

# 罕见病治疗药物注册申请临床审评中的基本考虑

## Thoughts on clinical review of drug registration application for rare diseases

刘丽华, 赵建中, 左晓春,  
林琳

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京  
100022)

LIU Li - hua, ZHAO Jian - zhong,  
ZUO Xiao - chun, LIN Lin

(Center for Drug Evaluation, China  
National Medical Products  
Administration, Beijing 100022, China)

**摘要:** 各国对罕见病治疗药物的研发均给予积极鼓励的政策, 我国近年来也出台一系列政策鼓励罕见病用药的研发, 目前有大量的罕见病用药在我国申请进行临床试验或上市申请, 本文就罕见病用药注册申请过程中临床审评的基本考虑进行了总结, 以期对罕见病药物研发提供一些参考。

**关键词:** 罕见病; 孤儿药; 临床试验

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.19.036

中图分类号: R97 文献标志码: C

文章编号: 1001-6821(2018)19-2372-04

**Abstract:** Many governments have actively encouraged the development of drug for rare diseases. In recent years, a series of policies has been published to encourage the research of rare diseases in China, and there are a large number of orphan drugs to apply for clinical trials or approval applications now. This article summarizes the basic questions of clinical review in application of drugs for rare diseases, which will provide some references for the research of drugs for rare diseases.

**Key words:** rare disease; orphan drug; clinical trial

罕见病由于发病率低、医学研究相对较少、研究投入产出经济效益低, 一直以来是医学发展的薄弱环节。为了促进罕见病的研究, 欧美日相继出台了法律法规, 在罕见病治疗药物新药研发、上市申请以及上市后等不同阶段给予政策上支持, 主要目的是通过市场激励机制促进罕见病药物的研发, 这些举措大大的促进了罕见病治疗药物的发展。我国药品审评审批制度改革的一系列政策也显示出我国对罕见病治疗药物研发的重视, 目前许多用于治疗罕见病的创新药物在我国提出进行临床试验申请或上市申请, 本文就药物注册申请临床专业审评的基本考虑进行了总结。

### 1 罕见病的认定

#### 1.1 罕见病

罕见病通常情况下使用患病率来确定, 但也有使用患病人数确定, 如美国。罕见病具有一定的相对性和不确定性, 会受到时间、地域、环境、易感性、遗传等多种因素的影响。欧盟在定义罕见病明确指出, 一个区域定义为罕见病的疾病, 在另一个区域可能常见, 如地中海贫血在地中海区域常见, 但在北欧国家就较为罕见。外随着医学的进步, 诊断水平的提高, 罕见病的诊断率提高, 影响患病率的计算, 因此在定义罕见病时应予以综合的考虑。

目前美国、欧盟、日本对于罕见病都有明确的界定标准, 如美国把影响人群在 20 万人以下的疾病称为罕见病。欧盟把患病

收稿日期: 2018-08-06

修回日期: 2018-09-06

作者简介: 刘丽华(1977-), 女, 博士, 审评员,  
主要从事临床相关资料的审评工作

通信作者: 刘丽华

Tel: (010)85242771

E-mail: liulihua@cde.org.cn

## 罕见病治疗药物注册申请临床审评中的基本考虑

## Thoughts on clinical review of drug registration application for rare diseases

刘丽华, 赵建中, 左晓春,  
林琳

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京  
100022)

LIU Li-hua, ZHAO Jian-zhong,  
ZUO Xiao-chun, LIN Lin

(Center for Drug Evaluation, China  
National Medical Products  
Administration, Beijing 100022, China)



收稿日期: 2018-08-06

修回日期: 2018-09-06

作者简介: 刘丽华(1977-), 女, 博士, 审评员,  
主要从事临床相关资料的审评工作

通信作者: 刘丽华

Tel: (010) 85242771

E-mail: liulihua@cde.org.cn

**摘要:** 各国对罕见病治疗药物的研发均给予积极鼓励的政策, 我国近年来也出台一系列政策鼓励罕见病用药的研发, 目前有大量的罕见病用药在我国申请进行临床试验或上市申请, 本文就罕见病用药注册申请过程中临床审评的基本考虑进行了总结, 以期对罕见病药物研发提供一些参考。

**关键词:** 罕见病; 孤儿药; 临床试验

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.19.036

**中图分类号:** R97 **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2018)19-2372-04

**Abstract:** Many governments have actively encouraged the development of drug for rare diseases. In recent years, a series of policies has been published to encourage the research of rare diseases in china, and there are a large number of orphan drugs to apply for clinical trials or approval applications now. This article summarizes the basic questions of clinical review in application of drugs for rare diseases, which will provide some references for the research of drugs for rare diseases.

**Key words:** rare disease; orphan drug; clinical trial

罕见病由于发病率低、医学研究相对较少、研究投入产出经济获益低, 一直以来是医学发展的薄弱环节。为了促进罕见病的研究, 欧美日相继出台了法律法规, 在罕见病治疗药物新药研发、上市申请以及上市后等不同阶段给予政策上支持, 主要目的是通过市场激励机制促进罕见病药物的研发, 这些举措大大的促进了罕见病治疗药物的发展。我国药品审评审批制度改革的一系列政策也显示出我国对罕见病治疗药物研发的重视, 目前许多用于治疗罕见病的创新药物在我国提出进行临床试验申请或上市申请, 本文就药物注册申请临床专业审评的基本考虑进行了总结。

## 1 罕见病的认定

### 1.1 罕见病

罕见病通常情况下使用患病率来确定, 但也有使用患病人数来确定, 如美国。罕见病具有一定的相对性和不确定性, 会受到时间、地域、环境、易感性、遗传等多种因素的影响。欧盟在定义罕见病时明确指出, 一个区域定义为罕见病的疾病, 在另一个区域可能很常见, 如地中海贫血在地中海区域常见, 但在北欧国家就较为罕见。另外随着医学的进步, 诊断水平的提高, 罕见病的诊断率提高, 影响其患病率的计算, 因此在定义罕见病时应予以综合的考虑。

目前美国、欧盟、日本对于罕见病都有明确的界定标准, 如在美国把影响人群在 20 万人以下的疾病称为罕见病。欧盟把患病率低

于1/2000的疾病称为罕见病。日本把影响人群在5万人以下的疾病或患病率低于 $4/1.0 \times 10^4$ 的疾病称为罕见病。虽然目前我国对于罕见病没有官方的定义,但学术界对于罕见病的定义一直在积极的讨论中。有专家建议将我国的罕见病定义为患病率低于五十万分之一的疾病;在新生儿中发病率低于万分之一的遗传病定义为罕见遗传病。但有学者发表文献认为,上述标准与欧美日的标准存在一定的差异,不符合国际定义罕见病的通用标准,建议将罕见病定义为患病率低于十万分之一的疾病;在新生儿中发病率低于万分之一的遗传病定义为罕见遗传病<sup>[1]</sup>。2018年5月,国家卫生健康委员会等五部门联合制定了《第一批罕见病目录》,其中包含了121种罕见疾病,该目录的出台为医疗卫生机构开展罕见病的预防、筛查、诊断、治疗和康复,以及制定相关科技研发、社会保障、医疗救助政策等相关工作提供了参照标准,但该文件并未给出制定该目录的具体依据。因此对于未包含在此目录中的疾病是否属于罕见病仍需借鉴欧美日等发达国家的经验和标准。另外一方面,数据是科学判定的依据,目前我国缺乏流行病学相应的数据,罕见病的确定需结合我国的流行病学数据做出综合的判断,因此流行病学数据的收集和建立是急需完善的工作。

## 1.2 孤儿药

美国1983年颁布《孤儿药法案》,并分别于2011年和2013年进行修订。其中指出,孤儿药是指用于预防、治疗或诊断在美国境内患病人数少于20万的药物/生物制品。如果针对常见病的一部分患者人群或部分临床类型想要获得孤儿药资格的认定,需要提供其余人群或分类不适用的报告。美国食品药品监督管理局(FDA)推荐申办方从以下问题进行评估:①人为的亚集划分是否限制了药物治疗疾病?②药物使亚集人群潜在获益,是否有科学的依据和医学的基础相信药物可使其余的人群或更大的亚集获益?如果不是,为什么?这两个问题有助于申办方判断所选择的人群亚集或临床分型作为孤儿药申请是否合理。对于某罕见病已有药物批准为孤儿药,后来相同的药物想要获得孤儿药资格,就必须有合理的假设“即后来的药物更具临床优势”,临床优势指与已经批准药物相比更加有效或更加安全<sup>[2]</sup>。

美国出台了一系列孤儿药相关的激励措施,包括FDA批准孤儿药拥有7年市场独占期,孤儿药新药临床研究和测试费用享受50%的税收抵免等,因此近些年来获批的孤儿药有了大幅的增长。在《孤儿药法

案》通过后的第十年,仅有10余种针对罕见病的药品上市,截至2017-09-15,已经有450多种药品的600多个适应症被批准成为孤儿药适应症。FDA批准孤儿药的特征已经发生了变化,如生物制品、罕见癌症治疗药物、靶向治疗药物所占比显著增加<sup>[3]</sup>。

关于孤儿药我国目前也尚未有官方定义。

## 2 药物临床研究和评价

### 2.1 国外已上市的原研药物

在我国对于罕见病药物已经实行了有条件批准,如2015年用于治疗庞贝病(酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶缺乏症)的药物注射用阿糖苷酶 $\alpha$ 在我国申报进口上市时,获得了减免药品进口注册临床试验,依据国外临床试验的结果直接批准进口上市。

2018-05-23,国家药品监督管理局和国家卫生健康委员会发布《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》中明确指出,对于境外已经上市的防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及罕见病药品,进口药品注册申请人经研究认为不存在人种差异的,可以提交境外取得的临床试验数据直接申报药品上市注册申请。因此对于我国罕见病目录中的疾病,国外已上市的治疗药物,主要关注点为是否存在种族差异,申请人应按照ICH E5对种族差异进行全面的分析。

### 2.2 国内外均未上市的新分子实体

对于国内外均未上市的新分子实体,必须进行相应的临床前研究和临床研究,罕见病治疗药物也同样要求获得安全有效性数据,应按照药物研发的一般性要求和逻辑推进整个研发过程,我国同欧美发达国家一样并未为罕见病提供单独的监管标准。

#### 2.2.1 临床前研究<sup>[4]</sup>

不管是罕见病还是常见疾病治疗药物的研发,非临床研究是一个必要组成部分。它提供了实质性证据证明药物安全足以支持开展拟定的临床研究,并有助于更好的理解药物的作用机制。非临床研究的数据对于设计早期临床试验非常重要,特别是在选择起始剂量、剂量递增方案、给药方案和给药途径等方面。它为制定风险控制计划也提供了重要的信息。由于对罕见病的认识不充分、相关信息较少,后期临床研究存在罕见病受试者纳入困难、儿童患者多、存在高度异质性,临床试验难以重复等特点,罕见病的临床前研究尤为重要。只有用于治疗严重、危及生命的罕见病,目前又无有效治疗手段的药物研发时,可采用一定的灵活性,仅在极有限的情况下,临床研究可在缺少标准毒理学研究的情况下进行,然而该方法应经

过充分论证,并且仅适用于目前尚无有效治疗的严重或危及生命的疾病。

## 2.2.2 临床研究<sup>[4]</sup>

### 2.2.2.1 罕见病治疗药物临床研究的基本考虑

和其他所有药物研究一样,罕见病治疗药物的临床研究必须符合公认的科学原则。在开展临床研究前需尽可能具备对疾病良好的认识、充分的动物药理和毒理数据、明确的临床研究目的、终点指标、终点指标的评价方法,以及一切可以获得的相关信息。在此基础上进行临床研究方案的设计,对于罕见而言细致全面的研究方案比常见病更加重要。对于早期的临床药理学研究,如在健康受试者中开展,应尽可能获得全面而充足的研究数据。

确立药物的安全有效性,需通过临床研究获得实质性证据,如前所述,我国同欧美发达国家一样并未为罕见病提供单独的监管标准。

### 2.2.2.2 罕见病治疗药物临床研究的重要方面

**试验设计** 国际上公认的评价新药有效性和安全性的金标准为随机双盲对照临床研究,FDA 要求一般需要有2项随机双盲对照临床研究来支持药物的获批。但由于罕见病与常见病相比存在以下不同:①患病群体小,开展研究的机会有限并且难以重复;②患病群体呈现高度的异质性;③疾病还未被充分的认识,诊断困难;④大多数疾病都是严重或危及生命的,存在巨大的医疗需求;⑤儿童患者高发;⑥缺乏公认的终点和评价方法,因此各国监管机构在统一的监管标准前提下,在数据的种类和数量上,灵活的进行科学评价。

**试验设计** 推荐平行对照研究,可以是安慰剂对照、阳性对照、剂量对比等,在特殊情况下历史对照也是可以接受的。在美国,有罕见病治疗药物在1项随机对照试验加支持性证据就获得了批准上市。

**主要疗效终点** 对于罕见病治疗药物的研发也需遵循药物的研发科学逻辑和规律,在此特别强调主要疗效终点的选择,选择合适的主要疗效终点对能否达到研究目的至关重要,研究终点包括患者结局的评价和在研究中对患者进行评价的时间。对于许多罕见病而言目前无公认合适的疗效终点。研究者应在研究早期考虑建立新的评估方法或者改良现有的方法。

应在总体临床研发计划背景下选择每项研究的终点。早期的临床研究着重于安全性评价,同时有效评价药物药代动力学和药效学。后期临床研究是要提供明确的疗效和安全性。临床结局评价通常是良

好对照研究的终点。

另外对于罕见病来说,实际进行临床研究时可能需要纳入比常见病更为广泛的疾病分期(如疾病严重程度、并发症)或表型。与患有重度、晚期或快速进展型的患者相比,终点的有效性、灵敏度、可靠性或可评价性对于早期或缓慢进展型患者可能有所不同。

**样本量** 对于罕见病临床研究的最小样本量并没有具体的要求,根据临床研究数据情况(如全面性和质量)、受试者获益情况(临床结局或替代终点)、治疗的疗程、在上市批准后接受治疗的患者人群、以及对于治疗带来的风险的担忧来综合判定确立安全性和有效性所需的样本量。当用于治疗严重或危及生命疾病的药物进行风险获益评估时,新的治疗手段和现有的治疗手段相比有更大的获益时,更大的风险是可以接受的。

**中期分析** 对于无药可治且危及生命的罕见病用药,临床试验中期分析结果可证明药物的安全有效性,可提前申请上市,后续研究可在上市后继续进行。

## 3 沟通交流

罕见病治疗药物的研发是各国政府重视和积极推动的药物研发领域,无论是申办方还是监管机构,都在进行积极的探索,因此鼓励在研发过程中双方的积极交流,特别是在早期研发阶段,可采用各种沟通交流的方式。

我国于2012年发布了《药品审评中心与注册申请人沟通交流质量管理规范》,可通过双向预约式沟通交流、查询式沟通交流、问询式沟通交流、开放式沟通交流等不同形式的沟通交流机制与申请人进行沟通。我国积极鼓励罕见病药物的研发,在药物研发的不同关键阶段,特别是研发早期,遇到重要的技术问题建议申请人与药品审评中心及时进行沟通交流,提升决策质量和效率,降低决策风险。

## 4 上市后要求

用于罕见病治疗的药物,目前国内外监管机构多采用了灵活的审评审批政策推动药物尽快上市,从而满足其巨大的临床需求。由于上市时临床研究往往样本量小,上市后研究对了解新疗法的整体治疗价值方面具有重要意义。罕见病治疗药物上市后研究可以为观察性研究、随机对照临床研究。观察性临床研究可以是前瞻性研究,也可以是回顾性研究。前瞻性的数据收集可以解决回顾性研究的局限性,如获得信息的均质性问题。上市后研究可以在更广泛的患者(疾病的严重程度、合并用药、伴随疾病状态)中评价其安全性和有效性。对于罕见病治疗药物欧美国家

监管机构采用了相似的要求进行上市后研究。这些均值得我们借鉴学习,另外现在许多罕见病都建立有相关的组织,如何有效与这些组织协作,做好罕见病药物的研发也值得进一步的探索。

## 5 讨论

虽然目前我国也颁布了一系列政策鼓励罕见病用药的研发,但在该领域仍有许多问题急需解决,如罕见病、孤儿药的官方定义,我国罕见病的流行病学数据采集等,在我国自己流行病学数据基础上制定的罕见病目录是对我国罕见病药物研发、社会保障、医疗救助等一系列相关后续政策的制定基础,是已颁布政策落地的根本依据。

申办方可借鉴欧美日等发达国家罕见病药物研发的经验和相关指导原则,制定罕见病药物研发的策略,在临床试验的关键节点与监管机构进行沟通交流。虽然在我国并未给罕见病药物提供单独的监管标准,但为了鼓励罕见病药物研发,解决罕见病巨大的临床需求,特别是危及生命的急危重症罕见疾病无药可用的情况,灵活的进行科学评价是各国均采用的

一种方式,在我国已有罕见病治疗药物通过有条件批准方式上市。在该领域仍需各方积极协作,推动我国罕见病药物的发展。

## 参考文献:

- [1] 梁士坤. 建立我国罕见病定义的思考[EB/OL]. 北京:中国罕见病信息网, 2013 - 12 - 02 [2018 - 06 - 14]. <http://www.hanjianbing.org/search!detail?id=f4be9bee5c494735015c668d86320183>.
- [2] FDA. Orphan drug regulations. Federal register, proposed rules [EB/OL]. Maryland: FDA, 2011 - 10 - 19 [2018 - 06 - 14]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-10-19/pdf/2011-27037.pdf>.
- [3] FDA. Insights into rare diseases drug approval: Trends and recent developments [EB/OL]. Maryland: FDA, 2017 - 10 - 17 [2017 - 10 - 19]. [www.fda.gov/downloads/forindustry/developing-products/forrareconditions/ucm581335.pdf](http://www.fda.gov/downloads/forindustry/developing-products/forrareconditions/ucm581335.pdf).
- [4] FDA. Rare diseases: Common issues in drug development guidance for industry [EB/OL]. Maryland: FDA, 2015 - 07 - 29 [2018 - 06 - 14]. [www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm458485.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm458485.pdf).

(本文编辑 谢菁菁)

(上接第 2371 页)

- [18] MHLW. 再審査にかかる市販後調査の見直しについて」(医薬発第 1324 号、平成 12 年 12 月 27 日)[EB/OL]. Tokyo: MHLW, 2000 - 12 - 27 [2018 - 09 - 01]. [http://ss.pmda.go.jp/ja\\_all/search.x?q=%E5%8C%BB%E8%96%AC%E7%99%BA%E7%AC%AC1324%E5%8F%B7&x=25&y=12&ie=UTF-8&page=1](http://ss.pmda.go.jp/ja_all/search.x?q=%E5%8C%BB%E8%96%AC%E7%99%BA%E7%AC%AC1324%E5%8F%B7&x=25&y=12&ie=UTF-8&page=1).
- [19] 国家食品药品监督管理总局. 关于政协十二届全国委员会第四次会议第 1571 号(医疗体育类 164 号)提案答复的函[EB/OL]. 北京:国家食品药品监督管理总局, 2016 - 09 - 12 [2018 - 09 - 01]. <http://samr.sfda.gov.cn/WS01/CL1745/167030.html>.
- [20] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. 北京:国务院, 2015 - 08 - 18 [2018 - 09 - 01]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm).
- [21] 国家卫生计生委,工业和信息化部,食品药品监管总局. 关于印发首批鼓励研发申报儿童药品清单的通知[EB/OL]. 北京:国家卫生计生委,工业和信息化部,食品药品监管总局, 2016 - 05 - 31 [2018 - 09 - 01]. <http://www.nhfp.gov.cn/yaozs/s3581/201605/b0ea217312314c5098d905094f7e67ee.shtml>.
- [22] 国家食品药品监督管理总局. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. 北京:国家食品药品监督管理总局, 2014 - 07 - 11 [2018 - 09 - 01]. <http://samr.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/103095.html>.
- [23] 国家食品药品监督管理总局. 儿科人群药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. 北京:国家食品药品监督管理总局, 2016 - 03 - 01 [2018 - 09 - 01]. <http://samr.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/146408.html>.

(本文编辑 戴荣源)