我国肿瘤新生抗原疫苗临床试验监管现状研究Δ

刘　强[1*]，卢梦情[2]，胡洪果[3]，陈亮江[1]，姚文兵[1#]（1.中国药科大学国际医药商学院/国家药品监督管理局药品监管创新与评价重点实验室，南京　211198；2.深圳市卫生健康发展研究和数据管理中心，广东 深圳　518000；3.重庆药友制药有限责任公司，重庆　401121）

中图分类号　R951；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2826-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.02

摘　要　本文以我国现行法律法规框架为基准，结合实际案例，系统、全面地分析肿瘤新生抗原疫苗的监管属性、临床试验监管模式及存在的问题，旨在为我国肿瘤新生抗原疫苗临床试验监管体系的构建提供参考。结果发现，目前我国对肿瘤新生抗原疫苗的临床试验采用双轨制监管模式：制药企业发起的临床试验和研究者发起的临床试验监管模式。该模式滞后于行业发展速度，主要表现在：双轨制监管带来的挑战；研究者发起的临床试验数据用于新药研究申请缺乏有效衔接；临床试验监管指导原则有待完善。相关医疗机构、监管部门、协作企业等可从上述方面协同助力我国肿瘤新生抗原疫苗临床试验监管体系发展。

关键词　肿瘤新生抗原疫苗；临床试验；监管模式；监管现状

Research on the current status of clinical trial supervision for tumor neoantigen vaccine in China

LIU Qiang[1], LU Mengqing[2], HU Hongguo[3], CHEN Liangjiang[1], YAO Wenbing[1] (1. School of International Pharmaceutical Business/Key Laboratory for Drug Supervision Innovation and Evaluation of National Medical Products Administration, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Shenzhen Health Development Research and Data Management Center, Guangdong Shenzhen 518000, China; 3. Chongqing Yaopharma Co., Ltd., Chongqing 401121, China)

ABSTRACT　Based on the current laws and regulations framework of China, combined with practical cases, this paper systematically and comprehensively analyzes the supervision attributes, clinical trial supervision model and existing problems of tumor neoantigen vaccine, aiming to provide reference for the construction of the supervision system of clinical trial of tumor neoantigen vaccine in China. The results showed that, at present, the clinical trials of tumor neoantigen vaccine in China adopt a dual-track supervision model: clinical trials initiated by pharmaceutical enterprises and clinical trials initiated by researchers. This supervision model lags behind the development speed of the industry, mainly in the following aspects: challenges brought by dual-track supervision; the clinical trial data initiated by researchers are not effectively connected with new drug research applications; the guiding principles of clinical trial supervision need to be improved. Relevant medical institutions, regulatory authorities and cooperative enterprises can help the development of the regulatory system for clinical trials of tumor neoantigen vaccine in China from the above aspects.

KEYWORDS　tumor neoantigen vaccine; clinical trial; supervision model; current status of supervision

恶性肿瘤是目前威胁人类健康的重要疾病之一。2020年全球癌症数据显示，全球新发癌症1 929万例，其中中国457万例，占全球病例的23.7%；全球癌症死亡996万例，其中中国300万例，占全球病例的30.1%；中国癌症新发及死亡病例数均位居全球首位[1]。癌症的传统治疗手段包括手术治疗、放疗、化疗及靶向治疗，这些治疗手段均存在整体疗效不理想、患者的长期生存率低等局限性[2]。肿瘤免疫疗法是一种通过激活人体自身免疫系统，恢复机体的抗肿瘤免疫反应，从而识别并清除肿瘤细胞的治疗方法。该疗法能使患者获得动态的、持续的抗肿瘤免疫应答，降低肿瘤复发率，甚至实现临床治愈[2]。研究显示，几乎所有的癌症患者都会产生肿瘤新

Δ**基金项目**　中国药科大学药品监管科学研究院2021年研究课题

* **第一作者**　高级工程师，博士研究生。研究方向：生物技术新药研制、肿瘤免疫治疗和监管科学。电话：023-63211447。E-mail：575745090@qq.com

\# **通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：生物技术新药研制、肿瘤免疫治疗和监管科学。电话：025-86185518。E-mail：wbyao_cpu@163.com

生抗原，这些抗原不仅具有肿瘤特异性，亦具有个体差异性[3]，这为精准治疗恶性肿瘤带来了新的希望。

药物临床试验主要用于发现或验证试验药物的作用和不良反应，或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性[4]。对药物临床试验全过程进行监管有利于确保产品的安全性、有效性、质量可控性。肿瘤新生抗原疫苗具有类型多样化、精准化与个体化的特性，加之其作用机制与传统小分子或生物大分子药物有明显区别，这给其临床试验监管带来了挑战。肿瘤新生抗原疫苗临床试验的监管科学建设是一项涉及政策法规、科学伦理、监管方法和技术评价等多方面的系统工程，然而我国在肿瘤新生抗原疫苗监管政策上尚处于探索期，其理论研究及实践相对较少。目前，尚无研究从全局角度分析我国肿瘤新生抗原疫苗临床试验的监管现状，讨论其中存在的问题。为此，本文以我国现行法律法规框架为基准，结合实际案例，系统、全面地分析肿瘤新生抗原疫苗的监管属性、临床试验监管模式及存在的问题，旨在为我国肿瘤新生抗原疫苗临床试验监管体系的构建提供参考。

1　相关概念及监管属性

1.1　相关概念

1.1.1　肿瘤新生抗原　肿瘤新生抗原是指在肿瘤细胞表达的异常蛋白经过酶解后形成的免疫原性多肽，具有患者差异性[2]。

1.1.2　肿瘤新生抗原疫苗　肿瘤新生抗原疫苗是以新生抗原作为媒介，激活患者特异性免疫反应，从而发挥肿瘤杀伤作用的“药物”。由于不同患者的新生抗原存在差异性，肿瘤新生抗原疫苗属于定制型的“一人一药”。肿瘤新生抗原疫苗有多种形式，主要有树突状细胞（dendritic cell，DC）疫苗、核酸疫苗、病毒载体疫苗、多肽/蛋白疫苗[5]。肿瘤新生抗原疫苗的研究流程包括：收集患者肿瘤组织样本并进行相应的基因测序；根据基因测序结果，结合生物信息学手段筛选出肿瘤新生抗原；根据筛选出的肿瘤新生抗原，生产相应的肿瘤新生抗原疫苗；对相应的患者给予肿瘤新生抗原疫苗治疗。肿瘤新生抗原疫苗研究流程见图1。

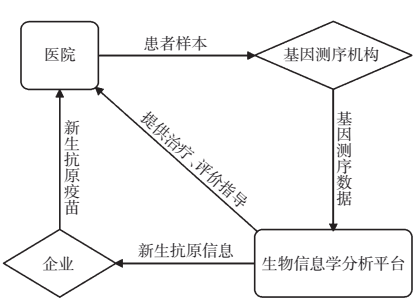


图1　肿瘤新生抗原疫苗研究流程

1.2　相关监管属性界定

1.2.1　监管属性　医疗技术是指医疗机构及其医务人员以诊断和治疗疾病为目的，对疾病做出判断，帮助患者恢复健康而采取的医学专业手段和措施。药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质。基于“1.1.2”项下对肿瘤新生抗原疫苗概念的描述及上述定义可知，肿瘤新生抗原疫苗具有医疗技术与药品的双重属性。由于药品的监管类别多样，下文展开详细论述。

1.2.2　药品监管类别　细胞治疗是指应用人的自体、同种异体细胞，经体外操作后回输人体的治疗方法。这种细胞的制备包括细胞在体外的扩增、筛选及给予药物或其他能改变细胞生物学行为的处理，经过相关检验合格的细胞可用于疾病治疗[6]。DC疫苗是在体外加载新生抗原的细胞制品。由此可知，肿瘤新生抗原DC疫苗属于治疗用生物制剂中的免疫治疗产品。

基因治疗是指以改变细胞遗传物质为基础的医学治疗，按基因导入的形式分为体外基因导入及体内基因导入两种形式。后者是将基因通过适当的导入系统直接导入人体，其制品形式是基因工程技术改造的病毒或者是重组DNA、RNA等遗传物质及其复（混）合物[6]。因此，肿瘤新生抗原疫苗中的核酸疫苗和病毒载体疫苗属于基因治疗中的体内基因导入，为治疗用生物制剂。

多肽疫苗是按照病原体抗原基因中已知或预测的某段抗原表位的氨基酸序列，通过化学合成技术制备的多肽分子。因此，尽管多肽疫苗具备化学药“往往通过化学合成技术生成，分子结构相对较小”的性质，但其又具备免疫原性、生物活性的生物制品属性，产业界对其监管属性鉴别不明晰。这使得多肽疫苗在新药研究申请（investigational new drug，IND）时无法明确申请类别是生物制品还是化学药品；与此同时，不明确的监管属性加大了肿瘤新生抗原多肽疫苗在临床试验实施过程中的监管难度，其很难按照生物制品或化学药的法规进行质量控制。

2　我国肿瘤新生抗原疫苗临床试验的监管模式及实际案例

基于以上肿瘤新生抗原疫苗的监管属性分析，临床试验有两种监管模式：一是按照药品进行临床试验监管，又称为制药企业发起的临床试验（industry-sponsored trial，IST）。IST是以药品注册为目的，由制药企业发起的临床试验。制药企业向国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）申请，获得批准后，再委托NMPA与国家卫生健康委共同认定的医疗机构开展试验。二是按照第三类医疗技术监管，其

属于研究者发起的临床试验（investigator-initiated clinical trial，IIT）。IIT是指医疗卫生机构开展的，以个体或群体为研究对象，研究疾病的诊断、治疗、康复、预后、病因、预防及健康维护等活动[7]。相较于IST需获得NMPA的严格审批标准，IIT仅需在省级卫生健康委备案并通过医院伦理委员会审批，审批程序相对简易。这使得研究者可以通过IIT对新技术或新产品进行初步临床验证，而当研究结果较佳且拥有大量临床数据支撑时，再按照药品向NMPA申报临床试验，从而助推前沿新技术或新产品的产业化，推广临床应用。因此，本研究将分别概述IST、IIT的监管政策，并列举对应的具有代表性的肿瘤新生抗原疫苗临床试验实际案例进行说明。

2.1 肿瘤新生抗原疫苗的IST监管模式及实际案例

IST是在研新药通过IND申请之后，由制药企业发起以注册为目的的临床研究。2022年10月，国家药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）起草了《肿瘤治疗性疫苗临床试验技术指导原则（征求意见稿）》，为肿瘤治疗性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试验及确证性临床试验的研究参考。此外，申请人与CDE的沟通交流会在IST过程中具有重要意义[8]。沟通交流会分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 3种会议类型，申请人可在临床研发不同阶段就关键技术问题提出沟通交流申请，每类会议针对不同情况开展，例如临床前研究与临床试验实际剂量和给药程序的相关性缺少普遍适用的估算标准。Ⅰ类会议主要探讨：（1）药物临床试验过程中遇到的重大安全性问题；（2）突破性治疗药物研发过程中遇到的重大技术问题；（3）其他规定情形。Ⅱ类会议主要包括：（1）新药临床试验申请前会议；（2）药物Ⅱ期临床试验结束/Ⅲ期临床试验启动前会议；（3）新药上市许可申请前会议；（4）风险评估和控制会议。Ⅲ类会议主要探讨除Ⅰ类和Ⅱ类会议之外的其他情形。

目前我国仅有一项肿瘤新生抗原疫苗临床试验向NMPA申报，为武汉华大吉诺因生物科技有限公司（以下简称“华大吉诺因”）的靶向新生抗原自体免疫T细胞注射液（以下简称“Neo-T注射液”）。该产品的IND申请于2019年9月获得NMPA正式受理，2020年1月获得了NMPA的临床试验默示许可，成为国内首个被批准开展注册临床试验的肿瘤新生抗原细胞治疗药物。2021年12月，该注射液的Ⅰa期临床试验在中山大学附属肿瘤医院正式启动[9]。“Neo-T注射液”属于细胞治疗药物，而我国经过历年的探索，在细胞和基因治疗领域已形成较为成熟的监管体系。例如2021年，复星凯特生物科技有限公司CAR-T细胞阿基仑赛注射液作为药品已正式获批，这为细胞类型的肿瘤新生抗原疫苗奠定了良好的监管基础。据了解，“Neo-T注射液”的IND获批得益于华大吉诺因早期通过与中山大学附属肿瘤医院联合开展IIT试验（试验号NCT02959905），积累了大量的临床经验和试验数据。

在IST监管方面，“一人一药”的肿瘤新生抗原疫苗虽然精准，但是NMPA既往的审评都是基于某一种药物在特定适应证人群中使用，建立统一的标准和技术要求开展审评。针对“一人一药”的个性化治疗药物，尚未形成切实可行的审评思路和审批标准，审批难度大，存在诸多难点[10]。由于体细胞突变的发生具有位点随机性，每位患者的抗原存在差异，这意味着肿瘤新生抗原疫苗属于精准医学范畴。肿瘤新生抗原疫苗具有一个患者一个治疗方案的特点，此种治疗是否需要按照开发新药的标准进行全套的临床前研究和临床试验，以及如何保障单个患者的安全性和有效性尚无规范统一的标准。因此监管部门需要不断思考以肿瘤新生抗原疫苗为代表的精准医学时代如何转变药物监管技术。

2.2 肿瘤新生抗原疫苗的IIT监管模式及实际案例

IIT作为非注册类临床试验，其临床数据无法直接用于新药临床试验申请，但可为新药注册上市提供支持性证据，目前已成为临床研究中非常重要的一种形式[11]。如《已上市抗肿瘤药物增加新适应症技术指导原则》和《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》均指出高质量的IIT结果也可用于药品注册审评或支持已上市抗肿瘤药物增加肿瘤领域新适应证[12－13]。此外，NMPA也在探讨IIT数据用于支持细胞和基因治疗产品注册审评的条件[14]。因此，高质量的IIT对于新技术或新产品的临床推广有极大促进作用。

截至2021年底，我国肿瘤新生抗原疫苗共有11项临床研究在中国临床试验注册中心（http://www.chictr.org.cn/）登记，除去华大吉诺因登记的Neo-T注射液临床试验外，其余均是以IIT形式开展的非注册临床研究。

对于新技术的IIT，申办者需要通过省级卫生健康委备案审批；其他大部分IIT的立项批准、伦理审核、监督管理等则由各执行临床试验的学术机构和医疗机构自行审批执行[15]。目前我国IIT的具体管理尚缺乏明确的标准，医疗机构参照我国《药物临床试验质量管理规范》（*Good Clinical Practice*，GCP）、人用药品注册技术要求国际协调会议颁布的指导原则中GCP要求及国内外临床研究规范和要求，并结合医疗机构具体情况，规范实施IIT。IIT伦理审查目前主要由医疗机构IIT伦理审查部门和管理部门承担，其中伦理审查主要参照2016年颁布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》；医疗机构管理可参考2014年《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》和2020年《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（征求意见稿）》开展相关工作。

为支持和鼓励医疗机构开展临床研究，部分地区颁布了适合临床研究的管理方案。如2019年上海市发布《关于加强本市医疗卫生机构临床研究支持生物医药产业发展的实施方案》，同年北京市颁布《北京市加强研究型病房建设的意见》，2022年江苏省公布《关于加强全省医疗卫生机构临床研究工作的指导意见》。此外，国内一些医疗机构已经设立了专门的临床研究管理机构，并制定了相应的内部规范，如中山大学附属肿瘤医院制定了《研究者发起的临床试验运行管理制度和流程》，中国医学科学院血液病医院制定了《研究者发起的临床研究暂行管理办法》。上述管理标准都建立在GCP标准之上，包括申请流程、数据管理、是否接受制药公司的资金支持等，确保科研工作的科学化和受试者的利益。对于IIT的设计指导、统计分析等，由各部门或中心提供技术支援，但整个过程的管理与质量控制却很少见。

目前我国以纽安津生物科技有限公司（以下简称“纽安津”）为肿瘤新生抗原疫苗的代表企业在完成IIT的基础上逐步向IST过渡。自2017年起，纽安津已在多家三级甲等医院开展临床研究，累计完成200多例真实临床样本的新生抗原优选分析及体外试验验证，以及近70例患者的肿瘤新生抗原个体化多肽疫苗治疗及随访试验，初步验证了该产品的安全性及有效性[16]。

基于以上分析，肿瘤新生抗原疫苗以IIT的方式开展，可以在当前IST监管体系尚未建立的背景下，为积累前期的临床试验经验和数据提供支持，不断优化试验治疗方案、提高试验质量，探索更高临床获益的特定适应证，为逐步向IND申请过渡并按照药品进行监管积累经验，从而更安全、有效地造福患者。因此，如何建立肿瘤新生抗原疫苗IIT与IND的有效衔接是一个值得深入讨论的监管问题。

3 我国肿瘤新生抗原疫苗临床试验监管存在的问题

目前，我国肿瘤新生抗原疫苗的研究规模、每年新增研究数量仅次于美国，已成为世界上肿瘤新生抗原疫苗临床研究最活跃的地区之一，并在部分疾病领域取得了一定的研究成果。但总体上，患者的临床获益及产业发展状况与国际先进水平仍有明显差距。肿瘤新生抗原疫苗在我国现阶段发展的主要矛盾是其临床试验监管体系建设滞后于产业发展速度，主要表现在以下几个方面：（1）双轨制监管带来的挑战；（2）IIT数据用于IND缺乏有效衔接；（3）临床试验监管指导原则有待完善。

3.1 双轨制监管带来的挑战

双轨制在肿瘤新生抗原疫苗临床试验监管层面既有优点又有缺点。优点是相对于IST，IIT更为简单快捷，这极大助益了我国肿瘤新生抗原疫苗快速发展，亦是我国非注册类肿瘤新生抗原疫苗临床试验数量逐年增加的重要原因；缺点是由于肿瘤新生抗原疫苗临床试验刚刚起步，IIT缺乏更为详细的监管细则。IIT与IST两类研究相互交错，若肿瘤新生抗原疫苗以药品属性进行监管，由于其研制流程复杂，致使“一人一药”的临床试验监管存在诸多难题，具体体现为：（1）无法建立如“千人一药”统一的标准来衡量肿瘤新生抗原筛选的科学性；（2）无法在短时间内对每位患者的药物制定质量标准并进行药学研究；（3）肿瘤新生抗原疫苗临床试验申请无法提供该定制药物非临床研究的安全性和有效性数据。然而，若肿瘤新生抗原疫苗以医疗技术属性进行监管，该监管模式尽管在一定程度上会降低临床试验的准入门槛并缩短试验时间，但存在如何确保肿瘤新生抗原疫苗研制过程达标等问题。

2021年，国家卫生健康委在对十三届全国人大三次会议第4371号建议的答复中称“我委一直鼓励和支持干细胞、免疫细胞等研究、转化和产业发展。干细胞、免疫细胞等细胞制剂具有明显药品属性。国家药品监管部门已经为相关制剂通过药品审批制定配套政策，审批后可以迅速广泛应用，既有利于保障医疗质量安全，又有利于产业化、高质量发展”[17]。2022年，NMPA发布《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》。这一系列举措表明我国对细胞疗法的监管有望从“双轨制”转为作为药品进行规范监管的“单轨制”。由于肿瘤新生抗原DC疫苗属于细胞制剂，将其监管模式的转变将为肿瘤新生抗原疫苗临床试验监管模式发展提供借鉴。

3.2 IIT数据用于IND缺乏有效衔接

近年来，我国新生抗原疫苗研究发展迅速，临床试验的数量和规模大幅增加，很多研究机构通过IIT积累了大量的临床研究数据。从审批流程角度看，IIT审核期限更短、开展要求相对较低，这促进了肿瘤新生抗原疫苗的发展。然而，从政策支持角度看，目前我国肿瘤新生抗原疫苗存在按照药品或者医疗技术申报两种形式，我国最新的政策导向与世界主流国家的监管模式均更加倾向于按照药品管理相关要求，在《药品生产质量管理规范》条件下进行生产并开展符合GCP要求的注册临床试验。同时，在成果应用上，高质量的IIT结果也可作为支持IND申请的基础。因此，基于高质量的IIT研究数据申报IND是当前肿瘤新生抗原疫苗的发展趋势。目前，我国仅有华大吉诺因的肿瘤新生抗原疫苗IIT研究被成功应用于IND申报，未来如何充分将肿瘤新生抗原疫苗的非注册临床试验研究数据应用于IND申报是监管部门和制药企业应当共同思考的问题。

3.3 临床试验监管指导原则有待完善

肿瘤新生抗原疫苗组织来源和体内作用等因素的复杂性决定了该疫苗的药理毒理研究、设计与开展临床试验、安全性及有效性评价是监管的难点与重点。2011年，美国经学界和产业界的共识发布了《行业指南：治疗性肿瘤疫苗临床试验注意事项》，对早期（Ⅰ、Ⅱ期）和晚期（Ⅲ期）肿瘤治疗临床试验中需注意的问题提出了一系列指导性意见，以指导医药企业、高校及科研院所、医疗机构实施临床试验。2022年10月，我国初步形成了《肿瘤治疗性疫苗临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。然而，在此之前由于缺乏临床试验实施细则或共识、针对性技术指南和评价原则，多数临床试验设计与执行主要取决于研究团队的科学素养，获得CDE许可的临床试验案例不多。指导原则的颁布使得医药企业和医疗机构拥有了一个更为透明的监管指导框架，但其在临床试验中的具体应用仍需依据新形势的要求不断优化完善。

4 结语

肿瘤新生抗原疫苗研究发展迅速，未来几年内将在恶性肿瘤等疾病治疗方面占有重要地位。对于肿瘤新生抗原疫苗，我国目前采取药品注册制和医疗技术备案制并行的双轨制监管模式。无论何种监管模式，肿瘤新生抗原疫苗临床试验阶段存在诸多监管问题，如IIT数据用于IND缺乏有效衔接、临床试验监管指导原则有待完善等。鉴于肿瘤新生抗原疫苗临床研究过程中面临的问题相较于传统医药产品更加复杂，其监管相关方较多，包括医疗机构（临床研究、伦理、质控、管理等）、监管部门（卫生健康委、药监局、伦理委员会等）、协作企业，且监管科学建设是一项涉及政策法规、科学伦理、监管方法和技术评价等的系统工程。因此本团队下一步将针对肿瘤新生抗原疫苗临床试验过程中面临的瓶颈问题开展研究，深入调研，广泛收集业内专家、研发企业和临床机构的意见，加强与NMPA重点实验室和监管科学基地的合作，提前布局重点热点问题研究，为监管决策提供支持。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 胡天天，邱戍旦，张嬿，等. 基于肿瘤新生抗原的个体化癌症疫苗治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学，2021，29（19）：3495-3499.

[3] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. Science, 2015, 348 (6230): 69-74.

[4] 卢岩，范云满，杨潇逸，等. 全球肿瘤疫苗临床转化现状分析[J]. 中国药业，2021，30（22）：10-15.

[5] HOLLINGSWORTH R E, JANSEN K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines[J]. NPJ Vaccines, 2019, 4: 7.

[6] 国家药品审评中心. 人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则[EB/OL]（2008-09-04）[2022-10-11]. http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=37.

[7] 国家卫生健康委. 医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法：征求意见稿[EB/OL].（2020-12-30）[2022-10-11]. http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7945/202012/630fa2bf316d48a4856f8727450c429b.shtml.

[8] 国家药品监督管理局. 关于发布药物研发与技术审评沟通交流管理办法的公告[EB/OL].（2018-09-30）[2022-10-11]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20181008172601715.html?type=pc&m=.

[9] 华大吉诺因. 实体瘤“治愈”之光：Neo-T Ⅰa期临床研究中受试者疾病控制率高达71.4%[EB/OL].（2021-11-03）[2022-10-11]. https://www.genoimmune.com/gongsixinwen/92.html.

[10] 陈枢青. 肿瘤抗原治疗：新生抗原肽开启个性化治疗新时代[EB/OL].（2022-01-13）[2022-10-11]. https://xueqiu.com/1222332425/208840900.

[11] 杨志敏，耿莹，高晨燕. 对研究者发起的临床研究的认识和思考[J]. 中国新药杂志，2014，23（4）：387-390.

[12] 国家药品审评中心. 已上市抗肿瘤药物增加新适应症技术指导原则[EB/OL].（2012-05-15）[2022-10-11]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=495b1b183d607484e17d770dd42a0ca2.

[13] 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则：试行[EB/OL].（2020-01-03）[2022-10-11]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200107151901190.html.

[14] 高建超，韦薇，黄云虹，等. 非注册类临床试验用于药品注册审评的几点思考[J]. 中国新药杂志，2018，27（11）：1249-1253.

[15] 李奕萱，谢丽，钱碧云. 研究者发起的临床研究项目监管体系：现状与进展[J]. 中国新药与临床杂志，2020，39（3）：146-150.

[16] 纽安津. 纽安津生物完成数千万元A轮融资，加速新生抗原产品管线推进[EB/OL].（2021-09-17）[2022-10-11]. https://www.neoantigen.cn/news_A.html.

[17] 国家卫生健康委员会. 对十三届全国人大三次会议第4371号建议的答复[EB/OL].（2021-02-09）[2022-10-11]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/jiany/202102/3abb1422390f4a57b7913e85a4ca9d14.shtml.

（收稿日期：2022-10-22　修回日期：2022-11-15）
（编辑：刘明伟）