

模型引导的罕见病药物研发
技术指导原则
（征求意见稿）

2024年9月

目 录

一、前言	3
二、总体考虑	4
三、应用场景	5
(一) 用药方案的选择与优化	5
(二) 指导和优化临床研究设计	7
(三) 支持有效性的评价	8
(四) 不同的外推场景	9
1. 成人外推儿童	9
2. 健康受试者外推患者	10
3. 不同适应症外推	11
(五) 种族敏感性评价	11
四、建模与模拟方法	12
(一) 数据来源	12
(二) 定量药理学模型	12
(三) 疾病模型	13
1. 自然病史模型	13
2. 疾病进展模型	14
3. 疾病预后模型	14
五、不同分子类型的研究考虑	15
六、沟通交流	16
七、参考文献	16

模型引导的罕见病药物研发技术指导原则

（征求意见稿）

一、前言

罕见病患者数量少，疾病异质性高，地理位置分散，患者年龄跨度大且大部分是儿童期起病。开发罕见病药物时，常规的大样本、随机、对照临床研究常难以开展，临床研究有时只能通过较少甚至极少数量罕见病患者开展，导致获得的临床研究数据有时不能可靠反映新药对于目标适应症整体人群的临床安全性和有效性情况。此外，目前大部分罕见病的流行病学和疾病自然史等研究数据有限，对于多数罕见病药物的临床研究终点和替代指标，现有信息和认知亦不足。这些都是罕见病药物研发当下面临的现实困难和重要问题。因此，罕见病药物研发需要独特的研发策略、技术手段以及有效的数据分析工具。

定量药理学研究在罕见病药物研发中发挥关键作用，其整合并使用所有可用数据，在非常有限的所有可用数据中探索疾病和药物作用的内在规律，评估新药的临床获益和风险，并基于新药的临床获益风险比进行研发决策和监管决策，减少罕见病药物研发的不确定性，加大研发成功率。例如在用药方案的选择和优化方面，模型引导的药物研发（Model-Informed Drug Development, MIDD）理念和方法发挥重要作

23 用，包括关键临床研究以及注册上市申报（可能与关键临床
24 研究的不同）的用药方案、成人受试者数据外推儿童、不同
25 年龄段儿童患者数据预测、确定特定人群（例如，不同种族、
26 不同基因型、肝/肾功能不全等）的用药方案等。

27 本指导原则旨在阐述定量药理学研究在罕见病药物研
28 发中的价值、应用场景和一般考虑等问题，指导在罕见病药
29 物研发过程中科学合理设计定量药理学研究以及有效应用
30 定量药理学方法，为整体研发策略和新药评价提供科学依据。

31 本指导原则仅代表药物监管部门当前的观点和认识，随
32 着科学研究的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善和
33 更新。应用本指导原则时，建议同时参考《模型引导的药物
34 研发技术指导原则》《群体药代动力学研究技术指导原则》
35 《创新药临床药理学研究技术指导原则》《罕见疾病药物临
36 床研发技术指导原则》《罕见疾病药物开发中疾病自然史研
37 究指导原则》等相关指导原则。

38 二、总体考虑

39 应科学合理采用 MIDD 方法指导或者辅助罕见病药物研
40 发决策。已有多项成功研究表明，不同的定量药理学模型可
41 在适当情形下作为“有效工具”，为罕见病药物研发决策提供
42 重要的科学依据，包括目前常用的基于机制的建模方法和基
43 于数据的建模方法，尽管两类建模方法对数据有不同的建模
44 假设和建模路径，但两者可相互补充，共同促进罕见病药物

45 研发决策。

46 由于患者数量少且多发儿童等，罕见病药物研发存在实
47 践和伦理等多方面挑战，因此在建模与模拟方法的“学习与确
48 认”循环中更应充分利用所有的临床前和临床研究数据以及
49 真实世界中可用的信息和临床数据。应充分评估模型分析结
50 果的可靠性、证据链中的权重以及模型误差可能导致的风险，
51 同时根据罕见病特征、研究目的等，明确模型分析的作用及
52 适用范围。应根据更新的数据持续验证和优化模型。但同时
53 也应清晰认知受限于受试者数量，此时应用 MIDD 方法的局
54 限性和研究结果的不确定性，并特别关注数据解读的准确性
55 和可靠性。

56 鉴于罕见病药物的临床研究受试者数量有限，在保证受
57 试者安全性的前提下，应尽可能多获得每例受试者研究剂量
58 （尤其有效剂量）下的临床数据，用于 MIDD 研究。应重视
59 和充分利用每例受试者的基础数据和研究数据，例如，人口
60 统计学信息、疾病阶段、临床研究的 PK 和药效动力学
61 （Pharmacodynamics, PD）数据、生物标志物以及临床安全性和
62 有效性的研究数据等。此外，亦应重视和合理利用其他所
63 有可用信息，例如，安慰剂效应、非临床研究的 PK 和 PD 数
64 据、同靶点药物相关信息和真实世界数据等。

65 **三、应用场景**

66 **（一）用药方案的选择与优化**

67 基于疾病特点，罕见病药物获取临床研究数据的机会有
68 时非常有限，进行广泛的剂量探索研究有时非常困难甚至不
69 可行。

70 罕见病新药研究有时较大程度依赖非临床研究结果，此
71 时可采用定量药理学方法，通过转化研究，最大程度地利用
72 和分析非常有限的临床和非临床数据。例如，临床研究中剂
73 量选择的依据可源于动物研究和/或类器官、分子等体外研究
74 结果。采用建模与模拟方法，预测和比较人体暴露与动物有
75 效剂量相关的暴露，并进行动物到人体的剂量/暴露-效应关
76 系外推，将有助于设定人体起始剂量或预测有效剂量范围。

77 基于非临床和临床研究的全证据链的模型化分析，可对
78 未经研究的目标人群的获益/风险进行预测和评估，进而为该
79 人群用药方案的选择与优化提供依据。未经研究的目标人群
80 可能是同一罕见病的不同亚型、新适应症人群等多种情形。
81 例如，通过群体药代动力学（Population Pharmacokinetics,
82 PopPK）建模分析、PK-PD 和暴露-效应关系分析，可提供达
83 到当前最佳疗效的目标暴露量，并通过控制暴露量来保障安
84 全性，并据此进行用药方案的选择与优化。基于生理药代动
85 力学（Physiologically Based Pharmacokinetics, PBPK）的建模
86 与模拟可为药物相互作用等情形下的用药方案调整提供重
87 要依据。这些对于罕见病药物研发面临患者和受试者数量少
88 的困难而言，是个可选且有效的解决办法。

89 采用建模与模拟方法，可根据所有可用的临床数据和基
90 础数据等，为不同的受试者亚群体选择与优化用药方案，但
91 由于亚群体受试者数量更为有限，更应关注模型方法结论的
92 不确定性。

93 罕见病药物在不同给药途径下的体内 PK 和临床有效性
94 问题，建议首先考虑通过定量药理学方法进行外推，获得预
95 测数据。同样由于已获得的研究数据有限，此时需具体问题
96 具体分析。

97 在互联网大数据、人工智能、基因编辑等新技术背景下，
98 罕见病在实现精准分型后，其治疗也将进入个体化治疗时代。
99 鼓励采用科学合理的 MIDD 方法用于各亚组人群的给药方案
100 选择和优化，以支持精准治疗方案。

101 (二) 指导和优化临床研究设计

102 在罕见病药物研发时，建议使用建模与模拟方法指导和
103 优化临床研究设计，包括确定受试者样本量、采样方案、用
104 药方案等。罕见病新药的临床研究具有灵活性的特点，但灵
105 活的同时应关注研究结果的可靠性以及对决策的支持力度。

106 建模与模拟方法可为样本量设计提供依据，如所需的最低
107 受试者例数。罕见病药物临床研究模拟不同患者数量下模
108 型参数的变异情况，通过评估参数的稳健性和敏感性，为临
109 床研究样本量设计提供依据。可根据研究目的、研究设计以
110 及拟达到的研究效能等，进行样本量的具体考量。

111 罕见病药物临床研究中，生物样品如血浆等的采样策略
112 是临床药理学和定量药理学专业应关注的问题，在儿童患者
113 中尤为重要。临床研究模型模拟可以帮助设计最佳采样时间，
114 优化每例受试者和全部受试者采集的样品数量，增加样品采
115 集时间的灵活性，提高临床研究操作的可行性，并确保参数
116 估算的精度在可接受范围内例如 $RSE\% \leq 30\%$ ，使信息最大化
117 利用。这些对于罕见病药物临床研究而言均有很大价值。

118 样本量、采样方案和用药方案三者之间相互影响，在实
119 践中可以固定其中一个或两个要素，评估另外的要素，也可
120 以设置多个场景，同时评估上述三个要素组合下模型参数的
121 变异情况、参数的稳健性和敏感性，为优化设计提供依据。

122 (三) 支持有效性的评价

123 基于 PopPK 模型以及有效性和安全性的暴露-效应关系
124 的全部证据，可为罕见病总体人群和特殊人群用药后的有效
125 性提供重要依据。

126 应重视生物标志物在罕见病药物有效性研究中的价值，
127 建议在整个研发过程中积极探索、科学设计、收集并评估与
128 疾病过程和药物反应相关的生物标志物信息和研究数据。尤
129 其对于疾病机制和预后等认知尚不充分的罕见病，建议在研
130 发期间尽早和尽可能全面收集 PD 指标等关键数据，并通过
131 PK/PD 等建模和分析，为临床有效性提供支持依据。当生物
132 标志物用于支持关键决策（例如，用药方案选择或支持有效

133 性和安全性) 时, 应提供足够的信息来支持生物标志物选择
134 的合理性, 提供分析方法的验证信息。

135 拟以替代终点作为支持罕见病药物注册上市的关键临
136 床研究的终点指标时, 应验证替代终点与临床获益之间的相
137 关性, 并提供支持性证据。应注意目前多数罕见病尚缺乏公
138 认的替代终点, 生物标志物的全面研究有助于为临床替代终
139 点的选择和确认提供更多信息。

140 (四) 不同的外推场景

141 1. 成人外推儿童

142 儿科患者占罕见病患者总体人群的一半以上。儿童期发
143 病, 多数更为严重, 儿科患者的罕见病药物研发具有更大的
144 医疗需求。对于同时具有成人和儿科患者的罕见病, 应首先
145 评估成人患者到儿科患者外推的科学合理性, 包括疾病的发
146 生发展、药物效应、暴露-效应关系等在成人患者和儿科患者
147 人群中的相似性。另外, 结合获益风险综合考虑采用成人数
148 据对儿科群体进行外推的可行性并制定科学的研发策略。对
149 于主要在儿童发病的罕见病, 也可考虑首先在健康成人受试
150 者中收集 PK、PD (如有) 和安全性数据, 然后进行科学外
151 推, 此时还需关注疾病本身在健康成人与儿科患者之间外推
152 的科学性。

153 根据儿童和参考 (成人或其他儿童) 人群在患者特征、
154 发病机制、治疗反应、疾病病程等现有数据的相似性, 结合

155 数据质量针对具体问题进行讨论并确定外推方法的合理性。
156 当成人和儿童患者群体具有可比性或相关性，且数据质量有
157 保证时，外推疗效的可靠性更高。但是，对于安全性外推，
158 应注意的是，目前完全靠外推确定儿童的安全性极为少见，
159 一般只在极特殊情况（例如，机制清楚、年龄因素影响较小
160 等）下，酌情进行临床安全性的外推，需具体问题与监管部
161 门讨论。

162 当有必要在儿科患者中进行临床研究或对儿童进行新
163 的研究时，可通过建立 PopPK 和/或 PBPK 模型，匹配在成
164 人患者中建立的安全有效暴露，推导儿科临床研究的用药方
165 案以及估算所需尽可能低的样本量。为实现 MIDD 指导儿科
166 患者的用药方案，应尽可能获得更多的受试者 PK 和 PD 数
167 据。可参见《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》。

168 **2. 健康受试者外推患者**

169 在符合伦理、安全性有保证的前提下，罕见病药物的临
170 床药理学研究有时可在健康受试者中开展，获得更多临床数
171 据，如食物影响研究、药物相互作用研究等。但在将健康受
172 试者的数据外推至罕见病患者时，需关注外推的适用性以及
173 桥接等相关问题。例如，不同人群间的疾病相关基因表达、
174 靶点情况、PK/PD 特征及其关系对外推的科学性的影响。

175 对于某些罕见病，健康受试者可能缺乏相应的药物作用
176 靶点，导致外推至罕见病患者受限。

177 **3. 不同适应症外推**

178 基于药物作用机制、已研究适应症与拟外推适应症之间
179 在发病机理、病理生理等方面的异同，罕见病药物有时可同
180 时开发多个适应症。由其他已上市或在研适应症外推至罕见
181 病适应症时，可采用定量药理学方法，结合已上市或在研适
182 应症的上市前临床研究数据和/或上市后真实世界应用的安全
183 有效性数据，进行 PK 和/或 PD 方面的外推，为罕见病药
184 物的潜在临床获益和风险提供支持性证据。

185 有些情况下，药物机制及其与临床终点的相关性较为明
186 确，可通过动物和体外研究数据建立 PK/PD 关系，此时非临
187 床数据可以更大程度支持临床研究的开展以及新适应症的
188 开发，但仍需关注的是，动物/体外研究数据到人体的转化通
189 常是复杂的，具有较大不确定性。

190 **(五) 种族敏感性评价**

191 基于罕见病自身的种族特性（例如不少罕见病患者携带
192 不同基因型），在评估罕见病药物的种族敏感性问题时，应更
193 为关注疾病的种族敏感性问题，对中国与非中国人群的体内
194 暴露、疗效和安全性进行一致性和差异性分析。可采用建模
195 与模拟方法，科学和高效地利用已有的数据信息，为种族敏
196 感性评估提供证据。拟采用国际多中心研究数据支持罕见病
197 药物在国内上市时，应参考 ICH E5 和 E17 等相关指导原则，
198 向监管部门提交完善的种族敏感性问题的分析报告。

四、建模与模拟方法

(一) 数据来源

由于罕见病的特殊性，在罕见病药物研发中充分挖掘和利用一切可利用的数据非常必要。数据来源包括但不限于非临床研究数据、真实世界数据、文献、观察性研究数据以及上市前临床研究数据。此外，同类药物以及同靶点药物的研究数据也应视情况进行甄别后酌情采用。建议充分挖掘和利用可靠的上述各方来源数据进行罕见病药物研发。

非临床研究数据包括但不限于基因、分子、细胞、类器官、器官芯片、动物研究数据等。

真实世界数据包括在真实医疗环境下诊疗过程的记录数据（如电子病历），以及各种观察性研究数据等。对于罕见病药物研发，真实世界数据可用于自然人群队列研究、历史对照、生物标志物确认、疾病模型构建、临床疗效终点指标界值的设定等。

(二) 定量药理学模型

定量药理学模型在罕见病药物研发以及其他非罕见病药物研发过程中发挥的作用基本一致，本文不做阐述，可参考相应模型指南以及可靠文献等开展研究与数据分析。应在最终递交给监管部门的申报资料中提交完整的各模型的建模与模拟研究报告以及充分的科学依据支持相应结论以及申请。

221 常用的基于数据的经验模型如 PopPK 模型、PK/PD 模
222 型，以及暴露-效应关系研究等，可充分地利用现有信息，因
223 此对于罕见病药物研发更应是首先考虑的模型方法。常用的
224 基于机制的模型如 PBPK 模型和定量系统药理学（QSP）模
225 型等，可涵盖疾病病理、生理学以及药物作用机制等信息，
226 从机制角度对罕见病药物的有效性和安全性提供数据支持。
227 此外，由于罕见病研究数量有限，基于模型的荟萃分析
228 （MBMA）将建模与荟萃分析相结合，对多种来源和维度的
229 药物和疾病信息进行整合，更好地利用现有研究的数据。

230 其他建模与模拟方法，例如机器学习和深度学习，是新
231 兴的技术方法，鼓励视情况应用于罕见病药物的开发，包括
232 临床研究模拟、临床研究设计、剂量优化、生物标志物评估
233 等，但需充分评估和验证模型的科学性和可靠性，递交给监
234 管部门充分的科学依据。

235 **（三）疾病模型**

236 对于罕见病本身的认知，有助于进行必要的分层研究以
237 及早期和准确判断新药的临床疗效以及预后等重要问题。

238 **1. 自然病史模型**

239 罕见病药物研发的挑战之一是疾病自然史模型的缺乏。
240 由于发病率和患病率很低或极低，因此对罕见病的自然发展
241 认知普遍不足。很多种类的罕见病缺乏可靠的疾病自然史模
242 型。虽然开展罕见疾病的自然史研究存在诸多困难，仍鼓励

243 多方共同努力进行罕见病自然史模型研究，为罕见病新药研
244 发例如关键临床研究设计(例如，临床终点指标、随访时间)
245 提供科学基础以及一定的灵活性。

246 罕见病自然病史信息可为药物有效性和安全性的评估
247 提供基础。高质量自然病史研究可以协助区分患者亚群、开
248 发临床结局评估工具、识别生物标志物，并作为外部对照，
249 优化药物开发策略，缩短研发时间。

250 **2. 疾病进展模型**

251 疾病进展模型是描述疾病状态随时间变化的数学模型，
252 可以是经验性的疾病进展模型，也可以是机制的疾病进展模
253 型。其中机制性模型可为通路和靶点及候选药物的选择、生
254 物标志物策略、患者选择和早期有效信号的最佳研究设计相
255 关的决策提供信息。

256 在药物开发的后期阶段，疾病进展模型可用于评估临床
257 研究设计，包括受试者选择、临床终点以及样本量等。

258 疾病进展模型研究可以增加对疾病进展有影响的基线
259 因素和重要生物标志物的了解。随着生物标志物研究数据的
260 积累，可能选择合适生物标志物用作替代终点。

261 疾病进展模型也可用于评估成人和儿科患者在临床研
262 究的不同时间段内疾病进展的相似性，以支持试验设计。

263 **3. 疾病预后模型**

264 疾病预后模型可预测具有某些特征的患者人群病情的

265 严重程度，并预测病情的发展趋势。对于进展缓慢，在临床
266 研究中难以观察临床结局的罕见病，探索影响疾病预后的相
267 关因素，例如疾病相关的特定生物标志物，可以为研究方案
268 提供更加直接和准确的科学依据。

269 **五、不同分子类型的研究考虑**

270 目前，罕见病的治疗手段包括酶替代疗法、移植疗法、
271 基因治疗、细胞治疗、小分子药物和抗体药物治疗手段等。
272 不同分子类型的罕见病药物研发通常应遵循 MIDD 应用以及
273 模型模拟的一般原则，需关注的是不同分子类型考虑的因素
274 有所不同，MIDD 可灵活运用数学模型描述各类药物的特定
275 ADME 过程和产生疗效、引发安全性问题的机制，为模型指
276 导临床研究设计和用药方案优化提供支持，可参考《模型引
277 导的药物研发技术指导原则》和《群体药代动力学研究技术
278 指导原则》等。

279 鉴于细胞和基因治疗复杂的作用机制和有限的临床经
280 验，MIDD 方法的应用可助益其安全性和有效性的评估。鼓
281 励探索科学合理的建模与模拟方法，以助于深入理解和定量
282 评估细胞和基因治疗产品的生物活性/药效学、细胞和基因体
283 内行为、免疫反应、安全性和疗效相关的信息，提高药物研
284 发效率。MIDD 方法在细胞和基因治疗产品中的应用目前还
285 处于早期探索阶段。由于细胞和基因治疗产品自身特性，有
286 时传统定量药理模型方法（例如，PK/暴露分析、非临床剂量

287 外推、剂量/暴露-效应关系研究等)的运用具有一定挑战性。
288 因此建立和采用科学有效的 MIDD 方法时需要充分考虑细胞
289 和基因治疗产品特性,例如,细胞总数、递送的特定细胞类
290 型、细胞活力、细胞的体内扩增/持久性、病毒载体、转基因
291 表达、生物活性和免疫原性等。

292 对于小分子化药类新药, MIDD 应用的经验较为成熟。
293 除本文提及的应用场景外,对于小分子化药类药物, MIDD
294 还可用于优化药物的口服吸收例如选择合适的剂型、探索食
295 物影响和药物相互作用等方面。

296 抗体类药物的分子量较大,其体内 PK 特性与小分子药
297 物有较大差异, MIDD 模型模拟时需关注大分子在体内的非
298 线性 PK、靶点介导的药物消除、药物与靶点的结合动力学、
299 抗药抗体的影响等。

300 **六、沟通交流**

301 由于 MIDD 可能在罕见病药物研发策略中发挥重要作用,
302 建议在罕见病药物研发期间适时酌情考虑向监管部门提供
303 定量药理学研究和分析计划,并与监管部门沟通讨论。

304 **七、参考文献**

305 1.国家药品监督管理局.《模型引导的药物研发技术指导
306 原则》.2020 年 12 月.

307 2. 国家药品监督管理局.《群体药代动力学研究技术指
308 导原则》.2020 年 12 月.

- 309 3. 国家药品监督管理局. 《创新药临床药理学研究技术
310 指导原则》.2021 年 12 月.
- 311 4. 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物临床研发技术
312 指导原则》.2021 年 12 月.
- 313 5. 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物开发中疾病自
314 然史研究指导原则》.2023 年 7 月.
- 315 6. 国家药品监督管理局. 《罕见病基因治疗产品临床试
316 验技术指导原则（试行）》.2024 年 1 月.
- 317 7. 国家药品监督管理局. 《罕见病酶替代疗法药物非临
318 床研究指导原则（试行）》.2024 年 2 月.
- 319 8. 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物临床研究统计
320 学指导原则（试行）》.2022 年 5 月.
- 321 9. 国家药品监督管理局. 《成人用药数据外推至儿科人
322 群的定量方法学指导原则（试行）》.2023 年 4 月.
- 323 10. FDA. Rare-Diseases-Early-Drug-Development-and-the-
324 Role-of-PreIND-Meetings. Oct. 2018.
- 325 11. FDA. Rare Diseases Considerations for the Development
326 of Drugs and Biological Products Guidance for Industry. Dec.
327 2023.
- 328 12.ICH. ICH E5: Ethnic Factors in the Acceptability of
329 Foreign Clinical Data. 1998.
- 330 13. ICH. ICH E17: General Principle for Planning and

331 Design of Multi-Regional Clinical Trials. 2016.