

《药物免疫毒性非临床研究技术指导原则 (征求意见稿)》起草说明

一、起草目的

近年来随着大量潜在作用于免疫系统的药物，特别是免疫治疗药物研发申报涌现，药物对免疫系统的安全性已成为一个备受瞩目的问题。现有 ICH S8 指导原则主要针对化学药物，不包含生物制品。国内目前尚无较为全面的针对化药和生物制品免疫毒性的指导原则。为更好地引导药物研发过程中对潜在免疫毒性的评价，国家药品审评中心药理毒理学部组织撰写了《药物免疫毒性非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》。

二、起草过程

(一) 起草前期调研论证情况

本指导原则起草小组前期对 ICH 以及国际上其他监管机构发布的免疫毒性相关指导原则，如 ICH S8 “人用药物免疫毒性研究”，FDA 发布的“化药和生物制品潜在免疫毒性非临床安全性评价”征求意见稿相关内容进行了梳理。起草小组还与中国药理学学会药物毒理专业委员会合作，对国内目前药物免疫毒性研究现状进行了充分调研，了解各方关切的重点难点问题等。

(二) 指导原则制定或修订情况

本指导原则由药审中心药理毒理学部牵头，于 2020 年 9 月组建成立起草小组，经前期充分调研后，于 2021 年 2 月形成草稿，在国内部分安评中心进行了意见征集，并对反馈意见进行汇总讨论。2021 年 11 月上报中心启动立项，2022 年 3 月形成初稿。2022 年 7 月邀请高校、科研院所、安评中心及部分药企的相关专家们召开了专家讨论会。2022 年 9 月提交部门技术委员会审核，并根据技术委员会意见进行修改完善形成征求意见稿。

三、主要内容

本指导原则分别就药物免疫毒性非临床研究评价策略、关注点和与临床研究相关的免疫毒性非临床试验的时间安排等内容进行了阐述。在遵循 ICH 指导原则的基础上，对 ICH 相关指导原则所涉及的内容进行了有机整合，对 ICH 相关指导原则未涉及的内容，基于对药物免疫毒性非临床研究的当前认识，提出了指导和建议。

药物免疫毒性非临床研究通常采用基于风险、证据权重的策略，分层开展。在常规一般毒性研究的基础上，综合药物作用机制、用药人群、常规一般毒性研究结果等因素进行证据权重分析，以考虑是否需要开展附加免疫毒性研究。基于附加免疫毒性研究结果评估开展进一步免疫毒性研究的必要性。

本指导原则从免疫抑制、免疫增强、超敏反应、自身免

疫反应、免疫系统发育毒性等方面对药物免疫毒性非临床评价的关注点进行了阐述。当药物具有潜在免疫毒性风险时，应结合毒性风险特点，采用合适的检测方法对毒性风险进行评价。应根据药物作用性质、临床试验类型和目标用药人群等因素，考虑免疫毒性非临床试验的时间安排。

此外，本指导原则还在附录中对免疫毒性非临床评价的常规一般毒性研究和附加免疫毒性研究方法提供了指导和建议。