

《药物临床试验亚组分析指导原则（征求意见稿）》 起草说明

为进一步探索药物临床试验中不同特征患者间的疗效和安全性差异，评估不同亚组可能的获益-风险，提供亚组分析中试验设计和统计分析过程中的指导性建议，更好的支持对亚组分析结果的解释，药品审评中心组织起草了《药物临床试验亚组分析指导原则（征求意见稿）》。现将有关情况说明如下：

一、背景和目的

参与临床试验研究的患者由于受到各种因素的影响，往往具有不同程度的异质性，可能导致试验药物在不同患者中的疗效不同。亚组通常是指参与临床试验的人群的一个子集。在确证性临床试验中，科学的定义和识别亚组，验证试验药物在全人群中的有效性以及各主要亚组间疗效的一致性，将直接影响研究决策和药物使用说明书的撰写。

本指导原则侧重于确证性临床试验中的确证性和支持性亚组

分析策略和方法,目的是通过对含有亚组分析的确证性临床试验的严谨设计和分析,以评价亚组人群的获益和风险,为决策提供依据。

二、起草过程

本指导原则的起草小组基于药审中心与南方医科大学战略合作建立的三方学术协调委员会,由学术界、制药工业界和监管机构代表共同组成,保证了本指导原则高效、高质量完成。

本指导原则自 2020 年 1 月正式启动,分别于 2020 年 5-7 月召开了三次线上专家研讨会,对指导原则初稿进行了充分的讨论和交流,并经药审中心内部征求意见与审核,历时 7 个月最终形成征求意见稿。起草过程中参考了国际其他监管机构如欧盟 EMA 等制定的相关指南。

参与制订本指导原则的专家名单见附录,在此一并致谢。

三、主要内容与说明

本指导原则从亚组的定义和识别、亚组分析的类型、适用范围、一般考虑等方面阐述亚组分析需要考虑的关键问题。对在确证性临床试验中如何科学的进行亚组的选择、分析和结果解释给出了指导性的建议。全文主要包括概述、亚组的识别和定义、亚

组分析的类型、一般考虑、确证性亚组分析、支持性亚组分析、其他考虑以及附录等内容。

（一）概述

阐述了本指导原则的起草背景、目的和适用范围。

（二）亚组的识别和定义

主要阐述了亚组的识别应基于不同亚组间的疗效差异，一般源于早期研究或确证性临床试验的探索性分析。“亚组”通常由患者的一个或多个变量来进行定义，且应具有一定的临床意义。定义亚组的变量通常为基线变量，包括人口学特征（如年龄、性别）、实验室检查指标、基因组相关标志物、疾病的严重程度或分型、临床状况（如合并症、伴随用药）、地区（如国家、试验中心）和环境因素等。

（三）亚组分析的类型

根据不同的研究目的，可以分为探索性亚组分析、支持性亚组分析和确证性亚组分析三个类型。详细阐述了不同类型的亚组定义顺序、统计分析（包括是否需要进行多重性调整）和结果的

解释。

（四）一般考虑

详细阐述了进行亚组分析时需要考虑的关键问题，包括生物学上的合理性及临床意义、目标人群的异质性程度、亚组分析结果的可信度、主要终点指标与亚组分析等方面。

（五）确证性亚组分析

阐述了在确证性临床试验中对事先指定的目标亚组进行假设检验的确证性亚组分析需要考虑的关键问题，主要包括亚组的选择、试验设计类型、多重性调整和亚组分析结果的解释等。

（六）支持性亚组分析

介绍了常用的支持性亚组分析方法，并阐述了在各亚组间的疗效差异具有临床意义时，考虑探索其可能原因的步骤。

（七）其他考虑

亚组分析中还有一些其他需要考虑的问题：包括非劣效试验设计中的亚组分析、安全性亚组分析以及在确证的亚组分析时，申办方应该就临床试验设计中的关键问题和监管机构进行沟通。

（八）附录

附录部分提供了参考文献、词汇表、中英文词汇对照、亚组分析的研究案例。

附录

参与制订《药物临床试验亚组分析指导原则 (征求意见稿)》的专家名单

主要执笔人:陈杰、李康、王秋珍、谭铭、衡明莉、辛晓娜

外部专家:殷悦

三方学术协调委员会: 陈平雁、王骏、狄佳宁

(其余按姓氏笔划顺序):

王北琪、王秋珍、王勇、尹平、孙凤宇、田正隆、闫波、李康、
何崑、陈刚、陈杰、陈峰、辛晓娜、欧春泉、赵耐青、贺佳、
郭翔、谭铭、衡明莉

秘书: 吴莹、段重阳