

新药临床研究的可变剂量设计

郑青山, 孙瑞元

安徽省药物临床评价中心、皖南医学院弋矶山医院, 芜湖 241001, 安徽

摘要 新药研究中剂量与效应关系研究贯穿于各期临床试验中, 可变剂量设计具有一定优势。本文列出了设计类型、特点和注意事项, 另外用一个降血脂实例进行说明。

关键词 临床试验; 量效关系; 试验设计; 血脂; 可变剂量设计; 剂量滴定; 瑞舒伐他汀

中图分类号: R

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2005)04-0479-02

1 前言

新药研究中剂量与效应关系研究贯穿于各期临床试验中, I~IV 期作多剂量研究的目的各不相同(见表 1^[1])。多剂量设计有多种方法, 常规的方法是不同剂量组(如大、小剂量组)作平行设计, 另外的方法是, 同一组在试验过程中变化剂量, 称可变剂量设计或剂量滴定(dose titration), 常应用于平行对照试验中。可变剂量设计能快速获得最优治疗剂量的信息, 可节约样本量和试验周期, 具有一定优势, 但设计上需要符合统计原则, 又要符合专业要求, 且不能违反我国现行法规(如最低例数的规定), 本文就此进行探讨。

表 1 临床试验分期与剂量研究

临床试验分期	与剂量有关的研究目的
I 期(临床药理学)	剂量与耐受性研究 剂量与代谢特点研究
II 期(治疗学探索研究)	为进一步试验估计剂量 量效关系探索
III 期(治疗学确证)	确立量效关系
IV 期(临床应用)	调整给药剂量

2005-04-01 收稿 2005-04-18 修回

郑青山, 通讯作者, 男, 博士, 教授, 研究员, 主要从事数学药理学和临床药理学研究。

Tel/fax: 0553-5738350 E-mail: zhengqs11@21cn.com

孙瑞元, 男, 教授, 主要从事数学药理学和临床药理学研究。

2 可变剂量设计的类型

2.1 选择性可变剂量设计

1. 试验中止标准: 先确定每个剂量的目标疗效, 逐步加量, 达到以下之一即可: (1) 截止剂量; (2) 目标药效; (3) 固定疗程。

2. 分组: 试验组: 低剂量→增加剂量→增加剂量→截止剂量; 对照组: 安慰剂对照, 或/和阳性药对照。

2.2 固化可变剂量设计

1. 预先设立不同的剂量, 预定加量时间, 到达截止剂量后中止试验。

2. 分组: 试验组: 剂量→增加 N 次剂量→截止剂量; 对照组: 安慰剂对照, 或/和阳性药对照。

2.3 可变多剂量组设计

1. 小剂量组: 小剂量→小剂量→小剂量。

2. 中剂量组: 小剂量→中剂量→中剂量。

3. 大剂量组: 小剂量→中剂量→大剂量。

4. 对照组: 安慰剂对照, 或/和阳性药对照。

3 设计的影响因素

3.1 主要疗效标准及量效关系分析

由于同一组作剂量变化, 其药效与具体剂量间关系模糊, 但可呈现一个给药方案, 更符合个体化给药和上市后用药情形。此类设计常以达标率作为主要疗效指标。量效关系分析方法有多种, 如不同剂量的散点相关法、不同剂量作组间比较、线性趋势分析法等。临床试验中甚至可用图示法肉眼判断, 只有呈现量效关系趋势即可, 不必一定要用统计推断方法达到 $P < 0.05$ 才下结论。II、III 期临床试验为了用较少的例数获得疗效往往用较大的剂量, 而 IV 期临床试验的结论往往是调小用药剂量。

3.2 设计与疗程有关

长疗程药物便于实施可变剂量设计。疗程越长, 剂量变化次数可越多。短疗程的药物宜用常规

的剂量分组方法进行设计,但速效药物也可作可变剂量设计。

3.3 设计与药物种类有关

由于疗程和指标的要求,这类设计常使用在降血脂药、降血糖药、降血压药、治疗失眠药、治疗慢性疼痛等临床研究。

3.4 设计与药物分类

创新药物对量效关系有更高的要求,ICH E4 甚至认为量效关系资料是必不可少的。例如,某制药公司研制的新药在 II 期临床发现其有效率达 60%,而当前最好的同类药物为 65%。因此,新药在 III 期阶段研究目的之一是,增加剂量是否能够达到或超过 65% 的疗效,故以 II 期试验剂量为基础,进行可变剂量设计。

仿制药、改剂型药物等非创新药物,已有较多的参考资料,设计上有的放矢,在制定目标疗效时较为方便。

3.5 与安全性大小有关

如果试验药为剧毒类药物,如细胞毒类抗肿瘤药则不能如此设计,剂量应分组考察。

3.6 对安全性评估的影响

安全评价有两个重要方面:一是不良反应发生率,二是不良反应发生率。安全性分析可合并各剂量组,如果低剂量已对部分病例有效,合并高、低剂量组的不良反应病例计算其发生率,则与上市后的结果非常吻合。如果完全用高剂量组作安全性评价,常出现高估不良反应发生率和发现率,反之亦然。

4 实例:瑞舒伐他汀钙降血脂作用的临床试验设计

4.1 设计背景

瑞舒伐他汀钙为仿制药,用于治疗原发性高胆

固醇血症。国外有大量临床研究,存在明显的疗效关系,疗程长,但有研究提示量效关系存在种族差异,东方人在低剂量时已有较好疗效^[2-4]。

4.2 可变剂量设计方案

国外研究报道,瑞舒伐他汀降低 LDL-C 的作用最强,起效快,适用于作为目标药效指标进行设计。设立 2 组,疗程 8 周。

1. 瑞舒伐他汀钙组(试验组):5 mg 使用 3 周,如达到预先确定的疗效标准(降低 LDL-C 达 10%),则继续使用 5 mg,如未达到则增加到 10 mg,再用 3 周;6 周时如达到预先确定的疗效标准(降低 LDL-C 达 14%),则继续使用 10 mg,否则加至 20 mg 服用至 8 周。

2. 阿伐他汀组(对照组):10 mg 使用 3 周,如达到预先确定的疗效标准,则继续使用 10 mg,如未达到则增加安慰剂,再用 3 周;6 周时如达到预先确定的疗效标准(降低 LDL-C 达 14%),则继续使用 10 mg,否则增加安慰剂,服用至 8 周。

参考文献

- 1 ICH E8. General Considerations for Clinical Trials. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e8_e.html
- 2 Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, Mizan J, Southworth H. Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomized, double-blind study. *J Cardior Risk*. 2001;8:383-390
- 3 Brown W, Bays H, Hassman D, McKenney J, Chitra R, Hutchinson H, Miller E. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, 52-week trial. *American Heart Journal* 2002;144(6):1036-1043
- 4 Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *BJCP*, 2002; 54:472

Design of dose titration in clinical trial of new drug

ZHENG Qing-Shan, SUN Rui-Yuan

Anhui Provincial Center for Drug Clinical Evaluation & Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

ABSTRACT Titration to optimal effect is the central principle in the treatment of diseases with medications, and an important approach for the study of dose-response relationship. This paper lists different types, characteristics and important points in the design. An example of ro-

suvastatin calcium is given by the design in clinical trial.

KEY WORDS clinical trial; dose-response relationship; changeable dose design; blood lipid; trial design; rosuvastatin