

《肿瘤治疗性疫苗非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

肿瘤治疗性疫苗是指通过诱导或增强机体针对肿瘤抗原的特异性主动免疫反应，从而达到抑制或杀伤肿瘤细胞、清除微小残留病灶或癌前病变，以及建立持久抗肿瘤记忆等治疗目的一类产物。肿瘤治疗性疫苗中的关键组分为肿瘤抗原，其根据肿瘤特异性可以分为肿瘤相关性抗原（Tumor-associated antigen, TAA）和肿瘤特异性抗原（Tumor-specific antigen, TSA）两类。个体化肿瘤新生抗原为最具代表性的TSA。肿瘤治疗性疫苗的形式多样化，包括但不限于细胞载体疫苗、病毒载体疫苗、多肽疫苗、蛋白疫苗和核酸疫苗等。近年，肿瘤治疗性疫苗已在肿瘤适应症显示明显的治疗潜能，其研发进展迅速，国内已有数十个产品获批开展临床研究。目前肿瘤治疗性疫苗的研发一般参考ICH S9、ICH S6、ICH M3等相关指导原则，国内外尚无肿瘤治疗性疫苗的针对性指导原则。为更好指导和促进肿瘤治疗性疫苗的研究和开发，药理毒理学部撰写了《肿瘤治疗性疫苗非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》，现将具体情况说明如下：

一、背景和目的

肿瘤治疗性疫苗类型多样化、组成复杂，既涉及到细胞、病毒等生物组分、也涉及到化学合成的多肽、核酸、辅料、佐剂等。参考针对生物制品非临床研究的指导原则ICH S6、

针对晚期肿瘤适应症药物的指导原则 ICH S9、以及 ICH M3 等指导原则时，可能会将各组成部分割裂考虑。同时，在此类药物的研发过程中，存在共性问题以外的诸多个性化考虑。研究者有时未能基于药物特点科学开展非临床研究，从而导致不能充分评价其非临床药理作用、药代过程以及安全性风险。

本指导原则的目的是为合理开展肿瘤治疗性疫苗非临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展后续临床试验和批准上市。

二、起草过程

本指导原则由药理毒理学部牵头，于2024年2月启动立项，广泛调研了ICH相关指导原则以及肿瘤治疗性疫苗相关文献，于2024年5月形成初稿；于2024年5月17日组织召开专家咨询会，邀请学术界、工业界专家对此类药物的特殊关键点进行充分讨论；于2024年6月12号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、主要内容与说明

本指导原则分别就肿瘤治疗性疫苗的药理学、药代动力学、毒理学研究、首次临床试验起始剂量拟定以及支持临床试验和上市申请的分阶段非临床研究策略等内容进行了阐述。在参考 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 ADC 药物当前的认识，提出了指导和建议。

药理学研究方面明确了临床试验开展前通过药理学试验，明确药物作用机制、药效作用特点，应对抗原的表达、递呈、免疫原性以及肿瘤抑制作用等药理作用进行概念验证。临床试验期间随着临床试验方案的新增或变更，可能需要进一步开展药理学试验。

药代动力学研究方面，应根据其类型特点开展药代动力学研究。可基于不同类型产品特征，根据临床试验进程逐步开展非临床药代研究。对于生物分布与药理作用和毒性反应密切相关的产品，应在临床试验开展前获得相关研究数据。

毒理学研究方面对支持 ADC 药物 IND 申请和上市申请的一般毒性、遗传毒性、生殖毒性、致癌性、免疫毒性、光毒性研究以及毒代研究所涉及的有别于一般药物的特殊情况进行了指导和建议。以期通过选择合适的动物种属、科学合理的试验安排，在人体试验前充分评价其毒性风险、毒性耐受剂量、毒性反应与药物暴露相关性，以保障受试者安全；在临床研究期间，上市申请前进一步获得其更长给药周期毒性反应特征和生殖毒性等特殊毒性反应特征，以支持大规模临床用药。

另外，本指导原则还阐述了肿瘤治疗性疫苗首次临床试验起始剂量拟定的一般考虑。同时，对支持临床试验和上市申请的分阶段非临床研究策略进行了指导和建议。

