

《腺相关病毒载体基因治疗产品非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

为规范和指导腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）载体基因治疗产品（以下简称“AAV 载体产品”）非临床研究与评价，提供可参考的技术要求，国家药监局药品审评中心（以下简称“药审中心”）组织起草了《腺相关病毒载体基因治疗产品非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》。现将有关情况说明如下：

一、起草目的

AAV 载体产品是基因治疗产品的重要类型，在多种遗传性疾病和罕见病中具有独特的治疗优势，境外已有多个产品上市。目前，AAV 载体产品已逐步成为国内外创新药物的开发热点，国内申报数量逐年增加。

AAV 载体产品具有特殊的生物学特性，且临床上通常为单次给药、在体内长期存续表达，非临床研究有其特殊性，而目前国内外均无专门的 AAV 载体产品非临床研究的指导原则和技术要求，在这种情况下，探索 AAV 载体产品的非临床研究与评价策略，建立监管标准，科学引导该类产品研发，具有迫切性和急需性。基于上述背景，药审中心启动了 AAV 载体产品非临床研究技术指导原则的起草工作。

二、起草过程

本指导原则于 2023 年底立项，列入 2024 年中心指导原则制修订计划。根据中心指导原则制定工作程序以及本指导原则起草计划，在前期收集资料基础上，于 2024 年 4 月撰写形成指导原则初稿，经指导原则课题组讨论，于 2024 年 5 月 10 日召开了指导原则初稿专家讨论会。专家会后，经药理毒理学部部门技术委员会会议讨论审核，根据专家讨论会意见和部门技术委员会意见进行修订，形成了征求意见稿。

三、起草思路

本指导原则是在相关非临床研究原则基础上，根据 AAV 载体产品的特点，结合国际上药品监管机构对基因治疗产品的相关指导原则/技术要求、AAV 载体产品的研究进展和当前认知，以及我国研发现状进行撰写起草，提出 AAV 载体产品非临床研究的要求。

四、主要内容

本指导原则的主要内容包括概述、总体考虑、基本内容三个部分。第一部分“概述”介绍了指导原则的起草背景，明确了指导原则的适用范围。第二部分“总体考虑”阐述了非临床研究的研究目的、基本原则、非临床研究的重要关注点。其中，从受试物、动物种属/模型选择、给药方式/途径、组织趋向性和体内存续性、非临床试验的整合设计五个方面提出了 AAV 载体产品在制定非临床研究策略时的重要关注点。

第三部分“基本内容”阐述了药理学研究、药代动力学研究、非临床安全性研究三方面的具体技术要求。

五、需要说明的问题

本指导原则课题组在文献调研的基础上，基于当前认知，提出 AAV 载体产品非临床研究的要求，撰写形成本指导原则征求意见稿。现征求更广泛的意见，以形成符合 AAV 载体产品特点的非临床研究的技术要求。

建议重点关注以下几方面内容：一般毒理学试验的观察期限、解剖时间点、动物种属选择，幼龄动物毒理学试验的要求。

基于 AAV 载体产品的生物学特性、产品设计原理，此类产品通常为临床单次给药、在体内长期存续发挥作用，因此一般毒理学试验的设计不同于常规药物，观察期限、解剖时间点设计时需考虑到目的基因和/或其表达产物的表达情况，并需考虑到对长期存续所带来安全性风险的表征。关于动物种属选择，一般毒理学试验动物种属选择的基本原则为“相关动物种属”，AAV 载体产品选择相关动物种属时考虑因素包括易感性/拟定作用机制/解剖及病生理特征与人体相似性、免疫耐受性、给药途径及方式可行性等。本指导原则课题组在文献调研的基础上，基于对毒理学研究的一般要求、AAV 产品长期存续可能带来的风险、同类产品（包括已上市产品和开发中产品）非临床研究情况，经初稿专家会讨论后认为，

从尽可能最大程度识别 AAV 载体产品安全性风险角度考虑，在可行的情况下，应获得两种相关动物种属的非临床安全性信息，若仅采用一种相关动物，应提供科学合理的依据。

AAV 载体产品开发的适应症大多为遗传性疾病，部分品种涉及到儿科人群临床试验，且临床试验可能仅为儿科人群，而 ICH S11 的适用范围不包括基因治疗产品，但是，部分 AAV 载体产品对儿科人群可能具有潜在风险担忧，需要专门的幼龄动物毒理学试验来阐述这种风险，因此本征求意见稿提出了 AAV 载体产品在何种情况下需开展幼龄动物毒理学试验的要求。

现征求意见稿中所形成的上述几个方面的要求为课题组经过全面调研和讨论，并经初稿专家讨论会确定。由于国际上对这几个方面尚无明确、统一的要求，现征求更广泛的意见。