

**抗新冠病毒肺炎炎症药物非临床药效学
研究与评价技术指导原则（试行）**

二〇二一年十二月

目 录

一、前言.....	1
二、总体考虑.....	1
三、体外药效学.....	2
四、体内药效学.....	2
五、结语.....	3

抗新冠病毒肺炎炎症药物非临床药效学研究与评价技术指导原则（试行）

一、前言

新冠病毒感染在临床上可发展为高炎症应答（Hyperinflammatory Response, HIR）所导致的重症肺炎。因此，抗炎症药物是治疗新冠病毒肺炎药物研发的重点之一。该类药物在进入临床试验前，应提供非临床药效学研究的支持数据。

基于当前疫情的状态、对新冠病毒肺炎病理生理过程的认知和试验资源的可及性等，形成本指导原则，供研究与评价参考。

本指导原则适用于具有抗炎作用、机制明确、拟用于治疗新冠病毒肺炎炎症的化学药品和生物制品。

随着对新冠病毒生物学特性和新冠病毒肺炎病理病程认知的深入、药效学模型研究的进展、相关研究数据的积累和疫情形势的变化，本指导原则将不断完善和适时更新。

二、总体考虑

抗炎症药物的非临床有效性评价要点包括：作用机制清晰，理论和临床靶点依据充分；能有效抑制与新冠病毒肺炎相关的高炎症应答；可明显改善高炎症应答引起的肺部病理损伤。

有效抑制高炎症应答是指在体外和/或体内试验中，与对照组相比，给药组与人新冠病毒肺炎炎症发生发展相关的促炎细胞因子水平显著下降；明显改善肺部病理损伤是指在体内试验中，与对照组相比，给药组动物的肺部病理损伤明显减轻或进行性病理改变缓解。

三、体外药效学

（一）作用机制研究：应明确抗炎症药物发挥抗炎作用的作用靶点，及其与人新冠病毒肺炎炎症的相关性。

（二）在细胞水平评价抗炎症药物的抗炎作用：根据目前的认知，IL-6、TNF- α 、VEGF、IL-1 β 、IL-17、IFN- α 、IFN- γ 等促炎细胞因子在新冠病毒肺炎炎症的发生发展过程中可能起关键作用。在细胞模型中，抗炎症药物应能够显著降低其中一种或几种细胞因子的浓度，或降低其他有临床相关性证据的细胞因子浓度。

四、体内药效学

（一）在至少一种炎症动物模型中观察到抗炎症药物可使血和/或肺组织中相关促炎细胞因子水平显著下降。

（二）在至少一种炎症动物模型中观察到抗炎症药物改善肺部炎症性病理损伤（如：肺泡渗出、血栓形成等）或缓解进行性病理改变。

（三）现有新冠病毒感染模型在模拟人新冠病毒肺炎的高炎症状态和肺泡炎及其严重程度尚存在局限性。即便如

此，仍鼓励选择合适的新冠病毒感染动物模型，验证抗炎症药物在新冠病毒感染状态下的体内改善肺部病理损伤、抑制促炎细胞因子的作用。

上述（一）、（二）项为评价抗炎症药物体内有效性的必要条件，根据具体情况，可分别开展研究，也可合并研究。在体内药效学研究中可同时考察重症发生率和/或死亡率等指标。

五、结语

新冠病毒肺炎是一种多因素、多步骤、连续反应导致的复杂、渐进性炎症，临床上对其发病机制和病理病程的研究和认知在不断深入。不同抗炎症药物的作用靶点也不同。研究者应根据抗炎症药物的作用机制和特点，选择与临床相关的体外体内模型和评价指标开展非临床药效学研究，以支持药物进入临床试验。