

# 《罕见疾病酶替代疗法药物非临床研究指导原则 (征求意见稿)》起草说明

为进一步提高罕见疾病药物研发效率，建立和完善罕见疾病药物非临床研究标准体系，结合罕见疾病特征和药物研发现状，药品审评中心组织撰写了《罕见疾病酶替代疗法药物非临床研究指导原则》，现形成征求意见稿征求各方意见。

## 一、起草背景和目的

罕见疾病是指发病率/患病率极低的一组疾病统称，但中国人口基数庞大，罕见疾病患者的绝对数量不少且种类多样，这对社会、经济、医疗等多方面均存在不容忽视的影响，是重要的公共健康问题之一。当前大多数罕见疾病尚缺乏有效的治疗药物，罕见疾病患者的治疗需求远未满足。

由于罕见疾病发病率极低，所获得的研究资源有限；且病情复杂，目前对其认识相对有限，使得罕见疾病药物研发的所面临的困难远远超过常见多发疾病，因此罕见疾病药物的非临床研究，在遵循现有法律法规的基础上，更应密切结合疾病特征和临床需求，在保证“安全守底线、疗效有证据”的前提下，采用更为灵活的研发决策，以减少不必要资源的浪费，促进罕见病药物的研发。

经前期文献调研及梳理近几年罕见病药物获批情况发现，因酶替代疗法安全性风险相对较低，技术平台相对成熟，

使得酶替代疗法药物成为当下业界研发的热点。此外，酶替代疗法（ERT）药物长期以来一直是治疗罕见先天性代谢异常疾病的基础，这类疾病种类多（存在超过 70 多种），影响范围广；一般发病于胎儿期，呈进行性，且通常是致命的；但现在能用于临床的药物有限，治疗需求远未满足。FDA 发布多项指导原则用于指导酶替代疗法药物研发，而国内尚未任何相关指导原则可参考。

本指导原则系根据国外发布的相关指导原则，结合罕见疾病特征和酶替代疗法药物研究现状起草，旨在为罕见疾病酶替代疗法药物的非临床试验设计及评价提供一般性技术指导 and 参考，并为其他罕见疾病药物的非临床研发提供参考，以促进罕见疾病药物的快速研发。

## 二、起草过程

本指导原则由药理毒理学部牵头，于 2022 年 6 月启动立项，在广泛调研了相关指导原则及文献资料后，于 2023 年 3 月召开开题会议，确定指导原则定位及目标，形成起草大纲；而后共经 5 次指导原则核心工作组会议，于 2023 年 6 月形成正式初稿。药审中心于 2023 年 6 月 13 日组织召开初稿专家研讨会，邀请国内研究机构、学界业界专家针对此类药物非临床研究设计和评价的关键点及存在的问题进行充分讨论，指出尚需完善及斟酌的内容；起草小组根据专家会意见完成修订后于 2023 年 7 月 3 日提交部门技术委员会审核，

并根据技术委员会意见修改完善后形成征求意见稿。

### 三、主要内容与说明

基于罕见疾病及其药物研发特征，该指导原则在阐明罕见疾病药物研发特点的基础上，重点关注罕见疾病酶替代疗法药物特有的非临床研究技术要求，其他要求参考现有指导原则。

本指导原则主要分为 4 个章节，分别为概述、非临床研究、注释及参考文献。需要关注的问题有：

1、目前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。

2、本指导原则中所指的 ERT 药物为活性酶蛋白，而不包括 mRNA 及基因治疗等产品。

3、目前对罕见疾病的研发要求尚处于探索和发展阶段，将会根据科学认知程度的深入和相关经验的积累对指导原则进行完善。