



# 抗肿瘤药物 I 期临床研究实践指南

Phase I Cancer Clinical Trials: A Practical Guide

原 著 Elizabeth A Eisenhauer  
Chris Twelves  
Marc Buyse

主 译 周 清 吴一龙



人民卫生出版社

# 抗腫瘤藥物：理論與研究實踐指南

Practical Concepts & Methods: Textbook of Pharmaceutical Oncology

Editor: Dr. Wolfgang G. Jänicke  
Editor: Dr. Peter G. Strohriegl  
Editor: Dr. Peter G. Strohriegl

1st Edition, 2000, 2001, 2002

Springer-Verlag Berlin Heidelberg

# 抗肿瘤药物 I 期临床研究 实践指南

Phase I Cancer Clinical Trials: A Practical Guide

原 著 Elizabeth A Eisenhauer  
Chris Twelves  
Marc Buyse

主 译 周 清 吴一龙

译校人员 (按姓氏汉语拼音为序)

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 白晓燕 | 董 嵩 | 费世江 | 江本元 | 廖日强 |
| 王 杨 | 吴一龙 | 徐崇锐 | 严红虹 | 杨 敏 |
| 张一方 | 钟文昭 | 周海榆 | 周 清 | 周志凌 |

人民卫生出版社

© Oxford University Press, 2006

“PHASE I CANCER CLINICAL TRIALS: A PRACTICAL GUIDE, FIRST EDITION” was originally published in English in 2006. This translation is published by arrangement with Oxford University Press.

### 图书在版编目(CIP)数据

抗肿瘤药物 I 期临床研究实践指南/(加)艾森豪尔(Eisenhauer, E. A.)著;周清等译. —北京:人民卫生出版社, 2011. 11

ISBN 978-7-117-14717-0

I. ①抗… II. ①艾… ②周… III. ①抗癌药-研究  
IV. ①R979. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 156165 号

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| 门户网: <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a> 出版物查询、网上书店              |
| 卫人网: <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训 |

版权所有,侵权必究!

图字:01-2010-7034

### 抗肿瘤药物 I 期临床研究实践指南

主 译:周 清 吴一龙

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线:010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷:尚艺印装有限公司

经 销:新华书店

开 本:710×1000 1/16 印张:19

字 数:345 千字

版 次:2011 年 11 月第 1 版 2011 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-14717-0/R·14718

定 价:45.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

# 中文版序言

2009年4月,头顶着“赴美留学”的光环来到了美国科罗拉多大学癌症中心,与很多出国做博士后的留学生不同,我的任务不是在实验室做基础研究,而是跟着临床医生学习“Ⅰ期临床研究”,也就是说,我的任务是系统学习如何设计、实施抗肿瘤新药研发过程中最具挑战性的一环——Ⅰ期临床研究。

在经过了短暂的语言和文化障碍的洗礼后,我逐渐进入了Ⅰ期临床研究的殿堂,老师的指导、同事的讲解把我带入殿堂中一个又一个房间,在每一个房间中,我发现很多新鲜有趣的东西:DLT、MDT、Modified Fibonacci等,然而,一直让我最为困惑的是:我始终无法看到整个大厦的全貌、无从知道各个房间是如何巧妙连接搭建成了整个大厦的,也无法判断自己在整个大厦中所处的位置。于是,我努力寻找这座大厦的整体构造图:一本系统、全面介绍Ⅰ期临床研究的学习教材。上网搜索、请教老师、他处借阅……,得到的仍然是零零散散的材料。直到有一天,美中华人抗癌协会的严立教授给我推荐了这本 *Phase I Cancer Clinical Trials: A Practical Guide*,终于让我豁然开朗!这本书由加拿大、英国和比利时的三位专门从事肿瘤Ⅰ期临床研究的专家 Elizabeth A Eisenhauer, Chris Twelves 和 Marc Buyse 合著,由牛津大学出版社于2006年出版,是第一本也是目前唯一一本关于抗肿瘤药物Ⅰ期临床研究的专著。这本书系统、完整地涵盖了Ⅰ期临床研究中各个重要环节的关键问题:如何解读临床前研究数据、设计Ⅰ期研究的基本理论,Ⅰ期研究中的伦理学问题、统计学问题、药代动力学与药效学问题;如何撰写研究方案、如何实施以及如何解读研究结果……等等。更为难得的是,这本书出版的时间正是抗肿瘤靶向治疗药物发展得如火如荼的年代,书中不但介绍了传统细胞毒性药物Ⅰ期临床研究的特点,更是用了非常多的篇幅介绍靶向治疗新药的独有特性以及这些特性给Ⅰ期临床研究的设计与实施带来的新变化,这正是我们在未来相当长一段时间内最为关注并且需要不断学习和完善的内容,也是使我萌生把这本书翻译成中文、介绍给中国肿瘤学者的初动力。希望这本书能够成为中国肿瘤学者畅游Ⅰ期临床研究殿堂的路标。

在此,衷心感谢广东省肺癌研究所吴一龙教授对翻译、出版本书全过程的支持和指导,也衷心感谢参与翻译本书的全体同事。也借此机会,衷心感谢美国科罗拉多大学癌症中心 Ross Camidge 带领的 I 期临床研究团队以及美中华人抗癌协会严立教授给予我的指导与帮助。

周 清  
2011 年 9 月

# 英文版序言

在过去的十年中,我们亲历了肿瘤分子生物学领域中知识的迅速膨胀,这些知识对于开展抗肿瘤药物的临床研究具有非常重要的影响,尤其是对于 I 期临床研究。大多数由分子生物学研究发现的治疗靶点需要持续性暴露于某药物,以获得对肿瘤生长的有效抑制。因此,我们需要对药物毒性进行连续观察,这可能改变对“剂量限制性毒性”的定义,短期给药的不良反应可能是能够接受的,但是每天连续给药后也许会出现不能耐受的毒性。除了开发新药物之外,原有药物给药方式的改变也同样有重要的临床意义。设计临床研究需要各种临床前资料, I 期临床研究会随临床前资料的不同而改变, I 期临床研究结果也会相应随着研究设计的不同而改变。关于药物有效性的替代指标的争论仍在持续。可以预见,在未来的几年中, I 期临床研究的重要性将继续上升,而 II 期临床研究的重要性将下降。

因此,我们迫切需要对设计、撰写、实施 I 期临床研究的系统指南,而目前尚无这样的指南。本书《抗肿瘤药物 I 期临床研究实践指南》正是提供了这样的内容,本书系统、完整地涵盖了 I 期临床研究中各个重要环节的关键问题,明确这些问题对于临床研究者来说是至关重要的。本书对于有志参与肿瘤 I 期临床研究实践的临床工作者是不可或缺的工具。

Jaap Verweij, MD, PhD

Medical oncologist

Erasmus University Medical Center Rotterdam

The Netherlands

# 缩 写 词

| 缩写    | 全称(英文)                                         | 中文            |
|-------|------------------------------------------------|---------------|
| ALT   | Alanine aminotransferase                       | 丙氨酸氨基转移酶      |
| AST   | Aspartate aminotransferase                     | 天冬氨酸氨基转移酶     |
| AUC   | Area under the curve                           | 曲线下面积         |
| BA    | Biological activity                            | 生物学活性         |
| BSA   | Body surface area                              | 体表面积          |
| CRF   | Case report form                               | 病例报告表         |
| CRM   | Continual reassessment method                  | 连续重新评估方法      |
| CT    | Computerized tomography                        | 计算机断层扫描       |
| CTC   | Common toxicity criteria                       | 常见毒性评价标准      |
| CTCAE | Common terminology criteria for adverse events | 常见不良事件术语标准    |
| DCE   | Dynamic contrast enhanced                      | 动态对比增强        |
| DLT   | Dose-limiting toxicity                         | 剂量限制性毒性       |
| EGFR  | Epidermal growth factor receptor               | 表皮生长因子受体      |
| FDA   | Food and drug administration (US)              | 美国食品药品监督管理局   |
| FDG   | Fluorodeoxyglucose                             | 氟脱氧葡萄糖        |
| GCP   | Good clinical practice                         | 药物临床试验质量管理规范  |
| GFR   | Glomerular filtration rate                     | 肾小球滤过率        |
| GLP   | Good laboratory practice                       | 药物非临床研究质量管理规范 |
| GMP   | Good manufacture practice                      | 药品生产质量管理规范    |
| ICH   | International conference on harmonization      | 国际协调会议        |

续表

| 缩写                 | 全称(英文)                                                         | 中文                    |
|--------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|
| IC <sub>50</sub>   | Concentration needed to inhibit 50% activity                   | 抑制 50%活性时的浓度          |
| IEC                | Institutional ethics committee or Independent ethics committee | 机构伦理委员会或独立伦理委员会       |
| IND                | Investigational new drug application                           | 研究新药申报                |
| LD <sub>10</sub>   | Lethal dose in 10% of animals                                  | 动物 10%致死剂量            |
| MAD                | Maximum administered dose                                      | 最大给药剂量                |
| MBAD               | Minimum biologically active dose                               | 最小生物活性剂量              |
| MELD <sub>10</sub> | Mouse equivalent LD <sub>10</sub>                              | 小鼠等效 10%致死剂量          |
| MTD                | Maximum tolerated dose (or maximum tolerable dose)             | 最大耐受剂量                |
| MRI                | Magnetic resonance imaging                                     | 磁共振成像                 |
| NCI                | National cancer institute                                      | 国立癌症研究院               |
| NOAEL              | No observed adverse effect level                               | 无不良反应剂量水平             |
| OBAD               | Optimum biological active dose                                 | 最佳生物活性剂量              |
| PBMC               | Peripheral blood mononuclear cell                              | 外周血单核细胞               |
| PET                | Positron emission tomography                                   | 正电子发射断层扫描             |
| PIS                | Patient information sheet                                      | 患者信息表                 |
| PK                 | Pharmacokinetic                                                | 药物代谢动力学(简称:药代动力学或药动学) |
| PD                 | Pharmacodynamic                                                | 药物效应动力学(简称:药效学)       |
| RECIST             | Response evaluation criteria in solid tumor                    | 实体瘤疗效评价标准             |
| RD                 | Recommended (phase II) dose                                    | (II 期研究)推荐剂量          |
| SAE                | Serious adverse event                                          | 严重不良事件                |
| SUADR              | Serious unexpected adverse drug reaction                       | 非预期严重药物不良反应           |
| SOP                | Standard operating procedure                                   | 标准操作规程                |
| VEGF               | Vascular endothelial growth factor (receptor)                  | 血管内皮生长因子              |
| WHO                | World health organization                                      | 世界卫生组织                |

# 目 录

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| <b>第一章 介绍</b> .....                   | 1  |
| 1.1 抗肿瘤药物的开发 .....                    | 1  |
| 1.2 I 期临床研究的特殊作用——确定剂量和给药方案 .....     | 3  |
| 1.3 肿瘤治疗与其他治疗领域的区别 .....              | 5  |
| 1.4 本书内容概览 .....                      | 5  |
| 参考文献.....                             | 6  |
| <br>                                  |    |
| <b>第二章 临床前研究数据及要求</b> .....           | 8  |
| 2.1 简介 .....                          | 8  |
| 2.2 概述 .....                          | 8  |
| 2.3 药物的靶点和化学机制 .....                  | 9  |
| 2.4 临床前疗效数据(非临床药理学).....              | 10 |
| 2.5 临床前毒理学研究.....                     | 22 |
| 2.6 动物药代动力学研究.....                    | 26 |
| 2.7 关联性分析:临床前检测方法的开发用于临床研究 .....      | 27 |
| 2.8 药物化学特性、成分和生产质量 .....              | 27 |
| 2.9 研究者手册.....                        | 28 |
| 2.10 总结 .....                         | 29 |
| 参考文献 .....                            | 32 |
| <br>                                  |    |
| <b>第三章 设计 I 期研究的基本理论:首次人体试验</b> ..... | 34 |
| 3.1 目的.....                           | 34 |
| 3.2 患者人群.....                         | 35 |
| 3.3 终点目标:药物的药效 .....                  | 39 |
| 3.4 试验设计.....                         | 59 |

3.5 总结..... 63

参考文献 ..... 64

  

**第四章 I 期临床研究中的伦理学问题 ..... 69**

4.1 简介..... 69

4.2 抗肿瘤药物 I 期临床研究中普遍的伦理学问题..... 69

4.3 排除标准中的伦理思考..... 72

4.4 获得肿瘤组织和侵入性操作的知情同意..... 73

4.5 伦理审查和知情同意程序..... 75

4.6 总结..... 76

参考文献 ..... 77

  

**第五章 特殊人群和交互作用研究 ..... 80**

5.1 器官功能障碍研究..... 81

5.2 高龄和早期临床试验..... 90

5.3 交互作用研究,包括联合试验(Combination Trials) ..... 97

参考文献..... 110

  

**第六章 肿瘤 I 期临床研究的统计设计..... 116**

6.1 设计的基本要求 ..... 116

6.2 剂量的选择:改良后斐波纳契(modified Fibonacci)数列 ..... 117

6.3 剂量反应关系 ..... 119

6.4 经典设计模式 ..... 120

6.5 经典设计模式的改进 ..... 122

6.6 操作特征 ..... 123

6.7 连续重新评估方法 ..... 126

6.8 连续重新评估方法的改进 ..... 128

6.9 其他基于统计学的设计 ..... 130

6.10 根据生物指标设计的剂量递增方案..... 131

6.11 随机和分层..... 133

6.12 I 期和 II 期临床试验..... 133

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| 参考文献                       | 137        |
| <b>第七章 如何撰写研究方案</b>        | <b>139</b> |
| 7.1 前言                     | 139        |
| 7.2 研究方案概述                 | 140        |
| 7.3 研究背景                   | 141        |
| 7.4 研究目的                   | 144        |
| 7.5 研究对象                   | 144        |
| 7.6 研究设计                   | 146        |
| 7.7 治疗方案                   | 148        |
| 7.8 试验流程                   | 150        |
| 7.9 研究终点                   | 151        |
| 7.10 统计学注意事项:研究设计与数据分析     | 154        |
| 7.11 药代动力学                 | 154        |
| 7.12 相关性研究或转化性研究           | 155        |
| 7.13 严重的不良事件               | 156        |
| 7.14 数据收集                  | 157        |
| 7.15 试验管理问题                | 157        |
| 7.16 知情同意书                 | 158        |
| 7.17 附录                    | 161        |
| 附录:虚拟药物 LTK007 的临床研究方案(部分) | 161        |
| 参考文献                       | 164        |
| <b>第八章 准备工作</b>            | <b>165</b> |
| 8.1 工作介绍                   | 165        |
| 8.2 监管机构登记注册               | 165        |
| 8.3 试验合同                   | 171        |
| 8.4 方案审批                   | 174        |
| 8.5 试验注册                   | 175        |
| 8.6 试验启动                   | 176        |
| 8.7 总结                     | 178        |

参考文献..... 179

**第九章 药物代谢动力学与药物效应动力学的实际应用..... 180**

9.1 绪论 ..... 180

9.2 药物代谢动力学 ..... 182

9.3 药物效应动力学 ..... 191

9.4 药物代谢动力学与药物效应动力学的关系 ..... 200

9.5 总结 ..... 205

参考文献..... 205

**第十章 实施研究..... 209**

10.1 研究者和研究机构的责任..... 209

10.2 如何为 I 期试验招募受试者..... 210

10.3 向受试者说明有关试验的详细情况..... 210

10.4 数据收集和校对..... 212

10.5 起始和终止药物剂量..... 214

10.6 意料中和意料外事件..... 216

10.7 小组会议和交流..... 219

参考文献..... 220

**第十一章 研究结果的报告与解读..... 221**

11.1 背景..... 221

11.2 I 期试验报告内容..... 221

11.3 首次人体 I 期试验之后:药物发展决策 ..... 233

参考文献..... 234

**附录 I :网络资源 ..... 235**

**附录 II :辅助阅读材料 ..... 240**

**附录 III :研究设计工具 ..... 245**

附件 III a: I 期试验方案模板..... 246

附录 III b:首次人体 I 期临床试验知情同意书范例 ..... 261

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| 附录Ⅲ c:首次人体Ⅰ期临床试验获取组织标本同意书范例.....  | 269 |
| 附录Ⅲ d:首次人体抗肿瘤药物Ⅰ期临床试验启动清单范本 ..... | 273 |
| 附录Ⅲ e:研究药物计数表.....                | 277 |
| 附录Ⅲ f:标准操作规程(SOPs)索引 .....        | 278 |
| 附录Ⅲ g:Ⅰ期研究预算示例 .....              | 280 |
| 附录Ⅲ h:病例报告表格式内容:基线和研究进程中的表 .....  | 282 |
| 附录Ⅳ:课程目录 .....                    | 285 |

# 第一章

## 介 绍

原著 Elizabeth A. Eisenhauer

1.1 抗肿瘤药物的开发 ..... 1

1.2 I 期临床研究的特殊作用——确定剂量和给药方案 ..... 3

1.3 肿瘤治疗与其他治疗领域的区别 ..... 5

1.4 本书内容概览 ..... 5

参考文献..... 6

### 1.1 抗肿瘤药物的开发

抗肿瘤新药的开发是个系统有序的过程,从作用机制、毒理学数据以及药物疗效的临床前证据开始,一个新药典型的开发流程,会经过三个步骤或阶段,且每个阶段都有其目标。首先是确立推荐剂量和给药方案;其次是寻找该药在某些特定肿瘤类型或亚型中有活性的初步证据;最后是确定该新药单用或联合用药是否对肿瘤患者的生存或其他疗效指标有所改善。研究的所有阶段也完成了药物安全性评估数据和其他方面的数据。表 1-1 概述了抗肿瘤药物开发的这些步骤,并重点介绍了每个阶段的试验设计、试验终点和主要问题等。

#### 1.1.1 细胞毒性化疗药物的开发

追溯临床研究药物的发展历史,细胞毒性化疗药物的研发兴起于 20 世纪 60 年代。正如 Chabner 和 Roberts 撰写的历史回顾中所总结的<sup>[1]</sup>,早期 Schabel 和 Skipper 对药物剂量与细胞杀伤关系的研究,奠定了临床研究中最大耐受剂量策略的基础,也是八九十年代大量临床试验中大剂量化疗联合干细胞治疗的基石<sup>[2,3]</sup>。因此,I 期临床研究通过剂量递增方式以确定抗肿瘤药物的最大耐受剂量(maximum tolerated dose,MTD)成为了标准方法<sup>[4,5]</sup>,这种设计不仅是基于药物的临床前数据,也是基于剂量限制性毒性(如骨髓抑制)通常会产生一定的生物学效应,药物的生物学效应正是研究者期待抗肿瘤新药能对肿瘤产生的作用。

I 期临床试验完成后,II 期试验用可反映肿瘤缩小的客观指标作为主要

表 1-1 肿瘤临床研究的目标、设计和终点指标

| 分期  | 目标                                | 问题                                                                           | 设计                                                                  | 评估指标<br>(主要终点)            | 非细胞毒性<br>药物的问题                                                                                                                             |
|-----|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | 确定推荐剂量以进<br>一步评估                  | 最大给药剂<br>量是多<br>少?<br>药代动力学<br>效应如<br>何?                                     | 非随机剂<br>量递增                                                         | 采用统一<br>标准评<br>估的毒<br>副作用 | 应用能产生毒副作<br>用的剂量是否需要<br>或合适?<br>评估靶点效应的直<br>接指标能否用于<br>确定药物剂量?                                                                             |
| II  | 确定是否有足够<br>的生物学效应<br>以继续该药的<br>开发 | 该药在指<br>定人群<br>中的有<br>效率是<br>多少?<br>有效率是<br>否超过<br>了事先<br>设定的<br>最低值?        | 非随机<br>(有些II<br>期也可<br>以是随<br>机的)<br>多阶段人<br>组以允<br>许早期<br>停止试<br>验 | 客观反应                      | 需要II期临床试验<br>吗?<br>如果肿瘤缩小不是<br>预期的终点,那<br>么对于非随机疗<br>效筛查试验,什<br>么终点指标是合<br>适的?<br>受试对象仅限于表<br>达该靶点的人群<br>吗?<br>怎么定义和识别可<br>预测疗效的生物<br>标志物? |
| III | 确定新药对比标<br>准治疗的相对<br>疗效           | 含新药的治<br>疗方案是<br>否在生存<br>和无复发<br>生存上有<br>获益?<br>新方案在生<br>活质量上<br>是否有优<br>越性? | 随机<br>确定提前<br>终止研<br>究的标<br>准                                       | 生存<br>无复发生存<br>生活质量       | 受试群体是否应该<br>集中于表达相关<br>的生物标志物或<br>靶点的人群?<br>怎么联合或序贯其<br>他药物?<br>无效时是否需要及<br>时停止试验?                                                         |

终点,筛选出具有抗肿瘤活性的新药以利于进一步的研究<sup>[6,7]</sup>。

最后,III期试验通过随机设计,选择有临床意义的无复发生存期或总生存

期作为终点指标,进行新药单药或含新药联合方案与标准治疗的对照研究,从而实现对新药疗效的准确评估。

### 1.1.2 非细胞毒性药物的开发

抗肿瘤药物经过了数十年的发展后,尽管仍有许多通过经验或其他途径筛选出的新型细胞毒性药物相继进入临床试验,但是,抗肿瘤新药研发的总体思路已发生改变,越来越多的靶向治疗药物进入临床研究。这类药物通过合理的设计和选择,作用于细胞内外特异性的靶点,干预细胞的恶变进程。在分子靶向药物的新时代,采用与细胞毒性药物相同的临床开发模式和试验终点是否合适尚有疑问。针对细胞内外信号通路变异的靶向药物,由于缺乏传统的细胞毒性,可能并不会导致肿瘤显著缩小,也可能仅对具有特定分子特征的亚组人群有效。虽然Ⅲ期临床所采用的临床终点指标被公认为新药开发过程中最终也是最重要的指标,但是如何对此类药物的早期临床疗效进行合理评估是一个需要被特别关注的问题。表 1.1 最后一列也特别对靶向治疗药物提出了相关问题。

## 1.2 I 期临床研究的特殊作用——确定剂量和给药方案

尽管关于不同抗肿瘤药物的临床研究终点指标和研究设计尚有争议,I 期临床研究始终是抗肿瘤药物开发过程中关键性的第一步<sup>[8]</sup>。I 期临床研究是小样本、非随机的剂量递增研究,能为后期研究方案中的新药确定推荐剂量,也能提供该药的安全性和药代动力学早期观察结果以及抗肿瘤活性的初步证据。推荐剂量也正是基于毒性反应、药代动力学结果或其他指标而确定的。本书将会阐述这些内容。对于 I 期临床研究的初始剂量和试验设计,要参考大量的临床前信息。而且,为了确保 I 期临床研究的安全性、伦理性、研究实施的高效性和剂量递增方法的科学性等问题,相关的统计学研究和其他研究也在进行中。

因为一个药物后期的研发过程很大程度上依赖于 I 期研究中的药物推荐剂量和给药方案,所以确保 I 期研究的设计、执行和分析的严谨性、科学性尤为关键。仓促结束 I 期研究,纳入与后期研究中迥异的患者,或 I 期研究结束时做出不正确的选择(比如仅因为给药方便而选择某方案),这些都将会延长后期药物开发的时间,也将影响该药的未來研发。

吉西他滨(gemcitabine)和马立马司他(marimastat)的研究就是这样的例子,虽然采取了截然不同的研究方式。

在吉西他滨 I 期研究初期,研究者意识到:给药方案对于药物剂量和毒副作用大小有重要的影响:每天给药、连续 5 天的方案出现了严重的感冒样反