险，并了解治疗效果随时间延长的变化，有必要对接受基因治疗临床试验的受试者开展长期随访。长期随访的观察方法和研究设计取决于基因治疗产品的风险特性、适用人群和给药途径等因素，本指导原则主要针对上述因素开展讨论，对于药物临床试验需要遵从的一般原则以及与其他指

导原则的重复内容在本指导原则中不再赘述。

（二）目的和适用范围

本指导原则适用于按照《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》等药品管理相关法规进行研发和注册申报的具备基因治疗属性的产品，如质粒 DNA、RNA、基因改造的病毒、细菌或细胞以及基于基因编辑技术的产品等，旨在为该类产品的长期随访临床研究提供技术指导，确保及时收集迟发性不良反应的信号，识别并降低这类风险，同时获取这类产品长期安全性和有效性的信息。

本指导原则是对基因治疗产品开展长期随访临床研究相关技术问题的建议和推荐，不具有强制性的法律约束力。随着基因治疗技术的发展、认知深入和经验积累，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。申请人在研究中应始终坚持具体问题具体分析的原则，并建议及时与药审中心就长期随访研究方案的具体设计和细节进行沟通。

二、基因治疗产品长期随访临床研究设计

（一）长期随访的观察目的

基因治疗产品长期随访的主要目的是收集受试者的迟发性不良反应，了解基因治疗产品在体内的存续情况，从而识别并降低接受基因治疗产品的患者的长期风险。此外，考虑到基因治疗产品长期作用的特点，观察疗效随时间的变化情况也是长期随访的目的之一，有助于评价产品的获益风险

情况。

（二）长期随访观察的考虑要素

1.迟发性不良反应相关的潜在风险因素

在评估基因治疗产品的风险因素时，申请人应考虑基因治疗产品的特性，同时参考该产品的非临床和临床数据以及类似产品的已知数据。基因治疗产品的非临床研究旨在为临床研究提供支持性信息和关键安全性特征参数，如机体中的生物分布和持久性、整合/修饰宿主基因组、潜伏再激活以及潜在免疫原性等。对于新型基因治疗产品，可参考数据有限，申请人应尽可能在非临床研究中获得用于评估迟发性不良反应风险的数据。

基因治疗产品特有的可能会引起迟发性不良反应的风险因素包括：

（1）基因组整合活性

基因治疗产品可能会采用修饰宿主基因组的技术，并有可能在宿主细胞或组织中持续存在。很多基因治疗载体的基因整合不会指向基因组的特定位点，可能在整合位点处产生插入突变、或激活整合位点附近的原癌基因等，进而破坏重要基因功能或增加恶性肿瘤的风险，例如，国外已有多项研究报告在接受了使用 γ -逆转录病毒载体转导的基因修饰细胞治疗的受试者中发生白血病。因此，对于存在此类风险的产品，有必要进行长期随访临床研究以评估出现迟发不良反应

的风险。

国内外基因治疗产品开展的非临床研究、长期随访获得的临床经验以及基因组整合位点分析方法的显著改进，都有助于更好地理解整合性基因治疗载体相关风险。通常认为，很多能够介导外源基因转入细胞核的载体（如逆转录病毒载体、转座子元件和基因编辑产品等）有基因组整合潜力，需要通过长期随访观察迟发性不良反应的风险；根据目前的认识和研究数据，质粒、痘病毒、腺病毒和腺相关病毒（AAV）等载体的基因治疗产品整合风险较低，国际上开展的临床试验中也表现出较低的迟发性不良反应风险。当载体或基因治疗产品原有的风险特征增加时，例如经过修饰以携带基因组编辑成分的质粒或改变给药方式以提高整合能力等，需要提高对长期随访观察的要求；反之，也可以对目前认为存在迟发风险的基因治疗载体进行修饰，以降低这些风险。

（2）长期表达

与其他产品相比，部分基因治疗产品的显著特征是在患者靶细胞或基因修饰细胞中持续存在并编码表达作用因子（功能性蛋白或基因表达调节元件），并通过永久或长期改变靶细胞或组织的功能来达到治疗效果。同时，由于基因治疗编码的作用因子在体内的长期暴露或表达异常，可能产生与其功能相关的长期安全性风险，如细胞生长失控和恶性肿瘤形成、自身免疫反应或其他无法预测的迟发性不良反应。

（3）潜伏再激活

部分病毒类基因治疗产品可能存在从潜伏期被再激活的可能性或者引起机体中已有病毒感染的再激活，存在感染相关的迟发性不良反应的风险。

（4）持续感染

有复制能力的病毒或细菌载体基因治疗产品，有可能在免疫能力低下的患者中发展为持续感染，进一步增加发生迟发但严重感染的风险。

（5）基因编辑活性

基因编辑等新型基因治疗产品有独特的基因组修饰功能，可诱导人类基因组中的位点特异性改变或修饰，同时也可能在基因组中发生脱靶效应，导致非预期的基因表达变化，进而增加未知且不可预测的迟发性不良反应风险。

（6）非预期的生物分布

某些基因治疗产品需要在特定的细胞或组织中表达以实现治疗目的，如果基因治疗产品在非预期的细胞、组织或器官中表达或修饰，可能引起非靶细胞功能、生长或/分化改变，甚至引发肿瘤。

（7）基因重排或重组

当基因治疗产品所用载体及其携带的基因发生复制时，可能出现非治疗目的非预期的基因表达或改变，或者与相应野生型或辅助病毒互补后产生回复突变或意外复制或形成

新的病毒。

（8）免疫原性

由于基因治疗产品在体内的持续暴露或者需要多次给药等情况，机体可能产生针对基因治疗载体或编码的作用因子的免疫应答。由于基因治疗产品在靶细胞或组织中的表达时间、分布范围或表达强度等差异，机体免疫应答的后果可能从不具有临床意义的一过性的免疫反应，到针对靶细胞或组织的免疫攻击，甚至产生严重危及生命的不良事件。

（9）脱落与传播

对于部分有感染或复制能力的基因治疗产品，从受试者体内排出或脱落到自然环境后，可能会传播给受试者的密切接触者，包括患者亲属和医护人员等，进而产生病毒传播或感染风险。

（10）其他考虑因素

除产品相关因素外，基因治疗产品的长期风险评估还应考虑靶细胞/组织/器官，患者群体（年龄、免疫状态、死亡风险等）和相关疾病的特征以及合并其他治疗的影响。如果基因治疗产品可在生殖腺、生殖细胞等组织器官中分布并发挥作用，可能对受试者或其配偶的生育能力、妊娠以及胎儿产生难以预测的迟发性影响。

2. 临床研究人群

如果一种基因治疗产品具有引起迟发性不良反应的风

险，需要开展长期随访观察时，所有接受基因治疗产品的受试者在签署知情同意后均应入组长期随访临床研究。在设计长期随访临床研究的方案时，应考虑目标受试者人群及特征、整体健康情况以及接受治疗的患者的预期生存期等特征对迟发性不良反应的收集的影响。通常来说，当临床研究人群的某些特征（如预期寿命短、多重合并症、以及暴露于放疗或化疗等其他药物）可能干扰迟发性不良反应的观察分析时，会影响长期随访观察在评估和减轻受试者风险方面的效用；而在病情较轻或较局限，合并症以及伴随治疗有限或较稳定的受试者中，通过长期随访观察收集到的评估数据可能更容易分析。

3.长期随访的观察时间

长期随访的持续时间应确保足以观察到受试者因产品特性、暴露情况（生物分布和给药途径）等导致的风险，应不短于迟发性不良反应的预期发生时间。

一般而言，针对不同类型的基因治疗产品建议如下：

- 具有基因组整合活性的载体（例如 γ -逆转录病毒和慢病毒载体）和转座子元件建议观察不短于 15 年。

- 可以产生持续感染、或有潜伏再激活风险的细菌或病毒载体（如单纯疱疹病毒）建议观察 15 年或至数据表明不再存在任何风险（感染或再激活）。

- 基因编辑产品建议观察 15 年或至数据表明不再存在任何风险。

- 腺相关病毒载体建议观察 5 年或至数据表明不再存在任何风险。

以上长期随访时间的建议主要基于基因治疗的产品类型，具体产品的随访时间取决于产品的特性和体内存在时间、转基因表达时间、迟发性不良反应的预期时间及发生率、受试者适应症和预期生存期、给药途径、以及长期随访的其他观察目的。随着随访数据的积累，研究者和研究申办方可能会根据产品的存在情况、转基因表达和临床表现的持续评估情况，延长或缩短长期随访的持续时间。如果研究申办方认为其基因治疗产品安全性风险较低、无需开展长期随访临床研究，或者希望变更随访时间，应合理说明依据或变更理由并与药品监督管理部门进行沟通。

4. 有效性

尽管基因治疗产品的疗效持续时间通常较长，但随着时间的推移，基于质粒、非病毒载体或病毒载体等的基因治疗产品在体内的转基因表达水平可能逐渐下降，含有载体或病毒的靶细胞数量也可能逐渐减少，上述因素都可能导致基因治疗产品的疗效逐渐下降。长期随访观察有助于了解基因治疗产品有效性随时间推移的变化情况，以及如果可能，再次接受治疗的时机和方法。

（三）长期随访的设计实施

1.知情同意

知情同意应遵循《药物临床试验质量管理规范》的相关要求，向受试者说明参加临床试验可能预见的安全性风险，内容需包含长期随访研究的目的、研究程序、持续时间、访视间隔以及研究者、伦理委员会或申办方的联系方式等。当非临床研究或临床试验中发现基因治疗产品的风险有所改变时，应及时更新知情同意书并告知受试者。知情同意书中还应对长期随访期间的人体组织样本采集和保存、基因检测等进行说明。

2.设计和实施

在基因治疗产品长期随访临床研究中，应建立一套可行的监测计划用于记录并收集受试者与研究相关的所有数据，可以及时记录、报告不良事件并做出评估。通常，长期随访临床研究应详细说明受试者的监测计划，包括访视时间表、采样计划、监测检查方法以及长期随访临床研究中的目标临床事件等。建议申办方提供一份简明科学的随访记录指导，供研究者及相关医务人员（包括研究者以外的医生和护士）记录所有观察结果和与研究相关的所有数据。如果在临床试验期间或上市后获得改变基因治疗产品风险的重要信息，应及时修订随访计划并予以实施。

在受试者接受基因治疗后的5年内（或根据具体产品的

风险确定的长期随访期内), 临床随访应记录受试者的简要病史, 使用致癌或致突变药物和其他药物的情况以及有关的不良事件信息, 新出现、复发或加重的疾病(例如恶性肿瘤、神经系统疾病、免疫原性或自身免疫类疾病、感染、甚至死亡等)及相关体格和实验室检查、受试者及其配偶的妊娠和生育情况等。同时, 尽可能在合适的随访时间点采集相关样本, 使用经过验证的、足够敏感的方法检测基因治疗产品在体内的持续存在情况并分析相关影响, 直至数据表明不再有任何风险。如随访过程中出现疑似与基因治疗产品相关的不良事件, 应及时根据临床、实验室、分子生物学、细胞遗传学、组织学或 HLA 分析获得的证据或深度测序数据等进行相关性的因果分析, 必要时提高随访频率或增加随访内容。

对于随访时间超过 5 年的基因治疗产品, 完成前 5 年的随访后, 可通过电话或书面调查问卷等方式, 并尽可能采集相关样本, 保持每年至少随访受试者一次直至随访期结束。如前期随访提示产品在体内持续存在, 建议观察至数据表明不再存在任何风险。

申办方向药品监督管理部门递交临床试验申请 (IND) 时应纳入长期随访的研究计划。长期随访的研究内容可以与不同阶段临床试验方案整合在一起, 也可以单独设计为一个研究方案, 无论采用何种形式, 申办方需注意实施的连贯性和一致性, 若临床试验过程中对长期随访的研究计划进行了

更新，应确保各阶段临床研究的每位受试者都按照最新的计划进行随访，并及时更新知情同意文件。申办方应在研发期间定期安全性更新报告(DSUR)中总结上一个报告期内长期随访的研究结果，并按照相关法规要求及时报告临床试验期间出现的不良事件。

(四) 不同基因治疗产品的特殊考虑

1. 关于整合性载体的特殊考虑

如受试者接受整合性载体基因治疗产品，例如转座子元件、 γ -逆转录病毒、慢病毒及其他逆转录病毒载体，或利用整合性载体或基于转座子的载体在体外修饰的细胞，长期随访中需格外关注基因治疗产品的基因组整合风险，建议申办方分析基因治疗载体在靶细胞或相关替代细胞的基因组中整合的影响(例如是否存在克隆性生长、是否存在优势克隆、克隆性生长是否导致恶性肿瘤等)。

如果基因组整合相关风险的分析可行，应注意以下几点：

- 在接受基因治疗产品的最初 5 年内，两次检测间的采样间隔建议不超过 6 个月。此后每年至少检测一次，直至检测数据表明不再存在任何安全性风险。

- 检测方法的敏感度、特异性和可重复性应经过验证，并设计适当的阳性和阴性对照；

- 当体内靶细胞或替代细胞中载体序列阳性的比例超出预期范围时，应开展克隆性生长的评估。

- 如果存在优势克隆或单克隆生长，应在不超过 3 个月的时间内再次检测确认，并尽快开展整合位点的分析。

- 当载体的整合位点确定后，应与人类基因组数据库及癌基因组的其他数据库等进行比较，确定整合位点的基因功能，评估是否与包括癌症在内的任何疾病有关。

- 如果受试者体内出现载体阳性细胞的克隆性生长，或检测发现基因整合位点在癌基因或癌相关基因附近，应缩短检测间隔至不超过 3 个月并密切监测恶性肿瘤征兆，直至检测不到基因治疗载体。

- 对基于慢病毒/逆转录病毒载体的基因治疗产品，如出现与可复制性病毒可能相关的不良事件，还应开展可复制性病毒（replicable competent lentivirus/retrovirus, RCL/RCR）的检测。

2. 关于基因编辑产品的特殊考虑

基因编辑产品除了适用基因治疗产品的一般考虑以及整合性载体的特殊考虑外，长期随访中还应额外关注脱靶风险，量化评估脱靶活性和在靶活性之间的相关性，或利用在靶活性来预测脱靶活性的水平。如果基因治疗产品通过全身给药方式递送，长期随访中的安全性监测不仅包括靶器官或靶组织的脱靶活性，而且还应包括可能发生在其他组织和器官中的脱靶活性。

基因组整合性或者脱靶活性的分析通常需采用有创性

检测方法取得样本，实施时还需要考虑技术和伦理上的可行性，例如靶向视网膜或肝脏等组织的基因治疗产品，可能难以对靶细胞采样，这种情况下可能需要通过密切的临床随访等方式间接评估风险；同时，选择易于采样的替代细胞也可能提供关于相关信息，例如靶向骨髓造血干细胞的基因治疗产品，可以通过采集外周血细胞或富集外周血干细胞进行观察。

三、上市后长期监测计划的实施建议

在临床研究期间，接受基因治疗的受试者人数通常比较有限。同时，在产品获得上市批准时，临床试验中接受了基因治疗产品的受试者通常尚未完成长期随访临床研究，临床试验中的收集的安全性数据不足以评估所有可能的迟发性不良反应的风险。因此，在获得上市批准后，申办方仍可能需要继续开展长期随访临床研究，建立产品和使用者的可追溯系统。申办方应按照我国药品上市后监测相关的法规和指导原则要求，建立并完善药物警戒系统，主动收集患者的不良事件信息，鼓励患者主动报告不良事件，提高数据收集质量。

建议申办方在递交新药上市申请（NDA）之前与药品审评部门沟通是否需要开展基因治疗产品的上市后长期随访临床研究，以持续评估产品的安全性和有效性。如需要开展，建议在 NDA 申报时提供上市后研究或临床试验的方案，包

括研究目的、研究人群、观察内容和持续时间等。此外，上市后风险管理计划有助于评估和控制基因治疗产品的安全性风险，建议申办方在 NDA 审评过程中与药品审评部门沟通上市后风险管理计划的具体内容。

参考文献

[1] U.S. FDA. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products. 2020

[2] EMA. Guideline On Follow-Up of Patients Administered with Gene Therapy Medicinal Products. 2009

[3] EMA. Guideline On Safety and Efficacy Follow-Up-Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products. 2008

[4] 国家食品药品监督管理总局，细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行），2017.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心，免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行），2021

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心，溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则（试行），2021

[7] ICH E6（R2）: Integrated Addendum to Good Clinical Practice（GCP），2016

[8] ICH E2F 研发期间安全性更新报告，2010

[9] ICH E2E 药物警戒，2004