

抗原特异性免疫细胞激活新技术
临床研究备案指引
(第1版)

2026 年 4 月

目 录

1 前言	1
2 适用范围	1
3 总体考虑	1
4 机构与人员条件	2
4.1 临床研究发起机构	2
4.2 临床研究机构	2
4.3 研究者及研究团队	2
5 制剂制备和质量控制	3
5.1 场所、设施设备和人员要求	3
5.2 供者要求	4
5.3 原辅材料的要求	4
5.4 制剂制备	5
5.4.1 制备工艺	5
5.4.2 批间一致性	6
5.5 质量研究	6
5.6 分析方法	7
5.7 稳定性研究	7
5.8 质量检验	8
6 非临床研究	8
6.1 一般要求	8
6.2 安全性评价	9
6.2.1 一般毒理学	9
6.2.2 免疫原性和免疫毒性	9
6.2.3 成瘤性与致癌性	9
6.2.4 安全药理	9
6.3 有效性评价	10
6.4 代谢动力学	10
7 临床研究	10
7.1 一般要求	10
7.2 研究设计	11
7.2.1 适应症和受试者选择	11
7.2.2 干预策略	11

7.2.3 对照和设盲	12
7.2.4 研究终点设计	12
7.2.5 随访要求	12
7.2.6 生物样本采集	12
7.3 研究实施	13
7.3.1 风险与安全管理	13
7.3.2 实施过程的要求	13
7.3.3 暂停和终止要求	13
7.4 研究总结	14
7.5 长期随访	14
8 伦理合规	14
8.1 一般要求	14
8.2 特殊要求	15

1 前言

近年来,抗原特异性免疫细胞激活新技术取得了显著进展,在恶性肿瘤及部分非传染性重大慢性疾病,如纤维化疾病、高血压、脂质代谢异常疾病、糖尿病、自身免疫疾病等领域展现出良好的治疗潜力。为规范该技术的临床研究,促进其进步和创新,保障医疗质量安全,维护人的尊严和健康,根据《中华人民共和国生物安全法》、《中华人民共和国基本医疗卫生与健康促进法》、《医疗机构管理条例》及《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》等,制定本指引。本指引系基于当前抗原特异性免疫细胞激活新技术研究阶段和发展情况而制定,将根据科学发展、技术进步以及行业意见建议,适时修订并动态调整适用范围与具体要求。

2 适用范围

本指引适用于在我国境内开展的非以药品注册为目的的抗原特异性免疫细胞激活新技术临床研究,旨在为生物医学新技术的临床研究备案提供通用性技术指导,涵盖制剂制备和质量控制、非临床研究、临床研究、伦理合规等关键环节,指导研究者科学、规范地开展研究,保障受试者权益,推动该技术的进步与创新。

本指引所指的抗原特异性免疫细胞激活新技术是指将不同类型的抗原或抗原载体注射到人体,经过抗原递呈细胞识别、吞噬、加工处理等过程,诱导机体内产生抗原特异性的免疫细胞应答,对靶细胞或蛋白进行杀伤或清除、建立持久免疫记忆的一种新技术。

3 总体考虑

开展抗原特异性免疫细胞激活新技术临床研究应当符合法律法规和伦理要求,建立在充分的科学依据基础上,进行全面的科学文献总结,经严格的制剂质量控制与充分的非临床研究验证其安全性、有效性后,方可开展临床研究。

抗原特异性免疫细胞激活制剂制备机构应遵循质量源于设计的原则,具备符合《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)要求的设施设备和人员,建立并执行一套覆盖全流程的质量管理体系。用于非临床研究的制剂应可代表临床拟用制剂的质量和安全性,制备规模应足以支持相关研究的开展。

非临床研究应初步明确与安全性和有效性相关的关键监测指标,开展必要的体内外实验,进行系统性的获益-风险评估。应结合抗原与佐剂特性、载体生物学特征、拟适应症与目标人群、给药途径与方案等因素,重点开展有效性评价,免疫激活机制及安全性评价,并为临床研究的起始剂量选择、给药途径、给药频次、安全监测要点及风险处置策略提供科学依据。研究设计应整体合理、方法可行,确保所得数据真实、充分且具有临床相关性。

临床研究应结合抗原特异性免疫细胞激活新技术的作用特点,确保方案科学、严谨且具备可操作性。合理选择研究类型、受试者人群、干预方式和剂量方案,明确研究终点,并体

现个体化制剂与通用制剂在质量控制上的差异化重点：对于个体化制剂，应强化抗原筛选、个体应答差异分析及全流程可追溯管理；对于通用制剂，则需确保批次间的一致性和评价体系的统一。研究全过程应明确受试物接收、储存、干预、样本采集、不良事件监测、应急处置及随访管理等各环节的操作流程和责任分工。如涉及联合治疗或新型递送载体，需充分评估叠加风险并制定相应控制策略，确保研究数据真实、准确、完整、可追溯。

4 机构与人员条件

4.1 临床研究发起机构

临床研究发起机构应当是在我国境内依法成立的法人，应当确保拟开展临床研究的生物学新技术已经非临床研究证明安全、有效。

4.2 临床研究机构

实施抗原特异性免疫细胞激活技术临床研究的医疗机构应当具备下列条件：

（1）是三级甲等医疗机构。

（2）具有由高水平专家组成的学术（审查）委员会和伦理（审查）委员会。学术委员会负责审查临床研究的科学性和必要性。伦理委员会负责审查研究的伦理合规性。

（3）有与拟开展抗原特异性免疫细胞激活新技术相适应的场地、设备、设施、临床诊疗科目、重症监护单元及多学科协作团队，具备专门的临床研究管理部门和临床研究质量保障部门。

（4）具有保障临床研究质量安全、符合伦理原则以及保护受试者合法权益的管理制度，应建立风险防控与不良事件应急处理机制；有临床研究项目管理、数据管理和质量管理的相关制度，包括但不限于组织架构、岗位职责、标准操作规程（Standard Operating Procedure, SOP）、质量控制与评估制度等；具有临床研究全过程质量管理和风险控制的程序及相关文件；具有临床研究审计体系，包括具备资质的内审人员和内审、外审制度；建立抗原特异性免疫细胞激活新技术质量控制和质量授权人制度，质量授权人应具备高级职称，应当由机构主要负责人正式授权，具备医学相关专业背景，具有至少3年从事免疫制剂（或相关产品）制备和质量管理的实践经验，负责根据发起机构提供的质量资料及临床研究机构对受试物接收、储存环节的核查结果做出放行或拒放决定。

（5）有稳定、充足的研究经费来源。

（6）开展多中心临床研究时，应明确主要临床研究机构和参与机构的职责分工及协同机制。主要临床研究机构除满足上述各项要求外，原则上宜为相关疾病领域国家医学中心、国家临床医学研究中心、全国重点实验室、国家临床重点专科其中之一的依托单位。

4.3 研究者及研究团队

临床研究机构应当确定抗原特异性免疫细胞激活新技术临床研究项目负责人。项目负责

人应当具备执业医师资格和高级职称，具有良好的职业道德、科研信誉和临床技术水平，具备承担体抗原特异性免疫细胞激活新技术临床研究所需的专业知识、经验和能力，并以临床研究机构为主要执业机构。

参与该技术临床研究的人员应当具备相应的资格、专业知识、经验和能力。主要研究人员经过药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）培训并取得合格证书。对于复杂或高风险的特殊操作，必须明确操作医生的专业资质与相关经验。研究团队应包含具有该技术临床研究经验并经过相关培训的流行病与卫生统计学、数据管理、项目管理与质量管理等专业人员，以满足临床研究项目在方法学支持、风险管理与质量控制方面的需要。

5 制剂制备和质量控制

抗原特异性免疫细胞激活制剂制备应具备满足制备需求的场所、设施、设备及人员条件，细胞来源合规且质量可控，原材料、辅料及其他物料符合人体使用要求，制备工艺路线清晰，工艺相对稳定且质量可控。应对抗原特异性免疫细胞激活制剂制备的全过程开展风险评估，建立全面的质量控制策略，进行系统性质量研究，建立科学合理的质量标准。

对于创新性较强的抗原特异性免疫细胞激活技术开展概念验证性临床研究时，若其制备工艺与质量标准尚处于持续完善阶段，研究用细胞应至少满足工艺路线清晰、无外源因子污染、相关已知风险因素得到有效控制等基本要求，并应在后续临床研究中制定全面的风险控制措施。

临床研究机构自行制备抗原特异性免疫细胞激活制剂的，其制备活动应遵循 GMP 相关原则。由外部合作方提供制剂的，临床研究机构应在研究启动前对其资质、设施条件与质量体系进行评估，并审核有检验资质和能力的第三方检验机构出具的质量检验和复核报告；同时通过书面协议，明确各方在质量控制、不良事件处理及产品溯源等环节中的责任。应建立针对临床研究用制剂各批次检测报告的审核与放行管理制度，切实保障制剂质量。

5.1 场所、设施设备和人员要求

制剂制备机构应具备与抗原特异性免疫细胞激活制剂制备要求相匹配的场所、设施、设备及人员条件，建立符合 GMP 相关要求的质量保证体系。

制备车间及实验室功能区设置合理，各功能区洁净度级别应满足制备工艺要求，并保证日常规范运行与维护。洁净度需经有资质的检测机构检测和/或通过洁净区环境监测，符合 GMP 相关规定。

制剂制备机构应配备数量充足、并具备相应资质的管理人员和操作人员，明确各部门及各岗位的职责。所有从事制剂制备和质量控制相关的人员，应定期接受 GMP 生物安全、岗位技能及相关法规等培训，并完整留存培训记录。

对于基因修饰的抗原特异性免疫细胞激活细胞制剂，其基因修饰载体的制备方亦应当具备相适应的场所、设施、设备、人员条件和质量保证体系。

5.2 供者要求

部分抗原特异性免疫细胞激活制剂涉及供者细胞采集,应制定与研究目的相适应的供者筛查及入选标准,涵盖供者一般信息(年龄、性别等)、既往病史、家族史和疫区旅居史等,病原微生物感染筛查至少应包括人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)-1/2、乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)、丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)和梅毒螺旋体(Treponema Pallidum, TP)。同时,可根据特定制剂类型及研究目标,相应增加血型、组织相容性抗原分型等筛查项目。

病原微生物感染筛查应采用经国家药品监督管理局批准的体外诊断试剂盒,感染筛查合格的供者样本方可进入细胞制备阶段。对于使用既往冷冻保存或事后捐赠的组织或细胞,可结合供者既往临床检测结果及病史,综合评估其病原体感染风险。筛查时需评估因大量输液导致血浆稀释对检测结果可能产生的影响。经筛查不合格的供者,其组织或细胞不得用于制剂的制备。

5.3 原辅材料的要求

制剂制备所用的原材料、辅料及直接接触的包装材料,应参照现行版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)有关规定开展风险评估并制定质量标准。优先使用药用级材料;使用非药用级材料时,应根据风险分级原则制定科学合理的质量控制标准(如无菌、内毒素及宿主材料残留等指标),并开展风险评估。若有低风险材料,原则上不得使用高风险材料;确需使用高风险材料的,应提供合理的使用依据。

应尽量避免使用抗生素,确需使用时,应充分评估其合理性、使用阶段、种类及浓度,并应检测最终制剂中抗生素残留量,规定残留量限值。在细胞培养过程中不得使用青霉素等 β -内酰胺类抗生素。

对于涉及细胞培养和制备的制剂,例如:全细胞抗原、重组蛋白抗原等,应尽量避免使用动物源性材料,如牛血清等,以降低免疫原性、外源病毒和支原体污染风险。确需使用时,材料质量应符合内控标准,使用前须开展病原体筛查及质量检验。严禁使用疫区来源的动物血清。

若使用供者以外的人源细胞或组织,应确保其来源可追溯,并建立外源微生物风险评估与质控标准。

商业来源培养基应由具备相应资质的供应商提供组分说明及质量合格证明文件。

采用细胞系进行全细胞制剂或线粒体制剂制备时,建立主细胞库与工作细胞库两级库,建议将种子细胞也纳入管理。应详细记录细胞来源、鉴别标志、保存条件及预计使用寿命,并提供保存与复苏条件下稳定性的依据。工作细胞库不得含有致癌因子及感染性外源因子,包括细菌、霉菌、支原体及病毒等。

5.4 制剂制备

5.4.1 制备工艺

抗原特异性免疫细胞激活制剂，根据抗原或载体形式不同，主要包括全细胞灭活制剂、重组蛋白抗原制剂、多肽抗原制剂、病毒载体制剂、mRNA 制剂、质粒 DNA 制剂、线粒体制剂、环状 RNA 制剂等多种形式，以及上述抗原或抗原载体体外负载自体来源的抗原提呈细胞制剂（如树突状细胞等）。

应建立完整清晰的工艺路线图，对关键步骤建立过程控制，并针对关键控制点的风险因素制定具体可行的控制措施。制剂配方中的辅料应尽可能选用药用辅料，且能维持细胞活性和功能。内包装材料应具备良好的生物相容性，原则上采用密闭容器。制剂标签、储存、运输和使用追溯规程应保证制剂的质量和全程可追溯。不合格及剩余制剂的处理应符合伦理及医疗废弃物管理相关规范。

为保证采用细胞系进行制备的全细胞来源抗原制剂的工艺相对稳定，应基于工艺研究数据（包括关键添加成分、细胞培养与传代工艺、基因修饰工艺、制剂配方等），以连续制备的代表性批次间一致性数据支持工艺的稳定性。应建立细胞库，细胞的采集与运输、分离与富集、细胞身份确认、培养扩增等过程应规范操作，以确保细胞质量符合要求。应建立符合自身研发及临床需求的细胞库分级管理体系，常规情况下需建立主细胞库与工作细胞库两级库，建议将种子细胞也纳入管理。其中主细胞库由种子细胞扩增制备，工作细胞库由主细胞库复苏扩增制备。建库前应开展传代稳定性研究，根据研究结果与后续应用需求，确定各级细胞库的代次与建库规模。

蛋白抗原制剂的制备涉及表达宿主（真核或原核）、分离纯化等环节，应根据目标蛋白的大小、结构及用途，选择工艺路线清晰、相对稳定且可控的制备工艺，所用原材料、辅料及其他物料应符合人体使用要求。

若采用载体在体内直接表达的策略（如腺病毒、质粒 DNA、mRNA 等），制剂工艺需兼顾载体的生产工艺：腺病毒载体制备应涵盖质粒制备、病毒包装、扩增、纯化、质量控制及储存等环节；质粒 DNA 载体应建立清晰完整的工艺流程图，包括细菌发酵与质粒纯化、脂质纳米颗粒制备、制剂配制、无菌过滤与灌装、冻干等关键步骤，并对发酵与纯化、纳米复合物制备、无菌工艺及工艺验证等关键环节进行控制。mRNA 制剂的制备应具备从原液制备到递送载体包装、载体表面修饰（如有）、纯化等环节的完整工艺路线图，针对关键步骤建立过程控制，并对关键控制点的风险因素采取具体可行的质控措施。为保证工艺的相对稳定性，应基于工艺研究数据（包括 mRNA 合成、纯化等制备工艺、制剂配方及工艺评价等），提供相应支持。

多肽抗原制剂制备应合理选择合成路线并控制关键步骤，降低缺失、插入、错结、差向肽等相关杂质风险。应明确纯化与冻干参数，确保多肽产品纯度与批间一致性。

抗原负载的抗原提呈细胞（如树突状细胞等）制剂，抗原或抗原载体可参考上述各类抗原或抗原载体制备要求进行制备。自体来源的抗原提呈细胞制备部分可参照《体细胞治疗新技术临床研究备案指引》所述原则进行。

含佐剂抗原制剂的制备涉及佐剂成分制备、处方研究及佐剂体系制备。佐剂物质基础复杂，工艺路线与关键质量属性差异较大，研究者应遵循质量源于设计理念，根据佐剂特性进行工艺开发与评价。同时，应系统研究抗原与佐剂的相互作用，包括理化相容性（如吸附率、构象稳定性、粒径）、生物学相互作用（对抗原递呈与免疫应答的影响）、工艺相容性（混合顺序与条件）、制剂稳定性及体内安全性等，以支持制剂处方的确立与质量控制策略的制定。

5.4.2 批间一致性

为保证制剂工艺与质量稳定性，需对连续制备的代表性批次开展批间一致性研究，并据此制定相应的评价标准。当关键原材料、细胞培养条件、制备工艺、制备场地或制备规模等发生重大变更时，应重新开展多批次可比性研究，以评估变更对制剂质量的影响。

5.5 质量研究

对于基因修饰的全细胞抗原制剂，应使用代表性批次对基因修饰或改造载体开展质量研究，内容包括鉴别、结构特征、理化特性、生物学活性、纯度与杂质分析等，并提交研究总结报告，以反映产品在设计与生产中的安全性与质量可控性。全细胞抗原制剂的质量标准应包含细胞特性、安全性与有效性的关键质控指标，如细胞鉴定（表面标志物、短串联重复序列（short tandem repeat, STR）、细胞周期分析应呈现符合预期的正常分布特征）、生物学活性及病原微生物污染情况。基因修饰细胞还需检测编码蛋白的表达水平。终产品为全细胞灭活制剂时，质量控制应涵盖外观（颜色、澄清度、可见异物）、安全性检测（无菌、外源病毒、内毒素、支原体、衣原体）及细胞特性（细胞计数、特定标志物表达及预期的生物学活性）。新鲜剂型可基于放行时效性制定合理的放行标准，该标准应能反映制剂质量与安全性，并制定特定项目异常时的处理预案。

对于蛋白抗原制剂的质量研究，应包括理化特性分析（分子量、鉴别等）、纯度与杂质分析（杂质鉴定与定量、工艺相关杂质）、高级结构分析（二级与三级结构、构象稳定性）、生物学活性分析（细胞、分子、动物模型测定）、制剂处方与稳定性研究。蛋白抗原制剂的质量标准应包括鉴定（如肽图）、纯度与杂质、翻译后修饰、无菌、外观、pH 值、渗透压等。

对于病毒制剂的质量研究，以腺病毒为例，其成品质量标准应包括鉴别试验（确认目的基因正确性，检测目的蛋白分子量大小与表达量）、理化检定（外观、可见异物、装量、pH 值、渗透压摩尔浓度）、纯度与杂质检测、病毒生物学活性与含量检测、内毒素检测及无菌检测。

对于 mRNA/DNA 核酸制剂的质量研究，应包括理化性质分析（纯度、结构）、杂质分析（工艺杂质、产品相关杂质）、结构修饰、加帽或加尾效率分析（mRNA）、生物活性与功能分析（体外翻译效率、细胞摄取、免疫激活等）、稳定性研究及高级表征（如纳米颗粒制剂表征）。mRNA 制剂的质量标准应包含序列结构（完整性、5'端加帽效率、3'端多聚腺苷酸长度）、纯度、工艺残留（DNA 模板、核苷酸、酶、有机溶剂、内毒素等）和生物学活性（如体外翻译效率等）。

对于多肽抗原制剂的质量研究，应包括理化特性（分子量、氨基酸组成、末端序列分析）、纯度与杂质分析（杂质谱、有关物质及工艺相关杂质）、结构鉴定（一级结构与修饰位点确认）、生物学活性分析（细胞、分子、动物模型测定）、稳定性研究及制剂相关性质。需特别关注修饰多肽的修饰位点定量及标记基团影响，长肽应关注聚集与溶解度问题。多肽抗原制剂的质量标准应包括理化性质与效力/活性指标。理化性质涵盖氨基酸序列、纯度、杂质、外观、溶解性、无菌及内毒素等；效力/活性检测应选取能够反映作用机制的方法，如免疫原性等。

对于抗原或抗原载体负载的抗原提呈细胞制剂，抗原或抗原载体部分参考上述各类抗原或抗原载体质量研究和质量标准要求进行。抗原或抗原载体负载的抗原提呈细胞质量研究通常包括鉴别、理化特性、生物学活性、纯度与杂质分析等，具体依制备工艺及特性确定。质量标准通常包括细胞鉴别、纯度与杂质、安全性、生物学效力及常规理化检测（如外观、可见异物、pH、渗透压）等。若为新鲜剂型，因放行时效性限制，可制定合理的快速放行标准，该标准应能反映制剂的质量与安全信息，并制定特定项目异常时的处理预案。

对于佐剂，应综合其组成与特性、质量研究及对抗原制剂质量的影响，合理设置质量标准。质量标准应涵盖理化性质、关键成分含量、结构特征、纯度与杂质分析等。鼓励建立佐剂单独的生物学活性检项。创新佐剂成分及体系的质量标准可结合质量研究情况综合确定。

5.6 分析方法

用于制剂质量控制的分析方法，应适用于相关的检测项目，并能够有效的反映其质量变化。各检测方法应根据分析方法的来源、用途和成熟度，开展适当的方法学研究、确认或验证。其中，与微生物安全性相关的检测方法需优先采用现行版《中国药典》收载的方法并开展方法学确认；若无菌、支原体、内毒素等微生物安全性检项采用非药典方法，则应开展充分的方法学验证。对于鉴别、纯度、活率、杂质、生物学活性等方法，建议开展适当的方法学研究。新方法的开发和方法学研究可参考国内外相关技术指导原则，包括国际人用药品技术要求协调理事会（ICH）的《Q2(R2): 分析方法验证》和《Q14: 分析方法开发》，以及现行版《中国药典》中相关指导原则。

5.7 稳定性研究

应结合临床研究的实际使用方式，开展细胞制剂在长期储存、运输及使用期间的稳定性

研究，为保存条件、运输方式、使用时限和有效期的初步设定提供依据。

稳定性研究设计建议参考 ICH Q1。原则上，应根据稳定性试验结果确定贮存及运输条件、有效期和临床使用时限，并明确适配的运输条件、装置、监测设备等相关要求。长期稳定性的拟研究时长应至少覆盖制剂的使用有效期。通常在申请临床研究时，制剂的申请批次没有足够的实时长期稳定性数据支持有效期制定，可用研发批次和同类制剂的稳定期作为支持性数据，以证明设定初始有效期的合理性，并在临床研究期间持续开展稳定性研究，积累稳定性数据，必要时对有效期和贮存条件进行更新。

5.8 质量检验

制剂和原辅材料的质量检验，原则上由制剂制备机构完成，对于检测技术复杂、检测成本较高且检测频率较低的检验项目，如外源病毒因子检查、遗传变异分析等，可委托具备相应检验资质和与技术能力的第三方检验机构开展检测。制剂制备方应对第三方检验机构的资质和能力进行审核，以确保其硬件条件、技术水平及质量管理符合相关要求。

6 非临床研究

6.1 一般要求

非临床研究应进行严格的质量管理和控制。研究设计与数据质量必须满足科学性要求；研究深度和广度应依据抗原特异性免疫细胞激活技术的特性与预期临床用途量身设计，研究方案科学规范，研究记录翔实、结果可追溯；研究过程均应有严谨的质量管理体系和数据记录体系，确保数据质量达标，并通过内部质控或第三方审核等方式，保障数据的真实性与可信性。

非临床研究中使用的抗原特异性免疫细胞激活制剂应与拟用于临床研究的抗原细胞一致。若因动物种属限制等原因需采用替代品（如动物源同系细胞），应说明其在关键属性上的相似性，并评估其用于预测人体反应的合理性与局限性。非临床研究中的给药途径、给药程序、剂量设计、免疫周期及联合干预方式应模拟临床拟用方案。若无法完全模拟，应说明替代设计的依据，并阐明其科学性、合理性及对结果外推的影响。涉及特殊递送装置或配套操作系统的，应在非临床研究中采用与临床拟用装置及操作条件一致的系统开展相关研究。若因研究条件限制存在差异，申请人应对装置性能、关键参数及使用方式进行可比性论证。

所选动物模型和种属应能对抗原特异性免疫细胞激活制剂产生与预期人体反应相近的生物学响应。选择时应综合考虑种属间解剖与生理功能的相似性、免疫系统特征及免疫排斥风险，并根据实验需求合理选择动物种属和模型。必要时可采用人源化动物模型、转基因动物模型及体外人源细胞或组织实验体系进行综合评价。若动物模型难以充分模拟人体相关免疫反应，可结合体外研究结果与已有证据开展综合分析。鉴于该类技术主要通过诱导或增强抗原特异性免疫应答发挥作用，非临床研究应重点关注免疫原性、抗原特异性免疫激活能力、药理学特征、免疫效应持续性及免疫安全性风险。对于可能引发非预期免疫激活、全身炎症

反应、自身免疫损伤、组织交叉反应等情形，应结合产品风险特征开展针对性评价。

6.2 安全性评价

6.2.1 一般毒理学

应根据抗原特异性免疫细胞激活技术类型及潜在毒性风险，科学设计试验方案。应设置对照组与多个剂量组，以探索剂量-毒性关系。建立常规与个性化的安全性评价体系。建议在临床研究前，获得至少一种相关动物种属或模型的一般毒理学研究数据，可参考人用药品技术要求协调理事会（ICH）发布的《抗肿瘤药物非临床评价指南》（ICH S9）、《生物技术药物非临床安全性评价指南》（ICH S6）或《药物非临床安全性试验指南》（ICH M3）开展试验。

应根据抗原特异性免疫细胞激活制剂的不同类型与特点，在临床研究前按需开展刺激性和体外溶血试验等研究。

6.2.2 免疫原性和免疫毒性

免疫原性是抗原特异性免疫细胞激活技术的主要作用机制，药理学研究中应对其潜在的免疫激活反应进行评价。毒性研究应结合制剂特点制定相应评价方法。尽管该类制剂的免疫原性与免疫毒性难以明确区分，但仍需重点关注非预期或过度放大的免疫激活效应，尤其是含有非抗原免疫激活组分或采用全新佐剂的产品。免疫毒性研究可参考人用药品技术要求协调理事会（ICH）发布的《药物免疫毒性研究指导原则》（ICH S8）和国家药品监督管理局发布的《药物免疫毒性研究技术指导原则》执行。

6.2.3 成瘤性与致癌性

如所使用的抗原制剂由活细胞灭活制备而成（基于灭活肿瘤细胞/干细胞提供的全谱系抗原等），应确保所有的活细胞均被有效灭活，并在免疫缺陷动物模型中验证灭活工艺的有效性，确保无活细胞残留及成瘤风险。如某些策略需要使用病毒、DNA 载体，除考虑潜在的遗传毒性外，还应考虑基因整合、插入突变、基因组不稳定等风险引起的潜在致癌性，必要时开展长期致癌性研究。需根据抗原特异性免疫细胞激活技术的类型，参考人用药品技术要求协调理事会（ICH）发布的《啮齿类动物致癌性试验指导原则》（ICH S1）、《生物技术药物非临床安全性评价指南》（ICH S6）、《抗肿瘤药物非临床评价指南》（ICH S9）等相关指导原则，考虑致癌性研究的必要性。

6.2.4 安全药理

如所使用的抗原制剂由活细胞灭活制备而成，制剂中的细胞成分、分泌活性成分以及非细胞组分等，可能对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统等产生影响。在开展首次临床研究前，应结合细胞的特性及其在体内的分布情况，评估其对上述系统的潜在作用。若评估后

提示存在潜在风险，应开展安全药理学试验；如确无法实施，申请人应结合产品特性、研究可行性或替代性数据，充分论证其合理性。此类试验可与一般毒理学试验结合进行，但需遵循安全药理学试验的设计要求。此外，应结合制剂的特性，如是否含有特殊添加剂等，设计针对性的研究方案，确保全面、准确地反映其对重要器官系统功能的潜在影响。

6.3 有效性评价

非临床有效性评价包括体外研究和体内研究。体外研究可通过细胞共培养/体外刺激等模型来评价抗原制剂对免疫细胞的激活以及效应免疫细胞的功能等，初步验证细胞制剂的生物学活性及作用机制，为体内研究提供基础依据。体内研究应根据具体适应症选择适宜的动物种属建立相应的疾病动物模型，并采用适宜的方法检测抗原制剂对肿瘤细胞的杀伤/抑制作用或对其他慢性疾病的治疗作用，以验证抗原特异性免疫细胞激活新技术的基本作用机理，确定生物学效应标志物，为临床给药方案的设计和有效性预测提供直接支持。

有效性评价应合理设置对照组，设定合理的药理学评价指标，综合评估制剂的整体有效性。在开展临床研究前，应获得至少一种相关动物种属或模型的有效性数据。当缺少相关动物种属或模型时，基于细胞和组织的模型（如二维或三维组织模型、类器官、微流体模型等）可为有效性评估提供补充信息。

6.4 代谢动力学

应根据抗原制剂类型及体内作用特点开展药代动力学研究。不同类型抗原在体内的稳定性、分布途径及作用机制存在差异，其体内行为与递送系统及体内动力学密切相关。应根据上述特征，选择适宜的研究方法，对其体内暴露、组织分布等进行合理评价，必要时，可结合药效学或生物标志物等指标进行支持性分析。对于局部给药的抗原，如通过经验证的分析方法证实其在体内无可检测的系统暴露，且未引入显著影响药代行为的结构修饰，在无毒理学警示信号的前提下，可不开展相关的组织分布研究。对于采用病毒作为抗原递送载体时，应基于 ICH S12，对病毒在体内的扩增、分布、清除、脱落（病毒）等进行研究。对于尚未在国内外产品中使用的新型辅料或佐剂，应对新型辅料和佐剂的代谢动力学、生物分布等进行研究。若新佐剂属于蛋白、多肽或核酸类时，其药代动力学研究应结合其分子属性及作用机制，参照上述相应类型免疫激活剂的研究策略进行设计和实施。

通常，应在具有特异性免疫反应和/或药理作用的相关动物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动力学研究，可基于其分子类别选择合适的动物种属。

7 临床研究

7.1 一般要求

新技术的临床研究可分为探索性临床研究与确证性临床研究，研究者可根据研究目的及技术特点灵活选择适宜的研究类型。探索性研究旨在识别新技术初步的安全性及有效性信号，

采用灵活的研究设计，为受试人群的筛选及治疗方案的优化提供依据。确证性研究则建立在充分的前期证据基础之上，通过严谨的研究设计，在较大样本量且具代表性的样本人群中系统验证新技术的疗效，全面评估其安全性特征，并进一步明确该技术的获益-风险关系、剂量-效应关系及最佳治疗方案。

拟申请生物医学新技术临床转化应用的，临床研究发起机构、临床研究机构应关注生物医学新技术临床转化应用审批有关规定和要求，在研究方案设计以及研究实施过程中加强与中国生物技术发展中心的沟通。

7.2 研究设计

7.2.1 适应症和受试者选择

新技术的临床研究适应症及受试者选择，应基于制剂的作用机制、非临床研究结果及既往临床研究经验，综合评估预期获益与潜在风险，并兼顾研究结果的可评价性及对目标人群的外推性。原则上，应优先选择现有治疗手段有限或无效的适应症。在临床研究的不同阶段，需依据已获得的研究证据动态评估受试者的获益-风险预期，从而合理界定研究人群。

在探索性临床研究阶段，应依据明确的作用机制假设与充分的非临床证据，优先纳入诊断明确、同质性高、干扰因素少的受试者。同时，在确保风险可控的前提下，可采用哨兵给药、分批入组等策略，以最小化受试者风险。确证性研究受试人群的选择应基于充分的前期证据，并与拟定适应症的真实用药场景保持一致。

针对儿童及青少年受试者的临床研究，原则上应在成人中获得初步安全性数据后开展。若因疾病特征需优先在儿童/青少年群体中进行研究，应符合相关法律法规规定。研究方案应提供充分的科学伦理依据，并建立严密的长期随访机制，重点针对生长发育、神经认知功能及生殖发育等方面的潜在远期影响。

对于基因修饰或某些特定类型的多能干细胞治疗新技术，受试者选择还应考虑：靶标或功能条件限制、预存免疫状态、细胞来源污染风险、功能代偿能力限制等。

7.2.2 干预策略

探索性临床研究应采用剂量递增设计，依据非临床研究安全性结果设定起始剂量与最大给药剂量。确证性临床研究需综合考量安全性、生物标志物水平以及初步有效性，以确定有效剂量或最佳治疗剂量。针对儿童人群，剂量选择应充分考虑体重/体表面积、发育阶段及免疫特征等因素的影响，并在研究方案中明确剂量换算依据与安全监测要点。

给药途径的选择应与制剂剂型和靶器官部位相匹配，常见途径包括皮下注射和静脉输注等。给药方案的制定应基于体内细胞动力学特征及安全性数据，并结合疾病与受试者特点，明确给药间隔及疗程。

7.2.3 对照和设盲

新技术临床研究的对照与盲法设置应充分考虑制剂的生物学特性、给药方式及临床应用场景。探索性临床研究可根据研究目的与技术特点，采用单臂研究、自身前后对照或历史对照等设计。确证性临床研究应优先采用随机、对照、双盲设计，原则上应设置合适的对照组，对照方式可包括安慰剂对照或标准治疗对照。安慰剂应在外观、气味、给药途径及频次等方面与受试物保持一致，研究方案中需明确设盲方式、盲态维持措施及紧急揭盲程序。

7.2.4 研究终点设计

研究终点的设定应紧密围绕临床研究目的，科学区分主要终点与次要终点。主要终点应同时涵盖安全性与有效性指标：在探索性临床研究中，应重点关注安全性终点，包括不良事件发生率、严重程度分级及其与受试物的因果关系；确证性临床研究则应以能够直接反映临床获益的有效性指标为主要终点，若采用替代终点，需提供其与临床获益相关性的充分证据。次要终点应围绕疗效支持、安全性系统评价、药代动力学/药效学特征及患者获益等方面设定，可包括有效性相关终点、患者报告结局、安全性相关终点及其他相关终点。

研究方案中应明确各终点的评估方法、评估时间点、评估标准及质量控制措施。对于关键终点，建议采用盲法独立评审机制，以减少评价偏倚。

7.2.5 随访要求

研究方案应制定详尽的随访计划，明确随访方式、频率、评估内容及关键指标，随访内容至少包括生存状态、疾病进展、不良事件及后续治疗情况。建立受试者失访处理预案，确保随访数据的完整性与可靠性。

受试者随访应根据抗原主动免疫激活技术的制剂特性、作用机制、给药方案及潜在风险科学制定，设置早期随访计划和长期随访计划。早期随访重点开展给药后近期安全性监测，长期随访重点开展疗效持续性、远期安全性及相关风险评估。随访过程中应关注局部及全身不良反应、实验室检查异常及其他免疫相关风险，及时评估、处置并规范记录；对严重不良事件应随访至病情稳定或结局明确。研究过程中应结合技术特点，按方案要求采集相关生物样本，用于安全性、有效性、免疫原性及相关机制研究。

7.2.6 生物样本采集

研究方案涉及生物样本采集的，应在不增加受试者额外风险的前提下，依法、合规开展。在样本采集、处理、存储、使用及数据分析过程中，应严格遵循国家关于人类遗传资源管理的相关法律法规和伦理要求。

7.3 研究实施

7.3.1 风险与安全管理

研究方案必须包含详细的风险管理计划，涵盖短期与长期不良反应的预防、监测及应急处理措施，并针对新技术特有风险制定相应的管理策略。应制定详细的应急预案，明确发生严重不良反应等事件的紧急处理流程、上报机制及受试者救治方案。同时，应对研究人员进行专项培训，确保其具备识别和处理该技术相关不良反应的能力。

此外，数据安全监查委员会（Data and Safety Monitoring Board, DSMB）的设立可视研究项目的具体情况而定。对于早期探索性研究及安全性风险较低的研究，可不设立专门的DSMB；而对于样本量大、安全性风险高或观察周期较长的研究，则应考虑设立DSMB，以对研究数据的安全性及有效性进行评估。

7.3.2 实施过程的要求

为确保抗原特异性免疫细胞制剂的安全性、有效性及质量可控性，应严格执行放行检测，建立全过程追溯体系，明确放行标准。制剂通常应通过冷链运输至临床研究机构，运输过程中需进行温度监控并保留完整记录。临床研究机构应设立相应部门或委托具备资质的实验室，对运输至机构内的制剂进行复检与评估，复检不合格的制剂不得用于受试者。复检记录及相关质量文件应妥善保存，确保可追溯。

涉及多中心研究的，由主要临床研究机构负责统一研究方案及SOP的组织实施与版本管理，组织开展统一培训，统筹多中心研究的质量管理与一致性核查。同时，主要临床研究机构应负责统筹不良事件（adverse event, AE）及严重不良事件（serious adverse event, SAE）的收集、评估、汇总与上报工作。各参与机构应在主要临床研究机构的统一组织下，严格按照伦理审查批准并完成备案的研究方案与SOP开展研究，按方案规定时限报告入组、随访及安全性信息，确保研究执行一致、数据真实完整、过程可追溯。

7.3.3 暂停和终止要求

当出现下列情形之一时，临床研究机构应及时终止或暂停临床研究，并于5个工作日内通过医学研究登记备案信息系统提交相关报告，同时告知临床研究发起机构：（1）发现抗原特异性免疫细胞激活新技术的安全性存在重大问题；（2）临床研究已产生或可能产生重大社会不良影响；（3）研究过程中出现不可控制的风险；（4）国务院卫生健康部门规定的其他情形。

研究过程中如发生严重不良反应，应立即暂停研究，由伦理委员会对是否继续实施进行评估，并依据评估意见决定终止或继续研究。终止研究时，应妥善做好受试者后续医疗处置与随访管理，完整记录终止原因及处置情况，切实保障受试者安全与合法权益。

研究方案应当预先明确受试者中途退出研究、研究暂停或者研究终止时的受试者管理原

则和处置流程，包括停止细胞输注、安全性评估、救治转诊安排以及随访要求等不同情形的适用条件、决策路径和责任分工。对于仅因受试者个人意愿退出研究，但医学上暂无紧急干预指征的，应当充分告知退出后可能存在的延迟性风险、不确定获益消失及后续监测安排，由受试者在充分知情基础上作出决定；对于已经出现严重免疫反应、感染或其他明确医学处置指征的，应当按照临床诊疗规范及时处理，并将相关风险、费用承担、医疗保障及随访责任纳入研究方案和知情同意文件。

7.4 研究总结

临床研究结束后，研究机构应对研究全过程进行系统总结与评估，重点涵盖研究设计的执行情况、受试者入组与脱落情况、安全性与有效性的主要结果，以及重大不良事件的处理情况等内容。研究总结报告应真实、完整、可追溯，并按规定提交伦理委员会及相关管理部门备案。

7.5 长期随访

随访严格按照随访计划实施，随访安排须严格按照预设时间点完成临床评估与实验室检查。随访内容应覆盖迟发性严重不良事件、免疫相关器官损害、自身免疫性疾病发生/加重、复发/进展与长期生存/功能状态，以及免疫应答持久性等。对严重不良事件应随访至结局稳定，并完整记录处理过程。

应根据技术特性实施风险分层的长期随访。对增殖潜能有限、未基因修饰的新技术，随访期一般不少于2年。对于经基因修饰、具有长期存活或插入突变风险的新技术，应设计不少于5年的长期随访方案，以识别迟发性严重事件。特别地，对于高风险技术，在研究设计中须设置足够长的随访观察期，以全面评价应答维持时间、复发或进展情况，以及重复给药的可行性和风险。对迟发性严重不良事件的发生率、严重程度、时间分布及危险因素进行系统分析，并在此基础上不断完善风险管理计划和长期随访方案。

在难以在单次干预研究中完整观察远期临床结局的情形下，可考虑采用中间临床终点或有证据的替代终点，并通过延长随访研究进一步确认长期疗效。

对于儿童等易受伤害人群，长期随访应额外关注对生长发育、神经认知及生殖系统的潜在影响，并依技术风险适当延长随访时间，须提前规划随访路径、合理随访频率及向成人阶段过渡的延续安排。

8 伦理合规

8.1 一般要求

抗原特异性免疫细胞激活治疗新技术临床研究的伦理审查与监督，应当依照《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》《科技伦理审查办法（试行）》及其他相关法律法规和规范性文件的规定实施。伦理委员会应当依法对研究的立项、实施、变更、暂停、终止及结

果发布等环节开展伦理审查，并对已批准实施的研究进行持续的跟踪审查与监督，确保研究活动在全流程、全周期内符合法律、伦理和安全要求。

8.2 特殊要求

在遵循国家通行伦理审查原则和规范基础上，开展抗原特异性免疫细胞激活技术临床研究的伦理审查，还应特别关注如下事项。

（1）委员会成员组成应满足一般伦理委员会的基本要求，并确保学科背景的广泛覆盖，建议委员会成员中应包含熟悉肿瘤免疫学与抗原递呈机制、免疫毒性识别与处置、抗原设计与递送/佐剂原理、细胞制备与质量控制、非临床安全性评价及长期风险评估等方面的专家。涉及个体化新生抗原筛选、病毒载体或新型递送系统、强免疫佐剂、或与免疫检查点抑制剂等联合方案的，应当优先由具有相关经验的委员参与审查。伦理委员会应当定期组织抗原特异性免疫细胞激活技术及相关伦理规范培训，确保审查能力与技术发展保持同步。当委员会经评估认为现有成员的知识储备不足以支撑充分审查时，邀请独立顾问（特定领域专家）提供专业咨询意见，作为伦理审查决策的重要参考。

（2）抗原来源的伦理及合规性：伦理委员会应当重点审查抗原来源及相关生物材料获取的合法性、伦理正当性与可追溯性。应核验受试者（或供者）知情同意是否明确涵盖样本采集方式与风险、抗原筛选与制备用途、样本保存期限、二次使用边界以及与人类遗传资源相关的数据处理与合规要求。对于自体肿瘤组织或外周血用于新生抗原筛选或抗原递呈验证的研究，应重点审查样本采集质量控制、个人信息与隐私保护、跨机构流转与书面规范等；如涉及异体共享抗原、细胞系来源抗原或外源载体/佐剂原材料，应核查来源资质、检测证明与批次一致性，并评估潜在病原体风险及生物安全防护措施。

（3）研究方案与适应症的特殊要求：抗原特异性免疫细胞激活技术临床研究应当严格限定于威胁生命、严重影响生存质量或存在重大未满足临床需求且现有常规治疗手段难以有效解决的疾病领域。伦理委员会应当审查研究方案是否基于明确的生物学机制阐明研究目的与临床合理性，并提供充分证据支持适应症选择的科学依据。研究方案应当明确研究阶段与研究目标，确保适应症选择与技术成熟度、抗原策略（特异性/广谱）、递送方式及预期风险谱相匹配，防止不当扩大适应症或将探索性技术过早用于风险承受能力较低的人群。

（4）特殊风险—获益评估与非临床支撑：伦理委员会应当结合抗原类别（新生抗原、肿瘤特异性抗原、肿瘤相关抗原或广谱抗原库）、筛选与验证策略、递送系统与佐剂配置、给药途径与免疫程序、联合治疗方案及拟治疗疾病特征，对研究风险—获益比进行分类分级评估，并从严审查非临床研究支撑与既往人体经验（如有），确认资料足以支持人体试验的科学必要性与风险可控性。应重点关注本技术特有风险，包括但不限于：交叉反应与“在靶/脱靶”风险（靶抗原在正常组织表达、表位同源性等）；异常炎症反应与系统性免疫激活风险（细胞因子相关反应、免疫失衡）；抗原制剂相关不良事件及迟发性自身免疫风险；新型

佐剂/载体或联合方案的风险叠加与归因复杂性。同时，应当审查研究用制剂质量、工艺一致性与可追溯性，以及必要的召回与偏差处置机制。涉及病毒载体、核酸类递送或强免疫佐剂的，应加强对体内分布、持续性与潜在长期风险的审查，并提出相应随访要求。

（5）风险预防与应对措施的强化：伦理委员会应当基于该技术特性，重点审查预处理方案的科学合理性、风险可控性；临床监护体系对急性免疫反应等特有风险的覆盖能力与资源配置；不良事件从识别、分级到干预与上报的完整应对流程；与技术和疾病特征相匹配、具体可行的风险缓解措施；以及能够充分沟通、确保受试者真实理解研究风险的知情告知计划。

（6）知情同意的特殊要求：应当向受试者清晰、充分地告知抗原特异性免疫细胞激活技术的近期与远期风险，确保受试者充分理解整体风险结构。包括但不限于交叉反应与“在靶/脱靶”风险、异常免疫反应与系统性免疫激活风险、抗原制剂/免疫相关不良事件及迟发性自身免疫风险，以及新型递送系统、佐剂或联合方案可能带来的风险叠加与不确定性；如涉及基因修饰细胞或具有体内长期存续特征的制剂，还应明确告知相关延迟毒性、脱靶效应和插入性致瘤等风险。