药学管理与信息

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

Revision Progress and Key Update Aspects of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E6 (R3) named Good Clinical Practice

杨　兰#，马润镒#，王海学，周　刚，刘艺迪，杨志敏*

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

YANG Lan#, MA Runyi#, WANG Haixue, ZHOU Gang, LIU Yidi, YANG Zhimin*

(*Center of Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076*)

摘要：ICH《E6（R3）：药物临床试验质量管理规范（GCP）》是涉及人类参与者的临床试验的国际性伦理和科学质量标准。遵循 GCP 开展临床试验将有助于确保试验参与者的权益、安全和健康得到保护，并且确保临床试验结果可靠。GCP 是各国药品监管部门对药物临床试验监督管理的重要依据。同时，GCP 是 ICH 的一级指导原则，充分实施该原则是认定 ICH 成员资格的重要条件之一。文章旨在介绍此次修订的背景、修订进展及修订的亮点，有助于我国各界充分了解 E6（R3）原则及附件 1 的修订意涵，为后续遵循和实施 E6（R3）奠定基础。

关键词：ICH E6（R3）；药物临床试验质量管理规范；修订；更新要点

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255（2023）09-1382-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.015

自 1996 年以来，ICH《E6：药物临床试验质量管理规范（GCP）》发布[1]已有 20 多年，临床试验愈加复杂，尤其体现在试验设计、技术应用、数据量以及不断涌现的深入参与临床试验各个环节的服务供应商等方面。2016 年发布的 E6 第 2 次修订版，即 E6（R2）[2] 增补了大量内容，阐述新兴的电子数据使用与风险管理流程。而 GCP 在应对临床试验设计和技术创新的快速发展仍存在一定的不足。

为了更好地应用于日益复杂的临床试验，ICH 于 2017 年初发布了“GCP 革新”的反思文件[3]，计划在《E8（R1）：临床研究的一般考虑》修订取得进展后启动对 E6（R2）的修订。

1　修订工作进展

2019 年 11 月，随着 ICH《E6（R3）：药物临床试验质量管理规范（GCP）》［以下简称“E6（R3）”］概念文件[4]、业务计划[5]和工作计划[6]获得 ICH 大会批准，专家工作组（expert working group，EWG）正式成立，启动对 E6 进行第 3 次修订（R3）。我国国家药品监督管理局作为 ICH 管理委员会成员，首次派出专家参与到 ICH GCP 的修订之中。

根据本次修订计划，首先进行的是对原则，附件 1：对干预性临床试验的考虑，以及术语和附录的修订，此部分内容将替代现行的 E6（R2）对干预性临床试验的要求。此外，EWG 还将针对新技术在临床试验中的应用，起草“附件 2：对干预性临床试验的额外考虑”，在原则及附件 1 的基础之上

对文章贡献等同

收稿日期：2023-08-08

作者简介：杨　兰（1978—），女，助理研究员，要从事合规审查工作。

马润镒（1990—），男，主管药师，从事药物临床试验监管工作。

通信作者：杨志敏（1970—），女，高级审评员，从事药品临床审评工作。

E-mail：yangzhm@cde.org.cn

提出额外要求[7]。

2023年5月，在EWG全体成员的努力下，E6（R3）原则及附件1启动在全球范围内公开征求意见[8]。2023年5月29日，国家药品监督管理局ICH办公室工作专栏中发布了“关于公开征求ICH《E6（R3）：药物临床试验质量管理规范（GCP）》指导原则及附件1草案的通知”，启动了在我国公开的征求意见工作[9]。根据EWG拟订的工作计划，最快将于2024年完成原则和附件1的修订，之后转由各国监管机构通过各自行政程序完成实施[6]。对于附件2，在2023年6月中旬的ICH大会上，E6（R3）附件2亚组已经开始了起草工作，计划最快于2024年公开征求意见[6]。

2 E6（R3）公开征求意见稿原则及附件1修订亮点

本次E6（R3）承继了E6（R2）和E8（R1）的修订成果，继续在质量管理上推行基于风险并与风险相称的方法，提供灵活性更高且适应临床试验中的技术进步和日益多样化数据的指导意见。在与E8（R1）原则保持一致的基础上，通过对E6（R2）的文字和内容进行重写和重构来制定临床试验质量相关的关键原则及要求。本次修订主要包括以下亮点。

2.1 尊重并鼓励临床试验参与者

在涉及临床试验参与者的表述时，将“subject”这一可指代物品的用词全部替换为指代人的“participant”，更好地体现出对加入到临床试验中的患者或健康人的尊重，肯定他们通过临床试验作出的贡献。同时，鼓励研究者在试验构思与设计阶段就听取试验参与者的意见和建议，便于试验实施、数据收集，有助于最终结果能更好地惠及试验参与者及未来的患者。

此外，本次修订还充分体现出对未成年参与者的重视。在机构审评委员会、独立伦理委员会等章节中列出专门条目，提出对未成年参与者的知情要求。新增了术语“assent”（未成年人的同意），与“consent”（成年人的同意）进行区分。

2.2 强调灵活性以适应技术进步和方法学演进

将传统“章节式”的结构转变为更易拆分的“原则＋附件”形式，即以高度包容性、广泛适用性的原则及解释为基础，对含各类使用场景的附件进行延展。后续可通过对附件的调整来适应变化发展的临床试验生态，尽可能减少法规制定固有的滞后性。

此次修订的原则，是在有效支持试验设计和实施方法使用的基础上，强调随着技术和方法学的进步，保持在各种临床试验类型和情形下的适用性，具体体现在通过增加新术语等方式与新技术接轨。另外，临床试验使用新技术时应进行调整，以适应各个试验的特有设计及参与者特征。强调新技术的使用应切合目的，不应为了使用而使用。

2.3 继续强调风险评估、相称性和质量等关键要素

在临床试验的设计和实施中，E6（R3）继续推行基于风险并与风险相称的方法[10]。

在保障参与者的权益、安全和健康并确保试验结果可靠的前提下，临床试验在设计环节应考虑操作的可行性，以及避免不必要的复杂性。在与风险相称的范围内，适当减少临床试验各方的负担，将各类资源聚焦于“关键质量因素”之上。这种聚焦并不是对其他要素不重视，而是保障各个环节及配套的系统、措施、方法等所有试验实施与风险相称。

E6（R3）中风险评估和相称性的思想还体现在从试验早期设计到整个过程，不断吸纳来自包括未来患者、研究者等各方的建议，使GCP的基本原则和所有要求能够以多样的方式达成，而非传统的“一刀切”。例如，在所在国法规允许的情况下，对可疑且非预期的严重不良反应（suspected unexpected serious adverse reaction，SUSAR）进行带有分析评估的累积性报告，而非全部都进行快速报告[10]。

2.4 将“数据管理”拓展为“数据治理”，并独立成章

随着技术进步，申办者、研究者和服务供应商越来越多地参与到临床试验数据流的每一个环节。虽然E6（R2）已做了一定的增补，但沿用基于纸质数据管理体系起草的相关要求已无法适应当前的实际情况。临床试验中使用的电子系统，从专门为临床试验设计和部署，已经演化到部分专用系统和各方现有系统（如医院电子病历系统等）的整合。

E6（R3）中“数据管理”拓展为“数据治理”，将既往与数据管理相关的要求进行整合、重构和更新，单独形成“数据治理”新章节。不再将对数据的要求分散于“研究者”和“申办者”章节，避免造成大量重复。同时，该章节也桥接了《E9（R1）：临床试验中的估计目标与敏感性分析》中提出的与统计相关的要求。

2.5 澄清各方关注的重点

为了减少误读、错读等过度解读，在听取各界意见的基础上，此次 E6（R3）修订对各类事项进行了澄清，主要包括以下内容。

2.5.1 明确适用范围

将 E6（R3）的适用范围明确为“拟向监管机构递交的试验用药品的干预性临床试验”。对于其他性质和类型的试验是否适用 E6（R3），则依照各国法规要求而定。

2.5.2 明确划分临床试验相关方责任的原则

随着临床试验类型和组织形式的不断丰富，以及供应商服务的日益细化，导致临床试验各方的工作、职责或功能（以下简称“活动”）出现转移、授权和分包的现象，因此增加了对各方进行权责划分的难度。E6（R3）对此进行了澄清，明确划分临床试验相关方责任的原则，并对部分涉及申办者和研究者的职责提出了明确的要求。

2.5.3 更新监查相关的定义和要求

随着监查面对的电子数据逐渐增多，范围从原始数据核对拓宽到原始数据及其元数据的核对，并伴随中心化监查（包括医学监查）等新监查方法的引入，监查的定义和要求都出现了新的变化。为方便各方的理解与执行，E6（R3）对监查相关的定义和要求作了进一步阐述和更新。

2.5.4 其他关注重点的回应

对使用试验现场已有系统的要求、人员资质和培训的要求、数字化条件下如何进行必备记录的保存、安全性信息报告的处理和审阅等，E6（R3）也作了进一步的澄清和明确。

此外，考虑到国际协调的复杂性，E6（R3）在适当的位置留下了必要的、与各国现行监管要求相适应的接口。这也体现了 E6（R3）的兼容性，即保证 GCP 各项要求与各国之间保持原则性一致，同时为不同国家结合监管实际留下余量。

3 E6（R3）原则及附件 1 的更新要点

本次修订前，EWG 通过全球调研进行了差距分析，对 E6（R2）各章节面临的挑战和需要修订的内容进行了梳理，并针对不同章节采取了包括新增、重构、部分增删等不同程度修订的策略。原则和附件 1 各章节因此发生了不同程度的变化，部分更新要点介绍如下[10]。

3.1 原则部分

E6（R3）对原则部分进行了重构，数量缩减到了 11 条，内容在原有基础上新增了 2 个主题。同时增加了大量的解释说明，方便读者在各种场景下理解和实践 GCP 的原则。

3.1.1 新增原则

①风险相称性原则，强调各方应重点关注与试验参与者及结果可靠性相关的风险，以及常规诊疗风险以外的风险。②各方的作用及责任原则，提出申办者对其活动的转移以及研究者的授权行为均应进行明确并适当的记录，并应分别对他们转移或授权出去的活动保持适当监督。

3.1.2 原则修订

①伦理原则，新增了试验设计时应仔细考虑科学性目标和目的要求，避免不必要地排除特定参与人群。②知情同意原则，新增了知情同意的过程需要考虑试验的相关方面，例如参与者的特征、试验设计、医疗干预的预期获益和风险、试验实施的环境和背景（例如在紧急情况下进行的试验），以及告知参与者（或其法定代理人）并获得知情同意可能使用的技术手段。③机构审评委员会、独立伦理委员会审查原则，新增了应按照适用的法规要求对试验进行定期审查的要求。④与科学性相关的原则，也提出了定期审查当前的科学知识和方法的要求，以确定是否需要对试验进行调整。⑤人员资质相关的原则，明确临床试验每个环节的人员均应具有相应的教育、培训和经验资质，以承担相关职责。⑥质量相关的原则，明确质量要求应融入到临床试验的科学和操作层面的设计及实施过程中；临床试验期间生成信息的质量和数量应足以支持良好的决

策。⑦针对方案的原则，除了要求方案以及方案执行所需的计划或文件需要清晰、简洁、具备操作性，还指出设计完善的试验方案是保护参与者并产生可靠结果的基础。⑧可靠结果的原则，强调临床试验流程应支持研究的主要目的，同时提出应通过对数据完整性的管理，采用高效且管控良好的流程来管理试验记录。对试验公开透明的要求，也包含在了本条原则中。⑨试验用药品的原则，新提出了要求试验用药品的生产、处理和标签应与研究治疗分配保持一致，而在盲法试验中应保持盲态，同时各方应采取措施保证提供给试验参与者的试验用药品的质量。

3.2 附件 1

3.2.1 知情同意

明确可以用多样化的手段提供知情信息，并澄清知情同意信息的要求。此外，加入专门条款以应对突发公共卫生事件等特殊情况。单独对与未成年人知情同意相关的内容提出了要求，包括提供与年龄相适应的同意信息，将与未成年人进行讨论作为同意过程的一部分，获得其同意方可入组试验，以及达到法定同意的年龄时应考虑重新同意的过程。

3.2.2 资质培训与授权

在资质证明方面，允许以相对灵活的方式进行归档和更新。同时，给出了对试验人员培训的总体要求，强调培训内容与所授权的试验活动应匹配。

明确了申办者和研究者之间就服务供应商选择相关的要求，以及对研究者向服务供应商转移或授权试验相关活动的要求。此外，澄清了对授权记录的要求。

3.2.3 监查与质量管理

明确了监查是主要的质量控制活动之一，并提出对中心化监查、实地或远程研究现场的监查要求。给出了监查策略的考虑点，并指出需与试验用药品在特定试验人群中的风险相匹配。质量管理方面，进一步澄清了影响试验参与者安全、结果可靠性的关键质量因素的评估和管理要求。鼓励采取相称性的方法进行风险控制，要求申办者应设立区分重要偏离的标准。

3.2.4 记录与必备文件

随着试验信息已经扩至文件和数据，本次修订中，文件和必备文件被合并为新术语“essential records”（暂译为必备文件），源数据和源文件合并为新术语“源记录”。本次更新中，针对“什么是必备文件”提供了指导性建议，澄清了必备文件的内容及如何维护的相关内容，也明确了所有试验均适用及可能适用的必备文件。

3.2.5 数据治理及计算机化系统

本次修订中，新增了数据治理章节并对各类计算机化系统提出了更新的要求，同时新增了数据采集工具、元数据、签名等术语。

强调了盲态等特定流程的重要性，并对破盲提出了相应的要求。计算机化系统要求使用切合目的、设计、实施和管理、基于风险并与风险相适应的方式。相关要求应与计算机化系统以及数据或活动对于整个流程的重要程度相匹配。另外还包括对元数据含义的澄清。

4 总结

E6（R3）修订的目的是促进临床试验设计和实施方面的创新，同时提供指导以确保参与者安全，并使临床试验产生可靠的结果[10]。

本次 E6（R3）修订，基于 E6（R2）不同章节差距的大小和性质的差异，采用了不同的修订策略。E6（R3）征求意见稿在内容和形式上均进行了革新，解决了既往 E6 施行中各方累积的问题与痛点，有助于更好地应对临床试验的快速演进。

值得注意的是，本次 E6（R3）征求意见稿中存在较多与各国现行法规的接口，提高了兼容性。同时，征求意见阶段需对现行法规进行梳理，确保能就可能存在的矛盾或冲突及时与 EWG 进行沟通，并得到解决或澄清。本次修订进行了结构调整，使得部分内容除了在章节内前后关联，还有跨章节关联，要求读者阅读时结合相关内容进行理解。

参考文献：

[1] ICH. Guideline for good clinical practice E6(R1) current step 4 version [EB/OL]. (1996-06-10)[2023-07-01].

https://www．pmda．go．jp/files/000156725．pdf.

[2] ICH．Final concept paper addendum for ICH E6: guideline for good clinical practice [EB/OL]．(2014-06-05)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/E6_R2_Concept_Paper_0．pdf.

[3] ICH．ICH reflection on “GCP renovation”: modernization of ICH E8 and subsequent renovation of ICH E6 [EB/OL]．(2017-05-31)[2023-07-01]．https://admin．ich．org/sites/default/files/2021-05/ICH_ReflectionPaper_GCPRenovation_2021_0519．pdf.

[4] ICH．Final concept paper ICH E6(R3): guideline for good clinical practice [EB/OL]．(2019-11-18)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/E6-R3_FinalConceptPaper_2019_1117．pdf.

[5] ICH．Final business plan ICH E6(R3): guideline for good clinical practice [EB/OL]．(2019-11-17)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/E6-R3_FinalBusinessPlan_2019_1117．pdf.

[6] ICH．ICH E6(R3) EWG work plan [EB/OL]．(2023-01-02)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/E6%28R3%29_EWG_WorkPlan_2023_0102．pdf.

[7] ICH．ICH E6 (R3) guideline for good clinical practice annex-2 [EB/OL]．(2023-04-28)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Annex2_ConceptPaper_2023_0405．pdf.

[8] ICH．The ICH E6(R3) draft guideline presentation available now on the ICH website [EB/OL]．(2023-06-13)[2023-07-01]．https://www．ich．org/news/ich-e6r3-draft-guideline-presentation-available-now-ich-website.

[9] 国家药品监督管理局ICH办公室．关于公开征求ICH《E6(R3)：药物临床试验质量管理规范(GCP)》指导原则及附件1草案的通知[EB/OL]．(2023-05-29)[2023-07-01]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/news/getNewsDetail/2/fd1a2e7f52a8593c404592ba7eea5200/3.

[10] ICH．Good clinical practice(GCP) E6(R3) draft version [EB/OL]．(2023-05-19)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519．pdf.

(上接第1326页)

[9] 詹斯药业有限公司．*N*-(3-羟基-4-哌啶基)(二氢苯并呋喃, 二氢-2*H*-苯并吡喃或二氢苯并二噁英)甲酰胺衍生物: 中国, 1045781A [P]．1990-03-21.

[10] MARBURG S, TOLMAN R L．A short efficient synthesis of 4-amino-2,3-dihydrobenzofuran [J]．*J Het Chem*, 1980, **17**(6): 1333-1335.

[11] KAKIGAMI T, USUI T, TSUKAMOTO K, *et al*．Synthesis and structure-activity relationship of 3-substituted benzamide, benzo[*b*]furan-7-carboxamide, 2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-carboxamide, and indole-5-carboxamide derivatives as selective serotonin 5-HT_4 receptor agonists [J]．*Chem Pharm Bull*, 1998, **46**(1): 42-52.

[12] 付开勇, 李　华, 许　仓．4-乙酰氨基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酸甲酯的合成工艺: 中国, 103012337A [P]．2013-04-03.

[13] 黄　辉, 张孝清, 包金远．2,3-二氢苯并呋喃类化合物的制备方法: 中国, 102942542A [P]．2013-02-27.

[14] 王绍杰, 雷　玉, 鲍　丽．一种琥珀酸普卡必利中间体4-氨基-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-羧酸的合成方法: 中国, 107337658A [P]．2017-11-10.

[15] 石权达, 闫　冬, 高　静, 等．普芦卡必利关键中间体4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃苯甲酸的合成工艺研究[J]．中国药业, 2016, **25**(2): 38-40.

[16] 杨应朗, 魏农农．一种普芦卡必利中间体的制备方法: 中国, 104529960A [P]．2015-04-22.

[17] 王　吉, 曹荣浩．一种普卡必利中间体的制备方法: 中国, 106316998A [P]．2017-01-11.

[18] CANDIANI I, DEBERNARDINIS S, CABRI W, *et al*．A facile one-pot synthesis of polyfunctionalized 2-unsubstituted benzo[*b*]furans [J]．*Synlett*, **1993**(4): 269-270.

[19] DICE J R．Substituted amines: US, 3154581 [P]．1964-10-27.

[20] 鲍广龙, 张乃华．一种4-乙酰氨基-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-羧酸甲酯的制备方法: 中国, 114591278A [P]．2022-06-07.