



E3 执行工作组

ICH E3 指导原则：临床研究报告的结构和内容 问与答

现行版本

2012 年 6 月 7 日

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 秘书处, Chemin Louis-Dunant 15, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland

电话: +41(22) 338 32 06, 传真: +41(22) 338 32 30

E-mail: admin@ich.org, 网址: <http://www.ich.org>

为了促进 E3 指导原则的执行，ICH 专家制定了一系列问与答：

E3 Q&As

文件历史记录

| 代码 | 历史 | 日期 |
|--------|-------------------|----------------|
| E3Q&As | ICH 指导委员会批准进入第四阶段 | 2012 年 6 月 7 日 |

参考文献

ICH E3

临床研究报告的结构和内容

1995 年 11 月

目录

| | |
|---------------|---|
| 1. 内容与结构..... | 1 |
| 2. 附录..... | 4 |
| 3. 术语..... | 6 |

E3 问题与回答

1. 内容与结构

| 批准日期 | 问题 | 回答 |
|-----------------|--|---|
| <p>1</p> | <p>2012 年 6 月</p> <p>对于 ICH E3 指导原则：临床研究报告的结构和内容（以下简称为 E3）作为一项要求，即一个必须使用的模板，制药行业中的一些从业人员已经表达了顾虑。</p> <p>事实上，CTD 的 ICH M4 指南参考了 E3（如临床研究报告[CSR]栏目标题）中所描述的具体结构组成，可能有助于解释这一情况。</p> <p>将 E3 解释成为一个严格的模板，可能会导致临床研究报告中出现冗余和欠佳的信息。当 E3 被用于那些并未具有相关设计的研究中时（如药代动力学研究或卫生经济或生活质量结果研究），便会出现这样的问题。</p> <p>ICH 能否再次肯定 E3 是一项指导原则，并不是一个必须使用的模板，此外，E3 是否适合于 E3 原始范围以外的研究报告？</p> | <p>是的。ICH E3 是一项指导原则，并不是严格的要求或模板，在其使用中存在固有的灵活性。“该指导原则用于协助申办者确保其递交的报告完整，不存在任何歧义，并且具有良好的结构组织，易于审评。”鼓励对指南中的结构进行改良和改动，以实现更好的布局和信息沟通。</p> <p>有关 E3 的介绍（第 2 页）清楚的表明，E3 是一份指导原则，而不是一套要求：“对于特定的研究，如果变换后逻辑性更强，则可以改变主题的具体顺序和分组情况，但是每个报告都必须考虑在此描述的所有主题（除非明显不相关）。附录中的一些数据是个别监督管理机构的特别要求，应该酌情递交，并对编号进行相应的调整。”</p> <p>为了阐明其灵活性，应考虑人口学基线信息。E3 建议在疗效评估中提供这一信息，但是也可能存在多种不同的呈现方式。例如，如果疗效和安全性人群存在较大的差异，可以在安全性和疗效章节中表明安全性和疗效人群的人口统计学和基线特征，或者在疗效和安全性结果之前的新章节中提供这一信息。</p> |

| | | | |
|---|------------|--|--|
| | | | <p>对于个别类型的信息或者主题，如果 E3 并未阐明或者指定其位置，则应该在最为相关的章节中呈现该信息或主题。例如，药代动力学或生活质量结果可以放在疗效和安全性结果章节下适当标示的子章节，或者新的结果章节中。</p> <p>如果报告没有阐明 E3 中与该研究相关的所有内容，必须明确说明这一情况，并且必须提供合理性说明，例如，如果疗效研究中并未阐明疗效结果。对于 E3 规定的章节，如果需要重新排序、重新命名或者删除（如果研究设计需要）或加入新的章节，则无需说明理由。</p> <p>必须注意的是，E3 适用于充分并且对照良好的临床有效性研究资料的提交。然而，其基本原则也适用于其他类型的试验，比如临床药理学研究和开放性安全性研究，应充分认识到：对于其他类型的试验，并非所有的章节或者呈现的数据都是适合的或者是必需的。鼓励申办者根据需要对指导原则中推荐的内容进行改编（如删除无关章节或者增加指导原则中并未提及的所需章节）。</p> |
| 2 | 2012 年 6 月 | ICH E3 指导原则对于概要的指导说明较为有限。在 ICH M4E 指导原则中，对 CSR 概要进行了额外的指导说明，包括其作为一个独立文件及其长度。E3 要求：概要的长度一般不超过 3 页，然而对于更为复杂和更重要的 | ICH E3 指导原则的制定时间早于 M4E，其中给出的指导说明必须与 M4E 指导原则的建议综合考虑。由于概要通用技术文件（CTD）将作为一个独立的文件，因此其内容必须能够被独立（即，不含 CSR 的其他章节的情况下）理解和解释。除了对 |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <p>研究，M4E 扩展了这一长度，如扩展到 10 页。两个指导原则如何共同解读？</p> | <p>研究设计和关键方法学信息进行简单描述以外，概要必须提供疗效和安全性结果，以及其他关键信息，包括研究人群、受试者分布、重要方案偏离和治疗依从性等数据。应该避免与 CSR 其他章节的交叉参考。正如 M4E 所述，复杂或大型的重要研究概要的长度可能需要超过 3 页。在 M4E 中给出的 10 页概要的示例并不是一个绝对的要求或者限制，但不能严重地超过这一限制。使用表格格式的概要并不是强制性的。</p> |
|--|--|---|--|

2. 附录

| 批准日期 | 问题 | 回答 |
|-----------------|--|--|
| 3 2012 年 6 月 | <p>根据 ICH E6 要求, 在 ICH E3 中所描述的 CSR 附录包括试验主文件 (TMF) 中的现有材料。</p> <p>CSR 附录中是否需要包括 TMF 中的现有文档?</p> | <p>CSR 审评所需的文档必须包含在 CSR 附录中。因为在上市申请中不提交 TMF, 因此只在 TMF 中包含该类文档是不够的。</p> <p>在评估研究时, 审评人员通常需要提供研究关键信息的文档, 比如研究方案 (16.1.1), 统计学方法 (16.1.9), 研究者和研究中心名单和病例报告表样本, 并且即使这些文档已经包含在 TMF 中, 也必须被纳入试验报告。个别国家或地区可能要求 CSR 中包含特定文档, 这种情况下应遵循各国家或地区的要求。例如, 根据 ICH-GCP, 如有相关法律或法规要求, 必须提供稽查证书 (16.1.8)。如果不确定某些文档是否应该纳入, 应咨询相关监管机构。</p> <p>支持性文档, 如研究者简历, 伦理委员会批件, 患者知情同意书以及每个受试者的批号应通过 TMF 或临床供应数据库提供, 通常无需包含在 CSR 附录中。</p> <p>对于任何之前未提交, 但随后监管机构要求提交的文档, 必须及时提供。</p> |
| 4 2012 年 6 月 | <p>因为 E3 指导原则的制定日期要早于与 CTD 和 eCTD 相关的 ICH M4 指导原则, 应该如何纳入 ICH E3 文本或附录中未提及的数据? 特别是对于药代动力学、</p> | <p>应该在 CSR 中建立新的标题, 以及这些标题的新的附录。指导原则提供并关注目前已知的疗效和安全性指标。在 CSR 文件主体中对其他主题进行充分说明并在目录中明确标示。</p> |

药效学、药物基因组学（基因标记）、基因治疗、干细胞、生物标记、设备、生活质量、分析验证、数据监测/审查委员会、心电图、其他安全性报告、影像、图片/扫描、个性化治疗的诊断检查以及患者报告结果等主题的数据，递交方式是什么？

目前递交的方式包括：

- 1) 独立报告。在eCTD中，这些报告可与主要临床研究报告“平行”提交。例如，临床药理学可能已有临床研究报告、药代动力学报告和分析验证报告。对于采用了患者报告结果（PRO）指标的疗效研究，可能具有PRO报告。每个报告均可以在eCTD中相同的标题下显示，并互相并排置于该研究的eCTD文件夹中。对于通过eCTD提供的文档，确保明确描述了其标题信息的性质。
- 2) 使用研究标记文档的地区。建议从“有效值清单”中选择文件标记选项，例如安全性报告，抗菌，特殊病原体等（见研究标记文档的标准，<http://www.ich.org/products/electronic-standards.htm> 1)）。

或者，如果文件标记均不能充分描述计划提交的材料，您可以要求管理当局建立一个新的文件标记。该要求必须提交您的地方管理部门。如果时间不允许进行上述变更，您可以将文档与报告主体放在一起，即文档标记为“研究-报告-主体”。对于通过eCTD提供的文件，其标题应包括信息的性质。

请参考最新版本的“有效值清单”，因为需要变更，会对

| | | | |
|--|--|--|------------|
| | | | 该清单定期进行更新。 |
|--|--|--|------------|

3. 术语

| 批准日期 | | 问题 | 回答 |
|------|------------|--|--|
| 5 | 2012 年 6 月 | <p>1 名受试者的死亡，可能会分别被纳入两个独立的数据列表：</p> <p>a. “12.3.1.1 节死亡”中的列表。要求申办者在该节提供一个列表，纳入“研究过程中所有的死亡事件，包括治疗后随访期间，和研究过程中开始的操作所导致的死亡”。</p> <p>b. “12.3.1.2 节其他严重不良事件”中的列表。该节内容对<i>其他严重不良事件</i>进行了定义：除了死亡，但包括时间与死亡相关或在死亡之前的事件。</p> <p>目前存在一种顾虑：在 12.3.1.2 节中纳入具有致死性结局的事件可能会导致死亡事件计数加倍或错误。能否澄清这一问题？</p> | <p>根据 ICH E3 指导原则中提供的结构和定义，如果患者事件结局为死亡或者与患者死亡有关，在 12.3.1.2 节其他严重不良事件（根据 E3 编号）内容中确实会出现死亡病例。</p> <p>然而，这并不会导致死亡事件计数加倍或错误。虽然死亡事件可能被或不被包含在 12.3.1.2 节的列表中，但所有死亡事件都必须列在 12.3.1.1 节的列表中。也就是说，任何在 12.3.1.2 节中被作为具有致死性结局的“其他严重不良事件”报告的受试者死亡将同样被列于 12.3.1.1 节的死亡事件列表中。</p> |
| 6 | 2012 年 6 月 | <p>ICH E3 指导原则的 12.2.2 节表明，研究治疗开始后发生的所有不良事件必须在汇总表中显示。</p> <p>在实际操作中，E3 12.2.2 节中的表格样本（不良事</p> | <p>临床研究报告（ICH E3 节 12.2.2）的主体必须包含一个相对常见不良事件（至少见于接受研究药物的、一定百分比的受试者）的汇总表。该汇总表对治疗组和对照组进行了比较，并且不</p> |

| | | | |
|---|------------|---|---|
| | | <p>件：受试者 ID，数量和发生率）一般很少会简洁到可以列于研究报告的主体内容中。此外，除了严重性、相关性和受试者 ID（如表格样本中所示），每个不良事件还包括研究者的原始逐字术语。如何可能在汇总表中包含上述所有的信息？该表格是否可以修改？</p> | <p>包括受试者 ID 或不良事件逐字术语。</p> <p>请注意，指导原则 12.2.2 节中提供的示例表格并不意味着要在报告的 12.2.2 节中提供该表格，而应该在 14.3.2 节中提供，该节并不是临床研究报告正文的一部分。</p> <p>ICH E3 指导原则的目的并不是显示所有可能的不良事件信息，而是列出 12.2.2 节中汇总表的提纲，并且为 14.3.2 节的内容提供更为详细的说明。但是，提供 14.3.2 节范例的目的并不是为了阐明所有的可能性，而是通过身体系统、严重性和药物相关性评估来显示治疗组“X”发生不良事件的个体。列表必须同样显示每个事件的研究者逐字术语，并且可能被用于体现人口统计学或疾病特异性信息、剂量、治疗持续时间，或疗程（对于肿瘤化疗）。</p> |
| | | | <p>因为在单个列表中列举上述所有信息并不实际，所以可能在单独的列表中列出了该类分析，如通过剂量或者其他亚组。然而，当通过亚组显示不良事件数据时，也必须显示总体不良事件。例如，对于治疗慢性肾病的药物，可依据患者是否接受透析分别列表显示不良事件，但也必须列出包括所有个体的不良事件表格。</p> <p>在研究报告的 14.3.1 和 16.2.7 节 应列表提供更为全面的不良事件信息，特别是提供每个不良事件的受试者 ID 和逐字术语。如果需要对每个不良事件进行充分的特征说明（即，列表中有许多的项目），则可能需要采用电子方式。</p> |
| 7 | 2012 年 6 月 | ICH E3 指导原则的 10.2 节需要统计重要的方案偏 | 方案偏离是指：在研究方案定义的研究设计或流程方面存在 |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>离。然而，E3 附录 Iva（受试者分布）中的流程图建议：按照因为“方案违背”而退出研究的个体数量来提供数据。无论是术语“方案偏离”还是“方案违背”，之前均未被 ICH 所定义。</p> <p>方案偏离、重要方案偏离和方案违背之间的区别是什么？是否能够澄清这些术语？</p> <p>此外，指导原则是否允许申办者在定义试验重要的方案偏离方面存在一定的灵活性。</p> | <p>变化，分歧或者背离的情况。</p> <p>重要的方案偏离是指：一部分可能明显影响研究数据完整性、准确度和/或可靠性，或者显著影响受试者权利、安全性或健康的方案偏离。例如，重要的方案偏离可能包括入选的受试者违反了确保特异性患者人群的关键合格性标准，或者无法采集解释主要终点的必要数据，因为这些可能会影响试验的科学价值。</p> <p>有时候，方案偏离和重要的方案偏离可互用，以表示与研究方案要求的明显背离。“违背”这一词在法规文件中可能具有其他含义。然而，在 ICH E3 指导原则的附录 IVa 个体分布中，术语方案违背仅表示：无论是研究者或受试者导致在研究要求方面出现变化、分歧或者背离，并造成受试者从研究中退出的情况。（受试者是否应该包含在研究分析中是一个独立的问题）。</p> <p>为了避免术语上的混淆，鼓励申办者采用短语“方案偏离”来代替附录 IVa 中的“方案违背”，如以下的示例流程图所示。申办者也可以选择使用其他短语，只要提供的信息与上述方案违背的定义一致。</p> <p>E3 指导原则提供了通常被视为重要方案偏离的类型示例，这些方案偏离应该在 10.2 节中进行描述，并且应包含在附录 16.2.2 的列表中。对于某一试验重要方案偏离的定义，部分是由研究设计、关键流程、研究数据和研究方案中描述的受试者保护，</p> |
|--|---|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>以及研究数据的计划分析所决定的。在保持指导原则灵活性的同时，考虑到试验的要求，申办者可对 E3 中提供的重要偏离的示例进行修改或增加。对于重要的补充或变化，应该提供明确的描述以供审评。</p> |
|--|--|--|---|

示例流程图
患者分布

