

DOSE OPTIMIZATION IN DRUG DEVELOPMENT

新药研发的剂量优化

〔美〕 Rajesh Krishna 主编
黄晓晖 陈飞虎 李 俊 主译



科学出版社
www.sciencep.com

新药研发的剂量优化

Dose Optimization in Drug Development

〔美〕 Rajesh Krishna 主编
黄晓晖 陈飞虎 李俊 主译

科学出版社

北 京

内 容 简 介

剂量问题是决定新药研发成败的关键因素之一,也是临床药理学和定量药理学研究的核心要素之一。本书全面、系统地阐述了新药研发中剂量优化的原理及技术,包括暴露—反应关系(药动学/药效学模型)、群体模型、疾病进程模型、临床试验模拟、首次人体试验的剂量选择、新型试验设计方法、生物标志物、遗传药理学的应用、特殊群体(如儿童)的剂量优化等。

本书学术思想新颖、内容广泛、实例丰富,可供从事新药研发工作的研究者及管理者、临床药理学和定量药理研究者、临床医生和临床药师参考,也可作为医药院校相关专业的研究生和博士生的辅助教材。

Dose Optimization in Drug Development © 2006 by Taylor & Francis Group, LLC
Rajesh Krishna

All Rights Reserved. Authorized translation from English language edition published by Informa Healthcare, part of Informa plc.

本书封面贴有 Informa Healthcare 防伪标签,未贴防伪标签属未获权的非法行为。

图书在版编目(CIP)数据

新药研发的剂量优化 / (美)克里希纳(Krishna, R.)主编;黄晓晖,陈飞虎,李俊主译. —北京:科学出版社,2010

ISBN 978-7-03-029233-9

I. ①新… II. ①克…②黄…③陈…④李… III. ①新药-剂量-最佳化-研究
IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 200236 号

责任编辑:周 强 / 责任校对:宋玲玲

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王 浩

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

骏 杰 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 10 月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2010 年 10 月第一次印刷 印张: 16 1/2

印数: 1—2 000 字数: 310 000

定价: 65.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

译 者 名 单

主 译：黄晓晖 陈飞虎 李 俊

副 主 译：郑青山 谢海棠 金 涌 吕雄文 裘福荣

翻译顾问：

史 军（美国 Allergan 公司）

郭 峰 [辉瑞(中国)研究开发中心]

参译人员（按姓名汉语拼音顺序排列）：

安徽医科大学药学院

陈飞虎 陈 纭 葛金芳 胡成穆 黄晓晖 黄 艳 金 涌 李 俊 李见春
吕雄文 沈陈林 宋 珏 吴繁荣 王 欣 解雪峰 赵 斌 张 磊

上海中医药大学药物临床研究中心

陈君超 黄继汉 何迎春 李禄金 吕映华 盛玉成 王 鲲 许 羚 杨 娟
郑青山

安徽省药物临床评价中心

贾元威 沈 杰 谢海棠

上海曙光医院

裘福荣 姚成增

江苏省食品药品检验所

黄 青

序

新药研发中,一旦新机理得到概念验证,最困难的问题可能就是如何定义“正确的”剂量?这一问题可迅速地扩展为:对谁正确?某一个体?某一群体?某种疾病?还是具有某种人口统计学特征的目标患者群?答案有很多种,令人目眩。当用传统方法研究这些问题时,往往需要快速确认一个新化合物有效性和安全性情况,迫于这样的压力,往往限制了早期研发(I/II期)的时间。为了更有效地解决剂量优化问题,现在新药研发中的各个学科都在应用新方法。

本书是药物与药学科学(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)系列丛书之一,非常及时地阐明了剂量优化研究领域中涌现的知识。这些知识涵盖了探索个体和群体剂量优化所需要的技术,包括剂量—浓度—反应关系、基于PK/PD关系的数学建模、临床试验模拟、遗传药理学原则的应用等。剂量研究中不可忽略一点,就是需要临床医生、定量药理学家、统计专家的密切合作以解决问题。

本书主编 Rajesh Krishna 博士与其他杰出专家一起,将剂量优化的关键策略及技术成功地整合起来,编辑了这本非常有力度的专著。本书的作者们将剂量优化的基本问题阐述得非常清楚,有深度,应用性强,这些问题包括传统的研究方法、方法学的建立、临床试验建模、PK/PD 模拟、生物标志物的验证和确认、新型临床试验设计等。新药研发的剂量优化研究是一门艺术,本书对于那些对该研究领域有兴趣的读者是一本必备之书。

Barry J. Gertz 博士
Executive Vice President
Clinical and Quantitative Sciences
Merck Research Laboratories
Rahway, New Jersey, U. S. A.

前 言

临床科学各方面的进展极大地促进了新药研发,尤其是新药申请的质量。最近涌现出很多新技术和新方法,如生物标志物、新型临床方法学及技术、组学、药物统计学方法、生物动力学系统建模、临床模拟等。这些技术有的刚兴起,有的只有个例应用,但已显著地提高了新候选化合物选择的质量,优化了临床研究,从而降低了后期研发的失败率。这些强有力的工具和方法学让我们更好地理解新化合物在不同患者群体中的行为及其暴露—反应关系,并定量地描述风险—获益。目前很多新药项目的后期研发状况很不理想,令人失望和不安,有时使得监管审批复杂化或延迟,甚至导致药物产品撤出市场。

人们在深入研究风险—获益问题时,往往忽视了剂量优化的问题。令人惊讶的是,目前很多剂量研究不够合理和科学,大多数还是仅凭经验。剂量选择问题绝非小事,其定量化了新化学实体对相关疾病的治疗窗,与风险—获益密切相关。

美国药品食品药品监督管理局(FDA)于2004年3月16日发布了题为《滞后还是变革:新医药产品关键路径中的挑战与机遇》的报告,意在采用现代先进技术方法促进新药研发,目前新药研发存在的问题可望由此改观。这是近年联邦当局从监管角度出发,进一步明确新药研发存在问题的第一个重要举措。这个关键报告明确了久已存在的问题,激发了人们将相关知识综合起来的兴趣,从而利于新药研发,利于研究者更好地理解新化合物在患者群体中的行为,并增加了研发成功的可能性。对于剂量优化的重视也促使人们研讨I/II期试验中更为创新的方法,更早地去找寻靶结合的证据,由此降低由于缺乏有效性而导致的失败率。这些都是本书编撰过程中重点考虑的问题。

本书的主题是新药研发中的剂量选择及优化。编者在撰写过程中着重于与剂量优化密切相关的科学领域,其中蕴含了药代动力学和药效动力学的基本原理,以作者之见,这些原理正是新药研发的基础。该书反映了相关学科的最新进展,熟悉药代动力学和临床药理学的读者会倍感亲切。本书并非正规的教科书,而多是来自企业、学术、监管部门的专家观点。这些观点让人深思,希望激发人们的持久的兴趣和讨论——如何进行剂量优化?剂量优化如何影响风险—获益和基于模型的新药研发(model-based drug development)?

编者认为,在新药研发中有两个关键的分界点:首先,从临床前到I期临床的过渡(所谓早期或转化研发);其次,从Ib/IIa期的药理学的概念验证研究到关键的IIb/III期有效性试验(所谓后期研发)的过渡。在这两种过渡中,很多技术相互

作用、相互影响,如生物标志物、新型试验设计、遗传药理学、其他新技术等。本书将重点介绍这些技术。临床用药的剂量调整也很重要,本书也会有所讨论,但并非重点。剂量优化中涉及的问题很多,本书无意于包罗万象,只着重于那些对新药研发决策有重要影响的内容。

希望本书对新药研发领域的科学家会有吸引力,尤其是临床药理学家、药代动力学家、临床研究者、管理者等。医药和健康科学专业的硕士生和博士生,如果对新药开发有兴趣,也会从中受益。对那些有兴趣知道科学知识如何综合运用,从而影响风险—获益分析并正确地选择安全、有效剂量的读者,阅读本书将有所裨益。

Rajesh Krishna

译者的话

剂量问题非常重要,不仅是决定新药研发成败的关键因素之一,也是临床药理学和定量药理学研究的核心要素之一。这本专著全面、系统地阐述了新药研发中剂量优化的原理及技术,包括暴露—反应关系(药动学/药效学模型)、群体模型、疾病进程模型、临床试验模拟、首次人体试验的剂量选择、新型试验设计方法、生物标志物的验证和确认、遗传药理学的应用、特殊群体(如儿童)的剂量优化等。这些问题也是目前国际上企业、监管、学界所探讨的前沿问题、热点问题。

关于新药研发概要性介绍的著作颇多,国内学者对新药研发一般性的知识体系也较为熟悉。而该专著学术思想新颖,另辟蹊径,以剂量优化问题为线索阐明了新药研发及评价中的一些关键问题,可谓匠心独运,具有较高的应用及学术价值。

本书对从事新药研发工作的研究者及管理者、定量药理学者、医药院校相关专业的研究生和博士生尤为适用。我们也强烈推荐临床药理学者参阅本书,目前国内临床药理研究中所运用的定量方法学略为贫乏,多为常规的统计和药动学计算,本书中定量药理方法学内容十分丰富,对临床药理研究大有裨益。另外,相信本书对临床医生和临床药师也会有所启迪,剂量的选择及调整也是临床药物治疗及治疗药物监测的关键问题,虽然这方面的内容非本书重点,但其中的原理和技术是相通的。

译者主要是来自安徽医科大学药学院、上海中医药大学药物临床研究中心、安徽省药物临床评价中心等单位的青年学者,在此对他们的辛勤工作在此表示感谢。同时感谢美国学院临床药理学院士和美国临床药理学和治疗学院士、美国 Allergan 公司的史军博士和辉瑞公司亚洲临床药理学和定量药理学总监郭峰博士,他们为我们解答了很多专业翻译问题,为译著增色很多。

由于水平有限,翻译中可能存在不妥和错误,诚请同行指正。

主 译

2010 年 9 月于安徽医科大学药学院

目 录

译者名单

序

前言

译者的话

第 1 章 新药研发的剂量优化	1
1.1 导言	1
1.2 监管环境的新面貌	3
1.3 新药研发的新技术	3
1.3.1 生物标志物	3
1.3.2 建模与模拟	5
1.3.3 临床试验设计	6
1.4 风险—获益评估	6
1.5 展望	8
参考文献	8
第 2 章 转化研究中桥接临床前和临床研发的疾病进程模型	11
2.1 导言	11
2.2 生物标志物和疾病进程模型	12
2.3 信息学和计算生物学	13
2.4 发现和验证基于模型的生物标志物	14
2.4.1 基于模型的生物标志物在基因表达研究中的应用	15
2.4.2 基于模型的生物标志物在功能成像研究中的应用	16
2.4.3 基于模型的生物标志物在中间代谢研究中的应用	18
2.5 小结	21
参考文献	21
第 3 章 临床前和临床研发桥接中生物标志物的验证和确认	26
3.1 导言	26
3.2 定义	27
3.3 生物标志物的验证和确认	29
3.4 生物标志物的验证和确认在选择性生物标志物中的应用	31
3.5 小结	32

参考文献	32
第4章 从监管角度论首次人体试验的剂量选择	34
4.1 引言	34
4.2 为新分子实体在成年健康志愿者中的首次人体试验选择最大推荐安全起始剂量	34
4.3 CDER 关于成年健康志愿者进行首次人体试验最大推荐安全起始剂量的选择方法	36
4.3.1 NOAEL 转换为 HED	36
4.3.2 使用标准转换因子计算人类等效剂量	38
4.3.3 安全因子的选择	39
4.4 验证	40
4.5 为健康志愿者的首次人体试验选择最大推荐安全起始剂量的其他方法	41
4.5.1 生理模型	41
4.5.2 基于 mg/kg 的种属间比较	41
4.5.3 药代动力学参数的异速增长	42
4.5.4 药理有效剂量	42
4.6 行业方法的调查	43
4.7 小结	43
参考文献	44
第5章 临床药理学与实验医学中的新型临床试验设计	47
5.1 引言	47
5.2 常规设计方法	48
5.2.1 I 期研究	48
5.2.2 II a 期研究(概念验证)	51
5.3 新型设计方法的推动力	51
5.3.1 适应性剂量设计	52
5.3.2 反应和协变量适应性设计	56
5.3.3 序贯设计	57
5.3.4 $N = 1$ 试验	58
5.4 临床试验设计的建模和模拟	58
5.4.1 疾病进程模型	59
5.5 小结	61
参考文献	61

第 6 章 从监管角度论心血管药物研发中的生物标志物、替代终点和临床终点	66
6.1 当前新药研发的模式	66
6.2 药物反应的测量	67
6.3 评价药物有效性和安全性的替代终点和生物标志物	68
6.4 有效性和安全性由其他数据所确定情况下的生物标志物	69
6.5 生物标志物的相关性和存在的问题	70
6.6 附录	72
参考文献	73
第 7 章 药动学和药效学的变异对剂量优化的影响——以性别差异为例	75
7.1 导言	75
7.2 药物作用机理方面的考虑	77
7.2.1 药动学过程	78
7.2.2 药效学过程	78
7.2.3 临床效应	79
7.2.4 个体间变异和个体内变异	80
7.3 群体模型的统计学原理	81
7.4 男性和女性间的药动学差异	85
7.4.1 吸收	87
7.4.2 分布	87
7.4.3 代谢	88
7.4.4 排泄	91
7.4.5 通过群体模型评价性别对药动学的影响	92
7.5 药效和临床终点的性别差异	95
7.6 人口统计学效应估算中存在的问题	102
7.7 新药研发中运用群体建模及模拟进行剂量优化	104
7.8 小结	112
参考文献	112
第 8 章 遗传药理学、剂量反应和个体化用药	128
8.1 摘要	128
8.2 导言	128
8.2.1 “组学”科学简介	128
8.2.2 遗传药理学和药物基因组学:定义和简史	129
8.2.3 遗传药理学的基础——人类基因组的基因变异	131
8.3 遗传药理学、药物剂量和安全性	133

8.3.1 基于基因型的剂量优化	133
8.3.2 药物不良反应	136
8.4 药动学和药物代谢	137
8.5 药效学和药物疗效	140
8.5.1 影响药效学及反应的基因变异	140
8.5.2 影响剂量选择的基因变异	143
8.6 药物基因组学、表达标签、预测性生物标志物	143
8.7 挑战	145
8.8 展望	147
8.9 小结	148
参考文献	148
第9章 从方法学和监管角度论新药研发中的剂量优化	158
9.1 导言	158
9.2 相关术语	158
9.3 现行的法规要求和监管期待	159
9.4 剂量优化的必要性	160
9.4.1 后期研发的失败率	160
9.4.2 研究实例	160
9.5 剂量优化的方法	162
9.5.1 剂量优化相关的基本概念	162
9.5.2 生物标志物的作用	165
9.5.3 试验设计及分析	166
9.5.4 特殊群体的剂量调整	169
9.6 展望	170
参考文献	171
第10章 群体药动学在Ⅲ期临床研究中的作用	175
10.1 导言	175
10.1.1 新药研发的目的	175
10.1.2 为什么群体药动学有利于新药研发?	175
10.2 学习和确证	176
10.3 心血管药物的研发	179
10.3.1 卡立泊来德能够保护急性缺血患者吗?	179
10.3.2 群体药动学在新药研发中的作用	195
10.4 小结	198
参考文献	199

第 11 章 择思达的剂量优化策略	200
11.1 引言.....	200
11.2 背景.....	200
11.3 药代动力学和遗传药理学的影响.....	201
11.3.1 成人受试者中的药动学	202
11.3.2 儿童患者中的药代动力学.....	203
11.4 CYP2D6 底物的研发策略.....	203
11.5 有效性和安全性研究.....	205
11.6 剂量—反应关系和药动学/药效学模型	206
11.7 剂量推荐和药品标签.....	209
参考文献.....	209
第 12 章 应用药代动力学和药效动力学优化儿童用药剂量	213
12.1 引言.....	213
12.2 儿童药物 PK/PD 研究实验设计及数据处理的一般原则	214
12.3 索他洛尔用于室上性或室性快速型心律失常儿童患者的群体 PK-PD 研究	217
12.4 来氟米特活性代谢产物在青少年多关节类风湿性关节炎患者中的 群体药动学研究.....	224
12.5 小结.....	231
参考文献.....	232
中文索引.....	235
英文索引.....	244

第 1 章 新药研发的剂量优化

Rajesh Krishna

Department of Clinical Pharmacology, Merck Research Laboratories,
Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, U. S. A.

1.1 导 言

研发一个新药平均需要至少 10 年时间,大约 17 亿美元^[1~8]。在企业 的后期 研发阶段(Ⅲ期),失败率高达 50%^[1,5,7]。新药研发的价值链如图 1.1 所示。在新 药研发的各个连续的阶段,新化合物分子历经临床前和临床阶段的检验,最后通过 注册,其中贯彻着“学习和确证(learning and confirming)”的研发理念,获得药物 有价值的临床前和临床的特性。新药核准后进入核准后新药监测期,在更广泛的 患者群体中获取新药安全和有效的信息,这需要 做更多的工作^[8]。表 1.1 列举了一些上市 后事件的例子,这些药物由于安全原因而从市 场上撤销。新的技术,如组合化学方法、高通量筛选、基因组科学等,似乎并没有对新药研发产生显著影响^[6], 与 20 世纪 90 年代初相比^[1],被美国 FDA 接受的新分子(化合物)实体的数目在下降。图 1.2 说明了“基于知识的新药研发(knowledge-based drug development)”

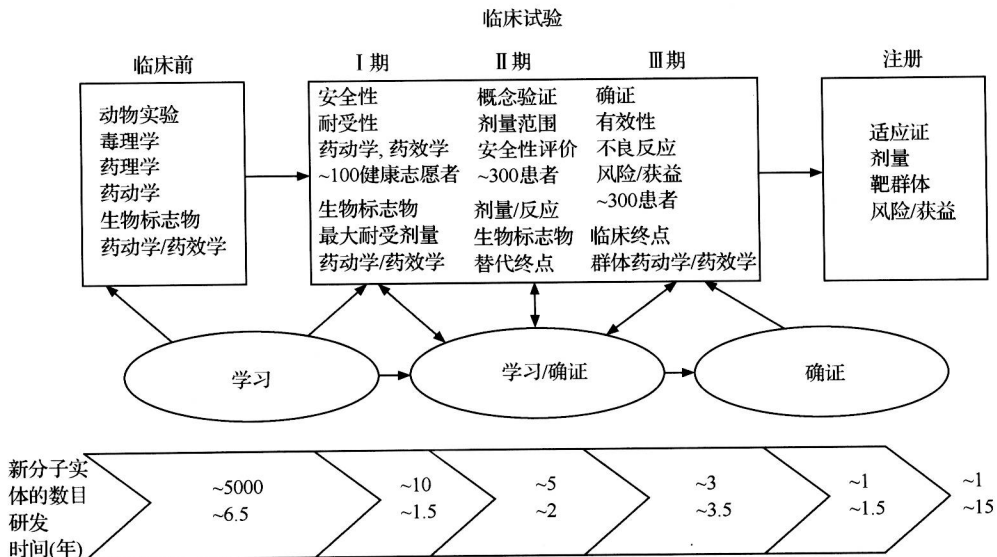


图 1.1 新药研发临床前—临床—注册的价值链。本图也标明了研发中的失败率和各期所需的时间

表 1.1 因安全原因从市场退出的部分药物名单(1971~2005)

药品名称	撤药原因	药品名称	撤药原因
阿扎立平	血栓栓塞	特罗地林	尖端扭转型室速
替妮酸	肝肾毒性	齐美利定	外周神经毒性
苯噻洛芬	肝毒性	氟司喹南	增加死亡危险
恩卡尼	死亡率	芬氟拉明	心瓣膜病
诺米芬辛	血液学效应	特非那定	心律失常
舒洛芬	肾毒性	溴芬酸	肝毒性
替马沙星	溶血尿毒症	咪拉地尔	心律失常
三唑仑	精神类反应	格拉帕沙星	心律失常
佐美酸	过敏反应	阿司咪唑	心律失常
氨基青霉素	过敏反应	曲格列酮	肝毒性
地来洛尔	肝损伤	阿洛司琼	缺血性大肠炎
芬氟酸	致癌性、皮肤效应	西立伐他汀	肌肉损害及肾衰
非普拉宗	胃肠道毒性	瑞库溴铵	呼吸窘迫
吡啶洛芬	胃肠道毒性	阿维 A 酯	出生缺陷
吡啶美辛	胃肠道毒性	美沙朵	心律失常
美替洛尔	肉芽肿葡萄膜炎	罗非昔布	心脏病发作、中风
哌克昔林	外周神经毒性、肝损伤	伐地考昔	皮肤病

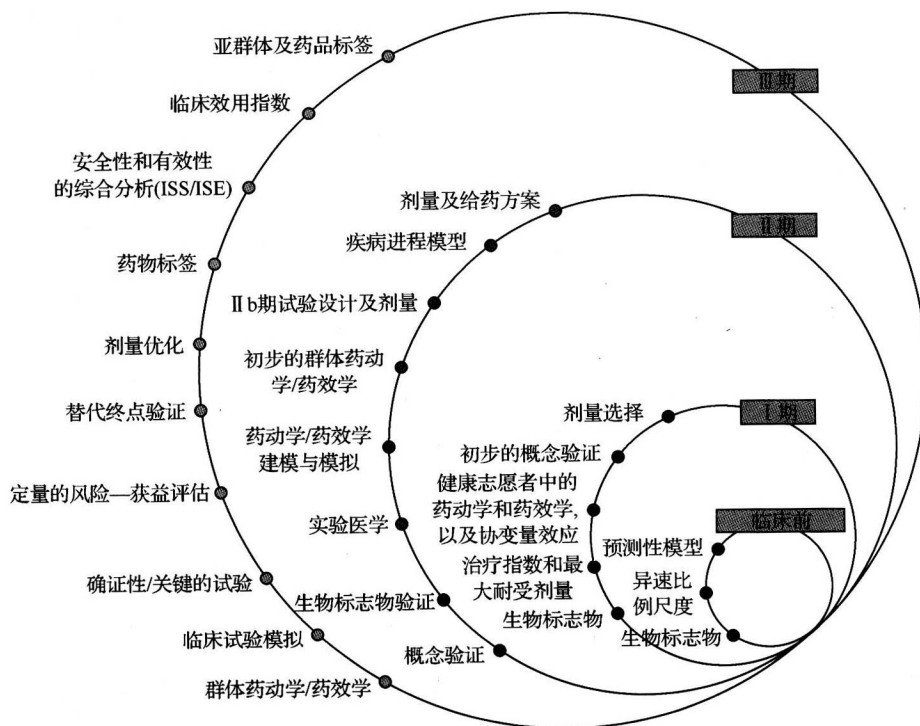


图 1.2 “基于知识的新药研发”理念的范畴(改编自宾夕法尼亚州立大学 Jeff Barrett 博士的论文)

理念的范畴,剂量优化(dose optimization)问题是其中至关重要的要素之一,也是本书所要研讨的主题。

1.2 监管环境的新面貌

管理环境已经发生了迅速的改变,随着从更广泛的患者群体中得到更多的已批复分子的安全的新信息,以及新药研发和审批中对于危险因素的长期的试验终点结果,过去近二十年中,有很多药物从市场中撤出。在革新和停滞的循环之中,出现了两种声音:一种是批评现在的药物开发速度太慢,不能及时把突破性的医学研究成果用于造福患者;另一种则批评现在的药物开发没有产生足够的有效、安全的数据,以支持新药在患者群体中更广泛地应用。

新药研发的革新的下降、新分子实体核准率的下降已成为学界和企业界热烈研讨的话题。1997年FDA现代化法案(FDA Modernization Act)提示一个单一的、充分的、控制良好的研究可作为确证性证据,足以支持药物审批,这引发了更多的争议^[9~16]。这一问题是由 Carl Peck、Donald Rubin、Lewis Sheiner 等提出的,发表在《临床药理学与治疗学》杂志上(2003年,6月,17卷)^[17]。作者认为,采用一个单一的、能提供药物有效性的确证性证据的试验,新药研发将变得更有效,而不是降低了药物有效性的标准。

美国FDA也意识到了新药研发和审批过程中明显的问题,于2004年3月发布了“新医药产品关键路径中的挑战与机遇”的白皮书^[1],呼吁重视新型的方法学和临床评价方法,以更好地评价药物的安全性和有效性,从而提高临床研发(临床研发是新药研发的所谓瓶颈阶段)的效率^[18]。该白皮书认为,研发成败的关键是在早期阶段能够预测安全性和有效性,由此优化临床评价(I期至III期),提高决策和管理的成功率。FDA希望通过应用建模和模拟、生物标志物、临床终点等方法学,让新药研发及审批之路更为通畅,并已经采取了一些措施实现这一规划。本书第9章将从监管角度说明剂量优化问题。

1.3 新药研发的新技术

1.3.1 生物标志物

在新药发现和开发项目中采用生物标志物(biomarker)技术会加深我们对治疗干预作用机理的理解^[19~40]。这些体现有效性、安全性的生物或生化的标志物有助于探讨暴露—反应关系,在药物发现阶段的临床前药理研究中就可以采用生物标志物技术。生物标志物和药代动力学(简称为药动学或PK)的异速生长比例、

毒性研究数据中的暴露限度、人体药物行为的预测等技术,都是首次人体试验(first human trial)中选择和优化剂量的有力工具。

一般情况下,生物标志物的早期确认和应用也包括疾病进程中的标志物。生物标志物的测量可加深对药理反应的理解。

一些早期临床研发阶段的研究探讨了疾病进程和安全的多种标记物的变异。生物标志物在两个转换(临床前向临床的转换;临床开发的早期和后期阶段之间的转换)中非常有价值。生物标志物在临床前向临床的转换和早期临床开发(I期)中,主要应用于剂量和给药方案的选择及初步评估。

本书第2章和第3章将分别讨论疾病进程和生物标志物的验证及确认。替代终点(surrogate endpoint)一般指那些意欲替代特定临床终点的生物标志物(请参见第6章)。临床终点(clinical point)是那些代表患者功能和生存特征的标志物^[21~40]。表1.2列举了生物标志物定义工作组(Biomarker Definition Working Group)建议的相关术语^[20]。

表 1.2 生物标志物和终点的术语

术 语	定 义
生物标志物	反映正常生物过程、发病过程的指标或特征,或治疗干预的药理学反应;可被客观地测量和评价
临床终点	反映患者的感受、功能、生存的变量或特征
替代终点	意欲替代临床终点的生物标志物;基于流行病学、治疗学、病理生理和其他科学证据,用于预测临床获益/风险

资料来源:改编自参考文献[20](生物标志物定义工作组)。

生物标志物和替代终点信息量丰富,可为药物研发增添价值,不仅可用于比较先导化合物的优劣,作为是否继续研发的决策基础,还可评估 PK/PD,并由此确认靶点、提供风险—获益的早期范围、选择和优化剂量、确认对治疗反应更佳的亚群体。此外,还有助于临床试验的设计和新化合物的审批,加速审批进程。来自传染病领域的研究表明,采用替代终点可加速审批^[26, 30, 34~36]。CD4 淋巴细胞计数被广泛认同为 AIDS 疾病进程的替代终点。齐多夫定(zidovidine)是第一个基于 17 周的生存数据在 1987 年通过审批的药物。另一方面,DDI 在 1991 年通过审批,基于 CD4 作为替代终点(如果 AZT 治疗失败);ddC 在 1992 年通过审批,是第一个在加速审批程序下的第一个分子。很多治疗 HIV 的药物已经通过审批。在这些基于加速审批的治疗 HIV 的药物中,终点是 CD4 的变化、CD4 的时间—平均变化、HIV 从基线的变化、或 HIV RNA < 400 和(或) < 50copies/mL。表 1.3 列举了一些其他疾病的生物标志物、替代终点和临床终点。关于药物基因组学在剂量优化中的作用,请参见本书第 8 章。