

E4

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH三方协调指导原则

药品注册所需的量效关系信息

ICH指导委员会

1994年3月10日

ICH进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的ICH专家小组制定，按照ICH进程，已递交管理部门讨论。在ICH进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

E4文件历史

首次编纂	历史	日期	新编纂 2005年11月
E4	第2阶段由指导委员会批准，并公开征求意见。	1993年3月10日	E4

当前第4阶段

E4	第4阶段由指导委员会批准，并推荐给3个ICH管理机构采纳。	1994年3月10日	E4
----	-------------------------------	------------	----

药品注册所需的量效关系信息

ICH三方协调指导原则

在1994年3月10日ICH指导委员会会议上通过ICH进程的第4阶段，建议ICH的三方管理部门采用该指南。

目录

一. 前言	4
量效关系信息的目的.....	4
量效关系信息应用于剂量选择.....	4
药物浓度-效应数据的应用.....	5
剂量滴定设计中的问题.....	5
量效关系与时间的相互作用.....	5
二. 获取量效关系信息	6
量效关系评价应是药物开发必不可少的一部分.....	6
危及生命的疾病的研究.....	6
当量效关系信息不完善时监管机构监管角度的考虑.....	6
检查整个数据库中的量效关系信息.....	7
三. 评价量效关系的研究设计	7
概述.....	7
具体的研究设计.....	8
1. 平行量效研究.....	8
2. 交叉量效研究.....	9
3. 强制剂量滴定.....	9
4. 供选择的剂量滴定（安慰剂对照组滴定至终点）.....	10
四. 指导和建议	10

药品注册所需的量效关系信息

一. 前言

量效关系信息的目的

了解药物剂量、血药浓度以及临床效应（有效性和不良反应）之间关系，对于在每个患者中安全有效地用药是十分重要的。这方面的资料有助于确定合适的初始剂量，这也是按患者的特殊需要调整剂量及确定最大剂量（即超过此剂量不增加疗效，甚至会带来不能接受的副作用）的最佳方法。剂量-浓度、浓度-和/或剂量-效应关系资料可用于撰写药品说明书中的用法用量。此外，量效关系还可使多个管理部门能从一个共同的数据库中做出批准的决定，为全球药品发展提供了一个经济的途径。

历史数据显示，药物上市时的剂量往往在后来被认识到剂量过大（即给药剂量超出量效关系曲线中所需药效的平台剂量），有时还会带来不良后果（如抗高血压的噻嗪类利尿药所致的低血钾和其他代谢紊乱）。虽然经过不断努力寻找最小有效剂量或增大剂量不能进一步增加疗效的最大剂量后，上述情况已有所改善，但是精确确定这些剂量的实用研究方法并不存在。进一步地说，不断增长的知识表明，这种最小有效剂量及最大有益剂量的概念不能充分考虑个体差异，也不能对比不同剂量间的效果和不良反应。任一给药剂量能同时产生有效作用和不良反应，因此没有一个剂量能适合所有病人。

量效关系信息应用于剂量选择

选择药物初始剂量最有效的方法是了解药物产生有效性及不良反应的群体平均量效曲线的形态和位置。选择剂量时，最好可基于量效关系信息，并同时考虑到药物使用时有效性和不良反应的相对重要性。例如：对于产生有效性和产生不良反应所需剂量相差较大的药物，或用于进展快速并需要迅速有效干预疾病的药物，可推荐一个相对较高的初始剂量（在或接近有效性量效曲线平台）。然而，较高的初始剂量对于那些有效剂量和不良反应剂量间距不大的药物来说，可能不是最佳的选择。这种情况下药物的初始剂量最好为一个低剂量，甚至只在一部分人中出现临床效果，只要药物能被耐受，之后再逐步增加剂量。初始剂量的选择，亦可能受到所给定血药浓度下潜在的药效学个体间变异或预期的药动学个体间差异的影响，如非线性动力学、代谢方式的多样性，或潜在的药物间的药动学相互作用。在这种情况下，给予一个较低的初始剂量有助于保护那些可产生较高血药浓度的患者。不同的医生，甚至不同的监管机构完全有可能因为对风险/获益关系的不同理解，对相同的数据选择不同的初始剂量、剂量滴定方法和最大推荐剂量。合理的量效关系信息允许采用这种判断。

当观察到某个患者对初始剂量的反应之后，再对其进行剂量调整时，最有用的是了解其量效曲线的形态，通常它与群体的平均量效曲线是不同的。因此，虽然用于评估个体量效曲线的研究经验和分析十分有限，但这类研究设计对于指导剂量滴定十分有用。

使用量效关系信息时，非常重要的一点是应尽可能确定引起个体间药动学差异的因素，包括人口学特征（如

年龄、性别、种族)、其他疾病(如肝、肾功能衰竭)、饮食、伴随治疗或个体特征(如体重、体型、合并用药、代谢差异等)。

药物浓度-效应数据的应用

对于某些药物,只能在监测血药浓度的情况下才能安全有效地使用,此时浓度-效应信息的价值是显而易见的。其他情况下,浓度-效应关系经常不需要确立,但既定的浓度-效应关系可能有助于量化以下临床结果:①药动学差异,如药物导致的疾病(如肾功能衰竭)或药物间相互作用造成的药动学差异;②某些区域法规允许,无需增加临床数据而评价新剂型(如控释制剂)或新给药方案引起的药动学改变所带来的影响。前瞻性随机浓度-效应关系的研究,对于确立药物浓度监测治疗窗是至关重要的,在患者个体间药动学变异很大的情况下也有意义;在后者的情况下,浓度-效应关系原则上可通过比标准剂量-效应研究样本量更小的前瞻性研究获得。需注意的是,浓度-效应资料的收集,并不意味着治疗药物浓度监测对于正确使用药物是必需的。浓度-效应关系可以转换成量效关系信息。如果血药浓度与观察到的效应(如不想要的或想要的药理作用)之间的关系被确定,不需要进一步的血药浓度监测,患者的效应也可被滴定。浓度-效应资料也能帮助(根据其达到的浓度范围)选择产生满意疗效的剂量。

剂量滴定设计中的问题

广泛用于证明有效性的研究设计都是采用剂量滴定的方法来达到某些有效性或安全性的终点。。这种滴定设计,如果没有细致的分析,通常无法提供药物的量效关系信息。多个研究显示,随着治疗时间的延长,疾病本身也可有缓解的趋势,这种缓解往往难以与增大剂量或药物蓄积产生的药效增加进行区别。这可能会导致选择研究中耐受性良好的最大剂量作为推荐剂量。过去,这种方法常导致患者使用超过其实际需要的剂量,造成更多的不良反应,如高血压患者大剂量使用利尿剂。有些情况下,特别是当需要在治疗早期获得药物反应时,这种滴定至最大耐受剂量的研究方法是可以接受的,因为它通常只需要很少的病例数。例如,最先投入市场用于治疗艾滋病的药物zidovudine(AZT)的剂量就是基于大剂量研究确定的;后来的研究发现更低的剂量同样有效且耐受更好。对第一个有效抗HIV药物的急切需要使得AZT在批准时缺乏量效关系信息是可接受的(这种情况下需在上市后获得更多的资料),但在不那么急迫的情况下,不鼓励采用这种方法。

量效关系与时间的相互作用

用药剂量的选择与给药频率通常会相互影响。一般情况下,若给药间隔长于药物的半衰期,应注意所选给药间隔的药效学基础。例如,可比较总剂量相同的药物采用长间隔或分成数个短间隔给药的情况,若可能的话,寻找整个剂量间隔内所期望的药效的持续性以及与血药浓度峰值相关的不良反应。在单个剂量间隔内,血药浓度波峰和波谷的量效关系可能不同,这种关系可能依赖于所选择的给药间隔。

量效关系的研究还要在许多其他方面考虑到时间因素。不论药效的滞后是由药动学还是药效学因素造

成的，给予某个剂量药物后的研究时间都应足够长，目的是能观察到所有的药物效应。早上或晚上用药的量效关系也可能不同。同样，早期用药与后续维持期用药的量效关系也不一样。药效也可能与蓄积剂量有关，而不是日剂量，可能与药物暴露的持续时间（如快速脱敏、耐受或滞后）或进食与给药的关系有关。

二. 获取量效关系信息

量效关系评价应是药物开发必不可少的一部分

量效关系的评价应是药物开发中不可或缺的一个部分，评估量效关系的研究是确定药物安全有效性的固有部分。与那些忽视量效关系的研究计划相比，将量效关系信息研究置于药物开发过程中，通常仅需最小的额外精力，而不会消耗更长的时间。

危及生命的疾病的研究

在特定的治疗领域，已经发展出了不同的治疗和研究行为，这影响了那些经典的研究方法。使用安慰剂的平行量效研究设计或安慰剂对照的剂量滴定研究设计（通常用于心绞痛、抑郁症、高血压等研究的非常有效的设计）可能在某些情况下不适用，比如危及生命的感染或可能治愈的肿瘤，尤其是已存在有效治疗方案的疾病。此外，由于在特定的治疗领域中，一定的药物毒性是可以被接受的，所以通常选用相对较大的剂量，使其快速达到最大的药效。这种方法可能导致推荐的剂量在某些患者中因毒性过大而停药，从而失去获得治疗效果的机会。但另一方面，采用低的可能疗效不足的剂量，或采用剂量滴定到有效剂量的方法也是不可取的，因为在这种情况下，患者可能会因早期的治疗失败而永远失去治愈的机会。

虽然如此，即使是对于危及生命的疾病，药物开发人员仍需要经常权衡不同给药方案的得失，同时考虑如何最好地选择剂量、给药间隔和剂量递增步骤。甚至在危及生命的适应症中，最大耐受剂量或替代指标显示的最大效应的剂量往往并不是最佳剂量。在仅研究单剂量的情况下，血药浓度数据（常因药动学差异而显示出相当的个体差异）也许可以回顾性地提供可能的浓度-效应关系线索。

因为需要的样本量很大，所以在大规模的干预性研究中（如心肌梗塞后的研究），仅用单剂量的研究常是经典的做法。在设计一个干预性研究时，必须考虑多于一个剂量的研究所能带来的潜在好处。某些情况下，对每个病人收集较少的资料，而在更大的人群中给予多个剂量治疗，可能可以简化研究过程，而研究成本不会显著增加。

当量效关系信息不完善时监管机构的考虑

就算是精心设计的计划也不总是能成功的。一个良好设计的量效关系研究可能因使用的剂量过大，或剂量过于接近，以至于结果看上去都是一样的（尽管都优于安慰剂）。这种情况下，有可能是使用的最小研究剂量仍超过了发挥药物最大作用时所需的剂量。尽管如此，只要研究观察到的不良反应和疗效获益达到可接受的平衡程度，药物便能以研究的一个合理剂量上市。当然，如果药物具有特殊价值，这种决定容易做出，但即使没有，研究也能够部分确定适当的剂量范围，可以在药物上市后进一步探索剂量。同样，

虽然寻找量效关系应该是每个研究项目的目标，但当某种新的治疗方法对于治疗或预防某种严重疾病有确切的获益时，采用固定的单剂量或某个明确的剂量范围内的研究数据（但缺乏有效的量效关系信息）批准上市可能也是合适的。

检查整个数据库中的量效关系信息

除了通过专门设计的研究来寻找量效关系信息外，还应对整个数据库进行仔细检查，来发现可能的量效关系。当然应注意某些研究设计特点所具有的局限性。例如：许多研究中，因安全性原因需要从低到高滴定剂量。由于多数药物的副作用出现较早，并可能随着治疗的持续而消失，这就可能导致在低剂量下出现貌似更高的不良反应发生率。同样，在患者通过滴定直至达到想要的反应的研究中，那些对药物反应相对较差的患者往往更易接受较高的剂量，从而导致了一个显而易见却是错误的倒“U”形量效关系曲线。尽管存在这些局限性，所有来源的临床资料都应该通过多变量分析法或其他可供选择的方法来分析剂量相关的协变效应，即使这种分析只能提供主要的假设而非肯定的结论。例如，疗效与体重或肌酐清除率的负相关关系，能反映出与剂量相关的覆盖关系。如果开展药动学筛查（在大多数2/3期试验的患者上获得少量稳态血药浓度测定值），或在研究中采用其他方法获得药物浓度，有可能发现血药浓度与药物效应（包括想要和不想要的效应）的关系。这种关系本身可能就是浓度效应有说服力的描述，或能提示进一步的研究。

三. 评价量效关系的研究设计

概述

量效关系研究中，研究方案和研究人群的选择是由药物研发的阶段、适应症及拟研究人群中疾病的严重程度决定的。例如，针对缺乏适当抢救治疗的危及生命或存在不可逆后果的严重情况时，基于伦理一般不允许采用低于最大耐受剂量的剂量进行研究。为达到研究目的，通常可在同质性较高的患者群体中进行相应治疗的小样本研究。另一方面，在变异较大的大样本量研究群体中可发现重要的协变量效应。

一般来说，有效的量效关系信息最好从专门设计的对不同剂量进行的对比研究中得到。对两个或更多剂量的单次固定剂量对照研究的结果进行比较，有时可能获得一些信息，例如若对照组相似，在独立的研究中仍有不少交叉研究的结果差异导致这种研究方法不能令人满意。但在另一些情况下，可以回顾性的从固定剂量试验中获得不同浓度的血药浓度效应关系。尽管这些分析因疾病的严重程度或其他的患者因素可能变得复杂，但获得的信息是有用的，可指导后期研究。在临床药物开发早期阶段进行量效关系研究可降低临床三期试验的失败率，加快研发进程，节约研究资源。

药动学信息可用于选择合适的剂量，保证获得足够范围的浓度-效应值，并降低或消除量效研究中产生的浓度重叠现象。当药物的药动学特征为高变异时，应选择更大范围的剂量，或者，剂量组应根据药动学协变量（如体重、净体重或肾功能的修正）进行个体化选择，或进行血药浓度对照研究。

从实践意义上讲，使用连续型或分类变量评价药物效应更容易得到有效的量效信息，这些变量在治疗开始后能相对迅速地得到、而治疗结束后迅速消失（如血压、疼痛丧失、气管扩张）。这种情况下，可以采

用更宽范围的研究设计，相对较小而简单的研究可提供有用的信息。安慰剂对照个体剂量滴定的研究设计是许多早期药物研发的典型，例如恰当实施和分析(建立和确定个体及群体量效关系的定量分析)，可以为平行、剂量固定的量效研究提供更明确的指导，甚至其本身就可能是确定的方法。

相反，如研究的终点或不良反应滞后、持续或不可逆转时(如中风或心脏病的预防、哮喘的脱敏治疗、关节炎治疗的延迟起效、癌症的生存率、抑郁症的治疗)，剂量滴定及同步评价治疗效果通常是不可取的，需要进行平行量效研究。平行研究可避免因倒“U形”(伞形或钟形)量效曲线导致的有效剂量缺失，此时更大剂量没有较小剂量有效，“U形”反应可在混合应用激动剂-拮抗剂时发生。

用于评价量效或浓度效应的研究应进行良好的对照，采用随机及盲法(除非盲法是不必要或不可能的)来保证治疗组间的可比性，并减少由患者、研究者及分析者造成的偏倚，并应有足够的样本量。

在考虑实际情况及病人安全性的基础上，尽量选择较大的剂量范围以确保可以识别任何有临床意义的差异。在没有药理学的或可能有效的替代终点时，这一点尤为重要。

具体的研究设计

有很多特定的研究设计可用来评价量效关系，同样也可用于测评浓度-效应关系。尽管未能尽述，下述的方法能够帮助获得有效的量效关系信息。本指南述及的一些方法可能优于他设计方法，但所有的方法都是值得考虑。这些设计可在已建立临床终点或替代终点的研究中采用。

1. 平行量效研究

患者随机分为多个有各自固定剂量的组(所谓随机平行量效研究)，这种方法的概念简单，使用广泛且有效。固定剂量指最终的或维持剂量；患者可立即使用此剂量，或更安全地逐渐滴定到此剂量(通过预设的“强制”滴定方案)。在以上两种情况下，最终剂量应维持足够的时间来进行量效关系比较。在量效关系研究中，虽然一般情况下应设置安慰剂组，但理论上并不是所有的情况都需要对照；在没有对照组的情况下，一个正斜率曲线也可以说明药效。然而，如果要评价药效大小的绝对值，则必须使用安慰剂或对终点影响极小的对照品。进一步说，由于对照组和治疗组间的差异可明确显示其有效性，因此安慰剂组的设立有时能部分挽救一个因选择所有剂量过大以致未显示量效曲线斜率的试验，因为只要观察到所有剂量的作用均超过安慰剂即可。原则上，不必需用成对比较的方法来检测剂量间的显著统计学差别，只要使用所有数据后，能看到各剂量的数据存在显著的统计学倾向(即上行的斜线)即可。但是，如果推荐最低剂量，这一最低剂量需要显示有显著统计学意义及有意义的临床效应。

平行量效研究能得出组群平均(群体平均)剂量-效应，而不是个体剂量-效应曲线的分布或形态。

在平行量效研究结束时，常发现所有剂量都太高(在量效曲线的平台上)，或剂量都不够高。正规的有计划的中期分析(或其他多期设计)可以发现这类问题，并允许进行合适剂量范围的研究。

如同安慰剂对照研究一样，使用一个阳性药物的一个或多个剂量作为对照也会有帮助。纳入安慰剂和阳性药物对照组进行“药物敏感性测试”的评估，以区分药物无效或研究本身无效。比较试验药物与对照药物的量效曲线，并不是一种通用的设计方法，但相对于两个药物单个剂量比较，它能代表一项更有效和更

具信息的有效性和安全性比较研究。

析因分析试验是平行量效研究中的特殊方法，应用于对联合治疗的评价，尤其适用于两种药物对同一效应变量（如利尿剂和其他抗高血压药）都有影响时，或者一个药物旨在减轻另一个药物的不良反应时。这种研究可显示（联合用药中各种成分的贡献）有效性，并提供单独或联合用药的剂量信息。

析因分析试验是一种平行分组、剂量固定的研究方法，每种药物都有一定的剂量范围，某些或全部不同剂量的药物进行组合。由于所有的数据都可以用于推算出单一药物和组合的量效关系，即一个量效关系面，因而在成对比较中区分单个因素时并不需要足够大的样本量。这些试验的样本量可以是适中的。市场销售时不必仅限于实际研究中使用的剂量和组合，但应该包括这些试验间的剂量与组合方式。选择剂量时除完全依赖量效关系分析外，还有些例外。在剂量范围的低限，如果药物的使用剂量小于单一药物的已知有效剂量，在进行成对比较时，要有足够的证据来区别安慰剂效应。析因分析研究中的一种方法是设立最低剂量的组合和样本量大于其他组的安慰剂组；另一方法是进行低剂量组合的单独研究。同样，在剂量范围的上限，必须证实每个药物在整体效应中所起的作用。

2. 交叉量效研究

如果药物起效很快且治疗结束后患者迅速回到治疗前（基线）状态，且药物反应不是不可逆的（治愈、死亡），以及患者病情稳定，可以考虑采用不同剂量随机多重交叉研究。但这种试验设计也有与其他交叉试验相同的潜在问题：如果有许多患者退出，这种设计就会造成分析上的问题；这种设计会使单个病人治疗时间很长；并经常存在遗留效应的不确定性（延长治疗时间可以最小化该问题）：第一阶段治疗后病人基线值的可比较性，以及治疗周期期间的相互作用。如不要求所有病人接受每个剂量的治疗，则可减少试验时间的长度，如用平衡的不完全区组设计。

这一设计方法的优点是每个病人接受多个不同的剂量而可估计出个体量-效曲线的分布，以及群体平均量-效曲线，与平行分组设计相比，它需要的样本量较少。另外，相对于剂量滴定设计，它在时间和剂量方面不易混淆，并能更好地评价遗留效应。

3. 强制剂量滴定

强制剂量滴定研究，也就是所有的病人接受一系列逐渐上升的剂量，其概念及限制性与随机多重交叉量效研究相似。但是剂量是按预定的顺序变化的，而非随机的。如果大多数病人完成了所有剂量的治疗，并且研究有一平行的安慰剂对照组，这种强制剂量滴定法与平行固定剂量研究相似，可以进行多种剂量的完全随机组与并行的安慰剂组间的系列比较。这种研究设计的一个显著缺点是它本身不能区分因剂量增加引起的效应与治疗时间增加或药物的蓄积作用引起的效应。因而药物作用滞后时这种设计方法是不能令人满意的，除非每个剂量的治疗时间都延长。即使已获知药物疗效作用时间短（从其他资料），这种方法也很少能获得有关不良反应的信息，其中许多不良反应具有时间依赖性特征。疾病自发好转的倾向是很常见的，这可以通过安慰剂对照来揭示，但这也是这种研究设计的问题，因为随着治疗时间的延长，较高剂量可能没有疗效增加的空间。如果药物的蓄积作用（时间依赖性的）很少且退出的治疗患者不太多，这种方

法能初步给出合理的群体平均量-效关系和个体量-效关系的分布。与平行量效研究比较，这种方法需要的患者样本量少，并且通过延长研究时间，可以用于研究较大的剂量范围，使之成为合理的首次研究。并行安慰剂对照组的设立，使这种设计方法能很好地提供有效性的证据，尤其是能帮助选择用于平行量效研究的剂量。

4. 供选择的剂量滴定（安慰剂对照组滴定至终点）

采用这种设计方法时，通常在临床试验方案的用药剂量中会规定，患者的剂量需滴定至出现某种好的或坏的反应。它最适用于那些反应迅速且非不可逆的事件（如死亡、中风等）。对这些研究进行粗略分析，例如对滴定至不同剂量的亚组间的效应进行比较，常得出错误的倒“U”形曲线，这是因为只有反应最弱者才会被滴定至最大剂量。但是，采用较复杂的统计分析方法，如建立模型和评估群体及个体量-效关系曲线，可纠正这类错误，并能计算出有效的量-效关系信息。通过这种方法来获得量-效关系资料的经验仍然有限。设立并行的安慰剂组以排除患者自发缓解的情况以及研究者的主观倾向等是十分重要的。如同其他几种在同一病人上使用不同剂量的研究方法，与具有同样统计学效能的平行固定剂量研究比较，这种方法仅需较少受试者的同时，能够提供群体及个体量-效关系信息。但这种方法易造成时间和剂量引起的效应之间的混淆，并在探索不良反应的量-效关系时会遇见特殊问题。正如强制剂量滴定设计，它能用于研究大剂量范围，且能在设立平行安慰剂组时提供有效性明确的证据。作为确定最终平行研究剂量的早期研究，其也可能具有特殊的价值。

四.指导和建议

（一）. 几乎所有拟上市的新化学实体均需具备量效关系数据。这些数据应当从合理、科学设计的研究中获得；许多不同设计均可提供有效的信息。研究应当严格符合对照原则，并使用可接受的研究方法减少偏差。除了开展专门的量效研究，申办者应当在整个数据库中寻找能够反映药物量效关系的信息。

（二）. 通过特定的研究及分析整个数据库得出的有效信息可被申请人用于：

1. 确定合理的初始剂量。理想状态下，还应根据已掌握的药理学、药效学变异的来源，例如病人的体重、性别、年龄、其他疾病和合并用药，制定剂量调整方案，或者有确定的证据表明不需要进行剂量调整。根据具体情况（如疾病，药物的毒性），初始剂量的范围可以从仅显示出些许效应的低剂量至接近或达到发挥全部效应的剂量。

2. 根据病人特征确定合理的、基于效应的剂量滴定步骤并确定给药间隔。这些步骤的建立可以基于典型的个体量效曲线（包括有效性和不良反应）形态，或者当个体量效关系数据不可得时，基于群体（组）平均量效曲线。同时应考虑观测到效应变化所需的时间。应该指出，目前用于建立群体（组）量效关系的方法比建立个体量效关系的方法更加成熟。

3. 确定一个剂量或效应（有效性或不良反应）的限度，超出该限度无法获得更多收益或可能带来更多

的不良反应，因此通常情况下剂量调整过程中不应超过该限度。

(三) . 谨慎的作法是在药品开发的早期及后续阶段均进行剂量-效应关系或浓度-效应关系的研究，以避免三期试验的失败，避免收集到的数据中包含大量无效剂量或者过量剂量下的结果。研究所采用的终点在药物开发的不同阶段有所不同。例如研究抗心衰药物时，早期可采用药效学终点（如心输出量、模压），然后可采用诸如运动耐量、具体症状的终点，而死亡或者不可逆性发病相关的终点则可以作为最终的评价指标（例如存活率、新的心肌梗塞的发生率）。可以预期的是，采用不同终点得到的量效关系可能不同。当然，应根据特定情况选择进行上市批准所必需的终点进行研究。

(四) . 设置三个及以上剂量组（包括一个零剂量组，即安慰剂）的随机、平行设计是广泛使用、有效并可接受的，但不是唯一的用于获得群体平均量效关系数据的方法。采用上述方法并且设置合适的剂量组，可确定临床获益或不良反应与药物剂量或浓度之间的关系。

研究需设置多个剂量组。除安慰剂以外至少包含2个剂量，且尽量多于2个。除安慰剂外仅有一个剂量组的设计可以对零假设（药物与安慰剂疗效没有区别）进行检验，但不能确定量效关系。同样，从两个活性剂量（除安慰剂外）也能得出呈线性相关的量效关系，但这种拟合所能提供的有效信息有限。研究设计的重点应放在阐明量效关系函数上，而不是简单地进行成对比较。如果对量效曲线上某一特定点存在争议，例如对一个很低的剂量是否有效有争议，则应该针对这个问题开展单独研究。

(五) . 疗效获益以及不良反应的量效关系数据都能提供信息，用以支持具有合理获益风险比的剂量范围获得批准。一个良好对照的量效关系研究也可以为药物的有效性提供主要证据。

(六) . 监管部门和药物开发商应勇于接受和尝试采用新方法对现有或者即将获得的数据库中的信息规范地开展探索性数据分析，以获得有用的量效关系数据。监管部门还勇于接受多样的统计学及定量药理学方法，例如贝叶斯方法、群体方法、模型和药动学-药效学（PK-PD）方法。但是采用这些方法仍不能免除对前瞻性、随机、多剂量临床试验中得到的量效关系数据的要求。对为其他研究目的而构建的数据库进行Post-hoc数据分析以获得量效关系数据时，往往会需要做出一些新的前提假设，但很少能对量效关系做出明确的评价。

多种数据分析方法（包括应用回顾性群体分析）和诸如序贯设计的新型设计可以帮助确定量效关系。例如，将剂量按mg/kg、肾功能或净体重等重新换算，固定剂量可以转化成一系列连续的剂量水平进行再分析。同样，量效研究中得到的血药浓度水平信息也能用于估计浓度效应关系。根据可靠的药物使用依从性信息，可对药物暴露量进行调整。在所有这些情况下，必须意识到存在的各种复杂因素：如影响换算药物剂量及其效应、或改变血药浓度及其效应以及用药依从性及其效应的因素。

(七) . 应对量效反应数据开展分析，以探明其在不同人口特征（如年龄、性别、种族）亚组间是否存

在差异。因此了解各亚组间是否有药动学的差异，如代谢差异、生活习惯差异及身体构造差异是十分重要的。

(八). 药物的批准基于与药物相关的全部信息的综合考虑。尽管量效关系信息通常是应当具备的，但根据其他信息反映出的药物有效性及其程度，如果在获得批准后有进一步研究的计划，不完美的数据库亦是可接受的。因此，与量效关系相关的某些数据，例如特殊人群中、长期使用情况下、药物相互作用下及药物-疾病相互作用下的效应信息，是应当获得的，但是在药物疗效显著、毒性较低或者临床急需的情况下，可以延迟获得。