

1

2

3

4

5

6

# 模型引导的创新药物剂量探索和优化

7

## 技术指导原则

8

### (征求意见稿)

9

10

11

12

13

14

15

16

17

2024 年 7 月

18

19

20

21

## 目 录

22

23 一、前言 ..... 1

24 二、基本原则 ..... 2

25 三、模型引导的研究设计 ..... 3

26 (一) 总体考虑 ..... 4

27 (二) 试验设计类型 ..... 5

28 (三) 剂量设置 ..... 6

29 (四) 数据需求与收集 ..... 7

30 (五) 给药方案调整 ..... 11

31 四、建模与模拟 ..... 12

32 五、剂量合理性评估 ..... 15

33 六、相关考虑 ..... 17

34 参考文献 ..... 21

35

# 模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则

## 一、前言

剂量探索和优化是创新药物研发过程中的关键研究内容之一。未进行充分的剂量探索可能导致上市的剂量非最佳剂量，患者不能获得疗效最大化和安全性风险最小化的治疗，可能造成治疗失败甚至药物撤市。在药物上市前应综合考虑患者获益风险比，进行充分的剂量研究，以确保上市后适应症人群接受最佳治疗剂量。因此，充分的剂量探索对确证性临床试验所用为最佳剂量提供足够信心具有重要意义。

剂量探索和优化过程涉及多学科知识和方法，是一个多阶段的过程。每个研究阶段均应充分分析已有非临床和临床数据，形成证据链支持下一阶段的剂量探索和优化。模型引导的剂量探索和优化是一种基于数学模型和统计方法的新药研发方法，通过整合并量化不同研究阶段和不同维度的信息，对人体内暴露及安全有效性数据进行充分分析，采用建模模拟形成补充证据，减少临床研究过程中的不确定性。与传统的基于人体“试错型”剂量探索试验相比，模型引导的剂量探索和优化可有效支持剂量探索和优化，优化临床试验设计以及减少不必要的临床试验，高效推进新药开发进程，支持临床研究决策及最终药品说明书撰写，提高研发成功率。

56 本指导原则中的剂量探索和优化是指给药方案的探索和选  
57 择优化，包括给药剂量、给药间隔、给药总时长、持续/间歇给  
58 药、滴定/维持剂量等。

59 本指导原则主要阐述化学药品和生物制品在确证性临床试  
60 验之前、探索性临床试验阶段进行的剂量探索与优化、试验设  
61 计和模型分析的基本原则与总体考虑，充分支持确证性临床试  
62 验给药方案的科学合理性。确证性临床试验阶段或上市后如需  
63 进行剂量优化也可参考本指导原则。放射性药物、细胞和基因  
64 治疗产品可视情况参考本指导原则。

## 65 二、基本原则

66 剂量探索和优化应贯穿药物研发和上市后的全过程。随着  
67 药物研发的推进，不断验证药物的作用机制，发现药物的作用  
68 特点。通常情况下，可从以下三个主要方面考虑并综合评价总  
69 体证据的获益/风险，以支持剂量探索和优化：（1）安全有效性  
70 相关临床研究证据；（2）支持给药方案的转化医学证据；（3）  
71 同靶点或同类药物的推荐给药方案及作用机制等。剂量探索和  
72 优化是一个不断迭代过程，随着新数据的获得而不断更新和确  
73 认。

74 剂量探索和优化需充分考虑疾病病理特点、药物靶点信息、  
75 药代动力学特征、暴露-效应关系、患者人群特征、联合用药、

76 临床应用等多个维度。充分的剂量-暴露-效应关系探索，包括充  
77 分的剂量-暴露关系及暴露-效应（安全性和有效性/药效学）关  
78 系，是支持剂量合理性的关键信息。

79 不同适应症的临床试验给药剂量选择应基于充分的数据支  
80 持。当同一个药物应用于不同目标适应症人群，各适应症的给  
81 药剂量均应进行充分的探索和论证。某些情况下，如药代动力  
82 学或作用机制等相关数据，可用于支持多个目标适应症人群剂  
83 量探索和优化。

84 建模与模拟是临床试验剂量探索与优化的重要技术手段。  
85 模型引导的剂量探索和优化需明确研发过程中的具体问题，针  
86 对问题进行研究，需要前瞻性设计并提早准备以便及时收集所  
87 需数据，不断整合多维度数据，注重研究过程的迭代性。需关  
88 注模型引导的剂量探索和优化在证据链中的决策权重，以及模  
89 型误差导致决策错误的风险。在满足研究的科学性基础上，还  
90 应实施严格的质量控制措施，保证分析的完整性和可追溯性。

### 91 **三、模型引导的研究设计**

92 模型引导的剂量探索和优化综合使用多种定量药理学研究  
93 方法建立整体研究策略，建立药动药效学相关的剂量-暴露-效  
94 应模型，以支持临床试验设计和剂量选择。

95 (一) 总体考虑

96 剂量探索和优化是药物研发过程的重要关注点，不同临床  
97 研究阶段面临的剂量问题不同，在建立整体研究策略时，应基  
98 于具体药物特点，针对不同研究阶段剂量探索和优化的关键问  
99 题，制定数据收集和模型研究策略，包括进行新的临床前研究  
100 或临床试验，综合利用不同的建模方法推荐剂量。

101 探索性临床试验阶段是为剂量选择提供信息的最关键阶段，  
102 需关注目标患者群体的临床初步有效性和安全耐受性，进而支  
103 持确证性临床试验的剂量选择。一般情况下，建议该阶段纳入  
104 足够数量的受试者评估至少两个及以上的剂量水平，同时需保  
105 证足够的样本量 and 治疗/随访时间。同时考虑药物预期治疗窗以  
106 及模型构建的设计需要，设置合理的剂量探索的范围与间隔、  
107 收集药代动力学、药效动力学、免疫原性以及相关协变量、安  
108 全性数据等。

109 模型引导的剂量探索和优化常需针对未来可能面临的重要  
110 问题（比如安全性）进行前瞻性设计。某些情况下，可开展额  
111 外的非临床或临床研究以获得建模的必需数据。随着临床研究  
112 的逐步推进，数据量不断丰富的时候所研究的问题也在变化，  
113 通过“学习与确认”循环反复，探索剂量的模型研究不断更新，  
114 具体包括参数更新、模型结构更新甚至模型研究策略的更新，

115 从而更准确地反映药物的剂量-暴露量-效应的定量关系。

## 116 (二) 试验设计类型

117 基于已有非临床和早期临床研究数据，在初步评估剂量和  
118 暴露与有效性、安全性和耐受性关系的基础上，可采用不同的  
119 试验设计，比如随机、平行剂量-反应试验设计等，比较在同一  
120 给药途径不同给药方案下药物疗效和安全耐受性。随机化可保  
121 证接受各剂量组患者基线均衡，以支持剂量和暴露-反应关系的  
122 可解释性。每个剂量水平应有充足的样本量以保证获得可靠数  
123 据，为确证性临床试验推荐最佳给药方案。通常情况下，探索  
124 性临床试验无需证明拟选择给药方案相较于对照组的统计学优  
125 势或非劣效性，或不同剂量组间的统计学比较。

126 某些情况下，可以采用无缝的 I/II 或 II/III 两阶段设计。I/II  
127 阶段设计侧重于在早期阶段完成剂量探索，而 II/III 阶段设计将  
128 剂量探索纳入 III 阶段试验。可结合适应症、剂量-暴露-效应关  
129 系和药物治疗窗、是否明确的作用机制及总体证据链的完整性  
130 等采用其他不同试验设计。比如，针对新增适应症或罕见病治  
131 疗药物、基于多周期安全性和耐受性数据认为不存在安全性问  
132 题的药物或作用机制明确的药物，可以利用整体数据链支持具  
133 有良好长期安全性/耐受性的有效剂量。

### 134 (三) 剂量设置

135 在开展确证性临床试验之前,应在足够宽的剂量/暴露范围  
136 下开展剂量优化临床试验,探索剂量-暴露-效应关系,支持可用  
137 于确证性临床试验的给药方案。

138 探索性临床试验中给药方案的设置需考虑给药剂量的水平、  
139 间隔、给药时长(如静脉滴注时长)、给药疗程甚至给药途径等  
140 多种因素。剂量优化临床试验中给药方案的设置应至少包含 2  
141 个剂量,暴露量应可覆盖预期安全有效的剂量范围。其中,低  
142 剂量应高于最低预期有效剂量,高剂量应不超过预期安全且疗  
143 效达平台的剂量或最大安全剂量。同时,还应基于药代动力学  
144 参数个体间变异和早期获得的临床暴露-效应关系,综合考虑剂  
145 量间暴露的连续性,且尽量避免暴露过多重叠。此外,还需考  
146 虑在研发后期纳入更大样本量患者,在更多条件或者情况下进  
147 行临床试验时,由于饮食、药物-药物相互作用或者特殊人群等  
148 因素引起的暴露水平和变异程度的大小进而导致效应变化以及  
149 相应的剂量调整。

150 给药方案除与药物的体内过程特征、预期安全有效的暴露  
151 水平有关,还与其他诸多因素如药物的作用机制有关。某些情  
152 况下,基于药物作用机制和靶标蛋白的周转率及安全指标的恢  
153 复周期等,需考虑间歇或持续给药时间。某些药物可能需考虑



154 先给予负荷剂量，再给予维持剂量，以尽快达到有效的暴露水  
155 平从而控制疾病进展。某些神经系统疾病治疗药物则需充分考  
156 虑患者的耐受情况，首先以较低剂量滴定给药，然后逐步递增  
157 剂量达到目标剂量。充分利用已建立的定量药理学模型，对不  
158 同给药方案下的药动学/药效学、有效性和/或安全性特征进行  
159 模拟。模拟结果可能包括基于非临床数据预测临床数据，以及  
160 基于健康人群数据预测患者数据等，此时应充分评估数据来源、  
161 患者依从性、临床实践和不同临床应用场景的差异对模拟结果  
162 的影响，比如不同种属间或人群间差异。

#### 163 (四) 数据需求与收集

164 采用建模与模拟方法指导剂量探索和优化，所需数据视研  
165 究目的而定，可结合药物作用机制及相应适应症特点等，并从  
166 对信息的需求和证据链的支持作用角度考虑数据收集，探索和  
167 理解剂量-暴露-效应间关系。需要收集的数据通常是多维度多  
168 样化的，在选择与效应敏感的药动学参数（如稳态  $C_{max}$ ，  
169  $C_{trough}/C_{min}$ ，AUC 等）时，同时要考虑时间变量对剂量-暴露-效  
170 应关系所产生的影响。

##### 171 1. 剂量-暴露关系相关数据

172 支持剂量-暴露关系需要收集原形药物及其主要代谢物（如  
173 有）在不同剂量水平下给药后的药动学数据，了解药物在体内

174 暴露水平随剂量和时间变化的规律。需关注药物的药动学特征  
175 在健康受试者和适应症人群之间的异同，选择的药动学参数应  
176 能全面反映药动学特征。具体的试验设计和数据要求可参见《创  
177 新药物临床药理学研究指导原则》、《群体药代动力学研究技术  
178 指导原则》等相关指导原则。

## 179 2. 暴露-有效性关系相关数据

180 明确药物体内暴露水平和有效性之间的关系，需要根据所  
181 研究疾病的特点和进程，以及药物作用机制和早期临床试验中  
182 获得的药动药效学特征等，在目标适应症人群中收集不同时间  
183 点/给药间隔下的密集或稀疏采样药动学数据是必要的，比如初  
184 次用药后和/或达到稳态时的药动学数据，可借助群体药动药效  
185 学等研究方法推算出不同情况下的药动学和药效学参数，以便  
186 获得需重点关注的或对暴露量-有效性关系最敏感的药动学指  
187 标，与有效性指标一起分析。如果探索药动药效学关系时收集  
188 药效学数据如靶点占有率，注意相应时间点的药动学和靶点指  
189 标数据的收集，以更准确地描述药动药效学关系。

190 有效性指标除临床终点指标外，还可选择与临床终点、疾  
191 病进程或者药物作用机制直接/间接相关的药效学指标以及生  
192 物标志物等。暴露-有效性关系分析时所采用的数据分析方法应  
193 考虑有效性数据的类型，如连续型、分类型或者有序性等数据。

194 建立模型时需考虑收集随时间变化的数据。在形成证据链支持  
195 剂量优化的过程中，探索与临床疗效相关的生物标志物是非常  
196 关键的，需要深入进行数据分析并进行生物标志物验证。需要  
197 注意，对于抗肿瘤药物而言，由于疾病和患者的异质性和复杂  
198 性，早期有效性数据可能并不总是一致地转化为长期临床获益  
199 或生存获益。

### 200 3. 暴露-安全性关系相关数据

201 为确定药物暴露水平和安全性之间的关系，需要根据药物  
202 作用机制和安全性事件的发生特点和频次等，收集相应的数据  
203 或由模型估算相应的参数，比如最大峰浓度和某些安全性指标。  
204 安全性指标包括不良反应事件的发生率、发生时间及严重程度  
205 等，应特别关注与疾病或药物作用机制相关的安全性信息和标  
206 志物指标，比如重点关注的不良反应事件，表征安全性严重程  
207 度标志物数值变化或预警信号临界值等。还应关注影响患者依  
208 从性或生活质量的不良反应事件和影响给药剂量的不良反应事  
209 件。需特别关注长期用药的耐受性，一些影响患者生活质量和  
210 患者依从性的不良反应可能导致患者频繁调整剂量或停药，患  
211 者无法继续治疗或无法获得最佳治疗效果，因此需要严格评估  
212 药物的获益-风险，强调剂量优化以确保患者获得最佳治疗。注  
213 意某些安全性指标的时间迟滞性，选择合适的暴露量指标进行

214 分析。

#### 215 4. 其他相关数据

216 支持药物剂量选择的数据可来自多个临床试验，可结合研  
217 究药物体外研究、非临床研究等相关数据进行综合分析，还可  
218 利用其它研究的数据进行分析。基于多个临床试验数据进行模  
219 型构建与分析时应考虑不同临床试验数据的适用性，如在临床  
220 试验过程中药物制剂处方工艺等可能发生改变，需要考虑不同  
221 生物利用度对模型参数的影响。

222 生物药物给药剂量探索还需考虑免疫原性及其与暴露量、  
223 疗效和安全性的相关性。免疫原性数据需在药物研发过程中不  
224 断积累，需根据其潜在产生机制，考虑免疫原性对药物暴露量、  
225 安全性和有效性的影响。

226 与临床疗效或安全性相关的生物标志物在形成证据链的完  
227 整性和支持剂量探索和优化的过程中具有关键的补充作用。尽  
228 可能地非临床研究阶段和临床开发早期收集生物标志物数据，  
229 生物标志物在基于药理和病理机制模型中的作用需要进行不断  
230 探索和验证，并可充分利用已有的非临床/临床数据和其他同类  
231 作用机制药物的数据，借助基于模型的荟萃分析等数据分析手  
232 段筛选适宜的生物标志物，其有助于机制模型的建立和增强对  
233 暴露量-效应关系的理解。

234 给药方案实施过程中相关信息的收集至关重要，如给药中  
235 断、剂量上调/下调、停药等信息，尽量做到剂量水平和给药时  
236 间等给药数据的准确和完整，从而保证给药信息和暴露量、效  
237 应等数据结合分析时尽量减少数据不准确对定量分析造成的偏  
238 差。

239 此外，还应持续收集获得的新数据，包括基于临床发现而  
240 需补充开展的非临床研究数据，外部的同类或相似药物作用机  
241 制的数据，或是与研究药物临床评价非常相关的真实世界数据  
242 等。应及时考虑分析新数据对证据链的支持补充作用，并基于  
243 所需回答的科学问题，整合应用到现有的模型数据分析中，进  
244 一步支持剂量选择。

#### 245 (五) 给药方案调整

246 相较于探索性临床研究入组人群，确证性临床研究以及临  
247 床应用中患者更复杂多样，剂量探索和优化还需特别关注以患  
248 者为出发点，考虑对不同人群可能进行剂量调整。此外，在探  
249 索性临床研究阶段对影响因素的充分了解还可对总体人群在确  
250 证性临床试验中的给药方案选择的调整提供依据。

251 在探索性研究中需收集可能影响剂量-暴露-效应关系的相  
252 关因素数据，为确证性临床试验中不同人群或总体人群的给药  
253 方案调整的必要性提供充足数据，例如体重、性别、年龄等作

254 为常见的影响药物药动力学特征的因素，基线时的疾病状态和疾  
255 病进展等相关指标数据可能与药物的有效性及药动力学特征有关，  
256 某些基因多态性、共患病或者同服药物可能影响药物的有效性，  
257 或者某些基于药物作用机制可预期反映安全性评估。这些影响  
258 因素如果在给药后随着时间变化出现较大的变化，也应及时收  
259 集更新的数据。必要时可在保证受试者安全的前提下，纳入相  
260 关患者人群至确证性临床试验，以呈现完整科学的证据链，收  
261 集高质量的研究数据并综合临床价值，确保药物在不同人群中的  
262 的安全和有效性。此外，除内在和外在因素可能影响药物剂量的  
263 的调整，必要时还需考虑针对不良反应进行剂量调整。

#### 264 **四、建模与模拟**

265 在新药研发过程中，通过前瞻性收集研究人群生理病理、  
266 疾病进程、暴露、疗效、安全性等相关数据，整合可利用的信  
267 息和模型分析结果，并不断更新模型，对不同情形下的剂量-暴  
268 露-效应关系进行定量和预测，指导药物剂量的探索和优化。

269 建模与模拟方法应用于剂量探索优化时，应基于药物特征  
270 和相应阶段研究目的等，对相关问题的科学合理性进行论证。  
271 当数据充足且具有明确的与临床终点相关的药效学指标以及明  
272 确的量效关系的情况下，可直接进行基于数据的剂量-暴露-效  
273 应模型分析，以支持剂量优化；而处于早期研发阶段且可用数

274 据较少时，基于机制的模型可提供重要证据，指导新药用药方  
275 案的设计与优化。两种方法可相互补充、联合使用，用于剂量  
276 探索和优化研究。

277 常用的模型有群体药动学、生理药动学、药动药效学、定  
278 量系统药理学、基于模型的荟萃分析、人工智能/机器学习等。  
279 群体药动学/药效学建模既可分析密集采样的数据，也可充分利  
280 用临床开发晚期的稀疏采样数据，定量描述药物剂量-暴露-效  
281 应三者间的关系，筛选影响药动学和药效学的重要因素，并基  
282 于此制订和优化用药方案，是剂量探索优化中常用的方法。当  
283 有充分的、可参考的同适应症、同类型、同靶点药物的临床暴  
284 露-效应的既往数据时，也可采用基于经验的药动药效学模型对  
285 临床剂量-暴露-效应关系进行预测。基于机制的模型通常包括  
286 疾病病理生理学以及药物作用机制信息，融合了大量多模式多  
287 维度的疾病-药物相关的数据，重点从机制角度对药物的疗效和  
288 安全性进行可解释的定量评估。生理药动学模型可机制性地结  
289 合生理因素以及药物特征，考察外在因素和内在因素对药物在  
290 人体内暴露的影响，支持剂量调整建议。对于作用机制较复杂  
291 的创新药物，可采用采用基于机制的建模分析指导药物的剂量  
292 探索与优化。QSP模型涵盖丰富的疾病病理生理学及药物作用  
293 机制信息，融合多模式、多维度的疾病-药物相关数据，重点从

294 机制角度对药物的疗效和安全性等进行综合评估。疾病进展模  
295 型可整合临床终点、生物标志物等多种类型和来源的数据，深  
296 入理解疾病进展（如神经退行性疾病等）过程，预测药物治疗  
297 的临床结局，支持剂量优化。基于模型的荟萃分析对文献中多  
298 种来源和多个维度的药物相关信息进行充分整合，从而对药物  
299 的剂量效应、时间效应和影响因素等进行量化，也可为临床界  
300 值，不同临床终点之间的关联性，或者对照组的疗效信息提供  
301 参考，并为剂量优化提供支撑证据。机器学习等大数据分析方  
302 法可以通过分析大量患者的基因组、蛋白质组、临床数据等多  
303 维组学数据，分析和预测患者对给定药物治疗的响应，并为基  
304 于响应的个体治疗剂量优化提供依据。

305 科学可靠的定量药理学模型可为剂量探索和优化提供关键  
306 证据。模型经充分评价或验证后，可模拟和预测不同给药方案  
307 下药物在体内的药效学特征以及暴露-效应关系等。基于药物的  
308 临床剂量和潜在药理效应（包括药动学、药效学、毒性等）相  
309 关因素，运用模型模拟不同临床给药情形下的量效关系，探索  
310 可达到预期暴露或效应的给药方案（如给药剂量/间隔），并在  
311 后续临床研究中进一步验证。针对基于模型化分析提出的用药  
312 方案，临床试验中的适用情况和可接受度需要进行具体品种的  
313 个案讨论。



314

## 五、剂量合理性评估

315

在开展确证性临床试验之前应进行充分的剂量选择分析，

316

通过回顾、整合、评估目前已知的证据信息，可从以下几个方面

317

面综合评估整体证据链支持拟选择剂量的合理性。

318

拟定剂量/暴露量下具有临床意义的有效性安全性证据，以

319

及不同剂量/暴露量水平多个用药周期的有效性、安全性和耐受

320

性数据是剂量探索和优化的基础。相应数据应能支持拟定剂量

321

下患者具有良好依从性或剂量调整发生率较低。需要注意的是，

322

由于探索研究观察时长通常比确证性研究时长短，可能无法获

323

得一些累积毒性或迟发性毒性的特征，因此基于前期获得的安

324

全性数据可能无法充分表征长期给药的安全耐受性。同样，某

325

些较短时长观察到的有效性指标，也可能无法充分预测需长期

326

观察得到的有效性指标。

327

基于模型得到的充分的剂量-暴露-效应关系分析是剂量选

328

择和评价药物治疗窗的关键支持证据。与临床终点一致或相关

329

性强的有效性指标可为剂量选择提供较为充分的支持。所选择

330

的有效性指标应为临床所接受，可以使用多个疗效终点进行暴

331

露-有效性分析。如果不同的指标均指向相同的剂量，则更有说

332

服力。当充分的暴露-有效性关系显示药物具有较平坦的关系，

333

此时更高的暴露带来的获益可能较小，但如果随着暴露的增加，

334 潜在的安全性风险可能也会增加，因此在满足有效性的基础上  
335 选择较低剂量是更为合理的。当充分的暴露-有效性关系显示药  
336 物具有较陡峭的关系时，需要结合暴露-安全性的关系，及临床  
337 治疗患者需求等充分评价，在患者耐受的前提下选择较高的剂  
338 量可能是合理的。

339 基于机制的靶组织/替代组织中靶标占位或生物标志物的  
340 药动学药效学关系，可作为基础证据的重要组成部分。当循环  
341 系统暴露与效应的相关性不强时，建议充分发挥生物标志物和  
342 基于机制的定量药理学模型在剂量探索和优化中的价值。与临  
343 床相关的生物标志物，无论是靶点占位的标志物、与疾病或者  
344 作用机制相关的信号通路上下游生物标志物，还是与安全性和  
345 有效性相关的生物标志物，都可以成为支持剂量探索和优化的  
346 重要工具，与其他信息一并使用以形成“证据总体”，理想的生  
347 物标志物可与有效性和安全性的建立良好的关系。

348 稳健可靠的模型有助于支持剂量合理性评估，当模型支持  
349 确证性临床研究剂量选择时，建议充分论证相关问题的科学合  
350 理性，并基于风险的可控度评估结果以进一步指导研发策略，  
351 包括用于模型分析的数据代表性和充分性、模型分析过程的科  
352 学性和可靠性、模型假设和协变量选择的合理性以及结果的可  
353 解释性等方面。

354 需要关注的是临床试验中的给药剂量应得到与每个研究阶  
355 段相适应数据的充分支持。在选择剂量时，没有充分理由支持  
356 或考虑相关数据的情况下，直接选择剂量可能具有较大的不确  
357 定性，从而使患者暴露于较大的风险。已获得的全证据链数据  
358 应支持所选择剂量具有较优的获益/风险比。比如对于肿瘤药物，  
359 为了避免患者长期接受无效治疗，在安全性和耐受性可接受的  
360 情况下选择“无悔剂量”以期对靶点调节具有足够的覆盖(例如，  
361 接近最大受体占用或目标抑制)，可能获益大于风险。此外，某  
362 些情况下，还需根据影响暴露-效应关系的内外因素关注亚组人  
363 群中的剂量选择。

## 364 六、相关考虑

### 365 (一) 国际多中心研究中的剂量探索和优化

366 在设计和实施确证性 MRCT 前，建议尽早考察种族因素潜  
367 在影响。在可行性允许的条件下，也可采用探索性 MRCT 对种  
368 族因素潜在影响进行评估，预先考虑不同种族人群中可能存在的  
369 的遗传学、饮食习惯和医疗实践等方面区域性差异，通过建模模  
370 拟方法有效整合已有信息，对药动学和(或)药动药效学的内  
371 在和外在影响因素进行分析，用于辅助支持确证性 MRCT 中不  
372 同区域人群的剂量选择和临床设计。建议在确证性 MRCT 研究  
373 期间，持续收集相关信息，纳入并更新既往模型(如有必要)，

374 以进一步评估这些差异对于药动学和暴露-效应关系的影响。其  
375 他考量要点，建议参考相关技术指导原则，并结合产品本身特  
376 征具体考虑。

## 377 （二）联合用药的剂量探索和优化

378 当需要联合其他药物时，通常需要对联合治疗方案中一种或  
379 多种药物进行剂量探索和优化。当与已上市药物联合时，通常  
380 仅需针对在研药物在联合条件下进行剂量探索，但不排除对已  
381 上市药物在新的联合方案下重新摸索合理剂量的情况；当联合  
382 方案为在研新药，即两种以上新药的联合方案，视情况需要对  
383 每种新药均进行联合治疗下的剂量探索和优化。但某些情况下，  
384 可能联合方案下的某些新药有很充分的数据和理由支持可以固  
385 定一个给药方案下进行联合方案治疗。

386 联合治疗时的剂量方案需要根据药物靶点、作用机制、单个  
387 药物的暴露-效应关系、药物相互作用风险、给药顺序、毒性是  
388 否叠加、临床实践等进行优化和评估。如数据支持，可结合前  
389 期单药研究数据，考虑采用模型手段评估联合治疗对每个药物  
390 在适应症人群中的药动学特征和暴露-效应关系的影响，预测联  
391 合方案对安全性和临床疗效的影响，评价联合给药方案的合理  
392 性，为剂量选择提供支持性依据。

### 393 (三) 适应症扩展的剂量探索和优化

394 由于不同适应症病理机制特点、患者群体、治疗现状和联  
395 合方案等因素的潜在差异，同一药物用于治疗不同适应症可能  
396 需要不同的剂量。通常情况下，在同一或相近治疗领域的适应  
397 症，可能在临床早期已有初步或少量的数据积累，如抗肿瘤药  
398 物早期剂量爬坡和剂量扩展阶段探索的不同瘤种；也存在新适  
399 应症和既往适应症是完全不同的治疗领域的情况。建议首先评  
400 估新适应症预期的剂量范围是否已充分探索的剂量范围所涵盖，  
401 如否，则需对新适应症的剂量范围重新进行摸索。充分利用已  
402 探索适应症的暴露-效应关系和适用于新适应症的非临床、药动  
403 学、药效学、生物标志物和临床数据等，评估既往适应症数据  
404 是否支持新适应症的暴露-效应关系评价。从药物作用机制和疾  
405 病生理机制的异同出发，可以考虑使用机制或半机制模型，指  
406 导新适应症关键临床试验中的剂量选择。

### 407 (四) 后续变更有关的剂量探索和优化

408 当需要对剂型、处方工艺、给药途径、给药方案等进行优  
409 化时，可考虑基于原有临床数据、新的临床前数据等，综合评  
410 估变更后对药物在适应症人群体内药动学和暴露-效应关系的  
411 改变。对于预期改变体内药动学特征的新制剂和新给药方案的  
412 情况，可充分利用在已知药物的数据基础上建立的模型，如群

413 体药动药效学模型或者基于生理的药动学模型，纳入变更引起的  
414 的模型参数和/或模型结构的变化，模拟预测变更后的药动学特  
415 征及有效性/安全性特征，以指导变更后的剂量探索。

#### 416 (五) 不同适应症的剂量探索和优化

417 临床急需的严重危及生命疾病治疗药物与需长期用药的慢  
418 性疾病治疗药物的剂量探索考虑也不尽相同。基于前者治疗疾  
419 病的迫切性，尤其要考虑尽早和及时获得药物的剂量-暴露-效  
420 应关系的相关数据，减少数据缺失(比如较低的有效剂量数据)。  
421 另外，对于剂量-暴露-效应关系曲线相对陡峭，而多重因素如疾  
422 病类型和阶段、药物反应、患者依从性、耐药等等导致剂量-暴  
423 露-效应关系的较大变异度。早期研究确认有较大影响的因素可  
424 以帮助考虑亚组病人甚至个性化给药方案。

425 由于罕见病治疗药物临床实践存在困难，可考虑基于罕见  
426 病人群的特点，参考同类药物的临床数据或历史数据，采用模  
427 型手段和统计方法如贝叶斯方法，考虑适应性设计或合理的患  
428 者分层，结合生物标志物和临床前研究，综合风险-获益评估，  
429 充分利用相关数据，支持罕见病人群的剂量选择。定量系统药  
430 理学模型、疾病自然史研究和/或真实世界数据等数据构建的疾  
431 病进展模型与暴露-效应模型结合等，可以量化和评估不同给药  
432 方案对疾病进展的影响，进而评价获益与风险。由于多数罕见

433 疾病患者的临床症状复杂多样，当可靠的生物标志物可作为临  
434 床试验的终点或替代终点建立暴露-效应关系，可基于定量药理  
435 学方法确定合理给药方案。

#### 436 (六) 与监管机构的沟通交流

437 科学使用建模与模拟技术指导剂量探索和优化可提高研发  
438 效率，确保患者获得更安全、有效的治疗方案。监管机构鼓励  
439 申请人及时就模型引导的剂量探索和优化研究过程中的关键技  
440 术问题提出沟通交流申请，针对模型在剂量探索和优化中遇到  
441 的挑战以及在中国人群中不同剂量的考虑等问题，讨论可能的  
442 解决方案，以共同提高确证性临床试验研发的效率和成功率。

443

#### 444 参考文献

445 [1] 国家药品监督管理局. 《模型引导的药物研发技术指导原  
446 则》. 2020年12月.

447 [2] 国家药品监督管理局. 《创新药临床药理学研究技术指导原  
448 则》. 2021年12月.

449 [3] 国家药品监督管理局. 《群体药代动力学研究技术指导原  
450 则》. 2020年12月.

451 [4] FDA. Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and  
452 Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases:

453 Draft Guidance for Industry; 2023.1

454 [5] Rong Liu, Ying Yuan, Suman Sen, et al. Design Strategy and  
455 Consideration for Oncology Dose-Optimization: An Industry  
456 Perspective, Statistics in Biopharmaceutical Research, 2024.3.

457 [6] Samineni D, Venkatakrishnan K, Othman AA, et al. Dose  
458 Optimization in Oncology Drug Development: An International  
459 Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical  
460 Development White Paper. Clin Pharmacol Ther. 2024.5.

461

462