·新药述评与论坛·

创新药物Ⅱ期临床研究设计的一般考虑

魏敏吉[1],王水强[2]

(1 北京大学第一医院临床药理研究所,北京 100191;2 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] Ⅱ期临床研究是新药研究过程中的重要阶段,其主要的目的是探索药物剂量-效应关系,初步评估研究新药的药效作用和安全性,为是否可进入后期的确证性临床试验阶段以及为确证性临床试验的给药方案选择提供决策依据。本文介绍了国际上通用的Ⅱ期临床研究的研究类型和设计、研究目标、统计方法等内容,并给出案例加以说明。针对目前国内的创新药物Ⅱ期研究设计常常采用2个受试药物剂量组和1个阳性药组的设计,本文介绍的内容将有助于认识这种设计所存在的不足,对如何进行Ⅱ期临床试验的合理设计和研究推进等方面也有启发作用。

[关键词] Ⅱ期临床研究;概念验证;剂量探索;剂量发现

[中图分类号] R969.4 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)08-0673-07

General considerations for designing phase Ⅱ clinical trials of new drugs

WEI Min-ji[1], WANG Shui-qiang[2]

(1 *Institute of Clinical Pharmacology, First Hospital, Peking University, Beijing* 100191, *China*; 2 *Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**] Phase Ⅱ clinical trial is a very important step during the clinical development of new drugs. The main purpose in phase Ⅱ is to explore the dose-response information, evaluate the efficacy and toxicity of new drugs as well as provide dosing regimens for the confirmatory clinical trials. In the present paper, the types and designing schemes of phase Ⅱ clinical trials, the objectives, and statistic methods are discussed and presented with examples. The contents presented in this paper help analyze the deficiencies existing in the dosing finding study when it is designed with paralleling study with two test dosage groups vs one positive control. Researchers can also benefit from the present paper for rational schemes for designing phase Ⅱ clinical trials as well as strategies for pushing the clinical trial forward.

[**Key words**] phase Ⅱ clinical trial; proof of concept; dose finding; dose selection

随着一致性评价的进行以及带量采购政策的实施,仿制药物面临着空前的竞争,这将促使一部分研发企业将研究重心转移到创新药物研发,为创新药物的发展提供了一个非常好的契机。按照新药研发的流程,进入临床研究阶段的研究药物,将陆续完成Ⅰ~Ⅳ期临床研究,其中Ⅰ~Ⅲ期是在上市前完成,Ⅳ期研究是在上市后完成。研究药物的临床研究过程,也是研究药物不断淘汰的过程。据目前国外提供的统计资料显示,在进入到临床阶段的研究药物中,仅约有1/10最终获得批准上市[1]。考虑到研究药物的淘汰不可避免,而且越到临床研究后期,淘汰研究药物所花费成本就会越高,因此,申办方在临床研究阶段的策略是尽早淘汰不可能上市的研究药物,保留最有可能成药者进入下一阶段的临床研究。

在过去的十余年,作者关注了非常多的国内Ⅰ类药物研发。从审评部门批准新药品种来看,除了靶点清晰、量效关系明确、临床急需的药物获得监管部门批准外[2],有相当高比例的研究药物,在完

[作者简介] 魏敏吉,男,教授,主要从事药动学研究。联系电话:(010)82802538,E-mail:weiminji@163.com。

成了临床试验后,其安全性和有效性结果并没有得到监管机构完全认可并很快获得批准,往往需要补做临床试验甚至重新进行临床试验,导致新药项目上市时间极大滞后,甚至被拒批。对于在完成临床研究后未能获得监管部门批准的新药,不批准的原因一般不外乎以下情况,如药物作用机制不清晰、量效关系不明确、目标适应证人群选择不当、给药方案和给药剂量不恰当、观察指标和周期存在缺陷、统计指标不合适等,也包括有效性没有达到预期、存在安全性风险等。总体上来讲,上述问题均可以归结于研究药物所展示的有效性和安全性存在不足,导致使用该药物患者的获益和风险比不能满足要求[3]。

Ⅱ期临床研究阶段又称探索性研究阶段,可以分为Ⅱa期(疗效探索)和Ⅱb期(剂量探索),是临床研究的一个重要阶段,发挥着承前启后的作用。按照我国临床试验一般性指导原则和 ICH E8 的规定[4-5],该阶段的一个重要目标是为确证性临床试验确定给药剂量和给药方案,其他目的包括对可能在下一步临床研究中设定的研究终点、治疗方案(包括合并给药)和目标人群(例如:轻度、重度疾患比较)的评价等。

从临床推进的角度来看,Ⅱ期临床阶段的研究结果需要说明[6-7]:① 研究药物是否具有临床意义的作用。② 对于具有临床意义作用的药物,其剂量范围、剂量选择、量效关系特征如何? 对于问题①可以通过概念验证试验(proof of concept, POC)来证明;对于问题②可以通过一个或多个量效关系的研究来确认。当然问题①和问题②也可以合在一起研究,如 2 个阶段的适应性设计。10 多年以前,国外曾对临床阶段不同时期的失败率做调查,结果发现,创新药物在Ⅱ期阶段失败率是最高,且主要原因是由于药物的药效存在问题[8]。因此,如果通过较小成本的 POC 试验能够初步说明有效性问题,则可以及早淘汰不可能成为药物的化合物,最大限度地避免资源浪费。贸然进行剂量探索研究,可能需要花费更大才能获知所研究的药物是否具有进一步开发的价值。当然,目前常用的剂量探索研究模式也存在需要提高的方面,有多篇作者的文章报道了早期剂量探索研究存在的不足,导致药品上市被拒、上市滞后或需要在上市后继续进行剂量探索[9-10]。

对于我国新药的临床研发情况,正如杨进波等[11]提到的,长期以来,我国的新药研究"习惯于按照仿制药物的研究思路进行创新性药物的临床研究,其中最突出的问题之一是忽视创新药临床试验的剂量和给药方案的探索和确定过程"。本文作者也分析了国内十几个Ⅱ期阶段完成的或在研的研究项目(数据未提供),普遍缺少 POC 研究;对量效关系的研究,也多选择 2 个剂量的受试药组和 1 个阳性药组进行研究,缺乏对量效关系曲线的研究等。针对上述问题,我们通过自身的临床研究实践和国外报道的文献资料,对创新药物药效探索阶段的临床研究的一般考虑进行简单总结,期望该内容对国内从事创新药物临床研究的人员在开展创新药探索研究时有所启发。

1 开展探索性药效研究的前提

按照相关的法规,在开展临床试验前,需要结合立题目的,以安全有效性的确定及说明书撰写为基本要求,制定详细的临床试验计划和方案,并在临床研究阶段,基于阶段性研究结果对临床试验计划和方案及时地进行补充和完善。目前创新药物研究往往基于是否用于治疗危及生命,而采取不同的研发策略。对于用于治疗非危及生命的研究药物,在Ⅰ期临床研究阶段,一般首先进行健康志愿者单次给药耐受性和药动学研究;其次是连续给药的研究,从这些研究中可以获得最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)或药效达到平台期的剂量水平;此后,在可能的情况下,开展机制验证(proof of mechanism, POM),验证药物的药理效应能否在人体中表达[12]。有了这些信息,就可以在患者中开展探索性药效研究;对于危及生命药物的研发,在Ⅰ期研究阶段主要是入选无药可用的终末期患者,所用的起始剂量要尽量使入选的患者获益。限于篇幅,本文Ⅱ期试验中所涉及药物主要是用于非危及生命疾病的治疗。

2 POC 研究(Ⅱa 期研究)

2.1 研究目的

按照文献[13]的解释,POC 研究是在药物开发阶段最早在患者群体中进行的药效学研究,根据获得的研究数据,明确研究药物是否具有开发成功的主要特性,同时没有导致开发失败的主要因素。

2.2 研究设计

一般采用随机、双盲、安慰剂对照的平行试验设计。

2.3 参比制剂和剂量选择

如果没有伦理问题,参比制剂首选安慰剂,试验药物一般选择在 MTD 附近的剂量作为试验剂量,对

于该剂量的选择,主要考虑到量效关系曲线是随着剂量的增加一般呈现单调上升的特性,在 MTD 附近选择剂量,可以体现出药物最大的疗效。

2.4 研究人群

主要选择目标适应证人群,疾病情况比较单一。

2.5 观测指标

生物标志物、替代终点、临床终点可以是单一指标,也可以是复合指标。如果用生物标志物作为主要的观察指标,要注意与Ⅲ期临床终点指标的区别,避免出现误判。

2.6 统计结论

一般要出现统计学方面的显著差异(P 值显著),还要与安慰剂比较,出现临床相关的改善。要根据已上市的药物情况,确定出现改善时的阈值大小。可结合贝叶斯原理,说明所获得结果的可靠性,避免出现误判。研究期间可以进行样本量的调整、阈值调整、中期分析等。必要时,可以采用计算模拟的方法,确定试验设计的特性,如确定试验设计对出现差别时的区分能力。研究者可根据 POC 试验数据确定后续研发策略:① 继续进行试验。② 终止试验。③ 不能确定。

2.7 其他

Ⅰ期阶段通过 POM 研究确定药物能否和靶位有效结合,与之相似,Ⅱa 期阶段开展 POC 研究的主要目的是帮助申办者及早确定研究药物有无继续研发的价值,降低后期研究的风险,这对于一些新类别药物的临床研究尤为关键。某些情况下,POC 研究可以在Ⅰ期阶段完成,如西格列汀(sitagliptin)。该药为二肽基肽酶Ⅳ(DPP-Ⅳ)抑制剂,其作用机制为特异性地抑制血液中的 DPP-Ⅳ酶,在Ⅰ期阶段通过测定给药后体内 DDP-Ⅳ酶活性的抑制情况,完成了 POM;测定给药后胰岛素随血糖的依赖性释放情况,完成了 POC。Ⅱa 期的 POC 研究就可以豁免[12,14-15]。

3 量效关系研究(Ⅱb 期)

当 POC 研究提示所开发的药物具有进一步研究的潜力时,即可进入量效关系研究的Ⅱb 期阶段。按照 ICH E4 的规定[4],在此阶段量效关系研究主要是:① 找到合适的起始剂量。② 找到调整剂量的最佳方法,满足特殊人群的剂量调整要求。③ 找到高的剂量,在此剂量之上,受试者不再获益或带来不能接受的不良反应。按照以上研究目的,可以开展的研究类型为:① 剂量范围研究:研究产生药物效应或不良反应的剂量范围。② 剂量滴定研究:通过调整研究中的给药剂量,来满足安全性和有效性的要求。③ 剂量发现或剂量选择研究,该研究主要是用来确定 1 个或数个有效剂量,其研究设计同剂量范围研究,但这种研究一般需要在剂量与安慰剂之间进行假设检验,找到具有临床意义的最小有效剂量(minimum effective dose, MED)。

3.1 研究设计

量效关系研究设计有多种方式,在进行试验设计前需要仔细考虑其优缺点,根据所研究品种的特点、适应证、观察指标、统计方法等,选择最适合研究设计。按照 ICH E4 的规定[4],目前主要有以下试验设计。

3.1.1 平行量效研究 在量效关系研究中,该研究设计是最常见的设计,也是本文中主要介绍的研究设计。其临床试验的特征包括盲法、随机、平行、固定剂量、安慰剂对照。其中盲法和随机是一般临床试验的特征,可以减少临床试验中的偏倚;而平行、固定剂量、安慰剂对照是量效关系研究的主要特征。试验中患者一般分为多个剂量组,分别接受不同的固定剂量和安慰剂。这里固定剂量指的是维持剂量或最终剂量。考虑到个体之间的量效关系是不一致的,这种研究设计只能获得群体平均量效关系特征。

3.1.2 交叉剂量研究 其优点是对 1 例患者进行了不同剂量的研究,可以获得个体和群体量效关系曲线,研究中需要的例数也可以降低,但该种方法需要药物起效快,治疗结束后迅速回到治疗前状态。其缺点包括携带效应、受试者的退出、研究时间长、周期和治疗间的相互作用等。

3.1.3 强制剂量递增研究 在该设计中,所有的受试者按照一定的顺序,从较小的剂量递增到统一的剂量水平。如果累计效应比较小,可以给出个体量效关系特性和群体量效关系特性。其缺点是不能将因剂量增加引起的效应与治疗时间增加及药物蓄积作用引起的效应之间做合理区分。

3.1.4 供选择的剂量递增研究 本研究是患者的给药剂量滴定到出现好的或坏的反应为止,适用于反应迅速而非诸如卒中和死亡这种不可逆的事件。对此类设计的分析,有时需要采用复杂的统计学或建模仿真手段。

3.2 参比制剂的选择

因临床研究条件的差异,目前一般不建议使用历史参比作为对照。采用安慰剂对照还是活性药物

对照取决于:① 采用阳性药对照时,主要基于疾病的考虑以及进行活性比对。在仅有阳性药对照时,需要对研究设计的分析灵敏度进行关注。② 在早期研究时,如果无伦理方面的限制,一般可以加入安慰剂对照,通过试验获得研究药物是否具有正向的有效性信号。对于抗菌药物,有时出于伦理方面的考虑,不适合加入安慰剂组,此时需要考虑量效关系曲线是否呈现递增状态来判断药物是否有效。

3.3 剂量组数量的选择和剂量间隔

由于量效关系曲线的复杂性,在量效关系研究中,需要采用多个剂量进行研究。对于最常采用的平行、随机对照试验设计,一般需要 3 个或更多的剂量水平进行研究,其中 1 个剂量组为安慰剂组(相当于剂量为 0),另外 2 个或 2 个以上为不同剂量组。对于仅包括 2 个受试药剂量组的研究设计,在设计得当时可以得到剂量与疗效和安全性的关系。但该种研究设计所提供的信息量有限,不能获得量效关系曲线的特性,而了解该特性对指导临床给药方案的调整具有非常重要的意义。

国人目前常采用的 1 个阳性对照药组加 2 个不同剂量的受试药组设计,存在的问题有:① 不能说明临床试验的分析灵敏度能否满足要求。② 无法提供量效关系信息。③ 无法确定最小有效剂量。

如果研究目的是获得最小有效剂量和最大有效剂量及其量效关系曲线,一般需要 3 ~ 6 个非 0 剂量组,更多的剂量组可能受限于早期研发的制剂规格,最大和最小之间的剂量间隔经验值一般是 10 倍以上,这样可以避免剂量间隔太小造成研究结果的区分力不够。对剂量组的间隔设计,目前有多种分配方法,包括等距、等比、二分法等。

在确定剂量组的数量后,常常采用等距的方式选择剂量组,如最高剂量组一般选择在 MTD 附近,相邻剂量组的间隔是将最高剂量组和安慰剂组之间的距离除以非 0 剂量组数,该值作为剂量之间的间隔。如选择的最高剂量组是 90 mg,试验中选择 3 个非 0 的剂量组,则相邻剂量之间的间距 90/3 = 30 mg,则确定的 3 个非 0 剂量组为 90,60,30 mg。当然也可以采用等比(对数剂量等距)的设计,此时的剂量设计为 90, 30,10 mg。文献[16]介绍了一种二分法进行剂量距离的设置,比较灵活且易于实施。此处需要说明的是,对于一些类别的药物,如抗肿瘤药物,由于直接入选现有临床治疗手段失败的患者,设置的最小剂量组不宜太低。

有作者提出了使用两阶段方法的适应性设计进行Ⅱ期阶段的研究,可以提高研究效率,目前这方面的研究案例不多,感兴趣的读者可以阅读相关文献[17]。

3.4 给药间隔

给药方案中,给药间隔也是一个需要重点考虑的因素,一般情况下,可以利用 PK/PD 的结果进行给药间隔的设定;有时,在满足疗效和安全性及 PK/PD 的前提下,给药间隔的设置也会考虑市场方面的因素。

3.5 样本量大小

样本量的大小是基于研究目的进行设计的,一个最基本的要求是需要确定具有临床意义的最低剂量,该指标的获得应基于假设检验,有样本量大小的要求。如果研究中还有其他目的,样本量的大小也应随之进行调整。

3.6 受试者人群和观测指标

在Ⅱ期试验中,选择的人群相对比较单一,无过多的基础疾病。对于观测指标的设定,早期阶段为了节省时间或受限于早期毒理学研究支持,一般选择较易观察测量的生物标志物进行测定,且观察时间有限。在确证性临床试验中,一般选择临床终点进行观察,两者之间会存在差异,研究者应予以注意。

3.7 中心数量

为了加快研究的速度,中心的数量越多越好,但是为了减少中心效应,一般要求一个中心完成一定数量的不同剂量组的研究,并减少不同中心之间的数量差异。

3.8 统计学的考虑

3.8.1 组间比较 如果研究目的是区分某一剂量组与安慰剂组的区别,如逐组比较,可以使用 t 检验的方式进行检验,基于统计学结果做出结论。需要注意的是,统计学差异和临床差异不是等同的。

3.8.2 多重比较 对于多个剂量组的比较,可以使用多重比较的方式(multiple comparison, MCP)进行统计,统计时要考虑Ⅰ类错误 α 消耗的问题。文献介绍了 3 种比较的方法[18]可以采用,有 Hochberg procedure, Gate keeping, Order restricted (Isotonic) estimation。

3.8.3 多重比较-模型方法 针对量效关系研究中的多剂量组比较和量效关系曲线可能的方式,文献[19]提出了一种多重比较结合模型分析(multiple

comparison and modeling, MCP-Mod)的方法,并被EMA所推荐。与常规的Ⅱ期逐对比较的方法相比,该方法具有节省样本数量、适合在剂量之间进行外推、效率更高等特点,可以提供更多的信息用于剂量选择的决策。有关该方法的详细介绍参见文献[19]。

3.9 量效关系研究的模型方法

3.9.1 剂量-暴露量-响应(D-E-R)之间的研究 虽然常规的安慰剂和1~2个剂量组的Ⅱ期研究,可以逐对比较剂量组与安慰剂之间的关系,但不能解释量效关系的特征。目前可以通过横断面(cross-section)、纵向(longitude)或模型(model)的方法进行D-E-R之间的研究,获得结果后,可以更好地了解量效关系曲线的特点,有助于选择Ⅲ期临床试验的给药剂量。

3.9.2 定量药理学方法或基于模型的研究方法 该方法将作用机制、病理生理和药理学知识整合到数学模型中,充分利用获得的数据,这些数据不仅仅是完整的数据,也可以包括不完整的数据。其结果可以用于数据的预测、模拟和外推。有关该方面的介绍可以参见监管部门的指南和有关的文献[20-21]。

需要说明的是一些定量药理的建模方法是一种数据驱动的方法,受制于原始数据的质量;另外,许多建模的方法属于解释性质的,临床研究设计的目的不是为了使用该种方法获得确证性的结论,对研究假设所涉及的把握度或显著性水平的分析基本也很少考虑。

3.10 法规方面对剂量选择的考虑

在剂量研究中,因剂量设计的问题,如剂量均很高或相邻剂量之间比较接近,有时会获得相近的治疗效果,此时需要从均衡安全性和有效性方面做出判断。如果药物具有特殊的治疗作用、治疗或预防严重疾病的获益是明确的,其获益/风险比显著优于已上市药物,可满足迫切临床需求,有可能获得有条件批准生产上市,但需在获准后继续进行临床试验,包括进一步的剂量探索研究、确证性临床试验等[4]。

4 豁免量效关系研究的情形

探索性药效研究的目的主要是进行POC、量效关系研究,如果借助于目前的一些定量药理学研究手段能够达到上述目的,则可以全部豁免或部分豁免探索性药效研究,如Ⅱa或Ⅱb期研究。有的药物POC试验是在Ⅰ期完成,如西格列汀[15];另外,对于一些仿制国外已上市药物的改构产品,作用靶点和机理明确,不必担心化合物的无效问题。对于以上情况,在探索性临床研究中,可以豁免Ⅱa期研究。如果早期的PK/PD或定量药理学研究能够充分说明药物的有效性和量效关系曲线问题,则可能豁免Ⅱb期研究,如抗菌药物的探索性药效研究。目前,我国颁布的抗菌药物PK/PD研究技术指导原则[22]已明确规定,如果研发的抗菌新药属于经过充分评价的药物类别,且PK/PD研究较充分,如已有了充分的非临床PK/PD研究数据、并有代表性的目标适应证群体的PK数据等,则可以在经过充分论证后考虑豁免探索性阶段的临床试验。

5 研究案例

5.1 POC研究示例

试验药为抗白介素17A的单克隆抗体[23],用于治疗活动性克罗恩病,POC研究中采用了双盲、随机、安慰剂对照设计,入选59例严重的克罗恩病患者,克罗恩病活动指数(CDAI)为200~450,按照2∶1比例入选,主要判断指标为治疗6周后CDAI评分治疗组比安慰剂组大于50点的概率。试验结束后发现,治疗组比安慰剂组CDAI评分下降大于50点的概率<0.1%[ΔCDAI(SD)=33.9(19.7),95% CI为-4.9~72.9],没有达到预期目标,试验药物无效。

5.2 最小有效剂量的确定

Ting等[24]报道了治疗骨髓炎的案例,研究者首先进行了1个安慰剂与3个剂量组(80,120,160 mg)的Ⅱ期量效关系研究,其结果是3个剂量组的疗效基本等同,80 mg接近最大疗效;随后研究者又进行了第2个研究,仍采用1个安慰剂与3个剂量组(40,80,120 mg)的研究设计,结果发现,3个剂量组的疗效还是基本等同。依此结果,研究者选择40~120 mg进行Ⅲ期临床研究。在与FDA的会议中,所采用的剂量受到了质疑,认为不是最小的有效剂量,为此研究者开展了第3个Ⅱ期研究,除安慰剂组外,选择的剂量为2.5,10,40 mg。该研究成功地探索了本药物的量效关系特征,基于该特征,确定了最小有效剂量应该是在10 mg附近,而既往确定的Ⅲ期剂量高估了许多。该案例提示在剂量探索中,不同剂量组间剂量差别不能太小。

5.3 剂量发现研究

NVA237是一种治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的长效毒蕈碱受体拮抗剂[25],为确定NVA237的最小有效剂量并为后续临床研究推荐最佳给药剂量,

开展了一项开放标签、随机、双盲、阳性药和安慰剂对照、4 周期、不完全交叉设计的临床试验。试验中阳性药为噻托溴铵，入选的患者≥40 岁，患有稳定的中等至严重的 COPD，接受的剂量为 12.5，25，50，100 μg 和安慰剂，阳性药的剂量为 18 μg。以上药物 *qd*，共 7 d。主要的研究终点为 7 d 时平均谷 1 秒用力呼气容积（FEV1）。试验共完成 78 例，不同剂量组入组患者例数为 51～55 例。试验结果显示，所有剂量组 d 7 的平均谷 FEV1 值均较安慰剂有显著差异（$P<0.05$），但只有 50 和 100 μg 剂量组具有临床意义的改善。经 MCP-Mod 方法分析，最小有效剂量为 42 μg。上述案例提示，仅基于统计学差异判断，不能得到最小的临床有效剂量，另外，Ⅲ期的临床试验剂量也可能不是剂量探索研究中使用的剂量。

6 结语

近年来，我国有大量新的化合物进入临床研究阶段，考虑到人体疾病的特殊性和种属外推的不确定性，多数化合物的淘汰将是不可避免的。在临床研究中，需要通过合理的临床试验设计，及早了解这些化合物的临床开发价值，将不可能成为药物的化合物及早淘汰，而将有限的资源用于开发最有可能成功的化合物。

Ⅱ期临床阶段是新药研究中的重要阶段，通过研究可以获得所研究药物是否具有初步临床有效性的信息，以及通过量效关系曲线特征确定给药剂量的信息。有了这些信息，可为确证性临床试验的开展奠定基础。需要注意的是，非临床研究和充分的Ⅰ期临床研究信息是Ⅱ期临床研究的基础。

POC 研究可以用来初步确定化合物是否在疾病人体内具有药物治疗作用，一些新的作用机制或/和作用靶点不明的化合物，缺少 POC 研究，就不能用最小的代价说明药物的有效性，后续的研究失败将会带来更大的损失。剂量发现（剂量选择）和量效关系探索研究可以用于确定合适的给药剂量或给药剂量递增方案。这些Ⅱ期阶段的研究需要仔细进行设计，经过统计学的分析才能说明需要回答的问题，其结果对研究药物的临床推进至关重要。有些剂量探索研究设计，如 2 个受试药组加 1 个阳性组的设计，并不是一个好的剂量探索研究设计方案，除了说明该种试验设计的分析灵敏度需要符合要求外，其研究结果不能说明量效关系曲线的特性，这不利于临床应用阶段的剂量调整和获得较大成功把握的给药剂量或方案。当然，有时Ⅱ期探索研究所获得的结果存在不确定性并不妨碍临床研究的推进，而是将这些不确定因素向后期临床试验传递，可能增加后期临床试验的失败风险，并有可能需要重新开展剂量探索研究。

志谢：缔脉生物医药科技（上海）有限公司史军博士对本文提出宝贵意见。

[参 考 文 献]

[1] PAUL SM, MYTELKA DS, DUNWIDDIE CT, *et al*. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 203 – 214.

[2] ZHU MS, ZHANG LL, CAI TT, *et al*. P68-A systemic review of drug dispostion and drug interation data for 16 new small-molecule drugs developed and approved in China between 2007 and 2018[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 35(1): S42.

[3] SACKS LV, SHAMSUDDIN HH, YASINSKAYA YI, *et al*. Scientific and regulatory reasons for delay and denial of FDA approval of initial applications for new drugs, 2000 – 2012[J]. *JAMA*, 2014, 311(4): 378 – 384.

[4] ICH E4[S]. 1994.

[5] 国家药品监督管理局. 药物临床试验的一般考虑指导原则[S]. 2017.

[6] TING N. General considerations in dose-response study designs[M]//Statistics for Biology and Health. New York: Springer New York, 2006: 89 – 105.

[7] BORNKAMP B. Dose-finding studies in phase Ⅱ: introduction and overview[M]//O'QUIGLEY J, IASONOS A, BORNKAMP B. Hanbook of methods for designing, monitoring, and analyzing dose-finding trials. CRC Press Baco Raton FL, 2017: 189 – 204.

[8] HAY M, THOMAS DW, CREIGHEAD JL, *et al*. Clinical development success rates for investigational drugs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 40 – 51.

[9] CROSS J, LEE H, WESTELINCK A, *et al*. Postmarketing drug dosage change of 499 FDA approved new molecular entities, 1980 – 1999[J]. *Pharmacoepid Drug Saf*, 2002, 11(6): 439 – 446.

[10] MULLARD A. Regulators and industry tackle dose-finding issues[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(6): 371 – 372.

[11] 杨进波. 创新性药物临床试验剂量和给药方案的探索和确定[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(8): 841 – 846.

[12] 魏敏吉, 赵德恒. 新药早期临床研究的推进思路：从机制验证到概念验证[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(11): 1269 – 1274.

[13] CARTWRIGHT ME, COHEN S, FLEISHAKER JC, *et al*. Proof of concept: a PhRMA position paper with recommendations for best practice[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(3): 278 – 285.

[14] KARASIK A, ASCHNER P, KATZEFF H, *et al*. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabeties: a review of recent clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(2): 489 – 496.

[15] HERMAN GA, STEVENS C, VANDYCK H, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(6): 675 – 688.

[16] HAMLETT A, TING N, HANUMARA RC, *et al*. Dose spacing in early dose response clinical trial designs[J]. *Drug Inf J: DIJ/*

Drug Inf Assoc, 2002, 36(4): 855 – 864.

[17] MIELKE T, DRAGALIN V. Two-stage designs in dose finding [M]//O'QUIGLEY J, IASONOS A, BORNKAMP B. Hanbook of methods for designing, monitoring, and analyzing dose-finding trials. CRC Press Baco Raton FL, 2017:247 – 265.

[18] TING N. Practical and statistical considerations in designing an early phase Ⅱ osteoarthritis clinical trial: a case study[J]. *Commun Stat-Theory Methods*, 2009, 38(18): 3282 – 3296.

[19] BORNKAMP B, BEZLYAK V, BRETZ F. Implementing the MCP-Mod procedure for dose-response testing and estimation [M]//MENON SM, ZINK RC. Modern approaches to clinical trials using SAS: classical, adaptive, and Bayesian methods. 2015:193 – 212.

[20] FDA Guideline on expodure-response relationship[S]. 2014.

[21] European Medicines Agency. Report from dose finding workshop [S]. 2015.

[22] 国家药品监督管理局. 抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则[S]. 2017.

[23] HUEBER W, SANDS BE, LEWITZKY S, *et al*. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Gut*, 2012, 61(12): 1693 – 1700.

[24] TING N. Confirm and explore: a stepwise approach to clinical study designs[J]. *Drug Inf J: DIJ/Drug Inf Assoc*, 2008, 42(6): 545 – 554.

[25] VERKINDRE C, FUKUCHI Y, FLÉMALE A, *et al*. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients[J]. *Respir Med*, 2010, 104(10): 1482 – 1489.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 12 – 23