

本周更新内容

目录

1.关于将 FHND1002 颗粒纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示	1
2.药审中心关于在“申请人之窗”增加“优化药品补充申请审评审批程序改革试点”前置服务申请功能的通知	1
3.国家药监局综合司公开征求《中药生产监督管理专门规定（征求意见稿）》意见	1
4.关于将 ALXN1850 注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示	2
5.关于将 RAG-17 注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示	3
6.关于将 VGR-R01 纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示	3
7.关于公开征求 ICH《E6（R3）：药物临床试验质量管理规范（GCP）》附件 2 草案意见的通知	4

1.关于将FHND1002颗粒纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年11月22日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目品种的基本信息予以公示，公示时限为自发布之日起一周。

品种名称：FHND1002 颗粒

申报单位：江苏正大丰海制药有限公司

适应症：肌萎缩侧索硬化（ALS）

申报阶段：B 阶段-临床试验开展前（Pre-IND）阶段

工作要点：计划开展一项 ALS 患者体验数据研究，并拟基于收集到的患者体验数据探索 ALS 疗效指标的优化；同时，计划在患者临床试验中应用数字健康技术，探索实施 DCT 试验等。

2.药审中心关于在“申请人之窗”增加“优化药品补充申请审评审批程序改革试点”前置服务申请功能的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年11月25日

发布内容如下：

根据《国家药监局关于印发优化药品补充申请审评审批程序改革试点工作方案的通知》（国药监药注〔2024〕10号）和《国家药监局关于同意北京等十省（市）开展优化药品补充申请审评审批程序改革试点的批复》（国药监药注函〔2024〕97号）要求，我中心在“申请人之窗”中增加了“优化药品补充申请审评审批程序改革试点”前置服务申请功能。北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、山东、广东、重庆、四川十个试点省（市）区域的药品上市许可持有人可按要求向当地省（市）局提出前置服务申请。

3.国家药监局综合司公开征求《中药生产监督管理专门规定（征求意见稿）》意见

发布机构：国家药监局

北京总部地址：北京市朝阳区龙湖长楹天街星座2栋2603-2606

联系电话：400-606-8752

发布日期：2024年11月25日

发布目的：为进一步贯彻落实党中央、国务院关于中医药传承创新发展决策部署，遵循中医药发展规律，体现中药生产特点，加强和完善中药生产及监督管理。

发布内容如下：

为加强和完善中药生产及监督管理，促进中医药传承创新发展，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国中医药法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等法律、法规和规章，制定本规定。

本规定适用于在中华人民共和国境内上市的中药饮片（含中药配方颗粒）、中成药及实施审批管理的中药材等生产及监督管理。按照备案管理的中药提取物参照本规定实施。

中药生产及监督管理应当遵循中医药理论，符合中医药特点，切实贯彻药品安全、有效和质量可控的要求，确保中药生产全链条、全过程持续符合法定要求。

引导和鼓励中药上市许可持有人（以下简称持有人）和生产企业将质量管理体系延伸到中药材生产企业，保障中药源头质量。鼓励中药饮片生产企业集约化、规模化发展。鼓励持有人和生产企业在中医药理论指导下，积极研究运用现代科学技术，加快中药生产自动化、电子化、智能化建设，提升中药生产质量控制水平，促进中药生产数字化转型。

药品监督管理部门应当加强中药监管科学研究，开发和应用中药监管新工具、新方法、新标准，推进符合中医药特点的中药生产监管体系建设，探索实施中药监管新模式，增强监管工作的科学性、前瞻性和适应性，促进中医药产业高质量发展。

持有人和生产企业应当自觉遵守行业规范、强化诚信建设，严格依法依规生产，规范中药产品宣传，推进社会共治。

具体内容包括对中药的基本要求、质量管理、物料管理、生产过程控制和监督管理等，详见附件1《中药生产监督管理专门规定（征求意见稿）》。

4.关于将ALXN1850注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年11月26日

发布内容如下：

北京总部地址：北京市朝阳区龙湖长楹天街星座2栋2603-2606
联系电话：400-606-8752

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目的基本信息予以公示，公示时间截止至 2024 年 12 月 3 日。

品种名称：ALXN1850 注射液

申报单位：阿斯利康全球研发（中国）有限公司

适应症：拟用于治疗低磷酸酯酶症（HPP）。

申报阶段：C 阶段-关键研究前阶段。

工作要点：计划在中国参与的关键性国际多中心临床试验中，选择多个 COA 指标作为研究终点（包括主要研究终点），以评估本品的临床获益。

5.关于将RAG-17注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年11月28日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目品种的基本信息予以公示，公示时限为自发布之日起一周。

品种名称：RAG-17 注射液

申报单位：中美瑞康核酸技术（南通）研究院有限公司

适应症：肌萎缩侧索硬化（ALS）

申报阶段：B 阶段-临床试验开展前（Pre-IND）阶段

工作要点：计划开发和验证一项评价 ALS 患者生活质量的 PRO 量表（ALS-QoL），开展 ALSRFS-R 量表中文版的翻译和本地化调试工作，并将上述临床结局评估（COA）指标作为疗效评价指标；同时，计划在临床试验中应用数字健康技术。

6.关于将VGR-R01纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年11月28日

发布内容如下：

北京总部地址：北京市朝阳区龙湖长楹天街星座 2 栋 2603-2606

联系电话：400-606-8752

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目品种的基本信息予以公示，公示时间截止至 2024 年 12 月 5 日。

品种名称：VGR-R01

申报单位：上海天泽云泰生物医药有限公司

适应症：结晶样视网膜变性

申报阶段：C 阶段-关键研究前阶段

工作要点：关键临床试验统计学方法采用优效试验设计，拟应用的临床结局评估包括患者报告的结局（PRO）和功能结局（PerfO）。

7.关于公开征求ICH《E6（R3）：药物临床试验质量管理规范（GCP）》附件2草案意见的通知

发布机构：国家药监局食品药品审查中心

发布日期：2024年11月29日

发布内容如下：

《药物临床试验质量管理规范（GCP）》，如 ICH E6（R3）指导原则及附件 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、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 列出了因更广泛地使用设计元素和数据源而引发的 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。

（1）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（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）进行的试验相关活动。

（2）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实施中

（例如，简化方案并精简数据收集）。

（3）数据可大致分为两类，一项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）或为其他目的从试验外部来源收集的数据（次要数据使用））。

（4）纳入临床试验的 RWD 包括使用从临床试验以外的各种来源（如电子健康记录（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结局或作为外部对照。

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。

指南建议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）进行调整。

具体内容详见附件 2 ICH《E6（R3）：药物临床试验质量管理规范（GCP）》附件 2 草案。

附件 1

中药生产监督管理专门规定

(征求意见稿)

第一章 总 则

第一条【目的依据】 为加强和完善中药生产及监督管理，促进中医药传承创新发展，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国中医药法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等法律、法规和规章，制定本规定。

第二条【适用范围】 本规定适用于在中华人民共和国境内上市的中药饮片（含中药配方颗粒）、中成药及实施审批管理的中药材等生产及监督管理。按照备案管理的中药提取物参照本规定实施。

第三条【坚持中医药理论和传统经验】 中药生产及监督管理应当遵循中医药理论，符合中医药特点，切实贯彻药品安全、有效和质量可控的要求，确保中药生产全链条、全过程持续符合法定要求。

第四条【鼓励方向】 引导和鼓励中药上市许可持有人（以下简称持有人）和生产企业将质量管理体系延伸到中药材生产企业，保障中药源头质量。鼓励中药饮片生产企业集约化、规模化发展。

鼓励持有人和生产企业在中医药理论指导下，积极研究

运用现代科学技术，加快中药生产自动化、电子化、智能化建设，提升中药生产质量控制水平，促进中药生产数字化转型。

第五条【监管科学】 药品监督管理部门应当加强中药监管科学研究，开发和应用中药监管新工具、新方法、新标准，推进符合中医药特点的中药生产监管体系建设，探索实施中药监管新模式，增强监管工作的科学性、前瞻性和适应性，促进中医药产业高质量发展。

第六条【行业自律】 持有人和生产企业应当自觉遵守行业规范、强化诚信建设，严格依法依规生产，规范中药产品宣传，推进社会共治。

第二章 基本要求

第七条【中药材】 持有人和生产企业应当加强源头质量控制，严格生产用中药材、中药饮片供应商审核，采取有效措施确保中药材基原准确、来源稳定和可持续供给。鼓励持有人和生产企业使用符合《中药材生产质量管理规范》（以下简称中药材 GAP）要求的中药材，保持中药材来源的相对稳定。

第八条【中药饮片】 中药饮片生产企业生产的品种不得超出药品生产许可批准的炮制范围。中药饮片生产企业新增炮制品种涉及麻醉药品、珍稀濒危或者古生物化石类中药材，以及已具有毒性饮片生产范围且新增涉及医疗用毒性药品炮制的，应当及时报告所在地省级药品监督管理部门。

中药饮片生产企业应当按照中药饮片标签管理规定清晰、准确、规范的标注标签，不能外购中药饮片直接分包装或者改换包装标签后上市。

第九条【中药配方颗粒】 中药配方颗粒生产企业应当具备中药炮制、提取、分离、浓缩、干燥、制粒等完整的生产能力，具有全过程追溯及风险管理能力，并具备与其生产、销售品种数量相应的生产规模。应当制定每个品种详细的生产工艺、标准操作规范。应当自行炮制用于中药配方颗粒生产的中药饮片。

中药配方颗粒生产企业应当已取得药品生产许可证，具备中药饮片和颗粒剂生产范围和生产能力，并向所在地省级药品监督管理部门申请获得“中药饮片（中药配方颗粒）”生产范围后方可生产。

第十条【中药提取物】 对实施备案管理的中药提取物，持有人可以对一种中药提取物的两家及以上的供应商进行使用备案，生产过程中变更已使用备案的供应商前，应当对相关变更前后的中药提取物及产品进行研究、验证与质量对比，必要时进行现场审核。

在符合中成药和有关中药提取物法定标准的基础上，对属于实施备案管理的中药提取物，持有人自行提取且仅用于本企业相应中成药生产的，无需进行生产及使用备案。

第十一条【中成药】 持有人或者生产企业应当依法依规组织生产，确保中药生产全过程持续符合法定要求。持有人或者生产企业按照药品监督管理部门核准的生产工艺，结

合生产需求，可以从中药饮片生产经营企业采购相应规格的中药饮片用于中成药生产；可以采购中药材经过前处理，或者从符合质量审核要求的中药材生产企业采购产地加工中药材用于中成药生产。前处理或者产地加工的具体工艺和标准可以在基本符合相应中药饮片国家标准或者炮制规范基础上，根据中成药品种生产的实际需要进行调整、细化。

第十二条【长期未生产品种的恢复生产】 对连续5年及以上未生产品种，持有人计划恢复生产的，应当开展工艺验证、质量研究评价，确保质量稳定后，向所在地省级药品监督管理部门提出恢复生产的现场检查申请。经所在地省级药品监督管理部门动态现场检查1批，并按照再注册批件要求以及风险等级开展注册检验。对中药注射剂、儿童用中成药等高风险品种应当检验连续3批，检验结果符合要求后方可恢复生产。

计划恢复生产中成药的法定标准已发生变更的，持有人应当开展变更研究，按程序完成变更后再申请恢复生产的现场检查。

计划恢复中药注射剂生产的，持有人应当按要求先完成上市后研究和评价。

第十三条【委托生产】 持有人委托生产中成药的，应当严格依法依规履行主体责任。

计划委托生产连续5年及以上未生产中成药的（中药注射剂除外），应当按照本规定第十二条要求，自行组织完成恢复生产，确保质量稳定后，方可申请委托生产。

计划委托生产中药注射剂的，持有人的生产负责人、质量负责人、质量授权人应当具备中药注射剂三年及以上生产和质量管理的实践经验；产品应当具有近五年连续生产销售记录，且未发生过严重不良反应和抽检不合格的情况；受托生产企业应当具备同类型制剂产品近三年连续生产的记录。

第十四条【中药追溯】 持有人和生产企业应当建立并实施药品追溯制度，通过信息化手段实施中药追溯，及时准确记录、保存追溯数据。鼓励持有人和生产企业建立全链条追溯机制，实现从中药材种植、采购入库、生产加工到流通使用全过程可追溯。

第十五条【中药药物警戒】 持有人应当建立和完善药物警戒制度，加强不良反应监测，根据中医药理论，主动开展上市后研究和评价，分析中药处方特点（如炮制、配伍等）、临床使用、患者机体等影响因素，对发现的安全性风险信号及时开展综合分析研判，并采取有效风险控制措施。

第十六条【推动改造升级】 鼓励持有人或者生产企业加强技术集成和生产工艺创新，综合运用人工智能等新技术和智能制造等新装备，探索应用在线检验和监测，逐步采用电子数据实时记录关键参数，持续推进中药生产改造升级。

鼓励持有人和生产企业对中药生产、检验过程的关键岗位、关键操作等实施可视化视频监控，监控设备的数量、布点、视角和分辨率等能保证有效监控，应当开展必要的风险评估以及确认与验证。

第三章 质量管理

第十七条【人员要求】 持有人和生产企业应当配备具有中药材和中药饮片真伪优劣鉴别能力及质量控制能力的专业人员，鼓励企业参加实验室能力验证或者实验室比对。负责中药材和中药饮片采购及验收、养护、仓储保管、炮制等人员应当满足其岗位职责需要。根据所生产品种的需要，相关人员应当熟悉毒性中药材和中药饮片的管理和处理要求。

从事涉及毒性中药材等有特殊要求的生产操作人员应当具有相关的专业知识和技能并熟知相关的劳动保护要求。

持有人和生产企业应当指定部门或者专人负责培训管理工作，培训内容应当与中药生产要求相适应，强化传统鉴别技术与炮制技术的培训。

第十八条【内控质量标准】 持有人或者生产企业应当结合品种特性及中药特点进行风险评估，开展中药材、中药饮片、中间产品及成品的质量控制研究，在法定标准的基础上建立符合生产实际的内控质量标准。

鼓励持有人或者生产企业研究和应用特征图谱、指纹图谱、多组分含量测定等技术，主动参与提高药品法定标准，不断提升中药质量控制水平。

第十九条【稳定性考察】 持有人或者生产企业应当按照相关法规要求开展稳定性考察研究，必要时增加额外的稳定性考察项目。应当基于产品特点，根据产品稳定性试验历史数据，制定合理的波动范围和异常趋势的判断指标。对于

在稳定性考察试验中发现异常趋势的，应当基于风险采取控制措施。

第二十条【基于审核豁免检验】 持有人或者生产企业可以通过风险评估，研究建立适宜的质量控制方法，使用待包装产品检验结果进行成品的质量评价。生产企业通过净选除杂、干切或者粉碎等加工过程对其采购的中药材前处理的，可以研究建立适宜的质量控制方法，通过质量审核和风险评估，引用中药材部分项目检验结果进行产品的质量评价。

同一集团内执行统一质量管理体系的持有人或者生产企业使用同一批次中药材、中药饮片、中药提取物等原料及辅料、包装材料的，或者使用本集团内同一中药饮片生产企业生产的中药饮片作为中成药原料的，经过评估并采取相应的措施可共享检验检测结果（中药注射剂除外）。

第二十一条【委托检验】 持有人或者生产企业应当对上市放行的产品按药品标准完成全部项目的检验，相关项目涉及使用频次较少、成本高昂等设备的，可以委托具有资质的第三方检验机构检验；在确保药品生产质量管理体系完整、有效运行的前提下，同一集团内执行统一质量管理体系的持有人或者生产企业之间可以共用上述专业检验设备。

持有人或者生产企业委托检验的，应当对受托检验机构的资质和能力进行审核，与之签订委托检验协议，并向委托方所在地省级药品监督管理部门报告。同一集团内执行统一质量管理体系的持有人或者生产企业共用检验设备的，应当参照委托检验方式实施。

第二十二條【質量回顧】 持有人或者生產企業應當對中藥全過程質量監測結果進行定期質量回顧，重點關注中藥材質量波動對提取收率、活性成分或者指標成分含量等的影響，研判現行法定標準對原輔料及成品質量控制情況，確認工藝穩定可靠，及時發現不良影響，確定提升產品質量的改進方向。

第二十三條【探索性研究結果運用】 持有人或者生產企業應當根據藥品監督管理部門的藥品抽檢探索性研究結果，組織開展綜合分析研判，排查整改問題原因，並根據評估情況及時採取風險控制措施。

第四章 物料管理

第二十四條【中藥材採購要求】 持有人或者生產企業應當保持所使用的中藥材產地、來源和供應商相對穩定，有明確基原要求的應當固定基原。中藥注射劑生產所用的中藥材，原則上應當符合中藥材 GAP 要求；使用野生中藥材的，應當採取有效措施確保基原固定、質量穩定，有效控制外源性有害物質污染風險。

鼓勵持有人或者生產企業直接從產地中藥材生產企業採購中藥材，對從經營機構採購中藥材的，應當保證採購的每批次中藥材基原明確、產地穩定、加工和倉儲規範。鼓勵中藥配方顆粒生產用中藥饮片優先使用符合中藥材 GAP 要求的中藥材。

第二十五條【採購鮮切藥材】 持有人或者生產企業採

购趁鲜切制中药材时，应当从具备健全质量管理体系的产地中药材生产企业采购，采购的品种应当在该省份产地趁鲜切制加工中药材品种目录内。持有人或者生产企业应当指导和督促产地中药材生产企业建立完整追溯体系。

第二十六条【原料供应商审核】 持有人或者生产企业应当加强对中药材、中药饮片、中药提取物等原料供应商的审核。采购和使用过程中应当根据年度回顾情况定期开展质量评估，对主要原料的供应商原则上应当定期开展现场审计，必要时对中药材生产企业进行现场审计。持有人或者生产企业应当建立完整的供应商审核档案。

第二十七条【验收管理】 持有人或者生产企业制定的验收管理规程应当注重与传统经验鉴别相结合。应当对每次采购的原料（中药材、中药饮片、中药提取物等）、辅料及包装材料按批次进行检验，不符合质量要求的，不得验收入库及用于中药生产。

持有人或者生产企业可以基于质量风险，对分批次购入同一批号的符合中药材 **GAP** 的中药材，在完成首次到货的中药材全项检验后，对后续同批次中药材采取部分项目检验的方式进行验收入库。

持有人或者生产企业应当检查相关原料包装标识，标识内容应当齐全并符合规定。属于医疗用毒性药品、麻醉药品等特殊要求的中药材、中药饮片的，其包装上应当印有符合规定的专用标识，涉及利用国家重点保护野生动植物及其制品的中药材、中药饮片标签应当符合国家有关规定。

第二十八条【物料运输、储存和养护】 持有人或者生产企业应当按照质量要求运输、贮存、养护原料（中药材、中药饮片、中药提取物等），根据每种原料的特性、储存、养护条件等，制定合理的养护措施、贮存期限、复验期或者保质期。

第二十九条【中药材批管理】 对同一产地、同一基原且生产方式相同，种子种苗或其它繁殖材料来源相同，生产周期相同，生态环境条件基本一致，采收期和产地加工方法基本一致，质量基本均一的中药材，可划归同一批次。持有人或者生产企业应当对其采购的中药材按来源、供应商、药材规格等进行分类，编制批号管理。不得将不同产地、不同采收期等无法保证质量均一的中药材作为同一批次验收。

第三十条【进口药材管理】 使用进口中药材生产中药的，应当对进口中药材的基原、产地、采收及加工、进口单位资质等信息进行搜集和管理，将其产地证明文件、进口药材检验报告书复印件和进口药品通关单复印件等资料纳入供应商档案。

第三十一条【特殊药材管理】 持有人和生产企业涉及使用医疗用毒性药品、麻醉药品等特殊要求中药材以及生产麻黄配方颗粒的，相关中药材的采购、储运、加工及炮制、生产等过程应当符合相应管理要求。其生产企业应当配备相应的设施、设备，建立严格的管理制度、操作规程，设置专库存放、细化记录台账、完善产品追溯等，确保中药材来源和加工合法合规，落实防止污染和交叉污染、防盗和防流弊

等责任。

第三十二条【濒危野生动植物管理】 持有人和生产企业涉及使用珍稀濒危野生动植物及古生物化石相关中药材生产中药的，应当符合《中华人民共和国野生动物保护法》《中华人民共和国野生植物保护条例》《古生物化石保护条例》等法律法规的有关规定，确保来源和加工等合法合规；应当建立专用台账并定期核对库存，详细记录领用情况，做到账物相符。

第五章 生产过程控制

第三十三条【生产控制原则】 持有人或者生产企业应当制定保证产品质量的生产工艺规程和内控质量标准，生产工艺规程和内控质量标准应当符合相应的法定标准和药品监督管理部门核准的生产工艺。应当加强投料用中药材、中药饮片的净制处理。应当明确各关键工序技术参数，研究制定合理的收率范围。应当最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险。

中药注射剂持有人应当严格按照要求明确和细化工艺参数、生产过程控制细节及质量控制要求。

第三十四条【工艺验证】 持有人或者生产企业应当按照规定开展工艺验证，可以按照提取工艺和制剂工艺分阶段进行验证，重点关注制剂质量属性的变化。

涉及多个完全相同的提取生产线和制剂生产线的，经评估可以选取其中一个代表性生产线进行验证，涵盖其实际生

产情形。

中药饮片工艺验证应当体现传统属性判断标准和关键工艺参数。

第三十五条【生产投料】 中成药应当严格按照药品注册批准的处方投料生产。生产用中药饮片规格应当符合相应制剂品种实际工艺的要求，投料量应当符合药品法定标准规定。对于清洗后直接投料提取的中药饮片，应当按照折干率计算投料量，保证投料量符合处方要求。

第三十六条【均一化生产】 持有人或者生产企业可以参照中药均一化研究技术指导原则研究论证，对中药材、中药饮片、中药提取物等原料进行质量均一化处理后投料，可以在生产过程中对提取液、提取浸膏等中间产品进一步均一化处理后制剂成型。持有人和生产企业应当根据产品特点、长期生产积累数据、生产工艺和法定标准、研究验证数据等，综合确定均一化的检测标准，建立均一化操作规程及计算方法。

实施均一化操作的中药材、中药饮片、中药提取物或者中药提取浸膏等应当是质量符合要求的原料或者中间产品。均一化操作应当有完整记录，保证能够真实、完整地追溯。

第三十七条【灭菌工艺要求】 中药生产过程各环节应当采取降低微生物负载的措施，通过严格的生产过程控制和适宜的灭菌方式等保证微生物限度符合要求。

未在法定标准或者核准的生产工艺中明确规定，但中药生产中已实际应用的灭菌工艺，持有人应当参照已上市中药

药学变更研究技术指导原则完成验证、研究，并按程序完善变更管理。

第三十八条【中药提取浸膏偏差控制】 中药提取浸膏收率可能存在一定偏差，持有人应当在中药材、中药饮片等原料基原、产地稳定基础上，优化工艺参数，制定合理的收率范围，按规定报告。当超出收率范围时，持有人应当及时开展偏差调查，对产品质量进行风险评估，按照已上市中药药学变更研究技术指导原则等开展研究，并按规定进行备案、补充申请等变更。例如，评估和研究结果表明，超出收率范围的偏差未引起处方、工艺和日服/用药量的实质变化，则可以按规定变更规格或者包装规格。

第三十九条【异地和共用车间的生产管理】 持有人或者生产企业可以对前处理、提取设立异地车间，也可以与同一集团内执行统一质量管理体系的药品生产企业共用车间。受托生产中成药的药品生产企业除外。

持有人或者生产企业应当对异地车间或者共用车间实施统一管理，制定切实可行的生产和质量管理措施，建立严格的质量控制标准，对其异地车间或者共用车间的前处理、提取等生产全过程进行管理，确保符合法定标准和核准或者备案的生产工艺要求。

第四十条【溶剂折算和回收使用】 中药提取溶剂及用量应当符合法定标准和经药品监督管理部门核准的生产工艺要求，未明确规定的，原则上应当按照投料量重量比例折算。中药提取溶剂需回收使用的，应当对回收溶剂进行质量

研究，评估回收溶剂可能造成的交叉污染、药用物质残留等风险，通过评估制定回收溶剂的回收次数，制定回收溶剂操作规程和质量标准。回收的溶剂一般不得用于其他品种。

第四十一条【药渣管理】 持有人或者生产企业应当建立药渣废料处置管理制度和操作规程，防范提取药渣废料非法利用。提取后的药渣应当专区暂存、处理，处理应当如实记录。鼓励持有人或者生产企业结合药渣废料特点开展绿色循环综合研究和利用。

第六章 监督管理

第四十二条【检查员队伍】 药品监督管理部门应当建立熟悉中药材、中药饮片、中成药生产质量管理规范等监督管理相关法律法规、技术要求的职业化专业化检查员队伍，完善分级分类管理制度，明确岗位准入和任职条件，加强中药专业知识和检查技能培训。

第四十三条【异地和共用车间管理】 持有人或者生产企业对前处理、提取设立异地车间的，或者与同一集团内执行统一质量管理体系的药品生产企业共用车间的，应当经持有人或者生产企业所在地省级药品监督管理部门批准。跨省（区、市）设立异地车间或者共用车间的，还应当先经车间所在地省级药品监督管理部门批准。《药品生产许可证》上均应当注明车间的归属企业名称和地址。异地车间在其所在地不是独立药品生产企业，其所在地省级药品监督管理部门审查同意后，应当将其纳入日常监督管理范畴，参照药品生产企业管理。

第四十四条【差异化监管】 药品监督管理部门应当根据中药品种、剂型、管制类别等特点，结合既往检查、抽检、不良反应监测、投诉举报等风险情况，综合考虑持有人、生产企业主动推进中药材 GAP 实施、生产智能化改造、全链条追溯等情况，对持有人、生产企业实行风险等级划分，根据风险分类科学配置监管资源，实施差异化、精准化监管。

第四十五条【监督检查】 省级药品监督管理部门对本行政区域内中成药、中药饮片、中药配方颗粒及生产备案的中药提取物等生产企业开展监督检查，必要时对中药材、中药饮片、中药提取物的原料供应商及受托检验机构开展延伸检查。

省级药品监督管理部门应当坚持风险管理、全程管控原则，根据中药生产实际和特性，重点关注中药材等原料购进、处方工艺、生产投料、检验放行等环节，督促中药生产企业持续合法合规生产。

第四十六条【监督抽检】 药品监督管理部门应当结合行政区域内监管实际情况，加强中药质量抽检，必要时可以对中药材、中药饮片、中药提取物、辅料、包装材料等进行抽检。根据监管需要，对抽检监测数据进行综合分析研判，依风险采取相应的风险防控措施。

第四十七条【违法违规行为处置】 药品监督管理部门发现持有人或者生产企业在中药生产全过程中，存在质量管理体系不健全、物料管理不规范、供应商审核不到位、生产过程控制不严格等违反本规定、药品生产质量管理规范的违

规行为，甚至存在掺杂掺伪、弄虚作假等违法行为的，应当严格依据法律法规规定，督促持有人或者生产企业采取有效的风险控制措施，依法立案查处；涉嫌犯罪的，应当及时移送公安机关，依法追究违法犯罪人员法律责任。

第四十八条【跨区域跨层级协同】 省级药品监督管理部门应当加强协同配合，共享检查、抽检、监测、处罚等监管信息。对于跨省（区、市）设立异地车间或者共用车间的，双方所在地省级药品监督管理部门应当参照国家药监局关于药品委托生产、受托生产的相关责任要求进行监督管理。对持有人或者生产企业相关的中药材种植养殖基地、中药材生产企业、受托检验机构等需要跨省（区、市）开展延伸检查的，持有人或者生产企业所在地省级药品监督管理部门可以商请中药材种植养殖基地、中药材生产企业、受托检验机构所在地省级药品监督管理部门协助开展。

第四十九条【中药风险信息共享和处置】 省级药品监督管理部门发现中药材、中药饮片、中药提取物等存在可能关联上游、下游产品质量问题的，应当及时向上游、下游企业所在地省级药品监督管理部门通报，必要时主动加强与同级农业农村、市场监管、中医药管理等相关部门沟通协作。

第七章 附 则

第五十条【中药材】 本规定所称中药材，是指来源于药用植物、药用动物或者矿物等资源，且用于中药饮片（含中药配方颗粒）、中成药及实施备案管理的中药提取物等生

产的药用原料。

第五十一条【中药材生产企业】 本规定所称中药材生产企业，是指中药材相关采集、种植养殖、产地加工的企业，包括具有企业性质的种植养殖专业合作社或者联合社。

第五十二条【中药饮片】 本规定所称中药饮片，是指中药材经中药生产企业炮制后可直接用于中医临床的药品或者中药制剂生产使用的原料。

第五十三条【中药前处理】 本规定所称中药前处理，是指中成药生产企业按照国家药品标准或者省级药品监督管理部门制定的炮制规范的基本要求，根据药材性质，结合生产投料需要，对使用的中药材进行净选除杂、剪切整理、干切、粉碎、洗涤、浸润或者其他方法的自主炮制加工过程。

第五十四条【中药提取物】 本规定所称中药提取物，是指按规定实施备案管理的中药提取物，即中成药国家药品标准的处方项下载明，并具有单独国家药品标准，且用于中成药投料生产的挥发油、油脂、浸膏、流浸膏、干浸膏、有效成份、有效部位等成份。

第五十五条【实施审批管理中药材的生产许可证】 从事实施审批管理的中药材生产活动，药品生产许可证分类码为 Dz，生产范围明确批准的具体中药材品种。

第五十六条【实施日期】 本规定自 202X 年 XX 月 XX 日起施行，已有规定与本规定不一致的，以本规定为准。

附件2



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划。
106

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》。



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE
E6(R3)
Annex 2

Draft version

Endorsed on 06 November 2024

Currently under public consultation

At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Assembly to the regulatory authorities of the ICH regions for internal and external consultation, according to national or regional procedures.

E6(R3)
Document History

Code	History	Date
E6	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	27 April 1995
E6	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommended for adoption to the three ICH regulatory bodies.	1 May 1996
E6(R1)	Approval by the Steering Committee of Post- <i>Step 4</i> editorial corrections.	10 June 1996
E6(R2)	Adoption by the Regulatory Members of the ICH Assembly under <i>Step 4</i> . Integrated Addendum to ICH E6(R1) document. Changes are integrated directly into the following sections of the parental Guideline: Introduction, 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), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1, 8.1	9 November 2016
E6(R3)	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	19 May 2023
E6(R3) Annex 2	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	06 November 2024

Legal notice: *This document is protected by copyright and may, with the exception of the ICH logo, be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided. The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.*

The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

ICH HARMONISED GUIDELINE
GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

E6(R3) ANNEX 2

ICH Consensus Guideline

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
1.	INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC).....	2
2.	INVESTIGATOR	2
2.1	Communication with IRB/IEC	2
2.2	Informed Consent Considerations.....	2
2.3	Investigational Product Management	3
2.4	Investigator Oversight.....	5
2.5	Safety Assessment and Reporting.....	5
3.	SPONSOR.....	5
3.1	Engagement and Communication	5
3.2	Protocol and Trial Design	6
3.3	Communication with IRB/IEC	7
3.4	Consent or Permission Considerations for RWD	8
3.5	Data Considerations	8
	3.5.1 <i>Real-World Data Considerations</i>	8
	3.5.2 <i>Remote Data Collection Considerations</i>	9
3.6	Investigational Product Management	10
3.7	Privacy and Confidentiality Considerations	11
3.8	Sponsor Oversight.....	11
3.9	Safety Assessment and Reporting.....	11

1 **ANNEX 2**

2 **I. INTRODUCTION**

3 Good Clinical Practice (GCP), as described in ICH E6(R3) Principles and Annex 1, is applicable
4 across clinical trial types, designs and settings, and remains relevant when various operational
5 approaches and data sources are used in a clinical trial. As clinical trial designs evolve and
6 technological advances occur, the appropriate and proportionate application of GCP will support
7 these approaches while safeguarding participants’ rights, safety and well-being, and helping to
8 ensure the reliability of trial results. ICH E6(R3) Annex 2 addresses the GCP considerations that
9 arise from the increased use of a wider range of design elements and data sources. Annex 2
10 provides additional GCP considerations, focusing on examples of trials that incorporate
11 decentralised elements, pragmatic elements and/or real-world data (RWD). Clinical trials may
12 incorporate one or more of the design elements and data sources mentioned above. Annex 2 is not
13 meant to be comprehensive of all design elements since clinical trial ecosystems may continue to
14 evolve, and the operational approaches and data sources utilised may expand. However,
15 considerations provided in this Annex may apply in accordance with local regulatory requirements.
16 This Annex should not be read as an endorsement of any specific trial design elements or data
17 sources and should be read in conjunction with the Principles and Annex 1.

18

19 For the purposes of Annex 2, decentralised elements in a clinical trial are those trial-related
20 activities conducted outside the investigator’s location (e.g., trial visit is conducted in the trial
21 participant’s home, local healthcare centre or mobile medical units or when data acquisition is
22 performed remotely using digital health technologies (DHTs)). Pragmatic elements in clinical
23 trials are those that integrate aspects of clinical practice into the design and conduct of the trial
24 (e.g., simplified protocols with streamlined data collection). Data may be broadly classified into
25 two types, and a trial may make use of both types of data (i.e., data generated specifically for the
26 trial (primary data collection) or data obtained from sources external to the trial that are collected
27 for other purposes (secondary data use)). RWD incorporated in clinical trials include the use of
28 data relating to patient health status collected from a variety of sources outside of clinical trials
29 (e.g., electronic health records (EHRs), registries, claims data). These data from RWD sources

30 may be used in various ways, including, but not limited to, ascertaining endpoints or outcomes or
31 serving as an external control.

32
33 Regardless of the operational approaches and data sources used, a quality by design (QbD)
34 approach should be used in clinical trials as stated in Annex 1. The design elements, DHTs and
35 data sources that are adopted and implemented should be fit for purpose to ensure that the quality
36 and amount of information generated or collected are sufficient to support good decision making.

37 **1. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE**
38 **(IRB/IEC)**

39 The ethical principles and standards for the evaluation of clinical trials by IRBs/IECs as described
40 in the Principles and Annex 1, provide a sound basis for the conduct of clinical trials, including
41 those incorporating decentralised elements, pragmatic elements and/or RWD. Particular attention
42 should be given, for example, to privacy and confidentiality of the participants and security of their
43 data.

44 **2. INVESTIGATOR**

45 **2.1 Communication with IRB/IEC**

46 The investigator, in accordance with local regulatory requirements, should provide the IRB/IEC
47 with the information needed for the evaluation of the appropriateness of various operational
48 approaches and data sources being used (see Annex 1, section 1.1).

49 **2.2 Informed Consent Considerations**

50 The informed consent process is an integral part of the conduct of interventional clinical trials.
51 Varied approaches (e.g., text, images, videos and other interactive methods) may be used in the
52 informed consent process, including for providing information to the participant and for supporting
53 the participant's understanding of the trial (see Annex 1, section 2.8).

54 The informed consent materials and process should be tailored to reflect the design elements of
55 the trial (e.g., decentralised or pragmatic elements).

56 2.2.1 Informed consent may be obtained remotely, where appropriate. When informed consent
57 is obtained remotely, the investigator should assure themselves of the identity of the

58 participant (or legally acceptable representative where applicable) in accordance with
59 applicable regulatory requirements.

60 2.2.2 The characteristics of the trial population (e.g., participants may lack familiarity with
61 electronic systems) and the appropriateness of the method and tools used to obtain
62 consent should be taken into consideration when developing the informed consent
63 materials and process. Trial participants may be given the option to use a paper-based
64 approach and/or in-person consent process, to the extent feasible, should they prefer this.

65 2.2.3 The informed consent materials should describe what type of data will be collected, how
66 the data may be used and who will have access to the trial participant’s personal
67 information, such as health records and home address (e.g., when trial-related activities
68 are conducted at the participant’s home or local healthcare centre or when data are
69 collected remotely via DHTs).

70 **2.3 Investigational Product Management**

71 Various approaches to investigational product management (i.e., supply, storage, dispensing,
72 administration, return, accountability documentation, destruction or alternative disposition) may
73 be utilised, as appropriate. The investigational product may be dispensed or supplied to the
74 participant or to an appropriate designee (e.g., caregiver, home nurse, local pharmacist) for
75 administration at the participant’s location (e.g., participant’s home, local healthcare centre) by
76 appropriate parties (e.g., the investigator site staff, the participant, a home nurse or a local
77 pharmacist). These approaches should be arranged and conducted in accordance with applicable
78 regulatory requirements. The level of investigator oversight will depend on a number of factors,
79 including the characteristics of the investigational product, route and complexity of administration,
80 level of existing knowledge about the investigational product’s safety and marketing status (see
81 Annex 1, section 2.10).

82 2.3.1 The investigator may arrange to send the investigational product to the participant (e.g.,
83 the participant’s home) in accordance with applicable regulatory requirements. When
84 shipping investigational products to a participant, the following should be considered:

- 85 (a) The process for protecting the privacy and maintaining the confidentiality of the
86 participant and their disease status.
- 87 (b) That the investigational product is being received by the intended recipient (e.g.,
88 the participant or their appropriate designee, such as a caregiver).
- 89 (c) The process for the receipt, storage, handling, administration, return, destruction
90 or alternative disposition and accountability of the investigational product.
- 91 (d) The process by which blinding (if applicable) is protected.
- 92 (e) The availability of participant support tools, such as online tutorials, information
93 brochures, visual aids and contact details for support (e.g., technical support).
- 94 2.3.2 Certain documentation and processes already used in the institution/healthcare centre
95 may be sufficient for the management of the investigational product, in accordance with
96 local regulatory requirements. For example, existing standard pharmacy practices for
97 product accountability and record of storage conditions that are kept routinely in the
98 pharmacy may be appropriate.
- 99 2.3.3 The investigator should maintain appropriate oversight of the activities related to
100 investigational product management and should ensure that appropriate documentation is
101 maintained. See section 2.3 on the level of oversight. These activities should be under the
102 oversight of the investigator, which include, but are not limited to:
- 103 (a) The receipt, use and return (or alternative disposition) of the investigational
104 product by the trial participants, where appropriate. Receipt and return (or
105 alternative disposition) may be undertaken by an appropriate designee of the
106 participant in accordance with local regulatory requirements.
- 107 (b) Commencement, continuation, dose and dose adjustments of the allocated
108 investigational product in accordance with the protocol.

109 **2.4 Investigator Oversight**

110 Healthcare professionals may be involved in performing trial-related activities that are part of
111 clinical practice.

112 If knowledge about the protocol, investigator’s brochure or other trial-related document is
113 necessary to perform a trial-related activity, this activity should be performed by delegated persons
114 or parties who are under appropriate oversight of investigator and have been appropriately trained,
115 if needed.

116 For trial-related activities conducted in clinical practice by healthcare professionals which do not
117 require knowledge about the protocol, investigators’ brochure, or other trial-related documents,
118 appropriate arrangements and appropriate investigator oversight should be in place. Such
119 arrangements should address plans for making relevant information and records available to the
120 investigator.

121 The level of investigator oversight of the trial-related activities should depend on the nature of the
122 activities and be proportionate to the risks to trial participant safety and data reliability, and the
123 importance of the data being collected. Such oversight should ensure that the resulting records
124 meet the relevant requirements of the protocol and thereby ensure reliable trial results, trial-
125 participant safety and appropriate decision-making.

126 **2.5 Safety Assessment and Reporting**

127 For the safety monitoring of individual trial participants (see Annex 1, section 2.7), the investigator
128 should review and assess information on the health status of participants across the sources of
129 safety-related information (e.g., home nursing, remote trial visits, use of DHTs). See section 3.9
130 and Annex 1, section 3.13.2 for details on how this information will be provided to the investigator.

131 **3. SPONSOR**

132 **3.1 Engagement and Communication**

133 Engagement with relevant stakeholders is particularly important when utilising various operational
134 approaches and data sources in clinical trials. The following considerations are important in
135 communicating with relevant stakeholders and may be undertaken in various ways taking into
136 consideration ICH E8(R1) General Considerations for Clinical Studies.

137 3.1.1 Engaging patients, patient advocacy groups and their communities, as appropriate, can
138 help ensure the successful integration and implementation of various operational
139 approaches and data sources in trials. For example, involving patients early in the design
140 of the trial may help ensure the suitability of DHTs (e.g., mobile apps, wearables) used
141 in trials with decentralised elements. This engagement may bring attention to areas where
142 additional training or support may be needed (e.g., digital literacy, physical ability or lack
143 of access to technology that may require the use of alternative approaches, specialised
144 training or the provision of technology).

145 3.1.2 Engaging healthcare professionals and/or investigators early in the design of a clinical
146 trial that incorporates various operational approaches and data sources is critical for the
147 successful implementation and conduct of a clinical trial. Early engagement can help:

- 148 (a) Address issues related to the infrastructure needed to conduct the trial.
- 149 (b) Develop protocols that incorporate the routine workflow of healthcare
150 professionals, when appropriate, and that allow for the integration of RWD
151 generated in clinical practice when such data are fit for purpose.
- 152 (c) Identify areas where training or support for healthcare professionals and/or
153 investigators is needed.

154 3.1.3 Sponsors are encouraged to engage with regulatory authorities early, especially when
155 designing and planning trials that use various operational approaches (including complex
156 design elements and technological tools) and RWD sources. Early engagement will help
157 address the appropriateness of using such operational approaches and RWD sources in
158 the design of their trial and will allow for timely identification of challenges and strategies
159 for resolution.

160 **3.2 Protocol and Trial Design**

161 Annex 1, Appendix B describes topics that should generally be included in the clinical trial
162 protocol. Additional consideration may need to be given to the protocol and/or protocol-related
163 documents when utilising various operational approaches and/or data sources so that all parties
164 involved in the trial conduct are adequately informed.

165 3.2.1 The specific design elements and data sources should be adequately described in the
166 protocol, and the appropriateness of their use justified. The rationale, fitness for purpose
167 and feasibility of using certain design elements and data sources should be briefly
168 explained. These descriptions can be supplemented in the protocol-related documents
169 (see Annex 1, Appendix B).

170 3.2.2 Since data may originate from different sources or various practice settings (e.g., sources
171 with different timing of data collection), there may be data variability within and/or
172 between data sources/settings. The impact of such data variability should be considered
173 in the trial design and discussed in the protocol or protocol-related documents (e.g.,
174 statistical analysis plan).

175 3.2.3 The design elements and data sources should be considered when determining the need
176 for appropriate training and technical support to be provided to the investigator,
177 investigator site staff and participants (see Annex 1, section 2.3.2).

178 3.2.4 The protocol and, where applicable, protocol-related documents should describe how
179 safety information will be collected from the variety of data sources (e.g., by DHTs, in-
180 person or remote visits), how emerging abnormalities potentially related to participants’
181 safety will be identified and made available to the investigator and what actions should
182 be taken by the investigator in these instances. Such information should be provided to
183 the investigator in a manner that would help inform their decision making (e.g., on
184 eligibility, treatment, continuing participation in the trial and care for the safety of the
185 individual trial participants). See sections 2.5 and 3.9 for more information on safety
186 assessment and reporting.

187 3.2.5 Modalities of the informed consent process (e.g., remote or in-person) should be
188 described in the protocol.

189 **3.3 Communication with IRB/IEC**

190 The sponsor, in accordance with local regulatory requirements, should ensure that the IRB/IEC is
191 provided with the information needed to evaluate the appropriateness of various operational
192 approaches and data sources (see Annex 1, section 1.1).

193 **3.4 Consent or Permission Considerations for RWD**

194 In situations where RWD are used, the sponsor should ensure that appropriate consent or
195 permission for the use of the data has been obtained in accordance with applicable regulatory
196 requirements.

197 **3.5 Data Considerations**

198 The following section provides aspects that should be taken into consideration when utilising a
199 variety of data sources.

200 *3.5.1 Real-World Data Considerations.*

201 (a) A variety of RWD sources may be used in clinical trials (e.g., EHRs, claims data,
202 registry data). The sponsor should apply special considerations to these data
203 sources depending on the data collection and acquisition process and if the data
204 are primary or secondary, since the sponsor may have different levels of control
205 over what and how data elements are collected. These considerations include, but
206 are not limited to:

207 (i) The potential variability of data formats (e.g., different terminologies
208 and/or standards) with data coming from a variety of sources.

209 (ii) Lack of standardised timing of data collection and procedures (e.g., the
210 timing and frequency of clinical assessments in RWD are based on clinical
211 practice and may have been influenced by the participant’s clinical status;
212 therefore, the protocol schedule may not match with those available from
213 the RWD).

214 (iii) Missing data (e.g., due to participants moving to different healthcare
215 systems) or the occurrence of intercurrent events between clinical visits
216 that may be difficult to capture or ascertain when using RWD (e.g.,
217 discontinuation of treatment or the use of an additional or alternative
218 therapy that is not captured in the EHR). See ICH E9(R1) Addendum on
219 Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on
220 Statistical Principles for Clinical Trials.

- 221 (iv) The overall quality of data collected in clinical practice (e.g., EHR, claims
222 data) or registries, including operational processes and database structure,
223 consistency of vocabularies and coding systems.
- 224 (v) De-identification methodologies used to protect the privacy and
225 confidentiality of personal information of trial participants.
- 226 (vi) The validation status of tools used for the acquisition of RWD (e.g.,
227 registries), as appropriate.
- 228 (b) The sponsor should ensure the fitness for purpose of RWD, which can be
229 described by their reliability and relevance. The term reliability includes accuracy,
230 completeness and traceability; the term relevance includes the availability of key
231 data elements (e.g., exposure, outcomes, covariates) to answer the specific trial
232 question with the specific method.
- 233 (c) The RWD used in a clinical trial (e.g., data acquired during clinical practice, RWD
234 from a third party) may be owned or controlled by entities other than the sponsor.
235 In such cases, the sponsor should have agreements with those entities in place that
236 allow regulatory authorities to access the source records and data for the purpose
237 of conducting regulatory inspections in accordance with applicable regulatory
238 requirements.
- 239 (d) Multiple data sources might need to be linked to corroborate information and to
240 improve the completeness and reliability of RWD (e.g., linkage of data from
241 EHRs and claims databases or linkage of a RWD source to a mortality database
242 to confirm outcomes). When data are linked, accurate matching to the individual
243 should be assured and the sponsor should ensure adequate measures to sufficiently
244 protect both data privacy and reliability of trial results. If data are to be linked,
245 this should be pre-specified in the protocol or protocol-related documents.

246 3.5.2 *Remote Data Collection Considerations*

- 247 (a) Remote data collection in clinical trials that incorporate decentralised and
248 pragmatic elements (e.g., the use of remote visits and DHTs, such as wearables,

249 or the extraction of data from EHRs) requires special attention to be paid to data
250 security vulnerabilities (see Annex 1, section 4.3.3), including cybersecurity and
251 data privacy (see section 3.7).

252 (b) Some of the RWD considerations in section 3.5.1 may also apply to remote
253 clinical trial data collection (e.g., DHTs including wearables).

254 **3.6 Investigational Product Management**

255 Various approaches to investigational product management (i.e., supply, storage, dispensing,
256 administration, return, accountability documentation, destruction or alternative disposition) may
257 be utilised, as appropriate (see section 2.3 and Annex 1, section 3.15.3).

258 3.6.1 The sponsor should assess these approaches to investigational product management
259 during the protocol development process. This assessment should consider, for example,
260 the stability of the investigational product and the requirement for specialised storage
261 conditions, the necessary preparation of the final investigational product for
262 administration (e.g., complex reconstitution or administration) and the route of
263 administration. This assessment should also consider the trial population, the knowledge
264 about the investigational product safety profile, the need for in-person clinical
265 observation in the immediate post-administration period, the measures needed to protect
266 blinding if applicable, and the need for emergency plans related to investigational product
267 administration (e.g., requirement for rescue medication).

268 3.6.2 The sponsor may arrange to send the investigational product to the participant (e.g., to
269 the participant's home) in accordance with applicable regulatory requirements. For
270 specific considerations for investigational product shipping to the participant, see section
271 2.3.1.

272
273 3.6.3 The sponsor may deploy systems (e.g., interactive response technology, DHTs) and assist
274 the investigator to establish processes (e.g., home nurse visits) to ensure that the allocated
275 investigational product was delivered and administered appropriately to the trial
276 participant.

277 3.7 Privacy and Confidentiality Considerations

278 Sponsors should ensure security safeguards, including cybersecurity, are in place to protect the
279 privacy and confidentiality of personal information of trial participants. Participants' personal
280 information may be required by service providers to fulfil their activities (e.g., disclosure of
281 personal information when investigational product is shipped to participants or when a home nurse
282 is deployed, where appropriate). In these circumstances sponsors and service providers should
283 ensure that appropriate informed consent has been provided by the participant, that the personal
284 information is protected from inadvertent disclosure and that access to these data is limited to those
285 authorised. The sponsors should address the risk of potential disclosure of personal information
286 from a data breach when data from DHTs and/or RWD are used.

287 3.8 Sponsor Oversight

288 Sponsor oversight of clinical trials can be more complex with the myriad of data sources, the
289 various operational approaches to the trial design and conduct, and the number of service providers
290 involved. Sponsors should ensure that there are processes in place to provide appropriate level of
291 oversight such that the participants' rights, safety and well-being are protected, and the reliability
292 of the results is ensured. Sponsor oversight includes, but is not limited to, quality control and
293 assurance measures specifically customised to the clinical trial and its critical to quality factors
294 and identified risks. There should be appropriate oversight of service providers including
295 maintenance of their essential records. See Annex 1, sections 3.9, 3.10 and 3.11, and Appendix C.

296 3.9 Safety Assessment and Reporting

297 3.9.1 Safety information in clinical trials with decentralised and/or pragmatic elements may be
298 captured in a variety of ways and may come from multiple sources. For example, some
299 trials may capture information via remote visits, DHTs, EHRs, in-person visits or a
300 combination thereof. In these circumstances, the sponsor should ensure that safety
301 information is appropriately captured and made accessible to the investigator in a timely
302 manner according to the protocol. The safety information should be provided in an
303 actionable manner that provides the investigator with an overview on the health status of
304 the trial participant to allow for medical decision making.

305 3.9.2 The approach to safety management, including any mitigating actions to safeguard
306 participant safety, and to reporting, should be described in the protocol or protocol-related
307 documents. This approach should take into account the trial design, the design elements
308 and the variety of data sources. Where appropriate, consideration should be given to ICH
309 E19 A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval
310 or Post-Approval Clinical Trials.