



国际人用药品注册技术协调会

## ICH 协调指导原则

### 药物临床试验质量管理规范

#### E6 (R3)

#### 附件2

草案

于 2024 年 11 月 06 日 签署

目前正在征求公众意见

*在 ICH 进程的第 2 阶段，根据国家或地区程序，ICH 专家工作组商定的共识性草案或指导原则，由 ICH 大会转交给 ICH 的地区监管机构，用于内部和外部征求意见。*

## E6 (R3)

### 文件历史

代码	历史	日期
E6	指导委员会批准进入第 2 阶段，并发布公开征求意见。	1995 年 4 月 27 日
E6	指导委员会批准进入第 4 阶段，并推荐给 ICH 三方监管机构采纳。	1996 年 5 月 1 日
E6 (R1)	指导委员会批准第 4 阶段之后编辑上的修正。	1996 年 6 月 10 日
E6 (R2)	在第 4 阶段由 ICH 大会的监管机构成员国采纳。 是 ICH E6(R1)文件的完整增补版。包括经修订直接增加至母版指导原则的下列章节：前言、1.63、1.64、1.65、2.10、2.13、4.2.5、4.2.6、4.9.0、5.0、5.0.1、5.0.2、5.0.3、5.0.4、5.0.5、5.0.6、5.0.7、5.2.2、5.5.3 (a)、5.5.3 (b)、.5.3 (h)、5.18.3、5.18.6 (e)、5.18.7、5.20.1、8.1。	2016 年 11 月 9 日
E6 (R3)	由 ICH 大会成员在第 2 阶段签署并发表用于公众征求意见。	2023 年 5 月 19 日
E6 (R3) 附件 2	由 ICH 大会成员在第 2 阶段签署并发表用于公众征求意见。	2024 年 11 月 06 日

**法律声明：**本指导原则受版权保护，在 ICH 版权已得到认可的情况下，除 ICH 标识外，可在公共许可的前提下使用、复制、引用、改编、调整、翻译或传播，在任何情形下需在文件中承认 ICH 版权。如需要修改或翻译，必须进行合理的处理，明确注明或以其他方式标注对原文或基于原文进行的更改。任何暗示 ICH 授权或支持对原版文件的改写、调整或翻译行为必须避免。本文件按现有状态提供，不做任何形式的保证。任何情况下，ICH 或原版文件作者不会对任何由使用本文件造成的索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对版权归属第三方的文件，必须从该版权所有者处获得复制许可。

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

# ICH 协调指导原则 药物临床试验质量管理规范 (GCP)

## E6 (R3) 附件 2

### ICH 共识指导原则

引言 .....	1
1. 机构审查委员会/独立伦理委员会 (IRB/IEC) .....	3
2. 研究者 .....	3
2.1 与 IRB/IEC 的沟通 .....	3
2.2 知情同意考虑 .....	3
2.3 试验用药物管理 .....	4
2.4 研究者监督 .....	5
2.5 安全性评估和报告 .....	5
3. 申办者 .....	6
3.1 互动和沟通 .....	6
3.2 方案和试验设计 .....	7
3.3 与 IRB/IEC 的沟通 .....	8
3.4 RWD 知情同意或许可考虑 .....	8
3.5 数据考虑 .....	8
3.5.1 真实世界数据考虑 .....	8
3.5.2 远程数据收集考虑 .....	9
3.6 试验用药物管理 .....	10
3.7 隐私和保密考虑 .....	10
3.8 申办者监督 .....	11
3.9 安全性评估和报告 .....	11

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

### 1 附件2

### 3 引言

5 《药物临床试验质量管理规范（GCP）》，如ICH E6（R3）指导原则及附  
6 件1所述，适用于各种临床试验类型、设计和环境，并且在临床试验中使用  
7 各种操作方法和数据源时仍然相关。随着临床试验设计的发展和技术的  
8 进步，适当且适度地应用GCP将支持这些方法，同时保障受试者的权利、  
9 安全和福祉，并有助于确保试验结果的可靠性。ICH E6（R3）附件2列出  
10 了因更广泛地使用设计元素和数据源而引发的GCP考虑。附件2阐述了更  
11 多的GCP考虑，重点介绍了包含去中心化元素、实用元素和/或真实世界数  
12 据（RWD）的试验实例。临床试验可能包含一个或多个上述设计元素和  
13 数据源。由于临床试验生态系统可能会不断发展，操作方法和数据源也可  
14 能会不断扩大，因此附件2并不旨在全面涵盖所有设计元素。不过，本附  
15 件中阐述的考虑可能会根据当地监管要求适用。本附件不应被视为对任何  
16 特定试验设计元素或数据源的认可，而应协同阅读指导原则及附件1。

18 就附件2而言，药物临床试验中的去中心化元素是指在研究者所在地以外  
19 （例如，在试验受试者家中、当地医疗保健中心或移动医疗单位进行试验  
20 访视，或使用数字医疗技术（DHT）远程采集数据）进行的试验相关活  
21 动。临床试验中的实用元素是指将临床实践的各个方面融入试验的设计和  
22 实施中（例如，简化方案并精简数据收集）。数据可大致分为两类，一项  
23 试验可同时使用两类数据（即专门为试验生成的数据（主要数据收集）或  
24 为其他目的从试验外部来源收集的数据（次要数据使用））。纳入临床试  
25 验的RWD包括使用从临床试验以外的各种来源（如电子健康记录  
26 （EHR）、登记研究、索赔数据）收集的与患者健康状况有关的数据。这  
27 些来自RWD来源的数据可以以各种方式使用，包括但不限于确定终点或

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

28 结局或作为外部对照。

29

30 如附件1所述，无论采用何种操作方法和数据源，都应在临床试验中应用  
31 质量源于设计（QbD）的方法。所采用和实施的设计元素、DHT和数据源  
32 应符合目的，以确保所生成或收集信息的质量和数量足以支持良好决策。

33

34

35

36

37

38

39

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

### 40 1. 机构审查委员会/独立伦理委员会 (IRB/IEC)

41 指导原则及附件1中所述的由IRB/IEC评价临床试验的伦理原则和标准为临  
42 床试验的开展提供了坚实的基础，包括那些包含去中心化元素、实用元素  
43 和/或RWD的临床试验。例如，应特别注意受试者的隐私和保密以及他们  
44 的数据安全。

### 45 2. 研究者

#### 46 2.1 与IRB/IEC的沟通

47 研究者应根据当地监管要求，向IRB/IEC提供所需的信息，以评价所采用  
48 的各种操作方法和数据源的适当性（见附件1第1.1节）。

#### 49 2.2 知情同意考虑

50 知情同意程序是进行干预性临床试验不可或缺的一部分。在知情同意过程  
51 中可采用多种方法（如文本、图像、视频和其他互动方法），包括向受试  
52 者提供信息和帮助受试者理解试验（见附件1第2.8节）。

53 知情同意材料和程序应根据试验的设计元素（如去中心化或实用元素）进  
54 行调整。

55 2.2.1 在适当情况下，可远程获得知情同意。在远程获取知情同意时，研  
56 究者应根据适用的监管要求，确保受试者（或法律上可接受的代表，  
57 如适用）的身份是其本人。

58 2.2.2 在制定知情同意材料和制定程序时，应考虑到试验人群的特征（如  
59 试验受试者可能不熟悉电子系统）以及获得知情同意所使用的方法和  
60 工具的适当性。在可行的情况下，可以让试验受试者基于偏好选  
61 择采用纸质方式和/或面对面知情同意程序。

62 2.2.3 知情同意材料应说明将收集何种类型的数据、如何使用这些数据以  
63 及谁有权获取试验受试者的个人信息，如健康记录和家庭住址（例

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

64 如，当试验相关活动在受试者家中或当地医疗保健中心进行时，或  
65 当通过DHT远程收集数据时）。

### 66 2.3 试验用药物管理

67 可酌情采用各种方法来管理试验用药物（即供应、储存、分发、给药、返  
68 还、清点记录、销毁或替代处置）。试验用药物可分发或提供给受试者或  
69 适当的指定人员（如护理人员、家庭护士、当地药剂师），由适当人员  
70 （如研究者临床试验机构工作人员、受试者、家庭护士或当地药剂师）在  
71 受试者所在地（如受试者家中、当地医疗保健中心）给药。这些方法应根  
72 据适用的监管要求进行安排和实施。研究者的监督将取决于多种因素，包  
73 括试验用药物的特性，给药途径和复杂程度，对试验用药物安全性的现有  
74 了解程度，以及上市情况（见附件1第2.10节）。

75 2.3.1 研究者可根据适用的监管要求，安排将试验用药物送至受试者处  
76 （如受试者家中）。将试验用药物运送给受试者时，应考虑以下几  
77 点：

- 78 (a) 保护受试者隐私和维护受试者及其疾病状态机密性的过程。
- 79 (b) 确保试验用药物将被预期接收者（如受试者或其适当的指定  
80 人员，如护理人员）接受。
- 81 (c) 试验用药物的接收、储存、处理、给药、返还、销毁或替代  
82 处置和清点流程。
- 83 (d) 保护设盲（如适用）的程序。
- 84 (e) 提供受试者支持工具的可用性，如在线教程、信息手册、视  
85 觉辅具和支持（如技术支持）的详细联系方式。

86 2.3.2 根据当地监管要求，机构/医疗保健中心已使用的某些文件和程序可  
87 能足以管理试验用药物。例如，药房常规保存的药品清点和储存条

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

88 件记录的现有标准药房做法可能是合适的。

89 2.3.3 研究者应适当监督与试验用药物管理有关的活动，并确保适当文件  
90 得以保留。请参见第2.3节中的监督级别。这些活动应接受研究者的  
91 的监督，其中包括但不限于：

92 (a) 试验受试者酌情接收、使用和返还（或以其他方式处置）试验  
93 用药物。根据当地监管要求，可由受试者的适当指定人员负责  
94 接收和返还（或替代处置）。

95 (b) 按照方案启用、继续使用所分配的试验用药物以及确定和调整  
96 其剂量。

### 97 2.4 研究者监督

98 作为临床实践的一部分，医疗保健专业人员可能会参与执行试验相关活  
99 动。

100 如果需要了解方案、研究者手册或其他试验相关文件才能开展试验相关活  
101 动，则该活动应由被授权人员或相关方在研究者适当监督下开展，并在必  
102 要时需接受过适当培训。

103 对于医疗保健专业人员在临床实践中开展的试验相关活动，如果不需要了  
104 解方案、研究者手册或其他试验相关文件，则应做出适当安排并由研究者  
105 进行适当监督。这些安排应包括向研究者提供获取相关信息和记录的计  
106 划。

107 研究者对试验相关活动的监督程度应取决于活动的性质，并与所收集数据  
108 的重要性以及对试验受试者安全性和数据可靠性带来的风险相称。这种监  
109 督应确保得到的记录符合方案的相关要求，从而确保试验结果可靠、试验  
110 受试者安全以及决策适当。

### 111 2.5 安全性评估和报告

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

112 对于各试验受试者的安全性监测（见附件1第2.7节），研究者应审查和评  
113 估与安全性相关的信息（如家庭护理、远程试验访视、使用DHT）来源中  
114 有关受试者健康状况的信息。关于如何向研究者提供这些信息，请详见第  
115 3.9节和附件1第3.13.2节。

### 116 3. 申办者

#### 117 3.1 互动和沟通

118 在临床试验中使用各种操作方法和数据源时，与相关利益方的互动尤为重  
119 要。在与相关利益方沟通时，以下考虑非常重要，可根据ICH E8（R1）  
120 《临床研究的一般考虑》以各种方式进行沟通。

121 3.1.1 酌情让患者、患者倡导组织及其社区参与，有助于确保在试验中成  
122 功整合和实施各种操作方法和数据源。例如，让患者尽早参与试验  
123 设计，有助于确保在带有去中心化元素的试验中使用DHT（如移动  
124 应用程序、可穿戴设备）的适用性。这种参与可能会使人们注意到  
125 可能需要额外培训或支持的领域（例如，数字素养、体能或无法获  
126 得技术，可能需要使用替代方法、专门培训或提供技术）。

127 3.1.2 让医疗保健专业人员和/或研究者尽早参与临床试验的设计，将各种  
128 操作方法和数据源整合起来，对于临床试验的成功实施和开展至关  
129 重要。早期互动有助于：

130 (a) 解决与开展试验所需的基础设施有关的问题。

131 (b) 制定方案，在适当时纳入医疗保健专业人员的常规工作流程，  
132 并允许在临床实践中生成的RWD在适合目的时进行整合。

133 (c) 确定在哪些领域需要对医疗保健专业人员和/或研究者进行培  
134 训或提供支持。

135 3.1.3 鼓励申办者尽早与监管机构互动，特别是在设计和规划使用各种操

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

136 作方法（包括复杂的设计元素和技术工具）和RWD来源的试验  
137 时。早期互动将有助于解决在试验设计中使用此类操作方法和  
138 RWD来源的适当性问题，并能及时发现挑战和制定解决策略。

### 139 3.2 方案和试验设计

140 附件1附录B描述了一般要求列入临床试验方案的主题。在使用各种操作方  
141 法和/或数据源时，可能需要对方案和/或方案相关文件进行额外考虑，以  
142 便让参与试验开展的各方充分了解情况。

143 3.2.1 方案中应充分说明具体的设计元素和数据源，并说明使用这些元素  
144 和数据源的合理性。应简要解释使用某些设计元素和数据源的依  
145 据、目的适用性和可行性。这些说明可在方案相关文件（见附件  
146 1，附录B）中补充。

147 3.2.2 由于数据可能来自不同的来源或不同的实践环境（如数据收集时间  
148 不同的来源），数据源/环境内部和/或数据源/环境之间可能存在数  
149 据变异。在试验设计中应考虑到这种数据变异的影响，并在方案或  
150 方案相关文件（如统计分析计划）中进行讨论。

151 3.2.3 在确定是否需要为研究者、研究者临床试验机构工作人员和受试者  
152 提供适当的培训和技术支持时，应考虑设计元素和数据源（见附件  
153 1第2.3.2节）。

154 3.2.4 方案及方案相关文件（如适用）应说明如何从各种数据源收集安全  
155 性信息（如通过DHT、面对面访视或远程访视），如何发现并向研  
156 究者提供可能与受试者安全性有关的新出现的异常情况，以及研究  
157 者在这些情况下应采取的行动。向研究者提供此类信息的方式应有  
158 助于他们做出决策（例如，关于资格、治疗、继续参与试验以及对  
159 试验受试者个人安全性的关注）。有关安全性评估和报告的更多信  
160 息，请参见第2.5和3.9节。

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

161 3.2.5 应在方案中说明知情同意程序的方式（如远程或面对面）。

### 162 3.3 与IRB/IEC的沟通

163 申办者应根据当地的监管要求，确保向IRB/IEC提供评价各种操作方法和  
164 数据源适当性所需的信息（见附件1第1.1节）。

### 165 3.4 RWD知情同意或许可考虑

166 在使用RWD的情况下，申办者应确保已根据适用的监管要求，就数据的  
167 使用征得适当的知情同意或许可。

### 168 3.5 数据考虑

169 下一节提供了在利用各种数据源时应考虑的方面。

#### 170 3.5.1 真实世界数据考虑

171 (a) 临床试验中可能会用到各种RWD源（如EHR、索赔数据、登  
172 记研究、DHT数据）。申办者应根据数据收集和采集程序，  
173 以及数据是主要数据还是次要数据，对这些数据源进行特别  
174 考虑，因为申办者可能对数据元素的收集内容和方式有不同  
175 程度的控制。这些考虑包括但不限于：

176 (i) 数据源多种多样，导致数据格式存在潜在差异性（如不  
177 同的术语和/或标准）。

178 (ii) 缺乏标准化的数据收集时间和程序（例如，RWD中临床  
179 评估的时间和频率是基于临床实践，可能会受到受试者  
180 临床状态的影响；因此，方案时间表可能与RWD的时间  
181 表不一致）。

182 (iii) 数据缺失（例如，由于受试者转移到不同的医疗保健系  
183 统），或在使用RWD时可能难以获取或确定的临床访视  
184 之间发生并发事件（例如，中止治疗或使用EHR中未记

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

185 录的额外或替代疗法)。见ICH E9 (R1) 《〈临床试验  
186 的统计学原则〉的增补：临床试验中的估计目标与敏感  
187 性分析》。

188 (iv) 临床实践（如EHR、索赔数据）或登记研究中收集的数  
189 据的整体质量，包括操作流程和数据库结构，词汇表与  
190 编码系统的一致性。

191 (v) 用于保护试验受试者个人信息隐私和机密性的去识别化  
192 方法。

193 (vi) 适当时，用于获取RWD的工具的验证状态。

194 (b) 申办者应确保针对RWD目的的适用性，可用可靠性和相关性  
195 来描述。可靠性一词包括准确性、完整性和可追溯性；相关  
196 性一词包括关键数据元素（如暴露、结局、协变量）的可用  
197 性，以使用特定方法回答特定试验问题。

198 (c) 临床试验中使用的RWD（如临床实践中获得的数据、第三方  
199 提供的RWD）可能由申办者以外的实体拥有或控制。在这种  
200 情况下，申办者应与这些实体签订协议，允许监管机构获取  
201 原始记录和数据，以便按照适用的监管要求进行监管检查。

202 (d) 可能需要连接多个数据源，以证实信息并提高RWD的完整性  
203 和可靠性（例如，连接来自EHR和索赔数据库的数据，或连  
204 接RWD源与死亡率数据库以确认结局）。当连接数据时，应  
205 确保与个体准确匹配，申办者应确保采取适当措施，充分保  
206 护数据隐私和试验结果的可靠性。如果要连接数据，应在方  
207 案或方案相关文件中预先说明。

### 208 3.5.2 远程数据收集考虑

209 (a) 临床试验中的远程数据收集包含去中心化和实用元素（例如，

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

210 使用远程访视和DHT，如可穿戴设备，或从EHR中提取数据  
211 据），需要特别注意数据安全漏洞（见附件1第4.3.3节），包  
212 括网络安全和数据隐私（见第3.7节）。

213 (b) 第3.5.1节中的一些RWD考虑可能也适用于远程临床试验数据  
214 收集（如DHT，包括可穿戴设备）。

### 215 3.6 试验用药物管理

216 可酌情采用各种方法来管理试验用药物（即供应、储存、分发、给药、返  
217 还、清点文件、销毁或替代处置）（见第2.3节和附件1第3.15.3节）。

218 3.6.1 申办者应在方案制定过程中对这些试验用药物的管理方法进行评  
219 估。例如，这种评估应考虑试验用药物的稳定性和对专门储存条件  
220 的要求、最终的试验用药物给药的必要准备（如复杂重构或给药）  
221 以及给药途径。该评估还应考虑试验人群、对试验用药物安全性概  
222 况的了解、给药后即刻进行面对面临床观察的必要性、保护设盲所  
223 需的措施（如适用）以及与试验用药物给药有关的应急计划的必要  
224 性（如对补救药物的要求）。

225 3.6.2 申办者可根据适用的监管要求，安排将试验用药物寄给受试者（如  
226 寄到受试者家中）。有关将试验用药物运送给受试者的具体考虑，  
227 请参见第2.3.1节。

228 3.6.3 申办者可部署系统（如互动反馈技术、DHT）并协助研究者建立流  
229 程（如家庭护士访视），以确保将分配的试验用药物提供给试验受  
230 试者并适当使用。

### 231 3.7 隐私和保密考虑

232 申办者应确保包括网络安全在内的安全保障措施到位，以保护试验受试者  
233 个人信息的隐私性和机密性。服务供应商在开展活动时可能需要受试者的  
234 个人信息（例如，在向受试者运送试验用药物或派遣家庭护士时酌情披露

## ICH E6(R3)指导原则-附件 2

235 个人信息)。在这些情况下，申办者和服务供应商应确保受试者已提供适  
236 当的知情同意，保护个人信息不被无意披露，并确保只有获得授权的人员  
237 才能获取这些数据。当使用来自DHT和/或RWD的数据时，申办者应解决  
238 因数据泄露而可能造成的个人信息披露风险。

### 239 3.8 申办者监督

240 由于数据源繁多，试验设计和实施的操作方法各异，涉及的服务供应商数  
241 量众多，申办者对临床试验的监督可能更加复杂。申办者应确保有适当的  
242 流程来提供适当的监督，以保护受试者的权利、安全和福祉，并确保结果  
243 的可靠性。申办者监督包括但不限于专门针对临床试验的质量控制和保证  
244 措施，以及对质量因素和已识别风险的关键性监督。应适当监督服务供应  
245 商，包括维护其基本记录。请参见附件1第3.9、3.10和3.11节以及附录C。

### 246 3.9 安全性评估和报告

247 3.9.1 具有去中心化和/或实用元素的临床试验的安全性信息可以通过多种  
248 方式获取，并可能来自多个来源。例如，有些试验可能通过远程访  
249 视、DHT、EHR、面对面访视或这些方式的组合来获取信息。在这种  
250 种情况下，申办者应确保适当采集了安全性信息，并按照方案及时  
251 提供给研究者。安全性信息应以有意义和可操作的方式提供，使研  
252 究者能够全面了解试验受试者的健康状况，从而做出医疗决策。

253 3.9.2 应在方案或方案相关文件中说明安全管理的方法，包括为保障受试  
254 者安全而采取的任何缓解行动以及报告方法。这种方法应考虑到试  
255 验设计、设计元素和各种数据源。在适当的情况下，应考虑ICH  
256 E19《在特定的上市前后期或上市后临床试验中选择性收集安全性  
257 数据》。