

最近更新日期：2012年6月7日-7月6日

E3 Q&As (R1)

带格式的：字体：(中文) + 中文正文 (等线)



## 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

批注 [XW1]: Current version dated 6 July 2012 according to the ICH official website.

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](mailto: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
<a href="#">E3 Q&amp;As (R1)</a>	<a href="#">问题 6 答案中的排印错误修正。将该部分第二段和第三段中的 14.3.2 替换为 14.3.1</a>	<a href="#">2012年7月6日</a>

带格式表格

带格式的：缩进：左侧：0 厘米

## 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 问题与回答问与答

### 1. 内容与结构

批准日期	问题	回答
1 2012 年 6 月	<p>制药行业中的一些从业人员一些制药行业从业者对于 ICH E3 指导原则：临床研究报告的结构和内容（以下简称为 E3）是否为一项必须遵循的要求，<del>即模板，/模板</del>存在疑问和顾虑。</p> <p>关于这<del>可能归咎于</del>CTD 的 ICH M4 指南中涉及到到 E3 中所描述的具体结构组成架构（如临床研究报告 [CSR] 章节标题），<del>可能有助于解释这一情况。</del></p> <p>如果将 E3 解读成为一个硬性要求的<del>/模板</del>，可能会导致造成临床研究报告-CSR 中出现信息冗余和<del>欠佳的情况低质量的信息</del>。当 E3 用于那些未进行相关设计的研究时（如药代动力学或卫生经济学或生活质量研究），这个问题就特别突出。</p> <p>ICH 能否<del>再次确定重申</del> E3 是一项指导原则，而不是一套必须遵守的模板？此外，能否<del>对修改 E3 进行修改以报告呈现</del>其原定范围以外的研究？</p>	<p>是的。ICH E3 是一项<del>可以灵活运用</del>的指导原则，而<del>不是非</del>严格的要求或模板，<del>使用过程中允许有一定的灵活性</del>。“该指导原则旨在协助申办方确保其所递交的<del>研究报告-CSR</del>内容完整，<del>表达不存在任何歧义无歧义</del>、结构条理清晰、易于审评”。鼓励对指导原则的结构进行改良和修订，以<del>更好的呈现信息实现更好的布局和信息交流</del>。</p> <p>E3 的<del>介绍的（第 2 页）明确清楚</del>指出，E3 应解读为一份指导原则，不是一套硬性要求：“任何<del>试验研究</del>均需报告 E3 中描述的所有<del>主题内容</del>（除非明确不相关）。<del>对于特定的研究试验，如果变换报告经改良或修订后的</del>逻辑性更强，<del>则可以改变主题</del>的具体顺序和分组情况。附录中的一些数据<del>如若</del>是个别监督管理机构的特别要求，<del>则</del>应该酌情递交，并对编号进行相应调整。</p> <p><del>为了阐明上述灵活性，下面</del>以人口学基线信息为例<del>说明上述灵活性</del>。E3 建议这部分信息放在有效性评价<del>中部分</del>，但是也可以有多种<del>不同的</del>呈现方式。例如，如果有效性和安全性的人群存在较大差异，可以<del>分别在</del>安全性和有效性<del>部分中</del>呈现人口学和基线特征，或在有效性和安全性<del>部分之前，单另</del>设<del>一个章节进行呈现</del>。</p> <p>对于个别类型的信息或者主题，如果 E3 并未<del>阐明提及</del>或者指定其位置，则应该<del>呈现在</del>最为相关的章节中<del>呈现该信息或主题</del>。例如，药代动力学或生活质量结果可以放在<del>疗效有效性和</del>安全性结果<del>章节部分</del>下<del>适当标示</del>的子章节中<del>并适当标示</del>，或者<del>另建新的，适当标示的结果章节并适当标示中</del>。</p>

			<p>如果报告没有完整呈现 E3 中与该<u>研究试验</u>相关的所有内容，<u>则</u>必须明确说明，并提供合理的解释，例如有效性<u>研究试验</u>中并未阐明有效性结果。如果对 E3 各章节<u>内容</u>进行重新排序、重新命名或者删除（假设<u>研究试验</u>设计需要）<u>亦</u>或加入新的章节，则无需说明理由。</p> <p>需要注意的是，E3 的编写目的是为了递交对照充分<u>并且良好严格</u>的临床有效性<u>研究试验</u>的资料。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<u>研究试验</u>和开放性安全性<u>试验研究</u>，<u>与此同时</u>还应充分认识到：对于其它类型的试验，并非 <u>E3 中</u>所有的章节或者数据呈现都是<u>适合的恰当</u>或者是<u>必需的</u>。鼓励申办方根据需要对指导原则中<u>推荐建议</u>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必要章节）。</p>
2	2012 年 6 月	ICH E3 指导原则对于摘要的指导说明较为有限。 <u>在</u> ICH M4E 指导原则 <u>中</u> 对 CSR 摘要进行了额外的说明，包括 <u>将</u> 其作为一个独立文件的 <u>使用</u> 及其篇幅 <u>长度</u> 。E3 要求摘要的长度一般不超过 3 页， <u>而</u> 对于更为复杂和重要的 <u>研究试验</u> ，M4E <u>则</u> 建议 <u>可</u> 将其篇幅 <u>长度</u> 扩展到 10 页。 <u>这</u> 两个指导原则该如何共同解读？	<p>由于 ICH E3 指导原则的<u>制定时间早</u>制定于 M4E <u>之前</u>，因此，<u>其内容实际应用中二者应综合考虑与 M4E 指导原则中的建议综合考虑</u>。由于摘要在通用技术文件（CTD）中是<u>一个独立的文件</u>，因此<u>在</u>没有 CSR 其他章节的<u>情况下</u>，<u>其摘要内容本身（即在</u>没有 CSR 其他章节的<u>情况下）</u>必须能够被理解和<u>解释内容完整、条理清晰</u>。<u>此外</u>，摘要不仅应简明阐述<u>除了对研究试验设计和关键方法学信息进行简单描述以外</u>，摘要还需要提供有效性和安全性结果，以及其他关键信息，包括研究人群、受试者<u>处置分配</u>、重要方案偏离和治疗依从性等数据。<u>同时</u>，<u>还</u>应该避免与 CSR 其他章节的交叉<u>参考引用</u>。正如 M4E 所述，复杂或大型和重要<u>研究试验</u>的摘要的<u>长度有可能</u>需要超过 3 页。<u>在</u>M4E 中给出的 10 页摘要的<u>示例并不是仅为范例而非一个绝对的要求或者限制</u>，但不能严重地超<u>出 10 页</u>过这一限制。<u>E3 不强制摘要使用列表格式使用表格格式的摘要并不是强制性的</u>。</p>

## 2.附录

批准日期	问题	回答
3 2012 年 6 月	<u>根据 ICH E6 要求</u> ， <u>在</u> ICH E3 <u>中</u> 所述描述的 CSR 附录 <u>中</u> 所包括的一些文件与目前 ICH E6	<u>CSR 附录必须包含</u> CSR 审评所需的文档 <u>必须包含在</u> CSR 附录 <u>中</u> 。 <u>因为由</u>

		<p>所规定的试验主文件总档案 (TMF) 中包含的文件材料一致。 CSR 附录是否需要包括 TMF 中的文档? TMF 中已有的文件是否还需要在 CSR 附录中提供?</p>	<p>于在上市申请中不递交 TMF，因此只在 TMF 中包含该类文档是不够的。</p> <p>此外，评估一项临床研究时，评审人员需要提供子涵盖研究关键信息的文档，比如研究试验方案 (16.1.1)，统计学方法 (16.1.9)，研究者和研究中心名单以及病例报告表样本。都是审评人员评价一项研究时必需的，因此，即使 TMF 已经包括这些文档已经包含在 TMF 中，也应该将其纳入试验报告到 CSR。个别国家或地区可能要求 CSR 中包含特定文档，这种情况下应遵循该国家或地区的要求。例如，根据 ICH-GCP，如有相关法律或法规要求，则必须提供稽查证明 (16.1.8)。如果不确定是否需要提供某些文档是否应该纳入，可应咨询相关监管机构。</p> <p>TMF 或临床数据库中已有的支持性文档，如研究者简历、伦理委员会批件、患者知情同意书以及每个位受试者的药物批号等应通过 TMF 或临床数据库提供，通常无需包含在 CSR 附录中提供。</p> <p>对于任何之前未递交，但随后监管机构要求递交的文档，必须及时立即提供。</p>
4	2012 年 6 月	<p>因为 鉴于 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，应该如何纳入在 ICH E3 中体现文本正文或附录中未提及的数据? 应如何递交特别是对于药代动力学、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、数据监查/审查委员会、心电图、其他安全性报告、影像、图片/扫描、个体化治疗的诊断检查以及患者报告结果等相关数据? 数据，递交方式是什么?</p>	<p>可以应该在 CSR 中建立新的标题和，以及这些标题的新的附录以呈现该类数据。本指导原则提供并关注着眼于目前已知的疗效有效性和安全性指标。其它指标/数据也应在 CSR 文件主体中对其它主题进行充分说明并在目录中明确标示。</p> <p>目前现行的递交的方式包括：</p> <p>1) 独立报告。在 eCTD 中，这些报告可与主要临床研究试验报告“平行”递交。例如，一项临床药理学研究试验可能有临床研究报告、药代动力学报告和分析验证报告。对于采用子患者报告结局 (PRO) 指标的疗效有效性研究，可能还有 PRO 报告。每个所有相关报告均可以在该研究的 eCTD 文件夹中并列显示并且共享 eCTD 中以相同的同一标题下显示，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，应在文档标题名称中明确描述注</p>

		<p>明信息类型其内容信息。</p> <p>2) 使用研究标记文档的地区。建议从使用“有效值清单属性菜单”中选择诸如安全性报告, 抗菌, 特殊病原体等文件标记选项, 例如安全性报告, 抗菌, 特殊病原体等 (详见《试验研究标记文档的标准》, <a href="http://www.ich.org/products/electronic-standards.html">http://www.ich.org/products/electronic-standards.html</a>)。</p> <p>某些情况下, 如果现有的文件标记均不能充分恰当描述将要计划递交的材料, 您可以向要求管理当局所在地区的管理部门申请建立一个新的文件标记。该请求必须递交您所在地的管理部门。如果时间不允许进行上述变更操作, 则您可以将文档与报告主体放在一起, 并选择即文档标记为“研究-报告-主体”这一标记选项。此外并在通过 eCTD 提供的文件的名称应当注明所属信息类型的标题中, 包括这个信息。</p> <p>由于请参考最新版本的“有效值清单属性菜单”会根据需要定期更新, 因此请参考最新版本该清单会根据需要定期更新。</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 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, 可能会被分别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。要求申办方在该节提供一个列表, 纳入“研究试验过程中所有的死亡事</p>	<p>根据 ICH E3 指导原则中提供的结构和定义, 如果患者某事件结局为死亡或者与患者死亡有关, 那么在 12.3.1.2 节 其他严重不良事件 (根据 E3 编号) 内容这一部分中确实会出现涉及到死亡病例。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</p>

		<p>件，包括<u>发生在治疗后随访期的死亡事件和<del>间</del>，和<u>研究试验过程中开始的初期操作所导致的死亡事件</u>”。</u></p> <p>b. “12.3.1.2 节 其他严重不良事件”中的列表。该节内容<u>将对</u>其他严重不良事件进行<u>子定义定义为</u>，除了死亡<u>以外</u>，但包括<u>在时间上时间</u>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<u>具有致死性结局最终导致死亡</u>的事件可能会<u>引发导致</u>死亡事件计数加倍或错误。能否澄清这一问题？</p>	<p><u>或不被包含在</u>不论 12.3.1.2 节的列表<u>中是否包含死亡事件</u>，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，<u>任何在</u> 12.3.1.2 节中<u>任何被作为具有致死性结局由致命</u>的“其他严重不良事件”<u>报告的所导致的</u>受试者死亡<u>这一情况应当将</u>同样<u>被列于列在</u> 12.3.1.1 节的死亡事件列表中。</p>
<p>6</p>	<p>2012年6月</p>	<p>ICH E3 指导原则的 12.2.2 节要求，<u>研究试验</u>治疗开始后发生的所有不良事件必须<u>列在</u>汇总表中<u>显示</u>。</p> <p>在实际操作中，E3 12.2.2 节中的表格<u>样本范例</u>（不良事件：<u>受试者 ID</u>，<u>发生次数</u>观察数量和<u>发生频率及相关受试者编号</u>）一般很少<u>会简洁到可以简洁的</u>列于<u>研究试验</u>报告的主体内容中。此外，除了严重性、相关性和受试者<u>ID-编号</u>（如<u>表格样本中例表</u>所示），每个不良事件还要包括研究者的原始<u>记录逐字术语</u>。如何<u>实现</u>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>临床<u>研究试验</u>报告（ICH E3 <u>第-12.2.2 节</u>）的主体必须包含一个<u>概览表</u>汇总相对常见的不良事件（<u>至少在接受研究药物的受试者中至少有</u>特定的出现比例）的<u>汇总表</u>。该汇总表<u>对将</u>治疗组和对照组进行<u>子比较对比</u>，并且不包括受试者 <u>编号 ID</u> 或研究者的原始不良事件<u>原始逐字术语记录</u>。</p> <p>请注意，指导原则 12.2.2 节中<u>提供的示例表格的例表</u>并不意味着要在报告的 12.2.2 节中提供<u>该表格</u>。<u>该表格而</u>应该在 14.3.1 节<u>而非临床研究报告正文</u>中提供，<u>该节并不是临床研究报告正文的一部分</u>。</p> <p>ICH E3 指导原则的目的并不是<u>显示列出</u>所有可能的不良事件信息，而是<u>列出作为-12.2.2 节的汇总表的提纲的提纲</u>，并<u>简要图示将会在说明在</u> 14.3.1 节中<u>应当如何正确展示相关信息详细说明的内容</u>。而提供-14.3.1 节的<u>范例的目的也</u>并不是为了阐明所有的<u>可能性的不良事件</u>，而是通过<u>身</u>人体系统、严重性和药物相关性评估，来<u>显示列举某个</u>治疗组“X”发生不良事件的个体。列表还应<u>包含显示每个每例</u>事件的研究者原始<u>记录逐字术语</u>，<u>并且可能被用手以显示说明</u>人口统计学或疾病特异性信息、剂量、治疗持续时间，<u>或疗程（对手肿瘤化疗）</u>。</p>

带格式的：字体：(中文)+中文正文(等线)

			<p>因为在<u>单个列表中列举</u>将上述所有信息<u>列在一个表中</u>并不现实，所以可以<u>在单独的列表按照剂量或者其他试验相关的亚组等分类单独列表中呈现</u>列出该类分析，<u>如通过剂量或者其他关注的亚组</u>。然而，当通过亚组显示不良事件数据时，也必须<u>显示提供</u>总体不良事件的<u>列表</u>。例如，对于治疗慢性肾病的药物，可<u>将不良事件按照依据</u>患者是否接受透析分别<u>列表显示不良事件逐一列举</u>，但<u>同时</u>也必须<u>提供列出</u>包括所有个体的不良事件表格。</p> <p><u>应在试验报告的 14.3.1 和 16.2.7 章节中以列表形式提供</u>更为全面的<u>包含每例不良事件的受试者编号和研究者原始逐术语的</u>不良事件信息，<u>特别是提供每个不良事件的受试者 ID 和研究者原始记录的列表</u>，<u>应在在研究报告 14.3.1 和 16.2.7 节中提供</u>。<u>可以电子文档的方式</u><u>如果需要对每例不良事件进行充分的特征说明（即列表中有许多的项目）</u>，<u>则可能需要采用电子方式</u>。</p>
7	2012年6月	<p>ICH E3-指导原则的<u>章节 10.2</u> <u>需要统计重要的方案偏离</u>。然而，E3 附录 IVa-<u>(的受试者分布分配)</u>中的流程图建议，<u>按照因为提供由“方案违背”引起的并退出研究试验的个体受试者数量来提供数据</u>。<u>此前 ICH 从未定义过 无论是术语“方案偏离”还是和“方案违背”</u>，<u>之前均未被 ICH 所定义</u>。</p> <p>方案偏离、重要方案偏离和<u>以及</u>方案违背之间的区别是什么？<u>是否能够澄清</u>这些术语？</p> <p>此外，指导原则是否允许申办方在<u>一定程度上灵活定义试验的重要的方案偏离方面存在一定的灵活性</u>？</p>	<p><u>方案偏离</u>是指：在<u>研究试验</u>方案定义的<u>研究试验</u>设计或流程<u>方面存在</u>上的变化，分歧或者背离的情况。</p> <p><u>重要的方案偏离</u>是指：一部分可能<u>明显严重影响研究试验</u>数据完整性、准确度和/或可靠性的，或者显著影响受试者权利、安全性或健康的方案偏离。例如，<u>违反确保受试者特异性的关键纳入标准而进行的受试者招募</u>，或未能采集解释主要终点所必需的数据，<u>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标准</u>，<u>或者无法采集解释主要终点所必需的数据</u>，<u>均可视为重要方案偏离</u>，因为这些<u>它们</u>可能会影响试验的科学价值。</p> <p><u>有时候</u>，<u>方案违背和重要的方案偏离有时可互用相互替代</u>，以表示与<u>试验研究方案要求</u>的明显背离。“违背”这一词在法规文件中<u>监管情境下</u>可能具有其它含义。但是，在-ICH E3-指导原则的附录 IVa-“受试者</p>

带格式的：字体：倾斜

带格式的：字体：倾斜

带格式的：字体：倾斜

带格式的：字体：倾斜

带格式的：字体：倾斜

		<p><u>处置分布图”中，术语“方案违背”一词仅表示指的是，由研究者或受试者所造成的最终引起受试者退出的试验要求方面的变化、分歧或背离，无论是研究者或受试者导致的，在研究要求方面出现的变化、分歧或者背离，并造成受试者从研究中退出的情况。（试验分析是否应当包含该类受试者则是否应该包含在研究分析中是另一个问题）。</u></p> <p>为了避免术语上的混淆，鼓励申办方在附录 IVa 的受试者分布图中采用短语用“方案偏离”来代替替换附录 IVa 中的“方案违背”，如以下的<u>请参照以下示例流程图所示。在与上述方案违背的定义大致相同的前提下</u>，申办方也可以使用其它描述短语，只要提供的信息与上述方案违背的定义总体一致。</p> <p>E3 指导原则<u>提供了通常被列举了可以视为重要方案偏离的常见类型示例，并指出应在 10.2 节中描述</u>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 的列表中提供相应列表。对于某一特定试验重要方案偏离的定义，<u>一部分在某种程度上</u>是由试验研究设计、关键流程、<u>研究试验数据和研究方案中描述的</u>受试者保护措施，以及<u>试验研究数据的计划分析计划</u>所决定的。在保持灵活运用指导原则灵活性的同时，<u>申办方可根据考虑到试验的要求，酌情修改或扩充申办方可对 E3 中提供的重要偏离的示例进行修改或增加。对于应明确描述重要的补充增补或变化变更，应该提供明确的描述</u>以供审评。</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

示例流程图示例

患者分布分布

