

人用药品注册技术要求的国际协调委员会

**ICH 三方协调指南  
临床研究报告的结构和内容  
E3**

现行第 4 阶段版本  
于 1995 年 11 月 30 日发布

本指南由适用的 ICH 专家工作组制订，并已按照 ICH 程序经监管方商讨。在此程序的第 4 阶段，建议欧盟、日本和 USA 监管部门采纳最终草案。

**E3**  
**文件历史**

初次编纂	历史	日期	最新编纂 <b>2005 年 11 月</b>
E3	在第2阶段获得指导委员会批准，并发布以咨询公众意见。	1995 年 3 月 29 日	E3

**现行第 4 阶段版本**

E3	在第 4 阶段获得指导委员会批准，并推荐给 ICH 三方监管机构采纳。	1995 年 11 月 30 日	E3
----	-------------------------------------	------------------	----

# 临床研究报告的结构和内容

## ICH 三方协调指南

于 1995 年 11 月 30 日在 ICH 指导委员会会议上达到 ICH 程序第 4 阶段，建议  
ICH 三方监管部门采纳本指南

## 目录

指南简介.....	1
1. 标题页.....	3
2. 概要.....	4
3. 个例临床研究报告目录.....	4
4. 缩略语和术语定义表.....	4
5. 伦理学.....	4
5.1 独立伦理委员会（IEC）或机构审查委员会（IRB） .....	4
5.2 研究的伦理行为.....	4
5.3 患者知情与同意.....	4
6. 研究者和研究管理结构.....	4
7. 简介.....	5
8. 研究目标.....	5
9. 研究计划.....	5
9.1 整体研究设计和计划-描述 .....	5
9.2 研究设计的讨论，包括对照组的选择.....	6
9.3 研究人群的选择.....	7
9.3.1 入选标准.....	7
9.3.2 排除标准.....	7
9.3.3 从治疗或评估中移除患者.....	7
9.4 治疗.....	8
9.4.1 给予的治疗.....	8
9.4.2 研究性产品的标识.....	8
9.4.3 患者的治疗组分配方法.....	8
9.4.4 研究中的剂量选择.....	8
9.4.5 每位患者的研究剂量和给药时间.....	8
9.4.6 盲法.....	9
9.4.7 既往和伴随治疗.....	9
9.4.8 治疗依从性.....	9
9.5 疗效和安全性变量.....	9
9.5.1 评估的疗效和安全性指标和流程图.....	9
9.6 数据质量保证.....	11

9.7	研究方案中计划的统计方法和样本量的确定	11
9.7.1	统计分析计划	11
9.7.2	样本量的确定	12
9.8	研究过程或分析计划的变更	12
10.	研究患者	12
10.1	患者的处置	12
10.2	方案偏离	13
11.	疗效评估	13
11.1	分析数据集	13
11.2	人口统计学和其他基线特征	14
11.3	治疗依从性的测量	16
11.4	疗效结果和个体患者数据列表	16
11.4.1	疗效分析	16
11.4.2	统计/分析内容	16
11.4.3	个体疗效数据列表	19
11.4.4	药物剂量、药物浓度以及与效应之间的关系	20
11.4.5	药物-药物和药物-疾病相互作用	20
11.4.6	按患者列出	20
11.4.7	疗效结论	20
12.	安全性评价	20
12.1	暴露程度	21
12.2	不良事件 (AE)	22
12.2.1	不良事件概要	22
12.2.2	不良事件的列出	22
12.2.3	不良事件分析	23
12.2.4	各患者不良事件列表	24
12.3	死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件	24
12.3.1	死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件列表	24
12.3.1.3	其他重要不良事件	25
12.3.2	死亡、其他严重不良事件和某些其它重要不良事件的叙述	25
12.3.3	死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件的分析和讨论	25
12.4	临床实验室评估	26
12.4.1	各患者的个例实验室测量值列表 (16.2.8) 和各异常实验室值 (14.3.4)	26
12.4.2	各实验室参数的评价	26
12.5	生命体征、体格检查发现和其他安全性相关观察结果	28
12.6	安全性结论	28
13.	讨论和总体结论	28
14.	参考但不纳入文本的表格、图示和图表	28
14.1	人口统计学数据	28

14.2	疗效数据.....	29
14.3	安全性数据.....	29
15.	参考文献列表.....	29
16.	附录.....	29
16.1	研究信息.....	29
16.1.1	方案和方案修订案.....	29
16.1.2	病例报告表样本（仅提供唯一页面）.....	29
16.1.3	IEC 或 IRB 列表（如果监管机构要求，加上委员会主席姓名）- 代表性患者书面信息和同意书样本.....	29
16.1.4	研究者及其他重要研究参与者的列表和描述，包括个人简历 （1 页）或同等的临床研究相关培训和经验汇总.....	29
16.1.5	主要或协调研究者或申办方负责医学专员的签名，根据监管 机构的要求而定.....	29
16.1.6	如使用 1 批以上药物，接受特定批次试验药品/研究性产品的 患者列表 29	29
16.1.7	随机方案和编号（分配的患者标识和治疗方法）.....	29
16.1.8	稽查证书（如有）（见指南的附录 Iva 和 IVb）.....	30
16.1.9	统计学方法的文件.....	30
16.1.10	实验室间标准化方法和质量保证程序的文件（如使用）...30	30
16.1.11	基于研究的发表文章.....	30
16.1.12	报告中引用的重要发表文章.....	30
16.2.	患者数据列表.....	30
16.2.1	终止研究患者.....	30
16.2.2	方案偏离.....	30
16.2.3	疗效分析中排除的患者.....	30
16.2.4	人口统计学数据.....	30
16.2.5	依从性和/或药物浓度数据（如可获得）.....	30
16.2.6	个体疗效数据.....	30
16.2.7	不良事件列表（各患者）.....	30
16.2.8	按患者列出的个体实验室测量值列表，如监管机构要求...30	30
16.3	病例报告表.....	30
16.3.1	死亡、其他严重不良事件或 AE 导致的退出的 CRF.....	30
16.3.2	递交的其他 CRF.....	30
16.4.	个例患者数据列表（US 存档列表）.....	30
附录 I	概要.....	31
附录 II	主要或协调研究者或申办方负责医学专员签名.....	33
附录 IIIa	研究设计和评估计划表.....	34
附录 IVa	患者处置.....	36
附录 IVb	患者处置.....	37
附录 V	退出研究的患者列表.....	38
附录 VI	疗效分析中排除的患者和观察列表.....	39
附录 VII	疗效分析中排除的患者数目.....	40

附录 VIII 章节 11.4.2 -统计学/分析内容和附录 16.1.9 指南 .....	41
--	----

# 临床研究报告的结构和内容

## 指南简介

本指导原则的目的是使单个核心临床研究报告的编写得到 ICH 成员国地区所有监管机构的认可。监管机构的特定额外要求将作为附录中的模块，根据当地监管机构的要求进行递交。

本指导原则描述的临床研究报告是任何治疗性、预防性或诊断制剂（此处指的是药物或治疗）在患者中进行的单个研究的“综合性”完整报告，其中临床和统计学描述、说明、分析都整合在一份报告中，图表嵌入报告正文或正文结尾处，附录包括研究方案、病例报告表样本、研究者的相关信息、试验药品/研究性产品相关信息包括阳性活性对照/对照品、技术统计资料、相关出版物、患者数据表和技术统计细节如推导、计算、分析和计算机输出等。一项研究的综合性完整报告不应是临床报告和统计报告的简单合并。尽管本指导原则主要针对疗效和安全性试验，其中的基本原则和结构同样适用于其他类型的研究，如临床药理学研究。根据这些研究的性质和重要性，可能适合形成一份详细程度略低的报告。

本指导原则旨在帮助申办方编制一份完整、内容明确、条理清楚、易于审评的报告。报告应清晰地阐明研究中的关键设计特点的选择过程，以及关于研究计划、方法和实施过程的完整信息，避免对研究过程的描述不够明确。报告及附录还应提供充分的个体患者数据，包括人口统计学和基线数据、分析方法详情，从而保证必要时监管机构可以对关键分析进行重复。另外非常重要的一点是，所有数据分析、报表格和示意图都应在正文或图表中明确说明对应患者的分析集。

根据监管机构的审评政策，使用总结性数据或删除部分内容的简略报告可能适用于非对照研究或其它非疗效确证性研究（但对照安全性研究应完整报告）、严重缺陷或中止的研究、或与申报的研究病症明显无关的对照临床研究。但是，上述研究中的安全性信息应当完整描述。如果递交一份简略报告，应提供足够详细的研究设计和结果信息，以便于监管部门确定是否需要完整的报告。如果对是否需要报告有任何疑问，可咨询监管机构。

在详细描述研究如何开展时，可能只需重述原始研究方案中的描述信息。但是，通常可在单独的文件中更简洁地介绍研究方法。尤为重要的一点是，在描述研究设计和研究过程的每一部分内容中，应阐明在研究方案中未充分描述的细节，明确未按照研究方案开展的研究过程，并探讨用于解释这些方案偏离的统计学方法和分析。

单个研究的完整综合报告应包括对个例不良事件或实验室检查异常进行的最详细的讨论，但在任何申请中，上述数据通常会作为所有可用数据的整体安全性分析的一部分，再次进行分析。

研究报告应描述研究人群的人口统计学和其他潜在的可预见特征，并且在研究规模足够大的情况下，提供人口统计学（例如年龄，性别，种族，体重）和其他（例如肾或肝功能）亚组人群的人口统计学数据，以明确在不同人群中可能存在的疗效或安全性的差异。但是，通常利用整体分析时所使用的较大的数据库来考察亚组效应。

研究报告中要求的数据列表（通常在附录中）是支持关键分析所需的数据。数据列表作为研究报告的一部分，应该易于被审评人员使用。因此，虽然可能需要在单个列表中可能需要包含多种变量以限制列表大小，但不应该牺牲报告的条理性。若数据过多，不能过度使用符号来代替文字或容易理解的术语，也不能用过小的列表来显示。在这种情况下，最好绘制若干个分列表。

研究报告中的数据应提供不同层面的细节信息：正文中应列出重要的人口统计学、疗效和安全性变量相关的整体汇总图表以阐明报告要点；应在第 14 部分中列出其它的人口统计学、疗效和安全性变量相关的总结图表和列表；特定患者分组中的个例患者数据应制成列表，在附录 16.2 中列出；所有个例患者数据（仅美国要求的档案列表）应在附录 16.4 中列出。

在任何表格，图示或数据列表中，若使用了估计或推导的数值，应该以明确的方式标识。应提供详细的解释以说明这些数值是在何种假设条件下、如何估计或推导的。

本指南的详细内容见下述，旨在告知申请人需要常规递交的所有信息，递交以尽可能地减少在递交后被要求对数据进行进一步递交说明和分析。尽管如此，数据呈现和/或分析的具体要求可能取决于具体情况，可能会随时间而异，可能因药物类别而异，可能因地区而异，不能一概而论；因此，应参考具体的临床指南并尽可能与审评机构讨论数据如何呈现和分析。某些监管部门会提供统计方法的详细书面指南。

每份研究报告应包括所有主题（除非明显不相关），对于一项特定研究，如果其它的主题顺序和主题分组更合乎逻辑，则主题的具体顺序和分组可能会改变。附录中的某些数据是个别监管机构的特别要求，应酌情递交。编号应进行相应调整。



在大规模试验中，本指南的某些规定可能是不适用或不恰当的。在计划和报告这些试验时，鼓励与监管机构讨论适当的报告格式。

本指南中的规定可与其他 ICH 指南一起使用。

## 临床研究报告的结构和内容

### 1. 标题页

标题页应包含以下信息：

- 研究标题
- 试验药物/研究性产品的名称
- 研究适应症
- 如标题不明显，简短（1 至 2 句）描述方案设计（平行，交叉，盲法，随机化）、对照（安慰剂、阳性活性对照、剂量/效应）、持续时间、剂量和患者人群
- 申办方名称
- 方案标识（代码或编号）
- 研究的研发分期
- 试验起始日期（首例患者入选或任何其他可证实的定义）
- 研究提前终止的日期（若存在）
- 研究完成日期（末例患者完成试验日期）
- 主要或协调研究者的姓名和隶属机构或申办方负责的医学专员
- 公司/申办方签署的姓名（公司/申办方中负责研究报告的人员。公司/申办方联络人的姓名，电话号码和传真号码应在本页或申请信中注明，以负责在研究报告审评过程中发现问题时进行联络。）
- 声明这项研究是否遵循药物临床试验质量管理规范（GCP），包括必需文件的存档
- 报告日期（可根据名称和日期确定同一试验的任何早期报告）

## 2. 概要

应提供总结试验的简要概要（通常限于 3 页）（欧洲使用的大纲概述格式示例，见指南附录 I）。概要应使用具体数据来说明结果，而不仅仅是文本或 p 值。

## 3. 个例临床研究报告目录

目录应包括：

- 每个章节（包括汇总表，图示和曲线图）的页码或其他定位信息；
- 提供的附录、表格及任何病例报告表的列表和位置。

## 4. 缩略语和术语定义表

应提供一份缩略语表，以及在报告中使用的专门或不常见的术语或测量单位的列表和定义。缩写的术语应该拼写出来，并且在文本中第一次出现时在括号内指明缩写。

## 5. 伦理学

### 5.1 独立伦理委员会（IEC）或机构审查委员会（IRB）

应该确认这项试验研究和任何修正案均由独立伦理委员会或机构审查委员会审查。并应在附录 16.1.3 中列出所有 IEC 或 IRB 的列表，如果监管机构要求，应提供委员会主席的姓名。

### 5.2 研究的伦理行为

应确认该项研究是按照符合赫尔辛基宣言的伦理原则进行的。

### 5.3 患者知情与同意

应当描述如何以及何时获得与患者入选有关的知情同意书（例如分配时，筛选前）。

附录 16.1.3 应提供患者的代表性书面告知信（如有）和患者同意书样本。

## 6. 研究者和研究管理结构

应在报告正文中简短描述研究的管理结构（如：主要研究者、协调研究者、监督委员会、行政、监督和评估委员会、机构、统计学家、中心实验室、合同研究组织（C.R.O.）、临床试验供应管理人员等）。

应在附录 16.1.4 中提供研究者及其隶属机构的名单，以及研究人员在研究中的职责及其资格（简历或同等材料）的列表。附录 16.1.4 中应列出对试验研究的开展产生实质性影响的其他研究人员的名单。在大量研究人员参与大型试验的情况下，上述要求可以缩减为仅在研究中具有特定作用的人员的基本资格陈述，陈述仅包括每个研究者或其他研究参与者的姓名、学位和隶属机构以及职责。

列表中应包括：

- a) 研究者。
- b) 对首要或其它主要疗效变量进行观察的任何其它人员，如护士、医师助理、临床心理学家、临床药剂师或家庭医师。不必要在列表中列出在研究中仅偶尔发挥作用的人，例如，处理可能产生的不良反应的待命医师或上述研究人员的临时替补人员。
- c) 报告的作者，包括负责的生物统计学家。

如果监管机构要求主要或协调研究者的签名，则应将其列入在附录 16.1.5 中（见附录 II 的样表）。如果不需要，那么附录 16.1.5 中应列出主办方负责的医学专员的签名。

## 7. 简介

简介应包含一个简短的陈述（最多 1 页），明确试验药物/研究性产品研发的背景，将研究的关键特征（例如基本原理和目标、目标人群、治疗、持续时间、主要终点）与研发相联系。确定或描述方案制定时所遵循的任何指南，或申办方/公司和监管部门之间关于特定研究的任何其他协议/会议。

## 8. 研究目标

应对试验研究的总体目标进行说明。

## 9. 研究计划

### 9.1 整体研究设计和计划-描述

应简洁明了地说明研究的整体试验计划和设计（布局）（例如平行试验，交叉试验），如有需要可使用图表和图解。如果其他研究方案与该研究方案非常相似，关注这些内容并描述二者之间的重要差异很有意义。实际研究方案 and 任何方案变更应纳入附录 16.1.1，病例报告表样本（仅特殊页；即不需纳入不

同评估或访视的表单的相同页面）应纳入附录 16.1.2。如果本章节中的任何信息来源于方案以外，则应注明。

本章节提供的信息包括：

- 研究治疗（特定药物、剂量和操作）；
- 研究患者人群和纳入的患者数目；
- 盲态/设盲水平和方法（例如，开放，双盲，单盲，盲法评估者和非盲患者和/或研究者）；
- 对照种类（例如，安慰对照试验，非治疗对照，活性药物对照阳性药物对照，剂量-效应，历史对照）和研究方案设计（平行试验，交叉试验）；
- 治疗分组分配方法（随机法，分层法）；
- 所有研究阶段的顺序和持续时间，包括随机前期和治疗后期，停药期和单-和双盲治疗期。应明确患者何时进行随机。可用含有评估时间安排的流程图，以图表形式展示试验研究设计（范例参见附录 IIIa 和 IIIb）；
- 任何安全性监测、数据监测或特别指导或委员会评估；
- 任何中期分析。

## 9.2 研究设计的讨论，包括对照组的选择

对所选择的对照组和使用的试验研究应进行必要的讨论。需要讨论的具体问题举例如下。

通常设定的对照（比较）组包括安慰剂并行对照、非治疗并行对照、阳性活性治疗并行对照、剂量比较并行对照和历史对照。除对照设计外，可能需要讨论的其他试验设计特征包括交叉设计、选择有特殊病史的患者，例如对特定药物或某类药物应答或不应答。如果没有进行随机，解释其它方法（若存在）如何减小系统选择偏差则尤其重要。

应根据所研究的特定疾病和治疗方法，讨论与所选择的研究设计或对照组相关的已知或潜在问题。例如，对于交叉设计，除其它事项外，还应考虑在研究过程中疾病自发变化和治疗残留效应的可能性。

如果通过显示等效性证明疗效（即新治疗相对于已确定治疗不存在特定程度的劣效性），则应该说明与此类研究方案设计相关的问题，尤其应提供该研究有能力区分有效和无效治疗的依据。如果一项对既往研究进行的分析能持续地证明阳性活性对照优于安慰剂，且该既往研究与本研究的很多重要设计特征（患者选择、研究终点、持续时间、阳性活性对照的剂量、伴随治疗等）类似，那么也有

可能从该分析中获得支持信息。此外，还应讨论如何评估本研究对有效治疗和无效治疗的区分能力，例如，有可能找到一种治疗反应（根据既往研究）来明确区分治疗人群和非治疗人群，这种治疗反应可以是某些参数相对于基线的变化或其他特定转归，例如治愈率或生存率。如一项研究采用该治疗反应，则说明该研究可以区分有效药物和无效药物。如果认为一项研究呈现的治疗劣效性程度（通常指 Delta 值）在预期范围内，对这一结论也应该进行讨论。

历史对照的局限性是众所周知的（难以确保治疗组的可比性，无法使研究者对治疗保持盲态，治疗/疾病的变化，安慰剂效应造成的差异等），应特别注意。

试验设计的具体特征也值得讨论，例如是否存在洗脱期以及治疗期的持续时间，特别是对于慢性疾病。如果选择剂量和给药间隔的依据不明确，应进行说明。例如，对于半衰期短且其作用持续时间与血药浓度密切相关的药物，每日给药一次通常效果不佳；如果研究设计采取此给药方法，则应该进行解释说明，例如，提供疗效持续时间长于血药浓度维持时间的药效学证据。应该描述在给药间隔结束时寻求药效“逃逸”证据的操作，例如在给药前检测药物作用。类似地，在采用平行设计的剂量-效应研究中，应解释选择该剂量的原因。

## 9.3 研究人群的选择

### 9.3.1 入选标准

应描述患者数量和用于筛选患者的研究入选标准，并讨论研究人群是否适用于本研究的目的。应描述研究采用的具体诊断标准以及特定疾病要求（例如，特定严重程度或持续时间的疾病，特殊检查或评分量表或体格检查结果，临床病史的特定特征，例如既往治疗的失败或成功，或其他潜在的预后因素和任何年龄、性别或种族因素。）

应描述入选标准，以及随机或接受试验药物/研究性产品治疗的任何附加标准。如果有理由相信有额外的入组标准没有在方案中规定，则应讨论这些标准的潜在影响。例如，一些研究者可能将病情特别严重或具有特殊基线特征的患者排除或纳入其它研究。

### 9.3.2 排除标准

应明确研究的排除标准，并说明理由（例如，安全性问题，管理问题或不适于试验）。应在研究报告第 13 章或安全性和疗效概述中讨论排除标准对研究普适性的影响。

### 9.3.3 从治疗或评估中移除患者

任何将患者从治疗或评估观察中移除的预先决定原因，以及这些患者中的任何计划随访观察的性质和持续时间都应该描述。

## 9.4 治疗

### 9.4.1 给予的治疗

每个研究组以及每个研究阶段实施的具体治疗或诊断制剂，包括给药途径和给药方式、剂量和给药时间，都应该进行描述。

### 9.4.2 研究性产品的标识

在报告正文中，应简要说明试验药物/研究性产品（剂型、规格、批号）。如果使用多批试验药物/研究性产品，则应在附录 16.1.6 中明确接受每个批次的患者。

应提供安慰剂和阳性活性对照/参比药品的来源。应注意对照药品常规市售状态的任何改变，并描述为确保其生物利用度没有改变所采取的措施。

如果长期临床试验中使用的研究产品的保质期较短或稳定性数据不完整，应描述如何补给试验材料的后勤保障措施。应注意任何试验材料的过期使用情况，并确定使用这些材料的患者。如果有特定的储藏要求，报告中应当说明。

### 9.4.3 患者的治疗组分配方法

患者治疗组的具体分配方法，例如集中分配、中心内部分配、适应性分配（即根据早期的分配方法或结果分配）应在报告的正文中进行描述，包括任何分层法或区组法。应对任何非常规的分配方法进行说明。

应在附录 16.1.7 中提供对随机分配方法的详细说明，包括如何执行，必要时可引用参考文献。附录中也应对随机分配的代码，患者识别号和分配治疗进行列表说明。对于多中心研究，应按中心提供信息。应该说明随机代码的生成方法。

对于历史对照试验，解释特定对照是如何选择的，考察了哪些其它历史经验（如有的话），以及试验结果是如何与对照进行比较的非常重要。

### 9.4.4 研究中的剂量选择

应提供本试验中所有治疗的剂量或剂量范围，并描述选择该剂量的依据。（例如，人体和动物中的既往经验）。

### 9.4.5 每位患者的研究剂量和给药时间

应描述每位患者试验药物/研究产品和阳性活性对照药品/参比药品的剂量选择程序。这些程序可以是简单的随机分配法、选择固定药物/剂量方案、某种特定的滴定程序，也可以是较复杂的由反应决定的选择程序（例如以按照一定间隔升高滴定剂量，直至不耐受或达到某些特定的滴定终点）。如果有返滴定过程，也应进行描述。

应描述给药时间（每日给药时间，给药间隔时间）以及给药与进食的关系，如果报告中没有明确说明，应关注。

如果对患者何时服药或如何服药有特殊说明，应进行描述。

### 9.4.6 盲法

应描述开展盲法的具体程序（例如如何为药瓶贴标，显示破盲的标签，密封的编码列表/信封，双模拟技术），包括个体或所有试验人群的破盲条件（例如严重不良事件）、操作程序以及可以获取患者编码的人员。如果试验中允许一些研究者保持非盲（例如允许他们对试验药物进行调整），应描述保持其他研究者盲态的方法。应描述为确保不能区分试验药品/研究性产品和安慰剂而采取的措施以及它们是无可区分的证据，对试验材料的外观、形状、气味和味道也应加以描述。如果试验中有防止利用实验室检查破盲的措施，应进行描述。若存在可以获得揭盲数据的数据监测委员会，那么应提供确保整个盲法试验顺利进行的措施。在进行中期分析时保证盲法试验顺利进行的措施也应进行说明。

如果认为盲法试验对于减少部分或全部试验观察值的偏倚是不必要的，应解释说明；例如，使用随机-零点血压计消除了观察者在阅读血压值时可能的出现偏差，以及动态心电图磁带有系统自动读取，可不受观察者偏倚的影响。如果盲法是可取但不可行的，则应讨论其原因和影响。有时尝试使用盲法，但由于至少在部分患者中出现明显的药物反应（口干、心动过缓、发烧、注射部位反应、试验数据的变化），导致盲法不够完善。应确定此类问题或潜在的问题，如果尝试评估这些问题的严重性或对其进行控制（例如，由无法接触可能透露治疗分组信息的人员对一些终点进行测量），也应予以描述。

### 9.4.7 既往和伴随治疗

应描述在进行试验研究之前和期间允许使用哪些药物或操作，记录是否以及如何使用，以及与允许（或禁止）伴随治疗有关的任何其他具体规定和程序。无论是通过药物间相互作用还是对研究终点的直接影响，允许的伴随治疗可能如何影响试验结果，以及如何确定伴随治疗和研究治疗的独立效应，都应该进行解释说明。

### 9.4.8 治疗依从性

应描述为确保和记录治疗依从性所采取的措施，例如药物计数、日记卡、血液、尿液或其他体液药物水平测定或用药事件监测。

## 9.5 疗效和安全性变量

### 9.5.1 评估的疗效和安全性指标和流程图

应对将要评估的具体疗效和安全性变量、将要开展的实验室检查，其时间表（研究日、每日时间、与饮食的关系、以及关键测量与试验药物给药之间的时间关系，例如下一次给药之前，给药后 2 小时）、测量方法和负责测量的人员进行描述。如果负责测量关键指标的人员发生变化，报告中应描述。

使用试验流程图（见指南的附录 III）以图表形式描述疗效和安全性指标测量的频率和时间对试验进行通常是有帮助的；应显示访视次数和时间，或者也可以只显示随访时间（若仅单独使用访视次数，则更加难以解读）。任何对患者的明确指导也应注明（例如指南或日志）。

任何用于描述试验结果的定义（例如，确定急性心肌梗塞发生的标准，确定梗塞位置，血栓性或出血性中风的鉴定，短暂性脑缺血与中风的区别，确定死亡原因），都应进行详细解释。任何对实验室检查或其他临床检查结果（例如，心电图，胸部 X 线）进行标准化或比较的技术，都应该进行描述。这在多中心研究中尤为重要。

如果有研究者以外的人员负责评估临床结果（例如，申办方或外部委员审查 X 光或心电图，或诊断患者是否患有中风、急性梗死或猝死），应注明该人员或组织。应充分描述试验程序，包括盲法维持方法、试验数据的集中读取及测定。

应描述不良事件数据的获取方法（自愿报告、检查表或问卷）和使用的任何具体评估量表，以及不良事件的任何特定计划随访程序或任何计划再激发程序。

应描述研究者、申办方或外部组织对不良事件的任何评级（例如，按严重程度评估或药物引起的可能性）。如果对不良事件进行分级，应提供分级标准并明确负责评级的人员。如果根据分类等级、数值分数等对疗效或安全性进行评价，则应提供用于分类评价的标准（例如对于数值分数的定义）。对于多中心研究，应说明如何将方法标准化。

### 9.5.2 衡量指标的适当性

如果任何对疗效或安全性的评估方法不是标准方法，即广泛使用并被普遍认为是可靠、准确和相关的方法（能够区分有效和无效的药物），则应记录其可靠性、准确度和相关性。如果对其它经过考虑但最终放弃的替代方法进行描述，可能有助于评价。

如果使用替代终点（不能直接衡量临床获益的实验室检查或体格检查或体征）作为研究终点，则应通过参考临床数据、出版物、指南或监管部门既往的举措等途径，来证明其合理性。

### 9.5.3 主要疗效变量

应明确规定用于确定疗效的主要衡量指标和终点。尽管当存在多个变量或多次重复测量变量时，关键疗效变量可能比较明显，但研究方案中仍需明确主要分析变量，并说明其选择原因；或指定可以作为支持性疗效证据的重要发现或其他



综合信息的方法。如果研究方案没有明确主要分析变量，研究报告中应说明如何选择（例如，通过参考出版物、指南或监管部门既往的举措）以及何时明确（即在研究完成或揭盲之前或之后）这些关键变量。如果在方案中规定了疗效阈值，则应进行描述。

#### 9.5.4 药物浓度测定

任何待测量的药物浓度，以及与给药时间相关的样本收集次数与时间都应该进行描述。给药和取样与进食、姿势以及伴随用药/酒精/咖啡因/尼古丁的潜在影响之间的任何关系也应予以说明。应参照出版和/或内部分析验证文件中的方法细节，来描述测定的生物学样本、样本处理过程以及测定方法。如果其它因素对评估药代动力学有重要影响（例如可溶性循环受体、肾或肝功能），那么还应明确这些因素的测定时间和计划。

### 9.6 数据质量保证

应简短的描述为确保数据的质量而实施的质量保证和质量控制体系（如未使用，应该注明）。应在附录 16.1.10 中提供实验室间标准化方法和质量保证程序（如使用）的文件。

应描述在研究中心或中央化系统中，为确保使用标准术语并收集准确、一致、完整和可靠的数据采用的任何措施，例如培训课程、申办方人员对研究者的监查、指导手册、数据验证、交叉验证、使用中心实验室进行某些检查，集中式心电图读片或数据稽查。应描述是否采取了研究者会议或其他步骤来培训研究者和规范试验开展。

如果申办方使用独立的内部或外部稽查程序，则应在此提及并在附录 16.1.8 中进行说明，并在同一附录中提供稽查证书（如有）。

### 9.7 研究方案中计划的统计方法和样本量的确定

#### 9.7.1 统计分析计划

应描述研究方案中计划的统计分析方法和获得试验结果之前的任何修改。在本章节中，应侧重于计划进行哪些分析、比较和统计学检验，而不是实际使用哪些。如果关键指标的测量不止一次，则应规定特定的测量值作为试验药物/研究产品与对照进行比较的基础（例如，整个研究中的几次测量的平均值、特定时间点的测量值、仅来自研究完成者的测量值或未次治疗测量值）。同样，如果有多重合理的分析方法，例如相对于基线效应的变化、斜率分析、生命表分析，应确定计划采用的分析方法。另外，也应说明主要分析是否纳入协变量校正。

如果有任何根据计划的从分析集中排除可获得数据患者的理由，则应对此进行描述。如果要单独考察某些试验亚组的结果，则应事先确定这些亚组。如果在分析效应中使用分类效应（总体评分、严重程度评分、一定程度的响应），则应明确界定。

应描述按计划进行的对研究结果的监查。如有数据监查委员会，无论是在申办方的控制范围内还是外，都应描述其组成和操作规程，并给出维持试验盲法的操作规程。应描述期中分析进行的频率和性质、试验被终止的任何特定情况以及由于期中分析所采用的任何统计学调整。

### 9.7.2 样本量的确定

应提供计划的样本量及其确定依据，如统计学考量或临床实践局限性。样本大小计算方法应连同其推导或参考文献来源一起提供。应给出计算中使用的估算值，并提供说明它们是如何获得。对于旨在显示治疗差异的研究，应指定研究设计用于检测的差异大小。对于旨在显示新疗法至少与标准疗法一样有效的阳性对照试验，样本量的确定应指定组间不可接受的最大的差异，进而能够排除研究预设的差异。

## 9.8 研究过程或分析计划的变更

应该描述研究过程或分析计划的任何变更（例如，放弃一个治疗组，改变入组标准或药物剂量，调整样本量等）。也应描述变更的时间和原因、决定变更的过程、负责变更的个人或群体，以及进行变更时可用数据的内容和性质（包括可获取数据的人员）；无论该变更是否被记录为正式的方案修订案（不需要记录人员更改）。应在本章节中简要讨论研究方案修订对该研究可能产生的任何影响，并在报告的其他适用章节中更全面地讨论。在报告的每一章节中，应明确方案计划情况（程序）与修订案或增补案之间的差异。一般来说，在研究揭盲前进行的分析计划修改对研究解释的影响有限。因此，特别关键的是，应准确描述揭盲与变更的相对顺序和试验结果的可获得性。

## 10. 研究患者

### 10.1 患者的处置

应在报告文本中使用数据或表格对所有进入研究的患者进行明确的说明。应该提供随机分组、进入研究和完成每个研究阶段（或每周/每个月的研究）的患者数目；以及所有随机分组后终止研究的原因，按治疗组和主要原因（失访、不良事件、依从性差等）分组。描述入组筛查时的患者人数和筛查期间排除患者的原因细分，可能有助于确定最终给药的适应患者人群。通常可采用流程图（参见本

指南的附录 IVa 和 IVb)。应予明确描述患者在研究期间（即使停止给药）是否持续接受随访。

在附录 16.2.1 中，还应列出入组后退出试验的所有患者名单，并按中心和治疗组，提供患者编号、退出试验的具体原因、治疗方案（药物和剂量）、累积剂量（在合适的情况下）和停药前的治疗持续时间对该人群进行细分。应该注明该患者在停药时是否进行破盲。研究报告也可包括其它有用信息，例如关键的人口统计学数据（年龄、性别、种族等）、伴随用药、终止时的主要效应变量。有关此列表的示例，请参阅附录 V。

## 10.2 方案偏离

应描述所有重要的方案偏离，包括入组或排除标准、试验开展、患者管理或患者评估。

在文本正文中，试验方案偏离应该按各研究中心进行适当概括，并分为不同的类别，如：

- 即使不符合入选标准但仍参加了研究的患者；
- 在研究期间达到退出标准但未退出研究的患者；
- 接受错误治疗方案或使用不正确剂量的患者；
- 接受应排除的伴随疗法的患者。

在附录 16.2.2 中，应列出具有方案偏离的个体患者。如涉及多中心研究，应按各中心分类。

## 11. 疗效评估

### 11.1 分析数据集

应明确每个疗效分析中包括哪些患者，例如接受过任何受试药物/研究产品的所有患者、进行过任何疗效观察或特定最低次数观察的所有患者、仅完成全部试验的患者、在特定时间窗进行观察的所有患者，仅具有特定依从程度的患者等。如果在研究方案中没有定义，应该明确何时（相对于试验破盲）以及如何制定分析数据集的入选/排除标准。一般来说，对任何疗效分析试验，即使申请人提出的主要分析是基于样本减少的患者子集，也应该对所有随机分组的（或所有入组的）具有任何治疗数据的患者进行额外分析。

应在附录 16.2.3 中提供所有从疗效分析中排除的患者、访视和观察的列表（见指南附录 VI 的示例）。还应对所有治疗组整个研究期间排除项目的原因进行分析（参见指南附录 VII 的示例）。

## 11.2 人口统计学和其他基线特征

应在本章节中递交关键的患者人口统计学信息和基线特征，以及研究过程中可能影响疗效的其他因素，并在章节 14.1 中使用图表描述治疗组所有相关特征的可比性。应首先给出“所有患者数据”分析中包含的患者样本数据。然后可以提供在试验主要分析中使用的其他组的数据（“符合方案集（pp）”等），例如根据依从性、伴随治疗或人口统计学/基线特征定义的分组。当使用以上分组进行分析时，还应显示对应排除组的数据。在多中心研究中，应按照各研究中心进行可比性评估，并应对各中心进行比较分析。

应提供一个描述总体样品与其他分析组之间关系的图表。

关键的试验变量将取决于疾病的特殊性质和研究方案，但通常包括：

- 人口统计学变量
  - 年龄
  - 性别
  - 种族
- 疾病因素
  - 特定的入选标准（如果不统一）、疾病的持续时间、阶段和严重程度，以及常用的或有已知预后意义的其他临床分类、亚组
  - 在研究期间开展的关键临床指标的基线值，或被确定为重要预后或治疗反应指标的基线值
  - 试验开始时的伴随疾病，如肾病、糖尿病、心力衰竭
  - 相关的既往病史
  - 疾病的相关既往治疗
  - 维持的伴随治疗（包括口服避孕药和激素替代疗法），即使在研究期间剂量发生改变；进入研究期时停止的治疗（或在研究开始时改变的治疗）
- 可能影响治疗反应的其他因素（例如体重、肾素状态，抗体水平，代谢状态）
- 其他可能的相关变量（例如吸烟、酒精摄入量、特殊饮食），以及女性患者的月经状态和月经期的结束日期（如果适用于研究）。

除了为这些基线变量提供分组数据图表之外，应在附录 16.2.4 中按研究患者列表提供相关的个体患者人口统计学和基线数据，包括实验室数值，以及随机分组的所有个体患者（按治疗组和研究中心进行细分）的所有伴随用药。虽然一些监管机构要求在表格的其他位置中列出所有基线数据，但研究报告的附录应仅限于最相关的数据，一般为上述变量。

## 11.3 治疗依从性的测量

根据治疗组和时间间隔，应对研究中个体患者对治疗方案的依从性，和体内药物浓度进行总结，并列于附录 16.2.5。

## 11.4 疗效结果和个体患者数据列表

### 11.4.1 疗效分析

应对所有疗效的关键指标（主要和次要终点，研究的任何药效学终点）以及每名患者的获益/风险评估按处理组进行分组比较。一般来说，在疗效确证性试验中，应展示各种分析结果，包括方案中计划的各种分析和一项囊括所有可获得研究数据的受试者的分析。分析应该显示临床治疗之间差异的大小（点估计）、相关的置信区间以及假设检验的结果。

基于连续变量（例如，平均血压或抑郁量表评分）和效应分类（例如感染的治愈）的分析同样有效；如果两项分析均在试验计划之内并且可行，通常均应列出。如果创建新的分类（即不在试验数据统计计划中），则应说明分类基础。即使主要关注一个试验变量（例如，在血压研究中，在第 x 周测得的平躺血压值），也应至少简要地评估其它合理的变量（例如站位血压和其他特定时间测得的血压）。另外，如果可能，应该描述效应的时间过程。在多中心研究中，适当时应展示各研究中心的关键变量数据和分析，以便了解各中心，特别是较大中心的结果。

如果任何疗效或安全性结果的关键测量或评估是由多方（例如，研究者和专业委员会可提供关于患者是否发生急性梗塞的意见）合作完成的，应该显示各方评定尺度的整体差异，并且应识别具有不同评价结果的个体患者。在所有分析中使用的评估应该是明确的。

在许多情况下，难以区分疗效和安全性试验终点（例如，致命疾病研究中的患者死亡）。关键的安全性评估应采纳下述多项原则。

### 11.4.2 统计/分析内容

应在报告文本中为临床和统计学审评人员描述使用的统计学分析，并在附录 16.1.9 中提供统计学方法的详细文件（见附录 IX）。应讨论数据分析的重要特征，这些特征包括使用的特定统计分析方法、对人口统计学特征或基线测量值或伴随治疗进行的调整、对脱落或缺失数据的处理、多重比较的调整、多中心研究的特殊分析以及对期中分析的调整。应确定试验破盲后任何数据分析的变更。

除了上述一般性讨论外，还应解决以下具体问题（除不适用外）：

### 11.4.2.1 协变量的调整

研究报告中应描述人口统计学特征或基线测量指标、伴随治疗或任何其他协变量或预后因素的选择和调整，并应在描述统计方法的详细资料中纳入协变量调整的方法、数据分析结果和支持性数据信息（例如，协方差分析或 Cox 回归结果）。如果这些分析中使用的协变量或统计方法与研究方案中计划的方法不同，则应描述二者存在的差异，并在可能和相关的情况下，还应描述研究方案中计划的数据分析结果。虽然不作为单独研究报告的一部分，但在各项研究中的协变量调整和预后因素的比较可能为临床试验疗效数据汇总提供信息量丰富的分析。

### 11.4.2.2 脱落或缺失数据的处理

有多种因素可能会影响脱落率。这些因素包括研究的持续时间、疾病的性质、在研药物的疗效和毒性以及其他与治疗无关的因素。忽视退出研究的患者，而只根据完成这项研究的患者得出结论可能会产生误导。在试验分析中，大量的脱落（即使纳入分析中）也可能造成偏差，特别是如果一个试验组中有更早的脱落患者或者脱落原因与治疗或结果相关。虽然很难确定提前退出试验的影响，有时甚至难以确定产生偏差的方向，但应尽可能全面地探讨可能的影响。可在不同的时间点考察观察到的病例，或如果脱落患者数量比较多，可在多数患者仍在观察的时间点并且药物的疗效全面发挥时对大多数患者进行集中分析。考察此类不完整数据集的评估时使用建模方法也可能是有帮助的。

不应仅针对完成研究的患者子集评估临床试验的结果，而且还应对整个随机患者群体进行评估，或至少对所有具有任意一次研究测量结果的患者进行评估。在分析脱落影响时，应考虑并比较治疗组的几种因素：脱落原因、脱落时间以及在不同时间点研究人群的脱落比例。

应描述处理缺失数据的过程，例如使用估计或推导数据。应该详细说明如何进行这种估计和推导以及所作出的基本假设。

### 11.4.2.3 试验期中分析和数据监查

正式或非正式临床试验中对积累数据的检查和分析的过程可能引入偏差和/或增加 I 类错误概率。因此，任何研究参与者，申办方工作人员或数据监查组开展的所有中期分析、正式或非正式的、预先计划的或事后的，即使没有揭盲也应该全面描述。应该说明由于这种分析而进行统计调整的需要。应描述用于此类分析的任何操作说明或程序。任何数据监查组的会议记录和在这些会议上审查的任何数据报告，特别是导致修改研究方案或提前终止试验研究的会议可能会有所帮助，应在附录 16.1.9 中进行描述。还应描述未揭盲的数据监控，即使这种对数据监控行为被认为不会导致 I 类错误概率的增加。

#### 11.4.2.4 多中心研究

一项多中心研究是根据共同研究方案进行的单一试验，涉及到几家研究中心（如诊所、医院），其中收集的数据旨在作为一个整体进行分析（而不是将事后根据将不同研究中的数据或结果结合在一起得出结论）。然而，在适当的情况下，应提供各个研究中心的试验结果，例如，当中心有足够数量的患者进行具有潜在价值的分析时，应探讨有定性或定量的治疗与中心交互作用的可能性。应注意和讨论任何极端或相反的结果，考虑研究行为、患者特征或临床环境差异的可能性。治疗方法的对比应包括考虑各中心疗效差异的分析。虽然对数据的整体分析是主要的，但如果适当的话，人口统计学、基线和基线后测量数据以及疗效数据应该按研究中心进行递交。

#### 11.4.2.5 多重比较/多重性

随着进行显著性检验（比较次数）次数的增加，得到假阳性结果的概率也会增加。如果存在多个主要终点（结局变量），对特定终点的多个分析，或者如果有多个治疗组，或亚组分析等情况，则应在统计分析中提及，并且阐释控制 I 类错误的统计学调整方法或给出被认为是不必要进行调整的原因。

#### 11.4.2.6 患者“疗效子集”的使用

应特别注意由于依从性差、错过访视、不符合入排标准或任何其他原因而将病人的数据从试验分析中删除而对研究造成的影响。如上所述，对于旨在确立疗效的所有研究，应对所有可用数据进行分析，即使上述分析不作为申请人对试验数据分析的主要部分。一般来说，对比不同分析集的主要研究结论有利于展示试验结果的稳健性。应该明确讨论由于选择不同患者人群进行分析而产生的任何实质性差异。

#### 11.4.2.7 旨在表明等效性的阳性对照研究

如果阳性对照研究旨在显示试验药品/研究性产品与阳性对照品/参比药物之间的等效性（即，缺少大于规定值的差异），则对数据的分析应显示出比较两种药物关键终点差异的置信区间，以及该区间与预先设定的不能接受的劣效性程度的关系。（使用阳性对照试验等效设计的重要注意事项，请参见章节 9.2。）



### 11.4.2.8 亚组的考察

如果研究的规模允许,应考察重要的人口统计学或规定的基线值亚组中异常偏大或偏小的响应值或试验结果,例如,可以按年龄、性别、种族、严重程度、预后分组、使用同类药物的既往治疗历史等进行对照/比较。如果因为研究规模小而没有进行这些分析,应该注明。这些分析并不旨在“挽救”在其它方面的非支持性研究,而是可能提出在其它研究中值得检验的假设,或有助于改进标签信息、患者选择、剂量选择等。如果在特定的试验组群中存在关于差异效应的预先假设,这个假设及其评估应该是试验计划中统计分析的一部分。

### 11.4.3 个体疗效数据列表

除了代表分组数据的表格和图表,个例疗效数据和其他相关试验信息应在表格中列出。一些监管机构可能需要存档病例报告表中的所有个例数据。报告中需要包括的内容可能因为试验研究和药物类别而有所不同,如果可能,申请人必须与监管机构协商后决定在研究报告的附录中包含哪些内容。研究报告应说明哪些材料作为附录,哪些在更全面的归档案例报告表中、以及哪些可以根据监管机构要求提供。

对于每隔一段时间重复进行关键疗效变量测量或评估(例如血液或尿液培养,肺功能测试,心绞痛频率或整体评估)的对照试验,报告附带的数据列表应包括每位试验患者的识别码,关键变量的所有测量值或观察值(包括基线测量值),并标注试验期间的测量时间(例如,治疗日和治疗时间,如相关),该时间点的药物/剂量(如需要,以 mg/kg 表示),任何依从性的评估结果、进行测量和评估时或临近时间内使用的任何伴随用药。除了重复评估之外,如果该研究还应包括一些应答者与非应答者的总体评估(细菌感染的治愈或失败),也应纳入数据列表。除了关键测量之外,制表应注意是否将患者纳入疗效评估(如果多于一个,列出有哪些评估),并提供患者依从性信息(如果收集),以及病例报告表在报告中的位置(如果包括)。关键的基线信息对试验研究的开展是有帮助的,如年龄、性别、体重、正在治疗的疾病(如果在研究中多于一项应描述)以及疾病阶段或严重程度。纳入的关键测量指标的基线值通常为每项疗效测定的零点值。

所描述的表格通常应该包含在研究报告的附录 16.2.6 中,而不是包含在由某些监管机构要求递交的更广泛的病例报告中,因为它代表了支持汇总表的基本疗效数据。然而,这样一个全面的表格对于审评来说可能不够简洁,更具有针对性的列表预计在开发中。例如,如果有许多测量报告,将每位试验患者的关键指标测量值(例如,特定测量时间点的血压值可能比其他时间点重要)制成表格,用一行或者数行文字总结每位患者的反应,将有助于在研究中概述每位试验患者的结果。

#### 11.4.4 药物剂量、药物浓度以及与效应之间的关系

当每名患者的剂量有所不同时，应提供每名患者接受的实际剂量，并列表显示每位患者接受的剂量。尽管非剂量-效应设计的研究所提供的剂量-效应信息比较有限，也应检查现有数据以获得任何信息。通过检查剂量效应，可有助于以 mg/kg 体重或 mg/m<sup>2</sup> 体表面积为单位计算剂量。

如获得药物浓度信息，也应制表列出（附录 16.2.5），在药代动力学项目中进行分析，并与效应进行关联（如可能）。

对于探索剂量-效应或者浓度效应的研究，有关设计和分析的进一步指导可参见 ICH 指南“支持药物注册的剂量-效应信息”

#### 11.4.5 药物-药物和药物-疾病相互作用

应描述效应和伴随治疗之间以及效应和既往和/或并存疾病之间的任何明显关系。

#### 11.4.6 按患者列出

虽然个例患者数据通常可以列表显示，有时以其他形式（如图示）显示也有助于描述个例患者概况。例如，可以显示特殊参数随时间的变化、同一时间内的药物剂量以及特殊事件的发生时间（例如，不良事件或伴随治疗改变）。当总体平均值数据作为主要分析时，此类“病例报告摘录”的优势较小；但是如果个体效应的总体评估是分析的关键部分，则可能会有所帮助。

#### 11.4.7 疗效结论

应简明扼要的描述疗效相关的重要结论，考虑主要和次要终点、预先规定和可替代的统计学方法以及探索性分析的结果。

### 12. 安全性评价

可在三个方面考虑安全性相关数据的分析。首先，应考察暴露程度（剂量、持续时间、患者数目）以确定在研究中安全性的评估程度。其次，应确定较常见的不良事件、实验室检查值变化等，采用合理方式分类，与治疗组进行比较，并根据情况分析可能影响不良反应/事件出现频率的因素（例如，时间依赖性、与人口统计学特征的关系、与剂量或药物浓度的关系等）。最后，应确定严重不良事件和其他重要不良事件，通常通过对由于不良事件（无论是否与药物相关）而提前退出研究或死亡的患者进行密切检查。

ICH “用于快速报告的临床安全性数据管理、定义和标准”指南对严重不良事件的定义如下：“严重不良事件”（经历）或反应是指在任何剂量水平下的不良医学事件：导致死亡、危及生命、需要住院或延长住院时间，导致持续或重大残疾/失能，或先天畸形/出生缺陷。

就本指南而言，“其他重大不良事件”是指显著的血液学和其它实验室检查异常以及导致干预（包括退出药物治疗、降低剂量或重要的其他伴随治疗）的任何不良事件。

在下列章节中，三类分析和展示称为：

- 1) 汇总数据，通常使用表格和图示在报告主体中提供
- 2) 个例患者数据列表
- 3) 特别关注事件的叙述声明。

在所有列表和分析中，应提供与试验药物和对照治疗相关的事件。

## 12.1 暴露程度

应按照暴露患者数目、暴露持续时间和暴露剂量描述试验药品/研究性产品（以及阳性活性对照药物和安慰剂）的暴露程度。

- **持续时间**：以中位值或平均值表示所有剂量的暴露持续时间，但描述满足特定暴露时间的患者数目也有帮助，例如，1 天或更短，2 天至一周，一周以上至 1 个月，1 个月以上至 6 个月等。同时也应按照年龄、性别、种族亚组以及任何其他相关亚组，例如疾病（如果显示超过一种）、疾病严重程度、并存疾病等，将暴露于试验药品/研究性产品不同时间的患者数量进行细分。
- **剂量**：应提供所用剂量的平均值或中位值，以及处在特定日剂量暴露水平的患者数目；采用的日剂量水平可以是每位患者的最大剂量、每位患者暴露时间最长的剂量或平均日剂量。一般提供剂量-持续时间的复合信息通常是有用的，例如特定时间（例如，至少一个月）内暴露于最常用剂量、最高剂量和最大推荐剂量等的患者数目。部分情况下，累积剂量可能比较适宜。提供的剂量可以是实际日剂量，或 mg/kg，或 mg/m<sup>2</sup>（如适用）。不同剂量下暴露的患者数量应按年龄、性别、种族亚组以及任何其他适宜亚组进行分类。
- **药物浓度**：如可获得，药物浓度数据（例如，事件发生时的浓度、最大血浆浓度、曲线下面积）可有助于在个例患者中与不良事件或实验室检查变化相关联（附录 16.2.5.）。

一般认为安全性分析中纳入了所有至少接受一次治疗给药的治疗入选患者；如果不是，应提供解释说明。

## 12.2 不良事件（AE）

### 12.2.1 不良事件概要

应简要描述研究中出现的总体不良事件，并在其后附以更详细的列表和分析。在这些列表和分析中，与试验药物和对照治疗相关的事件都应被列出。

### 12.2.2 不良事件的列出

应在汇总表内列出所有在研究治疗开始后发生的不良事件（包括可能与潜在疾病相关的事件或可能代表伴随疾病的事件，除非与监管机构预先达成协议仅考虑与疾病相关的特定事件）（章节 14.3.1）。列表应包括生命体征的变化以及任何视为严重不良事件的实验室结果变化或其他重要不良事件。

在多数情况下，在“治疗中出现的急性体征和症状”（TESS；在基线未见以及基线存在但加重的体征和症状）此类表中确定也有所帮助。

列表应列出每例不良事件、各治疗组中发生事件的患者数目以及发生率。如果治疗为周期性（例如，癌症化疗），也可单独列出各周期的结果。应按身体系统对不良事件进行分类。如果使用了规定的严重程度分类（例如，轻度、中度、重度），也可将各事件按此进行分类。列表也可将不良事件分为“视为至少与药物使用可能相关”和“视为不相关”的事件，或使用其它因果关系方案（例如，无关或可能、很可能或肯定相关）。即使使用了此类因果关系评估，列表也应纳入全部不良事件，无论是否视为与药物相关，包括认为代表并发疾病的事件。对研究或总体安全性数据库的后续分析有助于区分被视为或未被视为与药物相关的不良事件。因此，可在这些列表中分析和评估数据，确定每位患者和每例不良事件的对应关系很重要。此类列表示例如下。

## 含患者标识的不良事件：观察数目和发生率

治疗组 X

N=50

	轻度		中度		重度		总计		总计
	相关*	NR*	相关	NR	相关	NR	相关	NR	R+NR
身体系统 A									
事件1	6 (12%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	12 (24%)	4 (8%)	
	N11**	N21	N31	N41	N51	N61			
	N12	N22	N32		N52				
	N13		N33		N53				
	N14								
	N15								
	N16								
事件2									

\*NR=不相关；相关可扩展为肯定、很可能、可能相关

\*\*患者标识编码

除 14.3.1 中提供这些完整列表外，应在报告正文中提供不含有患者标识编码的，对比治疗组和对照组中相对常见的不良事件（例如，治疗组中发生率至少为 1% 的事件）的额外汇总列表，。

在列出不良事件时，需要列出研究者使用的原始术语，并尝试将相关事件分组（即，可能代表相同现象的事件），以免掩盖真实的发生率。方法之一是采用标准不良反应/事件词典。

### 12.2.3 不良事件分析

应利用研究报告第 12.2.2 章节（和第 14.3.1 章节）中描述的不良事件发生率基本信息，比较治疗组和对照组之间的发生率。在该分析中结合事件严重程度分类和因果关系分类，可能有助于进行相对简单的治疗组间比较。此外，尽管通常最好在安全性的综合分析中进行比较，但如果研究规模和设计允许，应该分析可能与药物相关的更常见不良事件与剂量之间的关系、与 mg/kg 或 mg/m<sup>2</sup> 给药之间的关系、与给药方案之间的关系、与治疗持续时间之间的关系、与总剂量之间的关系、与人口统计学特征（如年龄、性别、种族）之间的关系、与其他基线特征如肾功能之间的关系、与疗效结局及药物浓度之间的关系。考察不良事件的发生时间和持续时间也有助于分析。研究结果或试验药品/研究性产品的药理学特征可能提示需要其它额外分析。

这并不意味着要将每一例不良事件纳入严格的统计学评估。数据的初次展示和分析可能表明其与人口统计学或其他基线特征不存在显著关系。如果研究规模较小且如果事件数目相对较少，只比较治疗组和对照组可能就足够了。

在某些情况下，生命表或类似分析所提供的信息可能比报告粗略的不良事件发生率更多。当治疗为周期性时，例如抗癌化疗，单独分析每个治疗周期的结果也可能有助于判断。

#### 12.2.4 各患者不良事件列表

应在附录 16.2.7 中列出每名患者的全部不良事件，包括多次发生的相同事件，列出首选术语和各研究者使用的原始术语。列表应按研究者和治疗组列出，并应包括：

- 患者标识码
- 年龄、种族、性别、体重（身高，如相关）
- CRF 的位置（如提供）
- 不良事件（首选术语，报告术语）
- 不良事件的持续时间
- 严重程度（例如，轻度、中度、重度）
- 严重性（严重/不严重）
- 采取措施（无、降低剂量、终止治疗、设定特殊治疗等）
- 结局（例如，CIOMS 格式）
- 因果关系评估（例如，相关/不相关）。应在表内或其他地方描述如何确定因果关系。
- 起始日期或发现事件的临床访视日期
- 不良事件的发生时间与试验药品/研究性产品最后一次给药（如适用）的时间关系
- 事件发生时的研究治疗，或最近实施的研究治疗
- 事件发生时试验药品/研究性产品剂量的绝对数，mg/kg 或 mg/m<sup>2</sup>
- 药物浓度（如已知）
- 试验药品/研究性产品治疗的持续时间
- 研究期间的伴随治疗

应在列表开端或最好在每页清楚地列出任何缩略语和编码释义。

### 12.3 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件

死亡、其他严重不良事件以及其他需要特别关注的重要不良事件。

#### 12.3.1 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件列表

应提供下列事件的列表，或针对下列事件提供上述 12.2.4 章节中所要求的相同信息。

### 12.3.1.1 死亡

应在章节 14.3.2 中列出各患者研究期间（包括治疗后随访期）的所有死亡以及由于研究期间开始的程序所致的死亡。

### 12.3.1.2 其他严重不良事件

应在章节 14.3.2 中列出所有严重不良事件（除死亡外，但包括时间上与死亡相关或死亡之前的严重不良事件）。列表应包括被视为严重不良事件的实验室检查异常、异常生命体征和异常体格观察结果。

### 12.3.1.3 其他重要不良事件

应在章节 14.3.2 中列出显著血液学和其他实验室检查异常（除符合严重定义的异常外）以及任何导致干预的事件，包括停止试验药品/研究性产品治疗、降低剂量或重要的其它伴随治疗，报告为严重不良事件的除外。

## 12.3.2 死亡、其他严重不良事件和某些其它重要不良事件的叙述

应简要描述每例死亡事件、每例其它严重不良事件、以及其它经判断需特殊关注的重要不良事件（由于临床重要性）。根据这些事件的数量，可以将其放在报告正文中或章节 14.3.3 中。可删减或简略描述与试验药品/研究性产品明确无关的事件。通常，叙述中应描述下列内容：

事件的本质和严重程度、导致事件的临床过程，提示与试验药品/研究性产品给药之间的时间关系；相关的实验室检查结果，是否以及何时终止用药；采取的措施；尸检发现；研究者对因果关系的意见以及申办方对因果关系的意见（如适用）。

此外，应纳入下列信息：

- 患者识别码
- 患者的年龄和性别；患者的基本临床情况（如适用）
- 治疗的疾病（如果所有患者相同，则不需要），疾病的持续时间（现有疾病）
- 相关伴随/既往疾病，含发作/持续时间的详细信息
- 相关伴随/既往用药，含给药剂量的详细信息
- 给予的试验药品/研究性产品、药物剂量（如果患者间剂量不同）以及给药时长。

## 12.3.3 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件的分析和讨论

针对试验药品/研究性产品的安全性，应评估死亡、其它严重不良事件和导致退出、剂量减少或启动伴随治疗的其它重要不良事件的重要性。应特别关注这些事件是否代表了试验药品/研究性产品的既往非预期重要不良反应。对于具有特别重要的严重不良事件，可使用生命表或类似的分析显示其与试验药品/研究性产品用药的时间关系，并评估风险随时间的变化情况。

## 12.4 临床实验室评估

### 12.4.1 各患者的个例实验室测量值列表（16.2.8）和各异常实验室值（14.3.4）

如果监管部门要求，应用表格列出所有安全性相关实验室检查的结果，使用与下方相似的列出方式，每一行代表一次进行实验室检查的患者访视，按研究者（如果超过 1 名）和治疗组将患者分组，每一列包括关键的人口统计学数据、药物剂量数据和实验室检查结果。由于一个表内不能列出所有检查，应进行逻辑合理的分组（血液学检查、肝化学、电解质、尿分析等）。应通过例如下划线、加括号等方式标出异常值。如有要求，这些列表应作为注册/上市申请的一部分递交，或可应要求提供。

实验室测量值列表

实验室检查									
患者	时间	年 龄	性 别	种族	体重	剂量	SGOT	SGPT	AP.....X
# 1	T0	70	M	W	70 kg	400mg	V1*	V5	V9
	T1						V2	V6	V10
	T2						V3	V7	V11
	T3						V4	V8	V12
# 2	T10	65	F	B	50 kg	300mg	V13	V16	V19
	T21						V14	V17	V20
	T32						V15	V18	V21

\*Vn=检查值

针对所有监管部门，在章节 14.3.4 中应使用上述格式按患者列出全部异常实验室值。对于需特别关注的实验室异常（具有潜在临床重要性的异常实验室值），提供额外数据（例如异常值前后的正常值和相关实验室检查的数值）也有所帮助。在一些情况下，最好通过进一步分析排除某些异常值。例如，一些检查（例如尿酸或电解质）的单次、非重复、微小异常或一些检查（例如，转氨酶、碱性磷酸酶，BUN 等）的偶尔偏低可能视为临床无意义并排除。但是此类决定应当明确说明，而且提供的完整数值列表（或根据要求提供）应标注每一个异常值。

### 12.4.2 各实验室参数的评价

实验室检查值的必要评价必须在一定程度上根据观察到的结果来决定，但通常应提供下列分析。对于每一项分析，如适用且与研究规模一致，应对治疗组和对照组进行比较。此外，应提供每一项分析的正常实验室范围。



### 12.4.2.1 随时间变化的实验室数值

对于研究过程中（例如，每次访视）每次测量的各项参数，应描述下列内容：平均值和中位值、数值范围以及具有异常值的患者数量或某些特定程度的异常值（例如，正常上限值的两倍，上限值的五倍；应解释选择的理由）的患者数量。可使用图示。

### 12.4.2.2 个例患者变化

应按治疗组提供个例患者的变化分析。可使用多种方法，包括：

- I. “变化表”-这些表显示在基线和选定时间内具有偏低值、正常值或偏高值的患者数目。
- II. 在选定时间内，参数变化达到预先规定值的患者数目或比例列表。例如，对于 BUN，变化超过 10 mg/dL 应标注。对于此类参数，应提供一次或以上访视中变化低于或超过此数值的患者数目，通常根据基线 BUN（正常或升高）单独对患者分组。这种展示方式与常规的变化表相比，可能的优势是可发现一定幅度的变化，即使最终数值无异常。
- III. 作图比较每位患者实验室测量结果的初始值和治疗期间的数值，将初始值设为点的横坐标，后续数值设为点的纵坐标。如果未发生变化，代表每位患者的点将位于 45°线上。升高变化显示为 45°线上方的点。由于这种展示方法通常仅显示单一治疗的单个时间点，对结果进行解释时需要治疗组和对照组的一系列时间序列图谱。另外，这种展示方式可显示基线值和最极端的治疗期间数值。此类展示方式易于发现离群值（标注离群值的患者标识码比较有用）。

### 12.4.2.3 个例临床重要异常值

应讨论临床重要变化（由申请人定义）。如患者的实验室检查异常被视为严重不良事件以及在某些情况下被视为其他重要不良事件，则应在章节 12.3.2 或 14.3.3 中对上述每位患者进行描述。当使用毒性等级表（例如，WHO，NCI），无论严重性如何，都应对严重的变化进行讨论。对于各项参数，应提供临床重要变化的分析、以及由于实验室检查而终止研究的摘要。应评估变化的显著性以及与治疗之间的可能关系，例如分析此类特征与剂量之间的关系、与药物浓度之间的关系、持续治疗后消失、阳性去激发试验、阳性再激发试验以及伴随治疗的性质。

## 12.5 生命体征、体格检查发现和其他安全性相关观察结果

应分析生命体征、体格检查发现和其它安全性相关观察结果，并采用与实验室检查值变化相似的方式列出。如果有证据显示药物作用，应确定任何剂量-效应、药物浓度-效应关系或与患者变量（例如，疾病、人口统计学、伴随治疗）的关系，并描述观察结果的临床相关性。应特别关注未按疗效变量评估的变化以及视为不良事件的变化。

## 12.6 安全性结论

应审核试验药品/研究性产品的总体安全性评估，特别注意导致剂量变化或需要伴随用药的事件、严重不良事件、导致退出以及死亡的事件。应确定风险升高的所有患者或患者分组，特别注意数量较少的潜在弱势患者，例如儿童、妊娠妇女、体弱老人、药物代谢和排泄方面存在明显异常的人群等。应描述安全性评估对药物的可能使用所产生的影响。

## 13. 讨论和总体结论

应简要汇总并讨论研究的疗效和安全性结果以及风险和获益关系，如需要可参考上述表格、图示和章节。呈现的内容不应是结果描述的简单重复，也不能产生新结果。

讨论和结论应明确任何新的或非预期的发现，对其显著性进行评论，并讨论可能的问题，如相关参数的不一致。也应根据其他现有数据，讨论结果的临床相关性和重要性。应明确个例患者或风险人群的任何特殊获益或预防措施，以及和将来研究开展有关的任何启示。或者，保留此类讨论用于安全性和疗效汇总，参见完整汇编材料（综合概要）。

## 14. 参考但不纳入文本的表格、图示和图表

应使用图示直观的总结重要结果或阐明使用表格不太容易理解的结果。

应在报告正文中的汇总图或表内提供重要的人口统计学、疗效及安全性数据。但是，如果由于大小或数目显得突兀，应连同支持性或附加的图示、表格或列表在此处提供，与正文相互参照。

可在核心临床研究报告的本章节内提供下列信息：

### 14.1 人口统计学数据

汇总图和表

## **14.2 疗效数据**

汇总图和表

## **14.3 安全性数据**

汇总图和表

### **14.3.1 不良事件列表**

### **14.3.2 死亡、其他严重和重要不良事件的列表**

### **14.3.3 死亡、其他严重和某些其他重要不良事件的叙述**

### **14.3.4 异常实验室数值列表（各患者）**

## **15. 参考文献列表**

应提供研究评估相关文献的文章列表。应在附录（16.1.11 和 16.1.12）中附上重要发表文章的副本。应按照“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”1979 年 Vancouver 宣言的国际合格标准或“Chemical Abstracts”使用的系统提供参考文献。

## **16. 附录**

本章节的开端应提供研究报告所有可用附录的完整列表。如果监管机构允许，部分下列附录无需与报告一同提供，仅需根据要求提供。

因此申请人应明确与报告一同递交的附录。

N.B.为了根据要求提供附录，应在递交文档前完成附录定稿。

## **16.1 研究信息**

### **16.1.1 方案和方案修订案**

### **16.1.2 病例报告表样本（仅提供唯一页面）**

### **16.1.3 IEC 或 IRB 列表（如果监管机构要求，加上委员会主席姓名）-代表性患者书面信息和同意书样本**

### **16.1.4 研究者及其他重要研究参与者的列表和描述，包括个人简历（1 页）或同等的临床研究相关培训和经验汇总**

### **16.1.5 主要或协调研究者或申办方负责医学专员的签名，根据监管机构的要求而定**

### **16.1.6 如使用 1 批以上药物，接受特定批次试验药品/研究性产品的患者列表**

### **16.1.7 随机方案和编号（分配的患者标识和治疗方法）**

16.1.8 稽查证书（如有）（见指南的附录 Iva 和 IVb）

16.1.9 统计学方法的文件

16.1.10 实验室间标准化方法和质量保证程序的文件（如使用）

16.1.11 基于研究的发表文章

16.1.12 报告中引用的重要发表文章

## **16.2. 患者数据列表**

16.2.1 终止研究患者

16.2.2 方案偏离

16.2.3 疗效分析中排除的患者

16.2.4 人口统计学数据

16.2.5 依从性和/或药物浓度数据（如可获得）

16.2.6 个体疗效数据

16.2.7 不良事件列表（各患者）

16.2.8 按患者列出的个体实验室测量值列表，如监管机构要求

## **16.3 病例报告表**

16.3.1 死亡、其他严重不良事件或 AE 导致的退出的 CRF

16.3.2 递交的其他 CRF

## **16.4. 个例患者数据列表（US 存档列表）**

## 附录 I 概要

申办方/公司名称：	个体研究表	（仅供国内机构使用）
成品名称：	参见汇总材料部分	
活性成分名称：	卷： 页：	
研究标题：		
研究者：		
研究中心：		
发表文章（参考文献）：		
研究时期（年）：  （首例患者入组日期）  （末例患者完成日期）	研究分期：	
目的：		
方法学：		
患者数目（计划和分析）：		
入选的诊断和主要标准：		
供试品、剂量和给药方法、批号：		
治疗持续时间：		
参比治疗、剂量和给药方法、批号：		
<div>评价标准：</div> <div>疗效：</div> <div>安全性：</div>		
统计学方法：		
<div>摘要-结论</div> <div>疗效结果：</div>		

申办方/公司名称：	个体研究表 参见汇总材料部分 卷： 页：	（仅供国内机构使用）
成品名称：		
活性成分名称：		
安全性结果：		
结论：		
报告日期：		

附录 II 主要或协调研究者或  
申办方负责医学专员签名

研究标题: \_\_\_\_\_

研究作者: \_\_\_\_\_

我已阅读此报告，并证实据我所知报告准确的描述了研究的开展和结果

研究者: \_\_\_\_\_ 签名: \_\_\_\_\_

或申办方负责

医学专员

附属于: \_\_\_\_\_

日期: \_\_\_\_\_

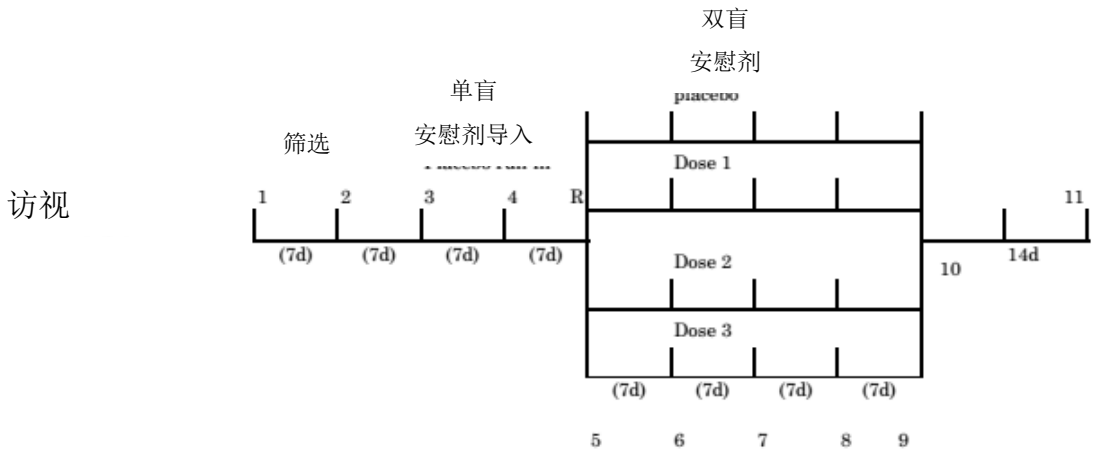
附录 IIIa 研究设计和评估计划表

治疗阶段	A	B		C			
		B1	B2		C1	C2	
		试验药品/研究 性产品 A			试验药品/研究 性产品 A		
		5mg 10mg			5mg 10mg		
	导入	试验药品/研究 性产品 B			试验药品/研究 性产品 B		
		5mg	10mg		5mg	10mg	
周	-2 (-3)		0	3	6	9	12
访视	1		2	3	4	5	6
运动检查24 h		x <sup>1</sup>	x <sup>2</sup>	x	x	x	x
病史	X						
体格检查	X		x	x	x	x	x
ECG	X						x
实验室检查	x						x
不良事件		x	x	x	x	x	x

1=访视 1 后 14~20 天  
2=首次运动检查后 1~7 天

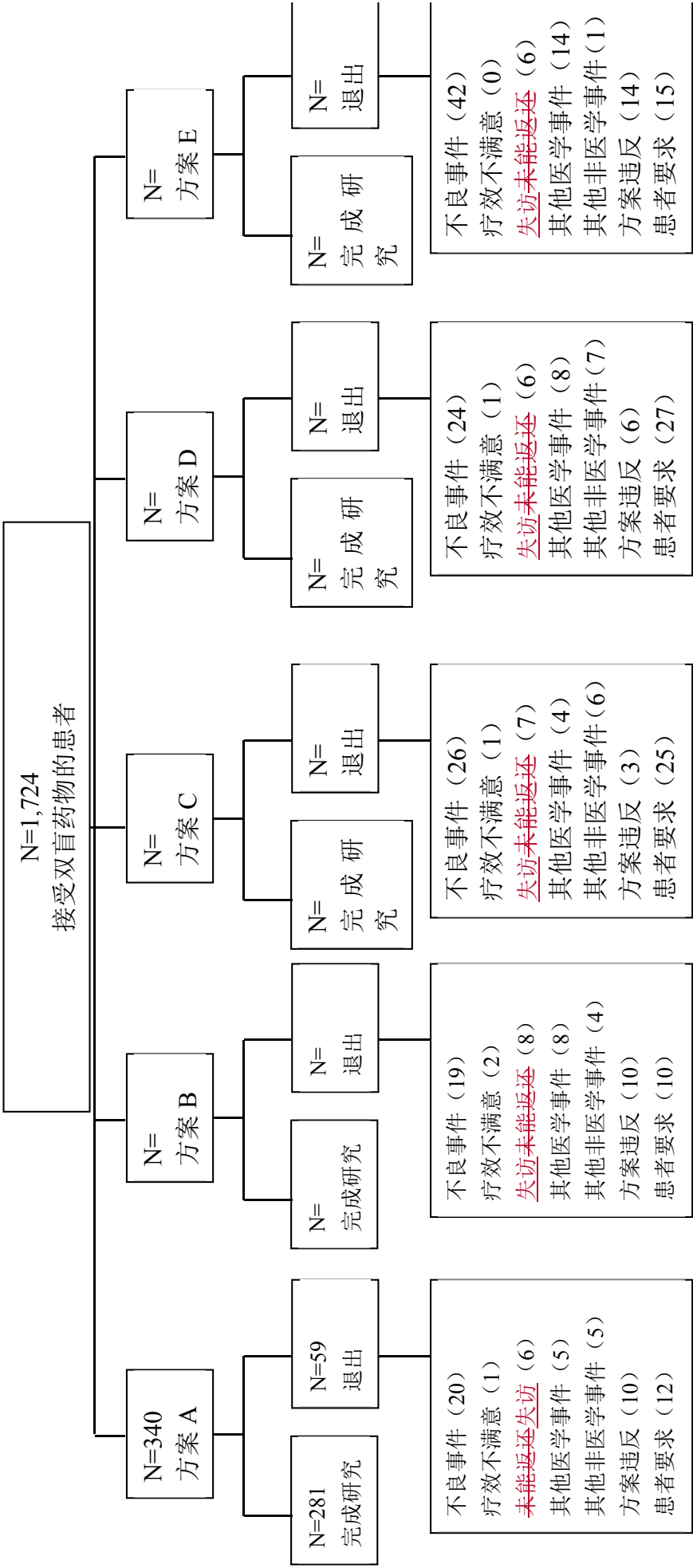


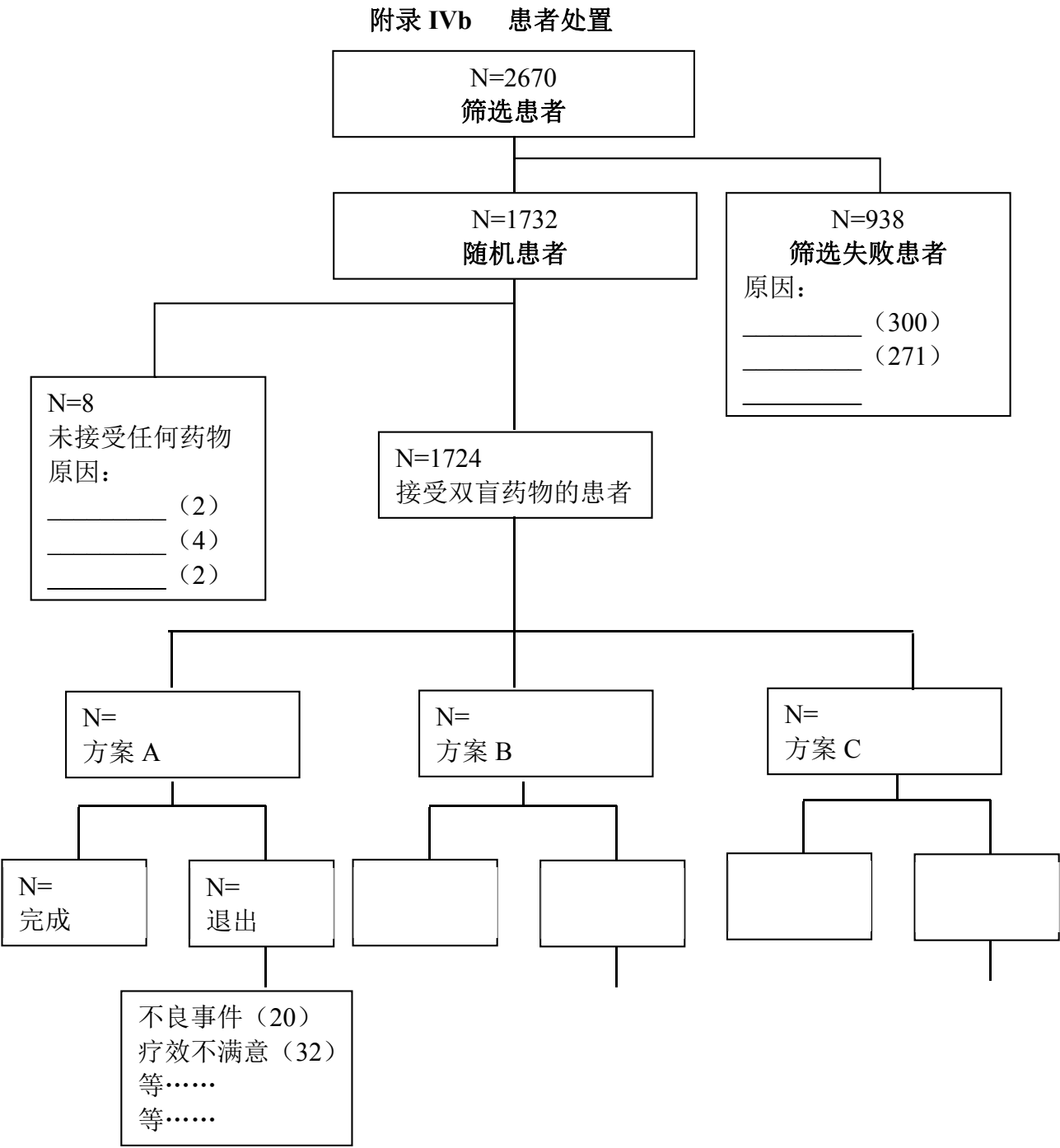
附录 IIIb 研究设计和评估计划表



评估	筛选	导入	基线	治疗				随访		
研究周	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8
知情同意	x									
病史	x									
体格检查	x									x
疗效:										
主要变量	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
次要变量	x	x	x	x		x			x	x
安全性:										
不良事件	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
实验室检查	x	x	x			x		x	x	
体重	x		x						x	x

附录 IVa 患者处置





研究#  
(数据集标识)

退出研究的患者列表

中心:									
治疗	患者#	性别	年龄	末次访视	持续时间	剂量	伴随用药	退出原因	
试验药品/研究性产品								不良反应*	
								•	
								•	
								•	
								治疗失败	
治疗	患者#	性别	年龄	末次访视	持续时间	剂量	伴随用药	退出原因	
阳性活性对照/对照									
治疗	患者#	性别	年龄	末次访视	持续时间	剂量	伴随用药	退出原因	
安慰剂									
*导致退出的特定反应									
(其他中心重复)									

研究#

(数据集标识)

疗效分析中排除的患者和观察列表

中心:

<u>治疗</u>	<u>患者#</u>	<u>性别</u>	<u>年龄</u>	<u>排除的观察</u>	<u>原因</u>
试验药品/研究性产品					

<u>治疗</u>	<u>患者#</u>	<u>性别</u>	<u>年龄</u>	<u>排除的观察</u>	<u>原因</u>
<u>阳性活性</u> 药物/对照					

<u>治疗</u>	<u>患者#</u>	<u>性别</u>	<u>年龄</u>	<u>排除的观察</u>	<u>原因</u>
安慰剂					

(其他中心重复)

参考表

汇总:

研究# (数据集标识)				
疗效分析中排除的患者数目				
试验药品/研究性产品	N=			
	周			
原因	1	2	4	8
总计				

应为其他治疗组制定相似表格。

## 附录 VIII 章节 11.4.2 -统计学/分析内容和附录 16.1.9 指南

### A. 统计学考虑

应在附录中提供对各主要疗效指标进行的统计学分析详情。报告的内容应至少报告下列信息：

- a) 分析的统计学模型。应准确并完整的提供，如需要可使用参考文献。
- b) 以准确的统计学术语（例如无效和备择假设）阐述临床要求。
- c) 用于估测效应、确立置信区间的统计学方法（如适用），应纳入文献来源。
- d) 统计学方法采用的假设。应以统计学合理的方式显示数据符合关键假设，特别是当需要证实有效性结论时。如果申请人进行了额外的统计学分析，首要考虑该分析是否是在数据获得之前计划开展的，如果在数据获得后进行的结论支持性分析，需要说明避免偏倚的方法。在进行任何亚组分析时这点特别重要，因为如果未预先计划此类分析，通常不能为确证性结论提供充分依据。
  - i. 在进行数据转化时，应提供数据转化的选择理由以及基于转化数据的治疗效果估测的解读。
  - ii. 针对统计学方法选择的合理性以及统计学结论的正确性讨论将为监管部门统计学审评人员确定是否需要数据再分析提供指导。
- e) 检验统计量、无效假设下检验统计量的样本分布、检验统计量的取值、显著性水平（如  $p$  值）和中期汇总数据，应以便于监管部门统计学审评人员复核分析结果的形式提供。 $p$  值应指明为单侧还是双侧。应提供使用单侧检验的理由。

例如，两样本  $t$  检验的资料应包括统计量  $t$  的取值、相关自由度、 $p$  值、各样本的样本量、均数、方差以及合并方差估测。通过方差分析技术分析的多中心研究资料中应至少包括方差分析表，包含中心、治疗方法、其相互作用、误差及总变异。对于交叉设计，资料中应含有序列、序列内患者、各阶段基线、洗脱期及洗脱期长度、各阶段脱落、治疗方法、阶段、治疗方法和阶段交互作用、误差和总变异的相关信息。对于方差的各项来源，除总变异外，此表应含有自由度、离均差平方和、均方、恰当的  $F$  检验、 $p$  值和预期的均方。

中期汇总数据应列出每次观察时各中心-治疗结合(或其他设计特征，如序列)人口统计学数据和效应数据，以平均值或其他方式汇总。

**B. 根据监管部门统计学审评人员要求的数据递交格式和细则**

在各项对照临床研究的报告中，应含有申办方用于统计学分析的患者数据列表（表格）以及支持结论和重要发现的列表。这些数据列表是监管部门统计学审评所必需的，可要求申办方提供电子版的患者数据列表。