

# 模型引导的罕见疾病药物研发 技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心  
2025 年 6 月

# 目 录

|                        |    |
|------------------------|----|
| 一、前言 .....             | 1  |
| 二、总体考虑 .....           | 2  |
| 三、应用场景 .....           | 3  |
| (一) 用药方案的选择与优化 .....   | 3  |
| (二) 指导和优化临床试验设计 .....  | 5  |
| (三) 支持有效性和安全性的评价 ..... | 6  |
| (四) 不同的外推场景 .....      | 7  |
| 1. 成人外推儿童 .....        | 7  |
| 2. 健康受试者外推患者 .....     | 8  |
| 3. 不同适应症外推 .....       | 9  |
| (五) 种族敏感性评价 .....      | 9  |
| 四、建模与模拟方法 .....        | 10 |
| (一) 数据来源 .....         | 10 |
| (二) 定量药理学模型 .....      | 11 |
| (三) 疾病模型 .....         | 11 |
| 1. 疾病进展模型 .....        | 12 |
| 2. 疾病预后模型 .....        | 13 |
| 五、不同分子类型药物的研究考虑 .....  | 13 |
| 六、沟通交流 .....           | 14 |
| 七、参考文献 .....           | 14 |

# 模型引导的罕见疾病药物研发技术指导原则

## 一、前言

罕见疾病患者数量少，疾病异质性较高，地理位置较分散，患者年龄跨度大，且儿童期起病多。开发罕见疾病药物时，常规的大样本、随机、对照临床试验常难以开展，临床试验有时只能通过较少甚至极少数量罕见疾病患者开展，导致获得的临床试验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，目前大部分罕见疾病的流行病学和疾病自然史等研究数据有限，对于多数罕见疾病药物的临床试验终点和替代指标，现有信息和认知亦不足。这些都是罕见疾病药物研发下面临的现实困难和重要问题。因此，罕见疾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疾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，减少罕见疾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用，包括关键临床试验以及注册上市申报（可能与关键临床

试验的不同)的用药方案、成人受试者数据外推儿童、不同年龄段儿童患者数据预测、确定特定人群(例如,不同种族、不同基因型、肝/肾功能不全等)的用药方案等。

本指导原则适用于化学药品和生物制品的罕见疾病药物研发。本指导原则旨在阐述定量药理学研究在罕见疾病药物研发中的价值、应用场景和一般考虑等问题,指导在罕见疾病药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。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识,随着科学研究的发展,本指导原则中的相关内容将不断完善和更新。应用本指导原则时,建议同时参考《模型引导的药物研发技术指导原则》《群体药代动力学研究技术指导原则》

《创新药临床药理学研究技术指导原则》《罕见疾病药物临床研究技术指导原则》《罕见疾病药物开发中疾病自然史研究指导原则》《罕见疾病药物临床药理学研究技术指导原则》等相关指导原则。

## **二、总体考虑**

应科学合理采用 MIDD 方法指导或者辅助罕见疾病药物研发决策。不同的定量药理学模型可在适当情形下作为“有效工具”,为罕见疾病药物研发决策提供重要的科学依据,包括目前常用的基于机制的建模方法和基于经验的建模方法,尽

管两类建模方法对数据有不同的建模假设和建模路径，但两者可相互补充，共同促进罕见疾病药物研发决策。

鉴于罕见疾病药物的临床试验受试者数量有限，在保证受试者安全性和伦理许可的前提下，应尽可能多获得每例受试者研究剂量（尤其有效剂量）下的临床数据，用于 MIDD 研究。应重视和充分利用每例受试者的基础数据和研究数据，例如，人口统计学信息、疾病阶段、人体药代动力学（Pharmacokinetics, PK）和药效动力学（Pharmacodynamics, PD）数据（包含生物标志物）以及临床安全性和有效性的研究数据等。此外，亦应重视和合理利用其他所有可用信息，例如，安慰剂效应、非临床研究的 PK 和 PD 数据、同靶点药物相关信息和可靠的真实世界数据等。

由于患者数量少且多发于儿童、罕见疾病患者的异质性问题等，罕见疾病药物研发存在实践和伦理等多方面挑战，因此在建模与模拟方法的“学习与确认”循环中更应充分利用所有临床前和临床的研究数据以及真实世界研究中可用的信息，并不断根据更新的数据持续验证和优化模型。应根据罕见疾病特征、研究目的等明确模型分析的作用及适用范围。应充分评估模型假设、样本量、分析全过程以及分析结果的可靠性，充分认知可能的不确定性及其带来的风险。

### **三、应用场景**

#### **（一）用药方案的选择与优化**

基于疾病特点，罕见疾病药物获取临床试验数据的机会有时非常有限，进行广泛的剂量探索研究有时非常困难甚至不可行。

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

基于非临床和临床研究数据的全证据链的模型化分析，可对未经研究的目标适应症人群的获益/风险进行预测和评估，进而为该人群用药方案的选择与优化提供依据。未经研究的目标适应症人群可能是同一罕见疾病的不同亚型、新适应症人群等多种情形，与已经研究的适应症人群在以下一个或多个方面具有相似性，包括但不限于发病机理、病理生理、药物作用机理、PK/PD 特征等。例如，通过群体药代动力学（Population Pharmacokinetics, PopPK）建模分析、PK/PD 和暴露-效应关系分析，可提供达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全性，并据此进行用药方案的选择与优化。基于生理的药代动力学（Physiologically Based Pharmacokinetics, PBPK）建模与模拟可为药物相互作用及不

同人群（如年龄、种族、肝/肾功能不全等）等机制性外推情形下的用药方案调整提供重要依据。特别是出于安全性或其他伦理因素，无法在健康受试者中开展研究时，这些对于罕见疾病药物研发面临患者和受试者数量少的困难而言，是个可选且有效的解决办法。在获得新人群/新用药情形下的数据后，建议尽早开展模型验证与优化，以进一步指导药物开发决策。

采用建模与模拟方法，可根据所有可用的临床数据和基础数据等，为不同的受试者亚群体选择与优化用药方案，但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不确定性。

罕见疾病药物在不同用药方案（如不同给药途径）下的体内 PK 和临床有效性问题，推荐首先考虑通过定量药理学方法进行预测。在后续临床试验中尽可能收集相应研究人群的 PK、PD 数据，以进一步佐证基于模型方法的用药方案的选择是否合理。

在互联网大数据、人工智能、基因编辑等新技术背景下，罕见疾病在实现精准分型后，其治疗也将进入个体化治疗时代。鼓励采用科学合理的 MIDD 方法用于各亚组人群的用药方案选择与优化。

## **（二）指导和优化临床试验设计**

在罕见疾病药物研发时，建议使用建模与模拟方法指导

和优化临床试验设计，包括受试者样本量、采样方案、用药方案等。罕见疾病新药的临床试验具有灵活性的特点，但灵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。

建模与模拟方法可为样本量设计提供依据，如所需的最低受试者例数。罕见疾病药物临床试验模拟不同患者数量下模型参数的变异情况，通过模型评估的参数精度、稳健性和敏感性，为临床试验样本量设计提供依据。可根据研究目的、研究设计以及拟达到的研究效能等，进行样本量的具体考量。

罕见疾病药物临床试验中，生物样品如血浆等的采样策略是临床药理学和定量药理学专业应关注的问题，在儿童患者中尤为重要。模型模拟可以帮助设计最佳采样时间，优化每例受试者和全部受试者采集的样品数量，增加样品采集时间的灵活性，提高临床试验操作的可行性，使信息最大化利用。这些对于罕见疾病药物临床试验而言均有很大价值。

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

### **（三）支持有效性和安全性的评价**

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

应重视生物标志物在罕见疾病药物有效性研究中的价值，建议在整个研发过程中积极探索、科学设计、收集并评估与疾病过程和药物反应相关的生物标志物信息 and 研究数据。尤其对于疾病机制和预后等认知尚不充分的罕见疾病，建议在研发期间尽早和尽可能全面收集 PD 指标等关键数据，并通过 PK/PD 等建模和分析，为临床有效性提供支持依据。当生物标志物用于支持关键决策（例如，用药方案选择或支持有效性和安全性）时，应提供足够的信息来支持生物标志物选择的合理性，提供分析方法的验证信息。

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

#### **（四）不同的外推场景**

##### **1. 成人外推儿童**

儿科患者占罕见疾病患者总体人群的比例较大。儿童期发病多数更为严重，儿科患者的罕见疾病药物研发具有更大的医疗需求。对于同时具有成人和儿科患者的罕见疾病，应首先评估成人患者到儿科患者外推的科学合理性，包括疾病的发生发展、药物效应、暴露-效应关系等在成人患者和儿科患者人群中的相似性。另外，结合获益风险综合考虑采用成

人数据对儿科群体进行外推的可行性并制定科学的研发策略。对于主要在儿童发病的罕见疾病，也可考虑首先在健康成人受试者中收集 PK、PD（如有）和安全性数据，然后进行科学外推，此时还需关注疾病本身在健康成人与儿科患者之间外推的科学性。

根据儿童和参考（成人或其他儿童）人群在患者特征、发病机制、治疗反应、疾病病程等现有数据的相似性，结合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。当成人和儿童患者群体具有可比性或相关性，且数据质量有保证时，预测临床疗效的可靠性更高。但应注意的是，目前完全靠外推确定儿童的安全性应非常谨慎。

在儿科患者中进行临床试验时，可通过建立 PopPK 和/或 PBPK 模型，匹配在成人患者中获得的安全有效暴露。在充分考虑了研究目的和科学性、伦理、临床试验的可行性等问题后，采用 MIDD 方法基于成人数据推导儿科临床试验的用药方案、估算样本量、优化 PK 和 PD 采样方案，同时应考虑尽可能获得更多的受试者 PK 和 PD 数据。可参见《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》。

## **2. 健康受试者外推患者**

在符合伦理、安全性有保证的前提下，罕见疾病药物的临床药理学研究有时可在健康受试者中开展，获得更多临床数据，如食物影响研究、药物相互作用研究等。但在将健康

受试者的数据外推至罕见疾病患者时，需关注外推的适用性以及桥接等相关问题。例如，不同人群间的疾病相关基因表达、靶点情况、PK/PD 特征及其关系对外推的科学性的影响。

对于某些罕见疾病，健康受试者可能缺乏相应的药物作用靶点或存在生理病理差异等，导致外推至罕见疾病患者受限。

### **3. 不同适应症外推**

基于药物作用机制、已研究适应症与拟外推适应症之间在发病机理、生理病理等方面的异同，罕见疾病药物有时可同时开发多个适应症。由其他已上市或在研适应症外推至罕见疾病适应症时，可采用定量药理学方法，结合已上市或在研适应症的上市前临床试验数据和/或上市后真实世界应用的安全有效性数据，进行 PK 和/或 PD 方面的外推，为罕见疾病药物的潜在临床获益和风险提供支持性证据。不同适应症的 PD 指标和临床终点可能不同，外推时应选择合理的 PD 指标考虑外推策略。

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

### **（五）种族敏感性评价**

基于罕见疾病自身的种族特性（例如不同种族的罕见疾病患者携带不同基因型），在评估罕见疾病药物的种族敏感性问题时，可采用建模与模拟方法，科学和高效地利用已有的数据信息，定量评价种族对体内暴露、疗效和安全性的影响，为种族敏感性评价提供证据。

拟采用国际多中心研究数据支持罕见疾病药物在国内上市时，应参考 ICH E5 和 E17 等相关指导原则，向监管部门提交完善的种族敏感性问题的分析结果。

## **四、建模与模拟方法**

### **（一）数据来源**

由于罕见疾病的特殊性，在罕见疾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、文献数据以及上市前临床试验数据。

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。

文献数据包括但不限于同类药物以及同靶点药物的研究数据等。

上市前临床试验数据包括目标适应症、其他在研适应症的上市前临床试验数据等。

建议深入挖掘并充分利用上述各方可靠来源的数据，以推进罕见疾病药物的研发。这些数据可用于自然人群队列研究、历史对照分析、生物标志物的确认、疾病模型的构建，以及临床疗效终点指标的设定，此外，还能为后续研究要求和设计提供必要的证据支持。

## **（二）定量药理学模型**

定量药理学模型在罕见疾病药物研发以及其他非罕见疾病药物研发过程中发挥的作用以及应用基本一致，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。模型类型包括但不限于 PopPK 模型、PK/PD 模型、暴露-效应关系、PBPK 模型、定量系统药理学（Quantitative Systems Pharmacology, QSP）模型、基于模型的荟萃分析（Model Based Meta-Analysis, MBMA）等。其中，机制模型在罕见疾病数据少的情况下可能发挥更大作用。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。

其他建模与模拟方法，例如机器学习和深度学习等，是新兴的技术方法，鼓励视情况应用于罕见疾病药物的开发。如果采用相关研究结果支持关键性决策，则需充分评估和验证模型方法的科学性和可靠性，在申报资料中应包含充分的科学依据。

## **（三）疾病模型**

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

罕见疾病药物研发的挑战之一是疾病自然史信息的缺乏。鼓励多方共同努力进行罕见疾病自然史模型研究，为罕见疾病新药研发的关键临床试验设计（例如，临床终点指标、随访时间）提供科学基础以及一定的灵活性。高质量自然史研究可以协助区分患者亚群、开发临床结局评估工具、识别生物标志物，并作为外部对照，优化药物开发策略，缩短研发时间。

### **1. 疾病进展模型**

疾病进展模型是描述疾病状态随时间变化的数学模型，可为通路和靶点及候选药物的选择、生物标志物策略、患者选择和早期有效信号的等药物研发相关决策提供信息。

罕见疾病自然史信息缺乏，且有时对病理机制的理解也有限。疾病进展模型研究有助于理解罕见疾病发病机制，预测罕见疾病患者的疾病发展趋势，模拟药物对疾病进展的影响。此外，通过疾病进展模型研究还可增加对疾病进展有影响的基线因素和重要生物标志物的了解，为选择合适的生物标志物作为替代终点提供科学依据。疾病进展模型可用于指导罕见疾病药物的临床试验设计，包括受试者选择、临床终点以及样本量等。

疾病进展模型也可用于评估成人和儿科患者在临床试

验的不同时间段内疾病进展的相似性，以支持试验设计。

## **2. 疾病预后模型**

疾病预后模型可预测具有某些特征的患者人群病情的严重程度，并预测病情的发展趋势。对于进展缓慢，在临床试验中难以观察临床结局的罕见疾病，探索影响疾病预后的相关因素，例如疾病相关的特定生物标志物，可以为研究方案提供更加直接和准确的科学依据，为预后提供预测的基础信息。

## **五、不同分子类型药物的研究考虑**

不同分子类型的罕见疾病药物研发通常应遵循 MIDD 应用以及模型模拟的一般原则，相关内容可参考《模型引导的药物研发技术指导原则》和《群体药代动力学研究技术指导原则》等。需关注的是不同分子类型考虑的因素有所不同。

鉴于细胞和基因治疗复杂的作用机制和有限的临床经验，鼓励探索、应用科学合理的建模与模拟方法。采用 MIDD 方法时需要充分考虑细胞和基因治疗产品的特性，例如，细胞总数、递送的特定细胞类型、细胞活力、细胞的体内扩增/持久性、载体类型、转基因表达、生物活性和免疫原性等。

对于小分子化药类新药，MIDD 应用的经验较为成熟。除本文提及的应用场景外，MIDD 还可用于优化药物剂型的选择、评估临床 QT 风险和药物相互作用等方面。

抗体类药物的分子量较大，MIDD 应用时需关注大分子

药物在体内的非线性 PK、靶点介导的药物消除、药物与靶点的结合动力学、抗药抗体、靶点表达丰度等影响，以及不同制剂（如处方工艺发生变化）或不同给药途径的 PK 差异，等。

## 六、沟通交流

对于罕见疾病药物的沟通交流，除《罕见疾病药物临床药理学研究技术指导原则》述及的申报资料之外，采用 MIDD 方法时，应根据不同模型方法提供必要的审评评价资料等。此外，还应根据沟通交流的具体问题等，提供以下资料（包括但不限于）：

1. 疾病进展模型和疾病预后模型的研究、认知和可靠性情况；
2. 不同生物标志物包括预测性和预后性生物标志物及其与疾病进展的相关性；
3. MIDD 具体模型方法选择的科学依据；
4. 充分评估 MIDD 方法的不确定性可能带来的相关问题以及解决措施。

## 七、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 年.
2. 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 年.

3. 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 年.

4. 国家药品监督管理局.《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》.2021 年.

5. 国家药品监督管理局.《罕见疾病药物开发中疾病自然史研究指导原则》.2023 年.

6. 国家药品监督管理局.《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》.2024 年.

7. 国家药品监督管理局.《罕见病酶替代疗法药物非临床研究指导原则（试行）》.2024 年.

8. 国家药品监督管理局.《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行）》.2022 年.

9. 国家药品监督管理局.《罕见疾病药物临床药理学研究技术指导原则》.2025 年.

10. 国家药品监督管理局.《成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则（试行）》.2023 年.

11. 国家药品监督管理局.《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》.2020 年.

12. 国家药品监督管理局.《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则》.2022 年.

13. FDA. Rare-Diseases-Early-Drug-Development-and-the-Role-of-PreIND-Meetings. Oct. 2018.

14. FDA. Rare Diseases Considerations for the Development of Drugs and Biological Products Guidance for Industry. Dec. 2023.

15. ICH. ICH E5: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. 1998.

16. ICH. ICH E17: General Principle for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials. 2016.