

溶瘤微生物治疗新技术
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 受试物制备与质量控制	3
5.1 场所、设施设备和人员要求	3
5.2 原辅材料要求	3
5.3 受试物制备	3
5.3.1 溶瘤病毒的制备	3
5.3.2 溶瘤细菌的制备	4
5.4 受试物质量控制	4
5.4.1 效价与杂质测定	4
5.4.2 外源因子检查	4
5.4.3 重组风险控制	4
5.4.4 重组外源基因完整性及活性检测	5
5.4.5 稳定性研究	5
6 非临床研究	5
6.1 一般要求	5
6.2 安全性评价	5
6.2.1 一般毒理学	5
6.2.2 免疫原性与免疫毒性	6
6.2.3 安全药理	6
6.2.4 遗传毒性评价	6
6.2.5 生殖与发育毒性评价	6
6.2.6 其他安全性评价	6
6.3 有效性评价	6
6.4 药代动力学	7
7 临床研究	7
7.1 一般要求	7

7.2 研究设计	7
7.2.1 适应症和受试者选择	7
7.2.2 干预策略	8
7.2.3 对照和设盲	8
7.2.4 研究终点设计	8
7.2.5 随访要求	9
7.2.6 生物样本采集	9
7.3 研究实施	9
7.3.1 风险与安全管理	9
7.3.2 实施过程的要求	10
7.3.3 暂停和终止	10
7.4 研究总结	11
7.5 长期随访	11
8 伦理合规	11
8.1 一般合规要求	11
8.2 特殊要求	11

1 前言

溶瘤微生物治疗新技术作为肿瘤免疫治疗领域的重要分支,其核心机制是利用经基因工程改造或天然的病毒或细菌,选择性靶向裂解肿瘤细胞及组织,同时激发系统性抗肿瘤免疫应答,为恶性实体瘤的治疗提供了创新性策略选择。为规范溶瘤微生物治疗新技术临床研究,促进该技术进步和创新,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》《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。本指引系基于当前溶瘤微生物治疗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溶瘤微生物治疗新技术临床研究,旨在为溶瘤微生物治疗新技术的临床研究备案提供通用性技术指导,涵盖受试物制备和质量控制、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、规范地开展相关临床研究工作,保障临床研究的科学性、伦理合规性及受试者的权益,推动该技术的进步与创新。

本指引所指的溶瘤微生物治疗新技术是利用天然或经基因修饰改造的溶瘤病毒或细菌,选择性感染并杀伤特定肿瘤细胞,同时通过激活 T 细胞等免疫细胞形成持续抗肿瘤效应,用于肿瘤治疗的一种新技术。

3 总体考虑

开展溶瘤微生物治疗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,经严格的受试物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。

涉及溶瘤微生物受试物制备的相关操作应严格遵守《中华人民共和国生物安全法》《病原微生物实验室生物安全管理条例》等法律法规。不得将《人间传染的病原微生物目录》中第一类及第二类病原微生物用于溶瘤微生物技术的临床研究。拟开展第三类或第四类病原微生物相关操作的,应在符合相应生物安全等级的生物安全实验室开展相关非临床研究。应建立受试物制备工艺与质量控制策略,明确关键质量标准、关键工艺参数、放行标准以及储存和运输条件,确保受试物质量稳定、可控且全流程可追溯。用于非临床研究的受试物,其制备工艺和质量标准应与临床研究用受试物一致,制备规模应能够支撑相关研究的开展。

非临床研究应明确与安全性和有效性相关的关键监测指标,开展必要的体内外研究,并进行系统性获益-风险评估,为临床研究的起始剂量选择、给药途径、给药频次、安全性监测要点及风险控制措施提供科学依据。

临床研究应结合溶瘤微生物受试物的特点及非临床研究结果，设计科学、严谨的研究方案，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，并重点关注安全性监测与风险控制措施的可执行性。研究全过程应明确受试物的接收、储存、干预、样本采集、不良事件监测、应急处置及随访管理等操作流程和责任分工，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，确保拟开展临床研究的溶瘤微生物治疗新技术已经非临床研究证明安全、有效。

4.2 临床研究机构

实施溶瘤微生物治疗新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) 有符合要求的临床研究学术委员会和伦理委员会。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) 有与拟开展临床研究相应的溶瘤微生物治疗新技术相关场地（病房、内镜中心和符合相应生物防护等级的生物安全实验室等）、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) 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；建立并明确临床研究项目管理、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体系；具有临床研究审计体系，应包括具备资质的内审人员和内审、外审制度；建立溶瘤微生物治疗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，由机构主要负责人正式授权，主要基于发起机构提供的质量资料及临床研究机构对受试物接收、储存环节的复检和评估结果作出放行的决定。
- (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与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条件外，原则上应为相关疾病领域国家医学中心、国家临床医学研究中心、国家重点实验室、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溶瘤微生物治疗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，具备拟开展溶瘤微生物治疗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。

参与溶瘤微生物治疗新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。对于特殊操作，如涉及通过复杂影像技术引导下瘤内注射、肝动脉灌注、经Ommaya囊给药等特殊给药技术，必须明确操作医生的专业资质与相关经验。研究团队包含具有溶瘤微生物治疗新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人员、数据管理人员、项目管理与质量管理人员，满足研究项目方法学支持、风险管理与质量控制需要。

5 受试物制备与质量控制

5.1 场所、设施设备和人员要求

溶瘤微生物受试物的制备活动应严格遵循《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice, GMP）的相关要求。制备机构应具备相应的制备场所、设施设备及专业技术人员，确保制备工艺路线明确、工艺过程稳定，并建立完善的质量管理体系，实现受试物质量全程可控。

5.2 原辅材料要求

制备过程中所使用的原辅材料应符合现行版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）的相关规定，并达到药用级别。使用非药用辅料时，应制定科学合理的质量控制标准以确保安全。

5.3 受试物制备

5.3.1 溶瘤病毒的制备

溶瘤病毒的制备应参考相应技术规范和质量标准，结合病毒的生物学特性、培养方式和工艺特点，建立相应溶瘤病毒的制备工艺规程。

（1）细胞建库

为确保受试物质量的一致性及稳定性，应至少建立主细胞库和工作细胞库，实施细胞库管理。细胞库的建立与检定应严格遵循《中国药典》及ICH Q5等相关技术要求。主细胞库应委托经中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可的第三方检测机构进行检定，并出具检定合格报告。

（2）病毒种子批建库

制备用病毒应实施种子批系统进行管理。应严格遵循《中国药典》及ICH Q5等相关技术要求，至少建立原始种子（批）、主种子批和工作种子批，并对主种子批和工作种子批进

行检定。主种子批应委托经 CNAS 认可的第三方检测机构进行检定，并出具检定合格报告。

(3) 制备工艺

应明确溶瘤病毒的制备工艺流程及关键工艺参数，包括细胞的培养与扩增、病毒感染、收获、纯化、受试物配制及分装等关键环节。同时，应系统评估关键工艺参数对受试物质量的影响。

5.3.2 溶瘤细菌的制备

(1) 菌种建库

应至少建立两级（主种子批和工作种子批）的细菌种子批系统。细菌种子批的建立与检定应严格遵循《中国药典》及 ICH Q5 等相关技术要求。主种子批应委托经 CNAS 认可的第三方检测机构进行检定，并出具检定合格报告。

(2) 制备工艺

应明确溶瘤细菌的制备工艺流程及关键工艺参数，包括溶瘤细菌发酵培养（温度、pH、溶氧、诱导条件等）、收获、纯化、受试物配制及分装等关键环节。同时，应系统评估关键工艺参数对受试物质量的影响。

5.4 受试物质量控制

溶瘤微生物的质量标准应遵循现行版《中国药典》的相关规定，并参考已上市同类技术的产品质量标准制定。质量标准中涉及的分析方法应符合《中国药典》要求，对于未被现行《中国药典》收载的分析方法，应参考已上市同类技术的产品或相关文献进行方法学开发与验证。受试物应严格按照制定的质量标准进行检定，检定合格后方可用于后续研究。

5.4.1 效价与杂质测定

溶瘤病毒采用感染性滴度作为主要效价指标，并根据不同病毒类型及特性制定相应的感染性滴度的质控范围。

活菌数量是溶瘤细菌效价评价的基本指标，应采用菌落形成单位法进行定量，并根据不同细菌类型及特性制定相应的质控范围。

此外，还应开展宿主细胞 DNA、宿主细胞蛋白、内毒素、残留培养基成分等杂质检测，确保受试物纯度符合质量标准要求。

5.4.2 外源因子检查

应开展外源因子（包括细菌、真菌、支原体、病毒等）检查，确定受试物无外源因子污染。

5.4.3 重组风险控制

对于缺陷型或可控复制型溶瘤病毒，应关注返祖突变、同源重组风险，评估病毒长期遗传稳定性，设定相关风险控制限值。

对于溶瘤细菌，应确保溶瘤细菌未获得意外的抗生素抗性，评估其环境播散风险及水平基因转移的风险。

5.4.4 重组外源基因完整性及活性检测

对于基因修饰的溶瘤微生物，应开展重组外源基因的完整性和活性检测，确认其插入序列的正确性、整合的稳定性以及生物学活性。

5.4.5 稳定性研究

应开展全面的稳定性研究，包括长期稳定性、加速稳定性、运输模拟稳定性、冻融循环稳定性及光照稳定性等测试，以明确受试物的储存条件、有效期及运输要求。稳定性研究数据应能证明受试物在非临床研究期间的质量一致性。在启动临床研究前，应至少提供 2 个月的稳定性研究数据。稳定性考察的关键质量指标（如病毒感染性滴度、细菌活菌数量等）均应符合既定的质量标准，并排除受试物被污染的可能性。

6 非临床研究

6.1 一般要求

非临床研究应在严格质量管理下开展，确保设计科学、记录翔实、数据真实可追溯。非临床安全性评价应在经过药物非临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practice, GLP）认证的机构进行。非临床研究应明确受试物的基本特征，包括来源、构建策略、基因改造位点、生物学特性及质量标准等。

动物模型的选择应模拟治疗疾病的临床表现与完整病程，并能够有效提供受试物的安全性与有效性相关信息，详细说明该模型适配目标适应症的依据及合理性并考虑以下因素：溶瘤微生物能否在所选动物体内实现感染/定植及复制/增殖；临床拟用给药途径的可行性；基因表达产物在动物体内的生物学效应；动物模型与人体免疫应答的相似性。溶瘤细菌优先采用免疫健全动物模型以评估免疫相关毒性。当所选动物模型的正常组织中病毒复制水平较低或难以检测时，应通过多维度证据综合评估受试物的暴露与感染情况，包括注射部位病理学检查、体液或组织中核酸/抗原检测、血清学反应及基因表达产物分析等。当缺乏对受试物具有明确感染/定植及复制/增殖的动物模型，可采用替代模型（如体外类器官模型或人源化小鼠模型等）开展研究，并提供充分的科学论证。通过证据组合实现对受试物生物学行为的风险识别。

6.2 安全性评价

6.2.1 一般毒理学

一般毒理学评价旨在评价溶瘤微生物的全身毒性、局部毒性、急性及长期毒性，并设置恢复期观察以评估毒性反应的可逆性。对于基于同一病毒骨架、插入不同外源基因的溶瘤病毒，在对关键要素（如制备工艺、给药途径、剂量范围、组织嗜性、体内存续/复制能力及免疫激活强度等）完成充分论证的前提下，可免除病毒骨架相关的毒理学评价，但应开展基因表达产物的相关毒理学研究。如上述要素发生显著变化，则需开展针对性的桥接研究。

6.2.2 免疫原性与免疫毒性

应全面评估溶瘤微生物的潜在免疫毒性，重点考察细胞因子释放综合征、自身免疫反应及免疫细胞异常活化等风险，并分析其发生机制与剂量-反应关系。应基于受试物的生物学特性及风险评估结果，制定差异化的免疫原性评价策略。对于基因修饰溶瘤微生物，鉴于其外源蛋白可能存在结构变异或产生非预期多肽，应重点评价其免疫原性，系统分析中和抗体的产生规律及其对受试物生物学活性的影响。

6.2.3 安全药理

结合溶瘤微生物的生物分布特征及作用机制，评估其对神经系统、心血管系统及呼吸系统等的潜在影响；如风险评估提示对上述系统存在明确或潜在不良反应风险的，应进一步开展针对性安全药理学研究。

6.2.4 遗传毒性评价

遗传毒性评价原则上不作为溶瘤微生物非临床阶段的必需研究内容，可在进入确证性临床研究后按照以下要求开展：对于溶瘤病毒，应评估其潜在的基因组整合风险。对于溶瘤细菌，应评估其发生水平基因转移的风险，重点关注抗生素抗性基因或外源治疗基因向其他微生物转移的可能性。

6.2.5 生殖与发育毒性评价

生殖与发育毒性评价原则上不作为溶瘤微生物非临床阶段的必需研究内容，可在进入确证性临床研究后按照以下要求开展：根据溶瘤微生物的生物学特性、作用机制、临床适应症、拟用人群、一般毒理学结果及生物分布特征，评估潜在的生殖与发育毒性风险，重点关注其对胚胎-胎儿发育的潜在影响。

6.2.6 其他安全性评价

应基于溶瘤微生物的生物学特性，采取差异化的非临床安全性评价策略。必要时，应开展致癌性、药物依赖性及环境安全性等相关研究。同时，应建立针对性的紧急干预方案，并对干预方案的有效性进行系统评价。

6.3 有效性评价

非临床有效性评价应基于溶瘤微生物的作用机制，构建科学、适宜的体内外评价体系。体外研究应重点验证受试物对肿瘤细胞的选择性杀伤能力及外源基因表达产物的生物学活性。体内研究应采用与临床适应症高度相关的动物模型，确保模型能够模拟目标疾病的病理生理特征，并为受试物的体内复制、靶向分布及功能发挥提供适宜的微环境。通过综合评估抑瘤率、生存获益、肿瘤微环境重塑及系统性免疫应答等关键指标，全方位评价其直接溶瘤、免疫激活等抗肿瘤能力。

6.4 药代动力学

溶瘤微生物的药代动力学研究应基于受试物的生物学特性、给药途径及临床拟用人群特征，系统评估其体内分布、增殖特性、排泄规律及环境释放风险。研究所用检测方法应经过严格的方法学验证，明确灵敏度、特异性、检出限及定量限，以确保数据的准确性与可靠性。评价内容应涵盖受试物在给药部位、靶组织、主要脏器及潜在安全性风险器官的分布情况，并重点阐明其在体内的复制能力和存活特征，包括达峰时间、持续时间及清除趋势。对于携带外源基因的受试物，还应同步监测其表达产物的体内表达和持续时间。对于腔内或局部给药的受试物，还应关注局部屏障受损可能导致的系统性扩散风险。

7 临床研究

7.1 一般要求

溶瘤微生物治疗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合理选择适宜的研究类型、干预策略及样本量。探索性研究可采用灵活的研究设计，实现对溶瘤微生物治疗新技术安全性与有效性初步的识别。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的发展中心的沟通。

7.2 研究设计

7.2.1 适应症和受试者选择

溶瘤微生物技术主要用于实体瘤治疗，临床研究受试者及适应症选择应基于受试物的作用机制、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。优先选择在非临床研究中已证实对该类肿瘤具有良好感染/定植能力、复制活性及明确抗肿瘤效应的肿瘤类型作为目标适应症。原则上，应优

先选择现有治疗手段有限或无效的适应症。在不同类型的临床研究中，应根据已获得的研究证据动态评估受试者的获益-风险预期，从而合理选择受试人群。

在探索性临床研究中，应依据明确的作用机制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。确证性研究中，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治疗场景保持一致。

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，并建立严密的长期随访机制，重点关注生长发育、神经认知功能及生殖发育等方面的潜在远期影响。

7.2.2 干预策略

探索性临床研究应采用剂量递增设计，依据非临床研究结果设定起始剂量、最大给药剂量及剂量递增策略。确证性临床研究则需综合考量安全性、初步有效性及现有证据，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。

临床研究中，应依据病毒/细菌的生物学特性、拟治疗病灶的位置和负荷、患者的基础状况等因素，选择合适的给药途径，并明确相关安全监测要点，确保给药方式符合临床使用特点和研究目的。瘤内注射作为目前较常应用的给药途径，其总体原则是确保微生物能够直接且充分接触肿瘤组织，同时降低穿刺过程中的泄漏风险与操作性损伤。对于深部或难以触及的病灶，可根据临床需要采用超声、CT 或超声内镜等影像学手段辅助定位，以提高注射的准确性和安全性。

静脉及体腔内给药作为溶瘤微生物治疗的持续探索方向，可用于分布广泛、难以局部穿刺或具有体腔积液特征的肿瘤类型。与瘤内注射相比，经静脉或体腔给药需重点关注微生物在体内的分布、清除及潜在的全身播散风险，同时需确保病毒/细菌能够有效抵达并感染目标肿瘤细胞。干预策略应综合考虑剂量、频次、给药环境及宿主免疫状态等因素。

7.2.3 对照和设盲

溶瘤微生物治疗新技术应结合溶瘤微生物技术的生物学特性、给药方式及临床应用场景，合理选择对照形式和研究方法。鉴于多数溶瘤微生物以瘤内注射或其他操作性较强的方式给药，研究实施过程中通常难以有效设置盲法，且强行设盲可能影响操作规范性和受试者安全，因此一般不要求设置盲法。在对照方式选择上，可根据疾病特点、临床需求及既往研究情况，灵活采用合理的比较方式。

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，应重点关注安全性指标，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。

在安全性方面，建议采用最新版本的 CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）标准进行安全性评价。同时需重点关注溶瘤微生物暴露后可能诱发的急性免疫激活反应。在有效性方面，可采用分层终点策略对溶瘤微生物的抗肿瘤活性进行初步评价。在探索性临床研究中，可结合研究目标与适应症特点，综合选择反映肿瘤负荷变化及疾病控制状态的终点指标，并重点关注注射病灶与非注射病灶的不同反应特征。同时，应纳入与疾病进展、生存结局及长期获益相关的终点，并结合外周血和/或肿瘤组织中免疫学、药效学等生物标志物的动态变化进行综合分析。在确证性临床研究中，可将生存终点或其他体现实质性临床获益的指标作为主要研究终点，具体选择应基于前期研究结果与临床实践，经充分论证后确定。

7.2.5 随访要求

研究方案应制定严谨且详尽的随访计划，以确保临床研究数据的完整性、可靠性与可追溯性。随访应贯穿临床研究全过程，并根据溶瘤微生物的生物学特性及治疗特点，在研究结束后设置必要的长期随访，以系统评估治疗的安全性、疗效的持久性及患者的远期生存结局。随访计划应明确具体的方式（如门诊、电话等）、频率及核心评估指标，内容至少涵盖生存状态、疾病进展、不良事件及后续抗肿瘤治疗情况。此外，研究机构应建立受试者失访处理预案，确保随访数据真实、准确、完整，并依法妥善保存相关记录。

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，应严格遵守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，同时，针对溶瘤微生物治疗新技术特有风险制定相应的管理策略，包括微生物清除手段、复制抑制策略及必要时的紧急干预方案，以确保在出现严重不良反应或不可控扩散

风险时，能够及时终止治疗并降低潜在危害。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。

溶瘤微生物具有生物活性及一定复制能力，其临床研究存在诸多潜在不确定性。相关风险涉及微生物的来源、构建与改造方式、制备与质量控制流程，以及其在体内分布、复制和清除等因素。尽管非临床研究已对其肿瘤靶向性和安全性进行了一定评估，但仍可能存在微生物在非靶组织中存活或复制的风险，进而引发局部或全身炎症反应、发热、寒战、菌血症或病毒血症，严重时甚至可导致败血症或感染性休克。不同给药途径（如瘤内注射、静脉给药或腔内给药）可能伴随相应的操作相关风险，包括出血、疼痛、组织损伤或受试物外渗。此外，溶瘤微生物还可能诱导机体产生异常免疫反应或过度炎症反应，从而影响治疗的安全性与疗效。研究方案应针对上述风险制定相应的预防、监测和处置措施，并形成可操作的风险管理方案。

7.3.2 实施过程的要求

为确保溶瘤微生物受试物的安全性、有效性及质量可控性，必须严格执行放行检测，建立全过程追溯体系，明确放行标准。受试物一般会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，对运输至机构的受试物进行复检与评估，复检不合格的受试物不得用于受试者。复检记录及相关质量文件应妥善保存，确保可追溯。

临床研究实施中应重点关注溶瘤微生物在制备、保存、运输、给药及相关器械处置等操作环节可能带来的生物安全风险。研究机构应依据溶瘤微生物的类别、生物学特性及风险等级，合理配置操作环境和防护条件，规范操作流程，防止在穿刺、注射及器械处理过程中发生微生物泄漏、气溶胶暴露或环境污染。给药操作中应采取必要的密闭、防溅和消毒措施，加强对针道、注射器及一次性耗材的管理，确保使用后按照生物安全要求规范处置，并对操作区域建立明确的清洁、消毒及废弃物管理流程。研究机构还应建立针对操作相关异常情况的应对机制，一旦发生疑似泄漏、暴露或操作偏差，应及时启动生物安全处置程序，采取隔离、消毒及风险评估等措施，并对相关情况进行记录与评估，同时通过持续的人员培训、流程审查和质量管埋，降低溶瘤微生物在操作过程中的潜在风险，保障研究实施的安全性与规范性。

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，严格按照经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

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 个工作日内通过国家医学研究登记信息备案系统提交有关情况，同时告知临床研究发起机构：（1）发现溶瘤微生物技术的安全性、有效性存在重大问题；（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。

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，重点包括研究设计执行情况、受试者入组与脱落情况、安全性与有效性主要结果、重大不良事件及其处理情况等内容。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，为后续研究设计优化及临床应用提供依据。

7.5 长期随访

目前对溶瘤微生物治疗的长期安全性、潜在潜伏感染及远期影响仍缺乏充分临床证据，其长期风险尚不明确。为持续评估溶瘤微生物治疗的远期安全性及生存结局，建议对完成方案规定研究周期的受试者，在完成末次研究访视后开展长期随访；对提前退出研究的受试者，应根据方案和伦理要求进行必要的安全性随访。对随访过程中出现的重大不良事件或死亡情况，应进行必要的记录，并结合既往研究资料综合分析其可能原因。随访期限可根据研究设计及伦理批准方案执行，一般建议随访不少于 3 个月或直至死亡。随访资料应真实、完整、可追溯，研究机构应建立规范的随访记录与管理制度，确保相关信息依法依规保存。

8 伦理合规

8.1 一般合规要求

按照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《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）》等政策文件规定，开展研究立项伦理审查。对已批准的研究定期开展跟踪审查，加强对严重不良事件的审查和评估。

8.2 特殊要求

委员会的成员组成：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，应尽可能包括微生物学、感染学、肿瘤学等相关领域，以保障委员会具备跨学科的综合伦理审查能力。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，应邀请独立顾问（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。

特殊风险收益评估：溶瘤微生物治疗技术属于具有生物活性及一定复制能力的创新治疗方式，其临床研究具有明显的试验性质及潜在不确定性。除已识别的非靶组织暴露、异常复制、炎症反应、感染风险、给药操作相关风险及异常免疫反应外，目前对溶瘤微生物治疗的长期安全性、潜在潜伏感染及远期影响仍缺乏充分临床证据，其长期风险尚不明确。受益评估需要从受试者的健康受益和社会获益两个方面进行。