

模拟技术应用于临床研究的监管现状及阿达木单抗案例分析

李若冰,李 健,王 骏

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 药物临床研究具有耗时长和成本高的特点。模拟技术作为优化试验设计的重要手段,在不同阶段和不同适应证的临床研究中均发挥较大作用。当前国内外监管机构均已建立了针对模拟技术的相应技术要求,本文通过总结中国、美国、欧盟和国际人用药品注册技术协调会的指导原则制定进展,阐述了当前模拟技术的监管现状。某制药公司在未提供额外临床试验数据的情况下,仅通过模型模拟结果成功将阿达木单抗在成人中的化脓性汗腺炎适应证扩展至青少年。本文详细分析了该案例的桥接方法以说明模拟技术在当前临床研究中的重要性。最后本文讨论了模拟技术的优缺点,以及在实际应用中的考虑。

[关键词] 模拟技术;监管现状;阿达木单抗

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)02-0198-07

The regulatory status of the application of simulation technology in clinical trials and adalimumab case analysis

LI Ruo-bing, LI Jian, WANG Jun

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 10022, China)

[Abstract] Clinical study for medicine products is a time-consuming and high-cost project. As a great tool of optimizing trial design, simulation technology plays an important role in different phases and different indications of clinical trials. At present, different regulatory agencies have established corresponding technical requirements for simulation technology. This paper summarized the development of the guidelines of NMPA, FDA, EMA, and ICH to elaborate the regulatory status of simulation technology. Without additional clinical trial data, one pharmaceutical company successfully expanded the indications of adalimumab in adults for hidradenitis suppurativa to adolescent by virtue of only model simulation results. This article analyzed this case in detail to illustrate the importance of simulation technology. Finally, this paper discussed the advantages and disadvantages of simulation technology, as well as the considerations in practical application.

[Key words] simulation technology; regulatory status; adalimumab

1 概述

药物临床试验具有耗时长和成本高的特点,因此临床试验进行前期探索有助于临床研究的实施。模拟技术通过假设试验在不同情况下的实施参数,

预测可能发生的流程和产生的结果,以此了解不同因素对试验的影响,从而选择最优化的试验设计途径。

模拟技术在临床研究的不同阶段有不同作用。在探索性临床阶段,模拟技术可被用以确定最优剂量和用药方案、概况评估药物安全性、研究药物剂量和疗效间相互关系、研究药动学和药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)等。在确证性

[作者简介] 李若冰,男,助理研究员,主要从事药品的技术审评工作。联系电话:(010)85243215, E-mail: lirb@cde.org.cn。

[通讯作者] 王骏,男,研究员,主要从事药品的技术审评工作。联系电话:(010)85243094, E-mail: wangj@cde.org.cn。

临床阶段,模拟技术可被用以评估试验实施参数来预测试验未来走向,以此为试验设计或适应性决策提供依据,如确定期中分析时间节点^[1]、样本量重新估计等。模拟技术在探索性临床阶段可以发挥更为灵活的作用,而在确证性临床阶段,模拟技术更多作为辅助功能,且其应用也会受到诸多限制。

在不同领域中,模拟技术可以有较为突出的应用。在抗肿瘤药物领域,模拟技术用于优化药物剂量和试验操作参数,尤其在罕见瘤种和显著基因表征相关肿瘤^[2]。例如:Lim 等^[3]通过静脉注射紫杉醇的临床数据,使用模拟技术预测了口服紫杉醇(DHP107)的疗效。在成人用药延展至儿科用药时,由于儿童的年龄、体重、代谢、内脏成熟度等方面与成人相比都具有较大差异,因此常规剂量和疗效扩展无法直接应用于儿科用药^[4],此时便需要在复杂协变量调节的模型下对儿科用药的扩展进行探索,而模拟技术正适用于此复杂情形。例如:Mouk-sassi 等^[5]通过纳入人口学特征因素的广义加性模型(GAM)对替度鲁肽治疗儿童和婴儿的短肠综合症的剂量和治疗效果进行了模拟。

基于模拟技术在药物临床研究中的重要作用,本文将从各国监管现状和案例分析阐述模拟技术应用于临床研究的监管考虑,同时本文以阿达木单抗(adalimumab)由成人人群化脓性汗腺炎适应证扩展至青少年人群的案例进行分析。

2 监管现状

2.1 中国 自2015年国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[6]以来,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)一直致力于提高药品审评审批标准,鼓励研究和创制新药工作。这几年随着医药科研水平的提升和实践经验的积累,药品审评中心发布了一系列指导原则鼓励药品研发创新,并为创制新药审评提供指导依据。

2020年12月发布的《模型引导的药物研发技术指导原则》^[7]定义了模型引导的药物研发为通过采用建模和模拟技术对生理学、药理学以及疾病过程等信息进行整合和定量的研究。本指导原则介绍了建模与模拟技术在药物研发各阶段的应用实例,以及建模与模拟技术的实际价值,包括深入理解药物作用机制和疾病发展进程、指导药物研发决策和确定研发方向、支持风险获益评估和监管决策等。

此外,本指导原则还规范了建模与模拟的计划和报告内容。

2021年1月发布的《药物临床试验适应性设计指导原则(试行)》^[8]为指导和规范申办者使用和实施适应性设计提供依据。指导原则中指出,更多临床试验适应性设计的应用通常伴随着模拟计算能力的进步,例如复杂适应性设计的可行性可以采用模拟技术评估,以确定该设计的优势和效率。同时由于适应性设计的复杂性,在某些情况下因没有适用的理论公式或解析公式,需使用模拟方法验证统计方法的合理性。建议申办者在试验方案设计阶段与监管部门沟通统计推断中使用到的贝叶斯方法和模拟技术。

此外,药品审评中心组织起草的其他指导原则也涉及模拟技术内容,例如:《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》^[9]指出允许以原研药已完成的儿童临床研究为数据基础,采用建模模拟技术推测仿制药物在我国儿童中的剂量;《群体药代动力学研究技术指导原则》^[10]阐述了模拟技术在群体药理学(population pharmacokinetics, PopPK)研究中的应用,例如:在合理假设的前提下,PopPK分析可模拟未经临床试验过的药物在人体内的暴露水平等。其他相关指导原则在此不再赘述。

模拟技术对于药物研发决策具有重要指导意义,因此在满足药品申报要求的前提下,鼓励科学运用模拟技术指导药物研发。但是需要充分意识到模拟结果分析的不确定性,尽量选择具有成熟应用经验的技术和方法,并对相关问题的科学合理性进行论证。

2.2 美国 2004年,美国FDA启动了关键路径倡议战略(Critical Path Initiative, CPI),该战略旨在加快新医疗产品研发进度、使当代生物学基础研究所取得的重大成果能迅速应用于改善人类健康^[11]。《新医学技术关键路径的挑战和机遇》白皮书中“发展更好评价疗效的工具”部分指出,使用模拟技术预测试验结果和改进试验设计是重要机遇。

2016年美国国会通过的《21世纪治愈法案》(“21st Century Cures Act”)旨在改革药品监管政策,以期加快治疗亟需的药品审批。之后在2017年,美国FDA公布了详细的实施计划,其中在“现代临床试验设计和证据发展”部分纳入了创新临床试

验设计和真实世界证据等内容。

美国 FDA 基于已有法规和《21 世纪治愈法案》的实施计划,在 2018 年 8 月 29 日建立了复杂新颖试验设计 (complex innovative trial design, CID) 项目,并在 2021 年正式发布了《关于药物和生物制品复杂创新试验设计与 FDA 沟通交流指导原则》(“Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products”)[12]。CID 项目的目的在于推进复杂新颖试验设计在药物开发后期阶段的应用,其中包含的新颖试验设计为复杂适应性设计、贝叶斯统计和模拟技术等。该项目还规定了申报 CID 项目的资料要求,其中对模拟技术的资料要求包括:模拟的目的;模拟假设的情形,包括参数的设定和合理性考虑;模拟结果,包括操作参数(I 类错误、检验效能、样本量、估计值等)。CID 项目在各适应证中均有应有涉及[13],且已有案例正在实施过程中。

美国 FDA 在定量药理学审评中评价模拟技术已具有较长历史,早在 1999 年 FDA 就发布了关于《群体药物代谢动力学指导原则》,当前该指导原则已于 2019 年更新[14],后续也陆续发布了其他定量药理学专业相关指导原则[15-16]。

2019 年 11 月 29 日, FDA 发布了《适应性设计指导原则》[17]。在该指导原则中指出,复杂试验设计通常需要模拟技术作为重要支持工具,如选择期中分析的个数和时间点、统计量的临界值、试验的样本量、最优研究设计等[18]。同时该指导原则还指出,对于模拟技术起到非常重要的临床研究,应提供详细的模拟报告,其中应包括模拟情形、模拟参数、模拟结果、模拟程序内容。

从近几年 FDA 所发布的指导原则和改革项目中可以发现, FDA 对于模拟技术的认识在逐渐加深,且逐渐将重点从早期研究(如定量药理学)延伸至后期研究中。模型和模拟技术在探索性临床的审评中已较为成熟且有可参考案例,而在确证性临床中尚无经典案例。正如 FDA 适应性设计指导原则所指,复杂适应性设计的审评具有较大挑战,尤其是当试验设计中包含多种操作参数时,而这种情况需要通过不同审评专业的讨论和共同评价。因此,应尽早与监管机构进行沟通交流和早期方案评价(如 CID 项目),这有助于在临床研究中应用模拟技术。

2.3 欧盟 欧洲 EMA 是一个基于欧盟成员国药品

监管机构的协调监管组织,因此 EMA 与 NMPA, FDA 等以国家为基础的监管机构存在体制差异,这也导致模拟技术的使用和决策经验在不同欧盟国家中是不同的[19]。本节主要以 EMA 及其工作组发布的共识性文件进行阐述。

EMA 已发布的指导原则中可体现对于模拟技术的相关要求。例如:《群体药代动力学指导原则》[20]中规定了如何递交模拟结果;《评估器官损失受试者的药代动力学指导原则》[21]、《评价儿童受试者的药代动力学指导原则》[22]、《小样本人群临床研究指导原则》[23]中均说明模拟技术是剂量选择的重要内容;在《针对不同适应症的剂量确定和联合治疗指导原则》中也说明了模拟结果的支持作用。

2011 年,EMA 和欧洲制药工业和协会联合会 (EFPIA) 联合成立了建模和模拟工作组 (MSWP),以此为 EMA 的科学委员会提供工作支持,并推动建模和模拟在药物开发和监督评估中发挥作用。MSWP 作为专家组参与了许多指导原则的制定,如《肥胖受试者中 PK/PD 的探索》[24]、《儿科药物开发中有效性和安全性的外推》[25]等。

此外,MSWP 在 2016 年发布了《模型引导的药物发现和与研发(model-informed drug discovery and development, MID3)良好做法》白皮书[26],该白皮书对模型和模拟技术具有重要指导作用。该白皮书为申办方阐述了 MID3 在药物研发各阶段的重要作用、为研发人员提供了 MID3 参考材料、为监管机构提供了制定 MID3 相关指导原则的背景资料。同时,该白皮书讨论了模拟计划和报告的具体内容考虑。

当前 EMA 对于模拟技术的监管要求主要体现在定量药理学专业的相关要求,如不同人群的 PK 指导原则和不同适应证中关于剂量确定和联合治疗的指导原则。根据 NSWP 发布的学术论文[27-29]和白皮书,模拟技术并不局限于 PK 研究和不同人群间剂量的扩展和桥接,其在试验设计优化、风险获益评价中均体现出突出作用。

2.4 国际人用药品注册技术协调会 (ICH) ICH 是由各国监管机构和工业界共同组成的国际性非营利组织。我国于 2017 年正式加入 ICH,并于 2018 年成为 ICH 管理委员会会员。由于成员国有适用 ICH 指导原则的义务,因此 ICH 发布的指导原则中关于模拟技术的要求对我国也具有指导性意义。

ICH 的有效性 (efficacy, E) 系列指导原则中有部分指导原则涉及模拟技术, 如 E4 (剂量-疗效研究)^[30]、E7 (老年人群临床研究)^[31]、E11 (儿童人群临床研究)^[32]。于 2018 年开始起草的 E20 (适应性设计) 指导原则当前正处于第一阶段, 其在 2021 年 5 月发布的公开工作计划中, 模拟团队与起草专家组讨论了在适应性临床试验中模拟技术使用范围的要点, 以及规范模拟技术以评估适应性设计相关操作特征的关键考虑因素。在 2020 年, ICH 管委会同意成立模型引导的药物研发 (model-informed drug development, MIDD) 讨论组并确定了 MIDD 指导原则的协调范围。在 2021 年 11 月中旬, ICH 大会审议了 MIDD 指导原则制定计划并正式编号为 M15。

从近些年 ICH 制定指导原则的制修订计划中可以看到, 新颖的临床试验设计在药物研究过程中愈发扮演着重要作用, 包括适应性设计、MIDD 等。而模拟技术作为新颖临床试验的重要工具, 其实施过程和文件监管要求正在逐渐被完善。

3 案例分析

本文选择阿达木单抗在青少年化脓性汗腺炎 (hidradenitis suppurativa, HS) 患者中的应用作为案例^[33]进行分析。

3.1 基本情况 阿达木单抗为一种与人肿瘤坏死因子- α (TNF α) 结合的重组人 IgG1 单克隆抗体。该产品最早由艾伯维 (Abbvie) 公司申报生产, 商品名为修美乐[®] (Humira[®])。该产品自 2002 年首次在美国上市, 当前已在全球大部分国家上市。

HS 是一种严重的慢性复发性炎症性皮肤病, 其特征是多灶性结节、脓肿和瘘管、通常发作在青春期后。2015 年, FDA 批准该产品在成人 HS 中使用, 并于 2018 年扩展至 12 岁及以上的青少年 HS 患者。在此次适应证人群扩展中, 申办者并没有递交额外的临床试验数据, 而是通过已有的临床试验数据分析和模拟结果获得批准。

3.2 桥接方法 药物由一个人群扩展到另一个人群, 需要解决 3 个桥接问题: 适用剂量、安全性、有效性。因此, 阿达木单抗由成人 HS 患者扩展至青少年 HS 患者的时候, 也需要确定青少年 HS 患者的阿达木单抗适用剂量和青少年 HS 患者在适用剂量下的安全性和有效性。阿达木单抗扩展人群的具体桥接方法如下。

适用剂量: 青少年 HS 患者适用剂量可通过桥

接 PK 暴露量的方法确定。阿达木单抗在儿童 HS 受试者中无临床试验数据, 因此使用群体 PK 模型对青少年 HS 受试者的药物代谢特性进行模拟, 并最终确定不同体重青少年使用不同阿达木单抗的剂量。对于 12 岁及以上的青少年 HS 患者, 若体重为 30 ~ 60 kg 之间, 则在 d1 使用 80 mg 并在 d8 及后续治疗中使用 40 mg, 若体重为 60 kg 及以上, 则在 d1 用 160 mg, d15 使用 80 mg, 并在 29 d 及后续治疗中使用 40 mg。

安全性: 虽然本品没有在青少年 HS 患者中的使用经验, 但是在儿童其他适应证, 如克罗恩病、幼年特发性关节炎等中有临床试验数据。本次使用 181 例幼年特发性关节炎儿童受试者, 79 例克罗恩病儿童受试者和 72 例银屑病儿童受试者的安全性评估数据桥接青少年 HS 患者的安全性数据。

有效性: 将成人患者的有效性证据桥接至青少年患者有 2 个前提条件: 首先是 2 个人群具有相似的 HS 疾病进展特征并对阿达木单抗的疗效反应相似; 其次是成人患者和青少年患者具有相似的量效关系 (exposure-efficacy relationship, ER)。HS 患者的 ER 探索纳入了 2 项 III 期临床研究数据, 其中包括 297 例接受 40 mg 治疗和 296 例接受安慰剂治疗的成人患者。

3.3 模拟内容 本次人群桥接中使用模拟技术的内容是模拟青少年 HS 患者的 PK 参数, 使用模型为 PopPK 模型。阿达木单抗的 PK 参数可使用包含一级吸收速率和消除速率的线性一房室模型进行描述。

PopPK 模型中, 设定清除率的协变量有基线体重、基线 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、药物抗体 (anti-drug antibody, ADA) 状态、血清肌酐浓度、疾病类型; 分布容积的协变量有基线体重、疾病类型和年龄; 残差为比例残差与加和残差的混合模式。

通过纳入包含 521 例儿童患者和 3 095 例成人患者的 17 项不同适应证研究的 PK 数据对模型参数进行估计。结果显示 PopPK 模型可很好地描述不同疾病中成人和儿童患者体内药物浓度, 且体重和 ADA 状态均为有显著意义的影响因素。同时结果显示 HS 患者比类风湿关节炎和克罗恩病患者有更高的清除率。

通过参数估计和评价后得到的可靠模型, 可预测模拟不同剂量和体重下的体内药物浓度, 以此作

为青少年 HS 患者适用剂量的证据。模拟结果显示在青少年 HS 患者中可遵循 EMA 推荐的给药方案(第 0 周 80 mg, 随后从第 1 周开始 40 mg), 低体重青少年 HS 患者的阿达木单抗暴露量与成人 HS 患者相似。然而, 对于高体重 (> 60 kg) 的青少年患者, 其暴露量比成人 HS 患者低约 50%。按照批准的成人 HS 患者给药方案(第 0 周 160 mg、第 2 周 80, 40 mg), 青少年高体重 HS 患者的阿达木单抗暴露量与成人 HS 患者相似; 然而, 低体重青少年 HS 患者的暴露量远高于成人 HS 患者。青少年 HS 患者不同给药方案的预测平均药物浓度 (C_{avg}) 和最大药物浓度 (C_{max}) 显示出相似的趋势。综上所述最终决定在青少年 HS 患者中按照不同体重进行分层给药。

4 讨论

在药物研发的费用和成本不断上升的背景下, 药物临床试验的复杂性也伴随着科学研究发展而逐渐增加^[34-35]。同时, 随着伦理法律法规的日趋完善, 药物临床研究中更需体现药物的临床价值和人权保护^[36-37]。以上均说明药物研发需要更为准确的设计和和实施, 模拟技术作为一种为优化试验方案提供参考的手段, 可以在药物临床研究实施前更精确判断实施过程中各方面因素的影响, 从而选择更为恰当的研发路径。

在临床研究中, 基于模拟技术可以尽早结束无价值研究, 或者优化研究以在更短时间内和以更低成本中达到预设试验目的^[38]。同时, 通过模拟预测对临床研究的实施情况, 可更早了解试验的失败原因, 这在一定程度上可以提高临床研究的成功率^[39-40]。最后, 模拟技术是复杂临床研究中的重要工具, 也是提升解决复杂问题能力的重要手段^[1]。

模拟技术在定量药理学中已有成熟应用, 且 FDA 和 EMA 的定量药理学审评团队针对模拟技术的评价已有较长历史。然而, 模拟技术在以药物注册为目的的验证性研究中尚未大规模使用, 主要原因在于模拟技术的注册经验较少、配套的监管要求尚不成熟, 且在各监管机构之间的要求不同。同时, 模拟技术方法学的可接受限度在不同阶段, 甚至不同适应证中也是不一样的。此外, 模拟技术的实施与临床团队的科研水平有较大关系, 需要工业界企业有较高的研发水平。

诸如复杂适应性设计、贝叶斯统计、真实世界研

究等新颖临床研究是当前工业界和监管机构的重点关注内容, 模拟技术作为重要工具通常在其中发挥作用。就目前监管而言, 新颖临床研究通常较难直接作为关键性证据推动药物注册上市。例如: 在阿达木单抗由成人 HS 患者桥接至青少年 HS 患者的注册申报中, 其可以通过无额外临床数据的模拟研究达成试验目的, 前提在于阿达木单抗拥有十几年实际用药经验以及上千例研究人群的完整证据链, 还在于 HS 适应证病理和阿达木单抗药理学的充分研究。因此, 新颖临床研究的基石在于充分的基础研究和常规临床试验证据。在一定限度中使用新颖临床研究可以降低研发成本和解决复杂问题, 但是并不能仅仅依靠新颖临床研究达成药品注册目的。

药物临床试验的根本目的在于评价和确定药物的临床疗效, 从而综合判断药物的风险获益。模拟技术虽然在一定程度上可以提升临床试验的成功率, 但仅仅依靠模拟技术得到的临床结果或使用模拟技术反转临床研究的无效结论是不可接受的。因此在使用模拟技术时, 应根据整体药物研发路径和当前所处阶段, 确定模拟技术的具体作用和所产生结果的证据强度。

随着药物研发技术的发展和监管科学的进步, 模拟技术在药物研发的各阶段所发挥的作用正逐渐增强。尤其是在后期临床研究中, 模拟技术在试验设计实施要素的优化和复杂试验的设计等方面均有不可替代的作用。因此, 在药物临床研究过程中使用模拟技术并与监管机构就模拟的计划和结果进行沟通, 对于促进模拟技术的应用具有积极意义。

[参 考 文 献]

- [1] ABBAS I. Modeling and simulation in clinical trials[C]. *Spring-Sim (MSM)*. 2016; 1.
- [2] GAL J, MILANO G, FERRERO JM, et al. Optimizing drug development in oncology by clinical trial simulation: why and how? [J]. *Brief Bioinform*, 2018, 19(6): 1203-1217.
- [3] VAN NORMAN GA. Phase II trials in drug development and adaptive trial design[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3): 428-437.
- [4] YELLEPEDDI V, ROWER J, LIU XX, et al. State-of-the-art review on physiologically based pharmacokinetic modeling in pediatric drug development[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(1): 1-13.
- [5] MOUKSASSI MS, MARIER JF, CYRAN J, et al. Clinical trial simulations in pediatric patients using realistic covariates: application to teduglutide, a glucagon-like peptide-2 analog in neonates and infants with short-bowel syndrome[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(6): 667-671.
- [6] 中华人民共和国中央人民政府国务院. 国务院关于改革药品

- 医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. 北京: 中华人民共和国中央人民政府国务院, (2015-8-18) [2021-12-23]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [7] 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[EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, (2020-12-31) [2021-12-23]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=e0651af6eba8cc2f5f31efb7add1f0a0>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验适应性设计指导原则(试行)[EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, (2021-01-29) [2021-12-23]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=4409e51a403a911757af6caf3ecef129>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)[EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, (2020-08-27) [2021-12-23]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=ba982425987c0a65afe6012399964385>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 群体药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心, (2020-12-31) [2021-12-23]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=a8ad0773aa5f4055fa9a51dfc86a4d>.
- [11] 李中华, 郭翔宇. FDA的关键路径计划[J]. 中国医药技术经济与管理, 2007(4): 84-90.
- [12] Food and Drug Administration (FDA). Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products[EB/OL]. Silver Spring: FDA, (2021-01-22) [2021-12-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/interacting-fda-complex-innovative-trial-designs-drugs-and-biological-products>.
- [13] BLAGDEN SP, BILLINGHAM L, BROWN LC, *et al.* Effective delivery of Complex Innovative Design (CID) cancer trials-a consensus statement[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(4): 473-482.
- [14] Food and Drug Administration (FDA). Population Pharmacokinetics[EB/OL]. Silver Spring: FDA, (2019-10-24) [2021-12-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/population-pharmacokinetics>.
- [15] Food and Drug Administration (FDA). Exposure-Response Relationships-Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications[EB/OL]. Silver Spring: FDA, (2018-08-24) [2021-12-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exposure-response-srelationships-study-design-data-analysis-and-regulatory-applications>.
- [16] Food and Drug Administration (FDA). Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses-Format and Content Guidance for Industry[EB/OL]. Silver Spring: FDA, (2019-10-18) [2021-12-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-format-and-content-guidance-industry>.
- [17] Food and Drug Administration (FDA). Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry[EB/OL]. Silver Spring: FDA, (2019-11-29) [2021-12-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>.
- [18] 衡明莉, 王北琪, 王骏. 对美国FDA适应性设计指导原则的介绍[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(12): 1316-1320.
- [19] KIMKO HHC, PECK CC. Clinical Trial Simulations; Applications and Trends[M]. New York, NY: Springer New York, 2011.
- [20] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on Reporting the results of population pharmacokinetic analyses[EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, (2007-06-21) [2021-12-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf.
- [21] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function[EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, (2007-06-21) [2021-12-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function_en.pdf.
- [22] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the pediatric population[EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, (2006-07-28) [2021-12-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-role-pharmacokinetics-development-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf.
- [23] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on Clinical trials in small populations[EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, (2006-06-27) [2021-12-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf.
- [24] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Reflection paper on investigation of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the obese population[EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, (2018-06-31) [2021-12-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-investigation-pharmacokinetics-pharmacodynamics-obese-population_en.pdf.
- [25] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in pediatric medicine development[EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, (2016-03-31) [2021-12-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-reflection-paper-extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-first-version_en.pdf.
- [26] EFPIA MID WORKGROUP, MARSHALL SF, BURGHAUS R, *et al.* Good practices in model-informed drug discovery and development: practice, application, and documentation[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5(3): 93-122.
- [27] MANOLIS E, ROHOU S, HEMMINGS R, *et al.* The role of modeling and simulation in development and registration of medicinal products: output from the EFPIA/EMA modeling and simulation workshop[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(2): e31.
- [28] VISSER SA, MANOLIS E, DANHOF M, *et al.* Modeling and simulation at the interface of nonclinical and early clinical drug development[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(2): e30.
- [29] MARSHALL SF, HEMMINGS R, JOSEPHSON F, *et al.* Modeling and simulation to optimize the design and analysis of confirmatory trials, characterize risk-benefit, and support label claims[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(2): e27.
- [30] THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). Dose-response information to support drug registration[EB/OL]. ICH, (1994-04-10) [2021-12-24]. https://database.ich.org/sites/default/files/E4_Guideline.pdf.
- [31] THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). Studies in support of special popula-

- tions: geriatrics[EB/OL]. ICH, (1994-04-10)[2021-12-24]. https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Guideline.pdf.
- [32] THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). Addendum: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population[EB/OL]. ICH, (1993-06-24)[2021-12-24]. https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf.
- [33] BI YW, LIU J, WANG J, *et al.* Model-informed drug development approach supporting approval of adalimumab (HUMIRA) in adolescent patients with hidradenitis suppurativa: a regulatory perspective[J]. *AAPS J*, 2019, 21(5): 91.
- [34] ROSENBLATT M. The large pharmaceutical company perspective [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 52-60.
- [35] TANG C, SHERMAN SI, PRICE M, *et al.* Clinical trial characteristics and barriers to participant accrual: the MD Anderson cancer center experience over 30 years, a historical foundation for trial improvement[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6): 1414-1421.
- [36] HOWIE LJ, PEPPERCORN JM. The ethics of clinical trials for cancer therapy[J]. *N C Med J*, 2014, 75(4): 270-273.
- [37] SHAMY MCF, STAHNISCH FW, HILL MD. Fallibility: a new perspective on the ethics of clinical trial enrollment[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(1): 2-6.
- [38] GIRARD P, CUCHERAT M, GUEZ D, *et al.* Clinical trial simulation in drug development[J]. *Therapie*, 2004, 59(3):287-295, 297-304.
- [39] GIRARD P. Clinical trial simulation: a tool for understanding study failures and preventing them [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 96(3): 228-234.
- [40] VEYRAT-FOLLET C, BRUNO R, OLIVARES R, *et al.* Clinical trial simulation of docetaxel in patients with cancer as a tool for dosage optimization [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(6): 677-687.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-01-05