

《药物临床试验多重性问题指导原则（征求意见稿）》 起草说明

一、背景和目的

临床试验中普遍存在多重性问题，它是指在一项完整的研究中，需要经过不止一次统计推断（多重检验）对研究结论做出决策的相关问题。例如，多个终点、多组间比较、多阶段整体决策、纵向数据的多个时间点分析、亚组分析、分层分析、同一模型不同参数组合或不同数据集的分析、敏感性分析等。对于确证性临床试验，将总 I 类错误率（FWER）控制在合理水平是统计学的基本准则。因此，在制订研究方案和统计分析计划时，采用恰当的决策策略和分析方法以控制 FWER 是非常重要的。

本指导原则主要阐述常见的多重性问题和相应的解决策略，介绍常用的多重性调整的统计方法，旨在为确证性药物临床试验中如何控制 FWER 提供指导意见，所讨论的一般原则也适用于其它类型的临床研究。

二、起草过程

本指导原则自 2020 年 4 月正式启动，分别于 2020 年 5-7 月召开三次专家线上研讨会，最终形成该征求意见稿。起草过程中参考了国际上其他监管机构如美国 FDA、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、指导原则架构

本指导原则分为六个部分，内容如下：

第一部分为“概述”，首先说明了临床试验中为什么需要考虑多重性问题，并明确了本指导原则的适用范围和制定指导原则的目的。

第二部分为“多重检验中的I类错误、总I类错误率和II类错误”，介绍了I类错误、总I类错误率和II类错误三个考虑多重性问题时涉及的重要概念。

第三部分为“常见的多重性问题”，介绍临床试验中常见的多重性问题，包括多个终点、多组间比较、纵向数据不同时间点的分析、亚组分析、期中分析、复杂设计等方面。

第四部分为“常见的多重性调整的策略与方法”，详细介绍临床试验中多重性问题的解决思路。针对临床试验中普遍存在的多重性问题，所采用的多重性调整的策略与方法取决于试验的目的、设计、统计假设及其分析方法。申办者需在试验设计时对选用的多重性调整的策略与方法进行必要的评估，并在试验方案和统计分析计划中详述。多重性调整的策略与方法可以从决策策略、调整方法和分析方法三个层面考虑。

第五部分为“其他考虑”，主要介绍了不需要调整的多重性问题、多重性调整的参数估计问题和与监管部门的沟通。

第六部分为“参考文献”。

附录

参与制订《药物临床试验多重性问题指导原则》的 专家名单

主要执笔人：陈平雁、闫波、王勇、陈杰、尹平、李新旭、曾新

外部专家：王彤

三方协调委员会：陈平雁、王骏、狄佳宁

（其余按姓氏笔划顺序）：

王秋珍、王勇、尹平、田正隆、闫波、李康、李新旭、何崑、陈刚、陈杰、陈峰、欧春泉、周军、赵耐青、赵骏、贺佳、郭翔、高丽丽、曾新、谭铭

秘书：吴莹、段重阳