

《药物暴露-效应关系研究技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、背景和目的

药物暴露-效应关系研究旨在评估药物剂量、暴露量与效应之间的定量关系，对于支持新药用法用量选择以及安全性和有效性评估等具有重要意义，是新药研发中必不可少的研究内容之一。为规范和指导新药研发中科学合理地开展暴露-效应关系研究，药品审评中心组织起草了《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

国内外相关指导原则发布情况：1994年ICH发布《E4：药品注册所需的量效关系信息》，国内已于2020年5月转化实施；2003年美国FDA发布《暴露-效应关系技术指导原则：研究设计、数据分析和监管应用》；2020年日本PMDA发布《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》。

ICH E4指导原则虽已在国内转化实施，但该指导原则发布时间久远，且其中主要阐述药物剂量与效应的关系。ICH尚未启动E4指导原则更新工作。随着药物研发技术和理念的进展，该指导原则已无法满足当前药物研发实践，无法很好指导研发者采用暴露-效应关系研究进行新药合理和高效

开发。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则由药品审评中心统计与临床药理学部负责起草。该工作于 2023 年初启动，经工作组充分调研讨论后，分别于 2023 年 4 月、2023 年 6 月、2024 年 5 月召开了 3 次专家讨论会，对指导原则进行充分讨论和完善。现经中心内部征求意见和部门技术委员会审议通过，形成公开征求意见稿。

三、起草思路

主要结合 ICH E4 以及日本 2020 年和美国 2003 年发布的上述指导原则、国内新药研发实践、审评经验和专家共识等起草本指导原则，重点阐述药物暴露量与效应之间定量关系的研究方法和应用。

四、主要内容

本指导原则旨在为新药研发中科学合理地开展暴露-效应关系研究提供技术指导，主要内容包括前言、研究的价值和应用、研究设计、研究数据、分析方法、研究报告和监管递交等。具体如下：

（一）前言：阐述药物暴露-效应关系的基本概念和研究内容，介绍指导原则起草目的。

（二）研究的价值和应用：阐述暴露-效应关系研究在药物全生命周期中的重要价值和应用，包括在非临床-临床转化

研究、早期临床研究、后期临床研究和上市申请、上市后申请和临床合理用药等各方面的价值和应用。

(三) 研究设计: 阐述用于评估暴露-效应关系的研究设计方法, 介绍研究设计的一般性原则, 列举常用的研究设计。

(四) 研究数据: 阐述暴露-效应关系的研究数据, 包括用于分析的数据、暴露指标、效应指标以及影响因素。

(五) 分析方法: 阐述暴露-效应关系的数据分析方法, 包括用于揭示数据特征和初步评估暴露-效应关系的探索性分析和用于定量评估的模型化分析方法。

(六) 研究报告: 介绍用于监管递交的暴露-效应关系研究报告基本格式和撰写内容。

(七) 监管递交: 介绍药品注册申报时暴露-效应关系研究电子资料相关要求。

(八) 附录: 列举常见的暴露-效应关系图形和模型示例。

五、需要说明的问题

相较于 ICH E4, 本指导原则主要结合当前药物研发实际情况, 重点阐述药物暴露量与效应之间定量关系的研究方法和应用。本指导原则与 ICH E4 不存在技术冲突。