

抗肿瘤治疗的免疫相关不良事件评价
技术指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局

2021年11月

目录

一、背景	1
二、定义及判定考虑	2
(一) 免疫相关不良事件的定义	2
(二) 判定医学考虑	4
(三) 判定流程	6
三、说明书安全性信息的撰写	7
(一) 一般原则	7
(二) 特殊情形的考虑	8
(三) 安全信息的更新	9
四、总结	9
参考文献	10

1 一、背景

2 肿瘤免疫 (immuno-oncology, IO) 疗法是当前抗肿瘤新
3 药研发的热点,随着多个靶向程序性死亡受体 1(programmed
4 death-1, PD-1) 或其配体等免疫检查点抑制剂 (immune
5 checkpoint inhibitor, ICI) [1-3]、双特异性 T 细胞连接抗体
6 (Bispecific T cell Engager, BiTE) 以及细胞治疗产品等在
7 全球获批上市[4,5],免疫治疗已逐渐成为多种恶性肿瘤的标准
8 治疗手段,目前尚有大量新的免疫靶点药物正处在临床研发
9 的不同阶段[6]。制药企业和学术界在不断探索新靶点、更精
10 准的治疗人群和更有效联合治疗方案的同时,也越来越清楚
11 地认识到免疫治疗药物与传统的细胞毒药物和小分子靶向
12 药物在安全性上具有显著差异。

13 在抗肿瘤免疫治疗中免疫相关不良事件 (immune-related
14 adverse event, irAE) 的识别和判定领域目前尚无相关技术指
15 导原则,使得在不同的药物临床试验中,存在不同的 irAE 定
16 义和判定流程,在对安全性数据进行汇总时,难以全面系统
17 地识别和分析 irAE,这将不利于说明书安全性信息的充分呈
18 现,并可能影响患者的用药安全。为此,我们结合免疫治疗
19 药物的作用机制和 irAE 特点,对 irAE 的定义和判定流程提

20 出科学性建议，明确在不同研究设计的临床试验中 irAE 的
21 数据呈现形式，并阐明说明书中相关不良反应信息撰写考虑。

22 本指导原则适用于抗肿瘤免疫治疗药物/疗法。本指导原
23 则旨在提升抗肿瘤免疫治疗临床试验 irAE 识别和判定的科
24 学性和稳健性，提高临床研究报告（clinical study report, CSR）、
25 临床安全性总结（summary of clinical safety, SCS）和说明书
26 药物不良反应（adverse drug reaction, ADR）的撰写质量，加
27 强对参加试验的受试者和上市后用药患者人群的保护。

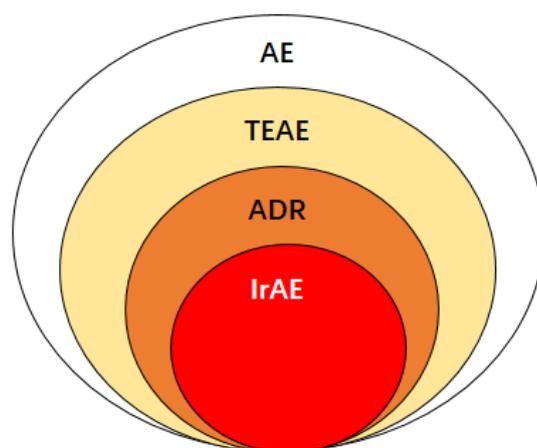
28 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知，随
29 着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将
30 不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同
31 时参考药物临床试验质量管理规范（good clinical practice,
32 GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International
33 Council for Harmonisation of Technical Requirements for
34 Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相
35 关指导原则。

36 二、定义及判定考虑

37 （一）免疫相关不良事件的定义

38 当前，建议 irAE 定义为：抗肿瘤药物/治疗临床试验中，
39 经判定与免疫机制相关的所有级别的药物不良反应，不包括

40 非特异输液反应。虽然称为免疫相关“不良事件”，但 irAE
41 实际是经过相关性判定后、由免疫机制介导的“不良反应”。
42 irAE 应基于标准的 MedDRA 术语，是 AE、治疗产生的不良
43 事件（treatment emergent adverse event, TEAE）和 ADR 的子
44 集（图 1）。



45
46

图 1、IrAE 定义及关系

47 当前抗肿瘤免疫治疗临床试验方案中免疫相关事件存
48 在多种定义——免疫相关不良事件（immune-related adverse
49 event, irAE）、免疫介导不良事件（immune-mediated adverse
50 event, imAE）、免疫相关不良反应（immune-related adverse
51 drug reaction, irADR）和特别关注的不良事件（adverse event
52 special interest, AESI）等，上述术语定义存在交集和差异。为
53 提高 irAE 判定的科学性、一致性和可操作性，结合当前临床
54 实践，并便于国际之间、学术界与行业间的交流，建议采用
55 免疫相关的不良事件（irAE）统一描述抗肿瘤免疫治疗临床
56 试验中的免疫相关安全性事件。如需在临床试验中应用其它

57 免疫相关术语，如 AESI、imAE、或 irADR 等，建议申办方
58 明确不同术语的定义及使用场景，明确其与 irAE 的异同。

59 (二) 判定医学考虑

60 IrAE 是由免疫机制介导发生的，临床表现主要与免疫细
61 胞的活化相关，具有如下特征：

- 62 ● 通常为全身性反应，可累及多个器官/系统；
- 63 ● 部分产品的剂量-暴露量-安全性特征不明确，低剂量
64 也可能导致严重 irAE；
- 65 ● 发生时间多样，部分在用药后较快发生（如细胞因子
66 释放综合征通常在 48 小时内发生），并迅速加重；部
67 分具有迟滞效应，在用药数月后发生；部分在停药后
68 发生并持续加重；
- 69 ● 部分 irAE 的发生率极低，需大样本和长时间访视才
70 能暴露；
- 71 ● 不同靶点机制的产品可具有相似的 irAE 特点等^[7]。

72 如前所述，irAE 属于 ADR 范畴。常规 ADR 的判定通常
73 考虑如下因素：时间合理性，去激发或再激发试验结果，试
74 验组与对照组之间 AE 发生率的比较，药理学和/或毒理学研
75 究数据支持，剂量-暴露量-事件相关性，以及同类药物不良反
76 应等。对于无明确相关依据、但无法排除相关性的罕见严重
77 事件，也常被判定为 ADR，如 Stevens-Johnson 综合征

78 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮坏解综合症
79 (toxic epidermal necrosis, TEN)。

80 基于前述 irAE 的特点, 在临床试验中, 往往难以完全参
81 照上述一般性原则判定 irAE。因此, 建议对 irAE 的判定,
82 在一般 ADR 判定原则的基础上, 进一步考虑如下因素:

83 (1) 针对目标 irAE (包括疑似 irAE) 是否使用了全身
84 皮质醇激素、其他免疫抑制治疗或内分泌替代治疗, 以及治
85 疗后转归;

86 (2) 病理检测结果 (如有);

87 (3) 靶点免疫学机制;

88 (4) 事件与治疗的时间相关性及其合理性, 包括长期用药
89 后发生, 重新用药后事件是否再次出现或加重, 以及停药后
90 发生并加重事件的时间合理性;

91 (5) 该事件同类药物已暴露并明确为 irAE;

92 (6) 目标 irAE 严重程度, 有无多器官/系统累及情况;

93 (7) 患者自身免疫疾病病史和基线疾病状态;

94 (8) 安全性相关生物标记物的支持 (如有);

95 (9) 与临床表现相似的非免疫事件 (如免疫性肺炎和感
96 染性肺炎) 的重要临床鉴别诊断;

97 (10) 排除其他可导致目标不良事件的合理解释 (例如
98 合并用药和基础疾病等)。

（三）判定流程

100 在产品总体医学判定上，申办方可结合研究方案的定义、
101 数据收集等各方面考量，制定科学的流程进行判定。当前针
102 对 irAE 总体判定流程，包括但不限于以下方式：

103 （1）在研究者判定结果基础上，申办方按照预先设定的
104 流程进一步评价汇总。研究者通常基于医疗经验进行相关性
105 判定；申办方在研究者判定的基础上，基于在既往临床试验
106 中获得的经验，再次进行相关性判定。

107 （2）基于试验总体 AE 通过预设流程进行综合评价。该
108 判定流程是先对所有 AE 进行汇总，在汇总 AE 的基础上，
109 通过预设流程，从 AE 中筛选并判定 irAE。

110 （3）采用经过验证的预设医学逻辑进行计算机程序判
111 定，需要考虑程序预设医学逻辑的科学性、严谨性和全面性，
112 并经过充分验证。

113 无论采用哪种流程，均建议申办方参考本指导原则提供
114 的 irAE 定义和医学判定考虑，设计科学合理的流程综合判
115 定。申办方的判定人员应具备相应医学资质和判定经验，推
116 荐多学科参与的判定模式保障判定结果的科学性，提高判定
117 结果的稳健性。对于 4~5 级 irAE，建议申办方采用多学科机
118 制逐例判定相关性，发挥研究者的作用。

119 三、说明书安全性信息的撰写

120 （一）一般原则

121 研究者是临床试验中 AE 药物相关性的首个判定主体，
122 直接与受试者接触掌握其全临床信息，因此，研究者的评
123 价结果有重要的价值。建议在 SCS 等研究资料中，同时呈现
124 研究者和申办方的判定结果，提供申办方的详细评价流程，
125 4~5 级判定不一致的病例宜有合理的分析解释。

126 说明书通常呈现经申办方判断、技术审评部门核定后确
127 认与药物相关的不良反应。建议采用本指导原则所推荐的
128 irAE 定义，并参照已发布的《抗肿瘤药物说明书不良反应数
129 据汇总指导原则》^[8]和《抗肿瘤创新药上市申请安全性总结
130 资料准备技术指导原则》^[9]，以汇总形式在说明书【不良反
131 应】项下呈现 irAE。原则上，说明书【不良反应】信息的撰
132 写基于申办方汇总判定后的数据。

133 说明书中应呈现重要器官/系统的 irAE 信息，包括临床
134 试验中发生率较高的 irAE，以及发生率低但可导致严重后果
135 的 irAE。在系统性呈现 irAE 时，建议涵盖如下因素：目标
136 irAE 在临床试验中的汇总累积发生率、3 级及以上事件发生
137 率、死亡事件发生率、典型临床表现、至事件发生时间、持
138 续时间、是否导致治疗暂停或终止、剂量-暴露量-效应特点

139 （如有）、高危人群特征（如有）、预后和临床转归等。建议
140 明确目标 irAE 需要使用系统性皮质醇激素、其他免疫抑制
141 剂治疗或内分泌替代治疗的比例以及转归，为医患提供更有
142 价值信息。

143 同靶点产品可能具备的相似的 irAE 特征，靶点机制相
144 关的严重、罕见和需要特别关注的 irAE 可能因产品当前暴
145 露量和访视时间有限而尚未报告，因此，建议在说明书中呈
146 现本品尚未报告但同类上市产品已报告的 irAE，以充分提醒
147 医患用药风险。

148 （二）特殊情形的考虑

149 （1）对照设计的临床试验，在 CSR 和 SCS 中可考虑呈
150 现试验组和对照组的 irAE，但当对照组为安慰剂或非免疫治
151 疗药物/疗法时，不建议在说明书中呈现安慰剂/阳性对照药
152 的 irAE。

153 （2）对照临床试验中采用交叉设计时，由于试验组和对
154 照组交叉人群所接受的免疫治疗方案和暴露时间可能不同，
155 建议在 CSR 和 SCS 中单独呈现交叉人群的 irAE。在说明书

156 【不良反应】撰写中，可参照《抗肿瘤药物说明书不良反应
157 数据汇总指导原则》^[8]，将相对同质人群的 irAE 数据汇总呈
158 现。

159 (3) 免疫联合治疗设计的试验，判定 irAE 与其中特定
160 药物的相关性存在一定挑战，当前有如下建议：

161 ①如免疫联合治疗与单药治疗具有相似的 irAE 特征，
162 建议明确 irAE 与联合治疗的相关性，不过度强调与某一目
163 标药物的相关性。

164 ②如免疫联合治疗与单药治疗具有显著不同的 irAE 特
165 征，建议尽可能明确 irAE 与方案中的单药的相关性。

166 (三) 安全信息的更新

167 足够的暴露量和相对充分的暴露时间对发现相对罕见、
168 严重的 irAE 具有重要意义，应关注抗肿瘤免疫治疗药物/疗
169 法的全生命周期药物安全性数据的收集，特别是上市后收集
170 到的罕见、严重和致死性不良事件，应全面收集数据，评估
171 事件与治疗的相关性。参照 ICH 相关指南建议制定合理的
172 “核心数据表”（core data sheet, CDS）更新计划^[10-11]，并依
173 据更新数据及时修订说明书。当明确了新的免疫相关的已识
174 别/潜在的重要风险时，应及时补充至说明书中。

175 四、总结

176 本技术指导原则旨在阐述药品监管机构当前对抗肿瘤
177 治疗临床试验 irAE 的评价和说明书撰写考虑，目标是提高

178 安全性报告和说明书等资料质量，加强对参与临床试验的受
179 试者和上市后用药的患者人群的保护。本技术指导原则尚不
180 能涵盖抗肿瘤免疫治疗 irAE 识别、判定和说明书撰写的所有
181 情形，鼓励研发从业者与药品监管机构及时沟通，持续完
182 善本指导原则。

183 参考文献

- 184 [1] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous
185 Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018. 379(21): 2040-2051.
- 186 [2] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced
187 Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018. 379(22): 2108-2121.
- 188 [3] Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in
189 unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre,
190 randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021. 397(10272): 375-386.
- 191 [4] Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute
192 Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2020. 383(17): 1613-1623.
- 193 [5] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or
194 Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020. 382(14): 1331-1342.
- 195 [6] Kraehenbuehl L, Weng CH, Eghbali S, Wolchok JD, Merghoub T. Enhancing
196 immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev*
197 *Clin Oncol.* 2021 .
- 198 [7] Zhou X, Yao Z, Bai H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1
199 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-
200 analysis. *Lancet Oncol.* 2021. 22(9): 1265-1274.
- 201 [8] <https://www.cde.org.cn/main/att/download/5ef0b71c21bee2b4091d8848bb581f5a>.
- 202 [9] <https://www.cde.org.cn/main/att/download/4d35a9dc2ae077dda8596ab93416c890>.

- 203 [10] <https://www.cde.org.cn/main/att/download/4d35a9dc2ae077dda8596ab93416c890>.
- 204 [11] <https://www.cde.org.cn/main/att/download/4d35a9dc2ae077dda8596ab93416c890>.