

肿瘤治疗性疫苗临床试验技术  
指导原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心  
2022年9月

# 目 录

一、概述 .....	1
(一) 前言 .....	1
(二) 目的和适用范围 .....	1
二、临床试验设计 .....	2
(一) 一般考虑 .....	2
1. 受试者人群 .....	2
2. 免疫原性 .....	4
3. 佐剂或免疫增强药物 .....	5
4. 疾病快速进展或复发 .....	6
5. 伴随治疗和后续治疗 .....	7
6. 个体化肿瘤治疗性疫苗的特殊考虑 .....	8
(二) 早期探索性临床试验 .....	8
1. 初始剂量和免疫程序 .....	8
2. 剂量递增 .....	9
3. 安全性观察和评价 .....	10
4. 药代动力学 (PK) .....	11
5. 生物学活性和临床疗效 .....	11
(三) 确证性临床试验 .....	12
1. 试验设计 .....	12
2. 临床疗效终点 .....	14
3. 安全性 .....	16

4. 个性化或自体疫苗的特殊考虑 .....	17
------------------------	----

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

# 一、概述

## (一) 前言

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，从而达到控制和杀伤肿瘤细胞、清除微小残留病灶以及建立持久的抗肿瘤记忆等治疗目的一类产 品。肿瘤主动免疫治疗有多种技术路线，靶向抗原类型包括肿瘤特异性抗原 (tumor specific antigen, TSA)、肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA) 或者有助于肿瘤治疗的其他抗原，根据抗原表达和递呈方式的不同，肿瘤治疗性疫苗包括但不限于细胞载体疫苗、病毒载体疫苗、蛋白/多肽疫苗、核酸 (DNA 或 RNA) 疫苗等类型。

大多数肿瘤治疗性疫苗的作用机制是通过抗原呈递细胞 (APC) 将抗原加工并呈递给 T 细胞，从而诱导产生或放大已存在的抗原特异性 T 细胞反应，尤其是细胞毒性 T 细胞反应，以攻击肿瘤细胞。此外，T 细胞还可以辅助 B 细胞产生特异性抗体杀伤肿瘤细胞。

由于抗原在体内的加工递呈、淋巴细胞活化以及肿瘤细胞的杀伤过程需要较长时间。因此，肿瘤治疗性疫苗的临床试验与传统细胞毒药物、靶向治疗或其它肿瘤免疫治疗药物相比，存在很多不同的考虑。

## (二) 目的和适用范围

本指导原则旨在为按照《中华人民共和国药品管理法》、

23 《药品注册管理办法》等药品管理相关法规开展肿瘤治疗性  
24 疫苗的研发和注册申报的申办者提供关于早期探索性临床  
25 试验及确证性临床试验的研究建议，不具有强制性的法律约  
26 束力。对于肿瘤治疗性产品临床试验需要遵从的一般原则以  
27 及与其他指导原则的重复内容在本指导原则中不再赘述。

28 本指南不适用于预防和治疗传染病的疫苗、诱导或增强  
29 非特异性免疫反应的产品、预防或降低无既往同种肿瘤病史  
30 患者的肿瘤发病率的产品以及直接靶向杀伤肿瘤细胞的过  
31 继性免疫治疗产品（如 T 细胞或 NK 细胞产品）。

32 随着肿瘤免疫治疗的发展、认知深入和经验积累，本指  
33 导原则涉及的建议或推荐将不断完善与更新。申请人在研究  
34 中应始终坚持具体问题具体分析的原则，并建议及时与药审  
35 中心就肿瘤治疗性疫苗临床试验的具体设计和细节进行沟  
36 通。

## 37 二、临床试验设计

38 肿瘤治疗性疫苗的早期探索性临床试验的研究目的是确  
39 定最佳给药剂量、免疫程序，收集安全性数据，探索潜在的  
40 生物学活性和临床疗效。而确证性临床试验的研究目的在于  
41 进一步验证产品在特定人群中的有效性和安全性，为获得上  
42 市许可提供足够的证据。

### 43 （一）一般考虑

#### 44 1. 受试者人群

45 肿瘤治疗性疫苗的作用机制涉及抗原的呈递和加工、淋  
46 巴细胞的活化以及肿瘤细胞的杀伤等一系列过程，需要一定  
47 时间才能够建立起有效的抗肿瘤免疫应答，其生物学活性和  
48 临床疗效也依赖于患者自身的免疫功能状态。因此，肿瘤治  
49 疗性疫苗应在适合其治疗特点的患者人群中开展临床试验。

50 晚期复发或复发转移性疾病的患者通常接受过多种癌  
51 症治疗（例如，化疗、放疗、靶向治疗和/或免疫治疗等），  
52 这些疗法可能影响患者免疫系统功能，因而降低患者对肿瘤  
53 治疗性疫苗的潜在反应。同时，短期内肿瘤快速进展的患者  
54 可能因早期进展退出试验，导致没有足够时间评估肿瘤治疗  
55 性疫苗的生物活性或临床疗效。如选择肿瘤负荷较小或者无  
56 残留病灶的患者为受试人群虽可提供足够的观察和评价时  
57 间，但该人群可能需要较长的随访时间以记录疾病复发或进  
58 展证据，进而增加受试者人数并延长评价时间。因此，申办  
59 者需综合产品作用特点、疾病负担和病情进展情况、未满足  
60 的临床需求和现有治疗选择等多种因素，权衡在不同肿瘤分  
61 期或肿瘤负荷的患者中开展临床试验的优缺点。

62 由于免疫应答的特异性，大多数肿瘤治疗性疫苗的临床  
63 试验选择疫苗靶抗原表达阳性的患者人群。根据靶抗原类型  
64 和种类的不同，申办者可能在早期探索性临床试验中纳入靶  
65 抗原阳性的多个瘤种的受试人群以期获得更多的数据，寻找  
66 有效的目标人群。但是，不同瘤种的临床进展和既往治疗差

67 异可能影响患者对肿瘤治疗性疫苗的潜在反应，使其生物活  
68 性或临床疗效的评价更加复杂。对基于生物信息学分析的个  
69 体化疫苗、或利用患者自身组织或细胞制成的治疗性疫苗来  
70 说，每个患者的遗传背景和肿瘤组织学都不同，导致疫苗制  
71 剂不同，在异质性患者群体中分析临床试验结果可能格外困  
72 难。因此，在肿瘤治疗性疫苗的临床试验中选择患者群体时，  
73 应仔细考虑患者群体的异质性对试验设计和评价的影响。

74 如果临床试验中将靶抗原表达是否阳性或表达阈值作  
75 为筛选受试者或评估临床疗效的标准之一，申办者应在方案  
76 中明确靶抗原的测定方法和判断标准、伴随诊断试剂的选择  
77 等，确保不同实验室或临床中心间检测结果的一致性，降低  
78 因检测结果差异造成的患者异质性。必要时可参照国家药品  
79 监督管理局发布的相关技术指导原则开展抗肿瘤药物伴随  
80 诊断试剂的开发。

## 81 2. 免疫原性

82 免疫原性是肿瘤治疗性疫苗研发各个阶段及疗效评价  
83 时需要关注的重要指标之一。在早期探索性临床试验中，免  
84 疫原性检测可以评估肿瘤治疗性疫苗是否诱导预期的免疫  
85 反应，探索可能影响研究结果的免疫相关因素，帮助后续临  
86 床试验设计合理的剂量和免疫程序。在确证性临床试验中，  
87 可以提供免疫反应类型、程度和持续时间以及与临床疗效的  
88 相关性等数据。

89 对于多种抗原组分的肿瘤治疗性疫苗来说，抗肿瘤免疫  
90 反应可能涉及多种组分，需要多种检测分析来识别和检测免  
91 疫反应的不同组分。常见的检测方法有中和抗体检测、细胞  
92 因子检测、四聚体检测、ELISPOT 检测等。关于免疫原性检  
93 测方法设计建议关注以下要点：

94 ● 临床方案中应对免疫原性检测关键参数进行描述并  
95 标准化，以便于比较不同实验室或临床中心之间的检测  
96 结果。如检测条件、灵敏度和特异度，阳性和阴性对照  
97 （质控品）、免疫应答阳性的判断标准（cut-off 值）等。

98 ● 在受试者可承受的合理范围采集足够多的生物样本  
99 量以备重复检测。

100 ● 设计合理的采样时间点，应满足肿瘤治疗性疫苗免  
101 疫应答强度、变化趋势和维持时间等的评估要求。

102 ● 针对诱导的免疫应答类型（体液免疫或细胞免疫）  
103 选择合适的检测方法，建议使用至少两种免疫学检测方  
104 法来评估抗肿瘤免疫反应。

105 ● 建立的检测方法应经过验证，以确保方法的有效性和  
106 数据的可靠性。

107 肿瘤治疗性疫苗的某一或多种抗原组分可能缺少商业  
108 化的检测试剂，建议申办者尽早开发相关组分的免疫原性检  
109 测方法，鼓励申办者与药审中心就相关技术问题进行沟通。

110 3. 佐剂或免疫增强药物



111 肿瘤治疗性疫苗可能包含佐剂成分，或使用免疫增强药  
112 物（如细胞因子）来增强针对抗原的特异性免疫反应。在开  
113 展肿瘤治疗性疫苗联合佐剂给药的临床试验前，申办者应在  
114 非临床研究中对其作用原理、安全性及佐剂效应进行详细的  
115 研究，评估单独佐剂和临床试验用疫苗-佐剂组合的潜在毒性，  
116 以提供佐剂选择的剂量依据。对于尚无人体安全性数据的新  
117 佐剂，或者使用剂量或给药频率明显超出常用范围的免疫增  
118 强药物来说，有必要在早期临床试验中评估其安全性和使用  
119 合理性。

120 此外，佐剂或免疫增强药物诱导的非特异性免疫刺激作  
121 用可能产生独立于抗原特异性免疫反应的抗肿瘤活性，临床  
122 试验中应通过合理的研究设计或对照设置，来确认疫苗抗原  
123 的生物活性或临床疗效。

#### 124 4. 疾病快速进展或复发

125 在肿瘤治疗性疫苗的临床试验中，由于肿瘤特异性免疫  
126 反应诱导所需时间相对较长，可能出现疾病进展早于疫苗起  
127 效时间的情况。如果在这种情况下提前中止试验，可能使本  
128 可获得缓解或延长生存的患者过早停止治疗。申办者应在试  
129 验设计时考虑到这种情况，在最大程度有利于患者的前提下，  
130 综合患者的临床表现来决定是否继续接受疫苗治疗，可考虑  
131 在方案中预先规定患者出现进展后继续接受疫苗治疗的条  
132 件。如果综合评估认为仍有必要继续疫苗治疗，知情同意书

133 中应充分告知受试者预期可能出现的风险和其他替代治疗  
134 方案等。

## 135 5. 伴随治疗和后续治疗

136 不同机制、不同靶点的药物联合治疗是提高疗效和克服  
137 耐药的途径之一。受试者参加肿瘤治疗性疫苗的临床试验时，  
138 可能在研究期间接受针对靶适应症的伴随治疗或联合用药  
139 （例如化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等），或在出现疾  
140 病进展或复发后接受后续治疗，这些治疗可能影响肿瘤治疗  
141 性疫苗的生物活性或临床疗效。因此，申办者在肿瘤治疗性  
142 疫苗的整体临床研发计划中有必要纳入针对伴随或后续治  
143 疗的相关考虑，提供使用联合治疗的理由和依据，针对联合  
144 治疗制定临床试验期间的风险控制计划，及时更新研究者手  
145 册等进行风险管理。

146 在临床设计中需综合评估这些疗法的给药时间和给药  
147 顺序对疫苗生物活性和安全性风险的影响，在非临床研究中  
148 对联合给药的时间和顺序进行探索可能有助于指导临床设  
149 计和开发。通常来说，肿瘤治疗性疫苗的临床试验中使用的  
150 联合用药应有助于增加肿瘤特异性免疫反应，如果伴随治疗  
151 通过非免疫机制产生抗肿瘤反应，早期试验至少应该确定伴  
152 随治疗不会降低疫苗诱导的特异性免疫反应，并在后续确证  
153 性临床试验中确定疫苗与伴随治疗的联合使用是否优于任  
154 何单一药物的抗肿瘤活性和临床获益。

155 肿瘤治疗性疫苗诱导的持续性免疫反应可能影响后续  
156 治疗的疗效和安全性，因此，申办者在临床试验期间有必要  
157 记录后续治疗的剂量、给药时间和治疗反应，以分析肿瘤治  
158 疗性疫苗对后续治疗的影响。

## 159 6. 个体化肿瘤治疗性疫苗的特殊考虑

160 部分肿瘤新生抗原治疗性疫苗需要采集患者自身肿瘤  
161 组织，经过基因组测序技术筛选出特有的个体化肿瘤新生抗  
162 原，进一步制备成 mRNA、多肽或者经过抗原负载的 DC 细  
163 胞等制剂形式。

164 这一类疫苗的抗原筛选主要依赖于计算机软件算法，故  
165 抗原筛选软件应综合评估肿瘤新生抗原诱导特异性抗肿瘤  
166 免疫反应的能力，包括但不限于肿瘤基因组突变、基因表达  
167 量、HLA 基因型别、HLA 杂合丢失、抗原亲和力预测、突  
168 变抗原与正常蛋白质组序列对比等多种分析。

### 169 (二) 早期探索性临床试验

170 早期探索性临床试验的主要研究目标包括观察安全性、  
171 确定剂量和免疫程序、通过生物活性或者临床疗效来初步确  
172 认疫苗的治疗潜力等。

#### 173 1. 初始剂量和免疫程序

174 肿瘤治疗性疫苗临床试验中的起始剂量以及免疫程序  
175 应参考该产品的非临床研究和/或同类产品的已知人体研究  
176 数据。申办者应尽可能在临床前研究中验证肿瘤治疗性疫苗

177 的可行性，评估疫苗的体内活性和免疫反应动力学等，为确  
178 定临床起始剂量和初始免疫程序提供合理依据。如拟在临床  
179 试验中探索疫苗加强或维持接种治疗的持久性免疫应答及  
180 临床疗效，也建议在临床前研究中评估免疫程序的合理性。  
181 不同肿瘤治疗性疫苗的作用机制和体内活性特点差别较大，  
182 临床前研究与临床实际剂量和给药程序的相关性缺少普遍  
183 适用的估算标准，鼓励申办者就具体产品的临床拟定起始剂  
184 量和给药方案等与药审中心沟通，并提供支持性科学数据。

## 185 2. 剂量递增

186 首次人体试验时，建议采用抗肿瘤药物常规 I 期临床试  
187 验的队列设计，队列人数可以根据疫苗的潜在风险、体内生  
188 物活性的变异程度等因素进行考虑。申办者可以采用标准  
189 “3+3”等常见队列设计，对于某些安全性风险较低的肿瘤  
190 治疗性疫苗，还可能采用加速滴定或连续性评估等其他剂量  
191 递增方案。在开展下一个队列的试验研究之前，应对已完成  
192 的每个队列的安全性进行评价，在此基础上评估并调整后续  
193 队列的免疫剂量和程序。申办者应在试验方案中明确接种剂  
194 量和程序的调整方式，也可能根据已完成队列的生物活性检  
195 测结果（如免疫应答的强度和持续时间等）调整后续队列的  
196 剂量和程序。无论采用何种剂量递增方案，申办者都应在试  
197 验方案中明确 DLT 定义、受试者停止治疗的标准以及试验中  
198 止规则等，以确保受试者的安全。

199 肿瘤治疗性疫苗具有主动免疫治疗的特点，其剂量和体  
200 内生物学效应往往不呈线性关系，临床试验也可能无法确定  
201 最大耐受剂量（MTD）。申办者在剂量递增过程中应谨慎评  
202 估接种剂量和接种程序与疫苗体内生物学活性及毒性之间的  
203 的联系，确定剂量探索的终点参数（如毒性反应、生物学活  
204 性或临床终点），明确后续临床试验选择接种剂量和程序的  
205 标准。

206 如肿瘤治疗性疫苗拟与其他抗肿瘤治疗药物联合给药，  
207 应根据伴随治疗药物的安全性特征选择合适的起始剂量和  
208 剂量递增策略，探索联合治疗的合理剂量和程序。

### 209 3. 安全性观察和评价

210 肿瘤治疗性疫苗的安全性风险包括与肿瘤抗原以及佐  
211 剂等疫苗成分直接相关的毒性，以及疫苗接种后的免疫应答  
212 引起的免疫相关毒性反应，两者的发生和持续时间、临床表  
213 现、严重程度、剂量-毒性关系、处理方法和预后等可能有明  
214 显区别。申办者应针对产品特点和作用机制，在临床试验中  
215 对其安全性风险进行充分的监测和评估，评估策略可能包括  
216 但不限于：

217 ● 参照抗肿瘤治疗药物临床试验的一般性要求按照最  
218 新常见毒性反应标准（NCI CTCAE），针对重要组织器  
219 官和生理功能指标，进行系统的安全性观察和监测；

220 ● 根据临床前研究的毒性反应、靶抗原的体内分布和

221 生理作用、与无关抗原的交叉反应等预测肿瘤治疗性疫苗  
222 可能引起的特异性毒性反应（例如，免疫治疗相关毒  
223 性反应），在试验过程中监测相关风险；

224 ● 针对临床试验中出现的非预期毒性反应，及时采集  
225 患者的血清或其它生物样本，深入研究分析毒性反应的  
226 原因和发生机制；

227 ● 注射部位（局部）不良事件可参照《预防用疫苗临  
228 床试验不良事件分级标准指导原则》进行分级；

229 ● 对于存在基因组整合风险的肿瘤治疗性疫苗，需要  
230 根据产品自身风险特征评估是否需要开展长期随访研究。

#### 231 4. 药代动力学（PK）

232 疫苗的体内代谢通常难以进行可靠的检测，但如果肿瘤  
233 治疗性疫苗在体内产生可检测的活性产物（如表达细胞因  
234 子），且活性产物表达水平的变化可能具有临床意义，则有  
235 必要制定 PK 研究计划。因此，PK 研究应视肿瘤治疗性疫苗  
236 的具体类型而定，建议申办者根据自身产品的特性和作用机  
237 制进行相关的研究，鼓励与药审中心就具体产品的研究要求  
238 进行沟通，并提供相关科学依据。

#### 239 5. 生物学活性和临床疗效

240 生物学活性通常包括肿瘤治疗性疫苗引起的免疫应答  
241 反应或者对肿瘤产生的生物学影响，生物学活性终点可能包  
242 括针对靶抗原的细胞或体液免疫反应、肿瘤分子生物学或细

243 胞遗传学应答等。临床疗效通常包括肿瘤病灶退缩、减少复  
244 发或延缓进展速度，延长患者生存时间等。

245 尽管临床疗效不是早期临床试验的主要探索目标，但通  
246 过临床疗效的初步观察有助于发现适宜的患者人群。鼓励申  
247 办者在早期临床试验中探索可能的生物学活性标志物，通过  
248 前瞻性或回顾性研究评估生物活性标志物与临床疗效的相  
249 关性，探索标志物的疗效预测或预后价值，为关键确证性临  
250 床试验的人群选择、分层因素、安全性风险控制等试验设计  
251 提供依据。

### 252 （三）确证性临床试验

253 确证性临床试验的研究目标是明确肿瘤治疗性疫苗在  
254 靶适应症人群中的有效性和安全性，为产品上市提供关键支  
255 持性证据。

#### 256 1. 试验设计

##### 257 （1）单臂或随机对照设计

258 单臂研究和随机对照研究是抗肿瘤治疗药物的确证性  
259 临床试验中经常采用的试验设计，在设计肿瘤治疗性疫苗的  
260 确证性临床试验时，应考虑单臂与随机对照设计的适用性。

261 单臂研究通常用于评估肿瘤治疗药物引起的肿瘤缓解，与传  
262 统肿瘤治疗药物相比，肿瘤治疗性疫苗可能难以观察与肿瘤  
263 病灶缩小或消退有关的肿瘤缓解活性。同时，由于单臂研究  
264 的设计和评价需依赖外部或历史对照，受历史人群选择偏差

265 或护理和治疗进展等多种因素的影响，单臂研究可能难以准  
266 确评估研究药物对总生存期(OS)或疾病无进展生存期(PFS)、  
267 无病生存期(DFS)或事件发生终点的治疗效果。此外，单  
268 臂研究通常适用于缺乏有效治疗手段的晚期恶性肿瘤患者，  
269 这类患者往往接受过多种影响免疫功能的抗肿瘤治疗，可能  
270 不是肿瘤治疗性疫苗的适宜患者人群。如果肿瘤治疗性疫苗  
271 在肿瘤负荷较小或没有残留病灶的患者中开展确证性临床  
272 试验，患者在试验过程中可能接受的伴随治疗或后续治疗都  
273 可能对疗效评估产生影响。因此，单臂研究可能无法提供可  
274 靠的抗肿瘤活性数据来评估肿瘤治疗性疫苗的临床获益。

275 随机对照研究相对于单臂研究，可以避免在试验结果分  
276 析中可能产生的偏差以及伴随或后续治疗等影响因素对试  
277 验结果分析产生的混淆，提供更加可靠的临床试验数据以证  
278 实试验药物的临床获益风险特征。

279 在随机对照研究中，推荐采用优效性设计来证明肿瘤治  
280 疗性疫苗对主要临床终点的治疗效果，临床获益应在患者人  
281 群现有可用治疗方案的基础上评估。申办者应根据拟治疗的  
282 适应症和受试者人群选择符合伦理且合理的对照，如标准治  
283 疗、最佳支持治疗或安慰剂。受试者、研究者和评估者的盲  
284 法有助于降低临床试验的偏倚风险，当肿瘤治疗性疫苗的制  
285 备特点、给药方式等可能难以对受试者或研究者设盲，申办  
286 者可能需要改进临床试验的管理，包括优化试验药物和研究



287 人员管理、采用客观指标评估疫苗活性、由独立第三方对主  
288 要临床终点进行评估等。

## 289 (2) 适应性设计

290 从早期探索性临床试验到后期确证性临床试验的研究  
291 过程中，申办者可能采用前瞻性、适时递进的适应性临床试  
292 验设计，在达到预先设定的转换点时，从 II 期过渡到 III 期  
293 临床试验。适应性设计的转换点通常需要事先明确界定，合  
294 适的转换点对于筛选确证性临床试验的合适患者人群、确定  
295 或调整疗效预期和统计假设等非常重要。由于肿瘤治疗性疫  
296 苗的生物学活性终点与临床疗效终点的相关性评价或预测  
297 价值存在较高的不确定性，因此，申办者设计适应性研究时  
298 应谨慎评估转换点评价指标的合理性。早期探索性临床试验  
299 中纳入临床疗效观察终点，开展全面充分的生物学或免疫应  
300 答活性监测，并深入评估临床疗效与生物学或免疫应答活性  
301 的相关性，可能有助于适应性研究的设计和转换点选择。

302 申办者可参考适应性设计的相关技术指导原则，鼓励在  
303 适应性研究开始前与药品审评中心就试验设计的具体细节  
304 进行沟通。

## 305 2. 临床疗效终点

### 306 总生存

307 生存获益是肿瘤治疗药物临床疗效评价的金指标。生存  
308 获益（如 OS）作为主要终点指标时，需要在合理的随访时

309 间与最可能对疫苗产生应答的适宜患者人群之间进行权衡。  
310 肿瘤治疗性疫苗的临床试验中，后续治疗可能对受试者的总  
311 生存产生影响，因此，当采用总生存作为主要终点时，应考  
312 虑将后续治疗的选择和治疗周期等纳入分层因素，预先制定  
313 敏感性分析，避免后续治疗不平衡影响临床试验结果的评价。

### 314 **基于事件发生时间（TTE）的其他临床终点**

315 延迟肿瘤复发或者进展有助于改善生存或者其它临床  
316 获益。基于事件发生时间（TTE）的其他临床终点如无病生  
317 存期（DFS）及晚期和转移患者的无进展生存期（PFS）等  
318 是肿瘤治疗临床获益的常见替代指标。

319 肿瘤治疗性疫苗引起的免疫应答转化为可观察到的临  
320 床疗效需要一定时间，为避免可能获益的患者未接受足够的  
321 治疗时间就因早期进展或复发等原因提前终止治疗，可能有  
322 必要根据具体产品的活性特点对传统的 TTE 终点定义进行  
323 合理调整。定义调整应最大程度地保护患者利益，谨慎权衡  
324 肿瘤进展风险与免疫应答转化为临床疗效的时间，还应考虑  
325 患者人群对其它可用治疗方法的适用性和可获得性。建议申  
326 办者就具体产品临床试验中 TTE 定义的调整与药品审评中  
327 心进行沟通，并提供支持性研究数据。

### 328 **肿瘤缓解**

329 与传统抗肿瘤治疗药物相比，肿瘤病灶缩小或消退等肿  
330 瘤缓解指标对评价治疗性疫苗的临床疗效的意义有限。由于

331 治疗性疫苗延迟作用的特点，肿瘤可能在早期进展后出现缩  
332 小时，需要对肿瘤缓解的评估方法进行合理调整，如采用治  
333 疗开始后的最大肿瘤负荷而非治疗开始时的负荷作为基线  
334 值计算等。

### 335 生物活性指标

336 生物活性指标可以作为确证性临床试验中验证治疗性  
337 疫苗临床疗效的重要辅助指标，进一步确认临床疗效与生物  
338 学活性之间的关联性。不同疫苗类型和患者人群中的生物学  
339 活性指标可能有明显差异，但通常包括与疾病本身相关的指  
340 标（如肿瘤缓解相关的分子或遗传学指标）和与治疗干预而  
341 非疾病本身相关的指标（如细胞或体液免疫应答指标），与  
342 前者相比，后者与临床疗效之间的相关性验证和评价可能更  
343 加复杂。

### 344 3. 安全性

345 早期探索性试验的受试者规模有限，而且免疫治疗相关  
346 毒性的个体差异较大，安全性风险暴露的往往不够充分。在  
347 确证性临床试验中需要更深入地观察肿瘤治疗性疫苗的安全  
348 性风险。由于免疫应答反应的持久性，肿瘤治疗性疫苗诱  
349 发的免疫毒性相较于其他肿瘤免疫治疗药物可能更难以处  
350 置，因此，申办者应在临床开发期间持续收集肿瘤治疗性疫  
351 苗的不良事件并分析产生原因，及时完善风险控制措施或修  
352 订入组标准等，保护受试者参与临床试验的安全性。

353 4. 个性化或自体疫苗的特殊考虑

354 个性化或自体疫苗的制备时间较长，受试者可能在等待  
355 治疗期间出现疾病复发或进展。对于自体来源的治疗性疫苗  
356 产品，由于各种来源材料和/或制造原因，少数受试者还可能  
357 因生产失败无法接受疫苗治疗。因此，申办者应尽量在确证  
358 性临床试验开始之前，完成疫苗生产工艺的优化，提高受试  
359 者按预定计划接受疫苗治疗的比例。

360 此外，对于个性化疫苗，不同患者的抗原成分及治疗靶  
361 点存在差别，探索性试验可能无法准确估计患者个体差异对  
362 疫苗生物学活性和临床疗效的影响程度，需要仔细评估探索  
363 性试验的参考价值，并在设计确证性试验时充分考虑个体差  
364 异因素的影响。

## 参考文献

[1] U.S. FDA. Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines. 2011

[2] Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. J Immunother. 2007;30(1):1-15.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心，免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行），2021

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心，抗肿瘤药物临床试验技术指导原则，2012

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心，药物免疫原性研究技术指导原则，2021

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心，抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则，2020

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心，药物临床试验适应性设计指导原则（试行），2021

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心，抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则. 2012.