

基于核查视角浅析 ICH E6(R3) 的新要求及其对临床试验核查的启示

A preliminary analysis of the new requirements in ICH E6 (R3) from a verification perspective and their implications for clinical trial verification

王 元, 王雨瑶, 高 荣

(国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心,
北京 100163)

WANG Yuan, WANG Yu - yao,
GAO Rong

(Center for Food and Drug Inspection,
National Medical Products
Administration, Beijing 100163, China)

作者简介:王元(1983 -),女,主管药师,主要
从事药物 GCP 检查工作

通信作者:高荣,主任药师

Tel:(010)68441589

E - mail:Gaor@ cfdi. org. cn

摘要:国际人用药品注册技术协调会(ICH)E6(R3)指导原则在不断演进,这不仅仅是一个简单的版本更新,更标志着全球药物临床试验质量管理规范(GCP)已然迈入了一个崭新的时代,这个时代的核心在于坚持“以试验参与者为中心”以及贯彻“质量源于设计”的理念。本文立足于核查中心在开展临床试验核查工作的具体视角,针对E6(R3)相较于E6(R2)所带来的变革,从试验参与者保护、核心理念、伦理审查、安全性监测、服务供应商管理、申办者质量管理以及数据治理这七大关键维度,进行了系统性的对比与深入剖析。上述这些变革要求我国的注册核查要进行转型:从传统的、侧重于“依从性符合核查”的模式,转向对“体系有效性”与“设计合理性”开展深度评估的新模式。为了能够从容应对这一新模式,监管机构须在核查理念的更新、检查员能力的培养、技术工具的运用以及评价标准的制定上,率先去进行全面的升级。如此一来,方能引导我国临床试验生态体系实现高质量且可持续的发展,从而切实地去保障试验参与者的权益、安全与福祉。

关键词:ICH E6(R3);药物临床试验质量管理规范;临床试验核查;监管科学;质量源于设计;风险相称;符合目的

DOI:10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2026. 10. 019

中图分类号:R969 **文献标志码:**C

文章编号:1001 - 6821(2026)10 - 1469 - 05

Abstract: The evolution of the ICH E6(R3) guideline heralds a new era for global Good Clinical Practice (GCP), centered on "participant - centricity" and "Quality by Design". From the perspective of China's clinical trial regulatory inspection, this article provides a systematic comparative analysis of the transformative changes introduced by E6(R3) versus E6(R2) across seven key dimensions: core principles, trial design, ethical review, safety monitoring, vendor management, sponsor quality management, and data governance. The study concludes that these changes necessitate a fundamental paradigm shift in China's registration inspection approach—moving from traditional "compliance verification" to an in - depth "assessment of system effectiveness" and "design rationality". To address this challenge, regulatory authorities must take the lead in comprehensively upgrading inspection philosophies, inspector competencies, technical tools, and evaluation standards. This will guide the clinical trial ecosystem in China towards high - quality and sustainable development, ensuring the effective protection of participants' rights, safety, and welfare.

Key words: ICH E6(R3); GCP; clinical trial inspection; regulatory science; quality by design; proportionate risk; fit for purpose

作为循证医学不可或缺的基石,药物临床试验的质量高低及其伦理标准,会直接关联到公众的健康利益以及新药审评工作的科学性。国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)所颁布的E6指导原则,作为全球范围内公认的药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)的核心文件,历来都被作为各国开展监管实践的基准依据。然而,随着“以患者为中心”这一理念的不断深化,加之去中心化临床试验(decentralized clinical trials for drugs, DCT)等创新模式的蓬勃兴起,以及数据科学与数字技术得以广泛应用,ICH E6(R2)在应对新时代所带来的诸多挑战时,已然显露出了其局限性。正因如此,ICH启动了针对E6的第三次重大修订(R3),其草案并非仅仅是对技术细节进行简单的修补,而是一次旨在面向未来、对理念与体系进行根本性重构的重大举措。

值得注意的是,在2025年底,国家药品监督管理局(national medical products administration, NMPA)正式对外宣布了采纳并实施ICH E6(R3)指导原则中文版^[1]。对于监管机构而言,这一变革既是促使监管科学水平得到提升的重要机遇,同时也构成了对现有核查体系的一场挑战。传统的临床试验注册核查是对注册的试验方案执行过程中的“从属性”进行事后审核,符合ICH E6(R2)的方法。与ICH E6(R2)相较,ICH E6(R3)把监管的“关注点”大幅度向前移和扩充,强调要通过试验的前瞻性设计、动态风险管理、全生命周期质量体系确保试验的最终质量^[2]。因此,检查员核查的核心理念也需要发生根本转变。本文以从事国家监管部门现场核查多年经验积累后的视角,分析ICH E6(R3)提出的核心新变化,讨论ICH E6(R3)变革带来的对中国临床试验注册核查工作的深远影响、启示以及对中国核查思路和对策的影响,希望能为ICH E6(R3)的稳妥、顺利实施提供参考和借鉴。

1 ICH E6(R3)相对于E6(R2)的新变化

ICH E6(R3)所带来的变革是具备系统性和结构性特征的,它构建起了一个以原则为引领、依据于风险、且更具适应性的现代化GCP框架。深入理解这些变革,是更新药物临床试验核查逻辑的必要前提。

1.1 从受试者到试验参与者与相应保护政策的变化

在ICH E6(R3)所呈现出的诸多变化当中,最为

引人注目的变革点之一,便是用“试验参与者(participant)”这一称谓,全面替代以往的“受试者(subject)”。这一术语上的变革绝非文字游戏,而是从本质上对价值理念的一次更新。它标志着在临床试验当中的个体,从一个被观察、被干预的“对象”,转变为了具有自主性、能够贡献经验和数据的主动“合作伙伴”。这一转变在保护目标上也得到了呼应:即从ICH E6(R2)中文版的保护“权利、安全和健康”,升级为ICH E6(R3)中文版的保障“权益、安全和福祉”。

“权益”一词的扩展 对于“权益”的内涵,远不是简单的知情同意问题。它突出试验可及性,在试验设计中就要包容不同年龄段、不同残障程度、不同地域、不同文化的人都能参与;它要求数据透明、可控制,试验参与者应该知道自己的数据是作何用途;它将多样性、公平、包容性作为重点,使确保试验人群能够代表未来用药的真实患者群体^[3]。

“福祉”一词的具象 “福祉”被提升到了同“权益”“安全”并列的支柱地位,这是理念升华的关键所在。“福祉”内涵包括:减轻试验参与者的负担(主动识别并简化流程,例如使用远程访视、电子知情同意等技术手段)、关注心理舒适度(对试验参与造成的焦虑、担忧予以充分评估和考量,并提供必要的支持)、考虑整体生活质量(在方案设计中,要兼顾试验干预对试验参与者日常生活所产生的综合影响,而非疾病本身)。

1.2 试验设计从核心理念引领下的前瞻性规划

ICH E6(R3)将“质量源于设计”、“风险相称”与“符合目的”确立为临床试验设计实施的三大核心理念。“质量源于设计”要求申办者在试验总体设计及试验方案设计和实施时,应用质量源于设计的方法,前瞻性识别试验的关键质量因素及相关风险,并采用与之相称的风险控制措施,以保护试验参与者的权益、安全和福祉,确保结果可靠。“风险相称”理念进一步强调申办者、主要研究者和临床试验机构在质量管理中应基于风险相称的原则,在试验设计和实施中将其资源的分配与已识别的风险等级相匹配,确保将最多的资源用于管控最重要的风险。“符合目的”则要求申办者的试验设计(包括试验方案及数据采集工具的设计)和监督措施、临床试验的系统符合目的。这一转变并非鼓励在试验过程中随意修改方案,而是强调在试验设计之初,就必须进行周密、细致、前瞻的

设计考虑,并基于持续风险评估进行动态优化。

以一项可能涉及远程随访的抗肿瘤药物临床试验为例,申办者应在方案设计阶段即明确远程访视的适用条件(如试验参与者身体状况、地理位置、特定时间节点)、访视范围与决策规则、数据采集的安全性与源数据一致性保障措施、相关记录的要求,以及研究者、申办者、技术支持方等各方的职责划分。此类前瞻性设计要素本身就是保障试验科学性与伦理性的核心组成部分,是“质量源于设计”、“风险相称”与“符合目的”三大理念的具体体现,而非可供试验启动后随意调整或核查时临时解释的附属品。试验实施过程中确需进行的任何优化调整,均应基于预设的风险评估与管理框架,具备充分的科学依据,且不得偏离初始设计所确立的关键质量目标与伦理底线。

1.3 伦理审查的新要求

伦理审查委员会的职责在 ICH E6(R3)中被重新定义并得到了强化,从一个主要负责进行“事前批准”的闸门,转变为了对试验开展“持续、积极、基于风险”监督的护航者^[4]。这一变化要求其工作模式需要发生改变。

监督的动态持续性 审查活动要贯穿于试验启动、进行、结束乃至结束后的必要阶段。

基于风险的方法 监督的强度和深度应当与给试验参与者带来的风险程度相称。对于高风险、较高创新性或涉及弱势群体的试验需要得到更频繁更深入的审查。

范围的扩大化 不仅要根据初始审查进行跟踪审查和持续性监督,还要关注累积下来的安全性信息、试验进度(高脱落率、方案偏离情况)、新出现的来自外部的这些证据,会不会对风险/收益的关系评估有影响等。

沟通的主动性 鼓励伦理审查委员会与申办者和研究者进行及时沟通,尤其在于知悉安全和伦理重大风险的时候,并保持沟通的顺畅。

1.4 安全性事件上报由个案转至智慧化管理

ICH E6(R3)希望终结大量个案报告(特别是非预期严重不良反应报告)并使其向安全性监测的智能化转型,推动安全性监测体系向智能化方向演进。

重心转移 由被动观察、报告个案,转向主动、前瞻性地对累积性评估。这就需要制定合理周密的安全性监测计划,包括如何识别和评估信号。

报告范式革新 更倾向于选用定期安全性更新报告等综合性文件,来向监管机构和伦理审查委员会传递清晰的安全趋势概览,而非使趋势淹没在零散

的个案报告之中^[5]。

基于风险的分级报告 并非所有严重的安全性事件都需要加速报告。申办者要评估其是否为“更新的、重要的”,评估此类事情是否带来了更新的、重要的信息,即很有可能改变试验风险-效益的比例信息,从而做出分级报告的决定,能让各方聚焦于真正具有临床意义的安全信号。

1.5 申办者服务供应商管理的新要求

ICH E6(R3)彻底改变了申办者与服务供应商【诸如合同研究组织、中心实验室、电子临床结局评估(electronic clinical outcome assessment, eCOA)提供商等]之间的关系性质。其核心观念从“借助于合同转移责任”转变为了“基于体系的整合与监管”。申办者必须把服务供应商视为当作自己质量体系的一部分,进行全周期管理。

服务供应商的选择和挑选 申办者应对服务供应商的有关标准操作规程和业绩指标、合规史等相关方面进行评估之后选择服务供应商,以保证服务供应商的责任履责情况,保证临床试验数据的可靠性。

合同与协议要求全面 签订的协议不仅要明确各自的职责,还要包括数据交换标准、相关的数据质量、沟通和问题报告途径、质量绩效指标(key performance indicators, KPIs),同时保证临床试验中各项相关文件可让申办者监查、稽查和监管部门核查。

基于风险与持续监督 ICH E6(R3)的核心要求“风险源于控制”,这就需要申办者依据服务供应商执行试验流程的有关环节及风险的程度来选择监督的力度,对服务供应商进行分类管理;同时,也要求申办者持续地、动态地对服务供应商相关的工作进行评估,及时地进行风险控制,而不是等试验结束以后。

1.6 申办者质量管理的新要求

这是 ICH E6(R3)最根本的变革之一,它驱动质量管理从“被动全面”上升到了“主动前置”。

针对 ICH E6(R2)标准而言,其质量管理工作在很大程度上依赖于高强度的现场监查(特别是针对原始数据的逐一核对);而 ICH E6(R3)则明确将基于风险的质量管理确立作为整个质量体系的核心驱动引擎^[6]。它要求构建起一个正式的、文件化的且持续循环的流程,去识别出那些对于关键数据与试验参与者保护而言至关重要的风险因素,进而评估其发生的概率以及可能产生的影响,并实施具有针对性的控制措施,同时还要持续地去审查这些措施的有效性。

在方案偏离的处理理念方面,也经历了根本性的转变。从 ICH E6(R2)时期要求对所有偏离进行记录

和报告,转变为ICH E6(R3)强调需要对偏离情况进行集中化的、趋势化的根本原因分析。其主要目的在于识别出系统性的或者是重大的质量问题,并且把这些通过分析得出的洞察反馈至风险管理体系当中,用来优化正在进行的试验或者是未来试验的设计方案,以此来实现持续性的改进。

1.7 数据治理从过程管理到生态治理

ICH E6(R3)之“数据管理”相较于ICH E6(R2)之“数据治理”,虽仅一字之差,却是范围、目标和责任全面的跨越。

数据管理侧重数据被录入数据库之后的清理、验证以及锁定等环节;数据治理则覆盖从数据产生(源头)、采集、处理、分析一直到归档的全数据生命周期活动,还涉及为保障数据可靠性的相关政策、程序、标准、技术、人员角色等。换言之,数据治理要求建立一个完整的框架,以确保数据的可靠性、完整性、一致性与可追溯性,最终使数据能够有效支持科学决策与监管审评。特别值得关注的是,ICH E6(R3)明确强调了对电子源数据以及可穿戴设备等新型数据源完整性控制的严格要求,这对核查工作的技术能力提出了新的挑战。

2 对临床试验注册核查的启示

上述提及的七大变革共同指向了一个明确的结论:传统的核查模式已无法完全契合ICH E6(R3)提出的新要求,监管机构必须去引领一场从理念层面到方法层面的系统性转型。

2.1 核查理念的重塑

检查员所承担的角色职责势必需要经历一场转变,不能只是单纯地局限于判定“是否做错了什么”这种纠错式的身份,而是要进行部分的转型,成为去评估“究竟如何才能做得更好”的引导者。核查在时空边界上被极大程度地予以了扩展。

时间维度上的前移 核查工作需要关注试验设计阶段的质量风险管理计划、伦理委员会针对创新设计所提出的早期咨询意见等内容,旨在去评估其设计的合理性。

空间维度上的扩展 核查范围需要覆盖到申办者针对服务散供应商的监管体系、以及基于云平台的数据治理框架等虚拟的和跨组织的质量网络。

2.2 核查重心的调整

对“设计”的核查成为前沿领域 核查工作需从以往侧重于方案执行的符合性,转向针对试验设计本身的可行性与伦理合理性开展审查。重点工作包括:评估“基于风险的质量管理”是否切实贯穿在了设计

阶段,关键风险是否被前瞻性地识别与控制;审查去中心化临床试验等创新设计元素在合规性、可行性及数据可靠性方面的表现;对于适应性设计等复杂的设计类型,必须核查其预设调整规则的严谨性、执行的透明度以及数据的完整性。

对“体系有效性”的核查成为核心 ICH E6(R3)将“试验参与者权益、安全与福祉”提升为核心支柱,要求检查员超越对规则符合性的简单判断,转向评估申办者与研究者是否在整个试验周期中主动识别、回应并持续优化试验参与者的体验与处境。这意味着核查需前移至试验设计阶段,评估试验方案是否切实纳入负担评估、可及性设计与风险控制;同时需后延至执行质量,关注质量管理活动(如基于风险的质量管理、方案偏离分析)是否真正作用于试验参与者保护。

申办者风险管理体系 检查员需要对申办者的质量管理情况进行深入的评估,判断其是否以“基于风险的质量管理”作为核心引擎,以及能否前瞻性地识别关键风险并实施精准的控制。核查工作应当关注:质量风险管理计划的可行性与动态调整情况;监查策略是否与风险程度相匹配,是否实现了从全面的原始数据核对向针对性验证的转变;对关键数据与流程的控制措施是否充分;以及是否建立了能够从方案偏离、稽查发现中进行学习并持续改进的机制与质量文化氛围。

服务供应商管理体系 核查工作需从检查合同与责任划分层面,提升为评估申办者对服务供应商全生命周期的一体化质量管理能力。应当审查申办者是否建立起了系统性的服务供应商管理流程,是否在协议条款中予以明确了KPIs与质量要求,是否开展了持续的绩效监督与现场评估工作,并针对发现的问题实施有效的纠正预防与闭环管理。针对诸如eCOA等关键技术供应商,还需要专项核查其系统验证、数据完整性及安全控制情况。

数据治理体系 核查的范畴应当从传统的数据管理环节,延伸到数据从产生直至归档的全生命周期治理体系。应重点核查的内容包括:数据治理顶层框架与计划的完备程度;数据生命周期各个阶段控制措施的有效性;数据标准与互操作性的具体实施状况;以及对于电子源数据、新型数字健康技术数据源的控制能力。核查的目标从追求“数据准确”升维为确保“数据可靠、可溯、适用”。

伦理审查体系 核查需验证伦理审查委员会是否实现了持续性监督的职能转变。重点包括:伦理审

查委员会是否建立了基于风险的审查机制,是否对试验过程中的安全性信息、方案偏离模式、参与者脱落情况等进行动态跟踪;伦理审查委员会是否与申办者及研究者顺畅沟通,申办者及研究者是否有效配合伦理审查委员会的要求,并及时回应其审查意见;伦理审查记录(如会议纪要、沟通函件)是否完整、可追溯。

安全性事件报告 核查的重心应该从个例报告数量和及时性转移到对申办者整体安全性监测体系效能的评估。重点包括:是否制定并执行了科学的安全性监测计划;是否能够有效地汇集所有的资料进行累积性安全评价;定期安全性更新报告的质量以及是否对决策提供有益的支持;安全信号的识别、评价、校正、闭环处理是否有效及时地开展。

2.3 核查方法与技术的升级

从经验导向转向人工智能辅助的精准核查 核查可以借助人工智能辅助核查手段,对各类可获取的试验过程指标与数据开展趋势分析,科学地发现可能存在的隐患,引导现场核查资源能够更精准地投放到高风险环节或中心,提高核查效率和针对性的提升。

提升对数字技术的核查能力 检查员应当掌握核查电子知情同意系统、交互式应答系统、eCOA 平台等数字工具的能力,要熟悉这些数字工具的验证方法、数据流向和安全控制。

问询技巧的深化 核查问询应当从“有没有做这件事情”转换到“如何保证这个事情有效”。例如,从“你们是否做了风险管理”转变为“请展示在上一次风险管理会议当中,你们是如何根据新出现的方案偏离趋势,来调整你们的监查策略的”。

3 讨论与展望

ICH E6(R3)的落地实施绝不仅仅是“版本更新”这么简单,而是一个助推中国临床试验全面升级的战略机遇。中国药品检查机构作为“规则的守护者”和“进化的催化剂”,其行动至关重要的。

检查机构的率先行动 修订并拟发布新的《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》和《药物临床试验机构监督检查要点及判定原则(试行)》,增加“质量源于设计”“风险相称”及“符合目的”的原则性表述,并将三个理念贯穿检查全过程;明确针对基于风险的质量管理、去中心化临床试验、数据治理等新领域的核查期望。与此同时,要开展体系化的培训工作,不仅要讲解条文变化内容,更要借助于案例模拟、技术实操等方式,去培养检查员的体系思维和数字素养。借助于发布问答集、组织研讨会等形式,与业界积极地沟通监管转

型的方向,提前化解疑虑,引导申办者和研究者能够主动地进行调整。

实施路径的中国特色考量 中国药品检查机构在推进 ICH E6(R3)落地实施的时候,需要秉持“风险分级、分类实施、循序渐进”的智慧。对于那些发现的不符合新理念但尚未违反现行强制法规的问题,可以更多地采用“通过检查发现问题—指导进行改进”的方式,推动行业能力的提升,最终实现从只“符合底线标准”到主动“追求高线标准”的整体跨越。

4 总结

总之,ICH E6(R3)的到来,对药物临床试验核查而言,既是一场挑战,更是一次得以全面提升的机会。它促使监管工作迈向对科学质量、伦理卓越和体系韧性的综合追求。中国药品检查机构只有主动求变,率先完成从理念、能力一直到工具的全面升级,才能够有效地履行新时期保护试验参与者、促进医药创新的神圣职责,去引领中国临床试验事业迈向高质量、可持续发展的新纪元。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《E6(R3):药物临床试验质量管理规范技术指导原则》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2025年第125号)[EB/OL]. 2025-12-22 [2026-04-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20251224111804135.html>.
- [2] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Guideline for Good Clinical Practice E6(R3) [EB/OL]. 2025-01-06 [2026-04-27]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf.
- [3] U. S. Enhancing Participation in Clinical Trials – Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs [EB/OL]. 2025-12 [2026-04-27]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-participation-clinical-trials-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial-designs>.
- [4] 国家卫生健康委,教育部,科技部,国家中医药局.《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》(2023年第4号)[EB/OL]. 2023-02-18 [2026-04-27]. <https://www.nhc.gov.cn/qjjys/c100016/202302/6b6e447b3edc4338856c9a652a85f44b.shtml>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心,国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)》的通告(2023年第16号)[EB/OL]. 2023-03-17 [2026-04-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/837db9784c3a549973c34d9ca16624f6>.
- [6] 杨兰,马润镒,王海学,等.人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)《E6(R3):药物临床试验质量管理规范》修订进展及更新要点[J]. 中国医药工业杂志,2023,54(9):1382—1386.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026-04-27)