无载体基因治疗新技术

临床研究备案指引

（第2版）

2026年11月

目　录

1 前言 1

2 适用范围 1

3 总体考虑 1

4 机构与人员条件 2

4.1 临床研究发起机构 2

4.2 临床研究机构 2

4.3 研究者及研究团队 3

5 受试物制备和质量控制 3

5.1 一般原则 3

5.2 场所、设施设备和人员要求 3

5.3 原辅材料要求 4

5.4 受试物制备 4

5.4.1 制备工艺研究与过程控制 4

5.4.2 化学合成核酸 5

5.4.3 生物分子介导递送受试物 5

5.4.4 生物合成核酸及核酸—蛋白复合物 5

5.4.5 受试物与临床现场配制 6

5.4.6 工艺确认与阶段适配 6

5.5 受试物质量控制 6

5.5.1 核酸序列、结构与组成确认 6

5.5.2 含量和剂量计算 6

5.5.3 生物学活性 6

5.5.4 纯度与杂质控制 7

5.5.5 无菌、微生物及其他安全性项目 7

5.5.6 质量标准和分类型控制项目 8

5.6 分析方法 8

5.7 稳定性研究 8

5.8 质量检验和复核 9

6 非临床研究 9

6.1 一般要求 9

6.2 安全性评价 10

6.2.1 一般毒理学 10
6.2.2 免疫原性和免疫毒性 11
6.2.3 脱靶毒性 12
6.2.4 安全药理 12
6.2.5 遗传毒性、生殖毒性与致癌性 12
6.2.6 其他 13
6.3 有效性评价 13
6.4 代谢动力学与生物分布 13
7 临床研究 14
7.1 一般要求 14
7.2 研究设计 14
7.2.1 适应症与受试者选择 14
7.2.2 干预策略 15
7.2.3 对照和设盲 16
7.2.4 研究目标和终点设计 16
7.2.5 随访要求 16
7.2.6 生物样本采集 16
7.3 研究实施 17
7.3.1 风险与安全管理 17
7.3.2 实施过程的要求 17
7.3.3 暂停和终止 18
7.4 研究总结 18
7.5 长期随访 19
8 学术审查与伦理审查 19
8.1 一般要求 19
8.2 学术审查 19
8.2.1 学术委员会 19
8.2.2 学术审查重点 20
8.3 伦理审查 20
8.3.1 一般要求 20
8.3.2 特殊要求 20

1 前言

近年来，随着生物技术的革命性突破，无载体基因治疗新技术从早期主要聚焦遗传性罕见病，迅速拓展至恶性肿瘤、复杂性疾病及其他常见病领域，逐渐发展为极具潜力的新兴治疗技术。为规范该技术临床研究，促进其进步和创新，保障医疗质量安全，维护人的尊严和健康，根据《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国基本医疗卫生与健康促进法》《医疗机构管理条例》《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》等，制定本指引。本指引系基于当前无载体基因治疗新技术研究阶段和发展情况而制定，将根据科学发展、技术进步以及行业意见建议，适时修订并动态调整适用范围与具体要求。

2 适用范围

本指引适用于在我国境内开展的非以药品注册为目的的无载体基因治疗新技术临床研究，旨在为无载体基因治疗新技术的临床研究备案提供通用性技术指导，涵盖受试物制备和质量控制、非临床研究、临床研究、伦理合规等关键环节，指导研究者科学、规范地开展临床研究，保障受试者权益，推动该技术的进步与创新。

本指引所指的无载体基因治疗新技术是指不依赖病毒、类病毒或合成纳米颗粒等传统载体，而通过物理递送（如电穿孔）或生物分子介导递送（如细胞穿膜肽、靶向抗体），以体内干预方式将核酸（如 DNA、RNA、小核酸等）或核酸—蛋白复合物直接导入靶细胞，主要借助基因替代、基因增补、基因沉默或基因编辑等手段，通过补充、干扰或调节目标蛋白表达的一种新技术。

3 总体考虑

开展无载体基因治疗新技术临床研究应当符合法律法规和伦理要求，建立在充分的科学依据基础上，进行全面的科学文献总结，经严格的受试物质量控制与充分的非临床研究验证其安全性、有效性后，方可开展临床研究。

无载体基因治疗新技术受试物制备机构应遵循质量源于设计的原则，具备符合《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice，GMP）要求的设施设备和人员，建立并执行一套覆盖全流程的质量管理体系。用于非临床研究的受试物应可代表临床拟用受试物的质量和安全性，制备规模应足以支持相关研究的开展。

非临床研究应围绕安全性与有效性目标，开展必要体内外试验，系统评估获益-风险，为临床研究的起始剂量选择、干预方式、入组标准、安全监测及风险处置提供科学依据。所有研究设计应基于明确科学假设，方法可靠，数据真实、完整、可重复、可追溯，分析逻辑严谨。

临床研究应结合无载体基因治疗新技术的作用特点及潜在中长期效应，采用基因沉默、基因替代、基因增补及基因编辑等策略，设计科学、严谨、可操作的研究方案；合理选择研

究类型、受试者人群、干预方式和剂量方案，明确研究目的，探索研究终点，并重点关注安全性监测与风险控制措施的可执行性。研究全过程应明确受试物的接收、储存、干预、样本采集、不良事件监测、应急处置及随访管理等操作流程和责任分工，确保研究数据真实、准确、完整、可追溯。

4 机构与人员条件

4.1 临床研究发起机构

临床研究发起机构应当是在我国境内依法成立的法人，应当确保拟开展临床研究的无载体基因治疗新技术已经非临床研究证明安全、有效。

4.2 临床研究机构

实施无载体基因治疗新技术临床研究的机构应当具备下列条件：

（1）是三级甲等医疗机构。

（2）有符合要求的临床研究学术委员会和伦理委员会。学术委员会负责审查临床研究的科学性和必要性。伦理委员会负责审查研究的伦理合规性。

（3）有与拟开展无载体基因治疗新技术临床研究相适应的场地、设备、设施、临床诊疗科目、重症监护单元及多学科协作团队；具备专门负责生物医学新技术的临床研究管理部门，做好临床研究项目全覆盖、全流程闭环监管。具备临床研究管理信息系统，确保临床研究数据的真实性、完整性、可追溯性。

（4）有保障临床研究质量安全、符合伦理原则以及保护受试者合法权益的管理制度，应建立风险防控与不良事件应急处理机制；应建立并明确临床研究项目管理、数据管理、信息安全管理和质量管理的相关制度，包括但不限于组织架构、岗位职责、标准操作规程（Standard Operating Procedure，SOP）、质量控制与评估制度等，并与本机构药物临床试验质量管理体系相衔接；具有临床研究全过程质量管理和风险控制的程序及相关文件；具有临床研究审计体系，包括具备资质的内审人员和内审、外审制度。

（5）建立基因治疗新技术质量控制和质量受权人制度，质量受权人是在临床研究机构中独立行使受试物放行权的关键人员，负责受试物每一批次放行审核，对放行受试物质量承担主要责任。质量受权人应具备高级职称及医学相关专业背景，并具备基因治疗研究、开发或质量控制的相关经验，由机构主要负责人正式授权，负责根据发起机构提供的质量资料，结合临床研究机构在受试物接收、储存环节的复检与评估结果，作出是否放行的决定。质量受权人应尽可能全面的参与生物医学新技术项目的质量管理工作，包括但不限于在项目启动前参与立项资料的审查、学术审查、GMP 现场评估，项目启动后参与项目定期内审、变更评估等。

（6）有稳定、充足的研究经费来源。

（7）开展多中心临床研究时，应明确主要临床研究机构和参与机构的职责分工及协同机制。主要临床研究机构除满足上述各项要求外，原则上宜为相关疾病领域国家医学中心、国家临床医学研究中心、全国重点实验室、国家临床重点专科其中之一的依托单位。

4.3 研究者及研究团队

临床研究机构应当确定无载体基因治疗新技术临床研究项目负责人。项目负责人应当具备执业医师资格和高级职称，具有良好的职业道德、科研信誉和临床技术水平，具备拟开展无载体基因治疗新技术临床研究所需的专业知识、经验和能力，并以临床研究机构为主要执业机构。

参与该技术临床研究的人员应当具备相应的资格、专业知识、经验和能力。主要研究人员经过药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）培训并取得合格证书。对于特殊操作，如介入、腔内或中枢神经系统内注射等复杂干预手段，必须明确操作医生的专业资质与相关经验。研究团队应包含具有无载体基因治疗新技术相关专业知识与临床研究经验、经过流行病与卫生统计学、数据管理、项目管理与质量管理等相关专业培训的人员，以满足临床研究项目在方法学支持、风险管理与质量控制方面的需要。

5 受试物制备和质量控制

5.1 一般原则

无载体基因治疗新技术受试物制备应具备满足制备需求的场所、设施、设备及人员条件，受试物来源合规且质量可控，原材料、辅料和其他物料符合人体使用要求，制备工艺路线清晰，工艺相对稳定且质量可控。应对无载体基因治疗新技术受试物开展全面风险评估，建立全过程质量控制策略，进行系统性质量研究，建立科学合理的质量标准。

应根据受试物特点与临床研究阶段，采取相适应的质量管理措施，确保在含量、杂质、纯度、效价、安全等方面满足临床研究使用的基本要求。需识别并评估可能影响受试者安全性与研究结果可靠性的风险，并采取相应控制措施。发生工艺或质量标准变更时，制备方应充分评估其对关键质量属性、安全性与有效性的影响，必要时开展补充研究。

临床研究机构自行制备受试物者，应提供制备人员资质、场所、设备设施与质量体系的评估报告。由外部合作方提供受试物者，临床研究机构原则上应在临床研究启动前对其资质、设施条件与质量体系进行评估；同时通过书面协议，明确各方在质量控制、不良事件处理及产品溯源等方面的责任。

5.2 场所、设施设备和人员要求

受试物制备机构应具备与无载体基因治疗受试物制备要求相匹配的场所、设施、设备及人员条件，建立符合 GMP 相关要求的质量保证体系。

制备车间及实验室功能区设置合理，各功能区洁净度级别应满足制备工艺要求，并保证日常规范运行与维护。洁净区需进行日常环境监测，并定期经有资质的检测机构检测，符合GMP 相关规定。

制备机构应配备数量充足、并具备相应资质的管理人员和操作人员，明确各部门及各岗位的职责。所有从事受试物制备和质量控制相关的人员，应定期接受 GMP、生物安全、岗位技能及相关法规等培训，并完整留存培训记录。

制备过程需做好生产人员的安全防护和环境安全控制。严格控制不同受试物之间的交叉污染和同一受试物批次间的残留污染。基于环境和生物安全评估制定原材料、中间产物及受试物的废弃程序，避免活性物质在环境中扩散。

5.3 原辅材料要求

受试物制备所用的原材料、辅料及直接接触的包装材料，应参照现行版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）有关规定开展风险评估并制定质量标准。优先使用药用级材料；使用非药用级材料时，应根据风险分级原则制定科学合理的质量控制标准（如无菌、内毒素及杂质残留等指标），并开展风险评估。若有低风险材料，原则上不得使用高风险材料；确需使用高风险材料的，应提供合理的使用依据。

不得使用β-内酰胺类抗生素、链霉素，以及其他如溴乙锭等有毒有害试剂，尽量减少或避免使用对环境或人体具有潜在不利影响的试剂。

应避免使用含动物源性材料，如牛血清等，以降低免疫原性、外源病毒和支原体污染风险；确需使用时，材料应在符合 GMP 要求下制备，使用前须开展病原体筛查及质量检验。严禁使用疫区来源的动物血清。与受试物直接接触的制备用耗材及设备，可能对受试物产生吸附作用或影响其生物活性，需经评估或研究确认无明显相容性风险。

商业来源关键原材料需由有资质的生产商提供组成成分及相关质量合格证明。生物源性原材料应进行来源确认与外源致病微生物检测，并实施严格的质量控制。供应商应提供完整的溯源信息（包括产地、生产工艺、储存条件等），并通过资质认证与定期复审。所有质量证明文件均应完整归档留存。生物源性原材料还应开展全面且灵敏的种属特异性外源病毒因子检测。变更供应商时，应对新供应商原材料质量进行评估与验证，确保其质量不低于原有水平。

5.4 受试物制备

5.4.1 制备工艺研究与过程控制

应明确制备工艺流程及关键工艺参数（Critical Process Parameters, CPPs），包括但不限于核酸合成或生物合成、纯化、浓缩、退火、分子偶联、复合物组装、配制、冻干及分装等适用步骤。评估关键工艺参数对受试物关键质量属性（Critical Quality Attributes, CQAs）的

影响，并对工艺变更可能带来的潜在风险进行评估和控制。

5.4.2 化学合成核酸

提供完整工艺流程，描述脱保护、偶联、氧化或硫代、封端、裂解、纯化、浓缩、干燥等操作及试剂、温度、时间、浓度、投料比和过程控制。说明关键参数对完整序列、修饰、异构体和杂质谱的影响。

对粗品、单链、偶联前核酸、退火前单链、浓缩液和冻干前样品等设置内控标准，明确贮存条件与暂存时限。说明纯化组分收集、合并、副馏分处理、亚批拆分或合批原则；评价复用色谱填料的性能和交叉污染风险。

双链小干扰 RNA（Small Interfering RNA，siRNA）应明确单链投料比例、退火缓冲液、温度曲线及时间，控制未退火单链、错配双链及异常组装产物。采用酶促或片段连接等其他工艺时，应评价新增杂质及酶残留风险。

5.4.3 生物分子介导递送受试物

明确分子与核酸的连接位点、连接数量、连接臂、键型或非共价组装方式。建立偶联比例、位点专属性、游离核酸、游离递送分子、错误偶联、连接臂残留和聚集体控制。

适配体功能核酸偶联物应明确整体序列、适配体折叠、连接区域、所偶联基因调控功能核酸结构状态和胞内工作机制；同一条链上的延伸结构应按实际结构评价，不强制视为化学偶联物。抗体—核酸偶联物应评价偶联度分布、抗体完整性、结合及内吞功能和核酸功能保持。

非共价复合物应说明组装平衡、解离、稀释及生理环境稳定性。如形成独立包载颗粒系统，应重新判断分类，并补充相应载体评价。

5.4.4 生物合成核酸及核酸—蛋白复合物

菌种建库：对于信使核糖核酸（messenger RNA, mRNA）或者其他核酸制备涉及质粒构建及工程菌使用的，应建立种子批系统（包括原始种子批及主种子批），并对不同级别种子批开展相应的质量检定，以确保受试物质量的一致性与稳定性。检定内容通常包括鉴别、质粒限制酶切图谱、目标基因和其他元件测序、培养物纯度、工程菌活性、质粒保有率、质粒超螺旋比例、质粒拷贝数、抗生素抗性等。

质粒应控制全序列、功能元件、拓扑结构及超螺旋比例，研究宿主 DNA、RNA、蛋白、内毒素和相关残留。体外转录 RNA 应研究完整性、加帽和 poly(A)等设计属性，控制双链 RNA、截短 RNA、模板 DNA、酶及试剂残留等。

核酸—蛋白复合物应控制核酸和蛋白原料、组装比例、组装率、游离成分、聚集体、核酸酶活性、短期保存和干预前配制稳定性。

5.4.5 受试物与临床现场配制

应明确处方、配液、过滤、灌装、包装及适用的灭菌或无菌工艺，关注 pH、温度、光照、剪切、冻融和辅料对完整性、杂质、高级结构及活性等的影响。

对于不同干预途径的剂型包括静脉、皮下、眼内注射及吸入剂型应参照现行版《中国药典》中关于不同剂量的质量要求。需无菌的制剂应控制无菌保障和包装密封性；不得以原料核酸合格替代最终受试物的质量评价。

现场配制应限定溶媒、浓度范围、混合顺序、器具、环境、操作时限和人员资格，明确可用时间及弃用条件，不得实施未经验证的临时配方变更。

应开展原辅料相容性、生产组件相容性、包装系统密封性和配伍稳定性研究。生产工艺应避免导致核酸杂质谱变化、异常高级结构、双链解离、非预期聚集或偶联键提前断裂等。

5.4.6 工艺确认与阶段适配

应有支持临床供样的工艺可控性、无菌保障及工艺稳定性数据。应提供代表性批次的生产和质控资料；数量、规模和验证深度按研究阶段、工艺成熟度及风险论证，不得降低安全关键过程的控制。

5.5 受试物质量控制

5.5.1 核酸序列、结构与组成确认

应对核酸开展序列正确性与完整性检测，确保受试物符合设计要求。如果递送核酸—蛋白复合物，还需对核酸以外的其他组分进行相应的鉴别。对于生物分子介导递送，应对分子身份、连接位点和结构或组装状态进行鉴别。

5.5.2 含量和剂量计算

核酸及其他活性成分含量是确定剂量的基础，应对检测方法的准确性、稳定性和可重复性进行确认，确保临床研究受试物的定量。应明确完整受试物及核酸部分的计量基准，必要时报告摩尔量、盐型、水分校正及组分比例。双链和偶联受试物建议使用基于对照品的色谱或者紫外定量方法进行剂量计算。

5.5.3 生物学活性

根据受试物的作用机制和生物学特性采用适宜的方法检测受试物的生物学活性，并对检测方法的准确性、稳定性和可重复性进行确认，确保临床研究用受试物的质量控制。

对于基因增补或替代类受试物，应测定受试物基因表达产物的活性。如无法直接测定，可检测目的基因的转录产物（如 mRNA）或翻译蛋白的表达水平作为替代。优先采用体外细胞水平的测定方法；若无合适的体外方法，可使用动物或模型动物体内测活方法。同时，需

对检测方法的准确性、稳定性和可重复性进行验证或确认。基因沉默应确认靶 RNA 和蛋白变化；基因增补应确认表达及产物功能；基因编辑应确认编辑效率与产物功能。对分子介导递送，建议同时研究受体结合、细胞内吞、有效胞内可及性与最终核酸功能等。

5.5.4 纯度与杂质控制

应开展与制备工艺及受试物相关的杂质成分研究，识别并控制工艺及受试物相关杂质，合理设定可接受限值，确保受试物纯度满足临床研究要求。应识别并控制受试物的物理稳定性，对分子偶联及复合物研究游离核酸、游离分子、异常偶联和组装相关杂质。

建立原料、工艺、降解的杂质来源图谱，重点研究截短、延长、链内缺失或插入、错序列、骨架改变、氧化、脱氨、无碱基、保护基残留、分支、交联、聚集和双链中游离单链等杂质；偶联体系增加游离成分、连接臂降解和错偶联等杂质。

对适用的化学合成寡核苷酸，以 0.2%报告限、1.0%鉴定限、1.5%界定限作为相关杂质研究参考。部分结构复杂、分子量大的杂质可基于定量限适当调整报告限，但应有充分方法学依据。

非寡核苷酸杂质应另行评估残留溶剂、元素杂质、试剂、副产物、配体、保护基和致突变杂质（包括亚硝胺）等。

杂质类别	分类和界定原则
I 类	与主要代谢物结构相同，如端部截短、双链中的单链、偶联物中的游离核酸等。超过界定限无需额外安全评估；对新型偶联/嵌合物，应先证明归类和代谢相关性。
II 类	仅含天然存在核酸结构，如 P=S 被 P=O 替代。原则规定超过界定限无需额外安全评估，但仍须设定质量控制限度。
III 类	序列变体，可按同类分组。一组超过 1.5%需对各序列归属，单个序列超过 1.5%需安全评估；可能引起安全担忧者，低于 1.5%也应评估。
IV 类	含活性成分之外的核苷酸或非天然核酸结构元素，如无碱基杂质。超过 1.5%宜优化工艺降低；不能降低时需进一步安全评估。

5.5.5 无菌、微生物及其他安全性项目

应开展细菌内毒素、无菌或微生物限度等相关检测，确保检测结果符合现行版《中国药典》相应的控制要求，以满足临床研究安全性要求。涉及生物来源组分时，应根据来源和工艺开展细菌、真菌、支原体及外源病毒等适用检测。

应根据剂型、干预途径、最大剂量、干预速度及适用药典要求设定限度和微生物控制方式。纯化学合成受试物可对不涉及来源风险的外源病毒或支原体项目说明不适用理由；不得

据此取消受试物无菌、内毒素或适用的微生物要求。

5.5.6 质量标准和分类型控制项目

应分别建立原料核酸、中间体及最终受试物质量标准，说明检测方法、限度、设定依据、研究阶段和是否逐批检测。

原料核酸通常关注性状、鉴别、酸碱度、含量、纯度/杂质、反离子、水分、内毒素及适用微生物指标；注射用受试物还应关注澄清度与颜色、pH、渗透压、可见异物、不溶性微粒、无菌等。注射用无菌粉末增加水分、复溶时间等。双链受试物增加非变性纯度及单链残留；适配体增加高级结构与活性；可能聚集者控制聚集体或聚合物。

采用滴眼、吸入、局部灌注或其他方式时，应按具体受试物类型开展质量研究。眼用受试物应结合无菌保障、pH、渗透压、剂量和包装装置研究；多剂量受试物应评价防腐体系或无防腐包装的使用期间保障。无独立包载结构的受试物不以包封率、载体粒径和电位作为通用指标。若存在聚集风险，仍应进行聚集体表征与控制。

5.6 分析方法

为实现对受试物质量的有效控制，质量检验方法应优先选用先进、成熟、并经过适用性优化的分析方法，鼓励选用多种原理互补的分析方法用于质量控制。无载体基因治疗受试物在开展临床研究前，应对与安全性和效价检测相关的质量控制方法进行必要的方法学研究。对于非药典分析方法，均需进行方法学验证或确认。新方法的开发和方法学研究可参考国内外相关技术指导原则，如 ICH 现行的分析方法验证和分析方法开发等要求、现行版《中国药典》中相关指导原则。

杂质方法应覆盖粗品、异常工艺样品、强制降解及稳定性样品中的相关杂质。对双链体系结合变性与非变性方法；对聚集体系增加尺寸排阻色谱或其他适用方法；对蛋白偶联体系评价基质干扰和核酸/蛋白组分分别检测能力。

建立核酸主成分、适用的两条单链和双链对照品；必要时增加互补链、功能配体或蛋白及代表性杂质对照品。提供来源、制备、标定、纯度赋值、贮存条件和有效期，避免未经标定样品造成含量和效价偏差。

5.7 稳定性研究

应结合临床研究的实际使用方式，开展受试物在储存、运输及使用期间的稳定性研究，为保存条件、运输方式、使用时限和有效期的初步设定提供依据。

稳定性研究设计建议参考现行版 ICH 原料药和制剂的稳定性试验有关原则。原则上，应根据稳定性试验结果确定贮存及运输条件、有效期和临床使用时限，并明确适配的运输条件、装置、监测设备等相关要求。稳定性的拟研究时长应至少覆盖受试物的使用有效期。通常在申请临床研究时，受试物的申请批次没有足够的实时稳定性数据支持有效期制定，可用

研发批次和同类受试物的稳定期作为支持性数据，以证明设定初始有效期的合理性，并在临床研究期间持续开展稳定性研究，积累稳定性数据，必要时对有效期和贮存条件进行更新。

5.8 质量检验和复核

制备机构应对受试物进行全面的质量检验。对每批受试物应出具符合 GMP 原则的分析证书（COA，Certificate of Analysis）。对于检测技术复杂、成本高、检测频率低的检验项目，如菌种库、外源病毒因子检查、遗传变异分析等，可委托有检验资质和能力的第三方检验机构开展。制备机构应审核第三方检验机构的资质和能力，以确保其条件、技术水平和质量管理等达到要求。

在开展确证性临床研究前，制备机构需将受试物送至具备资质和技术能力的第三方复核检验机构进行检测（与委托检验的第三方检验机构不能重复），复核检测项目应涵盖受试物的安全性指标，包含一般安全性指标（如无菌、支原体、内毒素、外源病毒因子等）和质量属性指标，并由其出具正式质量复核检验报告。用于质量复核检验的受试物应具有代表性，复核检验项目应尽可能全面反映受试物的特征；同一个批次的受试物原则上应由同一个复核检验机构完成检验。当受试物制备工艺发生重大变更时，应根据变更风险、影响范围与程度，评估并重新开展质量复核检验。

对于罕见病等样本量极其有限的特殊情形，可结合实际情况对受试物质量控制、复核检验等方面提出详实情况说明以豁免相关材料。

6 非临床研究

6.1 一般要求

非临床研究应进行严格的质量管理和控制，研究设计与数据质量必须满足科学性要求；研究深度和广度应依据无载体基因治疗新技术的特性与预期临床用途设计，研究方案科学规范，研究记录翔实、结果可追溯；研究过程均应有严谨的质量管理体系和数据记录体系，确保通过内部质控或第三方审核等方式，保障数据的真实性与完整性。鼓励探索性临床研究关键非临床安全性评价在 GLP 条件下开展。研究设计与数据质量需符合科学要求，动物试验设施和操作符合实验动物管理规范。

非临床研究中使用的受试物应与拟用于临床研究的受试物具有质量一致性，当无法采用临床拟用受试物进行动物试验而需要采用替代受试物开展试验时，该替代受试物应与临床拟用受试物采用相同的制备工艺和关键质量参数。

根据试验需求合理选择动物种属和模型。所选动物种属或模型应对受试物产生与预期人体反应相近的生物学响应，最大程度模拟目标适应症下人体疾病进程与组织器官损伤的临床特征。选择时应综合考虑种属间解剖与生理功能的相似性、免疫系统特征及免疫排斥风险。必要时结合大型动物（如非人灵长类）、基因修饰动物或类器官、微生理系统等其他替代技

术进行评价。为充分评价受试物的安全性，可根据需要选择多个动物种属或多种技术进行评价。考虑到受试物治疗周期长、体内存续久、作用机制复杂及干预方式侵入性等特点，非临床研究中可选用疾病或创伤动物模型，以更好模拟临床病理状态。当动物模型难以充分体现受试物在体内的复杂相互作用时，可结合基于细胞和组织的体外模型（如人源细胞、类器官、组织模型、微生理系统等）进行综合评估。

非临床研究方案应整合作用机制、有效性、生物分布及安全性等研究内容，以提高效率、减少动物使用、增强数据关联性。鉴于无载体基因治疗新技术在机制、作用特点、干预方式及安全性风险等方面存在差异，应基于风险分析设计研究，为临床获益-风险评估提供充分信息。研究完成后，应对作用机制、有效性、生物分布及安全性等数据进行整合分析，形成支持开展临床研究的科学依据。在分析中，需重点比较健康动物与疾病模型，或非动物替代研究的安全性结果，以全面评估风险特征及其临床相关性，内容包括推荐起始剂量的依据、安全窗口估算、临床监测指标及潜在风险管理策略。

对于罕见病等样本量极其有限的特殊情形，可结合实际情况对受试物非临床安全性评价等方面提出详实情况说明以豁免相关材料。

6.2 安全性评价

在无载体基因治疗新技术的非临床研究中，应全面评价受试物的安全性。试验设计需结合受试物特点与临床应用，合理设置组别、检测指标与时间节点，并充分考虑基因表达异常升高或降低、免疫反应所带来的潜在风险，必要时增设相应组别、检测点或特殊毒性生物标志物。

当临床拟用受试物难以用于毒性研究时，可采用替代受试物，并提供科学依据。替代受试物应在工艺流程、作用机制、代谢动力学及质控标准等方面尽可能与临床拟用受试物相同，需注意二者在制备工艺、杂质/污染物水平、代谢及作用机制等方面可能存在的差异。

毒理学试验通常使用健康实验动物，也可以参考有效性研究采用疾病动物模型或其他替代技术支持获益-风险评估。必要时可用不同种属的实验动物开展一般毒理学试验。如果选择单一性别或特定年龄阶段的动物，或完全使用非动物模型开展试验，需要提供科学合理性依据。

若使用大动物开展安全性评价，应考虑预存免疫对试验的干扰，筛选预存抗体水平较低的动物。

若受试物主要组分包含新的化学合成分子，应评估现有毒性评价是否充分，必要时根据分子特性增加相应的毒性试验。

6.2.1 一般毒理学

应根据无载体基因治疗新技术受试物的类型、临床用途、体内生物学行为及毒性风险，

科学设计试验方案。一般毒理学研究旨在明确毒性特征、可逆性、剂量-毒性及生物分布-毒性关系，包括单次和/或重复干预毒性试验。对于按临床方案需重复给予的受试物，重复给予毒性试验应采用与临床研究方案一致或相似的干预频率与周期，并重点关注抗体加速清除现象及受试物在肝、脾等网状内皮系统器官中的蓄积毒性。

试验应设至少两个干预剂量组和一个合适的对照组（如溶媒、辅料等），各组动物数量应满足统计学要求。低剂量应在有效性试验确定的等效剂量或拟推荐临床剂量范围内，最高剂量通常以获取明显毒性反应信息为目标，可为低剂量的一定倍数，在受限于动物模型、靶组织容量、干预途径、制备能力或高浓度稳定性时，可采用最大可行剂量。对于采用非人灵长类作为实验动物种属，动物数量可基于科学证据合理确定，不做强制性统计学要求。

干预方案应最大程度模拟临床拟用方式，包括途径、频率和周期。干预周期需结合受试物作用特点合理确定，观察时长应覆盖目的基因表达或沉默的峰值与稳态时间点，设置多个解剖时间点以评估暴露与毒性、分布与毒性的关系。研究应预留足够恢复期，以判断毒性的可逆性及是否存在延迟毒性。

检测指标应包括临床体征、体重、干预部位反应、行为等系统观察，血细胞计数、凝血功能、血液生化等临床病理检测，以及主要靶器官与潜在脱靶器官的组织病理学分析。除常规指标外，还应考察受试物在体内的转录或翻译水平、分布及存续情况，必要时设置卫星组，为毒性结果解释提供支持性数据。

6.2.2 免疫原性和免疫毒性

免疫风险是无载体基因治疗安全性评价的重点，其中免疫原性与免疫毒性评估尤为关键。免疫原性可能来源于导入基因的表达产物、递送分子或蛋白组分、基因编辑产生的非预期肽/蛋白质等。若受试物的质量研究提示存在异常产物或表达产物结构与天然产物存在差异，应进一步评估其免疫原性。

无载体基因治疗可能诱发先天性与适应性免疫反应，影响因素包括宿主前期暴露史、免疫状态、受试物组成与剂量、调控元件、导入基因产物及其在非靶部位（尤其是免疫豁免器官）的表达等。对于已知影响免疫系统的受试物，如编码细胞因子、生长因子或具有免疫活性的递送分子，应开展包含体液与细胞免疫的免疫毒性研究。若因序列同源性差异导致动物模型无法反映临床实际，可采用同源基因序列开展研究。免疫毒性评价内容主要包括结合抗体、血清细胞因子与补体水平、细胞因子释放、炎症及过敏反应等。应结合受试物的递送效率与表达稳定性，分析免疫反应对长期疗效及临床剂量递增的潜在影响。

免疫原性及免疫毒性评价应设置动态采样时点，覆盖干预前、急性期、恢复期及晚期时间点，并同时评估结合抗体及细胞免疫应答。

对于体内原位生成嵌合抗原受体 T 细胞疗法（*in vivo* chimeric antigen receptor T-cell therapy, *in vivo* CAR-T）等无载体体内基因编辑新技术，受试物组分诱发的早期固有免疫反

应与随后修饰细胞扩增导致的免疫毒性应分别评价。

6.2.3 脱靶毒性

根据生物分布结果，若在非靶组织或器官中检测到受试物及其相关组分的高水平暴露，应开展结构性与功能性毒性评估，包括组织病理学及器官系统功能检测。对观察到的异常应进行剂量-毒性分析，估算安全窗口，为临床剂量选择与监测方案提供依据。

针对基因沉默与基因编辑技术，需检测脱靶效应，评估其可能引发的毒副作用。鉴于动物与人类基因序列存在差异，应建立基于人源细胞系与生物信息学等多层次、互补性的评估策略，以全面表征脱靶风险，为治疗与监测方案的选择提供支持。对于 DNA 基因编辑，应采用全基因组测序进行脱靶分析，结合脱靶预测算法与验证方法，定量脱靶频率阈值。

反义寡核苷酸（Antisense Oligonucleotide，ASO）或 siRNA 结合人类转录组预测和人源细胞试验，评估非目标杂交、适用的种子区域介导的脱靶效应以及序列非依赖毒性；同时关注目标基因过度抑制在正常组织中的后果。转录组变化需结合剂量、机制和功能验证，不把所有变化均认定为直接脱靶。

6.2.4 安全药理

受试物在治疗剂量范围内或以上剂量时，可能对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统等产生非期望作用。在开展首次临床研究前，应结合受试物的特性及其在体内的分布情况，评估其对上述系统的潜在影响。若评估后提示存在潜在风险，原则上应开展安全药理学试验；如无法实施，需说明理由。此类试验可与一般毒理学试验结合进行，但需遵循安全药理学试验的设计要求。此外，还应结合受试物的作用特点，如干预方式、体内存续时间、靶组织分布等，设计针对性的研究方案，确保全面、准确地反映其对重要器官系统功能的潜在影响。

6.2.5 遗传毒性、生殖毒性与致癌性

根据无载体基因治疗受试物的类型、作用机制、生物分布及干预方案，综合评估其遗传、生殖与致癌风险。

对于目的基因表达产物无明确致癌、致畸或生殖风险的无载体受试物，可豁免遗传、生殖与致癌性研究，但需在临床研究中设计长期随访。若受试物存在整合风险，或表达产物可能对生殖、发育或基因组稳定性构成潜在风险（如插入突变、基因不稳定等），应开展与风险相称的遗传毒性及生殖发育毒性研究，并采用证据权重（Weight of Evidence, WoE）方法对致癌性进行科学评估。

若受试物拟用于有生育意愿和能力的受试者，应开展充分的非临床生殖毒性评价。应根据受试物在性腺组织及生殖细胞中的分布与存续水平评估生殖系暴露可能；对于暴露可能的，应评估生殖系基因修饰的发生率，作为后续受试者入组限制（如育龄期避孕或节育要求）与长期随访设计的依据。

6.2.6 其他

根据受试物类型、干预途径（如眼内干预、肌肉注射、瘤内干预等）和临床研究方案，某些基因治疗受试物应开展局部耐受性试验，可纳入一般毒理学评价。对高敏感部位干预，应结合生物分布与组织病理学结果，评估局部组织结构与功能的改变，在必要时采用针对性的功能学检测。必要时，应基于新技术特点及风险考虑开展或追加其他试验，如支持在儿童群体中开展临床研究时，应考虑采用幼年动物开展试验等。

6.3 有效性评价

概念性验证应通过体外和/或体内试验，验证受试物能否成功转染靶细胞或组织、目的基因是否表达、表达产物是否具备预期生物学功能。递送基因为 DNA 时，至少定量检测进入细胞内的基因组与 mRNA 水平，技术允许时应同时检测蛋白水平；递送基因为 RNA 时，需定量检测目标 RNA 水平，并尽可能检测蛋白水平。

有效性与作用机制研究应选用至少一种能合理模拟适应症的动物、微生理系统(类器官、组织培养模型等），设置阴性对照组与多个剂量组（如有可能，应设置阳性对照组），采用临床转化性较高的经典评价标准。动物模型应优先选择与适应症高度拟合、在解剖、生理及病理方面具有人体代表性的模型，用于评估功能恢复、症状改善、生化或病理指标等疗效。若无合适疾病模型，可采用微生理系统（类器官、组织培养模型等）作为替代，并说明依据。若选用单一性别或特定年龄动物，需额外说明理由。

应对数据进行统计学分析，明确剂量-效应关系，为临床方案提供依据。基因编辑类受试物需检测并定量编辑效率，验证其与有效性的对应关系。建议有效性研究中检测并记录非靶组织中的转基因表达或基因编辑水平，作为剂量优化与安全性评价的支持性数据。若因种属差异、模型局限或无法开展替代研究，在科学论证充分的前提下，可仅完成概念性验证研究。

6.4 代谢动力学与生物分布

无载体基因治疗受试物的代谢动力学与生物分布特征因干预方式而异。为全面评估组织器官的安全性，需研究其在体内的实际暴露水平与长期存续风险，并与拟用临床剂量进行适当换算，以评估动物暴露与人体预期暴露的对应关系，支持临床安全性预测。

生物分布研究应对受试物（如完整核酸、核酸—蛋白复合物及目的基因表达产物 mRNA 等）在主要器官、组织及体液中的分布、存续与清除进行系统研究，条件允许时应同时检测表达产物蛋白。采样组织应包含靶组织及心、肝、脾、肺、肾、免疫器官、中枢神经系统、生殖系统等非靶组织，体液采样视干预方式与受试物特性而定。设置多个采样时间点，并根据受试物预期存续时间确定观察终点。观察时程应覆盖表达稳态，且足以支持潜在延迟毒性评估，通常应覆盖干预后数月，为临床研究长期随访设计提供依据。

脱落研究指受试物通过排泄物、分泌物或皮肤排出体外，应基于风险评估开展。综合考虑受试物类型、干预途径与剂量、生物分布及环境暴露风险，对于无传播或复制能力的受试物，若现有数据充分证明低风险，可适当减免但需提供科学依据；必要时制定脱落监测与防护措施。

分析方法应灵敏、特异、可靠，可采用定量聚合酶链反应（quantitative polymerase chain reaction, qPCR）、数字聚合酶链反应（digital polymerase chain reaction, dPCR）、原位杂交、免疫组化、蛋白质免疫印迹法（Western blot）、酶联免疫吸附测定（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay，ELISA）、流式细胞术、体内或体外成像等技术，确保结果准确可重复。提交资料中应包含分析方法流程，自建分析方法要求方法学验证或确认。

7 临床研究

7.1 一般要求

无载体基因治疗新技术临床研究分探索性临床研究与确证性临床研究两种类型，研究者可根据研究目的及技术特点灵活选择适宜的研究类型。探索性研究旨在识别该技术初步的安全性与有效性信号，明确研究目标，探索研究终点和评价指标，为受试人群的筛选及临床研究方案的优化提供依据。确证性临床研究则建立在充分的前期证据基础之上，在较大样本量且具代表性的样本人群中系统验证该技术的安全性与有效性，全面评估其安全性特征，并进一步明确该技术的获益-风险关系、剂量-效应关系等。

对符合《生物医学新技术临床转化应用审批工作规范》第三条规定的审批范围，拟申请临床转化应用的生物医学新技术，临床研究发起机构、临床研究机构应关注生物医学新技术临床转化应用审批有关规定和要求，按照《生物医学新技术确证性临床研究技术指导原则》开展确证性临床研究，以获得支持临床转化应用审批的证据。临床研究发起机构、临床研究机构开展以临床转化应用为目的的确证性临床研究时，要与中国生物技术发展中心沟通。

7.2 研究设计

7.2.1 适应症与受试者选择

无载体基因治疗新技术的临床研究适应症及受试者选择，应基于受试物的作用机制、非临床研究结果及既往临床研究经验，综合评估预期获益与潜在风险，并兼顾研究结果的可评价性及对目标人群的外推性。

为使受试者的风险-获益比合理，确定研究人群时应综合考量未满足的临床需求与现有治疗选择、疾病严重程度与进展速度、受试物制备的可行性，以及研究结果的可解释性。适应症应基于作用机制科学论证，其应用范围不限于急危重症，还可以包括慢性进展性疾病、肿瘤、遗传性罕见病，以及严重影响生命质量且无有效治疗手段的功能障碍（如非遗传性眼盲、耳聋、脊髓损伤等）。研究应在缺乏有效治疗或现有手段无法满足临床需求的前提下开

展。早期研究可优先纳入常规治疗失败或无有效治疗的严重疾病患者，随着证据积累，可根据相关的分析结果调整研究人群，以获取更具外推性的风险-获益信息。

在探索性临床研究阶段，应依据明确的作用机制假设与充分的非临床证据，优先纳入诊断明确、同质性高、干扰因素少的受试者。同时，在确保风险可控的前提下，可采用哨兵给药、分批入组等策略，以最小化受试者风险。

针对儿童及青少年受试者的临床研究，原则上应在成人中获得初步安全性数据后开展。若因疾病特征需优先在儿童/青少年群体中进行研究，应符合相关法律法规规定及伦理要求。研究方案应提供充分的科学依据，并建立严密的长期随访机制，重点针对生长发育、神经认知功能及生殖发育等方面的潜在远期影响。

受试者选择还应考虑：靶标或功能条件限制、预存免疫状态、受试物排出体外与环境污染风险、功能代偿能力限制等。

7.2.2 干预策略

探索性临床研究依据非临床研究结果设定起始剂量、最大干预剂量及剂量递增策略。确证性临床研究则需综合考量安全性、初步有效性及现有证据，以确定有效剂量或最佳治疗剂量。对于重复干预的受试物，还应明确干预间隔、累积剂量上限及剂量调整规则；针对儿童人群，剂量选择应充分考虑体重、体表面积、发育阶段及免疫特征等因素的影响，并在研究方案中明确剂量换算依据与安全监测要点。

干预途径和方案应与受试物的形式、特性和疾病部位相匹配。常见干预途径如静脉输注、局部病灶注射、腔内灌注、血管介入、鼻腔喷注、雾化、椎管干预、视网膜下注射等，在很大程度上决定了受试物的体内分布、滞留及局部暴露水平。应结合非临床分布与有效性数据、免疫原性、干预技术可行性和操作风险、既往临床经验和操作平台能力，论证干预途径与剂量递增方案的合理性。干预途径和方案均应标准化，以确证疗效和安全性。宜优先采用风险较低、技术成熟度较高的途径；对高风险干预途径（如颅内、心肌内注射等）应更加谨慎控制起始剂量和递增速度，并加强安全监测。

起始剂量应综合有效性、安全性、相关组织暴露、最小预期生物效应、拟人体有效暴露及干预风险确定；说明最大剂量、浓度、干预体积、频率、递增幅度和依据。不仅按体重或体表面积机械换算局部干预剂量。

剂量单位应明确为完整受试物、核酸部分或其他计量基准，并提供质量与摩尔量及组分比例换算。局部干预同时记录浓度、体积、部位和预计暴露面积；物理递送同时记录设备参数和核酸剂量。

建议首次人体研究采用哨兵给药、分批入组、预设观察窗及安全审阅后递增。观察窗应覆盖预期毒性和有效性时程。重复干预前明确恢复、累积、免疫反应及重新干预标准；不可逆编辑应更加谨慎控制递增。

7.2.3 对照和设盲

无载体基因治疗新技术临床研究的对照与盲法设置应充分考虑受试物的生物学特性、干预方式及临床应用场景。探索性临床研究可根据研究目的与技术特点，采用单臂研究、自身前后对照或历史对照等设计。确证性临床研究应优先采用随机、对照、双盲设计，原则上应设置合适的对照组，对照方式可包括安慰剂对照或标准治疗对照，有标准治疗对照的应采用标准治疗对照。安慰剂应在外观、气味、干预途径及频次等方面与受试物保持一致，研究方案中需明确设盲方式、盲态维持措施及紧急揭盲程序。

7.2.4 研究目标和终点设计

研究目标的设定应紧密围绕临床研究目的，在探索性临床研究中，应重点关注安全性目标，包括不良事件发生率、严重程度分级及其与受试物的因果关系；确证性临床研究则应以能够直接反映临床获益的有效性指标为主要终点，若采用替代终点，需提供其与临床获益相关性的充分证据。次要终点应围绕疗效支持、安全性系统评价、代谢动力学、有效性评价及患者获益等方面设定，可包括有效性相关终点、患者报告结局、安全性相关终点及其他相关终点。

研究方案中应明确各目标和终点的评估方法、评估时间点、评估标准及质量控制措施。对于受主观性影响较大的关键终点，建议采用盲法独立评审机制，以减少评价偏倚。

7.2.5 随访要求

研究方案应预设随访计划，明确随访方式、频率、内容及评估指标，随访内容至少包括生存状态、疾病进展、不良事件及后续治疗情况。建立受试者失访处理预案，确保随访数据的完整性与可靠性。

随访严格按照随访计划实施，随访安排须严格按照预设时间点完成临床评估与实验室检查。随访应针对使用后急性期（通常一个月内）的安全性事件，监测重点主要包括急性输注相关反应（通常一周内）、过敏反应、器官毒性、神经毒性、血液学毒性、凝血异常以及感染事件等，对于高剂量干预要重点监控相关的不良反应，并做好相关预案。此外，还应密切关注受试物相关的潜在风险，包括受试物排出体外及其对环境和密切接触者的影响，以及核酸、递送分子或复合物在体内的生物分布与存续时程。对于系统干预原则上应系统评估机体针对递送分子、蛋白组分及适用的转基因产物产生的体液及细胞免疫反应；如转基因产物为自身抗原且在患者体内明确已有免疫耐受的情况下，可在充分论证后适当简化；对于局部干预应根据受试物作用机制，生物分布特点等合理设置免疫原性评价指标。对严重不良事件应随访至结局稳定，并完整记录处理过程。

7.2.6 生物样本采集

研究方案涉及生物样本采集的，应在不增加受试者额外风险的前提下，依法、合规开展。在样本采集、处理、存储、使用及数据分析过程中，应严格遵循国家关于人类遗传资源管理的相关法律法规、伦理要求和临床样本生物分析的质量要求。

7.3 研究实施

7.3.1 风险与安全管理

研究机构应针对无载体基因治疗受试物的使用制定 SOP 与应急预案，确保场地、人员、设备及受试物等符合要求。研究者及相关操作人员应接受针对其特性的系统培训，涉及静脉输注等关键医疗操作，须由具备相应资质的执业医师或其直接监督下完成。首例受试者的首次输注，主要研究者应在场，建议提前演练；对输注过程中可能发生的不良反应应制定充足预案；相关人员需经培训，熟悉操作流程及设备、受试物的使用方法；不良事件应及时完整记录并按规定上报。使用后应根据干预方式设置观察期。高风险操作如颅内或心肌内注射，应在具备监护条件的医疗机构住院观察；中低风险操作如鼻腔滴注，可在门诊进行，但需保证足够的现场观察时间及明确的离院后指导。观察期内应密切监测受试者生命体征及相关指标，所有监测记录须完整保存。

此外，数据安全监查委员会（Data and Safety Monitoring Board, DSMB）的设立可视研究项目的具体情况而定。对于早期探索性研究及安全性风险较低的研究，可不设立专门的 DSMB；而对于样本量大、安全性风险高或观察周期较长的研究，则应考虑设立 DSMB，以对研究数据的安全性与有效性进行评估。

采用物理递送的研究机构，应具有设备校准、维护、操作验证和应急处置能力。涉及眼内、中枢神经系统或其他复杂操作时，应具有相应专科医护团队、监护及并发症处理条件。首次物理递送、侵入性局部干预或临床现场组装干预，应由主要研究者或指定的具有相应资质人员现场监督，必要时预先演练。采用装置时应确认设备状态、参数、消毒和紧急停止机制，并记录装置及操作相关事件。

7.3.2 实施过程的要求

为确保受试物的安全性、有效性及质量可控性，应严格执行放行检测，建立全过程追溯体系，明确放行标准。受试物通常应通过冷链运输至临床研究机构，运输过程中需进行温度监控并保留完整记录。临床研究机构应设立相应部门或委托具备资质的实验室，对运输至机构内的受试物进行复检与评估，复核检测项目应涵盖受试物的安全性指标和质量属性指标。复检不合格的受试物不得用于受试者。复检记录及相关质量文件应妥善保存，确保可追溯。

涉及多中心研究的，由主要临床研究机构负责统一研究方案及 SOP 的组织实施与版本管理，组织开展统一培训，统筹多中心研究的质量管理与一致性核查。同时，主要临床研究机构应负责统筹不良事件（adverse event, AE）及严重不良事件（serious adverse event, SAE）

的收集、评估、汇总与上报工作。各参与机构应在主要临床研究机构的统一组织下，严格按照经伦理审查批准并完成备案的研究方案与 SOP 开展研究，按方案规定时限报告入组、随访及安全性信息，确保研究执行一致、数据真实完整、过程可追溯。

7.3.3 暂停和终止

当出现下列情形之一时，临床研究机构应及时暂停或终止临床研究，并于 5 个工作日内通过生物医学新技术在线服务平台提交相关报告，同时告知临床研究发起机构：（1）发现基因治疗新技术的安全性、有效性存在重大问题；（2）临床研究已产生或可能产生重大社会不良影响；（3）研究过程中出现不可控制的风险；（4）国务院卫生健康部门规定的其他情形。

研究过程中如发生严重不良反应，应立即暂停研究，由伦理委员会对是否继续实施进行评估，并依据评估意见决定终止或继续研究。终止研究时，应妥善做好受试者后续医疗处置与随访管理，完整记录终止原因及处置情况，切实保障受试者安全与合法权益。

研究方案应当预先明确受试者中途退出研究、研究暂停或者研究终止时的受试者管理原则和处置流程，包括停止受试物干预、安全性评估、救治转诊安排以及随访要求等不同情形的适用条件、决策路径和责任分工。对于仅因受试者个人意愿退出研究，但医学上暂无紧急干预指征的，应当充分告知退出后可能存在的延迟性风险、不确定获益消失及后续监测安排，由受试者在充分知情基础上作出决定；对于已经出现严重免疫反应、感染或其他明确医学处置指征的，应当按照临床诊疗规范及时处理，并将相关风险、费用承担、医疗保障及随访责任纳入研究方案和知情同意文件。

受试者退出后，若已产生针对递送分子或蛋白组分的免疫反应，可能影响后续同类治疗，应在退出评估中予以明确告知。若监测发现基因修饰意外进入生殖细胞，应立即暂停后续受试者的入组和干预，并对已干预受试者加强生殖细胞基因修饰的监测。恢复后续入组及干预应以风险调查、相关复核和独立评估为依据，不得将病毒脱落阴性标准作为无载体受试物通用恢复条件；若基因持续存在，则须对已干预受试者启动长期遗传伦理随访。若基因编辑出现非预期的关键位点突变，即使尚未表现临床症状，也应评估是否构成不可控风险，必要时强制终止研究。因插入突变导致受试者发生白血病或其他肿瘤时，应立即暂停该受试物的新受试者入组，并对已干预受试者加强肿瘤监测和随访，同时开展全面调查。

7.4 研究总结

临床研究结束后，研究机构应对研究全过程进行系统总结与评估，重点包括研究设计执行情况、受试者入组与脱落情况、安全性与有效性主要结果、重大不良事件及其处理情况等内容。研究总结报告应真实、完整、可追溯，并按规定提交伦理委员会审查及相关管理部门备案。

7.5 长期随访

对于完成方案规定研究周期的受试者，应在末次研究访视后开展长期随访。鉴于部分无载体基因治疗受试物可能在体内持续存续或具有持久性作用，需对所有接受干预的受试者进行适当长期随访，关注生存状况、新发或继发癌症、感染、免疫功能变化、迟发性不良反应及非临床或临床数据提示的其他潜在风险，同时观察受试物在体内的存续时间、转基因表达情况、致瘤性及免疫原性等。随访时长应根据受试物风险水平、体内存续和作用时间、疾病进程等因素确定，应足以覆盖迟发不良事件的预期发生时间。

受试物风险水平与目的基因性质、体内表达时间与位置、外源基因表达情况、受试物组成与递送方式及基因组整合风险等因素相关。基于风险水平，随访时长建议如下：对于无外源基因表达且干预不改变受试者 DNA 的受试物，随访不少于 1 年；对于有外源基因表达但无基因整合或重组风险、或该风险较低的受试物，随访不少于 5 年；对于有外源基因表达且受试物存在基因整合或重组风险的受试物，随访不少于 15 年。上述建议基于现有科学认识，后续可随研究进展调整。

儿童受试者因年龄较小、暴露期长，长期随访需重点监测治疗对生长发育的影响，且随访难度更高，应在长期随访计划中应予以妥善考虑。

8 学术审查与伦理审查

8.1 一般要求

临床研究机构是学术审查和伦理审查工作的责任主体，应当设立学术委员会和伦理审查委员会，并保障学术审查、伦理审查独立开展。

学术审查应重点关注、评价临床研究的科学性、必要性与合理性，技术的安全性和有效性，并关注非临床研究证据是否充分，形成独立且明确的书面审查意见，为伦理审查提供重要依据。

伦理审查应依照《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》《科技伦理审查办法（试行）》及其他相关法律法规和规范性文件的规定开展，审查临床研究的伦理合规性，确保研究符合法律与伦理要求。

8.2 学术审查

8.2.1 学术委员会

（1）学术委员会应对临床研究的必要性、科学性、可行性进行审查。临床研究机构应建立学术审查工作制度、标准操作规程，健全利益冲突管理机制和学术审查质量控制机制，从源头把控临床研究方案的科学性与合理性，降低临床研究实施风险。

（2）学术委员会应有基因治疗领域专家，以及临床医学、流行病学与统计学等相关专业专家。学术委员会成员可以从外部聘用。必要时，学术委员会可以聘请独立顾问，对所审

查研究的特定问题提供专业咨询意见。独立顾问不参与表决，不得存在利益冲突。鼓励质量受权人参与学术审查过程。

8.2.2 学术审查重点

（1）学术审查一般采取会议审查形式，享有表决权且无利益冲突的到会委员及专家人数不得少于 7 人或不低于委员总人数的 2/3。专家组名单和人数应在会议前正式确定并留存，会议期间不得随意删减专家名单、调整人数基数。到会委员应具备审查相应项目的能力。委员或外部专家存在利益冲突的，回避后不计入表决、到会人数；回避后如不满足前述到会人数要求，本次审查会议应当延期召开。

（2）学术审查应重点审查临床研究的必要性、研究方案的科学性、研究方案的可行性，包括研究相关机构的技术条件及管理能力、研究风险及防控措施、研究进度、研究经费、研究人员资质、受试物质量控制等方面。

（3）学术委员会应当保留学术委员简历和学术审查的全部记录，包括但不限于项目组提交的全部资料、委员签到表、学术审查会议记录、学术审查投票单、学术审查意见等。

8.3 伦理审查

8.3.1 一般要求

伦理委员会委员组成应满足一般伦理委员会的基本要求，并确保学科背景的广泛覆盖，应包含熟悉基因治疗相关专业知识的专家，或邀请具有相关专业技术背景的专家作为独立顾问。伦理委员会应当依法对研究的立项、实施、变更、暂停、终止等环节开展伦理审查，并对已批准实施的研究进行持续的跟踪审查与监督。定期跟踪间隔原则上不超过 6 个月。

8.3.2 特殊要求

在遵循国家通行伦理审查原则和规范基础上，开展临床研究的伦理审查，还应特别关注如下事项：

（1）特殊风险受益评估：在风险受益评估中，除常规临床研究的风险考虑之外，伦理委员会还应参考学术委员会对拟开展临床研究内容的审查意见与结论。

（2）受益评估应当综合考量受试者可能获得的直接健康获益，以及临床研究对完善新技术安全性与有效性评价、深化对疾病机制的认知及优化未来治疗策略所具有的社会公共价值。伦理委员会仅可在风险已被充分识别、具备监测与控制条件，且整体风险受益关系具有伦理可接受性的前提下，作出同意开展临床研究的审查结论。

（3）知情同意的特殊要求：除应当遵守我国法律法规对知情同意的一般要求外，还应当向受试者清晰、充分、准确地告知新技术临床研究的特有风险、中长期风险及可能存在的严重不良反应，包括但不限于：明确告知技术具有探索性，其安全性、有效性和长期影响存在不确定性，并说明相关的替代治疗选择；过敏样反应的风险与处置预案；针对受试物对未

来同类受试物治疗的影响；对于可能引发永久性基因组改变的受试物，体内表达或沉默效应的持续时间具有不确定性，应告知基因组整合及生殖系统相关风险与监测安排、潜在的不可逆性、潜在脱靶及迟发性损害；细胞因子风暴和严重肝毒性可能导致早期死亡和长期并发症；同时，明确监测期限、监测内容及随访要求，等等。