

国际人用药品注册技术协调会

ICH M2 专家工作组

研究标签文件的 eCTD 骨架文件技术规范

本规范由 ICH M2 专家工作组制定，并由 eCTD 执行工作组按照与 M2 专家工作组相关的 ICH 流程和与 eCTD 执行工作组相关的 eCTD 变更控制进行维护。

研究标签文件的 eCTD 骨架文件技术规范

修订历史

| 日期 | 版本 | 变更总结 |
|---------------------|-------|---|
| 2003 年 8 月 13 日 | 1.0 | 原始版本 |
| 2004 年 3 月 9 日 | 1.1 | 澄清原始版本。原始版本的局限性，包括在 index.xml 文件中发现的信息冗余。增加 duration 类别和值。增加“other”作为给药途径值。为 file tag 元素增加了新的 name 属性值。 |
| | | 1.1 至 2.6 之间的版本为未对外发布的草案 |
| 2004 年 11 月 17 日 | 2.6 | 通过用更加详细的示例显示 index 和 stf 文件的关系，为演示研究标签文件（STF）的累积和累加方法的提供规范。 引入 ich-stf-v2-2.dtd、ich-stf-stylesheet-2-2.xsl 和 valid-values.xml。 |
| 2008 年 6 月 3 日 | 2.6.1 | 删除 STF 生命周期管理的累积方法，使累加方法成为唯一的选择。澄清并更正文本。 |

| | |
|---|----|
| 研究标签文件 (STF) 的规范..... | 4 |
| I. STF 的启动和关闭 | 4 |
| II. STUDY-IDENTIFIER 元素 | 5 |
| A. Title 元素 | 5 |
| B. study-id 元素 | 5 |
| C. Category 元素 | 5 |
| III. STUDY-DOCUMENT 和 DOC-CONTENT 元素 | 7 |
| A. Property 元素 | 7 |
| B. File-tag 元素..... | 7 |
| IV. 研究标签文件的生命周期管理..... | 10 |
| V. 修改 STF 信息 | 10 |
| A. 更改 STF Study Identifier 信息..... | 11 |
| B. 更改 STF Study Document 信息 | 13 |
| VI. 研究数据管理选项..... | 16 |
| A. 区分 CTD 同一子章节中的时间特异性分析..... | 16 |
| B. 在 CTD 的不同子章节中呈现同一项研究的信息..... | 16 |
| VII. 示例场景 | 17 |

研究标签文件（STF）的技术规范

为了帮助识别与研究相关的所有文件，需要每个文档的信息，包括文档标题、主题（根据文件所在目录的标题确定）、与其他文档的关系（例如，特定研究报告的所有文档彼此相关）、修订信息（即，**new**（新建）、**replace**（替换）、**delete**（删除）、**append**（增补））、文件所在位置和关于包含该文档的序列的信息。eCTD 骨架文件（例如，**index.xml** 和 **us-regional.xml**）列出了其中许多信息项。但是，eCTD 骨架文件列出的一些文档（例如，研究报告文件）的主题信息，并不足以支持某些监管用途。这些额外的信息会在 STF 中提供。

提交属于模块 4 和 5 中的研究的任何文件或文件组时，应该提供一份 STF。美国要求提供 STF，欧洲和日本都未作要求。STF 会提供额外的标题元素和标题属性，目前 eCTD DTD 中无法被提供。在 STF 中，标题元素称为 *file-tags*，并包含在 *doc-content* 元素中。标题属性包含在 *study-identifier* 元素中。

有关 STF 适用性的信息，请参阅区域指南。

I. STF 的启动和关闭

STF 是受 ICH STF 文档类型定义（DTD）管控的 XML 实例。最新的 DTD 可以在 ICH 网站（www.ich.org）上找到。DTD 应放在 *util* 文件夹的 *dtd* 子文件夹中。样式表应放在 *util* 文件夹的 *style* 子文件夹中。您需要在序列中为每项研究提供单独的 STF。STF XML 文件的名称应以“stf-”开头，然后是申请方用于明确识别研究的清晰的字母数字代码（即如下所述的 *study-id*），最后以“.xml”结束，构成完整的文件名称。

每一份提交给 FDA 的包含一个或多个与特定研究相关文件的资料都应提供 STF。应该将特定研究的 STF 放在相应的研究文件所在的模块文件夹中。应该将 STF 的 *leaf* 元素放在该序列 **index.xml** 文件的相应模块 4 或 5 eCTD 目录元素中。对于 eCTD 元素中该特定研究的第一份 STF，*leaf* 的 *operation* 属性值应为“new”，对于该 eCTD 元素中同一研究的任何后续 STF，则该值为“append”（参见“研究标签文件的生命周期管理”）。后续 STF 文件应仅包含通过后续序列提供或修改的研究文档的信息。后续 STF 应始终具有 *modified-file* 属性，关联该 eCTD 元素中为该研究提供的最近提交的 STF（即，不应该总是在原始 STF 上“append”）。关联 STF 的 *leaf* 元素的 *version* 属性应引用用于编制该 STF 的 STF DTD 的版本（例如，“STF version 2.2”），这样开发工具就可以忽略或强调 STF XML 文件的存在。

STF 根元素为 *ectd: study*。STF 根元素包含两个子元素。STF XML 文档的前言部分和 STF 根元素包含以下信息：

1. 正在使用的 XML 的版本
2. 文件中允许的字符类型
3. 管控 STF 组织的标准所在位置
4. 指示文件信息结束的标志（结束标记）

STF 根元素和最后一行示例如下：

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="../../util/style/ich-stf-
stylesheet.xml"?>
<!DOCTYPE ectd: study SYSTEM "../../util/dtd/ich-stf-v2-2.dtd">
<ectd: study xmlns: ectd="http://www.ich.org/ectd" xml: lang="en" dtd-
version="2.2"xmlns: xlink="http://www.w3.org/1999/xlink">
<!--All the elements will be provided after these elements and before the
last element closing tag named </ectd: study> -->
</ectd: study>
```

备注：STF DTD 和 STF 样式表路径表达式中的“../../../”取决于存储 STF 实例的位置。

II. STUDY-IDENTIFIER 元素

描述该研究的信息包含在 STF 的 *study-identifier* 元素中。*study-identifier* 元素中包含三个元素：*title*、*study-id* 和 *category*。

A. Title 元素

title 元素提供的是研究的完整标题，而不是每个单独文档的标题。

B. study-id 元素

study-id 是申办方内部用于明确识别该研究的内部字母数字编号。

C. Category 元素

category 元素提供一个研究组织的额外的层级，当前 eCTD DTD 中是不被提供的。该元素仅与下文引用的特定 CTD 章节中提及的研究相关。

- 4.2.3.1 单次给药毒性（按种属和给药途径分组）
- 4.2.3.2 重复给药毒性（按种属、给药途径和研究时长分组，如适用）
- 4.2.3.4.1 长期[致癌性]研究（按种属分组）
- 5.3.5.1 与声明的适应症相关的对照临床研究报告（按对照类型分组）

其他研究不需要任何 *category* 元素。适当情况下，应该将 *category* 元素放在与 *title* 和 *study-id* 元素相同的级别。每个 *category* 元素都有 *name* 和 *info-type* 属性。属性和元素值应从下表中选择。对于 ICH 核准值，*info-type* 属性值应为“ich”，对于区域特定值，该值应为其中一个区域值（例如，“jp”、“eu”、“ca”、“us”）。

| Category 元素 属性和值 | “category”元素值的 内容选择 |
|-----------------------|------------------------|
| name="species" | |
| info-type="ich" | 小鼠 |
| info-type="ich" | 大鼠 |
| info-type="ich" | 仓鼠 |
| info-type="ich" | 其他啮齿类动物 |
| info-type="ich" | 兔 |
| info-type="ich" | 犬 |
| info-type="ich" | 非人灵长类动物 |
| info-type="ich" | 其他非啮齿类哺乳动物 |
| info-type="ich" | 非哺乳动物 |
| name="route-of-admin" | |
| info-type="ich" | 经口 |
| info-type="ich" | 静脉内 |
| info-type="ich" | 肌内 |
| info-type="ich" | 腹腔内 |
| info-type="ich" | 皮下 |
| info-type="ich" | 吸入 |
| info-type="ich" | 局部 |
| info-type="ich" | 其他（ ¹ 见脚注） |
| name="duration" | |
| info-type="us" | 短期 |
| info-type="us" | 中期 |
| info-type="us" | 长期 |

¹ 在使用“其他”之前，请咨询当地监管机构。

| | |
|------------------------|------------|
| name="type-of-control" | |
| info-type="ich" | 安慰对照 |
| info-type="ich" | 非治疗对照 |
| info-type="ich" | 无安慰剂剂量效应 |
| info-type="ich" | 无安慰剂活性药物对照 |
| info-type="ich" | 外部对照 |

以下是在一项在小鼠（species="mouse"）中进行的长期致癌性研究的 STF 中使用 study-identifier 元素的实例：

```
<study-identifier>
  <title>Long term carcinogenicity study</title>
  <study-id>abc123xyz789</study-id>
  <category name="species" info-type="ich" >mouse</category>
  <category name="duration" info-type="us" >long</category>
</study-identifier>
```

III. STUDY-DOCUMENT 和 DOC-CONTENT 元素

Study-document 元素包含关于作为研究文档的一部分引用的每个文件的主题的信息。*Study-document* 元素包含 *doc-content* 元素。*doc-content* 元素包含 *property* 和 *file-tag* 元素。

A. Property 元素

如果文件需要按申请人提供的值进行并组，则 *property* 元素适用。目前，该元素仅应用于研究中的研究中心识别。例如，提交病例报告表时，来自同一研究中心的多个表格均应按研究中心 *property* 元素进行并组。

| Property 元素 属性和值 | “property”元素值的 内容选择 |
|--|------------------------|
| name="site-identifier" info-type="us" | 用户识别研究中心的值。 |

B. File-tag 元素

file-tag 元素包含 *name* 和 *info-type* 属性。*file-tag* 元素 *name* 属性的文本值表示文档的主题。应从下表的值中选择 *file-tag name* 属性值。对于 *info-type* 属性值，如果使用 ICH 的值，则应使用“ich”，或者，如果 ICH 中未定义该值，则应使用其中一个区域值。下表显示了 *file-tag* 元素的指定 *name* 属性值。

| File-tag 元素的 name 属性值 (name=" ") | info-type 值 | 文件内容 | E3 参考版本 |
|--|-------------|-------------------------------------|----------|
| pre-clinical-study-report | ich | 临床前研究报告 (² 见脚注) | |
| legacy-clinical-study report | ich | 作为一个文件提交的临床研究报告 (² 见脚注) | |
| synopsis | ich | 研究报告概要 | 2 |
| study-report-body | ich | 研究报告正文 | 1,3 至 15 |
| protocol-or-amendment | ich | 研究方案和 / 或方案修订案 | 16.1.1 |
| sample-case-report-form | ich | 病例报告表样本 | 16.1.2 |
| iec-irb-consent-form-list | ich | IEC 和 IRB 以及同意书列表 | 16.1.3 |
| list-description-investigator-site | ich | 关于研究者和研究中心的描述 | 16.1.4 |
| signatures-investigators | ich | 主要或协调研究者或申办方负责医学专员的签名 | 16.1.5 |
| list-patients-with-batches | ich | 接受指定批次试验药物的患者列表 | 16.1.6 |
| randomisation-scheme | ich | 随机化方案 | 16.1.7 |
| audit-certificates-report | ich | 稽查证书 | 16.1.8 |
| statistical-methods-interim-analysis-plan | ich | 统计方法和中期分析计划的文件 | 16.1.9 |
| inter-laboratory-standardisation-methods-quality-assurance | ich | 实验室间标准化方法和质量保证文件或类似文件 | 16.1.10 |
| publications-based-on-study | ich | 基于研究的发表文章 | 16.1.11 |
| publications-referenced-in-report | ich | 报告中引用的重要发表文章 | 16.1.12 |
| discontinued-patients | ich | 终止研究患者列表 | 16.2.1 |
| protocol-deviations | ich | 方案偏离列表 | 16.2.2 |

² 有关通常如何构建研究报告的说明, 请参阅 *M4: 组织文件、粒度附件*。

| File-tag 元素的 name 属性值 (name=" ") | info-type 值 | 文件内容 | E3 参考版本 |
|---|-------------|---|---------|
| patients-excluded-from-efficacy-analysis | ich | 疗效分析中排除的患者列表 | 16.2.3 |
| demographic-data | ich | 人口统计数据列表 | 16.2.4 |
| compliance-and-drug-concentration-data | ich | 依从性和 / 或药物浓度数据列表 | 16.2.5 |
| individual-efficacy-response-data | ich | 个体疗效数据列表 | 16.2.6 |
| adverse-event-listings | ich | 包含不良事件列表的文件 | 16.2.7 |
| listing-individual-laboratory-measurements-by-patient | ich | 按患者列出的个体实验室测量值列表 | 16.2.8 |
| case-report-forms | ich | 个体受试者的病例报告表。如果在美国提交, 则还应提供下述“property”元素, 其“name”属性=“site-identifier”, 以及识别进行研究的研究中心的值。 | 16.3 |
| available-on-request | ich | 单项研究要求提供的文档列表文件。请参阅区域使用指南。 | |
| complete-patient-list | jp | 完整的患者列表 | |
| serious-adverse-event-patient-list | jp | 发生严重不良事件的患者列表 | |
| adverse-event-patient-list | jp | 发生不良事件的患者列表 | |
| abnormal-lab-values-patient-list | jp | 实验室检查值异常的患者列表 | |
| data-tabulation-dataset | us | 数据制表数据集 | |
| data-tabulation-data-definition | us | 数据制表数据集的数据定义 | |
| data-listing-dataset | us | 数据列表数据集 | |
| data-listing-data-definition | us | 数据列表数据集的数据定义 | |
| analysis-dataset | us | 分析数据集 | |
| analysis-program | us | 分析数据集的程序文件 | |
| analysis-data-definition | us | 分析数据集的数据定义 | |
| annotated-crf | us | 数据集带注释的 CRF | |
| ecg | us | 带注释的 ECG 波形数据集 | |
| image | us | 图像文件 | |

| File-tag 元素的 name 属性值 (name=" ") | info-type 值 | 文件内容 | E3 参考版本 |
|----------------------------------|-------------|---|---------|
| subject-profiles | us | 受试者特征。还应提供下述“property”元素,其“name”属性=“site-identifier”,以及识别进行研究的研究中心的值。 | |
| safety-report | us | IND 安全性报告 | |
| antibacterial | us | 抗菌剂微生物学报告 | |
| special-pathogen | us | 特殊病原体(例如,真菌、寄生虫、分支杆菌)和免疫调节剂微生物学报告 | |
| antiviral | us | 抗病毒剂微生物学报告 | |
| iss | us | 安全性综合分析——安全性报告综合总结 | |
| ise | us | 有效性综合分析——有效性报告综合总结 | |
| pm-description | us | 上市后定期药品不良事件经验报告说明 | |

如果在美国使用 *file-tag* 元素提交,且 *name* 属性值为“subject-profile”或“case-report-forms”,则应包含 *property* 元素,其中 *name* 属性值为“site-identifier”,*info-type* 属性值为“us”。*property* 元素的内容应是识别研究中心的文本。

IV. 研究标签文件的生命周期管理

当额外的 leaf 元素将被一个特定 STF 引用时,申请人无需完整列出构成研究报告的所有文件的 category、file-tag 和 leaf ID 值。后续 STF 将仅包含对所涉及额外 leaf 元素的引用。后续 STF leaf 元素的 *operation* 属性值应为“append”,该 leaf 元素的 *modified-file* 属性应引用该研究在 eCTD 元素最近提交的 STF leaf 元素。该后续 STF 中提供的 study-document 信息,应仅与当前提交中增加的、涉及同一 STF 上次提交内容的信息相关。

例如,当在后续序列中提交一份 STF,用于提供额外的组成部分(添加、更正、更新等),以更新现有 STF(例如,在序列 0000 中提供的原始 STF)中的信息时,后续序列的 index.xml 文件将包含以下 leaf 条目:

```
<m4-2-1-1-primary-pharmacodynamics>
<leaf checksum-type="MD5"
  version="STF version 2.2" xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="append"
  xlink: href="m4/42-stud-rep/421-pharmacol/4211-prim-pd/stf-jm-12-345.xml"
  modified-file="../0000/index.xml#m12345"
  ID="m42111">
  <title>jm-12-345 Study Tagging File</title>
```

</leaf>

</m4-2-1-1-primary-pharmacodynamics>

V. 修改 STF 信息

在一个申请的生命周期中，由于更改 STF 中引用的文档、更改 STF 中引用的信息类别或更正之前的 STF 中的错误，而需要修改 STF 中包含的信息。

这些修改可以归类为：

- 更改 STF study-identifier 信息，以及
- 更改 STF study document 信息。

A. 更改 STF Study Identifier 信息

如果申请人确定 Study Identifier 信息不完整或不正确（例如，之前提交的 STF 中发生 category 元素缺失或错误），则应提交具有正确 category 元素的 STF XML 文件。

例如，申请人在序列 0001 中的 eCTD 元素 4.2.3.1 中为一项单次经口给药毒性研究（研究编号 JM-12-345）提交第一份 STF。相应的 index.xml 应包含如下的 leaf 条目信息：

```
<leaf checksum-type="MD5"
  version="stf version 2.2" xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="new"
  xlink: href="m4/42-stud-rep/423-tox/4231-single-dose-tox/stf-jm-12-345.xml"
  ID="idm42111-0002">
  <title>Study No. JM-12-345 STF</title>
</leaf>
```

这一 STF 文件的 Study Identifier 包含以下信息：

```
<study-identifier>
  <title>Single dose oral toxicity study in the mouse and dog</title>
  <study-id>jm-12-345</study-id>
  <category name = "species" info-type = "ich">rat</category>
  <category name = "species" info-type = "ich">dog</category>
  <category name = "route-of-admin" info-type = "ich">oral</category>
</study-identifier>
```

显然，通过种属类别标签定义的种属不正确。

为了更正这些信息，申请人将在后续序列中提交更正后的 STF。由于没有机制能够比较不同时间提交的 STF study-identifier 章节所含信息的不同，因此最新 STF study-identifier 章节所含的信息将被视为最当前的。这适用于 STF study-identifier 章节中包含的所有信息（title、study-id 和 category 标签）。

为了更正上面引用的研究 JM-12-345 的 study-identifier 信息，将提交包含更正后信息的额外 STF，对最近的 STF 进行增补。

该后续序列（0002）中的 index.xml 将包含新 STF 的 leaf 元素，如下所示：

```
<leaf checksum-type="MD5"
  version="stf version 2.2" xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="append"
  xlink: href="m4/42-stud-rep/423-tox/4231-single-dose-tox/stf-jm-12-345.xml"
  modified-file="../0001/index.xml#idm42111-0002"
  ID="a345">
  <title>Study No. JM-12-345 STF</title>
</leaf>
```

如果没有为本研究提供额外文档（因此，该 STF 的目的只是为了更正错误的 study-identifier 信息），则 STF 将包含以下内容：

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="../../util/style/ich-stf-stylesheet.xml"?>
<!DOCTYPE ectd: study SYSTEM "../../util/dtd/ich-stf-v2-2.dtd">
<ectd: study xmlns: ectd="http://www.ich.org/ectd" xml: lang="en" dtd-version="2.2"
xmlns: xlink="http://www.w3.org/1999/xlink">
  <study-identifier>
    <title>Single dose oral toxicity study in the mouse and dog</title>
    <study-id>jm-12-345</study-id>
    <category name="species" info-type="ich">mouse</category>
    <category name="species" info-type="ich">dog</category>
    <category name="route-of-admin" info-type="ich">oral</category>
  </study-identifier>
  <study-document/>
</ectd: study>
```

备注：STF DTD 和 STF 样式表路径表达式中的 “../..../” 取决于存储 STF 实例的位置。

备注：应重新提交整个 **study-identifier** 区块，包含所有 **category** 值。<study-document/>表示没有提供额外的 **file-tags**，这在技术上是必要的，因为 *study-document* 元素是技术上必需的元素。

B. 更改 STF Study Document 信息

在递交申请的生命周期中，由于更改 STF 中引用的文档、更改 STF 中引用的文件分类或更正之前的 STF 中的错误，可能需要修改 STF 中包含的 Study Document 信息。

这些修改可以归类为：

1. 在现有 STF 中增加 leaf 元素的引用，
2. 删除现有 STF 中引用的 leaf 元素，以及
3. 更正现有 STF 引用的 leaf 元素的 file-tag 值。

1. 将新文件增加至现有 STF 中

为了在现有 STF 中增加 leaf 元素，申请人应提交后续 STF，引用将在现有 STF 中增加 leaf 元素。该序列的 index.xml 将包含 STF 的 leaf 元素以及该序列中提供的任何新文件的附加 leaf 元素。该 STF leaf 元素的 operation 属性值应使用 “append”，并应修改该 eCTD 元素中该研究最近的 STF。任何额外的 leaf 元素的 operation 属性值则取决于该 leaf 元素的特定生命周期情况，并且 operation 属性值将为 new、append 或 replace。

2. 删除现有 STF 引用的文件

如果要删除 STF 中的 leaf 元素引用，则不应提交后续 STF。该序列的 index.xml 应包含 leaf 元素，其 operation 属性为 “delete”，引用待删除的 leaf 元素。由于该文件的 leaf 元素将标记为已删除，因此不需要额外的 STF 文件，并且可在该 eCTD 元素中有效删除 STF 引用的 leaf 元素的当前视图。

3. 更正 File-tag 值

如果申请人确定该 STF 中的一个研究报告组件文件被赋予了错误的 file-tag 值，则申请人应 “delete” index.xml 中错误标记的 leaf 元素（从任何引用它的 STF 中有效删除该 leaf 元素，因为其不再是当前版本），然后通过纳入第二个 leaf 元素（其 operation 值为 “new”）重新激活骨架中的文件。该文件无需重新提交；重新激活的 xlink: href 属性指向文件的原始位置。

然后，引用新 leaf 条目的 STF 应与更正后的 file tag 值一起提交。

在以下示例中,申请人在序列 0000 中无意间将概要文件标记为 legacy-clinical-study-report, 并在序列 0003 中更正了该错误。

在序列 0000 的 index.xml 中,

```
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="new"
  xlink: href="m4/42-stud-rep/423-tox/4231-single-dose-tox/synopsis-of-jm-12-345.pdf"
  application-version="PDF 1.4"
  ID="m42111">
  <title>jm-12-345 Study Synopsis</title>
</leaf>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="new"
  xlink: href="m4/42-stud-rep/423-tox/4231-single-dose-tox/stf-jm-12-345.xml"
  version="stf version 2.2"
  ID="m42112">
  <title>Study JM-12-345 STF</title>
</leaf>
```

在序列 0000 的 stf-jm-12-345.xml 文件中

```
<study-document>
  <doc-content xlink: href = "../..../index.xml#m42111">
  <file-tag name = "legacy-clinical-study-report" info-type = "ich"/>
  </doc-content>
</study-document>
```

为了更正 file-tag 错误, 需采取以下措施:

在序列 0003 的 index.xml 中, 通过删除 index.xml 中的 leaf 元素来删除不正确的 file-tag, 从而在逻辑上删除 STF 中与之关联的 legacy-clinical-study-report file-tag:

```
<leaf operation="delete"
  checksum="" checksum-type="MD5"
  modified-file="../0000/index.xml#m42111"
  ID="idm4211stf">
  <title/>
</leaf>
```

然后，重新提交该文件的 leaf 元素，其 operation 属性值为“new”，引用该文件在 0000 序列中的位置，无需第二次提交该文件：

```
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="new"
  xlink: href="../../0000/m4/42-stud-rep/423-tox/4231-single-dose-tox/synopsis-of-jm-12-345.pdf"
  application-version="PDF 1.4"
  <title>jm-12-345 Study Synopsis</title>
  ID="r34567">
</leaf>
```

最后，纳入另一份 STF（使用“append” operation），并将正确的概要 file-tag 关联到该文件。

```
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="append"
  xlink: href="m4/42-stud-rep/423-tox/4231-single-dose-tox/stf-jm-12-345.xml"
  modified-file="../../0000/index.xml#m42112"
  version="stf version 2.2" ID="r6789">
  <title>Study JM-12-345 STF</title>
</leaf>
```

在 **JM-12-345** 的序列 **0003 STF** 中，纳入 study-id 标签以识别修改的研究报告，并纳入更正后的 file-tag 元数据：

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="../../../../util/style/ich-stf-stylesheet.xsl"?>
<!DOCTYPE ectd: study SYSTEM "../../../../util/dtd/ich-stf-v2-2.dtd">
<ectd: study xmlns: ectd="http://www.ich.org/ectd" xml: lang="en" dtd-version="2.2"
xmlns: xlink="http://www.w3.org/1999/xlink">
  <study-identifier>
    <title>Single dose oral toxicity study in the mouse and dog</title>
    <study-id>jm-12-345</study-id>
    <category name="species" info-type="ich">mouse</category>
    <category name="species" info-type="ich">dog</category>
    <category name="route-of-admin" info-type="ich">oral</category>
  </study-identifier>
  <study-document>
    <doc-content xlink: href="../../../../index.xml#r34567">
      <file-tag name="synopsis" info-type="ich"/>
    </doc-content>
  </study-document>
</ectd: study
```

VI. 研究数据管理选项

在大多数情况下，一项研究将产生一个 STF，研究生成的信息将与 STF 一起存放在最适合的 CTD 子章节中。但是，在某些情况下，一项研究可能生成多个 STF 文件。这些情况可能存在于：

- 同时存在具有不同生命周期管理需求的不同分析，并且应在申报资料的同一个 eCTD 章节内区分
- 同一项研究产生的信息需在 CTD 不同子章节中呈现

A. 区分 CTD 同一子章节中的时间特异性分析

在某些情况下，最好通过维护同一研究的多个 STF 来管理结果报告。当单一的时间点分析（即，后来的分析不会替代之前的分析）有自己的生命周期管理需求，因此最好保存为不同的可评审单元，通常会出现这种情况。

例如，在超过正式的、方案规定的有效性和 / 或安全性终点之后继续对患者进行随访和报告的研究（有或没有进行活性药物给药）中，随后的安全性、有效性或复发分析支持与早期分析不同的临床目的，因此不应替换或增补早期分析。

这可以通过考虑进行方案规定的特定时间点分析（可能通过药品安全监测委员会进行）的研究来说明，每个区域必须提交和审查这些分析方可继续进行研究。因此，在同一个序列中，申请人提供在该时间点暴露 12 周的患者子集的安全性和有效性数据。在对这些信息进行审查时，申请人提交了暴露 18 周的患者数据，并用达到该暴露时长的其他患者的信息更新暴露 12 周的数据库。在这种情况下，认为不适合用 18 周的数据替代 12 周的数据。这两组数据应作为具有自己的生命周期管理需求的不同的、可评审信息单元进行保存。

B. 在 CTD 的不同子章节中呈现同一项研究的信息

一些研究生成支持多个 CTD 章节的数据。应提供将信息放入相应 CTD 章节的标准机制。例如，一项安全性和 / 或有效性研究也可能具有“次要目的”，以对该研究中的所有或部分患者进行药代动力学评估。

将所有这些信息（不同的分析集和支持性附件和数据集）归档在该档案的一个章节中，通常被认为不能令人满意，因为没有办法将“次要”信息与 CTD 的适当章节相关联。一种方法，可以在两个位置包括相同的“全包括的”STF，以提醒审评人员，STF 中包含的信息适用于 CTD 的多个部分。但是，这给评审人员造成了额外的负担，即确定哪些数据集、列表和附录与 PK 评估相关，哪些与完整的安全性 / 有效性分析相关。

因此，申请人可以选择通过为同一研究创建第二个 STF，将这些不同的信息集合组织成独立的单元。两项分析共享的信息（例如，研究方案、病例报告表）将由每个 STF 引用，而支持档案不同章节的信息可以被清楚的组织，并在相应的 CTD 章节中提交。这尤其有利于申请人为研究准备两份不同的研究报告（一份对所有患者进行安全性 / 有效性分析，另一份对参与该研究部分的患者进行药代动力学分析）。

在提交此类信息之前，建议您查阅区域指南，以了解呈现这些数据的最佳方式。

VII. 示例场景

本章节提供了与同一研究相关的一系列样本序列。

序列 0000

申请人正在为一项标题为“Wonderdrug Study S107”的治疗恶心的安慰剂对照研究提供信息，这项研究的内部唯一识别号为“S107”。在序列号 0000 中，申请人以中期概要的形式提供了中期研究结果、中期研究报告正文和研究方案。

序列 0000 的 index.xml 含有 4 个 leaf 条目，其中每个内容文件一个，该研究的 STF 一个，如下所示：

```
<m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimedindication>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="new"
  xlink: href="m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/synopsis.pdf"
  application-version="PDF 1.4"
  ID="a101">
  <title>S107 Study Synopsis - Interim Results</title>
</leaf>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="88e3be3f2d026b572625ab81ef5b068c" operation="new"
  xlink: href=" m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/study-report-body.pdf"
  application-version="PDF 1.4"
```

```

    ID="a102">
      <title>S107 Study Report Body - Interim Results</title>
</leaf>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="98723f7594b5500a861509547c384e46" operation="new"
  xlink: href=" m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/protocol.pdf"
  application-version="PDF 1.4"
  ID="a103">
    <title>S107 Study Protocol</title>
</leaf>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="25d3b246313a9dbf688a48da2295260e" operation="new"
  xlink: href=" m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/stf-s107.xml"
  version="stf version 2.2"
  ID="a104">
    <title>Study Tagging File for S107</title>
</leaf>
</m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimedindication>

```

在序列 0000 中提供了名为“stf-s107.xml”的 STF，该 STF 包含了研究 S107 相关文件的以下信息：

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href=" ../../../../util/style/ich-stf-stylesheet.xsl"?>
<!DOCTYPE ectd: study SYSTEM " ../../../../util/dtd/ich-stf-v2-2.dtd">
<ectd: study xmlns: ectd="http://www.ich.org/ectd" xml: lang="en" dtd-version="2.2"
xmlns: xlink="http://www.w3.org/1999/xlink">
  <study-identifier>
    <title>Wonderdrug Study S107</title>
    <study-id>S107</study-id>
    <category name="type-of-control" info-type="ich">no-treatment</category>
  </study-identifier>
  <study-document>
    <doc-content xlink: href=" ../../../../index.xml#a101">
      <file-tag name="synopsis" info-type="ich"/>
    </doc-content>
    <doc-content xlink: href=" ../../../../index.xml#a102">
      <file-tag name="study-report-body" info-type="ich"/>
    </doc-content>
    <doc-content xlink: href=" ../../../../index.xml#a103">
      <file-tag name="protocol-or-amendment" info-type="ich"/>
    </doc-content>
  </study-document>
</ectd: study>

```

备注：STF DTD 和 STF 样式表路径表达式中的“../..../”取决于存储 STF 实例的位置。

备注：尽管该研究是一项安慰剂对照研究，但该研究的对照类型被有意设置为“非治疗对照”。这将在随后提交的资料中进行更正（参见序列 0002）。

序列 0001

在随后提交的资料中，申请方希望提供关于研究 S107 的额外文档。在序列 0001 中，申请方提供了样本病例报告表和一份方案修订。

序列 0001 的 index.xml 将包含 3 个 leaf 条目，其中每个内容文件一个（即，研究方案修订和样本病例报告表），STF 文件一个，用于更新先前提交的 STF，条目如下所示：

```
<m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimedindication>
  <leaf checksum-type="MD5"
    xlink: type="simple"
    checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="new"
    xlink: href="m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/protamend01.pdf"
    application-version="PDF 1.4"
    ID="a567">
    <title>S107 Protocol Amendment No. 1</title>
  </leaf>
  <leaf checksum-type="MD5"
    xlink: type="simple"
    checksum="88e3be3f2d026b572625ab81ef5b068c" operation="new"
    xlink: href=" m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/samplecrf.pdf"
    application-version="PDF 1.4"
    ID="a568">
    <title>S107 Sample Case Report Form</title>
  </leaf>
  <leaf checksum-type="MD5"
    xlink: type="simple"
    checksum="25d3b246313a9dbf688a48da2295260e" operation="append"
    xlink: href=" m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/stf-s107.xml"
    modified-file="../0000/index.xml#a104"
    version="stf version 2.2"
    ID="a569">
    <title>Study Tagging File for S107</title>
  </leaf>
</m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimedindication>
```

新的 STF 也被命名为“stf-s107.xml”并仅汇总本次提交所提供的新信息，如下所示：

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="../../util/style/ich-stf-stylesheet.xsl"?>
<!DOCTYPE ectd: study SYSTEM "../../util/dtd/ich-stf-v2-2.dtd">
<ectd: study xmlns: ectd="http://www.ich.org/ectd" xml: lang="en" dtd-version="2.2"
xmlns: xlink="http://www.w3.org/1999/xlink">
  <study-identifier>
    <title>Wonderdrug Study S107</title>
    <study-id>S107</study-id>
    <category name="type-of-control" info-type="ich">no-treatment</category>
  </study-identifier>
<study-document>
  <doc-content xlink: href="../../index.xml#a567">
    <file-tag name="protocol-or-amendment" info-type="ich"/>
  </doc-content>
  <doc-content xlink: href="../../index.xml#a568">
    <file-tag name="sample-case-report-form" info-type="ich"/>
  </doc-content>
</study-document>
</ectd: study>
```

备注：尽管该研究是一项安慰剂对照研究，但该研究的对照类型被有意引用为“无治疗”。这将在随后提交的资料中进行更正（参见序列 0002）。

备注：STF DTD 和 STF 样式表路径表达式中的“../../..”取决于存储 STF 实例的位置。

序列 0002

在随后提交的资料中，申请方希望提供关于研究 S107 的额外的文档。在序列 0002 中，申请方提供了最终研究报告和概要，以及 2 例在研究进行期间死亡的患者的 CRF 文件。此外，最后注意到之前的 STF 错误地将该研究识别为一项非对照研究，而其实际上是一项安慰剂对照研究。

序列 0002 的 index.xml 将包含 5 个 leaf 条目，其中每个内容文件一个（即，概要，研究报告和 2 份患者病例报告表），STF 文件一个，对最近的 STF 进行增补，条目如下所示：

```
<m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimedindication>
  <leaf checksum-type="MD5"
    xlink: type="simple"
    checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="replace"
    xlink: href="m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
```

```
s107/synopsis.pdf"
modified-file="../0000/index.xml#a101"
application-version="PDF 1.4"
ID="r345">
  <title>S107 Study Synopsis - Final</title>
</leaf>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="88e3be3f2d026b572625ab81ef5b068c" operation="replace"
  xlink: href=" m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/s107body.pdf"
  modified-file="../0000/index.xml#a102"
  application-version="PDF 1.4"
  ID="r346">
  <title>S107 Study Report - Final</title>
</leaf>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="421e55366d62fad0e9510f6aed005272" operation="new"
  xlink: href="m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/crf/11/12.pdf"
  application-version="PDF 1.4"
  ID="r347">
  <title>CRF for Subject S107-11-12</title>
</leaf>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="88e3be3f2d026b572625ab81ef5b068c" operation="new"
  xlink: href=" m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/crf/162/5045.pdf"
  application-version="PDF 1.4"
  ID="r348">
  <title>CRF for Patient S107-162-5045</title>
</leaf>
<leaf checksum-type="MD5"
  xlink: type="simple"
  checksum="25d3b246313a9dbf688a48da2295260e" operation="append"
  xlink: href=" m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/nausea/5351-stud-repcontr/study-
s107/stf-s107.xml"
  modified-file="../0001/index.xml#a569"
  version="stf version 2.2"
  ID="r349">
  <title>Study Tagging File for S107</title>
</leaf>
</m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimedindication>
```

新的 STF 被命名为“stf-s107.xml”，并在提交的资料中说明这些额外信息是为研究 S107 提供的。本 STF 的信息还将错误的“type-of-control”category 标签纠正为“placebo”，

如下所示:

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="../../util/style/ich-stf-stylesheet.xsl"?>
<!DOCTYPE ectd: study SYSTEM "../../util/dtd/ich-stf-v2-2.dtd">
<ectd: study xmlns: ectd="http://www.ich.org/ectd" xml: lang="en" dtd-version="2.2"
xmlns: xlink="http://www.w3.org/1999/xlink">
  <study-identifier>
    <title>Wonderdrug Study S107</title>
    <study-id>S107</study-id>
    <category name="type-of-control" info-type="ich">placebo</category>
  </study-identifier>
  <study-document>
    <doc-content xlink: href="../../index.xml#r345">
      <file-tag name="synopsis" info-type="ich"/>
    </doc-content>
    <doc-content xlink: href="../../index.xml#r346">
      <file-tag name="study-report-body" info-type="ich"/>
    </doc-content>
    <doc-content xlink: href="../../index.xml#r347" >
      <property name="site-identifier" info-type="us">11</property>
      <file-tag name="case-report-forms" info-type="ich"/>
    </doc-content>
    <doc-content xlink: href="../../index.xml#r348" >
      <property name="site-identifier" info-type="us">162</property>
      <file-tag name="case-report-forms" info-type="ich"/>
    </doc-content>
  </study-document>
</ectd: study>
```

备注: STF DTD 和 STF 样式表路径表达式中的 “../../” 取决于存储 STF 实例的位置。