

生物医学新技术确证性临床研究技术指导原则

（第 1 版）

2026 年 7 月 15 日

生物医学新技术确证性临床研究技术指导原则

(第1版)

一、概述

(一) 目的和依据

为规范生物医学新技术确证性临床研究方案设计和实施，提高临床研究质量，形成可用于临床转化应用评价的高质量证据，保障受试者的尊严、权益和安全，依据《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》《生物医学新技术临床转化应用审批工作规范》及有关配套文件，结合生物医学新技术的技术特征、风险特征和临床转化应用评价需要，制定本指导原则。

本指导原则主要为临床研究机构、临床研究发起机构、研究者、伦理审查委员会、学术委员会、数据管理和统计分析人员等，在设计、实施、审查和评价生物医学新技术确证性临床研究时提供参考。

(二) 适用范围

本指导原则适用于评价生物医学新技术有效性和安全性的确证性临床研究。对符合《生物医学新技术临床转化应用审批工作规范》第三条规定范围，拟申请临床转化应用的生物医学新技术，应按照本指导原则开展确证性临床研究，以获得支持临床转化应用审批的证据。其他情形可参照执行。本指导原则不替代药品、医疗器械注册管理相关要求。

拟按照药品或医疗器械路径研发、注册和上市的，应当依照药品、医疗器械相关法律法规和技术指导原则开展研究。

本指导原则涵盖临床研究设计、实施、评价、数据质量和风险管理的一般技术考虑，各类别生物医学新技术可结合技术机制、作用部位、操作方式、风险等级、目标疾病特点和前期研究基础参照适用。

有关临床研究的共性规定与要求，还应符合国家有关伦理审查、医疗质量安全、个人信息保护、数据安全、遗传资源管理和临床研究质量管理等规定，并可参照国内外相关技术指导原则。

（三）确证性临床研究的定位和含义

本指导原则所称确证性临床研究，指在已有科学依据、技术质量控制资料和必要的非临床证据、探索性临床研究等前期研究的基础上，系统评价生物医学新技术安全性、有效性、适用范围、操作规范、技术可重复性、质量可控性和受益风险比的临床研究。

本指导原则中所称“前期研究基础”，旨在说明开展确证性临床研究前应具备与技术风险和研究目的相适应的科学证据和安全性基础，并不意味着对所有生物医学新技术设置统一研发分期，也不要求每项技术确证性临床研究前必须完成探索性临床研究。临床研究发起机构应根据技术特点、疾病严重程度以及证据和伦理正当性，具体论证进入确证性临床研究的科学性和合理性。

确证性临床研究的目标是通过科学设计和规范实施，使研究结论能够回答该技术是否具有临床价值，是否具备可接受的受益风险比，以及是否能够为临床转化应用提供支持性证据。

二、基本原则

（一）受试者权益优先

受试者的尊严、权益和安全是临床研究的首要考虑因素。研究的科学价值和社会价值不得超越对受试者人身安全、健康利益和人格尊严的保护。对于儿童、认知障碍患者、终末期患者、孕产妇等弱势人群，或人胚、胎儿的研究，应具备充分的科学与伦理依据，并制定与研究风险等级相匹配的额外保护措施。

（二）临床价值和医疗健康需求导向

确证性临床研究应以受试者实际受益为导向，重点评价技术能否改善患者生存、功能、症状、生活质量、延缓疾病进展或其他对患者具有明确意义的临床结局。对于罕见病、严重危及生命或尚无有效治疗手段的疾病，应充分说明疾病负担、现有治疗局限、预期医疗健康价值和开展研究的必要性。

（三）受益与风险相称

研究设计和实施应确保预期受益与潜在风险相称，并纳入质量源于设计的理念。研究方案应充分识别技术相关、操作相关、长期或迟发风险，以及可能涉及的公共卫生、生物

安全和子代风险，并制定相应的质量控制措施，以及风险防控和处置措施。

（四）科学审慎和风险可控

生物医学新技术作用于人体细胞、分子水平，具有长期、复杂、不可逆或难以预测的风险。确证性临床研究应在充分科学依据和必要前期证据基础上开展，采用与风险等级相适应的入排标准、剂量或操作递进策略、安全监测、暂停/中止标准和长期随访计划。

（五）设计严谨和证据可解释

确证性临床研究应预先明确研究假设、主要终点、对照策略、统计分析计划和偏倚控制措施。临床研究应优先采用随机、对照、盲法或评价者盲法设计。对于罕见病等样本量极其有限的情况或者无法使用盲法开展临床研究的，可以采用替代设计；使用替代设计时，要关注科学合理性、伦理正当性和偏倚控制等。

（六）实施规范和多中心可重复

拟申请临床转化应用的生物医学新技术，应规范开展临床研究，获得安全性、有效性数据，并证明符合条件的医疗机构和卫生专业技术人员能够独立实施。多中心研究不应仅用于扩大样本量，还应评价技术操作、质量控制和风险管理在不同中心的可重复性。

对于患病人数极少的罕见病，临床研究发起机构经与专业机构充分沟通，可以根据实际情况在单中心完成确证性临床研究。

（七）数据和文件真实、完整、可追溯

确证性临床研究应建立覆盖研究设计、伦理审查、知情同意、源数据记录、研究数据采集、数据治理、数据管理、统计分析、研究报告和转化应用证据包形成全过程的质量管理体系。研究记录、原始材料、重要研究文件和分析结果应真实、准确、完整、及时、可追溯，并能够支持学术审查、伦理审查、现场核查、技术和伦理评估、临床转化应用审批评价。

（八）利益相关方管理和利益冲突回避

临床研究机构及其研究者、临床研究发起机构及相关方，应当在研究开展前充分识别并申明可能影响研究客观性的经济利益或其他相关利益，并采取回避、信息披露等措施有效管理利益冲突。

三、一般考虑

（一）技术属性和管理路径确认

临床研究发起机构在开展确证性临床研究前，应对拟研究技术的类别、属性和适用路径进行确认。应依据生物医学新技术与药品、医疗器械界定指导原则和临床研究备案指导清单，结合技术机制、作用层次、产品或操作属性、应用场景以及是否符合医疗器械定义等，预先判断其是否属于生物医学新技术临床研究备案和临床转化应用管理范围。

对于拟将确证性临床研究结果用于生物医学新技术临床转化应用审批的项目，临床研究发起机构应在启动确证性

临床研究前开展充分论证，评估该生物学新技术是否具备进行临床转化应用的必要性、合理性和合规性。

（二）疾病特征和医疗健康需求

确证性临床研究方案应系统阐述目标疾病的流行病学特征、临床特征、诊断标准、现有治疗及其局限、预后、疾病负担和尚未被满足的医疗健康需求。

拟开展确证性临床研究的目标疾病属于罕见病的，应说明其罕见病属性依据。可参考国家已发布的罕见病目录、我国罕见病定义相关研究、国内外权威罕见病数据库和目标疾病流行病学资料。同时，应尽可能利用自然史研究、患者登记系统、真实世界数据、文献资料、专家共识或前期临床研究，阐述疾病进展规律、临床结局事件发生率和患者重要受益。

（三）前期研究基础

开展确证性临床研究前，应具备能够支持进入该阶段的前期基础，包括但不限于：机制原理和作用靶点证据，必要的非临床安全性和有效性研究，技术制备、质控和放行标准，探索性临床研究结果，剂量或操作方案探索依据，主要安全风险识别结果和风险控制措施。对基因治疗、细胞治疗、组织工程等具有长期、复杂或不可逆影响的新技术，还应特别关注细胞、基因编辑系统、载体、递送方式、靶向性、脱靶风险、免疫反应、潜在肿瘤发生风险、生殖和子代风险等方面的证据。

对于罕见病、个性化程度高或样本量有限等情形，还可以结合目标疾病自然史、已有诊疗技术、体内外研究数据和新技术作用机制，说明前期研究基础能否支持进入确证性临床研究。

（四）技术成熟度和质量可控性

确证性临床研究应建立在技术质量可控的基础上。对于涉及制备、加工、扩增、基因递送、细胞回输、组织工程构建或复杂操作流程的新技术，研究方案应说明新技术的关键质量属性、制备一致性、放行标准、储运条件、失效或偏差处理、批间或个体间差异控制，以及相关质量资料与临床实施方案之间的衔接。

（五）多学科协作和组织保障

高风险或复杂生物医学新技术确证性临床研究应建立多学科协作机制。根据技术和疾病特点，除应有相关多学科及亚专科参与，还应包括遗传咨询、伦理、数据管理和统计等人员，明确研究实施、风险处置、质量管理和信息沟通职责。

四、受试者保护

受试者保护是确证性临床研究的基本前提。本章仅提出与本指导原则相适应的原则性技术要求，具体伦理审查、知情同意和受试者保护程序应符合国家有关伦理审查和临床研究管理规定。

（一）伦理审查

生物医学新技术确证性临床研究应在获得伦理审查委员会审查批准后实施。研究方案及其修订、知情同意材料、受试者招募材料、风险管理计划、损害救治与补偿安排、个人信息和生物样本处理方式等，应接受伦理审查。研究实施过程中应当按伦理审查制度要求及时报告研究情况，接受伦理审查委员会及时审查、跟踪审查，落实审查意见。

（二）知情同意

本项目授权的研究医生应以通俗易懂的方式向受试者或其监护人充分说明研究目的、研究技术、可能受益、潜在风险和不便、替代治疗选择、无条件退出权利、损害救治和补偿、个人信息和生物样本使用、研究结束后安排等信息，并给予充分理解和提问时间，在确保受试者自愿的基础上获取知情同意。

对于儿童、认知障碍患者等不能独立作出完整知情同意的受试者，应依法取得监护人或法定代理人的同意，并在其理解能力范围内尊重本人意愿。对于长期随访、再次给药、样本后续使用、数据共享、儿童成长后再同意以及危及生命的紧急情形下的知情同意安排，应根据研究特点、法律法规和伦理审查意见作出预先规定。对于可能影响受试者继续参与的新信息，应根据研究特点和伦理审查意见采取持续告知或再次同意等措施。

（三）特殊或弱势人群保护

纳入儿童、孕产妇、认知障碍患者、终末期患者、罕见病患者等特定群体或涉及人胚、胎儿时，应具有充分科学依据和伦理正当性。研究方案应说明为何该人群适合或必须纳入研究，以及如何降低额外风险、避免不当影响和保障其自由退出且不受任何不利对待的权利。

对于儿童患者，若目标疾病主要发生于儿童、成年后已不可逆进展或无成人研究可能性，可在充分论证直接受益可能性和风险控制措施的基础上纳入。研究方案应关注儿童生长发育、神经系统、免疫系统、生殖系统和骨骼肌肉系统等长期影响，并根据其认知能力变化适时更新沟通和再次获取知情同意安排。

研究方案应根据技术风险明确妊娠排除、妊娠检测、生育咨询、避孕要求和意外妊娠处理安排。

（四）损害救治、补偿和个人信息保护

研究方案应明确与研究相关损害的救治、补偿、赔偿和保险安排，并在知情同意书中告知参与者，确保受试者发生与研究相关损害时能够及时获得必要医学处理。涉及个人信息、遗传信息、生物样本和影像数据的，应遵循最小必要、授权使用、去标识化或匿名化、权限控制和安全传输等原则。

（五）患者参与

鼓励在研究立题、终点选择、知情同意材料、随访安排、结果解释和受益风险评估中纳入患者、家属或患者组织意

见。对于罕见病和儿童疾病，患者体验、照护者负担、功能改善和生活质量变化可作为重要支持性证据。

五、确证性临床研究设计要点

确证性临床研究的设计应根据疾病特点、技术发挥作用的机制、预期效应大小、终点可测量性、样本可及性、伦理正当性和实施可行性综合确定。一般情况下，随机、对照、盲法或评价者盲法设计是评价安全性和有效性的优先选择，当需要采用其他替代设计时，应预先说明无法采用随机和/或盲法对照设计的理由，并明确对照来源、入组可比性、时间零点定义、合并治疗和救援治疗、缺失数据处理、敏感性分析和偏倚控制措施。

研究设计应考虑的重要因素包括但不限于研究人群、干预措施实施方案、对照设置、有效性评价指标和标准、安全性评价、减少偏倚的方法、统计学考虑等并符合伦理要求。

罕见病相关确证性临床研究高度依赖对疾病自然史的充分认识。自然史研究或患者登记资料可用于确定目标人群、疾病阶段、终点事件发生率、临床意义阈值、样本量估算、外部对照构建和长期随访计划。

（一）研究目标和目标适用人群

研究目标应与拟申请临床转化应用的适用范围一致。入选标准应基于明确的诊断标准、疾病分型、严重程度、病程阶段、既往治疗情况、可测量基线状态和预期受益-风险特征确定。

受试人群选择应以研究科学目标和受益-风险评估为基础。生物医学新技术确证性临床研究通常应直接纳入适应症患者。对于现有治疗手段无效、疗效不佳或无可选择治疗方法的患者，应制定充分筛查和评估程序，确认其符合入排标准并可能从研究中受益。

若受试者入组时正在接受针对目标疾病或合并疾病的治疗，且研究期间需暂停、替代或调整既有治疗，研究方案应评估由此导致病情进展或安全风险增加的可能性，将其纳入受试者入选标准的考量，并预设救援治疗和统计处理策略。

受试者的数量（样本量）通常取决于研究的主要目的，还有相应科学合理的研究假设参数。如果需考虑其他因素而调整样本量，依据应明确且合理。

（二）对照设置

对照设置应能够支持对所研究技术的临床效果和风险的解释，并充分考虑受试者的获益，且符合伦理。可采用安慰剂对照、阳性治疗对照、标准治疗对照、等待或延迟治疗对照、自体或同器官自身对照或外部对照（历史对照、自然史对照或真实世界）。

使用外部对照时，应重点论证外部对照人群与研究人群在诊断标准、疾病阶段、基线严重程度、既往和合并治疗、终点定义、随访周期、结局测量方法和数据质量方面的可比性。外部对照数据来源、选择规则、变量定义和分析方法应在研究方案或统计分析计划中预先规定。

（三）随机化、盲法和偏倚控制

具备条件的研究应采用随机化方法分配受试者，并可根据疾病分期、严重程度、研究中心、关键生物标志物、既往治疗等因素进行分层随机。难以实施受试者和研究者盲法时，应尽可能采用终点评价者盲法、独立终点判定委员会、中心实验室检测等措施降低信息偏倚。

研究方案需识别并控制各类偏倚。对于真实世界外部对照或目标试验模拟，应明确入选标准、治疗策略、分配时间零点、随访起点、结局定义、因果对比和分析方法。自然史数据用于外部对照时，应尽可能采用与拟开展研究相同或可转换的诊断标准、终点定义、测量工具和随访周期，并对数据完整性、代表性、时间零点、缺失数据和潜在偏倚进行评价。

（四）技术实施方案

技术实施方案应详细描述技术组成、制备或操作流程、质量控制、放行标准、技术实施路径、剂量或操作强度、预处理和伴随治疗、失败或部分实施的处理、应急处置和终止规则。

对于需要开展复杂的侵入性操作的新技术，应明确操作者资质、培训要求、操作环境、关键步骤、影像或设备引导、围操作期处理、操作并发症监测和记录要求。即使操作未成功，也应纳入安全性监测和研究记录。

（五）有效性评价指标与标准

有效性评价的主要指标应优先选择能够直接反映疗效的临床终点，如生存、功能、生活质量等。临床终点应与疾病机制、自然史、患者需求和技术作用机制相匹配。

对于进展缓慢疾病，若临床终点观察周期过长或评价所需的样本量过大，可采用经充分论证的替代终点（包括但不限于生物标志物、复合终点、分层终点或个体内变化终点等）。采用替代终点时，应说明其与临床受益之间的生物学合理性、流行病学关联和既有证据。

应在研究设计时明确有效性的标准，应充分考虑安慰剂效应、疾病自然进程、合并治疗等对终点指标影响。

对于不同类别生物医学新技术，有效性评价指标应与技术作用机制、目标疾病自然史、既有治疗评价体系和拟申请临床转化应用范围相衔接。若拟采用与既往同领域研究或常规治疗研究不同的终点、替代终点、机制性指标或数字化评价指标，应说明其终点定义、测量方法、评价时间点、临床意义阈值、与既往终点的可比性，以及与患者临床受益之间的关联。

（六）安全性评价

安全性评价应覆盖技术相关、操作相关、产品或材料相关、长期和迟发风险相关不良事件。研究方案应预先规定不良事件、严重不良事件、特别关注不良事件、操作失败和技术缺陷的定义、分级、归因、报告时限和处置流程。

对于基因治疗类技术，应关注载体相关毒性、插入突变、基因表达失控、免疫原性、病毒排出和传播、非预期生物分布、生殖影响、肿瘤相关风险等。安全性评价应结合技术机制和技术特点，设置有针对性的实验室检查、影像学检查、免疫学监测、分子检测和长期随访指标。

（七）长期随访

基因治疗和细胞治疗类技术可能涉及载体、细胞或遗传修饰在人体内长期存在并产生长期效应。研究方案应根据技术机制、载体类型、是否整合、表达持续时间、非预期生物分布和既有安全性信息制定长期随访计划。长期随访应覆盖受试者生存、迟发毒性、肿瘤风险、感染、免疫反应、生殖和子代风险、神经系统、造血和免疫系统异常等。

长期随访时间应主要取决于技术风险水平、体内存续和作用时间、目标疾病进程以及迟发不良事件预期发生时间。若长期随访作为确证性临床研究的一部分，随访时间可能超过主要终点或受益-风险评估所需观察时间；此时通常无需在提交临床转化应用申请前完成全部长期随访，但应提供已获得数据、继续随访计划和风险处置安排。

（八）统计学考虑

确证性临床研究应在方案中预先明确统计假设、主要分析集、主要终点分析方法、样本量确定依据、中期分析、亚组分析、敏感性分析、缺失数据处理和多重性控制策略。统计分析计划应在数据库锁定和揭盲前形成最终版本。

对于罕见病和小样本研究，样本量设计应兼顾科学性和可行性。研究者应结合国内外研究进展、自然史数据、前期研究效应量、临床意义阈值和研究者已有病例基础，在研究方案中阐明样本量选择依据及其对研究结果可靠性的支持程度。可以采用贝叶斯统计等新型设计方法提高设计效率。

（九）合并治疗和救援治疗

研究方案应明确允许、限制或禁止的合并治疗，规定合并治疗的剂量、持续时间、调整规则和记录要求。对于停用既有治疗可能导致重大风险的受试者，可允许维持稳定合并治疗，但应评估其对疗效和安全性判断的影响。

对于严重进展性疾病或危及生命疾病，应预设救援治疗标准、启动条件、记录要求和统计处理方法，避免因救援治疗影响主要终点解释而未作预先安排。

（十）研究者和操作人员培训

研究方案应当识别控制影响中心间一致性的各种因素。当研究者和操作人员的临床经验、技术熟练度或操作一致性可能影响安全性和有效性时，研究方案应规定研究者和操作人员的最低资质、培训、考核和持续质量改进要求。详细书面标准操作规程、操作过程记录和关键步骤核查，有助于降低技术干预过程中的变异并提高研究结果可解释性。

六、数据质量与研究全过程文件可追溯性

（一）源数据定义和数据流

研究方案或数据管理计划应预先定义源数据、源文件、研究数据和分析数据集的范围，形成数据流图，明确每一关

键变量来源于制备记录、质检数据、病历系统、检验检查系统、影像系统、研究专用记录、实验室平台、随访系统、患者报告工具或其他来源。

（二）数据采集和治理

应建立标准化电子病例报告表或电子源数据采集工具，确保关键变量与研究目的、PICOS 要素、终点定义和统计分析计划相一致。对于来自医院信息系统、研究者记录、体外制备平台、中心实验室、影像评估和院外随访的数据，应建立数据清洗、编码、质疑、核查、版本控制和锁定机制。

（三）电子源数据和审计轨迹

鼓励医疗机构建立电子源数据记录和电子源数据存储库，实现源数据同步采集、标准化治理、权限管理、修改留痕、去标识化处理和研究数据集可追溯生成。电子系统应符合数据安全、个人信息保护和临床研究数据完整性要求。

（四）独立核查和质量保证

确证性临床研究应制定质量管理计划，明确监查、稽查、数据核查、中心质量评估、关键终点源数据核查和严重不良事件核查要求。对影响主要结论的关键变量，应确保可从原始记录追溯至分析数据集和研究报告。

（五）研究全过程文件管理

确证性临床研究应完整保存能够证明研究设计、伦理合规、受试者保护、研究实施、数据质量、统计分析和安全管理全过程的关键文件。文件范围通常包括研究方案及版本记录、伦理审查和学术审查文件、知情同意文件、研究者资

质和培训记录、技术实施和质量控制记录、监查和稽查记录、数据管理和统计分析文件、安全性报告、方案偏离记录、研究总结报告以及临床转化应用证据包相关材料。

文件保存应与研究风险、资料性质、法规要求和转化应用评价需要相适应。涉及长期安全性、遗传信息、生殖和子代风险、生物样本后续使用或长期随访的，应明确保存期限、保存地点、权限管理、调阅流程、备份策略和销毁规则。

七、风险管理

（一）全生命周期风险管理

风险管理应贯穿技术非临床研究、前期临床研究、确证性临床研究、临床转化应用和转化后再评估全过程。研究方案应基于技术机制、给药或操作途径、目标疾病、受试者特征、既有安全性信息和非临床研究结果制定风险识别、预防、监测、处置和报告措施。

对于快速进展、危及生命或者致畸致残的疾病，受试者可能由于在研技术缺乏疗效或疗效减退导致病情加重而产生严重不良后果。研究期间应根据疾病进展风险开展更频繁的疗效评价与安全性监测，并在有可用补救治疗手段时制定启动标准和处置流程。

（二）暂停、中止和退出标准

研究方案应设置明确的暂停、中止和退出标准，包括但不限于严重不良事件、死亡、剂量限制性毒性、不可控制风险、技术质量问题、伦理风险、重大偏离方案、研究目的无

法实现等情形。满足暂停或中止标准时，应立即采取保护受试者权益和安全的措施，并按规定报告。

研究停止规则通常应规定事件的严重性或发生频率，达到后暂停入组和技术实施，等待对上述事件的评估。基于评估结果，可能需要修订入排标准、剂量或操作方案、预处理方式、监测方案、随访计划或风险处置流程；在方案调整并确认风险可控后，方可按规定恢复研究。

（三）数据安全监管和独立评价机制

对于高风险技术、儿童或其他弱势人群研究、随机双盲对照研究样本量有限但风险较高的确证性研究，应根据风险等级考虑设置独立数据安全监察委员会或其他独立安全性评估机制。委员会或机制的设置、独立性、职责、会议频率、信息获取范围和建议反馈路径等应在研究方案或章程中预先规定。

对于主观性强、需专业判读或可能影响主要结论的终点，应考虑设置独立终点判定委员会、影像评估委员会或其他独立评价机制，以降低信息偏倚并提高研究结论可靠性。独立委员会成员应具备相应专业能力，并避免可能影响独立判断的利益冲突。

（四）多学科团队和应急处置

研究机构应建立与技术风险相适应的多学科团队，明确临床实施、急救处置、实验室支持、影像评估、安全性报告、伦理沟通和数据管理职责。对于可能发生急性免疫反应、严

重操作并发症、神经系统事件、感染或其他重大风险的新技术，应制定应急处置预案、救治路径、转诊机制和责任分工。

八、用于临床转化应用评价的证据形成

（一）临床研究报告

确证性临床研究完成后，应形成完整临床研究报告。报告应包括研究背景、研究目的、方案设计、受试者入排标准、技术实施情况、方案偏离、有效性结果、安全性结果、统计分析、亚组和敏感性分析、数据质量说明、伦理合规、风险管理、局限性和受益-风险评估。

（二）适用范围和禁忌

研究结论应明确该技术拟转化应用的适用疾病、目标人群、疾病阶段、关键入选条件、禁忌证、慎用情形、必要检测、实施前准备、预期受益、主要风险及其预防处置措施。适用范围不得超出确证性临床研究证据能够支持的边界。

（三）操作规范和质量控制标准

拟申请临床转化应用时，应基于确证性临床研究形成临床应用操作规范，包括机构条件、人员资质、培训考核、设施设备、样本或产品制备、质量控制、放行标准、实施流程、围操作期管理、不良反应处理、随访和报告要求。

（四）一致性证据

申请临床转化应用的证据应说明参与中心数量情况、中心资质、病例分布、中心间基线差异、中心效应、操作一致性、质量控制执行情况和各中心安全性、有效性结果趋势一

致性。若中心间差异明显，应分析原因并评估其对转化应用可推广性的影响。

（五）受益-风险评估

受益-风险评估应综合目标疾病严重程度、未满足的临床需求、疗效结果和持续性、安全性风险、风险可预防和可处置程度、替代治疗选择、患者价值偏好、技术成熟度、质量可控性和临床应用管理能力等进行综合分析，明确该技术临床转化应用的患者获益大于风险时，方可支持其临床转化。

九、附则

本指导原则为技术指导性文件，用于为生物医学新技术确证性临床研究方案设计和证据形成提供参考。随着生物医学新技术、临床研究方法学、监管制度和伦理治理实践的发展，本指导原则将适时修订完善。

本指导原则未涵盖的具体技术问题，应结合技术特点、疾病特征、风险等级、伦理要求和现有证据具体分析。鼓励临床研究发起机构、临床研究机构在研究早期就关键技术与有关专业机构、管理部门开展沟通。

十、名词解释

1. 技术成熟度：指拟研究技术在机制认识、技术流程、质量控制、操作规范、人员培训、风险识别和临床实施条件等方面达到可进入确证性临床研究或临床转化应用评价的程度。

2. 罕见病：鉴于全球目前尚无统一的罕见病定义，本文中所指的罕见病，是指国家卫生健康委发布的罕见病目录、

《中国罕见病定义研究报告 2021》或欧洲罕见病与孤儿药权威数据库 Orphanet 中收录的疾病，以及权威流行病学数据可证明其发病率或患病率或患病人数极低的疾病。

3. 个性化技术：主要是指技术方案、关键原材料、制备工艺或治疗干预依赖于患者独特的临床表型、基因型或反映疾病特性的生物标志物，相对难以形成统一标准化产品注册上市，但可通过统一的技术平台、临床应用操作规范和质量控制体系实现规范化临床转化应用。

4. 质量可控性：指技术制备、加工、储运、实施、监测和随访等关键环节能够按照预设标准稳定执行，并能够对偏差、失败或质量问题进行识别、记录、处理和追溯的能力。

5. 目标适用人群：指确证性临床研究拟评价并拟支持后续临床转化应用的群体，通常由疾病诊断、分型分期、治疗状况、基因型或生物标志物、基线状态和受益-风险特征等因素界定。

6. 受益-风险评估：指综合技术可能带来的临床受益、风险严重程度和发生可能性、风险可预防和可处置程度、替代治疗选择、患者价值偏好、技术成熟度和临床实施能力，对技术整体可接受性进行评价的过程。

7. 外部对照：指来源于本研究同期或非同期研究之外的数据，用于与接受研究技术的受试者进行比较的对照。外部对照可来自自然史研究、患者登记、真实世界数据、既往临床研究或文献资料等。

8. 自然史研究：指在不施加研究性干预的情况下，系统观察特定疾病从发生、发展到结局的过程及相关影响因素的研究。

9. 患者登记系统：指按照预先规定的数据标准和随访计划，持续收集特定疾病、特定人群或特定治疗相关信息的结构化数据系统。

10. 目标试验模拟：指在无法或尚未开展随机试验时，先明确理想目标试验的入选标准、治疗策略、分配时间零点、随访起点、结局定义、因果对比和分析计划，再利用观察性数据尽可能模拟该目标试验的问题设定和分析过程的方法。

11. 不死时间偏倚：又称不朽时间偏倚，指在观察性研究或外部对照研究中，某段随访时间内受试者必须保持未发生结局事件才能被归入某一暴露组或治疗组，导致该组人为获得一段“不会发生结局”的时间，从而系统性低估风险或夸大治疗效果的偏倚。研究设计和分析中应通过明确时间零点、治疗分配时间、随访起点和采用时间依赖分析等方法予以避免。

12. 源数据：指临床研究中用于重建和评价研究过程、支持研究结论的原始记录或经确认的原始信息，包括病历、检验检查、影像、操作记录、制备记录、随访记录、患者报告结局、电子系统记录等。

13. 源文件：指承载源数据的原始文件或系统记录，可以是纸质记录、电子病历、实验室报告、影像文件、电子系统日志、设备输出文件、研究专用记录等。

14. 救援治疗：指当受试者病情进展、疗效不足或出现安全风险时，按预先规定标准启动的必要治疗措施。

附件 1

确证性临床研究方案核心要素清单

要素	建议内容
研究背景	疾病负担、未满足临床需求、技术机制、科学依据、拟解决的临床问题。
前期研究基础	制备及质量控制研究情况、已取得的必要的非临床研究、探索性临床研究证据。
研究目的	明确主要目的、次要目的和探索性目的；与临床转化应用目标适用范围一致。
目标人群	诊断标准、分型分期、严重程度、既往治疗、关键生物标志物、入排标准。
研究设计	随机/非随机、对照类型、盲法、分层、适应性或贝叶斯设计、目标试验模拟、多中心要素。
技术实施	技术组成、制备和质控、给药/操作路径、剂量、预处理、伴随治疗、操作 SOP。
有效性终点	主要终点、关键次要终点、临床意义阈值、评价时间点、判定委员会、替代终点及其合理性论证。
安全性终点	AE/SAE/AESI、DLT、操作并发症、长期/迟发风险、报告和处置流程。
统计学	假设、样本量、分析集、主要分析方法、缺失数据、多重性、敏感性分析。
受益-风险评估	受试者的潜在受益和风险，公共卫生风险、社会环境和生态风险。
受试者保护	知情同意、个人信息和样本处理、隐私保密、研究结束后安排、特殊人群保护。
数据质量	源数据定义、数据流图、eCRF、数据核查、数据库锁定、分析数据集可追溯。
风险管理	暂停/中止标准、独立安全性评估、应急预案、长期随访、损害救治和补偿、退出标准。

附件 2

外部对照适用性评价要点

评价维度	重点问题
疾病和人群可比性	诊断标准、疾病阶段、严重程度、基因型/表型、既往治疗和合并疾病是否一致或可调整。
时间零点可比性	治疗或随访起点是否明确，是否避免不死时间偏倚、选择性入组和延迟入组偏倚。
终点可比性	终点定义、测量工具、评价者、随访频率、判定标准是否一致或可映射。
数据质量	数据来源、缺失程度、审计轨迹、关键变量可追溯性、严重事件捕获完整性。
统计调整	倾向评分、匹配、加权、分层、回归、贝叶斯借用、敏感性分析是否预先规定。
不可测混杂	是否识别潜在不可测混杂，是否开展定量偏倚分析、负控分析或其他稳健性评估。

附件 3

源数据治理与研究文件核查要点

核查项目	核查要点
源数据来源	病历、检验、影像、手术/操作记录、制备记录、随访、PRO、中心实验室等来源是否明确。
数据采集	关键变量是否与 PICOS、终点和 SAP 一致；是否有数据字典、编码规则和质疑流程。
修改留痕	电子系统是否保留创建、修改、审核、锁定和导出记录；纸质记录修改是否规范。
权限管理	不同角色权限是否最小必要；是否定期复核；离岗或角色变更是否及时调整。
数据核查	主要终点、安全性事件、入排标准、关键协变量、方案偏离是否源数据核查。
隐私保护	个人信息最小必要、去标识化/匿名化、数据传输加密、数据使用授权和知情同意是否落实。
研究文件	方案版本、伦理审查、知情同意、培训、监查、稽查、安全性报告、研究总结等关键文件是否完整可追溯。
长期保存	保存期限、保存地点、备份策略、调阅流程、权限控制和销毁规则是否明确。

附件 4

临床转化应用证据包目录建议

1. 生物医学新技术临床研究总结报告及完整研究记录索引；
2. 研究方案、统计分析计划、方案修订记录、学术和伦理审查文件；
3. 非临床研究、技术质量控制和前期探索性临床研究或临床观察资料；
4. 确证性临床研究有效性、安全性、长期随访和受益-风险评估资料；
5. 适用范围、禁忌证、慎用情形、必要检测、不良反应和处理建议；
6. 临床应用操作规范、机构条件、人员资质、培训考核和质量控制标准；
7. 风险防控措施、应急处置预案、再评估和病例随访制度；
8. 多中心独立实施和一致性评价资料；
9. 数据质量管理、源数据核查、数据库锁定和统计分析可追溯性资料；
10. 伦理合规、知情同意、个人信息保护、受试者损害救治和保险等受试者保护资料。

参考资料

1. 《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》
2. 《生物医学新技术临床转化应用审批工作规范（试行）》
3. 《生物医学新技术与药品、医疗器械界定指导原则（暂行）》
4. 生物医学新技术临床研究备案指引
5. 《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》
6. 《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》
7. 《间充质干细胞防治移植物抗宿主病临床试验技术指导原则（试行）》
8. 《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》
9. 《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则（试行）》
10. 《药物临床试验质量管理规范》及国内外临床研究质量管理相关原则
11. 罕见病、基因治疗、细胞治疗等前沿生物医学新技术临床研究相关技术指导原则和方法学共识
12. 《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》
13. 《科技伦理审查办法（试行）》
14. 《涉及人的健康相关研究国际伦理准则》
15. 《赫尔辛基宣言》