模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则

(初稿)

2024年6月

**目 录**

[一、前言 1](#_Toc166507727)

[二、基本原则 2](#_Toc166507728)

[三、模型引导的研究设计 3](#_Toc166507729)

[（一） 总体考虑 3](#_Toc166507730)

[（二） 试验设计类型 4](#_Toc166507731)

[（三） 剂量设置 6](#_Toc166507733)

[（四） 数据需求与收集 7](#_Toc166507734)

[（五） 给药方案调整 11](#_Toc166507739)

[四、建模模拟 12](#_Toc166507740)

[（一） 整体策略 12](#_Toc166507741)

[（二） 模型建立 13](#_Toc166507742)

[（三）模型模拟 16](#_Toc166507748)

[五、剂量合理性评估 16](#_Toc166507749)

[六、相关考虑 19](#_Toc166507750)

[参考文献 22](#_Toc166507757)

# 一、前言

剂量探索是创新药物研发过程中的关键环节之一。未进行充分的剂量探索可能导致确证性临床试验的剂量非最佳剂量，患者不能获得疗效最大化和安全性风险最小化的治疗，甚至造成试验失败或治疗中断。因此，在药物上市前进行充分的剂量探索，综合考虑患者获益风险，确保适应症人群接受最佳治疗剂量具有重要意义。

剂量探索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，形成证据链支持下一阶段的剂量探索与优化。模型引导的剂量探索是一种基于数学模型的新药研发方法，通过整合并量化不同研究阶段、不同维度信息，对人体内暴露及安全有效性数据进行充分分析，采用建模模拟填补现有数据缺失，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，可有效支持剂量探索和优化，减少不必要的临床试验，高效推进新药开发进程，提高研发成功率。

本指导原则中的剂量探索优化是指给药方案的探索和选择优化，包括给药剂量、给药间隔、持续/间歇给药、滴定/维持剂量等。

本指导原则主要阐述化学药品、生物制品确证性临床试验之前、探索性临床试验阶段剂量选择与优化、试验设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、细胞和基因治疗产品可视情况参考本指导原则。

# 二、基本原则

剂量探索与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，发现药物的作用特点。通常情况下，在相应患者人群完成概念验证研究后，即可从以下三个主要方面考虑并综合评价总体证据的获益/风险，以支持剂量探索和优化：（1）同靶点或同类药物的推荐剂量、方案、给药途径、作用机制等；（2）支持给药方案的转化医学证据；（3）安全有效性相关临床研究证据。剂量探索与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认。

剂量探索需充分考虑疾病病理特点、药物靶点信息、药代动力学特征、暴露-效应关系、联合用药和临床试验设计等多个维度。充分的剂量-暴露-效应关系探索是支持剂量合理性的关键信息，包括充分的剂量-暴露关系及暴露-效应（安全性和有效性）关系。

不同适应症临床试验给药剂量的选择应得到每个目标适应症相应数据的充分支持。同一个药物可能应用于不同目标适应症人群，不同适应症人群的用药剂量可能不同，各适应症的剂量选择均应进行充分的论证。某些情况下，相关数据可用于支持多个目标适应症人群剂量选择。

建模与模拟是临床试验剂量探索与优化的重要技术手段。在药物研发过程中可采用模型的方法，基于前期研究数据以支持关键确证性临床试验的剂量选择，减少探索性临床试验可能存在的不确定性。模型引导的剂量探索可以影响临床开发结论及最终药品说明书撰写。在满足研究的科学性基础上，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。

# 三、模型引导的研究设计

模型引导的剂量探索应针对具体问题前瞻性地收集数据，综合使用多种定量药理学研究方法建立整体研究策略，通过整合并充分利用药物、疾病和患者等相关数据，建立药动药效学相关的剂量-暴露-效应模型，以支持临床试验设计和剂量选择。

### 总体考虑

剂量探索与优化是药物研发过程的重要关注点，不同临床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的关键问题，制定数据收集和模型分析策略。

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的临床初步有效性和安全耐受性，进而支持确证性试验的剂量选择。理想情况下，建议该阶段纳入足够数量的受试者评估至少两个以上的剂量水平，同时需保证足够的样本量和治疗/随访时间。同时考虑模型构建的设计需要，设置合理的剂量探索的范围与间隔、收集药代动力学数据以及协变量数据等。

模型引导的剂量探索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在深入或变化，探索剂量的模型研究不断迭代，在学习规律-应用规律后需结合新数据进行验证，并再次学习-更新-验证，循环反复，从而更准确地反映药物的剂量-暴露量-效应的定量关系。迭代性包括参数更新、模型结构更新甚至模型研究策略的更新。

### 试验设计类型

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在有效性、安全性和耐受性方面的反应关系的基础上，可采用不同的试验设计，比如随机、平行剂量-反应试验设计，比较多个剂量下药物疗效和安全耐受性，从而确定最佳剂量。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-反应关系的可解释性。每个剂量水平应有充足的样本量以保证对各剂量组安全有效性进行充分的评估。

通常情况下，探索性临床试验无需证明拟选择给药方案的统计学优势或不同剂量组间的统计非劣效性。但当确证性试验包含多个剂量和一个对照组，并且研究目的之一是确定其中一个剂量比对照组更有效时，该试验设计应对I类误差进行强有力的控制。分析计划应指定一个多重测试程序，其中包括对多种治疗与对照组的检测，以及任何中期评估后终止一个较差的组。

某些情况下，可以采用无缝的两阶段I/II或II/III设计。I/II阶段设计侧重于在早期阶段完成剂量探索，而II/III阶段设计将剂量探索纳入III阶段试验。对于可快速观察到疗效和毒性终点的某些药物，可采用全顺序I/II阶段设计，在药物开发的初期即进行优化剂量，以便及时根据观察到的毒性和疗效信息快速做出剂量上调/下调的决定，并降低不同剂量水平潜在患者特征不平衡的风险，此时需保证在不同剂量水平下具有足够的样本量。

可结合适应症、药物治疗窗、是否明确的作用机制和总体证据链的完整性等采用不同试验设计，也可以结合不同的试验设计进行临床研究。比如，针对后续适应症或罕见病治疗药物、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有良好长期安全性/耐受性的有效剂量。

### 剂量设置

在开展确证性临床试验之前，应在足够宽的剂量/暴露范围下探索剂量-暴露-效应关系，包括不同剂量/暴露水平等多种场景下药物的PK/PD和安全有效性特征，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、时长甚至给药途径等多种因素。给药方案应涵盖预期的安全有效剂量范围，并避免各个剂量对应的暴露水平过多程度的交叉重叠。此外，还应考虑在研发后期，当纳入更大样本量患者，在更多条件或者情况下进行临床试验时，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相应的剂量调整。

给药方案设置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预期作用机制有关。如某些抗肿瘤药物基于药物作用机制和靶标蛋白的周转率及安全指标的恢复周期等，需考虑持续或间歇给药。某些抗感染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。充分考虑患者的安全性和耐受情况，如某些神经疾病领域的药物可能首先需要滴定给药以达到目标暴露量或者某些靶向药物需要逐步递增剂量达到有效剂量。模型引导的给药方案设计利用建模和模拟的方法，获得剂量-暴露量-效应之间的关系，包括各项指标随时间的变化趋势，从而为剂量探索和优化提供科学依据，最大化支持确证性临床试验的给药方案的科学合理性。

充分利用已建立的定量药理学模型，考虑患者使用的依从性，对不同给药方案进行模拟。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，此时应充分评估不同种属间或人群间差异对药物药动药效学特征的影响。

### 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，探索和理解剂量-暴露-效应间关系。在选择与效应敏感的药动学参数（如稳态AUC）时，要考虑时间变量对剂量-暴露-效应关系所产生的影响。

### 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代谢物（如有）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。

### 暴露-有效性关系相关数据

明确药物体内暴露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药动药效学特征等，在目标适应症人群中收集不同时间点/给药间隔下的密集或稀疏采样药动学数据，比如初次用药后和/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，注意相应时间点的药动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。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优化的过程中，探索与临床疗效相关的生物标志物是非常关键的，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或生存获益。

### 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，特别是和疾病或药物作用机制相关的安全性信息，比如重点关注的不良反应事件等。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，选择合适的暴露量指标进行分析。

### 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，可结合研究药物体外研究、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型构建与分析时应考虑不同临床试验数据的适用性，如在早期临床试验阶段，药物制剂处方工艺等可能发生改变。

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和优化的过程中具有关键的补充作用。尽可能地在研发前期和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量-效应关系的理解。

给药方案实施过程中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，从而保证给药信息和暴露量、效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差。

此外，还应持续收集获得的新数据，包括可能来自基于临床发现额外开展的非临床研究数据，外部的同类或相似药物作用机制的数据，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，整合应用到现有的模型数据分析中，进一步支持剂量选择。

### 给药方案调整

相较于探索性临床研究入组人群，确证性临床研究以及临床应用中患者更复杂多样，剂量探索与优化还需特别关注以患者为出发点，考虑对不同人群进行剂量调整。在探索性研究中需收集剂量-暴露-效应关系影响因素相关数据，例如体重、性别、年龄等作为常见的影响药物药动学特征的因素，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动学特征有关，或者某些基于药物作用机制可预期反映安全性评估的指标数据。这些影响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同严重不良反应进行剂量调整。

# 四、建模模拟

在新药研发过程中，通过前瞻性收集研究人群生理病理、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证据，并不断更新模型和知识库，对不同情形下的暴露-效应关系进行量化，通过可视化图形等形式进行直观表现，指导药物剂量的探索和优化。

### 整体策略

建模模拟方法应用于剂量优化时，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充分论证。常用的建模方法包括“自下而上”的基于机制的建模和“自上而下”的基于数据驱动的建模。以上两类方法在如何利用数据和生理、病理机制等信息进行建模有不同的假设和实现路径。两种建模方法可相互补充，用于剂量探索和优化研究，并不相互排斥。例如，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确的量效关系的情况下，可进行直接的基于数据的剂量-暴露-效应模型分析，以支持剂量优化；而处于早期研发阶段且可用数据较少时，基于机制的模型可填补数据缺失，指导新药用药方案的设计与优化。

基于风险的可信度评估是模型运用的重要组成部分，模型稳健性与可靠性评估应与实际临床研究通过“学习与确认”实现共同推进，模型分析与试验研究是遵循“学习与确认”循环的有机整体。应根据不同研发阶段、研究目的以及预期需解决的问题，明确模型的作用及适用范围，根据已有的临床前和/或临床数据，结合疾病、生理知识，描述建立模型的可行性，衡量模型在整个证据链条给出决策的权重，以及评估错误模型导致决策错误的风险。在科学合理前提下，预先定义模型结果可接受的标准，通常情况下需考虑应用软件、模型前提假设、数据质量、模型代码及模型评价方法等。建议采用学习-确认循环方法，基于新的可用数据验证模型预测，并不断改进和优化模型。对模型中的不确定因素，建议进行敏感性分析，评估其对模型预测结果的影响。

### 模型建立

通常情况下，在药物剂量探索和优化过程中，可依据现有数据和研究目标，选择建立经验模型或机制/半机制模型。支持创新药物剂量探索常用的模型有群体药动学、生理药动学、药动药效学、定量系统药理学、基于模型的荟萃分析、人工智能/机器学习等。

### 经验模型

常见的经验模型主要包括群体药代动力学模型、经典的药动学/药效学模型，也包括群体药动学药效学模型。经典的药动学/药效学建模常用于分析密集采样的数据，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-效应三者间的关系，筛选影响药动学和药效学的重要因素，并基于此制订和优化用药方案。此外，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，也可采用基于经验的药动药效学模型对临床剂量-暴露-效应关系进行预测。

较成熟的基于经验的药动药效学模型，如直接效应模型、效应室模型和间接效应模型。药效学直接效应模型可用于描述大多数药物的药动学和药效学直接的关系，包括线性模型，Emax模型（Sigmoid Emax模型）。效应室模型可以描述药物的药动学和药效学之间的延迟现象，间接效应模型可描述药物通过影响内源性物质的生成和消除，间接产生生理效应的过程。

### 机制模型

生理药动学模型是目前使用较广泛的机制模型，可机制性地结合生理因素包括器官组织的组成、血流速度以及药物特征，考察外在因素（如伴随用药、食物影响）和内在因素（如年龄、器官功能障碍、疾病状态）对药物在人体内暴露的影响，并支持产品说明书中的剂量调整建议。对于作用机制较复杂的创新药物和先进治疗产品如双抗、细胞因子药物、细胞基因治疗等，可考虑采用QSP建模等方法指导药物的剂量探索与优化。

基于机制的模型相对较为复杂，通常包括较详细的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，以重点从机制角度对药物的疗效和毒性进行可解释的定量评估。半机制模型结合了机制模型和经验模型的优点，具有更一定的灵活性和准确性。

### 其他模型

基于统计学的疾病进展模型可整合临床终点、生物标志物等多种类型的数据，深入理解疾病进展（如神经退行性疾病等）过程，并对预测药物的治疗效果具有一定价值。例如，在抗肿瘤治疗领域，通过结合疾病进展模型，描述患者药动学、肿瘤大小、肿瘤负荷指标与患者总生存期等的关系，可有助于分析给药剂量与长期疗效之间的潜在关系，并预测可改善长期疗效的给药剂量，实现用药方案的优化。

基于模型的荟萃分析将建模与荟萃分析相结合，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、蛋白质组等多维组学数据，预测患者对给定药物治疗的响应，并为基于响应的个体治疗剂量优化提供依据。

### （三）模型模拟

科学可靠的定量药理学模型可为剂量探索优化提供关键证据。对于一些基于新假设建立的模型，需关注其分析结果的不确定性。用于建立模型的数据应尽量充足，并对模型进行充分评价，确保模型分析的科学性和可靠性。基于经验证的模型，模拟不同给药方案等情形下药物在体内的药效学特征以及暴露-效应关系。比如可基于药物的临床效应驱动因素（如Cmax，Cmin，AUC等）和具有临床意义的协变量等，模拟不同临床应用情形下效应关系，探索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。针对基于模型分析提出的剂量方案，在临床试验中的适用情况和可接受度需要进行具体品种情况的个案讨论。

# 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，可从以下四个方面综合评估整体证据链支持拟选择剂量的合理性。

1. 拟定剂量下具有临床意义的有效性证据，以及不同剂量水平多个用药周期的安全性和耐受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下患者具有良好依从性且剂量调整发生率较低。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。

2. 充分的剂量-暴露-效应关系分析是剂量选择的关键支持证据。建议结合药物的治疗窗数据，进行剂量探索和优化。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。当充分的暴露-有效性关系显示药物具有较平坦的关系，此时更高的暴露带来的获益可能较小，但随着暴露的增加，增加潜在的安全性风险，因此在满足有效性的基础上选择较低剂量是更为合理的。当充分的暴露-有效性关系显示药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。

3. 基于机制的靶组织/替代组织中靶标参与或生物标志物的药动学药效学关系，或与疾病相关的下游生物调控相关定量药理学数据，可转化为基础证据。建议充分发挥生物标志物和基于机制的定量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，无论是靶点接触标志物、近端或远端生物标志物，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“证据总体”，理想的生物标志物可与有效性和安全性的建立良好的关系。

4. 稳健可靠的模型有助于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。

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适应数据的充分支持。没有充分理由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，并使患者暴露于较大的风险，通常是不可接受的。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。获益-风险评估是针对拟定适应症拟采用剂量下判定其预期获益是否大于风险，并做出决策的过程。比如对于肿瘤药物，为了避免患者长期接受无效治疗，选择“无悔剂量”以期对靶点调节具有足够的覆盖（例如，接近最大受体占用或目标抑制），可能获益大于风险。此外，某些情况下，还需根据影响暴露-效应关系的内外因素对关注亚人群中的剂量选择。

# 六、相关考虑

### 国际多中心研究中的剂量探索和优化

在设计和实施确证性MRCT前，建议尽早考察种族因素潜在影响。在可行性允许的条件下，也可采用探索性MRCT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，对药动学和（或）药动药效学的内在和外在影响因素进行分析，用于辅助支持确证性MRCT中不同区域人群的剂量选择和临床设计。建议在确证性MRCT研究期间，持续收集相关信息，纳入并更新既往模型（如有必要），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。

### 联合用药的剂量探索和优化

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多种药物进行剂量探索。当联合方案为已上市药物时，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，需要对每种新药均进行联合治疗下的剂量探索。

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E-R关系、药物相互作用风险、毒性是否积累、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动学特征和暴露-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。

### 适应症扩展的剂量探索和优化

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被已获批适应症探索过的剂量范围所涵盖，如否，则需对新适应症的剂量范围重新进行摸索。充分利用已获批适应症的暴露-效应关系和适用于新适应症的非临床、药动学、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。

### 后续药品变更有关的剂量探索和优化

当需要对剂型、给药途径、给药方案（如给药频率）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体内药动学和暴露-效应关系的改变。对于预期不改变药动学特征的新剂型和新给药方案（如给药途经/间隔）的情况，应综合临床优势和风险获益比，利用已知药物的暴露-效应关系，根据药动学研究结果，考虑后续的临床研究给药方案和开发策略。对于预期改变体内药动学特征的新剂型和和新给药方案（如给药途径/间隔）的情况，由于药动学的改变可能导致新制剂或新给药方案与对应的普通制剂或原给药方案在药效和/或安全性上出现差异，需进行全面的评价。

### 罕见病适应症的剂量探索和优化

由于罕见病治疗药物临床研究实践存在困难，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，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。创新的建模方法有助于克服罕见病治疗药物的研发挑战。定量系统药理学模型整合研究药物目标生物网络中的关键分子，并以定量和多尺度的方法，将其与疾病的药效生物标志物和临床终点联系起来；利用疾病自然史研究和/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。由于多数罕见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，可基于定量药理学方法确定合理给药方案。

### 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提高研发效率，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