·综 述·

罕见病基因疗法研发现状简析

俞颖慧[1]，陈桂良[2*]
（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 上海药品审评核查中心，上海 201203）

摘要：近年来，基因疗法的研发日益受到关注，特别是在罕见病领域。截至 2023 年 8 月 4 日，全球共有 10 款罕见病基因疗法获批药物上市。国外有 170 个药物在临床和注册阶段，中国有 46 个在临床阶段，且大部分项目处于早期临床阶段。国外在研药物覆盖的适应证较广，国内药物的适应证相对集中。生物科技公司是罕见病基因疗法的主要研发企业，多家大型跨国药企通过合作和并购进入该领域，我国目前几乎没有大中型企业涉足罕见病基因疗法的研发。未来随着基因疗法相关创新技术的发展和相关政策的支持，基因疗法会越来越受到我国企业的关注。现对目前全球获批及在研治疗罕见病的基因疗法药物进行分析，以了解国内外罕见病基因疗法药物的研发现状。

关键词：罕见病；基因疗法；研发
中图分类号：R450　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)12-1339-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.017

Brief analysis of research and development in gene therapy for rare diseases

YU Yinghui[1], CHEN Guiliang[2*]
(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China;*
2. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

Abstract: In recent years, the research and development (R&D) of gene therapy has been increasingly highlighted, particularly in the field of rare diseases. As of August 4, 2023, a total of 10 rare disease gene therapy drugs have been approved for market in the world. There are 170 drugs in clinical and registration phases overseas, 46 drugs in clinical stages in China, and most of which are in early clinical phases. The indications covered by gene therapy drugs developed overseas are broader, while drugs developed locally in China have relatively concentrated indications. Biotech companies are the primary R&D enterprises of gene therapy for rare diseases, and many large MNC companies have entered this field through collaboration and acquisition. Currently, there are almost no large and medium-sized companies in China engaged in the R&D of gene therapy for rare diseases. With the development of innovative gene therapy-related technologies and support from relevant regulations, gene therapy will attract increasing attention from Chinese companies in the future. This article analyzed the gene therapy drugs that were currently approved and under development in the world for treating rare diseases to understand the R&D status of gene therapy for rare diseases drugs in China and abroad.

Key words: rare disease; gene therapy; research and development

罕见病是发病率极低的一大类疾病的总称，是诊疗挑战较大的疾病领域。罕见病常导致个体残疾、生活质量下降等不良结局，给社会带来负担。根据美国非营利性罕见病组织分析，全球有超过 10 867 种罕见病，其中 87% 的疾病与基因变异相关[1]。

1972 年，Friedmann 等[2]首次对使用基因疗法治疗遗传性单基因疾病的潜力和挑战进行分析。在经历近 30 年挫折后，基因疗法正迅速成为多种遗传性人类疾病的治疗手段之一[3]。基因疗法旨在从根

收稿日期：2023-08-21
作者简介：俞颖慧，博士研究生，研究方向：社会管理药学。
通信作者：陈桂良，研究员，博士生导师，研究方向：药品监管科学。

本上治疗疾病，通过基因插入、基因沉默或者基因编辑起到治疗疾病的作用[4]。基因疗法主要有两种治疗策略：一为体外治疗，通过分离患者的体细胞，将遗传物质输送到体外的细胞中，这些经过修饰的细胞随后被送回人体；二为体内治疗，通过病毒载体将含有遗传物质的基因递送到人体内。

在过去 10 年里，随着基因疗法相关的科学进步、安全性改善及基因递送效率提高，在临床上取得较大进展。一些基因疗法药物获批上市，另有多个基因疗法获得美国等多国监管机构的“突破性疗法”等认证。

本文通过对全球临床阶段和获批的治疗罕见病的基因疗法研发现状进行分析，为促进我国罕见病领域基因疗法的研发提供参考。本文关于国外的基因疗法研发的数据基于 Cortellis 数据库，国内的数据基于医药魔方数据库，检索时间为 2023 年 8 月 4 日，并参考 Orphanet 数据库对治疗罕见病的基因疗法进行识别，聚焦于上述两种基因疗法的治疗策略，分析的数据不包含嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法等细胞疗法。

1 罕见病基因疗法全球上市药物

截至 2023 年 8 月 4 日，全球共获批 9 款治疗罕见病的基因疗法，如表 1 所示。这其中未包含监管机构曾经批准但退市的基因疗法。

从 2019 年起，每年都有基因疗法获批上市。至今获批的 10 款基因疗法治疗的罕见疾病各不相同，给患者带来新的治疗选择。药物在开发的过程中，得到监管机构的支持，每款药物均获得多个国家机构治疗罕见病认证和多种特殊审评通道，缩短临床开发时间和审评周期，加快药物研发和上市进程。但这些药物至今未在我国获批，目前只有诺华开发的治疗脊髓性肌萎缩症（spinal muscular atrophy，SMA）的基因疗法 Onasemnogene abeparvovec 在我国获批并开展临床研究。诺华和罗氏共同开发的治疗 *RPE65* 突变相关的 Lebers 先天性黑蒙（Leber's congenital amaurosis，LCA）基因疗法 Voretigene neparvovec 早在 2018 年被列入我国发布的第 1 批临床急需境外新药名单，但此药物尚未在我国开展研发和注册活动。

2 罕见病基因疗法国外研发现状

根据美国基因与细胞治疗协会（https://asgct.careboxhealth.com/）统计，截至 2023 年 8 月 4 日，全球共有近 500 个基因疗法的临床研究正在开展。

国外目前共有 170 个临床和注册阶段的罕见病基因疗法药物在研，如图 1 所示。大部分的药物仍处于Ⅰ/Ⅱ期或Ⅰ期临床，即早期研发阶段。Ⅰ期试验一般用于健康人群评估药物的安全性，但将基因疗法用于健康人群存在一定的风险，且由于罕见病患者人数较少，故通常将临床Ⅰ期和Ⅱ期结合，提高药物开发的效率，将药物用于样本量较少的患者中，同时评估安全性和有效性[5]。我国国家药品监督管理局药品审评中心在 2021 年颁布的《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》和 2022 年颁布的《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行）》均提到适应性无缝设计，将不同阶段的临床研究（如Ⅰ期与Ⅱ期，Ⅱ期与Ⅲ期临床）进行合并，可以减少总体样本量，同时缩短试验的时长、控制总体的Ⅰ类错误[6—7]。

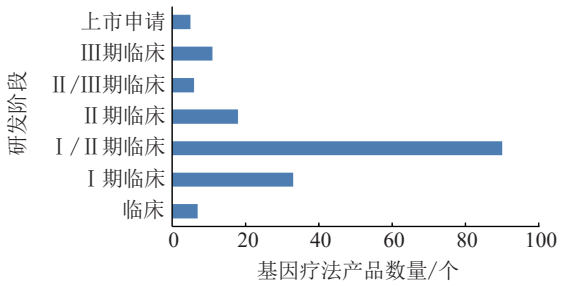


图 1 不同研发阶段罕见病基因疗法数量

Figure 1 Numbers of gene therapy for rare diseases in different stages

这些在研药物共覆盖 74 种罕见病，如图 2 所示。根据国际解剖治疗化学分类系统方法，这些基因疗法可用来治疗包括神经系统、感觉系统、血液及造血器官等 8 个治疗领域的罕见病。

其中，神经系统领域的药物最多，覆盖的适应

表 1　罕见病基因疗法获批药物

Table 1　Approved gene therapy drugs for rare diseases

药品名	开发公司	适应证	首次获批年份及国家	监管机构认证
Voretigene neparvovec	诺华、罗氏	LCA	2017 年美国	BTD，ODD（US，EU，JP，AU），PR，RPD 临床急需目录
Betibeglogene autotemcel	Bluebird bio	β 地中海贫血（thalassemia）	2019 年欧盟	BTD，FT，ODD（US，EU），PR，RPD，AA（EU），PRIME
Onasemnogene abeparvovec	诺华	SMA	2019 年美国	BTD，FT，ODD（SK，AU，EU，US），PR，PRIME，SAKIGAKE，突破性治疗（中国）
Atidarsagene autotemcel	Orchard Therapeutics	易染性脑白质营养不良（metachromatic leukodystrophy）	2020 年欧盟	ODD（US），PRD，RMAT，AA（EU）
Elivaldogene autotemcel	Bluebird Bio	脑肾上腺脑白质营养不良（adrenoleukodystrophy）	2021 年欧盟	BTD，ODD（US，EU），PRIME，PR，RPD，AA（US）
Valoctocogene roxaparvovec	BioMarin Pharmaceutical	A 型血友病（hemophilia）	2022 年欧盟	BTD，ODD（US，EU，AU），PRIME，PR，RMAT，AA（EU）
Etranacogene dezaparvovec	CSL Behring	B 型血友病	2022 年美国	BTD，ODD（US，EU，AU），PRIME
Eladocagene exuparvovec	PTC Therapeutics	芳香族 *L*- 氨基酸脱羧酶缺乏症（aromatic *L*-amino acid decarboxylase deficiency）	2022 年欧洲	ODD（US，EU，UK），RPD
Delandistrogene moxeparvovec	Sarepta Therapeutics	杜氏肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy）	2023 年美国	ODD（US，EU，JP，SW），FT，RPD，AA（US）
Beremagene geperpavec	Krystal Biotech	营养不良型大疱性表皮松解症（epidermolysis bullosa）	2023 年美国	ODD（US，EU），FT，PR，RPD，RMAT，PRIME

注：1. 法规认证缩写，BTD ＝突破性疗法（美国），ODD ＝孤儿药认证，PR ＝优先审评（美国），RMAT ＝再生医学先进疗法（美国），RPD ＝罕见病儿科资格认证（美国），FT ＝快速通道（美国），AA ＝加速批准，PRIME ＝优先药品（欧盟），SAKIGAKE ＝日语，开拓性认证（日本）；2. 国家缩写，US ＝美国，EU ＝欧盟，JP ＝日本，AU ＝澳大利亚，SW ＝瑞士，UK ＝英国。

Note: 1. regulatory pathway abbreviation, BTD ＝ breakthrough therapy designation (US), ODD ＝ orphan drug designation, PR ＝ priority review (US), RMAT ＝ regenerative medicine advanced therapy, RPD ＝ rare pediatric disease (US), FT ＝ fast track (US), AA ＝ accelerated approval, PRIME ＝ priority medicine (EU), SAKIGAKE ＝ sakigake designation system (JP); 2. country abbreviation, US ＝ United States of America, EU ＝ European Union, JP ＝ Japan, AU ＝ Australia, SW ＝ Switzerland, UK ＝ United Kingdom.

证也最多，共包括 21 种罕见病。在研药物最多的神经系统疾病为圣菲利波综合征（sanfilippo syndrome），共有 5 个药物在研。圣菲利波综合征是黏多糖贮积症（mucopolysaccharidosis，MPS）Ⅲ型，该疾病在 1963 年由 Sanfilippo 首次进行描述，是 MPS 中最常见的一种疾病，占 MPS 总数的 30%[8]。5 个药物中有 4 个研发的适应证是圣菲利波综合征 A 型，该疾病由 *SGSH* 基因突变引起，*SGSH* 基因编码磺酰胺酶（又称 *N*- 磺基葡萄糖胺磺基水解酶），这些基因疗法药物通过递送 *SGSH* 基因或者体外将患者的干细胞进行基因改造插入 *SGSH* 基因，从而起到治疗疾病的作用[9—10]；进展最快的药物是 Ultragenyx 制药开发的 Rebisufligene etisparvovec，目前在临床Ⅲ期开发中；圣菲利波综合征 A 型尚无基因疗法获批上市；另 1 个药物研发的适应证是圣菲利波综合征 B 型，该疾病由编码 *N*- 乙酰 α- 氨基葡萄糖酶（*N*-acetyl α-D-glucosaminidase，NaGlu）的 *NAGLU* 基因突变引起，在研的基因疗法药物 AMT-110 可持久提高体内 NaGlu 蛋白的活性，从而起到治疗的作用。

感觉系统基因疗法研发数量仅次于神经系统疾病。感觉系统疾病主要为眼科疾病，其次为听力障碍（dysaudia）。视网膜色素变性（retinitis pigmentosa，RP）是基因疗法研发药物最多的眼科疾病，共有 11 个在研药物。RP 是基因突变引起的以进行性夜盲、视力下降和视野缩小为特征的视网膜疾病[11]。目前 RP 的基因疗法研发进展最快的是强生制药的

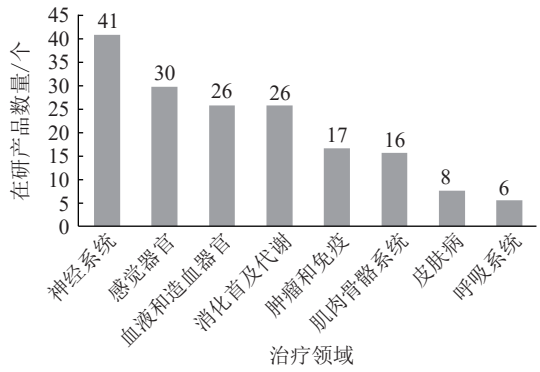


图 2 不同治疗领域罕见病基因疗法数量

Figure 2 Numbers of gene therapy for rare diseases in different therapeutic areas

Botaretigene sparoparvovec，在进行临床Ⅲ期研究，由腺相关病毒（adeno-associated virus，AAV）携带人类视网膜色素变性三磷酸鸟苷酶调节剂基因递送到体内，进而起到治疗的作用。

3 罕见病基因疗法我国研发现状

相对全球而言，我国企业自主研发的基因疗法仍处于偏早期的阶段，大多数药物还处于临床前研发阶段，根据数据库统计，有超过 60 个药物在临床前。临床阶段的罕见病基因疗法药物共有 46 个，其中 29 个药物为研究者发起的临床研究（investigator-initiated trial，IIT），17 个药物是正式开展的临床研究，如表 2 所示。

随着我国基因疗法研发技术的提升和政策的支持，首个罕见病基因疗法 ET-01 的研究性新药（investigational new drug，IND）于 2021 年 1 月获批，也是国内首个获批开展临床研究的体外基因编辑疗法产品。2022 年基因疗法药物获批临床的数量达到 9 个，2023 年截至 7 月底药品审评中心（center for drug evaluation，CDE）已批准 5 个基因疗法药物的 IND。大部分药物仍处于早期临床阶段，两个药物在开展Ⅲ期临床试验，且均得到 CDE 授予的突破性治疗认证。仅有 1 个药物 NFS-02 在我国以外也开展临床研究，并获得美国 FDA 的孤儿药认证，另有 5 个药物也得到美国 FDA 的孤儿药认证，但尚未在我国以外开展临床。辉大基因开发的 HG-004 获得美国 FDA 授予的 RPD 认定。RPD 认定的持有人有资格获得优先审查券，该凭证可被用于任何后续产品上市申请时获得 6 个月的加速审查，或可以出售或转让[12]。

国内正式开展临床研究的药物的适应证相对集中，主要针对 8 种不同的罕见病，且约一半被我国第 1 批罕见病目录收录，包括血友病、Leber 遗传性视神经病变（Leber hereditary optic neuropathy，LHON）及 SMA。中国企业对于新型罕见病治疗手段的探索并不局限于罕见病目录。治疗血液系统疾病的药物最多，研发进展最快的是信念医药开发的以凝血因子Ⅸ为靶点的治疗 B 型血友病的基因疗法。CDE 也在 2023 年 4 月发布《基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则》，进一步指导基因疗法在血友病临床研究中的设计和开展[13]。

4 罕见病基因疗法研发企业情况

在国外，生物科技公司是罕见病基因疗法的主要研发企业，如图 3 所示。国外在研药物的 69% 由 66 家生物科技公司开发，不包含某些药物的权益许可已经转让或许可给大中型企业；其次为高校和研发机构，高校和科技机构的成果转化亦推动基因疗法的研发。

大型跨国药企（multi-national company, MNC）和中型制药企业通过合作与并购进入基因治疗领域，主要的 MNC 包括 2022 年收入排名前十的辉瑞、强生、罗氏、诺华、拜耳及艾伯维，还有中型制药企业 CSL Behring、Chiesi 及 Regeneron 等。除诺华的 CPK-850 是其自主研发的产品，其他 MNC 和中型制药企业的罕见病基因疗法临床在研产品全部来自于小型生物科技公司，通过合作或并购获得这些产品的权益。例如，诺华在 2019 年收购 Spark Therapeutics 公司，该公司主要聚焦于开发治疗眼科、血液及神经性罕见病的、以 AAV 为载体的基因疗法产品。强生在 2019 年与 MeiraGTx 签署全球许可协议，获得针对眼科罕见病的多款基因疗法药物。

和国外类似，我国基因疗法也几乎都来自于近年来成立的生物科技公司的自主研发，临床阶段的基因

表 2　国内临床阶段罕见病基因疗法产品

Table 2　Domestic clinical stage gene therapy products for rare diseases

药物名	开发公司	适应证	研发阶段	首次获批 IND 时间
血液和造血器官				
ET-01	博雅辑因	β- 地中海贫血	Ⅰ期临床	2021 年 1 月 18 日
BRL-101	邦耀生物	β- 地中海贫血	Ⅰ／Ⅱ期临床	2022 年 8 月 16 日
RM001	瑞风生物	β- 地中海贫血	Ⅰ期临床	2022 年 11 月 1 日
BBM-H901	信念医药	B 型血友病	Ⅲ期临床	2021 年 8 月 10 日
VGB-R04	天泽云泰	B 型血友病	Ⅱ期临床	2022 年 4 月 20 日
ZS801	至善唯新	B 型血友病	Ⅰ／Ⅱ期临床	2022 年 9 月 2 日
GS1191	华毅乐健	A 型血友病	Ⅰ期临床	2023 年 1 月 16 日
ZS802	至善唯新	A 型血友病	Ⅰ／Ⅱ期临床	2023 年 6 月 28 日
BBM-H803	信念医药	A 型血友病	Ⅰ期临床	2023 年 7 月 24 日
感觉器官（眼科疾病）				
NR082	纽福斯	LHON	Ⅲ期临床	2021 年 3 月 30 日
NFS-02	纽福斯	LHON	Ⅰ／Ⅱ期临床	2023 年 4 月 14 日
LX101	朗信生物	LCA	Ⅰ／Ⅱ期临床	2022 年 4 月 19 日
ZVS101e	中因科技	结晶样视网膜变性（Bietti crystalline dystrophy）	Ⅱ期临床	2022 年 12 月 6 日
HG-004	辉大基因	LCA	Ⅰ／Ⅱ期临床	2023 年 4 月 18 日
神经系统				
EXG001-307	嘉因生物	SMA	Ⅰ／Ⅱ期临床	2022 年 6 月 21 日
GC-101	锦篮基因	SMA	Ⅰ／Ⅱ期临床	2022 年 10 月 8 日
代谢疾病				
GC-301	锦篮基因	庞贝氏症（Pompe disease）	Ⅰ／Ⅱ期临床	2022 年 12 月 20 日

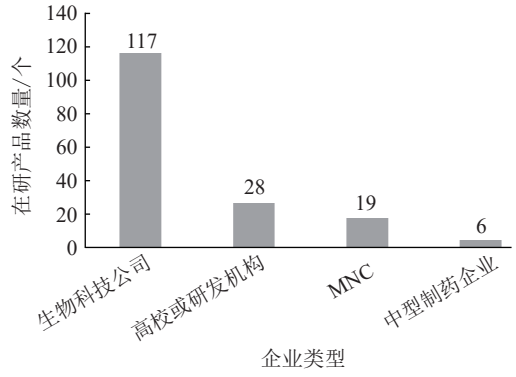


图 3　不同类型企业开发的罕见病基因疗法药物数量

Figure 3　Numbers of gene therapy products treating rare disease developed by different types of companies

疗法来自于 13 家生物科技公司。大中型制药企业参与很少，仅三生制药在 2019 年通过投资国外生物科技公司 Gensight Biologics 获得两款罕见病基因疗法的优先选择权，但尚未在我国申报[14]。尚无国内大中型企业和国内生物科技公司就罕见病基因疗法进行合作。

5　讨论

基因疗法作为一种新型治疗手段，给诸多罕见病患者带来新的希望。小型生物科技企业是研发的主力军，许多 MNC 加入到罕见病基因疗法的研发中，通过合作和并购促进基因疗法产业的融合和发展。就我国而言，由于罕见病患者群体数量少、收益不明及支付环节存在不确定性等原因，大部分国内企业缺乏自主研发、引进或销售罕见病药物的动力。基因疗法高昂的价格给未来的支付也带来很大的挑战，CSL Behring 公司 2022 年在美国获批的、治疗血友病的基因疗法 1 次治疗费用为 350 万美元，也是有史以来最贵的药物，我国的支付体系和患者的支付能力尚无法承受如此高昂的药价[15]。因此，大部分国内大中型企业还处于观望阶段，主要是小型生物科技公司在主导基因疗法的研发。

相对于国外企业而言，我国企业目前对于罕见

病的基因疗法的研发尚在起步阶段，临床阶段产品对疾病的覆盖低于全球水平，较大程度集中在仅有的几个罕见病中，拥挤的赛道和较少的患者人群将使得企业未来的竞争进一步加剧。但值得庆幸的是，据不完全统计，国内有近 90 个罕见病基因疗法药物在开展 IIT 或临床前研究，在不久的将来会有更多的基因疗法进入正式临床研究。而且，对于全球数以万计的罕见病，目前也仅有不到 100 种疾病有基因疗法进入临床研究，未来有很大的研发空间。

我国 CDE 最早在 2003 年发布了《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》，但彼时基因疗法仍在探索阶段[16]。自 2020 年 9 月起，CDE 陆续发布多个基因治疗相关的征求意见稿，并在 2021 年 12 月起陆续发布《基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（试行）》和《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》等多个指导原则，对基因疗法的临床前、临床研发及注册进行监管，旨在促进业界对基因治疗产品研发的理解，提升我国基因治疗产品研发水平和效率[17—18]。

6 结语

随着基因疗法日新月异的技术创新，目前需要大量患者来确定安全性和有效性的监管模式已不适用于在单个或极少数患者中发现的基因突变疾病的治疗。希望未来在技术不断进步和更多政策的支持下，我国基因疗法实现快速发展，生物医药创新能力进一步提升。

参考文献：

[1] Rare-X. The power of being counted[EB/OL]. (2022-05-27)[2023-05-13]. https://rare-x.org/wp-content/uploads/2022/05/be-counted-052722-WEB.pdf.

[2] Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease[J]. Science, 1972, 175(4025): 949-955.

[3] Dunbar CE, High KA, Joung JK, *et al.* Gene therapy comes of age[J]. Science, 2018, 359(6372): 1-10.

[4] American Society of Gene Therapy. Gene therapy basics[EB/OL]. (2022-10-31)[2023-08-13]. https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-therapy-basics.

[5] American Society of Gene Therapy. Clinical trials process[EB/OL]. (2022-11-16)[2023-08-13]. https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/clinical-trials-process.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临床研发技术指导原则[EB/OL]. (2022-01-06)[2023-08-13]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=80595fbe5802cf1b95f2246a67b2896d.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临床研究统计学指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-06-06)[2023-08-13]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=f96dbb5e49511bf550f4f15ae9888416.

[8] 陈家洲. 粘多糖病III型:Sanfilippo综合征[J]. 国外医学(儿科学分册), 1983, 4: 199-204.

[9] NORD. Mucopolysaccharidosis type III[EB/OL]. (2022-08-13)[2023-08-13]. https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidosis-type-iii/#affected.

[10] Beneto N, Vilageliu L, Grinberg D, *et al.* Sanfilippo syndrome: molecular basis, disease models and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7819.

[11] 曹凯, 金杉杉, 金子兵, 等. 视网膜色素变性治疗循证指南(2021年)[J]. 眼科, 2021, 30(4): 249-258.

[12] 张皖晋, 卓阳, 孙搏. 欧美罕见病药物研发的监管机制分析及启示[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 40(2): 85-90.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则[EB/OL]. (2023-04-14)[2023-08-13]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=17b37d77c9d82f3a9a2181f56d6d8350.

[14] GenSight Biologics obtains €15 million in financing through a bond issuance from Kreos Capital and a reserved capital increase from Sofinnova and 3SBio[EB/OL]. (2019-12-20)[2023-08-13]. https://www.gensight-biologics.com/2019/12/20/gensight-biologics-obtains-e15-million-in-financing-through-a-bond-issuance-from-kreos-capital-and-a-reserved-capital-increase-from-sofinnova-and-3sbio/.

[15] Editorial. The gene-therapy revolution risks stalling if we don't talk about drug pricing[J]. Nature, 2023, 616: 629-630.

[16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则[EB/OL]. (2003-03-20)[2023-08-13]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=65a2d7ba914ad1e0ccd72e6a952b0dc6.

[17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-12-03)[2023-08-13]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3c3eef7964f7950ca9a18b9ce095088c.

[18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-12-03)[2023-08-13]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=948d4385437338fd7fd4919fd75f5f1a.

（编辑：沈 盈）