

罕见疾病酶替代疗法药物非临床研究指导原则

2023 年 9 月

目录

一、概述	1
(一) 背景	1
(二) 目的和范围.....	1
(三) 一般原则	2
二、非临床研究	2
(一) 非临床研究设计的考虑因素	2
(二) 受试药物	3
(三) 药效学研究.....	3
1. 体外药效学试验	4
2. 体内药效学试验	4
(四) 药代动力学	5
(五) 毒理学	6
1. GLP 依从性	6
2. 安全药理学.....	6
3. 一般毒理学试验	6
(六) 支持后期临床试验及上市的非临床研究.....	11
三、注释	11
四、参考文献	12

一、概述

（一）背景

酶替代疗法（Enzyme Replacement Therapy, ERT）药物常用来治疗多种因遗传性基因缺陷导致的罕见先天性代谢异常疾病，如戈谢病、法布雷病、庞贝氏症和黏多糖贮积症等溶酶体贮积病或其他由先天性代谢异常引起的罕见疾病（注释 1）。这些疾病通常在生命早期发病，且自然病程不同。对于某种特定疾病，可能存在多种表型，从短时间内快速发展导致早期死亡或不可逆重症疾病，到缓慢发展直到成年。上述疾病通常经外源性补充缺失或缺乏的酶进行治疗。

尽管 ERT 药物旨在尽可能模拟内源性物质，但其作用于同一靶点的方式可能与内源性物质不同；且为延长半衰期或靶向递送到某个特定部位等，还可能对其进行修饰。因此，该类药物除超敏反应外，还可能存在其他潜在毒性，如酶过量导致的直接或间接毒性反应或 ERT 药物对非靶组织可能的毒性反应等。ERT 药物的临床适应症多样，疾病自然病程及酶产品类型不同，其非临床研究项目设计需要具体问题具体分析。

（二）目的和范围

本指导原则阐述了支持 ERT 药物首次临床试验、后续临床开发和上市申请所需非临床研究的基本内容和范围，旨在为 ERT 药物非临床研究的设计和开展提供一般性技术建议，

并为其他罕见疾病药物的非临床研究提供参考，促进罕见疾病药物的研发。

本指导原则适用于治疗溶酶体贮积病或其他由先天性代谢异常引起的罕见疾病的 ERT 药物，不包括胰酶药物，且不适用于 mRNA 及基因治疗等产品的研发。

本指导原则旨在阐明 ERT 药物特有的非临床研究技术要求，其他要求参考 ICH M3 (R2)《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》及问答，和 S6 (R1)《生物制品的临床前安全性评价》等。

(三) 一般原则

对于罕见疾病药物，特别是治疗危及生命或严重疾病的药物，在确保有效性和安全性的前提下，将最大限度的灵活实施适用的相关法规，如简化、推迟或豁免某些试验。评价因素包括受试药物的药理和化学特征、拟定临床研究的设计和目標、人体预期风险、已积累的非临床和临床数据等。鼓励研发者就开发策略、试验方案及研发中的技术问题与药品监管机构积极沟通。

二、非临床研究

(一) 非临床研究设计的考虑因素

计划进行非临床研究时，应考虑可能影响支持临床试验启动所需的非临床研究的实施时间、给药期限和类型的以下因素：

拟定适应症和受试人群，例如受试人群是否纳入儿童，以及在该人群中疾病进展至死亡或不可逆重症疾病的速度。

药效学数据，包括可提示潜在直接获益的已知疾病特异性生物标志物的变化，用于支持儿科患者首次临床试验。

现有在研 ERT 药物相关的非临床或临床安全性和药理学信息。

现有受试药物拟定临床给药装置、给药方式或任何相关安全性信息。

合适动物种属和模型（正常或酶缺失）的可及性，用于检测受试药物与目标患者人群相关的预期生物学反应。

（二）受试药物

非临床研究所用的受试药物应能够代表临床拟用样品。应根据前期制定的标准，对非临床研究中每批受试药物进行表征，并在临床试验申请（IND）时重点阐述非临床研究所用原料药和制剂与临床试验拟用样品之间的相似性和差异。

当受试药物发生重大药学变更时，需评估开展桥接研究或重新开展非临床研究的必要性。

（三）药效学研究

药效学研究包括体外药效学试验及体内药效学试验，试验应能证实酶替代的生物学功能并确定生物活性剂量水平，为临床试验提供可行性和有效性的支持性证据，以及可能的

生物学作用机制信息。

1. 体外药效学试验

采用体外方法评价受试药物的生物活性，以确定受试药物与其治疗目的相关的作用机制和效应，如体外酶活性、酶动力学、细胞摄取试验等。

2. 体内药效学试验

体内药效学试验可以提供受试药物具有预期生物学效应的概念性验证证据，帮助确定生物有效剂量和给药方案。临床试验前一般应采用合适的动物模型进行药效学研究，该模型应表现出与预期人体反应相似的生物学反应，为非临床安全性评价和临床试验的剂量设计提供依据。

(1) 疾病动物模型的选择

从疾病动物模型中获得的信息与人类疾病的相关性程度取决于多个因素。选择的疾病动物模型应最大程度上模拟人类疾病的临床表现和整个病程。所选动物种属的代谢途径和关键中间成分（如配体、同源受体及关键酶结构域）应与人相似。所选动物模型的失活基因和该基因的生物学功能均应与人一一致。若拟基于动物模型数据，IND 申请时需提供该模型适用于目标适应症的证据。

对于某些罕见疾病，现有疾病动物模型可能不能表现出疾病的重要临床症状。应全面理解疾病动物模型与人的生物相关性及其局限性，必要时采用相关体外模型数据作为支持性

信息。虽然不是所有动物模型均能模拟人体疾病表型，但仍鼓励开发相关动物模型用于该类药物的有效性评价。

（2）检测指标

检测指标包括但不限于：组织中底物的水平、与酶缺乏机制相关的组织病理学变化、疾病表现（如对生存率的影响）。此外，建议在动物模型试验中探索疾病特异性生物标志物（如循环中疾病特异性底物水平和/或酶反应产物等），若其水平改善的速度和程度与组织中底物沉积/组织损伤的减少和/或器官功能的改善相关，该生物后续可能可以用作临床试验中人类疾病活动的药效学指标，甚至替代终点。

此外。疾病动物模型试验中可考虑进行 PK/PD 研究，为临床给药剂量设计提供参考。

如果拟用疾病动物模型试验支持 ERT 药物的安全性，应在试验中纳入安全性终点。

（四）药代动力学

应参考 ICH S6 相关要求，采用相关动物种属进行单次给药和多次给药的药代动力学研究。

应根据产品具体特点考虑非临床研究中的实际暴露情况，对非临床研究结果进行分析评价。

ERT 药物的组织分布研究有助于解释药理学、毒理学的发现，也为临床试验设计提供支持信息，尤其是对靶向递送到某个特定部位（例如大脑等）发挥作用的 ERT 药物。

（五）毒理学

应进行合适的非临床安全性评价以支持拟定的临床方案。通过毒理学研究确定安全的临床起始剂量、剂量递增方案；证明受试药物临床拟用给药途径的可行性及安全性；指导临床需监测的安全性指标。

1. GLP 依从性

非临床安全性研究应当在经过药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证的机构开展，并遵守 GLP。对于伴随疾病动物模型试验开展的安全性试验，可能不能完全遵守 GLP，但需确保试验数据的质量、可靠性和完整性，试验报告中也需参照 GLP 要求总结所有偏离研究方案的情况以及其对研究完整性和结果的潜在影响。

2. 安全药理学

应采用合适的动物种属评价受试药物在治疗剂量范围内及以上剂量下对生理功能潜在的非预期作用，一般包括对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统的影响。根据产品特点，可能需要补充对其他器官系统的研究。通常应在人体试验前完成。

3. 一般毒理学试验

（1）动物种属选择

毒理学试验通常选用健康动物作为实验动物，应在相关动物种属中进行非临床安全性评价。相关动物种属选择时需

考虑以下因素：①特定 ERT 药物的特征及临床适应症；② 分子属性的可比性，包括酶的种属间同源性和介导 ERT 药物摄取的细胞表面受体；③天然酶和/或 ERT 药物分布的种属差异；④ 临床拟用给药系统或方式的可行性。需提供每个动物种属适用性的合理性依据。

对于支持 ERT 药物临床试验的非临床毒理学试验，可考虑在疾病动物模型试验中纳入重要的安全性指标以评估其潜在毒性。应考虑在改良的相关疾病动物模型试验中检测预先设定的毒性终点，包括组织病理学检查等，用于支持首次人体临床试验。在疾病动物模型中进行毒性检测可能可以观察到药物与疾病相互作用而引起的毒性，而此类毒性无法在健康动物中观察。

无论在健康动物还是疾病动物模型中开展的非临床安全性评价，均应确保能够全面鉴别、表征、量化潜在的局部和全身毒性；包括毒性的发生（急性或慢性）、产生毒性的剂量水平及毒性的可逆性。

（2）实验动物

通常应纳入两种性别的动物，并随机分配到各组。所需动物数量取决于受试药物的安全性担忧、动物种属、动物模型以及给药系统。若采用疾病动物模型试验获得的安全性数据支持临床试验，应确保采用足够的动物数量充分评估安全性终点。

试验所用动物的年龄以及发育状态应与临床受试人群相关。如果 ERT 药物首次人体临床试验需入组儿科患者，在临床试验开始前应采用幼龄动物进行毒性评价，以提示可能对儿童患者发育中的器官系统（如中枢神经系统、生殖系统、免疫系统和骨骼系统）的潜在不良反应。幼龄动物毒性试验的必要性及试验设计可参考 ICH M3(R2)和 ICH S11《支持儿科用药开发的非临床安全性评价》。

（3）组别设计

应设置合适的对照组。ERT 药物的所有毒性试验均需设置对照组。对照组应为只给予溶媒对照的年龄匹配的动物。如需联合抗组胺药物以控制 ERT 药物的超敏反应，对照组应包括溶媒对照组以及溶媒对照加抗组胺药物组。对照组如有特殊设计，需阐明合理性依据。

（4）给药方案

应选择合适的给药剂量。ICH M3(R2)及其后续问答文件为一般毒理试验高剂量的选择提供了建议。一般在没有明显毒性的情况下，最高剂量下的暴露量应比拟定临床给药方案最高剂量下的预期暴露量高出数倍。非临床试验中最高剂量水平可能会受限于动物大小、组织大小和体积、给药途径或药品生产规模，若设置特殊给药剂量水平，需阐明剂量选择的合理性依据。给药方案应最大限度反应预期临床暴露量。

给药途径应尽可能模拟临床拟用给药途径。若给药装置

会影响毒性试验结果，建议在关键性毒性试验中尽可能采用临床试验拟用给药装置进行给药。如无法在动物模型中复制临床给药途径，可采用替代途径或方法，但应提供合理性依据。

(5) 给药期限

确定支持 ERT 药物首次人体临床试验的非临床研究的给药期限应考虑两个关键点：①先天性代谢异常导致的疾病需要长期治疗，首次人体临床试验预计一般是长期用药；②对于可导致死亡或不可逆重症的发展迅速的疾病可接受更多不确定风险。基于以上考虑，非临床研究的设计不仅应考虑支持首次人体临床试验患者的长期给药，还需考虑临床试验入组患者的疾病表型。

若临床试验入组标准定义的疾病表型为预计将在大约 1 年内疾病迅速发展为不可逆重症或者死亡，则 1 种啮齿类动物和 1 种非啮齿类动物 1 个月重复给药毒性试验即可支持临床试验；进行充分毒性评估的合适给药周期的疾病动物模型试验也可用于支持该类患者开始给药。在提交上市申请前，可能需要一种动物种属 3 个月的重复给药毒性试验。若啮齿类动物与非啮齿类动物 1 个月重复给药毒性试验的毒性发现不相似，则可能需要两个动物种属的 3 个月重复给药毒性试验。3 个月的重复给药毒性试验可与首次人体临床试验同时进行，若发现严重毒性，恢复期动物也可提供有用信息。

若临床试验入组标准定义的疾病表型为缓慢进展型，首次人体临床试验前需提供 1 种啮齿类动物和 1 种非啮齿类动物至少 3 个月的重复给药毒性试验，这是考虑到罕见疾病的长期属性和未被满足的医疗需求，首次人体临床试验可能会开始长期给药。

若拟开展短期临床用药（如少于 1 个月）且合理，参考 ICH M3(R2)，短期重复给药毒性试验可能是可以接受的，但应完成更长期限的重复给药毒性试验以支持上述长期临床给药。

（6）检测指标

应设置能捕捉潜在毒性的安全终点。评估的标准参数应包括死亡率（如有可能，确定死亡原因）、临床观察、体重、体格检查、摄食量、临床病理学（血液学、血生化、凝血指标、尿液分析）、免疫学指标、脏器重量、大体解剖和组织病理学检查等，并伴随毒代指标检测。如开展幼龄动物毒性试验需纳入发育终点。

评估抗药抗体（ADA）对 ERT 药物暴露量以及给药反应的影响，以评价 ADA 形成对诠释毒性试验结果的影响。

（7）临床起始剂量拟定。

毒理学试验确定的未见不良反应剂量水平（NOAEL）可用于选择临床起始剂量，或者可考虑基于相关疾病动物模型预测的最小起效剂量（MED）选择起始剂量。

（六）支持后期临床试验及上市的非临床研究

随着 ERT 药物的开发进展到后期临床试验，可能需要开展额外的非临床研究以解决新出现的问题。例如后期临床试验用样品进行药物处方或生产工艺变更，且与早期临床试验样品可比性不确定，可能需开展额外的体外和/或体内非临床研究，以桥接早期样品已获得的相关数据用来支持后期药物的开发和注册。若相较于早期临床试验，给药途径或入组患者类型发生明显变化，则可能需要开展额外的非临床研究。

一般认为 3 个月重复给药毒性试验足以支持 ERT 药物上市。但如果 3 个月重复给药毒性试验中存在安全性担忧，可能需要进行 6 个月重复给药毒性试验。一般情况下，参考 ICH S5 (R3)《人用药物生殖与发育毒性检测》，建议开展生殖毒性组合试验，具体实施时间可参考 ICH M3 (R2)。在某些情况下，如有充分理由，某些试验的实施阶段和要求可灵活处理，特别是对危及生命或严重疾病。基于拟用受试人群，可能会豁免某些研究或推迟到上市后开展。

遗传毒性试验不适用于 ERT 药物。潜在致癌性评价通常不是上市必须的。但是对于化学修饰的 ERT 药物（例如，与化学连接子耦合的人重组酶）可能需要进行潜在遗传毒性研究和/或致癌性评估。

三、注释

注释 1：目前在我国尚无明确的罕见病定义，本指导原

则中的罕见疾病系指《罕见病目录》中的疾病以及尚未纳入《罕见病目录》但发病率极低的疾病。

四、参考文献

[1] FDA. Investigational Enzyme Replacement Therapy Products: Nonclinical Assessment; October 2019.

[2] FDA. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry; January 2019.

[3] FDA. FDA. Human Gene Therapy for Rare Diseases; January 2020.

[4] FDA. Slowly Progressive, Low-Prevalence Rare Diseases With Substrate Deposition That Result From Single Enzyme Defects: Providing Evidence of Effectiveness for Replacement or Corrective Therapies Guidance for Industry; March 2020.