

临床适应性设计及在新药研发中的应用

王维亭, 郝春华, 汤立达

(天津药物研究院 药代与药效动力学重点实验室, 天津 300193)

摘要: 随着新药临床研究的投入不断增加, 传统的平行随机对照研究设计不仅越来越成为新药申办者的障碍, 同时也使临床研究者、受试者受到更严格的伦理与更大风险的束缚。临床适应性设计是指在临床试验开始后, 根据试验中已经积累的信息, 动态修改试验规则和(或)统计规则的某些方面, 以保证试验的顺利进行, 而不破坏试验的有效性、科学性和完整性的一种试验设计。适应性设计与传统设计比较具有设计灵活、节约成本、缩短研发时间、加快新药上市、符合伦理的优点。综述临床适应性设计产生的背景、主要内容、类型, 以及在新药研究中的应用与实施等。

关键词: 新药研发; 临床研究; 实验设计; 适应性设计

中图分类号: R969.4

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)05-0000-07

Adaptive design and its application to Clinical New Drug Test

WANG Wei-ting, HAO Chun-hua, TANG Li-da

(State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: With the increase of investment and cost in clinical research and development, the traditional designs of randomized control trials become the obstacles for candidates, because of ethical problems, escalating costs and greater risks. Clinical adaptive design is referred to a modification or a change made to the trial and/or statistical procedure during a clinical trial based on the accumulated data, without undermining the validity and integrity of the trial. Compared with the traditional design, adaptive design method is to give the investigator more flexibility for identifying the best clinical benefits of the test treatment, and to make the trial faster, cheaper, and more ethical and efficient. This article reviews the background, types, strategies, and implementation of adaptive design in clinical trials.

Key words: new drug research and development; clinical research; trial design; adaptive design

近几十年来, 与带给制药企业的利润相比, 药品研发的投入与花费增长更为显著, 原因包括多个方面, 一是证实药物临床有效性的困难在增加; 二是基因组学及其他新技术尚未发挥其最大潜力; 三是企业与商业兼并减少了候选药物数量; 四是对于慢性疾病, 其作用靶点单一, 增加了研究的困难; 五是研发失败率未降低; 六是花费与研发的复杂程度增加, 降低了企业将候选药物进入临床研究的能力与意愿^[1]。鉴于这些原因, 降低研发风险与成本、缩短研发周期、加快新药上市, 尤其对于临床研究, 这种需求对于投资者而言变得更加强烈, 传统的临床试验模式越来越不能满足新药研发的需要。为此,

FDA 也实行了关键性通道行动计划 (Critical Path Initiative), 旨在帮助申办者解决新医疗突破技术与产品研发过程中遇到的难题, 并于 2006 年发布了关键性通道机遇目录 (Critical Path Opportunities List), 鼓励利用以前经验与试验中累积的信息, 采用区别于传统临床设计的创新性试验设计 (即适应性设计) 进行新药研究, 这对于花费高昂、历时较长的临床试验研究而言, 优势会更加突出。综述临床适应性设计产生的背景、类型, 以及在新药研究中的应用与实施。

1 临床适应性设计的产生背景及内容

1.1 临床适应性设计产生的背景

目前的药物临床试验多采用平行对照设计，在研究中把各种临床研究试验规则以同等机会分配给受试者来观察受试药物的临床效果。这种方法操作简单、便于控制、统计效率较高，但是药物的研发成本较大、研发速度较低，同时会增大受试者暴露于危险因素的几率，尤其是在治疗癌症、艾滋病等药物的临床试验中，由于传统设计方法不能将受试者尽可能多地分配到疗效好的处理组，因而会受到伦理道德的约束。比如艾滋病临床试验组（AIDS Clinical Trial Group, ACTG）1991~1993 年间完成的评价齐多夫定减少艾滋病母婴垂直传播的平行对照试验，安慰剂组有 3 倍于治疗组的婴儿因从母亲感染了艾滋病毒而等待死亡的结局。如果母亲被分配到治疗组，他们的生命也许能够得到挽救。该研究曾一度成为人们争论药物临床试验伦理道德问题的焦点。因此，在药物临床试验设计中，人们希望尽量缩短药物的研发时间，同时将受试者尽可能分配在显效组，尽可能使受试者获益^[2]。

2010 年 3 月 17 日，由 NIH、FDA，以及制药企业、大学研究机构共同资助组成的生物标记物协会发起了“基于显像与分子分析技术来预测你的治疗反应系列研究”（investigation of serial studies to predict your therapeutic response with imaging and

molecular analysis 2, I-SPY 2），该研究有美国 20 个癌症研究中心参与，同时对 3 家制药公司的 5 个候选靶向药物进行乳腺癌的疗效筛选（见表 1），以确定哪一个药物更有效^[3-4]。该研究的临床方案与通常研究方案不同，一是其研究终点为 MRI 显像与肿瘤标记物反应，而不是传统的生存期；二是同时检验多个新药，而不是传统的一种新药；三是对早期患者进行研究，短时间就可以看到结果，因为 MRI 显像与肿瘤标记物反应在给药后不久就可以进行检查，判断结果。不同厂家的多个药物同时进行研究，一方面临床资料与结果信息互通，生物标记物共享，不仅加快研究效率，节约了时间，加快了新药研发与审批的进度，另一方面也节约了大量的物力和财力。可见，非常规的临床研究方案、方法，对于某些疾病尤其严重危害人类健康的艾滋病、癌症等疾病的新药研究至关重要，有望成为全球范围内临床研究的发展趋势。

在药物临床研究的过程中，根据累积数据对试验设计中的参数作出适当修改，灵活地设计试验，以达到预期的检验效能、提高研究效率、节约时间、加快审批进程，以及基于伦理减少无效受试者数量以保护受试者的目的，这种灵活设计的需求便是临床试验适应性设计（adaptive designs）产生的背景。

表 1 I-SPY 2 临床研究的候选药物

候选药物	制药企业	靶点及作用机制
ABT-888 (veliparib)	雅培制药有限公司	多腺苷二磷酸多聚酶 (PARA) 抑制剂
AMG 655 (conatumumab)	安进公司	与肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TRAIL) 受体 2 结合
AMG 386	安进公司	抑制促血管再生因子血管生成素-1 与血管生成素-2
CP-751871 (figitumumab)	辉瑞制药有限公司	胰岛素样生长因子受体 (IGFR) 抑制剂
HKI-272 (neratinib)	辉瑞制药有限公司	抑制表皮生长因子受体家族 HER2 激酶

1.2 临床适应性设计的内容

在临床试验过程中，根据中期资料对临床研究规则[包括试验规则和（或）统计规则]进行修订（试验规则包括入选与排除标准、给药剂量、治疗时间、观察终点、试验室检查规程、诊断标准、评价标准、临床反应评定，统计规则包括随机化、研究设计、研究假设、标本量、资料监控、中期分析、统计分析计划、统计分析方法等），不仅可以更快地确定临床效益的结果，也能增加临床研究的成功率。因此，适应性设计是指在临床试验开始后，根据试验中已经积累的信息，动态修改试验规则和（或）统计规

则的某些方面，以保证试验的进行，而不破坏试验的有效性、科学性和完整性的一种试验设计^[5-6]。

2 适应性设计的类型

临床适应性设计的类型主要包括 10 种，即适应性随机化、成组序贯设计、样本量重估、舍弃劣效处理组、适应性剂量发现、生物标记物适应性设计、适应性治疗转换、假设的适应性设计、II-III 期临床的无缝衔接、多重适应性设计^[7]。

2.1 适应性随机化

所谓随机化是指试验设计中，将处理以一定的

概率（机会）分配给观察单位，它是控制偏倚的基本手段之一，是得到正确统计推断的基础。常用的随机化方法大体可分为 4 种类型，即完全随机化、限制性随机化、协变量-适应性随机化、反应变量-适应性随机化。完全随机化是直接对试验单位进行随机化分组，分组后各组试验单位的个数可以相同也可以不同；限制性随机化是指保证两组例数相等的一些随机化方法，如常用的区组随机化、分段随机化、截尾二项式设计及随机分配原则等；协变量-适应性随机化是为了保证某些重要的预后因素在处理组间分配均衡的动态随机化方法；反应变量-适应性随机化是指后一个（阶段）患者的分配依据前一个（阶段）患者的处理结果，是适应性设计特有的随机化方式，也属于动态随机化方法的范畴，该设计分配方案，是基于各处理组不均衡的分配策略对随机化表格进行修改，可使新加入的病例更多地随机分配到优效治疗组。当某治疗组的疗效水平明显高于对照组时，希望通过提高病例分配到该治疗组的分配概率来达到这个目标，这就是基于疗效的适应性应答的随机化原则，又被称为随机化乘胜追击或效用偏移模型^[8]。

反应变量-适应性随机化方法大体可分为两类，一类是基于一个最优分配目标而进行，称为参数法；另一类为设计驱动型，主要是基于一些既定的原则而不依赖于参数与模型，故称为非参数法。参数法在实际应用中需要对参数作估计后方可应用。常用的最优分配目标包括期望处理失败个数、分配到劣效或显效处理组的个数、总的样本量等，研究者可根据具体情况选择一个所关注的最优分配目标，再计算相应的最优分配比例及选择随机化分配方案。常用的最优分配比例的计算方法有：Neyman 分配法、Rosenberger 分配法、Biswas 与 Mandal 分配法、序贯最大似然法（sequential maximum likelihood procedure）以及双重适应性偏币设计（doubly-adaptive biased coin design）等^[9-12]。适应性随机化不适合大样本试验或治疗时间相对较长的试验，因为该随机化要依赖于患者的临床反应，在大样本试验或治疗时间相对较长的试验中，会花费更长的时间才能观察到患者的临床反应。

2.2 成组序贯设计

传统的随机对照临床试验设计要求试验开始前确定样本量，当所有的受试者均完成入组及试验完成后才能进行数据的统计分析。20 世纪 70 年代，

研究者开始考虑对于引起死亡或严重危害人类健康疾病的临床试验中，当中期分析结果显示治疗有效或无效时，把临床试验继续进行至设计终点是否违背伦理的问题。很多学者为此提出了基于中期分析的、具有不同试验中止法则的成组序贯方法，使得临床试验过程变得相对灵活，效率得到显著提高，同时随着成组序贯方法在临床试验设计中的广泛运用，成组序贯方法的理论日趋完善和成熟，成为一种可靠的、经典的临床试验设计方法。

传统的标准序贯方法是要求将受试者配对后随机分配到两个处理组（或同一受试者先后接受两种处理）每得到一对试验结果就进行一次统计分析，直到以一定的显著性水平得出拒绝或接受零假设的结论，即可提前终止试验。这是一种样本量不固定的试验方法，和通常的样本量预先固定的试验方法相比较，其优点是当两种处理间确实存在差异时常可较早地得出结论，从而减少样本量，缩短试验周期，同时使劣效组受试者尽早地退出，符合伦理学的要求。当得到试验结果的时间较长时，这种序贯方法就不适用，而成组序贯试验方法可用于时间较长或分几个时段来分析试验结果的情况，它不要求受试者必须配对，因此成组序贯试验方法既保留了传统序贯方法的优点又避免其局限性，且正好与期中分析相配合，在临床试验中应用较广^[13-14]。

由于成组序贯设计没有预定受试样本量及给药周期，获得统计学意义的结论时可立即终止试验，在节省时间、物力的同时，可初步判断新药的疗效、了解新药优缺点、可能存在的不良反应等，为下一步的试验方案提供改良信息，如调整治疗适应证、改变敏感终点，以及不良事件的详细评价等^[15]。

2.3 样本量重估

样本量重估指的是根据中期资料对样本量大小进行调整。临床试验的样本量大小通常取决于 I 类错误概率 α 、II 类错误概率 β 、临床有意义的处理差别以及主要评价指标的变异程度等因素。在试验设计的初始阶段，除 α 、 β 可以指定以外，处理差别以及变异程度一般是未知的。对于它们的估计往往基于以往的文献或一个小型的预试验，而这种估算结果往往会与实际情况存在较大的偏差，从而导致在试验设计阶段样本量估算不准确。样本量估计过高将会导致研究成本与暴露于危险处理组的受试者数量增加，同时试验周期会延长；样本量估计过低又会达不到预期的检验效能，会得到假阴性结果

而导致整个试验失败。因此,在试验过程中的各个阶段(中期分析点),根据试验之初的方差、处理效应、入选模式以及受试者的依从性等方面,更新初始的参数估计,对样本量进行再估计对提高试验的检验效能,使研究目标得以实现是非常必要的^[16]。

2.4 舍弃劣效处理组

当治疗的某一组无明显效果时(劣效组),基于研究成本、研究效率,以及保护受试者的目的,该组要终止试验。舍弃劣效处理组分两个阶段,在第一阶段时设置多个治疗组与对照组,根据经验舍弃劣效治疗组,显效治疗组与对照组则继续进行第二阶段的试验,根据两阶段的结果比较治疗组与对照组的差异。该设计同时可允许增加额外的治疗组,在Ⅱ期临床研究中用途较大,尤其当剂量水平不确定时^[17-18]。

2.5 适应性剂量发现

适应性剂量发现在早期临床阶段可确定最大耐受量(MTD)和(或)最小有效量(MED)。临床第Ⅰ阶段,研究药物的安全性,其中一个主要目标就是要确定药物的最大耐受剂量。到目前为止,已提出几种确定 MTD 的临床设计方案。最早是由 Storer 提出的 Up-and-Down 设计方案,然而上述设计方案存在弊端较多,一方面观察时间相对较长,另一方面毒性估计的准确程度较差。但由于缺乏一个行之有效的备选方法,上述设计方案被许多第Ⅰ阶段临床研究持续使用。1990 年, O'Quigley 等首次提出了一种连续重新评价方法(Continual Reassessment Method, CRM),这是一种用于估计 MTD 的贝叶斯临床设计方案,原理是利用已经观察到的所有患者的毒性反应信息,借助贝叶斯公式来确定下一组患者的剂量分配情况,它允许剂量水平可以上升,也可以下降。与传统的 Up-and-Down 设计方案相比,CRM 方法充分利用了已参加试验的患者反应的全部信息,在效能上占有绝对的优势。剂量-反应研究是要确定随着新药暴露水平的改变其效力发生变化的情况,主要目标就是要识别 MED。所谓 MED 是指使用药物的剂量能够开始出现药效,这种剂量一般比较小,仅仅开始起治疗作用,而未能达到充分(最大)的治疗效果。关于 MED 的识别已有很多检验方法,其中 Hsu 和 Berger (1999 年)基于单因子模型,在方差都相等这一假设下提出了一种识别 MED 的逐步置信区间方法。然而,方差齐性假设条件通常是令人怀疑的甚至是

不合理的,这是因为关于方差获得的信息较少^[19-21]。

2.6 生物标记物适应性设计

生物标记物是近年来随着免疫学和分子生物学技术的发展而提出的一类与细胞生长、增殖有关的标志物。生物标记物可用于:1)选择更合适的患者群体,2)鉴别疾病的自然进程,3)疾病的早期检测,4)有助于个体化用药,5)疾病的治疗效果判断,6)药物的作用机制研究。生物标记物适应性设计允许基于生物标记物应答进行适应性修改,这样可选择更敏感的标记物作为研究终点,对于药物作用、治疗效果的判断更准确。其中,预后性标记物可提示临床后果,无论治疗与否可显示疾病自然进程;预知性生物标记物可提示临床终点的治疗效果。该设计包括生物标记物的确认、标准化、优化筛选、模型选择与应用等过程与内容^[22]。

2.7 适应性治疗转换

当起始安排的患者治疗无效或安全性有问题时,基于伦理原因,允许研究者改变患者的治疗措施,比如更改为显效组,或者阳性对照组^[23]。在肿瘤临床试验研究中,当采用该设计时,患者的生存率估计会变得较困难。

2.8 假设的适应性设计

如果中期分析结果提示作用效能或疗效出现的时间与研究预想的不同,或者在试验开始后,管理局更改、确认了新的试验终点,那么该设计允许基于中期资料对假设目的进行修订,比如优势假设向非劣效假设转换、主要研究终点向次要研究终点转换等。该设计常在数据锁定和(或)揭盲前进行。

2.9 Ⅱ-Ⅲ期临床的无缝衔接

无缝衔接设计是一种连续不断的由一种试验进入另一种试验的设计,中间不更换研究人员和患者。将Ⅱ-Ⅲ期临床试验合并是减少申办人临床试验费用的一种临床设计,分为认知阶段(learning stage, phase IIb)与确证阶段(confirmatory stage, phase III)。认知阶段有效性的数据是否能被确证性阶段所采纳,主要看两个方面:其一,认知阶段有效性的数据是否是合理的临床给药方式实现的;其二,确证阶段的方法是否基于认知阶段,同时本身的说服力是否充分。

将Ⅱ-Ⅲ期临床试验合并,仅仅是将Ⅱ期临床试验看成Ⅲ期临床试验的一个导入部分,而不是将割裂的部分合并在一起。例如,假定Ⅱ期临床试验方

案中, 每 3 天给药 1 次的 3 个剂量组, 通过生物标记物的评价, 3 个月时有良好预期, 那么继续完成某一个剂量组或这 3 个剂量组疗程 1 年的临床试验, 以终点事件 (或公认的替代终点) 为判断标准, 并将该部分纳入到一致的 III 期临床试验之中, 在操作上是合理、可行的^[24]。

2.10 多重适应性设计

上述 2 种以上类型的适应性设计合并, 称为多重适应性设计。

3 临床适应性设计的优缺点与应用

3.1 临床适应性设计的优缺点

适应性设计与传统设计比较具有设计灵活、节约成本、缩短研发时间、加快医药产品上市等优点。适应性设计在临床方案实施中最大的优势是节省临床试验的时间, 它可以帮助申办人尽早在中期分析时终止因安全性、有效性或合理性不足的试验, 不仅可帮助降低不必要的风险, 对于那些疗程尚不能确定的临床试验, 适应性设计可能的帮助就更大, 带给患者和申办人更多的利益。

适应性设计依赖于临床试验中已有的资料, 会引入操作误差, 如选择偏倚、评价方法偏倚、治疗修订偏倚、治疗效应相应的可信区间不正确、资料收集偏倚、患者纳入标准与分组变化、假设与统计矛盾等。

3.2 临床适应性设计的应用^[7]

新药的临床研究是一个漫长、花费昂贵的过程, 包括 I ~ IV 期临床试验, 对于有生命危险或罕见疾病, 这个研究过程很难被接受, 而采用适应性设计不仅缩短研究进程, 提高研究速度, 也能在有限的受试者身上体现出更高的效能。如治疗多发性骨髓瘤药物的临床研究, 传统方法是进行 I 期临床确定 MTD, 然后作为后期临床剂量应用的依据, 该传统方法不能提供受试者的剂量反应范围。事实上, 该研究可以设置多个剂量组, 比如平行的剂量组、单独或累加剂量组, 对于毒性太大、无效、活性太低、剂量加大花费过高的组可以进行舍弃, 根据贝叶斯定律可判断毒性剂量范围。在 II-III 期临床试验中也可采用无缝衔接设计, 在中期研究中, 劣效组可以舍弃而有疗效希望的组可以加入更多的患者, 这样在研究花费不增加的情况下, 使成功率得到提高。

在 I 期肿瘤试验中, 假定主要目的时确认 MTD。典型的方法是 TER 法 (3 + 3 traditional

escalation rule), 而适应性设计采用联合 Bayesian 法的 CRM 法 (continual re-assessment method)。选用 Logistic 毒性模型可模拟两者的差异。假定 MTD 为 150 mg/m², TRE 法计算为 125 mg/m², 而 CRM 为 141 mg/m², 更接近假定水平; 样本需要量 CRM 法要求更少 (分别为 15.5、19.4); 从安全性上来看, 剂量限制毒性率 CRM 更低 (2.5、2.9)。因此适应性设计的 CRM 法更适合该研究。

非何杰金氏淋巴瘤 III 期临床试验设计了 2 个平行组, 主要终点是无进展生存期 (PFS), 次要终点是总反应率 (ORR)、完全缓解率 (CRR)。PFS 估计值为 7.8 月、治疗组 10 月, ORR 分别估计 16%、45%。经典设计是固定样本量每组 375 例共 750 例, 检测 3 个月, 比较 PFS。而适应性设计开始每组仅 125 例, 共 250 例, 如果 ORR 差异 (治疗组-对照组) 大于 0, 继续进行试验, 如果小于等于 0 则终止。如果继续试验, 则进行第二次中期分析, 每组 150 例共 300 例, 再确定有效或无效, 或再进一步调整样本量进行试验。因此, 适应性设计采用较少病例就可获得初步结果, 并根据结果确定终止或继续进行试验。

IV 期临床试验中, 研究联合用药对癌症治疗的效果。可以采用比 III 期临床更少的样本量, 因为 IV 期临床不将 I 型误差作为重点, 而是得到有临床意义的最小差别即可。采用模拟法, 开始给予 5 个联合组, 舍弃劣效组, 计算效果最佳的概率。该试验根据反应率舍弃 2 个组, 这两组反应率最差, 剩余 3 组继续试验进入第二阶段。假定 5 个组的反应率分别为 0.40、0.45、0.45、0.50、0.60, 传统设计需要进行 9 组多重比较, 病例需每组 209 例共计 1 045 例, 而适应性设计只需 500 例, 第一阶段 250 例, 第二阶段 150 例。

Barnes 等^[25]采用 II-III 期临床的无缝衔接设计, 对 801 例慢阻肺 (COPD) 患者进行了新型吸入型 β_2 受体激动剂茚达特罗的 II 期有效剂量探索与 III 期有效性与安全性研究。该研究设计了茚达特罗 4 个剂量, 即 75、150、300、600 mg, 每天 1 次 (qd); 福莫特罗 12 mg、qd; 噻托溴铵 18 mg、qd, 以及安慰剂对照, II 期临床研究共 12 周。独立的数据管理委员会 (independent data monitoring committee, IDMC) 选取了优于福莫特罗、噻托溴铵疗效的两个茚达特罗组 150、300 mg 进入了另外的 26 周的 III 期临床研究。该研究采用 1 个试验即可得到 II、III

期研究结果。

4 适应性设计的实施^[7]

因为有许多偏倚会对 I 型错误率有影响,因此需要保证试验设计的完整性、有效性。在进行适应性设计时应考虑下列问题:1)该试验是否必须采用适应性设计;2)采用适应性设计的困难程度与获益水平多大,揭盲是否导致治疗评估的偏倚;3)是否会延搁病例的收集,延长研究时间;4)延迟的应答效应是否会减小适应性设计的益处;5)揭盲的频率有多大,由谁来揭盲;6)对数据管理委员会的决策影响如何;7)是否破坏随机性。

确定变更的决定权不能是药物研发的利益方或受损方。药物研发的中立方同时又是适应性设计的专业人士,才能介入如何进行临床方案的更改。国际上通行的方式就是成立一个 IDMC,这个委员会及其每位成员不仅要保护已经“解盲”的临床数据不被利益相关方获取(尤其不能让申办者获取),同时还要对临床方案实施的伦理内容以及评估偏移对结果的影响作出判断。IDMC 对以下内容负有完全的执行责任:1)整个临床试验的科学性和伦理性的执行;2)以公正的角度评价试验的安全性和有效性;3)独立的数据管理以避免信息用于本试验之外的临床治疗中;4)当要对临床试验(包括终点)进行变更时,应该给申办人建议,在申办人交托的权责内做出科学的决定。

另外进行适应性设计时,要有预期的计划,有效的统计方法,还要估计有效的可信区间,以及完善的 SOP 规范。

5 小结

新药临床研究的适应性设计与传统设计比较具有设计灵活、节约成本、缩短研发时间、保护受试者利益、加快新药上市等优点。为鼓励研究创制新药、有效控制风险,我国 SFDA 于 2009 年颁布了《新药注册特殊审批管理规定》,该规定允许申请人在完成某一阶段临床试验及总结评估后,可就临床试验方案及方案修订、适应症及规格调整等重大变更向 SFDA 审评中心提出沟通交流申请,但是我国临床适应性设计研究及实施仍处于基础阶段。由于药物研发尤其临床试验的复杂性、不确定性,以及受研究中的技术性偏倚与道德伦理等因素的制约,仍然需要临床研究者、统计者,以及申办者在研究

过程中不断完善试验方案,在保证试验的有效性、科学性和完整性的前提下进一步进行适应性研究,以加快我国新药研发的进程,促进我国医药产业的发展。

参考文献

- [1] Woodcock J. FDA introduction comments: clinical studies design and evaluation issues [J]. Clin Trials, 2005, 2 (4): 273-275.
- [2] 王素珍,夏结来,刘典恩. 药物临床试验设计的伦理思考[J]. 医学与哲学, 2008, 29 (8): 70-73.
- [3] Allison M. Biomarker-led adaptive trial blazes a trail in breast cancer [J]. Nat Biotechnol, 2010, 28 (5): 383-384.
- [4] Jones D. Adaptive trials receive boost [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9 (5): 345-348.
- [5] Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, et al. Adaptive design in clinical drug development-an executive summary of the PhRMA Working Group (with discussions) [J]. J Biopharm Stat, 2006, 16 (3): 275-283.
- [6] Chow S C, Chang M, Pong A. Statistical consideration of adaptive methods in clinical development [J]. J Biopharm Stat, 2005, 15 (4): 575-591.
- [7] Chow S C, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials [J]. Orphanet J Rare Diseases, 2008, 3: 11. doi: 10.1186/1750-1172-3-11.
- [8] 于莉莉,薛富波,王素珍,等. 临床试验适应性设计的反应变量-适应性随机化方法简介[J]. 中国卫生统计, 2008, 25 (5): 534-536.
- [9] Efron B. Forcing a sequential experiment to be balanced [J]. Biometrika, 1971, 58: 403-417.
- [10] Lachin J M. Statistical properties of randomization in clinical trials [J]. Control Clin Trials, 1988, 9 (4): 289-311.
- [11] Rosenberger W F, Stallard N, Ivanova A, et al. Optimal adaptive designs for binary response trials [J]. Biometrics, 2001, 57 (3): 909-913.
- [12] Hardwick J P, Stout Q F. Optimal few-stage designs [J]. J Stat Plan Infer, 2002, 104 (1): 121-145.
- [13] 何清波,苏炳华. 成组序贯试验的原理和方法[J]. 现代预防医学, 1999, 26 (3): 310-312.
- [14] 李先涛,梁伟雄,张伯礼. 简单介绍成组序贯设计在临床试验中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11 (12): 1433-1436.
- [15] 王欢,李娟. 中药新药 II 期临床研究两种试验方案的初步探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19 (3): 238-239.
- [16] 于莉莉,薛富波,王素珍,等. 临床试验中自适应设计的样

- 本量再估计方法[J]. 中国卫生统计, 2008, 25 (1): 657-660.
- [17] Sampson A R, Sill M W. Drop-the-loser design: normal case [J]. Biometrical J, 2005, 47 (3): 257-281.
- [18] Posch M, Koenig F, Branson M, *et al.* Testing and estimation in flexible group sequential designs with adaptive treatment selection [J]. Stat Med, 2005, 24 (24): 3697-3714.
- [19] Bauer P, Rohmel J. An adaptive method for establishing a dose-response relationship [J]. Stat Med, 1995, 14 (14): 1595-1607.
- [20] Zhang W, Sargent D J, Mandrekar S. An adaptive dose-finding design incorporating both toxicity and efficacy [J]. Stat Med, 2006, 25 (14): 2365-2383.
- [21] Chang M, Chow S C. A hybrid Bayesian adaptive design for dose response trials [J]. J Biopharm Stat, 2005, 15 (4): 677-691.
- [22] Butterfield L H, Disis M L, Fox B A, *et al.* A systematic approach to biomarker discovery; Preamble to the iSBTc-FDA taskforce on Immunotherapy Biomarkers [J]. J Transl Med, 2008, 6: 81. doi: 10.1186/1479-5876-6-81.
- [23] Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment [J]. Stat Med, 2002, 21 (17): 2449-2463.
- [24] 赵超. 临床适应性设计与药物评价的考虑[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13 (1): 1-5.
- [25] Barnes P J, Pocock S J, Magnussen H, *et al.* Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2010, 23 (3): 165-171.

(收稿日期 2010-07-12)