

基于连续重新评估方法寻找药物的最大安全剂量

刘念祖¹, 王汉兴¹, 唐晓清^{2*}, 白延琴²

1. 上海立信会计学院 数学与信息学院, 上海 201620

2. 上海大学 理学院, 上海 200444

摘要: **目的** 建立在药物临床试验阶段确定药物最大安全剂量的方法。**方法** 利用连续重新评估的方法, 充分利用已有的试验数据, 及时更新有关参数, 同时结合目前多元比较中很流行的小样本似然比率方法, 从而得出最佳的答案。**结果** 从模拟结果来看, 该方法效果很好。**结论** 目前使用的方法是根据事前的标准, 由既定方法和计算公式得出药物的最大安全剂量, 不能根据最新的试验数据及时调整模型参数, 因此得到的结果往往不是最佳。本方法建立的确定药物最大安全剂量方法能够弥补这一缺点, 更为准确。

关键词: 连续重新评估方法; 小样本似然比率方法; 临床试验; 最大安全剂量

中图分类号: O212 R911 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)06-0425-03

Maximum safe dose of drug based on continuous reassessment method

LIU Nian-zu¹, WANG Han-xing¹, TANG Xiao-qing², BAI Yan-qin²

1. School of Mathematics and Information, Shanghai Lixin University of Commerce, Shanghai 201620, China

2. College of Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China

Abstract: **Objective** To evaluate the maximum safe dose of drug in clinical trials phase. **Methods** Continual reassessment method was used to update the model parameters continually according to previous trial data. When this method was applied, it was also combined with currently popular small-sample odd rate method. **Results** The back simulation results indicated that our method has very good effect in practical. **Conclusion** The current method is taking multiple medication trials based on simple prior standards and calculating the maximum safe dose. A disadvantage of this method is that it doesn't use the latest trial data to update the model parameters in time, so the answer is often not the best one. The new method is more accurate and could redeem this defect.

Key words: continuous reassessment method; small-sample odd rate method; clinical trials; maximum safe dose

药物的临床试验阶段常常面临寻找药物最大安全剂量的问题^[1]。一般来说, 药物剂量越大, 疗效越明显。但是, 药物剂量越大, 往往毒性也越大, 这样就带来药物研究的一个大问题——安全性评估。最大安全剂量, 就是在控制中毒概率和保证有效的前提下的最大药物剂量。对于安全性评估, 目前使用的方法一般是根据事前的标准进行多组服药试验, 然后根据既定方法和计算公式, 算出药物的最大安全剂量。这种方法虽然简单, 但其最大的缺点是不能根据最新的试验数据, 及时调整模型参数, 因此得出的结果实际上往往不是最佳的答案。

改变这种状况可以应用连续重新评估方法。该方法的思路是, 每次由最新的试验数据, 根据最大似然方法对参数进行重新评估, 从而及时更新参数,

为以后的计算提供更精确的计算公式, 最后得到最佳的答案。

1 连续重新评估方法

Quigley 等^[2]首先提出连续重新评估方法改进参数值。比如, 要在 k 个剂量水平 $x = (x_1, x_2, \dots, x_k)$ ($x_i < x_{i+1}$) 中找出最大安全剂量 x^* (x^* 可以不是其中某一个 x_i)。设药物的中毒概率模型方程为:

$$\psi(x_i, a) = \left\{ \frac{\tanh x_i + 1}{2} \right\}^a \quad (1)$$

这里, a 为参数, 由有经验的专家首先给出初值, 比如, 给出估计值 $a=0.5$ 。 x_i 为药物的剂量水平, $\varphi(x_i, a)$ 为剂量水平为 x_i 的药物的中毒概率。设目标剂量 x^* 的中毒概率 $\theta^*=3$ (药物试验中, 一

收稿日期: 2011-05-13

基金项目: 国家自然科学基金项目 (60872060); 上海市教委的科学基金项目 (05QZ01)

作者简介: 刘念祖 (1955—), 男, 教授, 上海市人, 研究方向为图论、信息与计算。E-mail: liunianzu@lixin.edu.cn

*通讯作者 唐晓清, 男, 讲师, 上海大学在读博士, 研究方向为生物统计学、色图与网络。E-mail: tangxiaqing5168@163.com

般认为这个水平既保证了药效, 又控制了毒性)。即 $\varphi(x^*, a) = \theta^*$ 。设 $\Omega_j = \{Z_1, Z_2, \Lambda, Z_{j-1}\}$ 是前 $j-1$ 个试验病人的反应, 如有中毒 $Z_i = 1$; 否则 $Z_i = 0$ 。

另, 设 $f(a, \Omega_j)$ 为参数的密度函数, 即:

$$\int_0^\infty f(a, \Omega_j) da = 1 (j = 1, 2, \dots, n) \quad (2)$$

由前面数据先计算每个药物剂量 x_i 的中毒概率

$$\theta_{ij} = \int_0^\infty \psi(x_i, a) f(a, \Omega_j) da (i = 1, 2, \dots, k) \quad (3)$$

然后选择最接近 $\theta^* = 3$ 的剂量给下一个进入试验的病人服用。同时计算出此时参数 a 的期望 $\mu(j)$

$$\mu(j) = \int_0^\infty a f(a, \Omega_j) da \quad (4)$$

这样就对参数 a 进行了一次更新。同时构造函数

$$\phi(x_j, Z_j, a) = \psi^{Z_j}(x_j, a) \{1 - \psi(x_j, a)\}^{(1-Z_j)} \quad (5)$$

对参数的密度函数进行更新, 即令:

$$\begin{aligned} f(a, \Omega_{j+1}) &= \frac{\phi(x_j, Z_j, a) f(a, \Omega_j)}{\int_0^\infty \phi(x_j, Z_j, u) f(u, \Omega_j) du} \\ &= \frac{g(a) \prod_{l=1}^j \phi\{x_l, Z_l, a\}}{\int_0^\infty g(u) \prod_{l=1}^j \phi\{x_l, Z_l, u\} du} \end{aligned} \quad (6)$$

这样等刚才的试验病人的结果出来, 重新进入步骤方程 (3) ~ (6)。反复进行, 直到 n 个试验病人全

部做完试验, 即可认为这时得到参数值是参数的真实值, 最后由公式 (1) 算出的剂量水平是所求的目标剂量 x^* 。

一般设初始密度函数为

$$\begin{aligned} g(a) &= \lambda^c a^{c-1} \exp(-\lambda a) / \Gamma(c), \Gamma(c) \\ &= \int_0^{+\infty} \exp(-u) u^{c-1} du \end{aligned} \quad (7)$$

因为这个函数具有足够的适应性, 调整参数 c , λ , 可以模拟很多不同的情况。表 1 是数据处理后的一组剂量和中毒概率(本文所有数据皆由 Matlab 7.0 算出软件)。表 2 为对表 1 剂量的 CRM 计算机模拟。

表 1 6 个剂量的中毒概率
Table 1 Toxicity probability of six doses

j	x_i	$\theta = \left(\frac{\tanh(x_i) + 1}{2}\right)^a$
1	-1.47	0.224 1
2	-1.1	0.315 8
3	-0.69	0.448 3
4	-0.42	0.549 1
5	0	0.707 1
6	0.42	0.835 7

表 2 10 个病人的 CRM 计算机模拟试验结果
Table 2 Computer simulation of ten patients based on CRM

j	$\mu(j)$	x_i	Z_j	j	$\mu(j)$	x_i	Z_j
1	0.500 0	x_1	0	6	0.791 3	x_2	0
2	0.570 3	x_2	0	7	0.783 6	x_1	0
3	0.647 8	x_2	0	8	0.801 2	x_2	0
4	0.468 7	x_1	0	9	0.865 3	x_3	1
5	0.705 1	x_3	0	10	0.854 4	x_2	

从表 2 可以看到, 通过应用连续重新评估方法, 参数 a 的值从最初的估计值 $a = 0.5$ 调整到 $a = 0.854 4$ 。所以, 通过公式 (1) 算出目标剂量 $x = 0.566$, 由此知道目标剂量介于已知剂量 x_3 和 x_4 之间。最后, 根据中毒概率从小原则, 可以选择剂量水平 x_3 作为最大安全剂量。

2 应用连续重新评估方法于小样本逐步置信区间的区间估计

由于要找出的最大安全剂量是在药物的系列剂量水平中, 既要保证药物有治疗效果, 又要控制中毒概率在容许范围里。所以在简单情况下, 通常认为随着药物剂量增加, 药物的疗效和毒性皆随之增加(事实上, 有些药物的疗效不是单调递增的, 也

有可能是伞形疗效)。因此有如下最大安全剂量的判断表达式:

$$\delta_L < \mu_i - \mu_0 < \delta_U, (i = 1, 2, \dots, k) \quad (8)$$

其中, μ_i 是第 i 个剂量水平 x_i 的中毒概率, 由公式 (1) 得出, μ_0 是安慰剂的中毒概率(一般认为是 0)。阈值 δ_L 是保证药物剂量有疗效的, 而 δ_U 是控制中毒概率的, 即判断最大安全剂量的。这 2 个阈值一般由专家事先根据经验给出。以前的一般做法是一直跟这 2 个阈值比较, 得出最大安全剂量。现在利用连续重新评估方法, 充分利用每次试验结果, 不断更新阈值, 使之不断精确, 利于做出更精确的判断。将利用小样本似然比率的办法进行逐步比较。

设对于 $\Delta = \{\mu: \mu_0 \leq \mu_1 \leq \dots \leq \mu_k\}$, 有假设:

$$H_0: \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_k \text{ 对}$$

$$H_1: \mu_0 < \mu_1 < \dots < \mu_k$$

如果统计量 S_0 过大, 则拒绝 H_0 ; 否则接受 H_0 。

$$S_0 = \frac{\sum_{i=0}^{k+1} n_i (\mu_i^* - \bar{\mu})^2}{\sum_{i=0}^{k+1} n_i (Y_i - \mu_i^*)^2 / v + S^2} \quad (9)$$

这里 $v = \sum_{i=0}^{k+1} n_i - k - 2$, $S^2 = \frac{\sum_{i=0}^{k+1} \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2}{v}$,

$$\bar{\mu} = \frac{\sum_{i=0}^{k+1} n_i \bar{Y}_i}{\sum_{i=0}^{k+1} n_i}$$

并且 μ_i^* 是 μ_i 的最大似然估计。 n_i 是第 i 个剂量水平 x_i 的试验人数, Y_{ij} 是这个剂量水平 x_i 的第 j 个试验病人的反应, $\bar{Y}_i$ 是本组的平均反应^[3-5]。

在原假设 H_0 成立的时候, 统计量 S_0 的分布有

$$P(S_0 > t) = \sum_{j=1}^{k+1} P(j, k; w) P(F_{j-1, N-j} > \frac{t(N-j)}{v(j-1)} | t > 0) \quad (10)$$

这里, $N = \sum_{i=0}^k n_i$, $w = (n_0, n_1, \dots, n_k)$, 有人已制作出 P

(j, k, w) 的近似表格值, 可以查找出有关阈值。

3 应用示例

将应用本方法所计算出的结果和一些其他著名方法作比较。比如, 和剂量反应 (DR) 方法以及 Dunnett 方法比较, 来观察结果。

表 3 是从 Wohr 等^[6]选用的原表数据。

表 3 药液不同滴注速度 (看作不同剂量) 的疗效
Table 3 Efficacy of liquid in various infusion rates at different concentration/min

剂量水平	滴速/ (mg·min ⁻¹)	试验人数	疗效均值	疗效方差
0	0.0	7	8.89	3.96
1	0.2	7	5.36	1.87
2	0.5	7	32.01	6.29
3	0.8	7	42.75	4.93
4	1.1	5	48.06	3.55

将从初始设定区间 $\delta_L = 10.00$, $\delta_u = 55.00$ 开始, 在 $1 - \alpha = 0.95$ 的置信度下计算得出新的区间。如表 4 所示。

从表 4 容易看出, 对于 3 个剂量水平, 在同样的置信度下, 本方法所计算出的新的区间, 都包含了这两种著名方法所得出区间, 并且, 本方法得出的区间是双边区间, 而以前的方法得出的置信区间都是单边区间 (算出的是下限)。显然, 本方法更符合

合国际卫生组织 ICH 的条例 E9 对临床试验的统计原则的规定。

表 4 不同剂量下各方法所得药物最大安全剂量置信区间的比较 (置信度均为 0.95)

Table 4 Comparison on confident interval of finding maximum safe dose between method above mentioned and some other well-known methods (confident level for both of them is 0.95)

剂量水平	Dunnett 法	DR	本方法
μ_3	10.80	12.61	[10.00 54.51]
μ_4	20.55	23.35	[20.25 55.00]
μ_5	23.82	27.66	[25.56 55.00]

4 结论

从以上应用示例容易看到, 本文提出的方法即使和目前一些最著名的一些方法相比较, 同样具有计算精度高的优点。当然, 本文的方法也有一个显著的不足, 就是计算比 DR 和 Dunnett 方法要稍微复杂一些。但是, 完全可以通过编写一套开放的软件放在网络上, 让人们免费使用, 也欢迎别人进行改进和补充, 进行在线交流共用, 来解决这个问题。另外, 还有进一步研究其他反应曲线的必要, 比如当疗效不是单调增加时而是伞形曲线时, 比较步骤和统计量分布都要改动, 那是更复杂的一种情形, 希望抛砖引玉, 引起大家一起努力研究完善。

参考文献

- [1] Tao J, Shi N Z, Guo J H, et al. Stepwise procedures for the identification of minimum effective dose with unknown variances [J]. *Statist Probab Lett*, 2002, 57(2): 121-131.
- [2] Quigley J O, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: A practical design for phase I clinical trials in cancer [J]. *Biometrics*, 1990, 46(1): 33-48.
- [3] 唐晓清, 王汉兴. 识别药物最小有效剂量的逐步方法 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(1): 58-62.
- [4] Wang H X, Hu X, Fang J C, et al. Analysis of reactive routing protocols for mobile ad hoc networks in Markov models [J]. *Appl Mathemat Mechan (English Edition)*, 2007, 28(1): 127-139.
- [5] 刘念祖, 高光伟. 基于缩边递推法的图色多项式求解算法设计与分析 [J]. *上海第二工业大学学报*, 2009, 26(4): 291-294.
- [6] Wohr M, Borta A, Schwarting R K. Overt behavior and ultrasonic vocalization in a fear conditioning paradigm: A dose response study in the rat [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2005, 84(3), 228-240.