

# 1 肿瘤治疗性疫苗非临床研究技术

## 2 指导原则

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

2024年6月

# 目 录

22		
23	一、前言.....	4
24	二、总体考虑.....	5
25	三、非临床研究.....	6
26	(一) 动物种属选择.....	6
27	(二) 药理学.....	7
28	1、概念验证.....	7
29	2、安全药理学.....	9
30	(三) 药代动力学.....	9
31	(四) 毒理学.....	10
32	1、一般毒理学.....	10
33	2、遗传毒性.....	12
34	3、生殖毒性.....	12
35	4、致癌性.....	12
36	5、免疫原性/免疫毒性.....	13
37	6、光安全性.....	13
38	7、制剂安全性.....	13
39	8、毒代动力学.....	14
40	四、支持临床试验和上市的非临床考虑.....	14

41	1、人体首次用药的起始剂量 .....	14
42	2、支持临床试验和上市的非临床研究 .....	14
43	五、参考文献 .....	16

44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62

## 63 一、前言

64 本指导原则中，肿瘤治疗性疫苗是指通过诱导或增强机  
65 体针对肿瘤抗原的特异性主动免疫反应，从而达到抑制或杀  
66 伤肿瘤细胞、清除微小残留病灶或癌前病变，以及建立持久  
67 抗肿瘤记忆等治疗作用的一类产品。它将肿瘤抗原通过不同  
68 形式注射到机体内，经抗原递呈细胞识别、摄取、加工处理  
69 后将抗原信息递呈于细胞表面，诱导机体产生抗原特异性的  
70 免疫应答，尤其是对细胞毒 T 淋巴细胞的激活，随后迁移并  
71 浸润至肿瘤微环境中发挥杀伤肿瘤细胞的功能。其作用机制  
72 不同于非特异性免疫作用的肿瘤治疗性疫苗（如卡介苗）。

73 肿瘤治疗性疫苗中的关键组分为肿瘤抗原，其根据肿瘤  
74 特异性可以分为肿瘤相关性抗原（Tumor-associated antigen,  
75 TAA）和肿瘤特异性抗原（Tumor-specific antigen, TSA）两类。  
76 TAA 是在肿瘤组织中高表达，在正常组织中低表达的抗原；  
77 TSA 通常仅存在于肿瘤组织，具有高度肿瘤特异性和更强的  
78 免疫原性。个体化肿瘤新生抗原为最具代表性的 TSA。TSA  
79 类别中，除个体化肿瘤新生抗原外，还有共享 TSA（如 KRAS  
80 突变抗原）和病毒基因整合 TSA（如 HPV E6 或 E7 蛋白）。

81 肿瘤治疗性疫苗的形式多样化，包括但不限于细胞载体  
82 疫苗、病毒载体疫苗、多肽疫苗、蛋白疫苗和核酸疫苗等。

83 本指导原则主要适用于肿瘤治疗性疫苗，不适用于预防  
84 或治疗感染性疾病的疫苗。

## 85 二、总体考虑

86 本指导原则的目的是为合理开展肿瘤治疗性疫苗非临  
87 床研究提供帮助和指导，以获取科学规范的试验数据支持开  
88 展后续临床试验和批准上市。本指导原则在遵循 ICH S6、ICH  
89 S9、ICH M3 等相关指导原则的基础上，阐述了上述指导原  
90 则未涵盖的特殊情况。随着技术的发展、认知程度的深入和  
91 相关研究数据的积累，本指导原则将不断完善和适时更新。

92 肿瘤治疗性疫苗类型多样化、组成复杂，既涉及到细胞、  
93 病毒等生物组分、也涉及到化学合成的多肽、核酸、辅料、  
94 佐剂等。基于肿瘤治疗性疫苗的作用特点或体内的药代动力  
95 学行为，其非临床研究策略与一般生物制品相似。而对于全  
96 新的辅料和佐剂应基于其分子类别，遵循创新性生物制品或  
97 化学药的研究策略。不同类型肿瘤治疗性疫苗的非临床研究  
98 策略存在一定差异。本指导原则基于此类药物的共性和个性  
99 问题对非临床研究进行建议和指导。研究者在参考本指导原  
100 则时需基于药物特征具体问题具体分析，开展科学合理的非  
101 临床研究。在非临床研究阶段尽可能对药物的药理作用机制、  
102 药效动力学、药代动力学、免疫程序、给药途径及佐剂联用  
103 等进行研究，以支持临床给药方案的拟定；应在相关动物种  
104 属中充分暴露药物的毒性反应特征以及毒性反应与药物剂  
105 量/体内暴露的相关性，以预测人体用药风险，并拟定相应的  
106 临床风险控制措施。

107 通常，肿瘤治疗性疫苗关键非临床研究所用受试物应能  
108 代表临床试验拟用样品，应尽可能与临床拟用样品的生产工  
109 艺和质量属性一致或相似。若采用替代产品进行研究，替代  
110 产品的生产工艺、质量属性应尽可能模拟临床拟用样品，提  
111 供详尽的相关生产工艺、质量研究等资料说明二者的相似性。  
112 一般情况下，非临床安全性研究应在药物非临床研究质量管  
113 理规范（GLP）认证的机构开展，并遵循 GLP。

### 114 三、非临床研究

#### 115 （一）动物种属选择

116 肿瘤治疗性疫苗应在具有特异免疫原性和/或药理学活  
117 性相关动物种属中开展非临床研究。通常受试物应在动物种  
118 属中产生与人体相似的特异免疫原性和/或药理作用，例如可  
119 实现一系列的抗原表达、加工、递呈、免疫原性和/或继发的  
120 药理作用。

121 在常规动物种属中无特异免疫原性的产品，通常仅在免  
122 疫系统人源化动物种属中才会产生肿瘤抗原特异性免疫反  
123 应，在荷载相应肿瘤时产生药理作用。当采用免疫系统人源  
124 化动物模型进行非临床研究时，应采用经验证具有肿瘤抗原  
125 特异性免疫反应和/或具有相应药理作用的实验系统，充分评  
126 估此类产品的药效作用、药代特征以及毒性反应。

127 对于预期在常规动物种属中具有特异免疫原性的产品，  
128 应采用肿瘤抗原肽库开展不同种属体外或体内特异性免疫

129 原性检测，进行相关动物种属筛选。

130 对于同时包含肿瘤抗原以外其他组分（如免疫激活因子）  
131 的产品，还应考虑其他组分的相关动物种属。当多种组分的  
132 相关动物种属无法统一时，应考虑将部分组分开发为替代产  
133 品。

134 对于病毒或细菌载体疫苗，还需考虑动物种属对病毒或  
135 细菌的易感性。

136 对于全新的辅料和佐剂，非临床研究相关动物种属应基  
137 于分子类别，参考 ICH S6 或 ICH M3 相关原则进行选择。

138 若采用动物种属进行非临床研究不可行时，可考虑采用  
139 替代产品在其相关动物种属中开展试验；也可同时考虑采用  
140 类器官等新技术、新方法进行探索性非临床研究。

## 141 （二）药理学

### 142 1、概念验证

143 药理学研究旨在探索药物与治疗相关的作用机制和效  
144 应，明确生物学作用特点。应选择合适的体内或体外模型开  
145 展概念验证。

146 通常，肿瘤主动免疫治疗疫苗的作用机制是通过抗原递  
147 呈细胞将抗原加工并递呈至 T 细胞，从而诱导产生或放大已  
148 存在的抗原特异性 T 细胞反应，尤其是细胞毒 T 细胞反应，  
149 以攻击肿瘤细胞。此外，T 细胞还可以辅助 B 细胞产生特异  
150 性抗体杀伤肿瘤细胞。通常，此类药物的药理学研究应对抗

151 原的表达（非核酸类疫苗除外）、递呈、免疫原性以及肿瘤抑  
152 制作用等药理作用进行概念验证。对于抗原递呈一般可采用  
153 流式染色、免疫共沉淀等方法进行检测。肿瘤抗原肽特异性  
154 T 细胞活化免疫反应一般采用 ELISpot、流式染色法等检测  
155 免疫激活相关因子（如 IFN- $\gamma$ ）释放。通过肿瘤抗原诱导的 T  
156 细胞与表达相应肿瘤抗原的肿瘤细胞共培养，观察 T 细胞对  
157 肿瘤细胞产生特异性杀伤作用。当作用机制中涉及到体液免  
158 疫反应，应对抗原特异性抗体进行检测，必要时对生成抗体  
159 的药理作用进行研究。

160 对于体内药效研究，通常应在具有特异免疫原性和药理  
161 作用的动物模型中开展。对肿瘤增殖抑制作用评价的同时，  
162 还可对动物总生存、细胞免疫和/或体液免疫应答等药理作用  
163 进行评价。

164 对于采用 TAA、病毒源 TSA 的产品，通常在动物种属  
165 中具有特异性免疫反应，应采用可代表临床拟用样品的受试  
166 物在相关动物种属疾病模型中开展关键体内药效试验。对于  
167 采用个体化或共享 TSA 的产品，通常可根据递送系统选择合  
168 适的、兼有特异性免疫反应和药理作用的免疫系统人源化动  
169 物开展体内药效研究。采用代表临床拟用样品的受试物在相  
170 关动物种属疾病模型中开展关键体内药效试验，可直观评价  
171 受试物的体内药效作用；药效动力学、免疫程序、给药途径、  
172 佐剂联用等数据可为包括临床起始剂量在内的临床试验方

173 案的拟定提供依据。当所采用的实验系统由于动物死亡、给  
174 药期不足等原因不可行时，关键体内药效试验也可考虑采用  
175 替代产品。在产品的早期开发中也可考虑采用替代产品开展  
176 探索性试验。

177 对于包含肿瘤抗原以外其他组分（如免疫激活因子）的  
178 产品，应考虑对其他组分的药理作用机制以及对总体药效作  
179 用的贡献进行研究。当联用佐剂时，应对联用佐剂的合理性  
180 及联用方案进行研究。

181 鉴于疫苗的药理/药效作用与其给药途径密切相关，建议  
182 关键药理/药效试验采用临床拟用给药途径。

## 183 2、安全药理学

184 通常，肿瘤治疗性疫苗的安全药理学研究可参考 ICH S6  
185 所述原则开展。对于拟用于晚期肿瘤适应症的产品，可同时  
186 参考 ICH S9。当采用全新的辅料和佐剂时，应基于分子类别，  
187 参考 ICH S6 或 ICH M3 相关原则开展安全药理学研究。

### 188 （三）药代动力学

189 对于肿瘤治疗性疫苗，应根据其类型特点开展药代动力  
190 学研究。对于核酸类疫苗，通常应采用 PCR 等方法对核酸的  
191 吸收、组织分布进行检测。对于多肽类疫苗，若给药后无系  
192 统暴露，通常可不进一步开展组织分布试验。对于蛋白类疫  
193 苗，应开展吸收、组织分布等药代研究。若产品内包含肿瘤  
194 抗原以外的组分，需考虑对该组分的多肽或蛋白产物进行检

195 测。当采用细胞或病毒作为递送载体时，应基于 ICH S12，  
196 对细胞或病毒在体内的扩增、分布、清除、脱落（病毒）进  
197 行研究。当采用了全新的辅料和佐剂，若为化学类别，应遵  
198 循创新性化学药的研究策略对辅料和佐剂的吸收、分布、代  
199 谢、排泄、药物代谢酶及转运体影响进行研究；有些新型辅  
200 料采用不同配比，在荷载抗原、形成递送载体后，其吸收和  
201 分布可能产生变化，因此当配比改变后应评价对其吸收、分  
202 布的影响。若新佐剂为蛋白、多肽、核酸，药代研究思路与  
203 上述多肽、蛋白、核酸类疫苗相关策略一致。

204 通常，应在具有特异免疫原性和/或药理作用的相关动物  
205 种属中开展药代动力学研究。若辅料和佐剂需单独开展药代  
206 动力学研究，可基于其分子类别选择合适的动物种属。

207 应采用可代表临床拟用样品的受试物进行药代研究，给  
208 药途径应与临床给药途径一致。

#### 209 (四) 毒理学

##### 210 1、一般毒理学

211 肿瘤治疗性疫苗的一般毒性反应主要为靶向免疫反应  
212 放大导致的毒性反应、脱靶免疫反应导致的毒性反应，以及  
213 辅料、佐剂、制剂相关因素等带来的毒性反应。应采用相关  
214 动物种属充分暴露其毒性反应特征。

215 肿瘤治疗性疫苗应参考 ICH S9、ICH S6 或 ICH M3 开  
216 展一般毒理试验。通常，其给药途径、给药频率、给药次数、

217 给药期限等给药方案应尽可能支持所拟定的临床试验方案。  
218 肿瘤治疗性疫苗临床 I 期试验一般涉及初始免疫和加强免  
219 疫。对于拟用于晚期肿瘤患者的产品，若加强免疫给药间隔  
220 过长，非临床一般毒理试验的给药期限应至少支持临床初始  
221 免疫给药期限。

222 对于采用 TAA、病毒源 TSA 的产品，应采用可代表临  
223 床拟用样品的受试物在相关动物种属中开展一般毒理试验。  
224 若有啮齿和非啮齿两种相关动物种属，应采用两种相关动物  
225 种属开展一般毒理试验，以支持早期临床试验申请。

226 对于采用个体化或共享 TSA 的产品，通常可根据递送系  
227 统选择合适的、具有特异免疫原性和/或药理作用的免疫系统  
228 人源化动物开展一般毒理试验。当所采用的实验系统由于动  
229 物死亡等原因导致给药次数和/或给药期限不支持临床试验  
230 方案时，可基于具体情况进行科学评价；也可考虑采用替代  
231 产品开展一般毒理试验。

232 当包含肿瘤抗原以外其他组分（如免疫激活因子）时，  
233 应考虑采用所有组分的相关动物种属开展一般毒理试验。若  
234 整体产品仅有一种相关动物种属或者采用替代产品开展了  
235 一般毒理试验，且肿瘤抗原以外其他组分具有第二种相关动  
236 物种属，建议根据其他组分的创新性和安全性担忧，考虑采  
237 用第二种相关动物种属开展一般毒理试验。

238 对于全新的辅料和佐剂，应基于分子类别和拟用适应症，

239 参考 ICH S6、ICH M3 以及 ICH S9 相关原则开展一般毒理  
240 试验。

## 241 **2、遗传毒性**

242 核酸（尤其 DNA）类疫苗、病毒载体类疫苗因其可能整  
243 合入宿主基因，可能具有潜在遗传毒性风险，需对其潜在遗  
244 传毒性风险进行研究评价。其他类型疫苗一般无需开展遗传  
245 毒性试验。当采用全新的化学类辅料和小分子佐剂时，应对  
246 辅料和佐剂开展遗传毒性试验。

## 247 **3、生殖毒性**

248 应根据肿瘤治疗性疫苗的类型、作用机制、一般毒理发  
249 现、生物分布特征以及患者人群等因素评估潜在的生殖/发育  
250 毒性风险。通常，对于可在常规动物种属中开展毒性研究的  
251 产品，应基于 ICH S5、ICH S6、ICH S9 相关原则考虑开展生  
252 殖毒性试验。对于无法采用常规动物种属开展毒性研究的产  
253 品，可结合一般毒理发现、作用机制、生物分布等评估生殖  
254 毒性风险，必要时需考虑采用替代产品开展生殖毒性试验。  
255 若分子内包含非肿瘤抗原组分，应对其生殖毒性风险进行评  
256 估，必要时需进行研究。若采用全新的辅料和佐剂时，应基  
257 于分子类别和拟用适应症参考 ICH S5、ICH M3、ICH S6、  
258 ICH S9 相关原则开展生殖毒性研究。

## 259 **4、致癌性**

260 应根据肿瘤治疗性疫苗的类型，基于 ICH S1、ICH S6、

261 ICH S9 相关指导原则考虑致癌性研究的必要性。对于细胞载  
262 体类产品，需对其成瘤/致瘤/致癌性风险进行评估，必要时需  
263 进行研究。对于病毒载体类和核酸（尤其 DNA）类疫苗，需  
264 关注其是否具有整合作用，以及潜在插入突变、致瘤 / 致癌  
265 性风险。若包含非肿瘤抗原组分，应对其致癌性风险进行评  
266 估，必要时需进行研究。当采用全新的辅料和佐剂时，应参  
267 考 ICH S1、ICH S9 相关原则考虑开展致癌性试验的必要性。

## 268 5、免疫原性/免疫毒性

269 免疫原性是肿瘤治疗性疫苗的主要药理作用机制，在药  
270 理研究中应对其潜在的细胞免疫和体液免疫反应进行研究。  
271 在毒性试验中，需要对其抗药抗体进行检测以助于毒性试验  
272 结果的综合评价。建议根据药物特点，确定检测目标，例如  
273 抗病毒载体抗体、抗目的蛋白抗体、或者抗辅料（如 PEG）  
274 抗体。对于具有整合风险的疫苗，需考虑检测抗核抗体。有  
275 关免疫原性分析方法学开发、验证以及分析检测策略应参考  
276 《药物免疫原性研究技术指导原则》。

277 尽管疫苗类产品很难将预期的免疫原性反应与免疫毒  
278 性相区分，但仍应根据产品特点对非预期或放大的免疫反应  
279 进行关注。尤其对于包含非肿瘤抗原、并具有免疫激活作用  
280 组分，和/或采用全新佐剂的产品，更应关注其潜在免疫毒性  
281 反应。可参考 ICH S8 和《药物免疫毒性研究技术指导原则》  
282 开展免疫毒性研究。通常，在采用相关动物种属进行一般毒

283 理学试验时，应根据整合策略尽可能评估免疫器官与相关组  
284 织改变、免疫细胞数量和/或功能、免疫活性物质等的改变。  
285 并根据研究结果考虑是否需要进一步开展免疫毒性研究。

## 286 **6、光安全性**

287 若采用全新的化学类辅料或佐剂，在 I 期临床试验前，  
288 应根据化合物的光化学特性和药理/化学类别初步评估潜在  
289 光毒性。如果这些数据评估后提示有潜在风险，应对临床试  
290 验受试者采取合适的保护措施。如果根据非临床数据或临床  
291 经验，无法充分评价其光安全性风险，应在大样本量受试者  
292 的临床试验（III期）前提供符合 ICH S10 所述原则的光安全  
293 性评估。

## 294 **7、制剂安全性**

295 肿瘤治疗性疫苗应基于给药途径开展合适的制剂安全  
296 性研究。

## 297 **8、毒代动力学**

298 针对肿瘤治疗性疫苗的不同类型，进行毒理研究时应伴  
299 随对体内的细胞、病毒、核酸、多肽、蛋白或特殊辅料等的  
300 暴露情况进行检测。

# 301 **四、支持临床试验和上市的非临床考虑**

## 302 **1、首次临床试验的起始剂量**

303 肿瘤治疗性疫苗临床试验中的起始剂量以及免疫程序  
304 通常应参考非临床研究数据进行拟定。不同肿瘤治疗性疫苗

305 的作用机制和体内药效作用特点差别较大，临床试验起始剂  
306 量的估算尚无统一的标准。但仍然有以下几项原则可遵循：

307 （1）最大限度模拟人体给药方案的相关动物种属体内免疫  
308 原性、药理作用数据可作为关键参考数据；（2）在基于免疫  
309 原性、药理作用数据的同时，应基于相关动物种属毒性耐受  
310 剂量，设置一定的安全窗；（3）在非临床研究数据有限时，  
311 同类药物（包括相似的递送系统和佐剂）的临床研究经验也  
312 可提供一定的参考。

## 313 2、支持临床试验和上市的非临床研究

314 肿瘤治疗性疫苗的非临床研究可参考 ICH M3、ICH S6、  
315 ICH S9 等指导原则分阶段开展。

316 此类药物应在临床试验开展前通过药理学试验，明确药  
317 物作用机制、药效作用特点。临床试验期间随着临床试验方  
318 案的新增或变更，可能需要进一步开展药理学试验。

319 可基于不同类型产品特征，根据临床试验进程逐步开展  
320 非临床药代研究。对于生物分布与药理作用和毒性反应密切  
321 相关的产品，应在临床试验开展前获得相关研究数据。

322 非临床毒理学研究设计一般应考虑支持临床试验中可  
323 能采用的不同给药方案。对于拟用于晚期肿瘤患者的疫苗，  
324 支持 I 期临床试验的非临床数据和获得的 I 期临床试验数  
325 据可以支持进行 II 期临床试验或者进入晚期肿瘤患者的二  
326 线或一线治疗；3 个月重复给药毒性试验可以支持大规模临

327 床试验和上市申请。对于拟用于非晚期肿瘤患者的疫苗，应  
328 参考 ICH M3 和 ICH S6，通常非临床试验的给药期限应能够  
329 支持拟定的临床试验方案或上市后临床拟用期限。对于采用  
330 人源化动物和/或疾病模型动物开展毒性试验的产品，应尽可能  
331 能延长给药期，若更长周期毒性试验不可行，可与监管机构  
332 进行沟通交流。采用替代产品进行更长周期毒性试验的必要性  
333 需基于具体问题具体分析。当肿瘤治疗性疫苗在啮齿和非  
334 啮齿两种相关动物种属中开展了支持早期临床试验的短期  
335 重复给药毒性试验，可基于 ICH S6 所述原则考虑采用一种  
336 相关动物种属开展更长给药周期重复给药毒性试验。对于全  
337 新的辅料和佐剂，更长给药周期重复给药毒性试验动物种属  
338 的考虑（一种或两种）可基于分子类别，参考 ICH S6 或 ICH  
339 M3 相关原则；给药的期限可基于所申请的适应症参考 ICH  
340 S9 或 ICH M3 进行考虑。

341

## 342 **五、参考文献**

- 343 [1] NMPA. 《药物非临床研究质量管理规范》. 2017.
- 344 [2] NMPA. 《药物单次给药毒性研究技术指导原则》. 2014.
- 345 [3] NMPA. 《药物重复给药毒性研究技术指导原则》. 2014.
- 346 [4] NMPA. 《药物遗传毒性研究技术指导原则》. 2018.
- 347 [5] NMPA. 《药物生殖毒性研究技术指导原则》. 2014.
- 348 [6] NMPA. 《药物药代动力学研究技术指导原则》. 2014.

- 349 [7] NMPA. 《药物毒代动力学研究技术指导原则》. 2014.
- 350 [8] NMPA. 《药物免疫原性研究技术指导原则》. 2021
- 351 [9] NMPA. 《药物免疫毒性研究技术指导原则》. 2023
- 352 [10] ICH. Preclinical safety evaluation of Biotechnology-  
353 derived pharmaceuticals. S6(R1). 2011.
- 354 [11] ICH. Nonclinical evaluation for anticancer  
355 pharmaceuticals. S9. 2009.
- 356 [12] ICH. Guidance on genotoxicity testing and data  
357 interpretation for pharmaceuticals intended for human use.  
358 S2(R1). 2011.
- 359 [13] ICH. Detection of reproductive and developmental toxicity  
360 for human pharmaceuticals. S5(R3). 2020.
- 361 [14] ICH. Safety pharmacology studies for human  
362 pharmaceuticals. S7A. 2005.
- 363 [15] ICH. The non-clinical evaluation of the potential for  
364 delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation)  
365 by human pharmaceuticals. S7B. 2005.
- 366 [16] ICH. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the  
367 Conduct of Human Clinical Trials and Marketing  
368 Authorization for Pharmaceuticals. M3(R2). 2009.
- 369 [17] ICH. Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals.  
370 S8. 2005

- 371 [18] ICH. Photosafety Evaluation of pharmaceuticals. S10.  
372 2013
- 373 [19] ICH. Guideline on the need for carcinogenicity studies of  
374 pharmaceuticals. S1A. 1995
- 375 [20] ICH. Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. S1B.  
376 1997
- 377 [21] ICH. Does selection for carcinogenicity studies of  
378 pharmaceuticals. S1C. 200

