

国际人用药品注册技术协调会(ICH)

**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（EWG）制定，并由eCTD实施工作组根据ICH流程维护，该流程涉及M2 EWG和eCTD变更控制，且与eCTD IWG相关。

研究标签文件的*eCTD*骨架文件技术规范

## 修订历史

日期	版本	变更汇总
2003-08-13	1.0	原始版本
2004-03-09	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
2004-11-17	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（Cumulative）和累加（Accumulative）方法提供规范。引入ich-stf-v2-2.dtd、ich-stf-stylesheet-2-2.xsl和valid-values.xml。
2008-06-03	2.6.1	不再使用STF生命周期管理的Cumulative方法，而把accumulative方法作为唯一的选择。澄清并更正文本。

研究标签文件 (STF) 的技术规范 .....	4
I. STF的开头与结束 .....	4
II. STUDY-IDENTIFIER元素 .....	5
A. <i>Title</i> 元素 .....	5
B. <i>study-id</i> 元素 .....	5
C. <i>Category</i> 元素 .....	5
III. STUDY-DOCUMENT与DOC-CONTENT元素 .....	6
A. <i>Property</i> 元素 .....	6
B. <i>File-tag</i> 元素 .....	6
IV. 研究标签文件的生命周期管理 .....	8
V. 修改STF信息 .....	9
A. <i>STF Study Identifier</i> 信息变更 .....	9
B. <i>STF Study Document</i> 信息变更 .....	10
VI. 研究数据管理选项 .....	13
A. 在CTD的同一小节中区分特定时间分析 .....	13
B. 在CTD的不同小节中呈现一项研究的信息 .....	13
VII. 示例场景 .....	13

## 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STF。美国要求提供STF，欧洲无此要求，日本则禁止使用STF。STF会提供eCTD DTD中没有的额外的标题元素和标题属性。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的开头与结束

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官网（[www.ich.org](http://www.ich.org)）上找到。DTD应放在util文件夹下的dtd子文件夹中。样式表应放在util文件夹下的style子文件夹中。应为序列中的每项研究提供单独的STF。STF XML文件的名称应以“stf-”开头，后跟申办方用于明确识别研究的字母数字代码（即如下所述的study-id），并以“.xml”结尾，构成完整的文件名称。

对于每一份提交给FDA的资料，如果其中包含一个或多个与特定研究相关的文件，则应提供STF。应将特定研究的STF放在相应的研究文件所在的模块文件夹中。应将STF的叶元素（*leaf*）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，此叶元素的*operation*属性值应为“新建（New）”，对于该eCTD元素中同一研究的任何后续STF，则该值为“增补（Append）”（参见“研究标签文件的生命周期管理”）。后续STF应仅包含后续序列中包含或修改的研究文档信息。后续STF应始终具有*modified-file*属性，该属性指向该eCTD元素中为该研究最新提交的STF（即，不应总是在原始STF上“增补（Append）”）。引用STF的叶元素的*version*属性应指定用于编制该STF的DTD版本（例如，“STF版本2.2”），以便开发能够忽略或突出显示STF XML文件的工具。

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

1. 使用的XML版本
2. 文件中允许的字符类型
3. 控制STF组织结构的标准位置
4. 文件信息结束指示（结束标记）

STF根元素和最后一行的示例如下：

```
<?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">
  <!--All the elements will be provided after these elements and before the last element closing tag-->
```

named </ectd:study> -->  
</ectd:study>

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

## II. STUDY-IDENTIFIER元素

研究描述信息包含在STF的研究标识符 (*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*元素提供研究的完整标题，而非每个单独文档的标题。

### B. study-id元素

*study-id*是申办方用于明确识别本研究的内部字母数字代码。

### C. Category元素

*category*元素提供了eCTD DTD未提供的额外研究组织层级。该元素仅适用于在下列特定CTD章节中提及的研究。

- 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、给药途径和研究持续时间分组，如适用）
- 4.2.3.4.1 长期[致癌性]研究（按种属分组）
- 5.3.5.1 与申报适应症相关的对照临床研究报告（按对照类型分组）

其他研究不要求任何*category*元素。如适用，应将*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批准的值，*info-type*属性值应为“ich”；对于区域特定值，应为其中一个区域值（例如“jp”、“eu”、“ca”、“us”）。

Category元素的属性和值	“category”元素内容的可选值
<i>name</i> =“种属 ( species )”	
<i>info-type</i> =“ich”	小鼠 ( mouse )
<i>info-type</i> =“ich”	大鼠 ( rat )
<i>info-type</i> =“ich”	仓鼠 ( hamster )
<i>info-type</i> =“ich”	其他-啮齿类动物 ( other-rodent )
<i>info-type</i> =“ich”	家兔 ( rabbit )
<i>info-type</i> =“ich”	犬 ( dog )
<i>info-type</i> =“ich”	非人灵长类动物 ( non-human-primate )
<i>info-type</i> =“ich”	其他-非啮齿类哺乳动物 ( other-non-rodent-mammal )
<i>info-type</i> =“ich”	非哺乳动物 ( non-mammals )
<i>name</i> =“给药途径 ( route-of-admin )”	
<i>info-type</i> =“ich”	经口 ( oral )
<i>info-type</i> =“ich”	静脉内 ( intravenous )
<i>info-type</i> =“ich”	肌肉 ( intramuscular )
<i>info-type</i> =“ich”	腹腔内 ( intraperitoneal )

Category元素的属性和值	“category”元素内容的可选值
info-type="ich"	皮下 ( subcutaneous )
info-type="ich"	吸入 ( inhalation )
info-type="ich"	局部 ( topical )
info-type="ich"	其他 ( other ) <sup>(1)见脚注</sup>
name="持续时间 ( duration ) "	
info-type="us"	短期 ( short )
info-type="us"	中期 ( medium )
info-type="us"	长期 ( long )
name="对照类型 ( type-of-control ) "	
info-type="ich"	安慰剂 ( placebo )
info-type="ich"	未治疗 ( no-treatment )
info-type="ich"	剂量效应 ( 无安慰剂 ) ( dose-response-without-placebo )
info-type="ich"	阳性对照 ( 无安慰剂 ) ( active-control-without-placebo )
info-type="ich"	外部 ( external )

以下是一项在小鼠 ( species= “mouse” ) 中进行的长期致癌性研究的STF中使用 study-identifier 元素的示例：

```
<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与DOC-CONTENT元素

study-document元素包含作为研究文档一部分引用的各文件主题信息。study-document元素包括 doc-content 元素。 doc-content 元素包含 property 和 file-tag 元素。

#### A. Property元素

property元素适用于需要根据申请人提供的值对文件进行分组的情况。目前，该元素应仅用于研究中的研究中心识别。例如，在提交病例报告表时，源自同一研究中心的多个报告表应通过研究中心 property 元素分组。

Property元素的属性和值	“property”元素内容的可选值
name="site-identifier" info-type="us"	研究中心的用户识别值。

#### 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

<sup>(1)</sup>在使用“其他”之前，请咨询当地监管机构。

name属性值。

file-tag元素的name属性值 ( name="" )	info-type值	文件内容	E3参考
pre-clinical-study-report	ich	临床前研究报告 ( <sup>2</sup> 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	研究报告摘要	2
study-report-body	ich	研究报告正文	1, 3至15
protocol-or-amendment	ich	方案方案和/或修正案	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列表以及知情同意书样本	16.1.3
list-description-investigator-site	ich	研究者和研究中心说明	16.1.4
signatures-investigators	ich	主要或协调研究者或申办方负责医学专员签名	16.1.5
list-patients-with-batches	ich	接受特定批次试验药物的患者列表	16.1.6
randomisation-scheme	ich	随机分组方案	16.1.7
audit-certificates-report	ich	稽查证书或类似文件	16.1.8
statistical-methods-interim-analysis-plan	ich	统计学方法和期中分析计划的文件	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	研究报告中引用的发表文章	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
patients-excluded-from-efficacy-analysis	ich	疗效分析中排除的患者列表	16.2.3
demographic-data	ich	人口统计学数据列表	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	16.2.8
case-report-forms	ich	个例患者的CRF。如果在美国提交, 还须提供如下所述的“property”元素, 其“name”属性=“site-identifier”, 值为开展研究的研究中心标识。	16.3
available-on-request	ich	列出单项研究可按需提供的文档列表。使用时请参考区域指南。	
complete-patient-list	jp	完整患者列表	
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	

<sup>2</sup>参见《M4: 组织文档-粒度附件》，获取研究报告的常规结构说明。

file-tag元素的name属性值 ( name="" )	info-type值	文件内容	E3参考
abnormal-lab-values- patient-list	jp	异常实验室检测值患者列表	
data-tabulation-dataset	us	原始数据库数据集	
data-tabulation-data- definition	us	原始数据库的数据说明文件	
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	分析数据库数据集	
analysis-program	us	用于分析数据库数据集的编程程序代码文件	
analysis-data-definition	us	分析数据集的数据说明文件	
annotated-crf	us	用于数据集的注释病例报告表	
ecg	us	带注释的心电图波形数据集	
image	us	图像文件	
subject-profiles	us	受试者概况。您还须提供如下所述的“property”元素，其“name”属性=“site-identifier”，值为开展研究的研究中心标识符。	
safety-report	us	IND安全性报告	
antibacterial	us	抗菌药物微生物学报告	
special-pathogen	us	特殊病原体（如真菌、寄生虫、分枝杆菌）和免疫调节剂微生物学报告	
antiviral	us	抗病毒药物微生物学报告	
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	上市后周期性不良事件药物经验报告说明	

当在美国使用name属性值为“subject-profile”或“case-report-forms”的file-tag元素提交时，应该包含一个name属性值为“site-identifier”且info-type值为“us”的property元素。property元素的内容应为研究中心的标识文本。

#### IV. 研究标签文件的生命周期管理

当特定STF引用额外的叶元素时，申请人无需完整列举研究报告中所有文件的category、file-tag和leaf ID值。后续STF将仅包含对所涉及额外叶元素的引用。后续STF本身的叶元素的operation属性值应为“增补（Append）”，且该叶元素的modified-file属性应引用该eCTD元素中针对该研究最近提交的STF叶元素。后续STF中提供的study-document信息应仅关联同一STF相较于上次提交所添加的内容。

例如，当在后续序列中提交STF以提供附加内容（添加、更正、更新等）来更新现有STF中的信息时（例如，序列0000中提供的原始STF），后续序列的index.xml文件将包含以下叶元素条目：

```
<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

在申请的生命周期中，由于STF中引用的文档变更、STF中引用的信息分类变更或更正先前STF中的错误，可能需要修改STF中包含的信息。

这些修改可分为以下类别：

- 变更STF的study-identifier信息，以及
- 变更STF的study document信息。

### A. STF的Study Identifier信息变更

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元素值缺失或错误），则应提交具有正确category元素的STF XML文件。

例如，申请人在eCTD序列0001中的叶元素4.2.3.1提交针对一项单次经口给药毒性研究（研究编号JM-12-345）的第一份STF。index.xml将包含此文件的叶元素信息如下所示：

```

<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>

```

本STF的study-identifier章节包含以下信息：

```

<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，种属类别标签标识的种属不正确。

为了更正该信息，申请人将在后续序列中提交经更正的STF。鉴于缺乏机制来比较不同时间提交的STF study-identifier章节的信息，因此最近一次提交的STF中study-identifier章节所含的信息将被视为最新信息。这适用于STF study-identifier章节中包含的所有信息（title、study-id和category标签）。

为了更正上述研究JM-12-345的study-identifier信息，将再提交一份包含更正后信息的STF，对最近的STF进行增补。

后续序列（0002）中的index.xml将包含新STF的leaf，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交新增的文档（因此，该STF仅用于更正study-identifier信息错误），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.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/>
</ectd:study>

```

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

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. STF的Study Document信息变更

在申请的生命周期中，由于STF中引用的文档更改、STF中引用的文档分类更改或更正之前的STF中的错误，可能需要修改STF中包含的Study Document信息。

这些修改可分为以下类别：

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

### 1. 向现有STF添加新文件

为了在现有STF中添加叶元素的引用，申请人应提交后续STF并应引用需添加到现有STF中的叶元素。该序列的index.xml将包含STF的叶元素以及该序列中提供的任何新文件的额外叶元素。该STF叶元素的operation属性值应使用“增补”操作，并应修改该eCTD元素中该研究的最新STF。任何额外的叶元素的operation属性值则取决于该leaf元素的具体生命周期情况，其值应为新建（New）、增补（Append）或替换（Replace）。

### 2. 删除现有STF中引用的文件

如需从STF中删除叶元素引用，则不应提交后续STF。此序列的index.xml应包含一个operation属性为“删除（Delete）”的叶元素，引用需删除的叶元素。由于文件的叶元素将被标记为已删除，且将从该eCTD元素中STF引用的叶元素的当前视图中有效移除，因此无需额外的STF。

### 3. 更正File-tag值

当申请人确定在STF中为研究报告组成文件分配了错误的file-tag值时，申请人应在index.xml中“删除（Delete）”错误标记的叶元素（为了从任何引用它的STF中有效删除该叶元素，因为其不再是当前版本），然后通过纳入第二个叶元素（其operation值为“新建（New）”）在骨架文件中重新激活该文件。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，引用新叶元素条目的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中错误地将摘要文件标记为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中的叶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的file-tag：

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

```

  ID="idm4211stf">
    <title/>
  </leaf>

```

然后，重新提交该文件的叶元素，其operation属性值为“新建（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“增补（Append）”操作），并将正确的摘要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。这些情况可能包括：

- 同时存在有不同生命周期管理需求的不同分析，且这些分析应在申报资料的同一eCTD部分中可区分
- 同一项研究生成的信息应在CTD的不同章节中呈现。

### A. 在CTD的同一章节中区分特定时间分析

在某些情况下，结果报告的最佳管理方式是为同一研究维护多个STF。这种情况通常出现在独特时间点的分析（即后续分析不会替代之前的分析）具有其自身的生命周期管理需求时，因此更适合作为独立的可审查单元管理。

例如，在某些研究中，患者在正式的、方案定义的有效性和/或安全性终点之后（无论是否继续接受活性药物给药）仍被持续随访和报告，后续的安全性、有效性或复发分析支持的临床目的与之前的分析不同，因此不应替代或增补到之前的分析。

这可以通过以下例子加以说明：某项研究需要在方案规定的特定时间点开展分析（可能通过药物安全监测委员会进行），且每个地区都需要提交分析结果供审查来决定是否继续研究。因此，在一个序列中，申请人提供了在该时间点暴露于药物12周的患者子集的安全性和有效性数据。在这些数据被审查期间，申请人又提交了暴露于药物18周的患者数据，并使用达到该暴露时长的其他患者数据更新了12周数据库。在这种情况下，用18周的数据替代12周的数据是不合适的。这两组数据有其各自的生命周期管理需求，应作为独立的、可审查的信息单元保留。

### B. 在CTD的不同章节中呈现同一项研究的信息

一些研究生成的数据会用于CTD的多个章节。应建立一个标准机制来将这些信息分配至适当的CTD章节中。例如，一项安全性和/或有效性研究也可能有“次要目的”，即对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（单独的分析集、支持性附录和数据集）仅放置于申报资料的某个章节通常不满足要求，因为无法将“次要”信息与CTD的适当章节关联。一种方法是在两个位置都包含相同的“完整”STF，以提醒审评人员，STF中包含的信息适用于CTD的多个章节。然而，这会增加审评人员的负担，因为他们需要识别哪些数据集、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，申请人可以选择性地为同一研究创建第二份STF，以将这些不同的信息集组织为独立单元。每份STF会引用两项分析共享的信息（例如，研究方案、病例报告表），而申报资料不同部分的支持信息则可以清晰地组织并在适当的CTD章节中提交。这对于准备两份不同研究报告的申请人尤其有益（一份报告包括所有患者的安全性/有效性分析结果，另一份报告包括参与该研究的患者子集的药代动力学分析结果）。

在提交此类信息前，建议您参考区域指南以了解如何以最佳方式呈现这些数据。

## VII. 场景示例

本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0000中，申请人提供了中期研究结果（以中期摘要的形式）、中期研究报告正文和研究方案。

序列0000的index.xml含有4个叶元素条目，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-claimed-indication>
  <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-rep-contr/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-rep-contr/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-rep-contr/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-rep-contr/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-claimed-indication>
```

序列0000中提供的STF命名为“stf-s107.xml”，包含以下关于研究S107文件的信息：

```
<?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>

```

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

注： 尽管本研究是一项安慰剂对照研究，但有其对照类型被有意标记为“未治疗”。这一点将在后续的提交文件中进行更正（见序列0002）。

### 序列0001

在后续提交中，申办方希望提供有关研究S107的补充文件。在序列0001中，申办方提供病例报告表样本和研究方案修正案。

序列0001的index.xml将包含3个叶元素条目，其中每个内容文件一个（即研究方案修正案和病例报告表（CRF）样本），STF文件一个，用于更新先前提交的STF，如下所示：

```

<m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication>
  <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-rep-contr/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-rep-contr/study-s107/samplecrf.pdf"
    application-version="PDF 1.4"
  </leaf>

```

```

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-rep-
  contr/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-claimed-indication>

```

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>

```

注：尽管本研究是一项安慰剂对照研究，但其对照类型被有意标记为“未治疗”。这将在后续的提交文件中进行更正（见序列**0002**）。

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

## 序列0002

在后续提交中，申办方希望提供关于研究S107的补充文件。在序列0002中，申办方提供了最终研究报告和概要，以及2例在研究开展期间死亡的患者的CRF文件。此外，最终发现之前的STF错误地将该研究标记为一项非对照研究，实际上其为一项安慰剂对照研究。

序列0002的index.xml包含5个叶元素条目，其中每个内容文件一个（即摘要，研究报告和2份患者CRF文件），STF文件一个，对最近的STF进行增补，如下所示：

```
<m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication>
  <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-rep-
    contr/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-rep-
    contr/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-rep-
    contr/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-rep-
    contr/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-rep-
    contr/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-claimed-indication>
```

新的STF被命名为“stf-s107.xml”，并在本次提交的资料中说明这些额外文档是为研究S107提供。本STF的信息还将错误的“type-of-control”category标签更正为“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>
```

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