

模型引导新药研发模式：原理与案例

郑青山

(上海中医药大学交叉科学研究院, 上海 201203)

[摘要] 模型引导药物研发(MIDD)是新药研发模式的重大转变,重点是根据血药浓度(即暴露,PK)与疗效/安全性(即效应,PD)的对应数据建立PK-PD模型,再根据研究目的设置模拟条件,分析典型人群和亚组人群的暴露-效应关系,以替代难以获得的剂量-效应关系,从而建立药物有效性和安全性的证据链。PK-PD模型可以整合体内与体外、动物与人体、成人与儿童、文献与试验、原剂型与新剂型、国内与国外等来源数据,解决广泛的临床关键问题。特别重要的是将新药研发的探索模式转变为模型预测的验证模式。因此MIDD不仅事关技术手段的变化,还涉及多学科研究数据的整合,更是研发战略和科学监管方式的转变,极大地提高了新药研发效率和成功率。本文基于MIDD成功案例,简述其基本原理、概念与方法、实施路径,并以抗银屑病单抗药为例,呈现MIDD工作模式。

[关键词] 定量药理学;建模与模拟;暴露-效应关系;剂量-效应关系;模型引导药物研发

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1946-07

Model-informed drug development: principles and cases

ZHENG Qing-shan

(*Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

[Abstract] Model-informed drug development (MIDD) is a major shift of new mode of drug development based on the establishment of PK-PD model using blood concentration- (i. e., exposure, PK) and efficacy/safety (i. e., response, PD)-corresponding data, in order to analyze exposure-response relationship, replace dose-response relationship that is difficult to obtain, and establish the chain of evidence on drug safety and efficacy. The above model can integrate data from *in vitro* and *in vivo*, animals and human beings, adults and children, literature and trials, original and new dosage forms, domestic and foreign trials, and other sources to solve a wide range of key clinical problems. It is particularly important to transform the exploration paradigm of new drug development into a model verification mode. Therefore, MIDD is not only related to the change of technical means, but also the integration of multidisciplinary research, as well as a change of research and development strategy and scientific regulatory. It greatly improves the efficiency and success rate of new drug research and development. Based on the summary of MIDD success cases, this paper tries to clarify the basic principle, concept and method, implementation path, and takes anti-psoriasis monoantibody as an example to establish a complete MIDD working mode.

[Key words] pharmacometrics; modeling & simulation; exposure-response relationship; dose-response relationship; model-informed drug development

近10年来,我国的新药研发由仿制、跟踪向创

新转变,并取得重要成果,但是新药研发的高投入、高风险、低效率等仍是难题。值得注意的是,美国正在采取重大举措倡导“模型引导药物研发(model-informed drug development, MIDD)”的新模式,取得

[作者简介] 郑青山,男,教授,博士生导师,主要从事定量药理学和生物统计学分析。E-mail: qingshan.zheng@drugchina.net。

巨大成功^[1]。简单地说,就是根据血药浓度(即暴露)与疗效/安全性(即效应)相对应的数据,通过建模与模拟分析暴露-效应关系,其有效安全的暴露所对应的剂量即为治疗剂量。与剂量-效应关系分析相比,暴露-效应关系极为灵敏,样本量较小,又能关联临床、临床前和文献等多来源数据,易于建立药物有效性和安全性的证据链,从而将新药研发的探索模式转变为模型预测的验证模式。另外,MIDD还可以解决广泛的其他临床难题,如儿科外推、罕见病试验设计和数据分析。

MIDD 实属革命性的新模式,不仅事关技术手段的变化,还是多学科研究结果的整合,更是研发战略和科学监管方式的转变,极大地提高了新药研发效率和成功率。一些率先采用 MIDD 模式研发新药的国外大型制药公司,每年可减少预算高达 1 亿美元,而且研发进度也会大大加快^[2]。另一些通过 MIDD 方式被美国 FDA 快速批准上市的重大疾病治疗药物,如抗肿瘤药 Keytruda (K 药, pembrolizumab)^[3] 和治疗老年性痴呆药 Aduhelm (aducanumab)^[4] 成为经典案例。由于定量药理学是实施 MIDD 的关键技术,此类人才的短缺是制约因素。因此,如何尽快探索出适合我国国情的 MIDD 模式,加速我国创新药研发并赶上西方发达国家,值得国内重视。

本文基于 MIDD 成功案例的规律总结,尝试简述其基本原理、概念与方法、实施路径,并以抗银屑病单抗药为例,呈现完整的 MIDD 工作模式,以供同行参考。

1 MIDD 原理与模式

定量药理学是 MIDD 的主要研究工具,既是试验设计手段,也是药效评价方法。即利用各种来源的数据,建立药理学模型,通过模拟实现广泛的研究

目的。

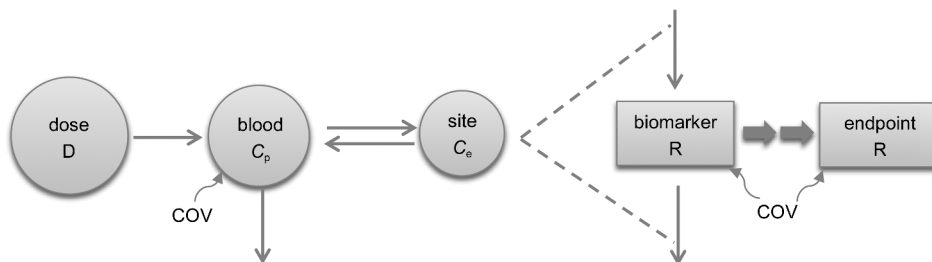
1.1 数据特点

建模数据具有以下特点:① PK 数据:即使每个受试者使用一个相同剂量,由于吸收和代谢的个体差异,个体的血药浓度(C_p)不尽相同,如果汇总所有受试者,将会形成连续的暴露数据。② PD 数据:包括疗效和安全性数据。对于长疗程药物(如临床终点为 48 周),在短疗程(如 2 周)的 I 期临床试验重点选择生物标志物(biomarker)作为疗效指标;在中疗程(如 12 周)的 II 期临床试验重点选择近期疗效终点(12 周-endpoint)作为疗效指标;在长疗程(如 48 周)的 III 期临床试验选择临床终点作为疗效指标。另外,安全性相关的生物标志物也是重要的 PD 分析指标(如 EKG 的 QT 间期)。③ COV 数据:分为内部和外部因素(简称内因和外因),前者为体重、性别、肝肾功能、疗效基线、肝药酶类型等,后者为合并用药、食物影响、剂型、季节和气候等。用于区分疾病亚组人群的诊断性生物标志物,是发现新药目标人群的重要内因,值得在试验中测定和探索。

建模数据的来源也分为 3 类,形成创新药的数据包:① 临床数据:来自受试药的临床 PK, PD 和 COV 数据。② 非临床数据:包括体外、动物 PK、动物药效与动物毒理学等数据。③ 文献数据:包括生理病理数据、同类药文献数据等。

1.2 模型构建

以上建模数据可以从机制和相互关系上绘制成流程图(见图 1)。其中剂量与暴露关系的描述采用 PK 模型,暴露与效应关系的描述采用 PD 模型;两者进一步关联,并考虑影响因素,即形成 PK-PD 模型。



PK 描述给药剂量(D)与血药浓度(C_p)和靶位药物浓度(C_e)的关系, C_p 和 C_e 均属于暴露;PD 描述暴露与效应的关系,生物标志物(biomarker)和临床终点(endpoint)属于效应指标;COV 指影响 PK 和 PD 的影响因素

图 1 剂量-暴露-效应关系示意图

建模主流方法是基于贝叶斯原理的群体法 (population approach), 其功能极为强大, 需要定量药理学专业人员完成。其特点: ① 为一种多因素处理方法, 易于发现和量化影响因素, 降低临床试验对随机化的依赖。② 接受稀疏数据, 降低在受试者采血的难度。③ 允许不同试验或不同来源数据的数据合并分析。例如: 模型化荟萃分析 (model-based meta-analysis, MBMA) 可以接受广泛来源的异质性文献数据^[5], 分析各种条件下的剂量-效应关系、暴露-效应关系和时间-效应关系, 进行受试人群之间、同类药之间的剂量桥接; 也可直接采用稳健的文献群体 PK 模型 (POP-PK) 或 PK-PD 模型去模拟各种用药场景, 获得用于决策的信息, 这类模型通常也是多个试验的个体数据荟萃分析。另外, 基于非临床的体外和体内数据, 建立转化 PK-PD 模型 (translational PK-PD), 为人体试验的剂量选择提供依据。④ 群体法与机制法 (如 PBPK) 所形成的整合法 (integrated approach) 代表未来的应用趋势。其中群体法由数据驱动, 机制法以药物作用机制为导向, 两者结合可充分利用体外数据、病理生理数据以及同类药的文献数据, 从而获得靶位药物浓度 (C_e), 使预测更为精准。

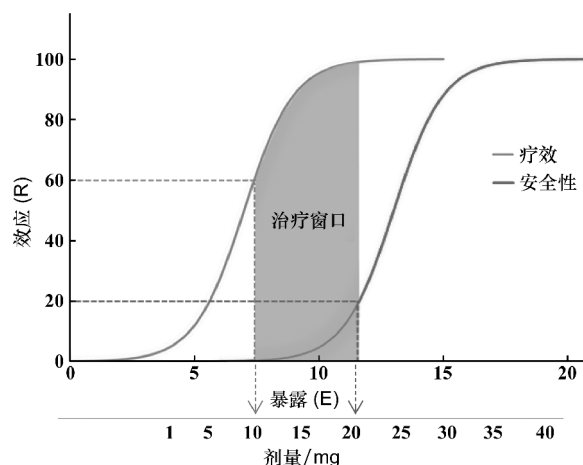
由上可知, 当前的建模方法不但可以合并不同的临床试验数据, 而且还可将非临床的药效学、毒理、药动学、机制、药学、制剂、文献等数据进行整合, 形成一个分析暴露-效应关系的数据包, 彼此相互关联, 而且排除了剂量吸收与代谢因素等对效应的干扰, 从更本质的层面, 将以往费时费力费钱的试验探索转化为对模型预测结果的验证, 极大地缩短了研发时间, 提高了研发成功率。

1.3 模型模拟

模拟是模型的应用, 包括应用条件的设置 (又称模拟场景设置) 和在此条件下的效应预测。所设条件在建模数据范围之内, 其结果模拟为内推 (interpolation), 否则为外推 (extrapolation)。如果模型以外有效暴露作为预设目标, 如动物、西方人群的有效暴露, 模拟等效暴露所对应的剂量, 称为剂量桥接 (dose bridging)。内推、外推和桥接是模拟的三大手段。

完整地说, 基于 PK-PD 模型, 根据研究目的设置模拟条件, 分析典型人型和亚组人群的暴露-效应 (E-R) 关系, 称为 PK-PD 分析或 E-R 分析, 旨在: ① 提供有效性/安全性证据。② 发现作用特点。③ 优选剂量。④ 量化影响因素。

因此, 暴露-效应关系是剂量-效应关系的更本质、更灵敏、更精密的表达方式, 在较小的样本量下, 就可为临床试验设计和药物评价提供决策依据, 从而将临床试验的探索模式改为预测验证, 提高研发效率。而剂量-效应关系分析需要设计多个剂量组, 样本量较大、数据变异大, 难以获得满意结果, 但其重要性早在 1994 年的 ICH E4 中已获得确认, 可以作为新药注册的有效性和安全性证据 (见图 2)。



当暴露水平为 $7.5 \sim 12 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 其对应的剂量为 $10 \sim 20 \text{ mg}$, 疗效为 $60\% \sim 95\%$, 不良反应发生率低于 20%

图 2 剂量-暴露-效应关系模拟示意图

1.4 研究模式

对于单个试验来说, 按图 1 路径建立 PK-PD 模型, 通过模拟获得研究结果。而对于多个逐步向前推进 (forwarding) 的临床试验, 前一个试验的建模与模拟结果将作为后一个试验的设计依据, 所获得的新结果也是对前一个模型的验证或优化, 形成 MIDD 模式。因此, 定量药理学的建模与模拟既是数据分析方法, 也是试验设计手段, 贯穿新药研发的整个生命周期 (见图 3)。

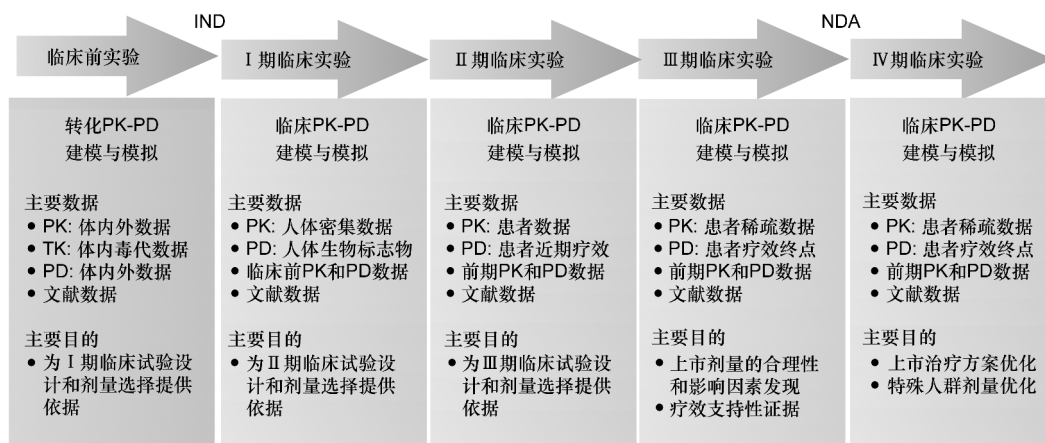


图3 模型引导新药临床试验流程

如前所述,由于暴露-效应分析极为灵敏,往往在小样本量下就能获得结论,因此对于不确定性较大或高风险的试验,采用具有弹性的适应性设计(adaptive design),进行基于建模与模拟的期中分析变得至关重要,也是风险控制的重要措施。

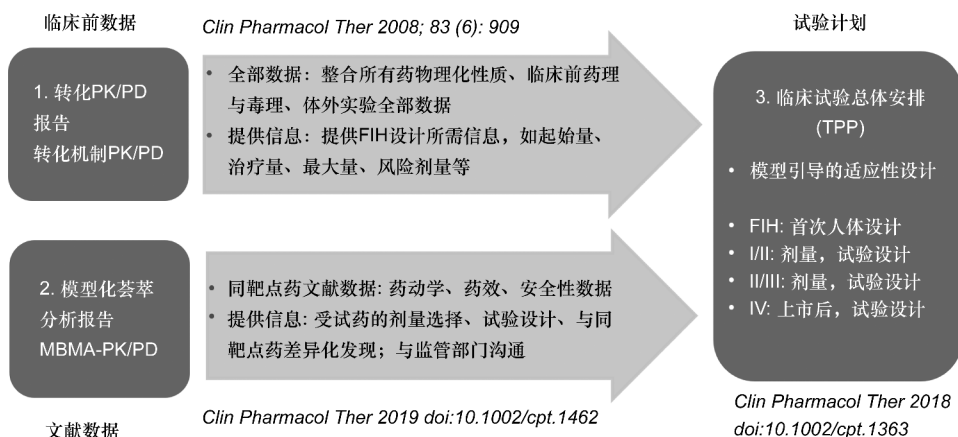
鉴于此,MIDD从研发模式上可以归纳为:每个临床试验前,利用各类数据,通过PK-PD建模与模拟提供后续试验的设计依据,从而将粗放的试验探索转变为精准的模型验证,并不断向前推进。由于小样本量即可获得关键信息,如果试验中进行基于PK-PD模型的期中分析,并适时修改方案,就可极大地提高研发成功率。

2 MIDD策略与范例

MIDD实施可以始于体内外非临床研究,特别是动物实验。一般在首次人体试验之前,利用非临床的体内外数据和文献数据,开展多个建模与模拟分析,为整个临床研究策略制定和首次人体试验设计提供依据。

2.1 首次人体试验前安排

本文以单抗类抗银屑病药为例^[6],说明MIDD的实施过程。以下是临床试验开始前就应研究的内容,建议撰写成3个研究报告(见图4),因为整个临床试验阶段一直在参考此类报告进行决策,必要时进行修订。



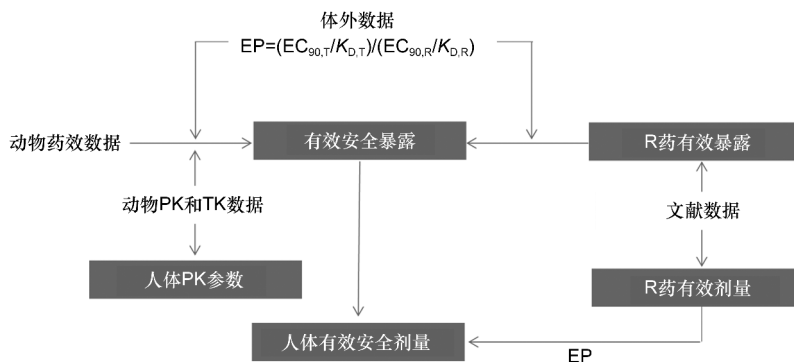
TPP (target product profile) 为研究总体计划

图4 临床试验开始前的三大报告

2.2 非临床与文献数据利用

采用体外实验、动物实验和文献的数据,主要分析内容和数据之间关系见路径图(见图5)。单抗类

抗银屑病药实例见表1,用以说明MIDD原理。总之,可以在开展临床试验之前就已模拟出安全有效剂量,由此设计后续试验去验证模型的结果。



黑底文字框为需要研究的内容;R为参比药,T为受试药,EP为暴露效价, K_D 为亲和力,PK为药动学,TK为毒代动力学

图5 非临床和文献数据预测受试药有效剂量的简化路径

表1 非临床数据和文献数据的研究结果与价值

数据来源	分析内容	结果	应用价值
体外与体内实验 ^[7-10]	IL-17A 抑制剂体外活性与亲和力: 测定 S 药 $IC_{90}/K_D \approx 1\ 000/100 = 10\ ng \cdot mL^{-1}$ 测定 I 药 $IC_{90}/K_D \approx 2.2/2.0 = 1\ ng \cdot mL^{-1}$ IL-17A 抑制剂临床有效暴露: 测定 S 药 $= 30\ \mu g \cdot mL^{-1}$ 测定 I 药 $= 3\ \mu g \cdot mL^{-1}$	体外暴露效价 $EP = IC_{50,S}/IC_{50,I} = 10/1 = 10$ 临床暴露效价 $EP = 30/3 = 10$	体外与体内的暴露效价(EP)一致; 如已知参比药临床有效暴露和 EP, 可发现受试药临床有效暴露和有效剂量,即桥接
动物与人体试验 ^[11-13]	M 药和 E 药为生物类似药: 以 T 细胞表面受体 CD11a 表达水平为 PD 指标 M 药在小鼠和 E 药在人体的有效暴露相同	有效暴露 小鼠 $\approx 8\ \mu g \cdot mL^{-1}$ 人体 $\approx 8\ \mu g \cdot mL^{-1}$	活性相同,暴露相同,动物与人体的疗效相同
动物 PK 与人体 PK 试验 ^[12]	以上 M 药和 E 药,用 T 细胞表面受体 CD11a 表达水平为 PD 指标: M 药在小鼠数据建立 PK-PD 模型 E 药人体 PK-PD 模型来自文献	小鼠外推人体 PK 参数 $V = 44.5\ mL \cdot kg^{-1}$ $CL = 0.162\ d^{-1}$ 人体 PK 试验参数 $V = 51.7\ mL \cdot kg^{-1}$ $CL = 0.162\ d^{-1}$	动物 PK:用以外推人体 PK,人体 PK 模拟出对应于有效暴露的有效剂量 动物毒代(TK):用以发现暴露的安全上限,并对应于最大耐受剂量(MTD)
时间-剂量-疗效的文献数据 ^[14]	对 IL-17 抑制剂的 S 药和 I 药治疗银屑病进行 MBMA,合并 II 期和 III 期临床试验数据, PASI75 为临床终点,建立剂量-效应的 E_{max} 模型	剂量效价 $EP = ED_{50,S}/ED_{50,I} = 125/12.5 = 10$	剂量效价与暴露效价相近,但剂量组别需要较大样本量,否则欠稳健 完整的剂量-效应曲线数据难以在一个试验中获得,需要 MBMA 法来解决
时间-暴露-疗效的文献数据 ^[9-10,14]	IL-17 抑制剂 S 药和 I 药治疗银屑病, PASI75 为临床终点 MBMA:合并 II 期和 III 期临床试验数据 ($n = 1\ 926$),建立时间-效应的 E_{max} 模型 PK-PD:I 药 II 期临床试验数据 ($n = 142$),建立时间-效应模型	起效快慢 $ET_{50,I} = 3.7$ 周 $ET_{50,S} = 5.5$ 周 I 药起效更快	建立时间-暴露-效应模型,而采用剂量-效应数据的样本量远大于暴露-效应数据 安慰剂的时间-效应数据可以建立安慰剂效应模型,从而合成新药的外部对照

S 药为 secukinumab; I 药为 ixekizumab; M 药为 MuM17; E 药为 efalizumab; MBMA 为模型化荟萃分析(model-based meta-analysis)

2.3 临床试验总体计划

根据前面的文献数据和临床前数据所形成的研究报告撰写临床试验总体计划(TPP),这也是一份

文件或者报告,并应实时更新。图6以IL-17抑制剂抗银屑病为例,简略地展示了其研究流程,其临床试验设计要点如下。

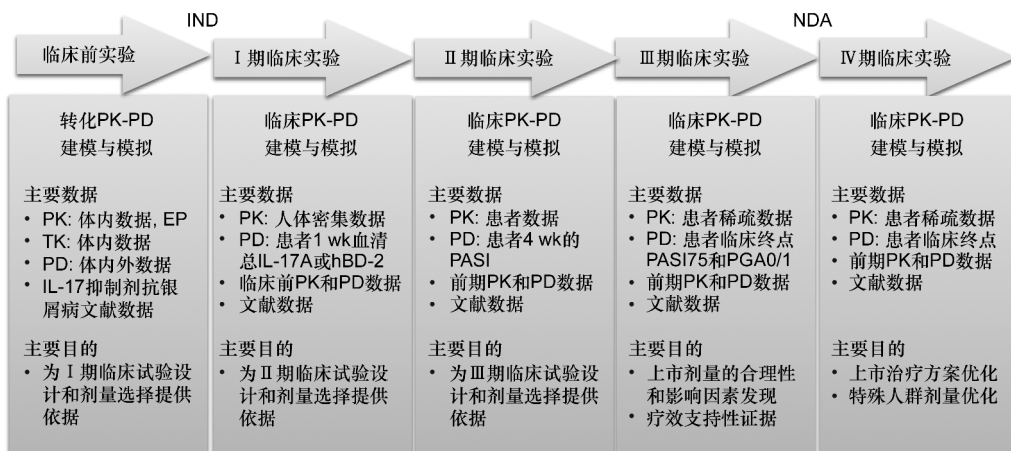


图6 IL-17抑制剂治疗中重度银屑病MIDD实施的总体计划(范例)

2.3.1 首次人体试验 基于转化PK-PD报告和文献数据的MBMA报告(见前文)设计人体剂量递增试验的方案,重点选择有证据支持的有效剂量进行试验,避免用无效或不安全的剂量,大约进行3~5个剂量递增,用以验证模型的模拟结果。

2.3.2 单个试验设计 在试验过程中,尽可能采用基于PK-PD模型的适应性设计,通过当前的数据进行PK-PD期中分析,修订后续的试验设计。

2.3.3 多个试验衔接 整个临床试验在推进中,基于前期不同来源数据的PK-PD分析结果选择剂量,如能相互支撑,表示结果稳健。

2.3.4 PK采样要点 所有受试者均应采集PK血样,早期临床试验的样本量较少,尽可能密集采集血样。关键性试验为稀疏采样,多数为3个点以上。必要时采集峰浓度,长疗程且PK有时间依赖性时,应每次访视均应采集血样。

2.3.5 PD指标选择要点 I期临床试验在多次用药的患者人群,观察2周内生物标志物变化(血液总IL-17A或hBD-2),同时设计靶点药作为对照。II期临床试验的多次给药,选择近期疗效终点,即4周PASI减分值(0~100),用于剂量选择。III期临床试验的长疗程给药,选择临床疗效终点,由于多数患者在夏季会自愈,故终点多为12和16周的PASI75和PGA0/1。

3 讨论

MIDD是通过模型总结已有数据的信息,由模拟来优化后续试验设计,并预测其药效和安全性结果,并不断重复推进临床研究。当采用外部数据分析时,其基本假设或原理是相同的活性、相同的暴

露、相同的效应。由此产生外推或桥接的原理,即相同效应时,动物体内暴露与人体暴露相同、成人暴露与儿科暴露相同、体外暴露活性与体内暴露活性相同。这样,通过暴露-效应关系,将体外与体内、动物和人体、成人与儿童、国内与国外、原剂型与新剂型的数据相互关联、相互桥接,研究结论相互支撑,从而建立证据链,减少或简化临床研究。

由于以上特点,在动物疾病模型的疗效实验中,除选择靶点药作为对照外,采集血药PK和生物标志物数据也极为重要。为了增加动物PK外推人体PK的准确性,在进行动物PK实验时,如有可能应密集采集血样;非血管内给药应考察吸收特点,设计静脉给药的绝对生物利用度研究;受试对象应选择多个种属动物(如小鼠、大鼠、犬、猴等)有利于外推人体PK参数。

当2个药的暴露-疗效完全相同时,由于吸收或代谢等原因的不同,其给药剂量也会有所不同。例如:同一个药物的速释制剂和缓释制剂,其暴露-疗效相同,但给药剂量并不相同,因为给药剂量是由有效暴露决定的。

当血药浓度 C_p 与靶位浓度 C_t 无法达到平衡状态时,应注意靶位的药物浓度是否达到有效水平。如果脑内组织为效应靶位,药物不能通过血脑屏障,则药物无法直接发挥作用。

美国FDA实施MIDD已积累了大量的成功案例,并以购买服务的方式帮助申办者实施,受到制药企业的广泛欢迎,也为我国推行MIDD提供了有益的参照^[15]。2020年我国也率先颁布了《模型引导的药物研发指导原则》^[16],引起巨大反响,建议药品

监管部门与业界、学界共同协作,推出具体的举措,为我国创新药研发模式的战略转型提供支撑。一些有争议的药品上市,其共同的不足是没有提供暴露-效应关系的数据。因此,建议我国药品监管部门尽快建立一支定量药理学审评团队,其他专业的审评专家应像掌握生物统计学方法那样,学习定量药理学知识,这对科学审评极为有益。

[参 考 文 献]

- [1] WANG YN, ZHU H, MADABUSHI R, *et al.* Model-informed drug development: current US regulatory practice and future considerations[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(4): 899 - 911.
- [2] MILLIGAN PA, BROWN MJ, MARCHANT B, *et al.* Model-based drug development: a rational approach to efficiently accelerate drug development[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(6): 502 - 514.
- [3] DE GREEF R, ELASSAÏS-SCHAAP J, CHATTERJEE M, *et al.* Pembrolizumab: role of modeling and simulation in bringing a novel immunotherapy to patients with melanoma[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(1): 5 - 7.
- [4] FDA. Aducanumab (marketed as Aduhelm) Information[EB/OL]. (2021 - 07 - 08) [2023 - 02 - 01]. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>.
- [5] UPRETI VV, VENKATAKRISHNAN K. Model-based meta-analysis: optimizing research, development, and utilization of therapeutics using the totality of evidence[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(5): 981 - 992.
- [6] RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ K, MANGAS-SANJUÁN V, MERINO-SANJUÁN M, *et al.* Impact of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of monoclonal antibodies in the management of psoriasis[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 654.
- [7] ADAMS R, MAROOF A, BAKER T, *et al.* Bimekizumab, a novel humanized IgG1 antibody that neutralizes both IL-17A and IL-17F[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1894.
- [8] BRUIN G, LOESCHE C, NYIRADY J, *et al.* Population pharmacokinetic modeling of secukinumab in patients with moderate to severe psoriasis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(7): 876 - 885.
- [9] THAM LS, TANG CC, CHOI SL, *et al.* Population exposure-response model to support dosing evaluation of ixekizumab in patients with chronic plaque psoriasis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(10): 1117 - 1124.
- [10] CHIGUTSA E, VELEZ DE MENDIZABAL N, CHUA L, *et al.* Exposure-response modeling to characterize the relationship between ixekizumab serum drug concentrations and efficacy responses at week 12 in patients with moderate to severe plaque psoriasis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(11): 1489 - 1500.
- [11] WU B, JOSHI A, REN S, *et al.* The application of mechanism-based PK/PD modeling in pharmacodynamic-based dose selection of muM17, a surrogate monoclonal antibody for efalizumab[J]. *J Pharm Sci*, 2006, 95(6): 1258 - 1268.
- [12] BAUER RJ, DEDRICK RL, WHITE ML, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-CD11a antibody Hu1124 in human subjects with psoriasis[J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 1999, 27(4): 397 - 420.
- [13] NG CM, JOSHI A, DEDRICK RL, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic-efficacy analysis of efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(7): 1088 - 1100.
- [14] CHECCHIO T, AHADIEH S, GUPTA P, *et al.* Quantitative evaluations of time-course and treatment effects of systemic agents for psoriasis: a model-based meta-analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(6): 1006 - 1016.
- [15] 潘鹏玉, 韩鸿璨, 车津晶, 等. 以利伐沙班干混悬剂为例分析模型引导的药物研发在儿科药物开发中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(11): 1622 - 1627.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 模型引导的药物研发技术指导原则[S]. 2020.

编辑: 杨青/接受日期: 2023 - 05 - 30