

# E4: 药品注册所需的量效关系信息

Dose-response information to support drug registration

李 健

国家药品监督管理局药品审评中心

- 1994年3月10日，ICH E4指导原则定稿
  - ICH官网介绍：本指南主要阐述新药临床开发中研究药物剂量、血药浓度、临床效应之间关系的试验设计和评估方法
  
- 2018年12月18日，药品审评中心发布《关于公开征求24个ICH指导原则中文翻译稿意见的通知》，其中包括E4翻译稿
  
- 2019年11月12日，NMPA发布关于适用《E1：人群暴露程度：评估非危及生命性长期治疗药物的临床安全性》等15个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告（2019年第88号）
  - 公告发布之日起6个月后启动的药物临床研究的相关要求适用《E4：药品注册所需的量效关系信息》

- 什么是量效关系
- 为什么要研究量效关系
- 如何获取量效关系信息
- 指导与建议
- 结语

- 药物剂量、血药浓度以及临床效应（有效性和不良反应）之间的关系
- 量效关系研究的重点是阐明量效关系函数，而非简单地进行成对比较
- 评价量效关系是药物开发中不可或缺的内容，量效关系研究是确定药物安全有效性的固有内容
- 在临床药物开发早期阶段进行量效关系研究，可降低III期临床试验的失败率，加快研发进程，节约研究资源



- 什么是量效关系
- **为什么要研究量效关系**
- 如何获取量效关系信息
- 指导与建议
- 结语

□ 了解药物的量效关系信息，对于在患者中安全有效地用药十分重要

- 确定合适的初始剂量
- 根据患者特殊需要调整剂量及确定最大剂量
- 用于支持药品说明书中用法用量的撰写
- 其他（如监管决策）

- 选择药物剂量时，应基于药物的量效关系信息，同时考虑药物使用时有效性和不良反应的相对重要性。例如：

## 推荐相对较高的初始剂量

- 产生有效性的剂量与产生不良反应的剂量相差较大
- 疾病进展快速，需要迅速有效干预

## 推荐相对较低的初始剂量

- 产生有效性的剂量与产生不良反应的剂量间距较小



## 选择药物的初始剂量：

- 了解群体平均量效关系曲线：了解药物产生有效性及不良反应的群体平均量效关系曲线的形态和位置是选择药物初始剂量最有效的方法
- 关注个体间变异：初始剂量的选择，可能受到药效学或药动学个体间变异的影响，如非线性动力学、代谢方式多样性、药物间相互作用等。该情况下，给予一个较低的初始剂量有助于保护那些可产生较高血药浓度的患者

## 调整药物剂量：

- 了解个体量效关系曲线：当观察到某个患者对初始剂量的反应后，再进行剂量调整时，最好能了解其量效关系曲线的形态
- 个体量效关系曲线通常与群体平均量效关系曲线不同
- 使用量效关系信息时，应尽可能了解引起个体间药动学差异的因素（人口学特征、其他疾病、饮食、伴随治疗或个体特征）

- 不同医生、不同监管机构因为对风险/获益关系的不同理解，对相同数据可能选择不同的初始剂量、剂量滴定方法和最大推荐剂量
  - 合理的量效关系信息允许采用这种不同的判断

- 药物浓度-效应关系信息可以转换成剂量-效应关系信息，可帮助选择药物剂量
- 需进行血药浓度监测的药物：某些药物需在监测血药浓度的情况下使用，此时浓度-效应信息的价值显而易见
- 无需进行血药浓度监测的药物：浓度-效应关系信息并非必须获得，但可有助于量化药动学改变导致的临床效应的差异
  - 疾病、DDI等导致的药动学差异
  - 新剂型或新给药方案引起的药动学改变

- 什么是量效关系
- 为什么要研究量效关系
- **如何获取量效关系信息**
- 指导与建议
- 结语

## **(一) 评价量效关系的研究设计**

1. 一般情况

2. 具体研究设计

## **(二) 危及生命的疾病的研究**

## **(三) 检查整个数据库中的量效关系信息**

- 量效关系研究中，研究方案和研究人群的选择需由药物研发的阶段、适应症及拟研究人群中疾病的严重程度共同决定

例如：针对缺乏适当抢救治疗的危及生命或存在不可逆后果的严重情况时，基于伦理通常不会采用低于最大耐受剂量的剂量进行研究

- 量效关系信息最好来源于专门设计的对不同剂量进行对比的研究
- 对2个或多个独立研究的结果进行比较，可能获得部分信息，但考虑到不同研究的差异，建议谨慎解读
- 某些情况下，可以回顾性从固定剂量试验中获得不同浓度的血药浓度-效应关系

- 用于评价量效关系或浓度效应关系的研究应进行良好的对照，采用随机及盲法（除非盲法是不必要或不可能的）来保证治疗组间的可比性，并减少由患者、研究者及分析者造成的偏倚，应有足够的样本量
  
- 在考虑实际情况及患者安全性的基础上，尽量选择较大的剂量范围，以识别任何有临床意义的差异
  - 没有合适替代终点时，尤为重要



- 有多个研究设计可用来评价量效关系或浓度-效应关系
  - 平行量效研究 (Parallel dose-response)
  - 交叉量效研究 (Cross-over dose-response)
  - 强制剂量滴定 (Forced titration)
  - 随意滴定 (安慰剂对照组滴定至终点) (Optional titration (placebo-controlled titration to end-point) )

## 基本概念和应用：

- 患者随机分为多个有各自固定剂量的组（所谓随机平行量效研究）
  - 概念简单、使用广泛、有效
  - 固定剂量指最终剂量或维持剂量：患者可立即使用该剂量，或逐渐滴定至该剂量
  - 最终剂量应维持足够的时间来进行量效关系比较
  
- 平行量效研究可获得组群平均（群体平均）剂量-效应关系，而非个体剂量-效应关系

可能出现的问题：

- 平行量效研究结束时，有时发现所有剂量都太高（在量效关系曲线的平台），  
或剂量都不够高
- 合理的/有计划的中期分析（或其他多期设计）可发现该类问题，并允许进行合适剂量范围的研究

## 安慰剂对照：

- 在量效关系研究中，一般应设置安慰剂组，但并非所有情况都需要对照
- 如果拟评价药效大小的绝对值，则应使用安慰剂或对终点影响极小的对照品（对照组和治疗组间的差异可明确显示药物的有效性）

## 阳性对照：

- 使用阳性药物的1个或多个剂量作为对照，可能有助于分析量效关系
- 纳入安慰剂和阳性药物对照组进行“药物敏感性测试”的评估，可以区分药物无效或研究本身无效

## 2. 交叉量效研究

---

- 如果药物起效快，且治疗结束后患者可迅速回到治疗前（基线）状态，且药物反应不是不可逆的，以及患者病情稳定，可考虑采用不同剂量随机多重交叉研究

### 交叉设计的优点：

- 每例患者接受多个不同的剂量，可估计出个体量效关系曲线，以及群体平均量效关系曲线
- 与平行分组设计相比，交叉设计需要的样本量较少
- 相对于剂量滴定设计，交叉设计在时间和剂量方面不易混淆，可更好地评估遗留效应

### 交叉设计的潜在问题：

- 交叉设计使单个患者治疗时间较长
- 如果较多患者中途退出研究，可能造成数据分析方面的问题
- 可能存在遗留效应的不确定性：延长治疗时间可最小化该问题

## 3. 强制剂量滴定

### 基本概念和应用：

- 强制剂量滴定研究，即所有患者接受一系列逐渐上升的剂量，其概念及限制性  
与随机多重交叉量效研究相似，但剂量按预定的顺序变化，而非随机变化
- 如果药物的蓄积作用小，且中途退出治疗的患者较少，该方法可初步获得群  
体平均量效关系和个体量效关系信息
- 与平行量效研究比较，该方法需要的患者样本量少，且通过延长研究时间，  
可用于研究较大的剂量范围

### 强制剂量滴定的潜在问题：

- 该研究设计的显著缺点：无法区分因剂量增加引起的效应与治疗时间延长或药物的蓄积作用引起的效应
- 药物作用滞后时，该研究方法可能不太理想，除非延长每个剂量的治疗时间
- 对于某些疾病，随着治疗时间的延长，可能出现疾病自发好转，导致较高剂量下药物疗效没有进一步增加的空间
- 强制剂量滴定的研究设计很少能获得有关不良反应的量效关系信息（原因：多数不良反应具有时间依赖性特征）

## 4. 随意滴定（安慰剂对照组滴定至终点）

### 基本概念和应用：

- 该研究设计通常会在临床试验方案的用药剂量部分予以明确，患者需通过剂量滴定直至出现某种有利的或不利的反应
- 该研究方法最适用于药物效应相对迅速且非不可逆的情况
- 数据分析需注意：
  - 若仅对研究进行粗略分析，例如对滴定至不同剂量的亚组间的效应进行比较，常得出错误的倒“U”形曲线，因为只有反应最弱者才会被滴定至最大剂量
  - 采用较复杂的统计分析方法，如建立模型评估群体及个体量效关系，可能纠正该类错误，并能计算出有效的量效关系信息

## 4. 随意滴定（安慰剂对照组滴定至终点）

**优势和潜在问题（与强制剂量滴定设计相同）：**

- 与平行固定剂量研究相比，该方法需要的受试者样本量较小，可获得群体及个体量效关系信息
- 与强制剂量滴定设计相同，该研究设计能用于研究较大的剂量范围，且能在设立平行安慰剂组时提供明确的有效性证据
- 该研究设计易造成时间效应和剂量效应的混淆，并在探索不良反应的量效关系时可能遇到问题
- 作为确定最终平行研究剂量的早期研究，其可能具有特殊价值

- 如果没有细致的分析，剂量滴定设计可能无法获得药物的量效关系信息

随着治疗时间的延长，疾病本身可能有缓解的趋势，疾病缓解往往难以与增大剂量或药物蓄积产生的药效增加进行区别



可能导致最终选择研究中耐受性良好的最大剂量作为推荐剂量



患者可能使用超过其实际需要的剂量，造成更多的不良反应  
(如高血压患者大剂量使用利尿剂)

- 特殊情况下，当需要在治疗早期获得药物反应时，可以接受滴定至最大耐受剂量的研究方法（需在药物上市后获得更多的量效关系资料）
  - 例如：研究第1个有效抗HIV药物Zidovudine（齐多夫定）
  
- 在不那么急迫的情况下，不鼓励采用该方法

□ 量效关系研究的部分经典研究方法，在某些情况下可能不适用（如危及生命的感染或可能治愈的肿瘤，尤其是已存在有效治疗方案的疾病）：

- 使用安慰剂的平行量效研究设计
- 安慰剂对照的剂量滴定研究设计

## (二) 危及生命的疾病的研究

- 对于危及生命的疾病，患者通常可接受一定的药物毒性，一般选用相对较大的剂量，使其快速达到最大的药效，但可能导致推荐的剂量在某些患者中因毒性过大而停药，从而失去获得治疗效果的机会
- 若采用较低、疗效可能不足的剂量，或采用剂量滴定直至有效剂量，该方法同样不可取，因为患者可能因早期治疗失败而永远失去治愈的机会

对于危及生命的疾病，应经常权衡不同给药方案的得失，考虑如何最好地选择剂量、给药间隔和剂量递增步骤

- 在大型干预性临床研究中，因研究所需样本量较大，通常仅设置单一剂量开展研究（经典做法），但必须考虑到设置两个或多个剂量开展研究所能获得的潜在获益
- 在仅研究单一剂量的情况下，获得血药浓度数据（因药动学差异导致血药浓度的个体差异）可以回顾性地提供潜在的浓度-效应关系线索

## (三) 检查整个数据库中的量效关系信息

- 除通过专门设计的研究寻找量效关系信息外，还应对整个数据库进行仔细检查，挖掘可能的量效关系
  
- 如果开展药动学筛查（在多数II/III期试验患者中获得少量稳态血药浓度），或在研究中采用其他方法获得药物浓度，可能发现血药浓度与药物效应的关系
  - 可获得药物的浓度-效应关系信息，或提示进一步的研究

- 什么是量效关系
- 为什么要研究量效关系
- 如何获取量效关系信息
- **指导与建议**
- 结语

- 几乎所有拟上市的新化学实体均需具备量效关系数据，该类数据应从合理、科学设计的研究中获得
- 量效关系研究应当严格符合对照原则，并使用可接受的研究方法减少偏差
- 除开展专门的量效关系研究外，申办者应在整个数据库中寻找能够反映药物量效关系的信息

### □ 有效的量效关系信息可被用于：

- 确定合理的初始剂量
- 根据患者特征确定剂量滴定步骤并确定给药间隔：基于典型的个体量效关系曲线，或者群体平均量效关系曲线（包括有效性和不良反应）
- 确定给药剂量或药物效应（有效性或不良反应）的限度，超出该限度无法获得更多获益或可能带来更多的不良反应，通常情况下剂量调整过程中不应超过该限度

- 在药物开发的早期及后续阶段均进行剂量-效应关系研究或浓度-效应关系研究，可能降低III期试验的失败率，避免收集到的数据中包含大量无效剂量或过量剂量下的结果
  
- 量效关系研究所采用的效应终点在药物开发的不同阶段有所不同：
  - 例如：研究抗心衰药物时，早期可采用药效学终点（如心输出量、模压），然后可采用诸如运动耐量、具体症状的终点，而死亡或者不可逆性发病相关的终点则可以作为最终的评价指标（如存活率、新的心肌梗塞的发生率）
  
- 采用不同终点获得的量效关系可能不同，应根据特定情况选择用于上市批准所必需的终点进行研究

- 设置3个及以上剂量组（包括1个零剂量组，即安慰剂）的随机、平行设计是广泛使用、有效并可接受的，但不是唯一的用于获得群体平均量效关系数据的方法
  
- 研究需设置多个剂量组，除安慰剂以外至少包含2个剂量，且尽量多于2个：
  - 除安慰剂外仅有1个剂量组：可以对零假设（药物与安慰剂疗效没有区别）进行检验，但不能确定量效关系
  
  - 除安慰剂外2个活性剂量组：能获得呈线性相关的量效关系，但这种拟合结果所能提供的有效信息有限

- 疗效获益以及不良反应两个方面的量效关系数据都可提供相关信息，用于支持具有合理获益风险比的剂量范围获得批准
- 一个良好对照的量效关系研究也可能为药物的有效性提供主要证据

- 监管部门和申办者，应勇于接受和尝试采用新方法对现有或即将获得的数据库中的信息开展探索性数据分析，以获得有用的量效关系数据
- 勇于接受多样的统计学及定量药理学方法，例如贝叶斯和群体方法、模型分析和药动学-药效学（PK-PD）方法
- 采用该类方法开展分析，仍不能免除对前瞻性、随机、多剂量量效关系临床试验的要求

- 采用多种数据分析方法（包括回顾性群体分析）和新型设计可帮助确定量效关系

例如：将剂量按mg/kg、肾功能或净体重等重新换算，固定剂量可以转化成一系列连续的剂量水平进行再分析

- 量效关系研究中获得的血药浓度信息也能用于评估浓度-效应关系

- 应对量效关系数据开展探索，分析不同人口学特征（如年龄、性别、种族）

### 亚组间的可能差异

- 为开展该类分析，应充分了解各亚组间是否存在药动学差异，如代谢差异、

生活习惯差异及身体机能差异

### □ 药物的批准是基于与药物相关的全部信息综合考虑的结果

- 药物通常应具备量效关系信息，但基于药物表现出的疗效种类和强度，有时也可能接受不完善的量效关系数据，并建议在药物获得批准后开展进一步研究
- 新药还应获取与量效关系相关的某些数据，例如药物在特殊人群的效应信息、长期用药时的效应信息、潜在药物-药物相互作用以及药物-疾病相互作用下的效应信息，但在药物疗效显著、毒性较低或临床急需的情况下，可考虑延迟获得

- 量效关系是新药研发中至关重要的内容，对于评价药物的安全性和有效性、选择合适的给药剂量、调整给药方案、制定患者个体化用药方案等十分重要，是探索最佳用法用量的核心研究。
- 量效关系分析应贯穿药物研发的全过程。新药研发早期开展量效关系分析，可为后续临床试验的剂量选择提供依据，可在一定程度上提高新药研发的成功率。
- 量效关系研究需同时关注有效性和安全性两方面信息，应重点阐述药物剂量、暴露量与安全性/有效性的函数关系。
- 采用多样的统计学方法和定量药理学方法，可能获得更加全面的量效关系信息。
- 2020年5月，ICH已原则上同意对E4指导原则进行更新/修订

- ❓ 比较想了解一下具体用途及含义、范围？
- ❓ 药品注册重点关注问题？
- ❓ 具体怎样设计试验或分析，来得到量效关系的结果？
- ❓ 量效关系信息关注哪些指标？
- ❓ 生物类似药是否需要做量效关系研究？

**谢 谢 ！**