

模型引导的创新药物剂量探索和优化 技术指导原则

2024 年 12 月

目 录

一、前言	1
二、基本原则	2
三、模型引导的研究设计	3
(一) 总体考虑	4
(二) 试验设计考量	5
(三) 剂量设置	6
(四) 数据需求与收集	7
(五) 给药方案调整相关信息	11
四、建模与模拟	12
五、剂量合理性评估	15
六、相关考虑	17
参考文献	21

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，存在治疗失败甚至药物撤市的风险。在药物上市前应综合考虑患者获益风险比，进行充分的剂量探索研究，以确保上市后适应症人群接受最佳治疗剂量。因此，充分的剂量探索和优化对确证性临床试验中所用剂量为最佳剂量提供证据支持和足够信心，具有重要意义。

剂量探索和优化是一个多阶段的过程，涉及多学科知识和方法。每个研究阶段均应充分分析已有非临床和临床数据，形成充分的证据链进一步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基于对药物和疾病特征的理解，采用数学模型和统计方法，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，既可作为剂量选择的科学证据，又可形成评估药物有效性和安全性的补充证据，以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选择，优化临床试验设计、减少不必要的临床试验以及高效推进新药开发进程，支持临床研究决策，提高研发成功率。

本指导原则中的剂量探索和优化是指给药方案的探索 and 选择优化，包括给药剂量（含滴定、负荷、维持剂量）、给药间隔、持续/间歇给药、给药总时长等。

本指导原则主要阐述化学药品和生物制品尚未开展目标人群确证性临床试验之前，在探索性临床试验阶段进行的剂量探索与优化、试验设计和模型分析的基本原则与总体考虑，以支持确证性临床试验给药方案的科学合理性。其它临床试验阶段开展的剂量探索和给药方案优化也可参考本指导原则。放射性药物、细胞和基因治疗等产品可视情况参考本指导原则。本指导原则不涉及首次人体试验的起始剂量选择。

二、基本原则

剂量探索和优化应贯穿药物研发和上市后的全过程。随着药物研发的推进，不断验证药物的作用机制，明确药物作用特点。通常情况下，剂量探索需充分考虑疾病病理特点、药物靶点信息、支持给药方案的非临床证据、药代动力学及药效学特征、暴露-效应关系、治疗窗、安全有效性相关临床研究证据、患者人群特征、联合用药等多个维度信息，同时参考同靶点或

同类药物的推荐给药方案。其中，充分的剂量/暴露-效应关系探索，包括充分的剂量-暴露关系及暴露-效应（安全性和有效性/药效学）关系，是支持剂量合理性的关键信息。

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持。当同一个药物应用于不同目标适应症人群，原则上，各适应症的给药剂量均应进行充分的探索和论证。某些情况下，如药代动力学、药效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量探索。

建模与模拟是临床试验剂量探索和优化的重要技术手段之一，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，并针对问题开展研究。比如前瞻性设计数据收集方案，提早准备并在试验中及时、准确、完整地收集所需的数据。需关注模型引导的剂量探索在证据链中的决策权重，充分评估模型因现有的知识、数据和技术局限性产生的风险。在满足研究的科学性基础上，还应实施严格的质量控制措施，保证数据分析的完整性和可追溯性。

三、模型引导的研究设计

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方法建立整体研究策略，将剂量-效应关系拆解成一系列符合生理、病理和药理学知识的剂量-暴露关系以及暴露-效应关系，以

支持临床试验设计和剂量选择。

（一） 总体考虑

剂量探索和优化是药物研发过程的重要关注点，不同研究阶段面临的剂量问题不同，在建立整体研究策略时，应基于具体药物特点，针对不同研究阶段剂量探索 and 优化的关键问题，制定试验方案、数据收集和模型研究策略，包括进行新的非临床或临床研究，综合利用不同的建模方法进行剂量探索。

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，需关注目标患者群体初步的临床有效性和安全耐受性，进而支持确证性临床试验的剂量选择。一般情况下，建议该阶段评估两个及以上的剂量水平，同时需保证足够的受试者样本量、足够的药代动力学/药效学采样以及治疗/随访时间。同时考虑药物预期治疗窗以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、收集药代动力学、药效学、生物标志物、免疫原性（如适用）以及相关协变量、安全有效性数据等。鼓励申请人就有关剂量探索相关的问题与监管机构进行沟通交流。

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问题（比如安全性）进行前瞻性设计。某些情况下，可开展额外的非临床或临床研究以获得建模的必需数据。随着临床研究的逐步推进，数据量不断丰富的同时所研究的问题也可能在变

化，通过“学习与确认”循环反复，探索剂量的模型研究不断更新，具体包括参数更新、模型结构更新甚至模型研究策略等方面的更新，从而更准确地反映药物的剂量/暴露-效应的定量关系。

（二） 试验设计考量

探索性临床试验可能同时包含多个不同研究目标，前瞻性地考虑并优化试验设计中与剂量探索密切相关的各项要素，通过模型引导的方法，可以系统且定量地整合相关信息，从而科学高效地回答剂量选择相关问题。基于已有非临床和早期临床研究数据，在初步评估剂量和暴露与有效性、安全性和耐受性关系的基础上，可采用不同的试验设计，比如随机、平行剂量-反应试验设计等，比较不同给药方案下药物疗效和安全性。随机化可保证接受各剂量组患者基线均衡，以支持剂量和暴露-效应关系的可解释性。每个剂量水平应有充足的样本量以保证获得可靠信号以评估安全性和/或疗效数据以及稳健的剂量/暴露-效应关系趋势，为确证性临床试验推荐最佳给药方案。通常情况下，探索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效或非劣效性，或不同剂量组间的统计学比较。

某些情况下，可结合适应症、剂量/暴露-效应关系和药物治疗窗、是否已有明确的作用机制及总体证据链的完整性等采用

其他不同试验设计，如采用无缝的 I/II 期或 II/III 期两阶段设计等，建议提前与监管机构沟通交流。

（三） 剂量设置

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

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、间隔、给药时长（如静脉滴注时长）、给药疗程、给药途径等多种因素。剂量探索临床试验中给药方案应设置两个及以上的试验剂量水平，暴露量应可覆盖预期安全有效的剂量范围。其中，低剂量应不低于最低预期有效剂量，高剂量应不超过预期安全且疗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，综合考虑不同剂量间暴露水平和变异性，避免不同剂量间的暴露量出现过多重叠。此外，还需考虑由于饮食、药物-药物相互作用、特殊人群、种族等因素引起的暴露水平变异程度，可能导致效应变化以及相应的剂量调整。

给药方案除与药物的体内过程特征、预期安全有效的暴露水平有关，还与其他诸多因素如药物的作用机制有关。某些情况下，基于药物作用机制和靶点蛋白的周转率及安全性指标的

恢复周期等，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平从而控制疾病进展。某些药物如神经系统疾病治疗药物则需充分考虑患者的耐受情况，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，以及基于健康人群数据预测患者数据等，应充分评估数据来源、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的影响，比如不同种属间或人群间差异。

（四） 数据需求与收集

采用建模与模拟方法指导剂量探索和优化，所需数据视研究目的而定，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样化的，在选择与效应敏感的药代动力学参数（如稳态 C_{max} ， C_{min} 或 C_{trough} ，AUC 等）时，同时要考虑时间变量对剂量/暴露-效应关系所产生的影响。此外，有效性、安全性数据记录的完整性、准确性同样重要。

1. 剂量-暴露关系相关数据

支持剂量-暴露关系需要收集原形药物及其主要活性代谢物（如有）在不同剂量水平下给药后的药代动力学数据，了解药物在体内暴露水平随剂量和时间变化的规律。需关注药物的药代动力学特征在健康受试者和适应症人群之间的异同，选择的药代动力学参数应能全面反映药代动力学特征。具体的试验设计和数据要求可参见《创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指导原则》等相关指导原则。

2. 暴露-有效性关系相关数据

明确药物体内暴露水平和有效性之间的关系，需要根据所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获得的药代动力学、药效学特征等，在目标适应症人群中收集不同时间点/剂量下的密集或稀疏采样药代动力学数据是必要的，比如初次/多次用药后和/或达到稳态时的药代动力学数据，必要时也应收集药效学数据，可借助群体药动药效学等研究方法推算出不同情况下的药代动力学和药效学参数，以便获得需重点关注的或对暴露-有效性关系最敏感的药代动力学指标，与有效性指标一起分析。如果探索药动药效学关系时收集药效学数据如靶点占有率，注意相应合理时间点的药代动力学和靶点指标数据的收集，以更准确地描述药动药效学关系。

有效性指标除临床终点指标外，还可选择与临床终点、疾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。不同的数据类型应采用不同的模型进行分析。建立模型时需考虑收集随时间变化的数据。在形成证据链支持剂量探索和优化的过程中，探索与临床疗效相关的生物标志物通常是非常关键的，需要深入进行数据分析并讨论生物标志物与临床终点的关系。需要注意，对于抗肿瘤药物而言，由于疾病复杂性、患者的异质性、安全性等因素，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或生存获益。

3. 暴露-安全性关系相关数据

为确定药物暴露水平和安全性之间的关系，需要根据药物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。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

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，因此需要严格评估药物的获益-风险，强调剂量探索和优化以确保患者获得最佳治疗。注意某些安全性指标的时间迟滞性，建议选择合适的暴露量指标进行分析。

4. 其他相关数据

支持药物剂量选择的数据可来自多个临床试验，可结合药物非临床研究等相关数据进行综合分析，还可利用其它相关研究的数据等进行分析。基于多个临床试验数据进行模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，需要考虑不同生物利用度对暴露量的影响。

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

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整性和支持剂量探索的过程中具有关键的补充作用。尽可能在非临床研究阶段和临床开发早期收集生物标志物数据，生物标

志物在基于药理和病理机制模型中的作用可能需要进行不断探索和验证，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暴露-效应关系的理解。

给药方案实施过程中剂量相关信息的收集至关重要，如给药中断、剂量上调/下调、停药等信息，尽量做到剂量水平和给药时间等给药数据的准确和完整，尽量减少给药信息和暴露量、效应等数据结合分析时，数据不准确对定量分析造成的偏差。

此外，还应持续收集获得的新数据，包括基于临床发现而需补充开展的非临床研究数据，外部的同类或相似作用机制药物的数据，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，并基于所需回答的科学问题，科学整合应用到现有的模型数据分析中，进一步支持剂量选择。

（五） 给药方案调整相关信息

基于后续确证性临床研究中患者人群更复杂多样，探索性临床研究阶段还需特别关注以目标患者为出发点，考虑对不同人群可能进行的剂量调整。

因此，需在探索性研究中收集可能影响剂量/暴露-效应关

系的相关因素数据，为确证性临床试验中不同人群或总体人群的给药方案调整的必要性提供充足数据，例如体重、性别、年龄、病理生理等作为常见的潜在影响药物药代动力学特征的因素，基线时的疾病状态和疾病进展等相关指标数据可能与药物的有效性及药代动力学特征有关。此外，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等。如果某些影响因素在给药后随着时间出现较大的变化，也应及时收集更新的数据。必要时可在保证受试者安全的前提下，适当地纳入相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安全性和有效性。此外，除内在和外在因素可能影响药物剂量的调整，必要时还需考虑针对不良反应进行剂量调整。

四、建模与模拟

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

建模与模拟方法应用于剂量探索优化时，应基于药物特征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。

当数据充足且具有明确的与临床终点相关的药效学指标的情况下，可直接进行基于数据的剂量/暴露-效应模型分析，以支持剂量探索和优化；而处于早期研发阶段且可用数据较少时，基于机制的模型可提供重要证据，指导后续试验中用药方案的设计与优化。两种方法可相互补充、联合使用，用于剂量探索和优化研究。

常用的模型有群体药代动力学、生理药代动力学、药动药效学模型，其他还包括定量系统药理学、疾病进展模型、基于模型的荟萃分析等，目前人工智能/机器学习等新技术方法也有一定应用。群体药动药效学建模既可分析密集采样的数据，也可通过合并多项研究的数据（包括密集和稀疏采样数据），充分利用临床开发晚期的稀疏采样数据，定量描述药物剂量/暴露-效应关系，筛选影响药代动力学和药效学的重要因素，并基于此制订和优化用药方案。当有充分的、可参考的同适应症、同类型、同靶点药物的临床暴露-效应的既往数据时，也可采用借鉴同作用机制药物的药动药效学模型对临床剂量/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维度的疾病-药物相关的数据，重点从机制角度对药物药代动力学、疗效和安全性进行可解释的

定量评估。比如，生理药代动力学模型可机制性地结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人体内暴露的影响，支持特殊人群、合并用药等情况下剂量调整建议。对于作用机制较复杂的药物，可采用定量系统药理学模型评估给药后的靶点干扰程度、疾病信号通路相关生物标志物和治疗效应指标变化等，从整体机制角度支持剂量探索优化。

疾病进展模型可整合临床终点、生物标志物等多种类型和来源的数据，有助于理解疾病进展过程，预测药物治疗的临床结局，支持剂量探索和优化。基于模型的荟萃分析对文献中多种来源和多个维度的药物相关信息进行充分整合，从而对药物的剂量-效应、时间效应和影响因素等进行量化并为剂量探索和优化提供支撑证据。机器学习等大数据分析方法可以通过分析大量患者的基因组、蛋白质组、临床数据等多维组学数据，分析和预测患者对给定药物治疗的效应。

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及不同内在和外在因素影响下药物在体内的药代动力学、药效学特征以及暴露-效应关系等。基于药物的临床剂量和潜在药理效应（包括药代动力学、药效学、毒性等）相关因素，运用模型模拟不同临床给药情形下的量效关系，探索可达到预期暴露

或效应的给药方案（如给药剂量/间隔），并在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个案讨论。

五、剂量合理性评估

在开展确证性临床试验之前应进行充分的剂量选择分析，通过回顾、整合、评估目前已知的证据信息，可从以下几个方面综合评估整体证据链支持拟选择剂量的合理性。

拟定剂量/暴露量下具有临床意义的有效性安全性证据，以及不同剂量/暴露量水平多个用药周期的有效性、安全性和耐受性数据是剂量选择的基础。相应数据应能支持拟定剂量下患者具有良好的有效性和可接受的安全性，同时兼顾患者依从性和剂量调整方案等。需要注意的是，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观察得到的有效性指标。

基于模型得到的充分的剂量/暴露-效应关系分析是剂量选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

露-有效性分析。如果不同的指标均指向相同的剂量，则更有说服力。如果指向不同的剂量，可结合选择指标与临床终点的相关性、临床获益等方面综合考虑。当充分的数据显示药物具有较平坦的暴露-有效性关系，此时更高的暴露带来的临床获益可能较小，但潜在的安全性风险可能会增加，因此在满足有效性的基础上选择较低剂量是更为合理的。当充分的数据显示药物具有较陡峭的暴露-有效性关系时，需要结合暴露-安全性的关系，及临床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量可能是合理的。其他特殊暴露-效应关系情形，建议事先与监管机构沟通交流。

基于机制的靶组织/替代组织中靶点占有率或生物标志物的药动学药效学关系，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重要工具，与其他信息一并使用以形成“整体证据链”。

稳健可靠的模型可有力支持剂量合理性评估，当模型支持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

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，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解释性等方面。应充分评估可能出现的假设偏差、数据局限性等对模型预测的潜在影响以确保模型的可信度。通常采用可视化预测检查等内部验证方法，或使用模型建立所用数据之外的其他数据进行外部验证。

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段相应数据的充分支持。在选择剂量时，没有充分理由支持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应支持所选择剂量具有较优的获益/风险比。此外，某些情况下，还需根据影响暴露-效应关系的内在和外在水因素关注亚组人群中的剂量选择。

六、相关考虑

(一) 国际多中心研究

当计划采用多区域临床试验结果支持多个国家/地区申报上市时，在设计和实施确证性国际多中心临床试验前，应尽早考察种族/区域因素潜在影响。在可行性允许的条件下，也可采用探索性国际多中心临床试验对种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,通过建模模拟方法有效整合已有信息,对药代动力学和(或)药效学的内在和外在因素进行分析,用于辅助支持确证性国际多中心临床试验中不同区域人群的剂量选择和临床试验设计。建议在确证性国际多中心临床试验期间,持续收集相关信息,纳入相关数据并更新既往模型(如有必要),以进一步评估种族等差异对于药代动力学、药效学和暴露-效应关系的影响。其他考量要点,建议参考相关技术指导原则,并结合产品本身特征具体考虑。

(二) 联合用药

当需要联合其他药物时,根据药物的联合作用机制,通常需要对联合治疗方案中一种或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,联合方案下的某些新药有充分的数据和理由支持在可以固定一个给药方案下进行联合治疗的剂量探索。

联合治疗时的剂量方案需要根据药物靶点、作用机制、单个

药物的暴露-效应关系、药物相互作用风险、给药顺序及联合用药时长、毒性是否叠加、临床实践等进行优化和评估。如数据支持，可结合前期单药研究数据，考虑采用模型手段评估联合治疗对每个药物在适应症人群中的药代动力学特征和暴露-效应关系的影响，预测联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性，为剂量选择提供支持性依据。

（三）适应症扩展

由于不同适应症病理机制特点、患者群体、治疗现状和联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。建议首先评估新适应症预期的剂量范围是否已包含在临床研究探索的剂量范围内，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、药代动力学、药效学、生物标志物和临床数据等，评估既往适应症数据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，指导新适应症关键临床试验中的剂量选择。

（四） 后续变更有关

当需要对剂型、处方工艺、给药途径、给药方案等进行优化时，可考虑基于原有临床数据、新的临床前数据等，综合评估变更后对药物在适应症人群众体内药代动力学、药效学和暴露-效应关系的改变。对于预期改变体内药代动力学特征的新制剂和新给药方案的情况，可充分利用在已知药物的数据基础上建立的模型，如群体药动药效学模型或者基于生理的药代动力学模型，纳入变更引起的模型参数和/或模型结构的变化，模拟预测变更后的药代动力学特征、药效学及有效性/安全性特征，以指导变更后的剂量探索和优化。

（五） 不同疾病类型

临床急需的严重危及生命疾病治疗药物、罕见病用药与需长期用药的慢性疾病治疗药物的剂量探索考虑也不尽相同。针对不同的疾病特点，需要考虑不同的获益/风险比，来支持最优剂量的选择和确证。

由于罕见病治疗药物临床实践存在困难，可考虑基于罕见病人群的特点，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者分层，结合生物标志物和临床前研究，综合风险-获益评估，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

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方案对疾病进展的影响，进而评价获益与风险。当可靠的生物标志物可作为临床试验替代终点建立暴露-效应关系，基于定量药理学方法确定合理给药方案。

（六）与监管机构的沟通交流

科学使用建模与模拟技术指导剂量探索和优化可确保患者获得更安全、有效的治疗方案。监管机构鼓励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。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.模型引导的药物研发技术指导原则. 2020.
- [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则. 2021.
- [3] 国家药品监督管理局.群体药代动力学研究技术指导原则. 2020.

[4] U.S. Food and Drug Administration. Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases. 2024.