

模型引导的药物研发: 发展历程和应用思考

周舟, 刘波 CJCP临床药理学 2021-04-13 17:08

本文选自: 中国临床药理学杂志 第37卷 第6期 P772-776,787.

作者: 周舟¹, 刘波²

作者简介: 周舟(1988 -), 女, 研究员, 主要从事药代动力学/药效学建模工作

通信作者: 刘波, 正高级工程师

作者单位: 1. 湖北英翰医药科技有限公司 模拟与仿真, 湖北 黄石 435000;
2. 武汉工程大学 化工与制药学院, 湖北 武汉 430000

摘要: 使用模型和模拟(M&S)有助于提高药品研发的决策质量和效率, 为监管评估提供客观证据, 通过应用实例、指南颁布和政策推动。模型引导的药物研发(MIDD)已经受到越来越多制药企业和监管机构的认可和支持。本研究旨在鼓励研究者认识和理解MIDD在药物研究和法规中的作用和应用价值。

2020年8月, 国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布了首个《模型引导的药物研发(MIDD)的指导原则(征求意见稿)》。MIDD是通过使用模型和模拟(M&S)定量评估指导药物研发。本文结合M&S实际应用经验, 同时参考了国内外M&S相关的文献和指导原则简要探讨M&S的发展历程、核心和应用范围, 帮助研发者、企业决策者和监管者更好地理解M&S在药物研发全生命周期中的应用和价值。本研究旨在鼓励研究者认识和理解MIDD在药物研究和法规中的作用和应用价值。

1 M & S发展历程



M & S在药物研发中的应用已有几十年的发展历史, 随着对M & S认识 and 价值的转变, 其应用领域不断更新。尽管在不同阶段可通过不同的术语表

达，但是其核心始终保持一致，即通过采用建模与模拟技术对药物研发过程中获得的生理学、药理学以及疾病过程等信息进行整合和模拟外推的定量研究来指导药物研发，旨在提高决策质量、效率和成本效益。

M & S强调技术本身的要素是建模和模拟，美国食品药品监督管理局(FDA)近年常提及的“定量方法与建模”(QMM)概念则强调了使用模型对结果的定量描述，研究的方法学及学科亦被称作定量药理学或系统药理学，重点针对机体不同病理生理状态下的药代动力学(PK)与药效学(PD)数据进行建模与模拟，形成有别于生物统计学的、模型化的数据分析方法和定量的模拟设计方法。常用的模型包括群体药代动力学模型(PopPK)、PK/PD模型、暴露量 - 反应关系分析、基于生理的药代动力学模型(PBPK)、疾病进展模型和基于模型的荟萃分析(MBMA)等。从药品研发的角度而言，可以将模型和获得的数据理解成一个数据管理体系，将药品的所有科学认知和现有数据通过模型整合起来，包括药物的活性成分(API)、制剂处方、体外体内释放、PK/PD、临床安全性和有效性终点等。

M & S和QMM强调了研究方法，但缺少应用维度，即研究方法在药物研发应用领域的意义。从上个世纪末开始，M & S的实用价值在制药行业和研发机构逐步得到了广泛认可，“基于模型的新药研发”(MBDD)概念应运而生，包括案例研究、研讨会和法规报告，旨在通过MBDD满足创新需求的白皮书[1]。这些举措提示研究者使用创新工具面对的机遇和挑战，来解决研发效率低下和药物开发成本不断上升以及研发的不可预测性问题。MIDD是近几年更新的术语，可以避免误解MBDD意图主导药物研发或误解试验性研究可以被模型完全替代。实际上，MBDD强调数据的整合以及通过“学习和确认”引导研发决策和监管审评，这是M & S工具引导药物研发的核心，这一点通过概述和案例分析，在药物开发的临床试验设计中率先得到了详细分析[2]。

欧洲制药工业和协会联合会(EFPIA)于2016年发布了模型引导的药物发现和研发(MID3)白皮书。MID3强调M & S除了在临床领域的应用，还能更好地应用于药物发现、药物临床前研究和全生命周期的管理，从而进一步地拓展了MIDD概念的应用领域[3]。本文中笔者将使用M & S术语代表使用各种不同的定量方法和工具，这些方法的应用领域和在药物研发中的价值将单独描述。



SHEINER[2]首次强调了在临床试验中验证和学习过程对药物研发的重要性，验证性临床试验或学习性临床试验有着不同的研究出发点。学习性临床试验着重于对整个治疗 - 反应的全局理解，而确认性试验仅选择某些离散的治疗方案产生的治疗效果用以确认药物安全、有效，这种认识是片面的。在学习性试验中，将先验知识合并到当前数据分析中，并进行更新，先验知识可以通过使用假设来科学建立机制化模型。学习和确认过程可以解释复杂的定量模型，并区分信噪比和患者差异来源，从而可以根据调整预后因素或药物治疗方案，通过内推和外推方法获得剂量 - 反应数据。学习性临床试验通过“验证和学习”，显示出更复杂的研究过程，因此研究者更需要充分挖掘学习性临床试验的应用价值，节约研发成本，并帮助临床决策。决策应源自基于M & S前置的假设和客观地判断，避免验证性临床基于经验地判断。尽管经验模型使用了更少的假设，但是往往以更多的不确定性和更大的临床样本量为代价[4]。

欧洲药品管理局(EMA)指南进一步阐释了“学习和验证”范例应纳入整个药物开发过程[3]，并在每个阶段评估模型和假设是否和研究目的保持匹配(“适合目的”)。制定框架的“学习和验证”过程包括数据、知识和推理的循环，数据整合化合物、机制和疾病水平的信息建立模型，基于病理、生理和药理学的假设，不断评估和优化以产生新的假设，通过模型推理获得结论和制定决策，提高决策的质量、效率和成本效益，临床的结果可以和模型预测形成比对，以验证模型和获得新的信息。过程的本质是迭代更新，通过填补当前预测与后续观察之间的差距来逐渐建立和完善定量框架，观测结果和预测的不一致触发了从数据到知识再到推理的循环。假设和推理的局限性是不可避免的，可以在研究过程中逐步合理地修改假设、优化模型和试验设计来完善。综合已经获得证据和既定研究目的进行数据的验证、内推或外推预测，实现合理推论，已经在监管审批路径中使用，这些实例包括基于临床研究和PBPK模型的药物相互作用(DDI)，《临床药物相互作用研究 - 细胞色素P450酶和转运蛋白介导的药物相互作用工业指南》[5]，特殊人群的药效和安全性数据研究(如模型指导下的儿童给药)[6]，EMA关于药物开发中疗效和安全性数据外推概念的文件[7]。

M & S在制药行业中的应用涵盖了药物发现、临床前及临床开发、监管评估和生命周期管理的多个方面。

在药物发现阶段，M & S应用于定量表征生物系统以了解疾病和病理过程，发现并证明靶标与候选药物的结合能力。在临床前开发阶段，关注重点包括药物理化性质，吸收、分布、代谢、排泄(ADME)，并开展体外和体内安全性和有效性的概念验证研究。在此过程中，使用PK、PK/PD模型从机制化的角度理解治疗过程，使用异速缩放将细胞和动物的数据转化为人体等效剂量，并根据最低未观察到药物不良反应剂量(NOEL)和最低预期生物效应剂量(MABEL)等方法计算人体首次(FIH)剂量[8]。

合理地转化取决于评估体内体外研究效力，选择和药物作用机制科学相关的生物标志物和动物模型，整合不同研究方法下的数据，以确证其安全性和有效性，并在建模方法中进行通盘评估，选择最适合的方法，有助于在本阶段候选化合物的优化和选择，体内效力和活性的评估并整合信息，提供首次人体研究的剂量选择，剂型和给药方案的优化。例如，计算一个T细胞双特异性单克隆抗体的FIH剂量，由于动物中不存在人类癌胚抗原(CEA)，难以通过动物模型给药找到安全性和有效性剂量，根据体外肿瘤溶解测定，使用基于受体占有率的MABEL方法，提供了起始剂量的参考依据。由于CEA受体和T细胞受体的CD3e共受体都参与了肿瘤细胞裂解测定，这使其直接与双特异性抗体的作用机制相关[9]。

在临床开发中，M & S常用于优化给药方案(如剂量爬坡设计、给药间隔等)，为后续临床试验推荐剂量以及为说明书提供支持证据，通过“学习和验证”，在临床研究的每个阶段起到了决策的目的。使用工具包括PK/PD和疾病模型、候选药物和竞品的荟萃分析、设计和试验执行模型，同时包括使用匹配研究目的的数据分析模型、定量决策指标等[4]，并通过实例分析这些方法对制药企业在候选药物研发决策中的作用，以及监管机构通过暴露 - 反应模型提供确证性证据，减免开展相同剂量的确证性临床研究[4]。评估剂型和给药途径，食物、性别、其他药物、疾病本身等外源性因素的影响，为后续临床研究设计提供依据。M & S在特殊人群的临床研究设计和剂量以及DDI中起着重要作用，可以取代部分临床研究，通过模型内推或者外推获得，这在监管指南中获得认可。应当强调这种替代是有条件的，基于药物在药理、

生理和病理学层面获得知识的科学解释和通过“学习和验证”过程迭代和整合，质量控制数据的产生以及与监管机构充分讨论研究背景和结果外推方法的应用。此外，影响药物PK/PD的内在因素和外在因素探索已经成为药物申报资料中不可或缺的信息。综上所述，在制定临床研究计划伊始就应该考虑纳入M & S研究计划。

生命周期管理阶段，M & S可以在扩大人群市场后研究的基础上，对化合物和疾病治疗更深入了解可以巩固假设，获得证据水平更高的客观评估，而不是基于经验和模棱两可的结论，包括促进新药注册(NDA)并解决法规问题，上市后监视，获得协变量影响因素的信息，如药物相互作用、药物 - 疾病相互作用、人口统计学或遗传学因素，以及可替代制剂和可替代给药方案开发(如缓释制剂设计与开发)。

M & S的应用为早期临床开发指导制定决策标准和临床研究设计，已经为包括默克、辉瑞、礼来、罗氏等制药企业提高药物临床研究的成功率及节约研发开支做出贡献，包括减少部分临床研究，减少患者样本量，缩短研究时间，提高把握度，合理决策药物是否进入下一开发阶段[10-13]。

除了在药物临床开发过程中的应用，M & S在药物质量控制中的作用也值得关注，使用基于模型的生物药剂建模(PBBM)，将药物的体内吸收和临床表现与药物关键质量参数(CQA)、剂型优化和体外评估方法(如溶出、粒径)联系起来，有助于准确把握敏感性因素、CQA安全空间和药物暴露量变异的来源[14]。使用PBPK和虚拟生物等效性(VBE)在生物等效性(BE)评价的发展过程中发挥着关键作用[15]，可以用于辅助开发适合药物剂型的BE评估方法和以患者为中心的临床相关质量参数控制、豁免体内研究的体外BE方法以及BE风险评估[16 - 18]，为BE和药物的临床安全有效性表现提供评判标准[19]，这些工具对于评估调释口服制剂、局部给药的药物以及复杂剂型的意义尤为突出，因为这些制剂不便于使用常规的PK等效方法进行评估。当数据与建模方法结合时，将在更早的时间点上达到一个更高的目标生物等效置信度，M & S引导下的PBPK和VBE研究有望成为评价药物生物等效性的标准[20]。

4 监管机构下的M & S发展

药物研发和监管部门的批准主要基于I、II期临床研究、上市后的临床经验和支持性试验的结果，包括决定药物安全性和有效性的说明书内容，尽管决策结果简洁明了，但是其背后的支持性数据和逻辑依据却可以非常庞杂和多变。使用M & S工具对药理进行的定量化描述帮助这些决策更好地制定，目前这种定量化描述主要集中在对于人群暴露量 - 反应关系(包括药效和安全性)、PK及PKPD关系、疾病模型中生物标志物和临床结果关系的描述上。

“模型和模拟”并非新生的概念，早在1937年Teorell就已经提出了多室模型概念，将生物学和生理学模块整合到PK数据模拟中[21]。BISCHOFF等[22]使用不同身体组织的生理数据整合药物PBPK模型预测在多个种属不同剂量下的分布和代谢，而将PK/PD和毒代动力学整合考虑则在1992年药物开发中就已经提出[23]。M & S从20世纪90年代在学术领域开发出相对成熟的方法并发表相关应用的文献，但是正式受到监管部门关注和重视则开始于20世纪。2000年欧盟委员会发起了COSTB15计划囊括3个工作组:体外/体内外推分析、生物标志物和临床试验建模[24]，用以鼓励药物研发不同阶段的研发人员通过模型对话和整合信息。2004年，FDA发布关键创新药路径政策白皮书[1]，制定关键路径计划的驱动力源于逐年降低的药品研发效率，与过去十年相比，研究和药物开发成本增加了250%，同时FDA审查提交的新产品却减少了50%，用于药物临床前和临床研究仍旧依赖传统的经验性方法，缺乏创新，这已经成为阻碍研发效率的主要原因。当前，临床前研究方法(包括筛查技术和动物模型)提供的数据可能与临床经验之间的关联度低，不能提供足够证据进行临床研究的转化，关键路径计划将临床评估确定为迫切需要更多创新的定量开发工具和方法的主要关键领域，首次提出MBDD应用契机。

除此之外，监管机构对定量药理学的认识也在逐步加深，药物临床前到临床研究的转化医学的分析也被融入系统药理学科的发展规划中。美国国立研究院(NIH)从2008年开始通过组织会议探讨“后基因组时代的定量药理学与系统药理学”的发展目标并发布政策白皮书[25]。系统药理学应用系统生物学、生物化学方法和大规模基因工程及动物模型实验研究及以基于模型的计算分析相结合以研究候选药物的活性、靶标信号转导和代谢。在临床阶段，设计PK/PD模型，研究患者水平的药物活动、疾病过程以及由环境、基因等引起的变异，获得动物水平的概念证明，并将动物水平的PK/PD模型推理到人体的PK/PD模型，开展临床I期及后期的相关研究，开发新方法和工

具是实现临床前到临床研究成功医学转化的关键。2010年，美国FDA发布“定量药理学2020”发展战略规划，要求至2020年，所有新药均应进行暴露-反应关系研究。目前，美国FDA已经发表了许多模拟替代部分真实临床试验的案例[26-28]，并建立了5个疾病模型数据库。2017年，美国FDA在每5年更新一次的处方药使用者费用法案第6次修订版(PDUFAVI)正式认定MIDD为高效和有效药物开发的重要推动因素，并被纳入PDUFAVI在2018-2022财政年度的绩效目标和流程。2018年，美国FDA启动了一项会议试点计划[29]，鼓励药物开发人员和美国FDA审查人员能够共同参与讨论药物开发中使用MIDD工具，有助于药品不同开发环节的研发人员和审评人员就剂量选择、临床试验模拟、机制化安全性评估等方面的决策更早达成共识[30]。欧洲制药工业和协会联合会(EFPIA)于2016年发布了模型引导的药物发现和研发(MID3)白皮书。白皮书强调了MID3在药物研发全生命周期中的应用领域、案例和意义，MID3实施前提和策略、挑战和机遇，以及具体操作方法[3]。着力将MIDD整合到更多的药物研发环节中，不再局限于临床研究设计，但所有决策仍服务于临床试验结果的定量药理学分析。

目前，国外监管机构已经发布大量涉及MIDD指南和药品申报要求，包括1999年美国FDA发布《群体药代动力学研究指南》并于2019年更新[31]，2003年发布《暴露-反应关系研究指南》[32]，2020年发布《基于生理的药代动力学分析—格式和内容指南》[33]。目前，在美国FDA有90%以上批准药物都能看到MIDD的身影，其中药物的PBPK模型和PopPK模型相对发展成熟，在特殊人群给药选择上，如儿童用药、肝肾功能不全患者给药、DDI等，基于对生理学参数、药物ADME机制的理解，在这些领域已经获得欧美监管部门和制药行业的充分认可和商业化，目前已开发了多个建模和模拟软件如GastroPlus, Simcyp, PK-Sim等用于协助药企和科研机构进行相关的定量药理研究。

5 讨论

我国作为人用药品注册技术国际协调会议(ICH)成员监管部门已经相继出台多项相关指南在药物研发过程中使用M & S工具，如《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》《抗菌药物药代动力学药效学研究技术指导原则》。CDE于2020年8月发布《群体药代动力学研究技术指导原则(征求意见稿)》和首个《模型引导的药物研发(MIDD)的指导原则(征求意见稿)》，参考美国MIDD和欧盟MID3指导原则内容，该征求意见稿对MIDD基本理念、MIDD在药物研发生命周期中的应用角色、模型分析类别以及模型分析的基本流程均做了比较详细的描述，核心应用主要围绕使用MIDD支持临床研究，用于鼓励和引导研发企业通过MIDD为药物提供更多的商业、科学和临床价值。

目前，MIDD在国内的发展尚处于早期阶段，对于M & S方法学上的研究和开发较少，对于PopPK的临床上的应用相对更多。尽管颁布了相关的指导原则，许多研究的细节仍需要在未来进一步深化，制定明确的衡量标准，在这一点上研究者、制药企业和监管机构还存在一些分歧，这主要来自M & S和临床研究提供证据的来源和考量方式不同。

目前，如何规范评估和验证使用M & S方法的药物研发和法规申报为M & S的发展提出了新的机遇和挑战，包括借鉴其他应用模型领域的框架去评估使用场景、模型软件、模型参数、模型和临床数据的比较等[34]。同时，国内制药企业对于新药研发思路也需要逐步从原有的仿制药、仿创药以“获批”为目的，转化成以精准给药为研发目标，重视“学习和验证”研究方法，全方位了解新药机制和疾病治疗机制的过程。

参考文献（略）