

**噬菌体治疗新技术
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 受试物制备和质量控制	3
5.1 场所、设施设备和人员要求	3
5.2 受试物制备	3
5.2.1 噬菌体获取与表征分析	3
5.2.2 原辅材料要求	3
5.2.3 生产菌株风险评估与控制	3
5.2.4 全基因组测序与分析	4
5.3 受试物质量控制	4
6 非临床研究	5
6.1 一般要求	5
6.2 安全性评价	6
6.2.1 一般毒理学	6
6.2.2 免疫原性和免疫毒性	6
6.2.3 安全药理	6
6.2.4 遗传毒性、生殖毒性与致癌性	7
6.3 有效性评价	7
6.3.1 体外有效性评价	7
6.3.2 体内有效性评价	7
6.4 药代动力学研究	8
7 临床研究	8
7.1 一般要求	8
7.2 研究设计	8
7.2.1 适应症和受试者选择	8
7.2.2 干预策略	9
7.2.3 对照和设盲	9

7.2.4 研究终点设计	9
7.2.5 随访要求	10
7.2.6 生物样本采集	10
7.3 研究实施	10
7.3.1 风险和安全管理	10
7.3.2 实施过程的要求	11
7.3.3 暂停和终止	11
7.4 研究总结	11
7.5 长期随访	12
8 伦理合规	12
8.1 一般要求	12
8.2 特殊要求	12

1 前言

噬菌体治疗新技术是指以噬菌体为活性成分,用于治疗细菌感染性疾病的生物医学新技术。为规范噬菌体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。本指引系基于当前噬菌体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噬菌体治疗新技术临床研究,旨在为噬菌体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、规范地开展临床研究,保障受试者权益。

本指引所指的噬菌体治疗新技术是利用噬菌体杀灭致病细菌,用于治疗感染性疾病的一种新技术。其中,噬菌体可为天然来源、经适应性进化或工程化改造获得;噬菌体制剂既可采用固定配方,也可通过配型个性化选择;给药方式则包括全身静脉给药和针对感染部位的局部给药。

3 总体考虑

开展噬菌体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。

噬菌体受试物制备涉及活病原细菌操作的应在符合相应生物安全等级的实验室进行。用于非临床安全性评价的噬菌体受试物,其制备工艺及质量标准应与临床研究用噬菌体受试物保持一致,制备规模可支持相关研究开展。

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、安全监测要点及风险控制措施提供科学依据。

临床研究应结合噬菌体治疗新技术作用特点及非临床研究结果,设计科学、严谨、可操作的研究方案,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噬菌体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

实施噬菌体治疗新技术临床研究的临床研究机构，应当符合以下条件：

- (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) 有与拟开展噬菌体治疗新技术相适应的场地（包括符合相应生物防护等级的生物安全实验室等）、设备、设施条件、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；建立噬菌体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要求外，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噬菌体治疗新技术临床研究项目负责人。项目负责人应具备执业医师资格和高级职称，具备良好的职业道德、科研信誉和临床技术水平，具备承担噬菌体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。

主要研究人员应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。参与噬菌体治疗新技术临床研究的人员应具备相应的资格、专业知识、经验和能力。研究团队应包含具有噬菌体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 受试物制备和质量控制

5.1 场所、设施设备和人员要求

噬菌体受试物制备应建立清晰的工艺路线,制备场所应与扩增宿主菌的生物安全等级相匹配,并具有相应的生物安全管理条件。主要场所包括:临床微生物实验室(负责诊断、培养目标病原菌);噬菌体实验室(负责噬菌体敏感性检测、效价测定等受试物质量检测)。活病原细菌操作应在符合相应生物安全等级的实验室进行,涉及实验室应当具有符合要求的质量控制体系。

对于拟用于静脉给药及用于手术、严重烧伤、严重创伤局部给药的固定配方噬菌体受试物,应在符合《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)要求的条件下完成制备与质量管理。如发起机构自身不具备 GMP 条件,应委托符合 GMP 相关要求的第三方承担制备工作。

5.2 受试物制备

5.2.1 噬菌体获取与表征分析

针对天然噬菌体,应记录噬菌体的采集环境或样本类型,以及相应的采样时间、地点和关键采样条件,以保证噬菌体来源的可追溯性。同时,应明确用于噬菌体分离、扩增的宿主菌来源与名称,说明其选择依据。在此基础上,应开展必要的基础表征分析,包括但不限于噬斑形态特征(如噬斑大小、透明度、边缘形态及是否出现晕圈等);必要时应提供透射电镜表征结果,描述其主要形态特征(如头部形态与尺寸、尾部形态与尺寸等)。

针对适应性噬菌体或工程化噬菌体,除了需明确其起始噬菌体或底盘噬菌体的上述信息外,还应对适应性进化或工程化改造的技术路线进行说明,包括总体策略、关键步骤与预期目的,并开展必要的表征分析,以确保噬菌体受试物的来源、构建过程和功能特征具有可追溯性和可评价性。

5.2.2 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。使用非药用级别的原辅材料时,应制定科学合理的质量控制标准以确保安全。

5.2.3 生产菌株风险评估与控制

针对野生型生产菌株,应明确其来源与获得途径,并对菌株的种类进行分子鉴定、对基本生物学特性进行表征,细化明确培养和保存条件,确保菌株来源可追溯且培养过程可重复。

同时，应评估其作为噬菌体生产菌株的适用性，包括活细菌数、对目标噬菌体的敏感性以及抗生素敏感性特征。生产菌株应开展全基因组测序与分析，用于识别可能影响噬菌体受试物安全性或质量可控性的遗传特征，如前噬菌体、耐药基因、质粒及其他可移动遗传元件。基于基因组风险分析结果，若发现存在潜在较高风险的遗传因素，应采取合理的风险控制措施，如通过基因敲除等方式予以消除或控制，或通过工艺和质量控制手段确保其在噬菌体受试物中的残留水平符合安全限度要求。

针对基因工程改造的生产菌株，除了需说明其底盘菌株的上述基本情况外，还应明确基因工程改造的目的及技术路线，并对涉及的改造位点、敲除或插入序列进行说明；同时，应结合噬菌体扩增过程，评价基因工程改造对菌株功能和生产稳定性的影响，以支持其安全性和可控性的综合判断。

用于个性化治疗的噬菌体，如无固定的生产菌株，可在特定情况下采用患者来源的目标细菌作为临时生产菌株，但应对其来源、基本特征及潜在风险进行完整记录，并在条件允许时及时筛选和替换为安全性更高、遗传信息明确的宿主菌用于后续噬菌体制备。

5.2.4 全基因组测序与分析

针对天然噬菌体，应开展全基因组测序并进行系统性分析。分析内容应包括：（1）噬菌体基因组信息的基本特征，如完整性、核酸类型、基因组大小及 GC 含量等基本特征；（2）噬菌体分类信息，具体可参照国际病毒分类委员会分类标准给出物种/属划分阈值与证据；（3）基因组中开放式阅读框的注释与编码产物功能分析；（4）重点开展安全性相关的风险基因排查，确认不含溶原性相关基因、毒力因子基因或抗生素抗性相关基因，以降低潜在的生物安全风险。

针对工程化噬菌体或适应性噬菌体，在上述分析基础上，还应进一步明确其工程化改造或适应性进化相关信息。应说明工程化改造位点或适应性突变位点的具体位置及特征，描述插入、缺失或替换序列及其来源；并对工程化改造或适应性进化所引入的功能变化进行评价，说明其对噬菌体裂解活性、宿主特异性、生物学特性或安全性的影响，以支持对其遗传稳定性和使用风险的综合评估。

5.3 受试物质量控制

噬菌体受试物应根据文献资料和研究数据制定适当的质量控制标准，其标签、储存、运输和使用等环节的管理应保证受试物的质量可控和全程可追溯，对于不合格、剩余或过期噬菌体受试物，应及时消杀处理。噬菌体受试物的关键质量控制指标应包括但不限于以下项目：

（1）效价：噬菌体受试物的效价可采用噬斑形成单位（Plaque Forming Unit, PFU）检测方法进行测定，原则上不低于 10^7 PFU/mL 或 10^6 PFU/mg（噬菌体冻干制剂中含水分不得超过 3%）。如受试物效价确无法达到该水平，但通过其它测定方法（如液体培养观测杀菌

曲线)显示出良好的杀菌效果,可制定与测定方法相适应的合理效价标准。

(2) 内毒素: 针对静脉给药及用于手术、严重烧伤、严重创伤的局部给药噬菌体受试物, 每 10^7 PFU 效价的制剂中内毒素含量应不高于 12.5 EU (按成人体重 50 kg、0.5 h 内给药完成、单次给药体积 10 mL、制剂效价 10^7 PFU/mL, 并以 5 EU/kg·h 为内毒素限值折算)。

内毒素检测应采用基于鲎试剂的细菌内毒素检测方法定量革兰氏阴性菌内毒素活性, 以判断受试物中内毒素含量是否符合限度要求。具体检测方法及判定标准应符合《中国药典》中关于细菌内毒素检查法的规定。

(3) 微生物限度: 对于无菌制剂, 除另有规定外, 应采用无菌检查方法对受试物是否存在微生物污染进行检验。无菌检查应在符合要求的无菌环境下进行, 全过程应严格遵循无菌操作原则, 防止外源微生物污染, 且所采取的防污染措施不得影响供试品中微生物的检出能力。具体检测方法、限度要求及判定标准应符合《中国药典》中关于无菌检查法的规定。

对于非无菌制剂, 应对受试物中可能存在的微生物污染情况进行控制性检测, 包括微生物总数测定及特定控制菌的检查, 以评价其微生物负载水平是否处于可接受范围。检测结果应符合非无菌制剂在预期使用条件下的微生物安全要求。具体检测方法、限度要求及判定标准应符合《中国药典》中关于微生物计数法、控制菌检查法和非无菌药品微生物限度标准的规定。

(4) 宿主核酸/蛋白质残留控制: 噬菌体受试物制备过程中可能引入宿主来源核酸与蛋白质等杂质, 针对静脉给药及用于手术、严重烧伤、严重创伤的局部给药的固定配方噬菌体受试物, 应开展宿主来源杂质的去除与限度论证, 确保杂质水平处于可控范围并满足进入人体研究的安全性判断需要。

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噬菌体治疗新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, 并通过内部质控或第三方审核等方式确保数据质量达标。

应明确用于非临床研究的噬菌体受试物的来源、组成、制备方法及质量控制标准, 并保证研究过程中受试物质量的一致性和可追溯性。对于固定配方噬菌体受试物, 应明确各组成噬菌体的种类、比例及相关质量指标; 对于个性化噬菌体受试物, 应明确筛选与制备流程, 并说明其质量控制措施; 对于工程化噬菌体受试物, 还应提供相关遗传改造信息及其稳定性数据。

动物模型的选择, 应模拟治疗疾病的临床表现与完整病程, 并能够有效提供噬菌体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。建议优先

选择在与相关感染研究中已有应用基础且评价指标明确的动物模型，以确保研究结果具有可解释性和可比性。

6.2 安全性评价

6.2.1 一般毒理学

一般毒理学研究主要用于评估固定配方噬菌体受试物在拟定用药条件下是否引起明显的全身不良反应或器官毒性，一般应至少选择一种相关动物开展毒性评价。研究设计应尽可能模拟临床拟给药途径、剂量范围、给药频率和治疗周期，并观察给药后动物的一般状态、生存情况、体重变化、行为表现、血液指标以及主要脏器的病理学改变。

针对经局部给药的固定配方噬菌体受试物，如吸入、创面外用、灌注或局部注射等，应结合拟定给药部位开展局部耐受性评价。研究应关注给药部位是否出现刺激性反应、炎症反应、组织损伤或其他局部不良反应，并评估局部反应与给药剂量、给药频率、受试物组成或杂质水平之间的关系。针对用于手术、严重烧伤或严重创伤等特殊应用场景的固定配方噬菌体受试物，还应结合局部组织屏障受损和系统暴露增加的情况，综合评价局部耐受性及其可能带来的全身安全性风险。

针对拟采用重复给药或存在累积暴露可能的固定配方噬菌体受试物，可结合研究目的开展重复给药毒性评价，以支持临床给药方案设计。

针对工程化噬菌体受试物，在上述一般毒理学研究的基础上，还应结合目标适应症，重点评估可能引入的潜在毒性、异常免疫原性及非特异性杀菌风险，并通过适当的动物实验予以验证。

6.2.2 免疫原性和免疫毒性

针对采用固定配方的噬菌体受试物，应关注机体是否产生抗噬菌体中和抗体，并评估其对疗效持续性、重复给药可行性以及治疗安全性的潜在影响。其中，针对拟经静脉给药及用于手术、严重烧伤、严重创伤的局部给药的噬菌体受试物，还应关注是否诱导异常免疫反应，如细胞因子释放、过度炎症反应、过敏样反应或其他免疫相关不良反应。

针对工程化噬菌体受试物，应进一步评估工程化改造是否改变免疫识别特性或引入新的免疫原性风险。

6.2.3 安全药理

安全药理学研究主要用于评估受试物对机体重要生理系统（如中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统）的潜在不良影响。由于噬菌体的主要作用靶标为细菌，其本身通常不直接作用于人体受体、离子通道或信号通路，因此一般情况下不要求常规开展独立的安全药理学研究。

针对拟经静脉给药及用于手术、严重烧伤、严重创伤的局部给药的固定配方噬菌体受试物，如在非临床研究中观察到可能影响重要生理系统的异常反应，应根据具体风险补充开展针对性的安全药理学评价。

6.2.4 遗传毒性、生殖毒性与致癌性

针对由天然噬菌体或适应性噬菌体组成的噬菌体受试物，由于其不进入人体细胞基因组、不参与宿主基因复制过程，一般不要求开展遗传毒性、生殖毒性或致癌性研究。

6.3 有效性评价

6.3.1 体外有效性评价

体外杀菌评价是噬菌体受试物非临床有效性评价的核心内容，应在可控实验条件下系统验证噬菌体对目标细菌的裂解活性及其稳定性。相关研究应能够反映噬菌体受试物的宿主特异性、裂解效率、作用持续性以及耐受风险，为体内研究设计和临床治疗方案提供依据。

针对固定配方噬菌体受试物，体外杀菌评价应明确各组成噬菌体的宿主谱与杀菌效力，后者可通过固体培养噬斑形成效率（Efficiency of Plating, EOP）或液体培养杀菌曲线进行分析。在必要情况下可延长观察时间，评估细菌耐受趋势。

针对个性化噬菌体受试物，体外杀菌评价应重点围绕患者来源病原菌开展，验证所选噬菌体对目标细菌的杀菌效力，并在必要时评估短期或重复暴露条件下诱导细菌耐受的风险。

针对工程化噬菌体受试物，体外杀菌评价除应包含宿主谱和杀菌效力等基本内容外，还应结合其工程改造设计目的，验证相关功能在体外条件下的实际作用效果，并评估工程化改造是否对噬菌体杀菌效力和宿主特异性产生影响。同时，应对关键改造位点的遗传稳定性进行评估，以支持其后续使用的可控性和一致性。

针对适应性噬菌体受试物，体外杀菌评价应明确适应性进化前后噬菌体的表型差异，如宿主谱和杀菌效力的变化，为其临床应用提供可解释的体外依据。

6.3.2 体内有效性评价

体内疗效评价用于评估噬菌体受试物在复杂生理环境下的抗感染效果或治疗潜力。研究设计应与拟治疗的感染类型、给药方案及临床应用场景相匹配，所建立的动物感染模型应具有可重复性和可评价性。

针对固定配方噬菌体受试物，至少在一种与目标适应症相关的动物感染模型中开展体内疗效评价。对于个性化噬菌体受试物，可在合理论证基础上免除体内疗效评价。

体内疗效评价中，应根据感染部位和疾病特征选择合适的动物模型，例如肺炎、皮肤与软组织感染、腹腔感染、尿路感染、植入材料相关感染、全身感染等。研究应在与拟临床使用方式一致的给药方案下开展，以验证噬菌体受试物在实际应用条件下的治疗效果。

有效性评价指标应综合考虑生存结局、靶器官或感染部位的细菌负荷变化、组织病理学改变以及炎症反应等情况。在适当情况下，还可结合体温、体重及其他生理指标，分析噬菌体受试物对动物模型整体状态的影响。体内疗效评价还应关注剂量与疗效之间的关系，为临床研究剂量探索提供参考。

6.4 药代动力学研究

药代动力学研究主要适用于经静脉给药的固定配方噬菌体受试物。对于个性化噬菌体受试物或非静脉给药的固定配方噬菌体受试物，可在充分论证基础上酌情简化或免除体内动力学研究。鉴于噬菌体受试物在体内的吸收、分布、代谢和排泄行为可能不符合经典药代动力学特征，传统研究方法在特定情形下可能存在局限性。当传统研究方法不适用时，应阐明其局限性，并提出能够有效表征噬菌体体内暴露及行为特征的替代性研究策略。替代性研究可包括但不限于体内分布与清除趋势分析、主要组织或体液中噬菌体的定量检测，并结合递送方式、制剂特性和既往研究数据对系统暴露风险进行的综合评估。此外，分析过程中应重点关注宿主免疫系统介导的清除作用对动力学参数的潜在影响。

7 临床研究

7.1 一般要求

噬菌体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，实现对噬菌体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国家生物技术创新中心沟通。

7.2 研究设计

7.2.1 适应症和受试者选择

噬菌体治疗新技术的临床研究受试者及适应症选择，应基于受试物的作用机制、非临床研究结果或既往临床研究经验，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。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，从而合理选择研究人群。

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。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,重点评估受试物对生长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给药剂量。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。

对于未开展体内非临床研究的个性化噬菌体受试物,需将体外杀菌效果、递送效率、在作用部位的预期生物活性、预期风险和获益作为剂量选择的重要考量。

噬菌体受试物给药途径的选择应与剂型及靶器官部位相匹配,常见途径包括雾化吸入、湿敷、体腔内给药、静脉给药等方式。给药方案的制定应基于受试物药代动力学特征及安全性数据,并结合疾病与受试者特点,明确给药方案。对于个性化噬菌体受试物,可根据同类或相关噬菌体治疗的既往临床研究经验制定给药策略。

7.2.3 对照和设盲

噬菌体治疗新技术临床研究的对照和盲法设置应充分结合受试物的生物学特性、干预方式及临床应用场景。探索性临床研究可根据研究目的和技术特点,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,原则上应设置适当的对照组,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,并在研究方案中说明设盲方式、盲态维持措施及紧急揭盲程序。

针对尚无有效干预措施的、严重威胁生命或严重影响生活质量的细菌感染性疾病,若外部对照数据(通常为历史数据)清晰可靠、受试物杀菌效果突出且安全可控,可采用单臂、开放式设计,通过与外部数据进行对照,开展确证性临床研究。

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。

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，并根据受试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，内容至少涵盖疾病进展、不良事件等。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 风险和安全管理

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，并针对噬菌体治疗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。

噬菌体治疗的临床安全性受噬菌体类型、制备工艺、作用活性、免疫原性等多重因素影响，不良反应的发生时间和严重性也与噬菌体在体内的存活、增殖和分布等特征密切相关。受试者风险需考虑受试者自身风险、噬菌体受试物风险和噬菌体治疗风险，涉及儿童受试者的临床研究，还应特别评估一些在成人临床研究中不常被考虑的风险，如恐惧、疼痛、与父母家庭分离等，并针对潜在风险建立风险控制计划。考虑噬菌体自身免疫原性，递送操作本身的禁忌证和不良反应，目标病原菌和共生菌群同种类情况下噬菌体的特异性，以及噬菌体进入感染灶快速杀菌可能引起赫氏样反应（Jarisch-Herxheimer Reaction）。对于临床研究剩

余的受试物，应及时进行高压灭菌等无害化处理。

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

为确保受试物的安全性、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。受试物运输的条件应与储存条件保持一致，并进行温度监控并保留完整记录。运输条件与存储条件不一致的需提供运输稳定性研究的证据。临床研究机构应根据风险评估选择院内放行检查的项目，根据检测需要设立相应部门或委托具备资质的实验室，对运输至机构内的受试物制剂进行对应项目的复检与评估，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标准操作规程（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及严重不良事件的收集、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。

主要临床研究机构需设立中心临床微生物/噬菌体实验室，负责制定临床研究中统一的细菌学实验室检测要求和标准操作规程，并监督其实施情况。主要临床研究机构需根据具体研究方案在研究过程中或研究结束后接受各参与机构送交的临床分离菌并进行复核鉴定，对全部临床分离菌进行噬菌体敏感性检测及耐受表型测定。

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）发现噬菌体新技术的安全性、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，研究者应立即暂停研究，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，研究者根据临床研究设定的主要终点和次要终点，汇总研究数据，统计分析临床研究的安全性和有效性，总结形成临床研究报告。由临床研究机构向国务院卫生健康部门报告临床研究实施情况、研究结果和临床转化应用建议。

7.5 长期随访

应在完成方案规定的研究周期后对受试者进行长期随访，以评估其远期安全性。随访内容应包括迟发性不良反应，并评估其对远期健康结局的影响。随访期限应基于噬菌体受试物的风险水平、受试者及感染类型和疾病进程等，推荐随访不低于 1 个月或直至死亡。随访方式可包括门诊复诊、电话随访、远程随访系统以及必要的实验室检查。随访资料应真实、完整和可追溯。研究机构应建立规范的随访管理制度，确保相关信息依法依规保存与报告。

8 伦理合规

8.1 一般要求

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

伦理委员会组成：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、感染病学等相关领域，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，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。

特殊风险获益评估：在遵循一般伦理审查要求的基础上，对于开展噬菌体治疗新技术的伦理审查还需要特别关注其作为具有生物活性和一定复制能力的创新抗感染技术所带来的特有风险。伦理审查应重点评估研究的风险-获益比是否合理，包括但不限于生产菌株中未完全识别的遗传元件或免疫原性因素、宿主残留成分（如内毒素、蛋白质或核酸）可能引发的不良反应风险；噬菌体裂解细菌过程中细菌组分快速释放所致的局部或全身炎症反应；机体对噬菌体产生特异性抗体或异常免疫反应对安全性和疗效的影响；以及不同给药途径（如静脉、局部、腔体或吸入给药）可能带来的操作相关风险。在皮肤或黏膜屏障严重破坏（如严重创伤和严重烧伤）等情况下，还应特别关注潜在的入血风险，并审查研究方案中相应的风险控制、监测与应对措施。