

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

# 药物暴露-效应关系研究技术指导原则 (征求意见稿)

2024年6月

# 目 录

21		
22	一、 前言 .....	3
23	二、 研究的价值和应用 .....	3
24	(一) 非临床-临床转化研究 .....	3
25	(二) 早期临床研究 .....	4
26	(三) 后期临床研究和上市申请 .....	5
27	(四) 上市后申请和临床合理用药 .....	6
28	三、 研究设计 .....	7
29	四、 研究数据 .....	9
30	(一) 分析数据 .....	10
31	(二) 暴露指标 .....	11
32	(三) 效应指标 .....	12
33	(四) 影响因素 .....	12
34	五、 分析方法 .....	13
35	(一) 探索性分析 .....	13
36	(二) 模型化分析 .....	13
37	六、 研究报告 .....	15
38	七、 监管递交 .....	17
39	八、 参考文献 .....	17
40	附录 .....	19
41		
42		

# 43 药物暴露-效应关系研究技术指导原则

44

## 45 一、 前言

46 药物暴露-效应关系 (Exposure-Response Relationship) 研  
47 究旨在评估药物剂量、暴露量和效应之间的定量关系。暴露  
48 -效应关系是支持新药有效性和安全性评估的核心证据之一，  
49 对于选择最佳用法用量 (包括剂量、频次、周期等)、选择  
50 和优化不同生理、病理及遗传背景情况下患者 (个体化) 给  
51 药方案等均具有十分重要的意义。

52 为指导新药研发中科学合理地开展暴露-效应关系研究，  
53 制定本指导原则。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观  
54 点和认识。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容  
55 将不断完善与更新。

## 56 二、 研究的价值和应用

57 暴露-效应关系在药物研发全生命周期中均有重要应用  
58 价值。建议在药物研发的各阶段合理评估暴露-效应关系，并  
59 随着研究数据的积累，不断更新、优化暴露-效应关系模型，  
60 以指导药物高效开发和临床合理使用。

### 61 (一) 非临床-临床转化研究

62 结合非临床研究阶段的体内外实验数据开展暴露-效应  
63 关系研究，可以尽早获得药物有效性或安全性特征与药物暴

64 露之间的关系。结合对种属差异的已有理解与知识以及合理的  
65 的假设，可预测人体的安全有效暴露量范围，为后续临床研  
66 究方案制定等提供参考。非临床研究阶段的暴露-效应关系研  
67 究还可帮助理解药物的作用机制。

68 某些情况下，非临床研究可获取难以在人体试验中获取  
69 的数据（如：组织分布及靶部位暴露、体外关键药理/药效学  
70 数据、毒性剂量下暴露量及组织病理数据等），该类数据对  
71 临床给药方案、关键安全性和有效性指标的选择以及暴露-效  
72 应关系数据的解释与验证等均具有重要支持和指导作用。

## 73 （二）早期临床研究

74 在早期临床研究阶段进行的暴露-效应关系分析，一方面  
75 可确认药物的作用机制和预期的药理效应，当研究样本量有  
76 限、观测变量采用经典统计检验分析不显著时，显著的暴露  
77 -效应关系可用于确认客观存在的药理效应；另一方面可根据  
78 暴露-效应关系预测达到临床安全性和/或有效性的暴露量范  
79 围以及相应的剂量方案，从而指导后续临床试验方案设计。  
80 早期临床研究阶段开展的暴露-效应关系分析，还可将临床研  
81 究中收集的协变量信息纳入分析，以寻找显著影响药物安全  
82 性和/或有效性的协变量，为后续临床研究受试者入排标准或  
83 分层标准的制定提供参考。此外，基于概念验证（proof-of-  
84 concept, PoC）研究获得的数据，通过暴露-效应关系分析，

85 可用于加深对药物暴露量、生物标志物与临床终点之间关系  
86 的理解。

87 在早期临床研究阶段开展的暴露-效应关系分析,还可用  
88 于预估药物的安全性/有效性特征,为早期药物开发决策的制  
89 定提供参考依据。例如,可将基于早期临床研究阶段开展的  
90 暴露-效应关系分析数据与同类药物或对照药物的暴露-效应  
91 关系进行比较,从而评估临床价值。当早期临床研究仅纳入  
92 健康受试者时,基于健康受试者暴露量与生物标志物的定量  
93 关系,结合相同适应症或同类药物在目标患者群体中生物标  
94 志物与临床终点之间的关系,可将健康受试者的暴露量-生物  
95 标志物关系与目标患者群体中的生物标志物-临床终点关系  
96 进行桥接,预测开发中药物的剂量-暴露量-临床终点关系,从  
97 而对药物的开发潜力进行早期评价或预测达到目标临床终  
98 点所需的暴露量水平和优化给药方案。

99 在早期临床研究阶段进行暴露-效应关系研究可提高后  
100 续关键临床试验的成功率,加快研发进程,节约研究资源。

### 101 (三) 后期临床研究和上市申请

102 建立有效性和安全性两方面的暴露-效应关系,对于选择  
103 药物剂量方案时提高获益风险比具有重要参考价值。

104 基于早期临床试验数据建立的可靠暴露-效应关系是后  
105 期临床试验(含确证性临床试验)研究设计和剂量方案选择  
106 的核心证据之一。药物研发过程中,随着研究数据的积累,

107 在早期建立的暴露-效应关系基础上, 结合后期临床研究中收  
108 集的数据, 可以更新得到更加稳健可靠的暴露-效应关系, 用  
109 于药物上市申请前确证或科学选择具有最佳临床获益风险  
110 比的用法用量。

111 稳健的暴露-效应关系对于预测药物在更多样化患者人  
112 群的安全性和有效性特征以及选择相应人群的最佳用法用  
113 量具有重要价值, 从而为相关临床试验设计和/或药品说明书  
114 的撰写提供依据。例如, 结合特殊人群(如: 肝、肾功能不  
115 全人群、儿童、老年人、孕妇等)的药代动力学特征和暴露  
116 -效应关系, 可为是否需开展进一步临床试验提供依据, 或为  
117 特殊人群制定合适的用法用量。此外, 还可用于指导更复杂  
118 临床使用场景下的用药。例如, 结合食物影响、药物相互作  
119 用等特征和暴露-效应关系, 可为药物是否可与食物同服、合  
120 并用药是否存在禁忌或是否需调整剂量、漏服后如何补救的  
121 影响评估等提供指导。结合相对生物利用度/生物等效性研究  
122 结果和暴露-效应关系, 对于评估制剂变更的影响也具有重要  
123 作用。

124 此外, 在不同种族或地区获得相似的剂量-暴露-效应关  
125 系可以作为药物在不同种族或地区之间相似的临床安全性和  
126 和/或有效性的支持性证据之一。

127 (四) 上市后申请和临床合理用药

128 对于药品上市后注册申请或补充申请，如变更用法用量、  
129 开发新制剂或扩展适应症等，暴露-效应关系可能适用于（但  
130 不限于）以下目的：评估使用新的剂型（如儿童制剂或缓释  
131 制剂）或采用新的用法用量下，药物的有效性和/或安全性特  
132 征是否会发生具有临床意义的显著变化，是否需调整用法用  
133 量或开展临床试验；评估新患者人群的暴露-效应关系是否与  
134 已获批患者人群相似，是否存在将已有临床数据外推至新目  
135 标人群的可行性，评估新患者人群达到预期药物效应所需的  
136 暴露量和用法用量，从而辅助临床研究设计。此外，在上市  
137 后药物临床使用过程中，可基于暴露-效应关系指导临床合理  
138 用药或个体化给药。

### 139 三、 研究设计

140 暴露-效应关系研究是药物研发中的重要内容，贯穿药物  
141 研发的始终。建议尽早考虑制定暴露-效应关系研究计划，相  
142 关研究内容通常应涵盖在药物研发从非临床到临床研究的  
143 各个阶段，建议根据研究计划在药物研发的不同阶段合理设  
144 计研究内容，并随着研究数据的累积，不断完善暴露-效应关  
145 系信息。

146 通常，药物的暴露-效应关系建议从良好设计的对不同暴  
147 露量进行对比的研究中获得。可基于一个或多个前瞻性研究  
148 的数据进行分析，也可以整合其他研究的回顾性数据进行总  
149 体分析，必要时还可纳入或参考非临床研究数据。暴露-效应

150 关系研究的具体设计应基于研究目的，根据药物作用机制特  
151 点、适应症、疾病严重程度、暴露与效应的时效关系、研发  
152 阶段、已积累的相关数据等多方面因素合理制定。用于评价  
153 暴露-效应关系的研究通常应进行良好的对照，建议采用随机  
154 和盲法（如适用）设计以保证治疗组间的可比性，应有足够  
155 的样本量，减少由受试者、研究者及分析过程造成的偏倚。  
156 在同质性较高的人群中进行相关研究通常可在较小样本量  
157 受试者中获得较好的暴露-效应关系；在变异较大的大样本量  
158 群体中进行研究则可发现重要的协变量效应。

159 一般来说，基于早期临床试验数据可构建初步的暴露-效  
160 应关系，获得较宽剂量和/或较广暴露范围下的药物效应。对  
161 于确证性临床试验，暴露-效应关系可能不是其主要研究目的，  
162 但建议在确证性临床试验设计时考虑暴露-效应关系研究的  
163 需要，如采集药物暴露数据、效应数据、潜在影响因素（协  
164 变量）等信息。

165 建议尽量评估药物在较宽剂量和/或暴露量范围内的暴  
166 露-效应关系，以确保获得相对完整的暴露-效应关系曲线以  
167 及更好地评估相关影响因素，特别是在没有合适的药效学指  
168 标或替代终点时尤为重要。

169 国际人用药品注册技术协调会（ICH）E4 指导原则“药品  
170 注册所需的量效关系信息”中对常用的暴露-效应关系研究设  
171 计方法进行了详细阐述，具体要求建议参考 E4。常用的暴露



172 -效应关系研究设计见表 1。

173

表 1. 常用的暴露-效应关系研究设计

研究设计	考虑要点
固定剂量，交叉设计 (Fixed dose, cross-over)	<ul style="list-style-type: none"><li>● 通常用于即时、急性、可逆效应研究</li><li>● 可获取群体和个体暴露-效应关系数据</li><li>● 安全性评估可能受时间效应、耐受性等影响</li><li>● 可能存在不同周期的相互影响或遗留效应</li><li>● 可能存在受试者脱落问题</li><li>● 可能存在不同周期间基线变化的问题</li></ul>
固定剂量，平行设计 (Fixed dose, parallel)	<ul style="list-style-type: none"><li>● 通常用于长期、慢性或效应无法快速逆转的研究</li><li>● 仅能获取群体暴露-效应关系数据，无法获取个体数据</li><li>● 受试者样本量通常较大</li><li>● 可为安全性评估提供较好的信息</li></ul>
剂量滴定设计 (Titration)	<ul style="list-style-type: none"><li>● 基本原理：所有受试者接受一系列逐渐递增的剂量或以安慰剂为对照，将剂量滴定至受试者出现明确药物效应时终止滴定，进而评估药物效应</li><li>● 可在较少的受试者中获得较宽暴露范围内的效应数据</li><li>● 经过适当分析，可获取群体和个体暴露-效应关系数据</li><li>● 药物效应可能与时间效应、剂量效应、药物蓄积效应存在混杂，通常不用于效应存在明显滞后的药物，用于安全性评估也可能存在问题</li><li>● 若设置安慰剂对照组，可为药物是否有效提供清晰证据</li><li>● 在早期研究阶段，有助于确定固定剂量平行量效-关系研究设计的剂量方案</li></ul>
固定剂量，平行或交叉，浓度控制设计 (Fixed dose, parallel or crossover, concentration-controlled)	<ul style="list-style-type: none"><li>● 基本原理：为不同分组的受试者预设不同暴露指标，采用个体化给药方案使受试者达到预设值，进而评估药物效应</li><li>● 可在研究阶段直接获取各组浓度-效应曲线（若采用交叉设计，还可获得个体曲线）</li><li>● 通常适用于药代动力学变异较大的药物</li><li>● 需进行药物浓度的实时检测</li></ul>

174

#### 四、 研究数据

## 175 (一) 分析数据

176 用于暴露-效应关系分析的数据应是基于规范化研究收  
177 集的可靠研究数据，建议对数据来源、数据质量和数据管理  
178 过程等进行评估，以保证研究数据的可靠性。分析数据可以  
179 来源于以暴露-效应关系为研究目的的单个或多个临床试验，  
180 也可以来源于其他临床试验。一般来说，建议整合符合入选  
181 标准且具有可靠数据的多个临床试验进行暴露-效应关系分  
182 析，需关注不同研究的可比性、数据整合的可行性以及研究  
183 人群和评估指标的差异等。例如，暴露-有效性分析通常仅纳  
184 入各临床试验中目标人群数据，而暴露-安全性分析则可将不  
185 同适应症人群的研究数据进行整合分析。

186 当多个临床试验数据均可用于暴露-效应关系分析时，用  
187 于评价暴露-效应关系的分析集通常建议与方案中的全分析  
188 集相同，若仅选择部分临床试验或特定数据进行分析，需具  
189 有充分合理的依据。分析数据的纳入标准应在分析前确定，  
190 通常在研究计划中进行明确，并评估其科学性。某些情  
191 况下，基于不同研究目的，可能通过设定某些入选标准，选  
192 择特定受试者亚群体或特定来源的数据开展暴露-效应关系  
193 分析。该类分析获得的结果可能与基于全部人群进行分析获  
194 得的结果不同，需谨慎解读，并评估亚群体分析的合理性。

195 用于暴露-效应关系分析的数据集可能与用于临床研究  
196 统计分析的数据集不完全一致，例如某些受试者未收集血药

197 浓度，缺失暴露量数据而无法纳入分析。接受安慰剂治疗的  
198 受试者数据和某些指标的基线数据有助于了解未给药时受  
199 试者相关指标随时间的变化情况，对于掌握相关指标的分布  
200 或分析安慰剂效应具有重要意义，暴露-效应关系分析时应予  
201 以关注。

## 202 (二) 暴露指标

203 建议根据药物作用机理以及体内药代动力学特征等，选  
204 择与药物效应具有潜在相关性的暴露指标，如药物浓度、基  
205 于系统药物浓度或作用部位药物浓度获得的暴露量指标等。  
206 常用的系统暴露指标包括血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、  
207 峰浓度( $C_{max}$ )、谷浓度( $C_{trough}$ )、平均药物浓度( $C_{avg}$ )、特  
208 定时间药物浓度( $C_t$ )等，有时还可能包括靶部位或其他特  
209 定部位药物浓度等。基于不同暴露指标开展的暴露-效应关系  
210 分析结果可能存在差异，建议进行比较分析，并根据药物作  
211 用机理等对分析结果的差异进行解读，识别与药物效应最相  
212 关的暴露指标。某些情况下，活性代谢物的暴露也应作为暴  
213 露指标进行分析。若包含多个活性成分，分析暴露-效应关系  
214 时应关注不同活性成分的暴露折算方法。

215 药物的暴露数据可能来源于受试者实测值，也可能采用  
216 群体药代动力学模型结合贝叶斯估算法获得。例如，某些临  
217 床试验中仅对受试者的药物浓度进行稀疏采样，此类受试者

218 无法基于实测值获得某些系统暴露数据（如 AUC），则可通  
219 过群体药代动力学模型结合贝叶斯估算法获得。

### 220 （三） 效应指标

221 效应包括安全性和有效性的生物标志物、替代终点、临  
222 床终点等指标。建议根据暴露-效应关系分析目的，并充分考  
223 虑研究的不同阶段，选择表征有效性或安全性的观察值或终  
224 点作为效应指标。

225 在临床研究的早期阶段，选择生物标志物或其他合适指  
226 标开展的探索性分析，对于指导后续临床研发决策具有重要  
227 意义，需关注所选生物标志物或其他指标与临床终点的相关  
228 性。在确证性临床研究阶段，为了评估药物的有效性或安全  
229 性，效应指标通常选择临床终点或替代终点。分析暴露-安全  
230 性关系时，效应指标通常可选择是否发生不良事件、是否发  
231 生特别关注的不良事件、根据不良事件严重程度进行分级或  
232 干预（如治疗中断、终止、减量）等进行分类分析，也可根  
233 据分析目的使用安全性定量数据（如临床实验室监测数据）  
234 进行分析。

### 235 （四） 影响因素

236 探索影响药物暴露或效应的因素，对于更好地理解暴露  
237 -效应关系以及更准确地基于暴露信息预测药物效应非常重  
238 要。影响暴露-效应关系的因素包括受试者内在因素（如年龄、  
239 体重、性别、基因等）、外在因素（如合并用药、饮食状态、

240 吸烟状态等)或其他因素(如时间节律、安慰剂效应等)。  
241 开展暴露-效应关系分析前建立的群体药代动力学模型通常  
242 会对影响药物暴露的协变量进行分析,但如果存在同时影响  
243 暴露和效应的协变量,则有必要在暴露-效应关系分析时同时  
244 进行考查,并考虑潜在的混杂因素。一般来说,应通过考虑  
245 协变量的影响程度、临床意义等,避免纳入过多协变量,确  
246 保分析结果对药物研发和临床应用的指导价值。

## 247 五、 分析方法

### 248 (一) 探索性分析

249 准确理解数据特征是进行暴露-效应关系分析的基础。开  
250 展暴露-效应关系模型分析前,建议采用描述性统计或图、表  
251 分析等方法对数据进行探索性分析,充分了解数据特征或潜  
252 在规律,如数据分布特征、相关性等。按特定协变量(如人  
253 群、给药剂量等)进行分组,对每个亚组进行探索性图形分  
254 析,可以揭示不同亚组间的暴露-效应关系特征。

255 探索性分析可初步评估药物的暴露-效应关系(通常用于  
256 早期临床研究阶段),还可为模型化分析提供指导依据。探索  
257 性分析还能初步验证暴露-效应关系分析的假设是否正确,及  
258 时纠正错误的分析假设。

### 259 (二) 模型化分析

260 通常采用模型化的分析方法对暴露-效应关系进行定量

261 分析。根据暴露-效应关系分析目的以及效应指标的特征、数  
262 据类型等，可采用不同的模型进行分析（见附录）。除常用的  
263 经验模型外，还可采用基于机制的模型进行分析。基于适应  
264 症和药物治疗等方面考量，可能需考虑建立疾病自然进展模  
265 型，用于支持暴露-效应关系研究。当采用经验模型分析暴露  
266 -效应关系时，通常建议选择相对较简单且可达分析目的的模  
267 型进行分析。

268 采用模型分析影响暴露-效应关系的因素时，建议根据数  
269 据探索性分析结果，并基于协变量的药理学和临床意义等，  
270 选择合适的候选协变量进行模型分析。当协变量为连续变量  
271 时，协变量模型一般采用线性、幂、指数等模型，通常采用  
272 典型值进行归一化分析。当协变量为非连续变量时，协变量  
273 效应可描述为相较于参照组的变化（加和或比例）。若协变量  
274 随时间发生变化，且该变化具有临床意义，建议对该协变量  
275 进行表征。除应评估协变量的统计学意义外，还应考虑协变  
276 量的药理学和临床等科学意义。

277 模型评价是暴露-效应关系模型分析的关键组成部分。应  
278 基于暴露-效应关系分析目的，对模型进行评价，充分评估模  
279 型参数估算值的准确性和精密度、模型的稳健性及其预测性  
280 能等。此外，建议对建模过程中的不确定因素（如异常数据、  
281 模型假设等）进行敏感性分析，考察其对分析结果的影响。

282 关于模型分析相关问题，可参考《模型引导的药物研发

283 技术指导原则》《群体药代动力学研究技术指导原则》等相关  
284 技术指导原则。

## 285 六、 研究报告

286 建议根据暴露-效应关系分析计划，撰写研究报告。用于  
287 监管递交时，研究报告应包含但不限于以下内容。

### 288 （一）摘要

289 摘要是对暴露-效应关系分析全面而简要的概括，一般应  
290 包括研究背景、目的、数据、分析方法、结果、应用和结论。  
291 对决策具有重要影响的图和表也可在摘要中呈现。

### 292 （二）研究背景

293 研究背景主要陈述试验药物的背景信息，暴露量-效应关  
294 系分析的背景，以及当前分析在试验药物研发中的定位。

### 295 （三）分析目的

296 应对暴露量-效应分析的总体目的进行说明。若有多个目  
297 的，应明确指出主要和次要目的。

### 298 （四）分析方法

299 1.纳入暴露-效应关系分析的研究。应对数据来源进行说  
300 明，描述纳入暴露-效应关系分析的研究情况，是否具有未纳  
301 入分析的研究，并阐明相关考虑或合理性。应对纳入分析的  
302 每项研究进行简要描述，包括研究目的、研究设计、终点指  
303 标、研究内容、受试者类型及特征、样本量、试验药物及其  
304 用法用量、数据收集情况等。

305           2.分析数据。应明确纳入分析的数据标准（如缺失值、离  
306 群值、低于定量下限值处理原则和数据入选/排除标准等），  
307 阐明拟纳入暴露-效应关系分析的暴露指标、效应指标以及影  
308 响因素（协变量），并说明相应指标的采样设计和数据情况。

309           3.分析方法。应提供分析方法的详细信息，包括所用方  
310 法、软件及其版本、数据估计方法或衍生变量的计算方法、  
311 模型假设、模型构建和模型评价方法、模型应用等。

## 312           （五）研究结果

### 313           1.分析数据

314           应对数据处理结果进行总结，如受试者例数、数据量、  
315 暴露指标和效应指标特征、人口统计学和其他协变量的汇总  
316 统计量等。应对特殊数据处理结果进行阐述，如离群值和缺  
317 失值的处理结果、排除数据及其原因等。

### 318           2.探索性分析结果

319           探索性分析结果包括对暴露指标、效应指标和协变量的  
320 描述性统计或图、表分析等。

### 321           3.模型化分析结果

322           应详细描述模型构建和评价过程，提供暴露量-效应模型  
323 的结构及其参数估计值、标准误差等，还应提供最终模型的  
324 评价结果。如采用暴露-效应关系模型进行模拟预测，应提供  
325 模拟结果及其可靠性评估。必要时还需提供模型参数临床意  
326 义的评估结果。



327 (六) 暴露-效应关系的应用

328 应详细描述基于暴露-效应关系分析进行应用决策的结果  
329 果，如临床试验剂量方案的选择、说明书中用法用量合理性  
330 的评估或进行剂量调整的依据等。

331 (七) 讨论

332 应对暴露-效应关系分析过程和结果进行讨论或解读。根  
333 据研究目的，讨论当前分析在试验药物研发中的定位及其支  
334 持性。应讨论分析数据、暴露或效应指标选择、分析结果等  
335 的充分性或局限性，评估分析结果的不确定性等。

336 (八) 研究结论

337 应简明扼要的阐述研究结论。

338 (九) 附录

339 附录一般包括暴露-效应关系模型的结构和输出结果的  
340 模型文件、数据集、关键图形绘制方法和代码以及正文部分  
341 未呈现的图表（如探索性分析相关图表）等。

342 **七、 监管递交**

343 药品注册申报的资料递交时，建议随研究报告一同提交  
344 暴露-效应关系分析的全部数据和代码电子版，并提交数据库  
345 和代码的说明文件。

346 **八、 参考文献**

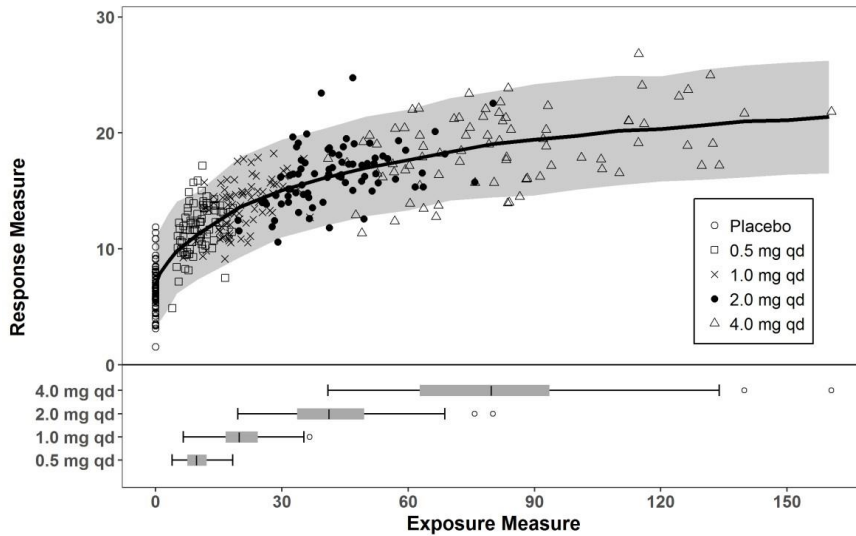
347 1. PMDA. Guideline for Exposure-Response Analysis of Drugs,  
348 2020

- 349 2. PMDA. Guideline on Population Pharmacokinetic and  
350 Pharmacodynamic Analysis, 2019
- 351 3. FDA. Guidance for Industry: Exposure-Response  
352 Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory  
353 Applications, 2003
- 354 4. ICH E4. Dose-Response Information to Support Drug  
355 Registration, 1994
- 356 5. 国家药品监督管理局. 模型引导的药物研发技术指导原  
357 则, 2020
- 358 6. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指导原  
359 则, 2020
- 360

361 附录

362 附录部分列举常见的暴露-效应关系图形和模型示例  
363 (含模型解释和模型选择的相关考虑)。实际研究过程中,不  
364 限于使用本部分列举的模型。

365 (一) 暴露-效应关系图形示例



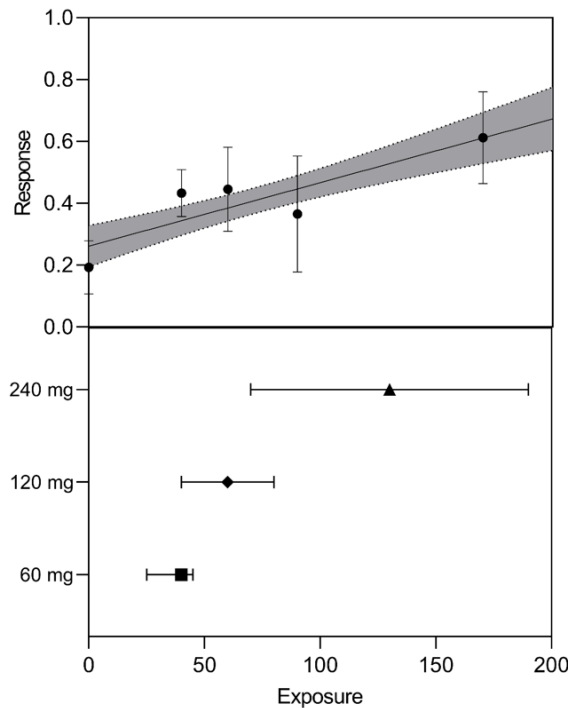
366

附图 1 剂量-暴露-效应关系示意图

367

368

注:黑色实线和灰色区域分别为模型模拟中位数和 90%预测区间。



369

370

371

附图 2 剂量-暴露-效应关系线性回归示意图

注:灰色区域为线性回归预测的 95%置信区间。

372 (二) 连续型效应变量的暴露-效应模型示例

373 1. 线性模型

374 
$$E = E_0 + slope \times Exposure$$

375 其中 $E$ 表示效应值； $E_0$ 表示暴露量为0时的效应值，即效应基线值； $slope$ 为  
376 斜率，表示单位暴露量变化时效应值的变化量； $Exposure$ 为暴露量。

377 线性模型通常适用于效应变量为连续变量，且在暴露范围内未观察到效应达  
378 坪台的药物。

379 2. (Sigmoid)  $E_{max}$  模型

380 
$$E = E_0 + \frac{E_{max} \times Exposure^\gamma}{EC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}$$

381 其中 $E$ 表示效应值； $E_0$ 表示暴露量为0时的效应值，即效应基线值； $E_{max}$ 表  
382 示效应值的最大效应； $EC_{50}$ 表示达到半数最大效应（最大效应值的50%）时的暴  
383 露量； $\gamma$ 为希尔系数，当 $\gamma=1$ 时，模型可简化为  $E_{max}$  模型； $Exposure$ 为暴露量。

384  $E_{max}$  模型或 Sigmoid  $E_{max}$  模型通常适用于效应值为连续变量，且暴露范围内  
385 观察到效应达坪台的药物。

386 3. 最大效应具有时间依赖性的  $E_{max}$  模型

387 
$$E_i = E_{0,i} + \frac{E_{max} \times Exposure}{EC_{50} + Exposure} \times (1 - e^{-ktr \times Time_i})$$

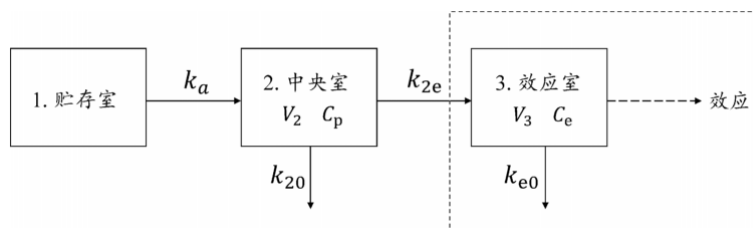
388 其中 $E_i$ 表示时间为 $i$ 时的效应值； $E_{0,i}$ 表示时间为 $i$ 时暴露量为0的效应值，即  
389 时间为 $i$ 时的效应基线值； $E_{max}$ 表示效应值的最大效应； $EC_{50}$ 表示达到半数最大  
390 效应（最大效应值的50%）时的暴露量； $ktr$ 为起效速率常数； $Time_i$ 为时间 $i$ ；  
391  $Exposure$ 为暴露量。

392 当效应变量的场景间变异较大、主要评价时间点的暴露-效应关系与其他时  
393 间点不一致、药物效应数据大量缺失或重要信息缺失、效应指标的经时变化过程  
394 十分重要等时，应采用随时间发生变化的暴露指标和效应指标进行分析，暴露-

395 效应关系模型需考虑时间因素。例如，最大效应具有时间依赖性的  $E_{\max}$  模型，主  
 396 要适用于需经过一定时间才能达到最大效应的药物。同样，当采用纵向二分类或  
 397 有序分类数据建模时，通常会考虑时间因素。

#### 398 4. 效应室模型

399 效应室模型的基本结构如下图所示：



400

401 效应室浓度  $C_e$  可表示为：

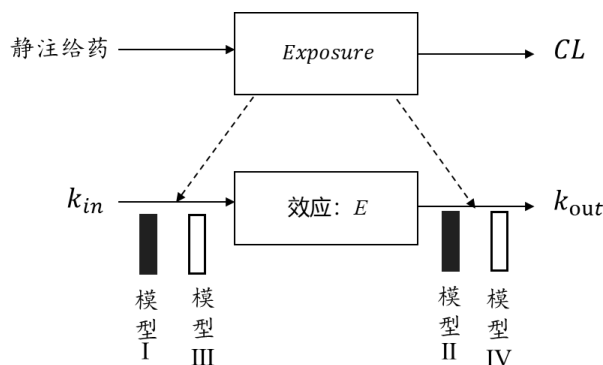
402 
$$\frac{dC_e}{dt} = k_{2e} \times C_p - k_{e0} \times C_e$$

403 其中  $k_{2e}$  和  $k_{e0}$  为一级速率常数； $C_p$  为中央室的药物浓度。

404 效应室模型将药物效应与假设的效应室药物浓度联系起来，并假设药物进入  
 405 效应室的量可忽略不计。因此，中央室药物浓度不需考虑中央室与效应室之间的  
 406 传递。效应室中的药物浓度与中央室的药物浓度处于平衡状态，血药浓度和效应  
 407 部位之间的平衡过程由  $k_{e0}$  确定， $k_{e0}$  也可描述药物从效应室的消除，即通常假设  
 408  $k_{2e} = k_{e0}$ 。

#### 409 5. Turnover 模型

410 Turnover 模型的基本结构如下图所示：



411

412 Turnover 模型包括了 4 种形式，分别为：

413 模型 I：
$$\frac{dE}{dt} = k_{in} \times I(C) - k_{out} \times E$$

414 模型 II：
$$\frac{dE}{dt} = k_{in} - k_{out} \times I(C) \times E$$

415 模型 III：
$$\frac{dE}{dt} = k_{in} \times S(C) - k_{out} \times E$$

416 模型 IV：
$$\frac{dE}{dt} = k_{in} - k_{out} \times S(C) \times E$$

417 其中  $E$  表示效应值； $k_{in}$  和  $k_{out}$  分别表示输入（或生成，零级常数）和输出（或  
418 消除，一级常数）速率常数； $I(C)$  表示药物抑制效应； $S(C)$  表示药物激动效应。

419 药物抑制效应  $I(C)$  和激动效应  $S(C)$  可用 Sigmoid  $E_{max}$  或其他模型描述：

420 
$$I(C) = 1 - \frac{I_{max} \times Exposure^\gamma}{IC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}$$

421 
$$S(C) = 1 + \frac{E_{max} \times Exposure^\gamma}{EC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}$$

422 其中  $I_{max}$  和  $E_{max}$  分别表示最大抑制效应和最大激动效应； $IC_{50}$  和  $EC_{50}$  分别表  
423 示达到最大抑制效应和最大激动效应 50% 时的药物暴露； $\gamma$  为希尔系数；  
424  $Exposure$  为暴露量。

425 此时，模型 I—IV 可描述为：

426 模型 I：
$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \times \left(1 - \frac{I_{max} \times Exposure^\gamma}{IC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}\right) - k_{out} \times R$$

427 模型 II：
$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \times \left(1 - \frac{I_{max} \times Exposure^\gamma}{IC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}\right) \times R$$

428 模型 III：
$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \times \left(1 + \frac{E_{max} \times Exposure^\gamma}{EC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}\right) - k_{out} \times R$$

429 模型 IV：
$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \times \left(1 + \frac{E_{max} \times Exposure^\gamma}{EC_{50}^\gamma + Exposure^\gamma}\right) \times R$$

430 Turnover 模型可适用于药物通过影响内源性物质的生成或消除，从而产生间  
431 接生理效应的情况。

### 432 (三) 非连续型效应变量的暴露-效应模型示例

#### 433 1. Logistic 回归模型

$$434 \quad \text{Logit}(p(x)) = \log \left[ \frac{p(x)}{1-p(x)} \right] = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Exposure}$$

435 其中 $x$ 表示自变量的特定值； $p(x)$ 表示效应值为 $x$ 的概率； $\beta_0$ 表示暴露量为0  
436 时 $p(x)$ 的 Logit 值； $\beta_1$ 为斜率； $\text{Exposure}$ 为暴露量。

437 Logistic 回归模型通常适用于效应变量为二分类变量的药物。

#### 438 2. Cox 回归模型

$$439 \quad h(t) = h_0(t) \times e^{\beta \times \text{Exposure} + \beta_1 \times \text{cov}_1 + \dots + \beta_n \times \text{cov}_n}$$

440 其中 $h(t)$ 为风险函数，表示时间点 $t$ 时的风险； $h_0(t)$ 表示风险基线值；  
441  $\text{Exposure}$ 为暴露量； $\beta$ 表示风险随暴露量变化的斜率； $\text{cov}_1$ 、 $\text{cov}_n$ 表示协变量；  
442  $\beta_1$ 、 $\beta_n$ 表示协变量的偏回归系数。

443 生存分析可用于分析至事件发生的时间（Time-to-event）数据。当采用事件  
444 在某时间的发生概率数据（即所谓的风险）进行建模时，可采用 Cox 回归模型  
445 等，此时暴露指标作为风险的解释变量。Cox 回归模型又称为比例风险模型，是  
446 生存分析的常用方法。

### 447 (四) 疾病进展模型示例

$$448 \quad E_i = E_0 + \alpha \times \text{Time}_i + \text{Slope} \times \text{Exposure}$$

449 其中， $E_i$ 表示时间为 $i$ 时的效应指标； $E_0$ 表示暴露指标为0时的效应值，即  
450 基线效应指标； $\alpha$ 表示疾病随时间进展的斜率； $\text{Time}_i$ 表示时间 $i$ ； $\text{Slope}$ 表示斜率，  
451 即单位暴露量变化时效应值的变化量； $\text{Exposure}$ 表示暴露指标。

452 疾病进展模型通常适用于考查治疗长期进展疾病的药物长期效应。疾病进展  
453 模型中，接受药物治疗的患者临床症状可表示为疾病进展和药物效应的复合结果。  
454 虽然该模型示例可以描述药物效应，但药物对疾病进展的影响还可以通过考查其  
455 对疾病随时间进展斜率的影响。

### 456 (五) 安慰剂效应模型示例

457 
$$E_{placebo,i} = E_{max,placebo} \times (1 - e^{-k_{placebo} \times Time_i})$$

458 其中， $E_{placebo,i}$ 表示时间为  $i$  时安慰剂组的效应指标； $Time_i$ 表示时间  $i$ ；

459  $E_{max,placebo}$ 表示安慰剂效应最大值； $k_{placebo}$ 表示安慰剂效应开始的速率常数。

460 安慰剂效应模型通常适用于安慰剂组效应变量随时间发生变化的情况。