

ICH 於 2026 年 1 月發表 「M15：模型技術輔助藥品開發一般性原則」指引

發表單位： ICH
發表時間： 2026/1/29
類 別： 指引

摘要整理： 李依蓮
內容歸類： 藥物動力學
關 鍵 字： ICH M15、MIDD、模型技術輔助藥品開發

資料來源：[M15：GENERAL PRINCIPLES FOR MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT](#)

- 重點內容：
1. 本指引為以模型技術輔助藥品開發 (Model-Informed Drug Development, MIDD) 技術之計畫設計、模型評估和文件準備，以及為 MIDD 產出的證據，提供一般性建議，並建立統一的評估架構與專業術語的標準化。
 2. MIDD 為建模和模擬 (Modeling and Simulation, M&S) 技術的應用，整合非臨床數據、臨床數據、先前已取得的資訊及知識 (如：藥品和疾病態樣) 等，以生成證據。MIDD 技術可協助藥品開發商、法規單位和其他相關領域人員，於藥品研發過程的藥品開發和進行決策。MIDD 技術包含多種 M&S 技術，包含但不限於：群體藥物動力學/藥效學模型、生理為基礎之藥物動力學/生物藥劑學模型，暴露量-反應模型、模型為基礎之統合分析、定量系統藥理學/毒理學、代理建模、疾病進程模型，以及人工智能/機器學習等。前述之各種 M&S 技術可以單獨或合併使用。
 3. MIDD 證據評估表及關鍵評估要素
 - (1) 建議藥品開發人員可使用評估表，作為和法規單位之間的溝通工具，增加對擬定 MIDD 策略內容、策略實施和相應實證結

果的透明度和理解力。以此評估表與法規單位在早期達成共識，有助於後續 MIDD 證據被接受。

- (2) 評估 MIDD 證據涉及幾個關鍵評估要素，包含關注議題/研究問題(Question of Interest)、使用情境(Context of Use)、模型影響力(Model Influence)、錯誤決策後果(Consequence of Wrong Decision)、模型風險(Model Risk)，及模型影響度(Model Impact)。不論是在 MIDD 計畫或資料送件階段，上述所有關鍵評估要素都必須涵括於評估表中。
- (3) 關注議題/研究問題：係指欲使用 MIDD 回答的問題，議題/問題的敘述須明確，並應反映及引導跨領域的評估和進行法規決策。擬答問題的範圍可能廣於模型本身的預期用途。此外，該問題應根據藥品研發階段和/或產品生命週期狀態，反映該藥品開發計畫所需資訊。如果欲用 MIDD 回答不同的關注議題，建議應為每個提問建立單獨的評估表進行說明。
- (4) 使用情境：建議使用簡明、清晰、明確的描述說明模型之於回答關注議題/研究問題的角色及範疇，應包含：模型的描述、目的和範疇、用於構建該模型的數據，及任何有助於回答該關注議題/研究問題之額外數據或證據。額外數據或證據可源於臨床試驗、非臨床研究、上市後數據資訊或真實世界證據。
- (5) 模型影響力：係指模型結果在做決策時所佔的預期權重，應進行描述並以低、中或高來評等，且須提出作出該評等的論述。描述、評等與論述應聚焦於模型結果之於其他用於回答實證提問的相關資訊之權重。隨著模型結果的權重增加，模型影響力的評等也應隨之從低、中調升至高。一般而言，若模型結果是支持決策的唯一基礎，則模型影響力應被評級為高影響力。若已有大量來自其他相關來源之數據和實證，則模型影響力可能會依模型結果權重被評等為低或中影響力。

(6) 錯誤決策後果：係指基於現有資訊做出的錯誤決定可能產生的負面影響(如：患者安全損害及/或療效不足)。其建議以低、中或高來評等，並描述該評等的論述。錯誤決策後果的評等，應同時考量潛在負面影響的嚴重程度，以及因錯誤決策發生潛在負面影響的可能性。這兩項因素皆應基於與法規單位交流時，以所有現有資訊，如：非臨床和臨床數據、先前資訊和其他相關資訊，綜合得出錯誤決策後果的評等。

(7) 模型風險：係指模型結果可能導致錯誤的決策，以及後續潛在負面後果。它是透過模型影響力與錯誤決策後果綜合衍生而來。應描述模型風險，並以低、中或高來評等，並描述該評等的理由。隨著模型影響力與錯誤決策後果之評等上升，模型風險的評等會上升。一般而言，若模型影響力與錯誤決策後果的評等都是低，則模型風險評等也會是低；如果兩者評等都是高，則模型風險評等也會是高。當模型影響力與錯誤決策後果評等不同時，模型風險評等則可能被兩者要素中影響較大的牽動，這些考量皆應納入評等高低的理由。

模型風險是確定模型評估(Model Evaluation)要求的關鍵，並用於 MIDD 的規劃和溝通，及後續的實證評估。模型評估至少應符合目前公認的標準，且與模型風險相稱。

模型風險應於回答特定的關注議題/研究問題的背景下游進行解讀，不應被視為 MIDD 或 M&S 方法本身固有的風險。

(8) 模型影響度：係指為回答關注議題/研究問題所提出的 MIDD 策略，相較於既有法規標準(若無明確標準，則為一般法規預期)偏離的程度。建議以低、中或高來評等，並描述該評等的理由。當 MIDD 策略相較於現行法規標準的偏離程度越高時，其評等亦應相對提高。

4. 以 MIDD 與法規單位交流及輔助決策的其他考量事項

- (1) 除了上述關鍵評估要素外，還應納入技術標準(Technical Criteria)、擬定 MIDD 的適當性、模型及其結果的評估，以及 MIDD 證據評估的結果，以供 MIDD 規劃及/或 MIDD 證據呈遞相關的決策，並應提供給法規單位，用以與法規單位的交流。技術標準及擬定 MIDD 的適當性，可儘早於規劃階段便與關鍵評估要素一併討論。一旦 MIDD 分析完成並準備將結果遞交給法規單位時，即應遞交模型及其結果的評估摘要結果。MIDD 證據評估的結果，則應在呈遞 MIDD 證據階段時提供。
- (2) 技術標準：係指評估模型及其結果的關鍵基準，為 MIDD 證據的採納提供依據，並有助於回答關注議題/研究問題。評核表中應針對技術標準提供簡明清晰的描述與原理說明，且這些準則應針對特定的關注議題/研究問題量身打造。
建議藥品開發者以與模型風險相稱的方式預先定義技術標準，並在適當的文件裡(如模型分析計畫[Model Analysis Plan, MAP]或與法規單位交流的背景資料)，提供相關詳細資訊。
- (3) 擬定 MIDD 的適當性：係指擬定 MIDD 技術為何適用於回答關注議題/研究問題的理由。建議藥品開發者在 MIDD 計畫階段，即提供簡要討論來說明，為何及如何認定擬定的 MIDD 適用於回答關注議題/研究問題，以促進與法規單位的交流。建議藥品開發者將關鍵評估要素的面向納入考量，來解釋擬定 MIDD 適當性，建議包含技術標準的合適性，以確保模型結果產生適切的 MIDD 證據。
- (4) 模型及其結果的評估：係指對模型技術評估及其結果的主要結果和結論的簡要討論。在 MIDD 證據呈遞階段，藥品開發者應提供一份關於此評估的簡明摘要，並說明其如何滿足技術標準，以促進與法規單位的交流。此摘要建議說明模型及其結果如何符合技術標準。相關詳細資訊則建議在適當的文件裡(如

模型分析報告[Model Analysis Report, MAR]，或與法規單位交流的背景資料)提供(參見第 7 節)。

- (5) MIDD 證據評估的結果：MIDD 證據評估的結果是指模型結果，是否能作為 MIDD 證據之多面向的評估與結論。一旦模型結果被認定為 MIDD 證據，則建議使用該證據來回答關注議題/研究問題。應提供 MIDD 證據及其應用的簡要摘要。MIDD 證據可與其他相關資訊及/或證據結合，以用於回答關注議題/研究問題。

5. 模型評估

- (1) 模型評估涉及驗證(verification)、確效(validation)及適用性評估(applicability assessment)等要素。應以這些要素確定模型是否足以回答關注議題/研究問題，及作為 MIDD 證據評估的基礎，來輔助相關決策。模型評估應至少符合現行公認標準，及/或以特定 M&S 方法建立的科學實踐，且可與模型風險相稱。
- (2) 模型評估驗證
 - A. 關鍵的使用者生成代碼、方程式及計算過程應被記錄，並可供法規單位審查。
 - B. 操作模型應使用可靠、具重現性且可追溯的電腦系統，並具以合適軟體測試的文檔記錄。
 - C. 數據管理及建模活動應遵循適當的品質保證。
- (3) 模型評估確效及適用性評估
 - A. 對於回答關注議題/研究問題的相關性及適當性應提出說明，並應提出數據排除的合理性說明與潛在偏差度評估。
 - B. 若可能，模型的結構和參數，應與已知的藥品特性、藥理學、生理學及疾病病理學一致。
 - C. 應描述和討論數據及模型的局限性。

- D. 應識別、描述及論述關鍵 M&S 方法假設，並考慮替代選項。
 - E. 應以模型對數據、參數、參數化方式、假設情形及相關不確定性(如：敏感度分析)的依賴性，來評估模型的穩健性。
 - F. 模型表現(如：精確性和偏差度)應達到特定 M&S 方法相關的技術標準，並應使用圖形和數值指標進行評估。應優先採用與關注議題/研究問題和相關分析目的的相關指標。
 - G. 建議使用獨立數據進行外部驗證來確保模型表現的合適程度。
 - H. 應充足描述模擬方法和情景，以完整評估它們的合理性及模型的適用性，並應將參數及假設的不確定性納入考量。
6. MAP: 建議在 MAP 中預先定義並記錄每個預期的模型分析，MAP 一般須包含引言、目的、納入資料與方法段落。描述擬定操作的模型評估和技術標準應於 MAP 描述。提供事先已定義 M&S 方法的 MAP 有助於與法規單位的交流及討論。
7. MAR :
- (1) 遞交給法規單位的每個模型分析結果，應記錄於 MAR 中。MAR 的架構可以針對特定 M&S 方法對應的需求進行調整。所開發的 MAP 應將其收錄為 MAR 的附錄。若有對分析計畫做變更，建議陳述其原因，並於 MAR 中記錄該變更。建議於 MAR 描述 M&S 結果，並討論及其結果及模型評估。
 - (2) MAR 架構及內容
 - A. 執行摘要：此段落應對分析原理、使用的數據來源及採用的建模技術、結果及結論進行摘要。
 - B. 介紹：此段落可說明進行此分析的理由，並描述與藥物、疾病生理或已取得之臨床試驗數據結果等相關資訊及知識；如適用，也可描述既有的分析結果並參照先前提交的

- 報告。
- C. 目的：此段可陳述分析目的，包含模型的預期應用，並可對應特定的關注議題/研究問題或更廣泛的觀點。
 - D. 原始數據及方法：此部分須描述數據來源、M&S 方法、運算平台、模型開發、假設與策略方法、模型評估方法、模型評估和模型結果的詳細技術標準等。
 - E. 結果：建議以圖及/或表格之形式呈現模型開發和模型評估的結果，包括預測和模擬結果(如：參數估計、相關不確定性)。分析過程中排除的數據應予以描述並說明其合理性。
 - F. 討論：結果的解讀，包含數據和模型的充分性、數據和模型的局限性，及臨床和/或其他方面的意義，並考慮以下各點因素：結果與 MAP 間的偏差、模型評估與模型結果、相關的非臨床和臨床資訊及知識(如適用)。
 - G. 結論：描述此分析的結論
 - H. 附錄：於 MAR 中交叉引用的補充資訊
8. 與法規單位交流，及遞交至法規單位的文件
- (1) MIDD 評估表可作為在 MIDD 計畫階段及 MIDD 證據遞交階段與法規單位溝通的工具。
 - (2) 與 MIDD 計畫或產出 MIDD 證據之模型相關的文件(例如：各別的 MAP 或 MAR)，應在評估表和其他法規相關文件進行交叉引用。
 - (3) 評估表應依照關注議題/研究問題之性質，納入相應法規文件(例如：法規單位交流的背景資料及通用技術文件)的最合適部分。
 - (4) 其他用於支持 MIDD 評估表且未涵蓋於 MAR 內容之資訊(如：MAR 完成後出現的關注議題/研究問題，且尚未產出新的

MAR)應於其他相關法規文件中被描述。

- (5) 所有支持已遞交的 MIDD 證據的文件和檔案，包括：用於 M&S 分析所使用的數據、相關程式腳本(如：群體藥物動力學的基礎模型及最終模型，包含資料集建立腳本(dataset building))、定義檔、及其他相關電子文件，應一併遞交給或備供法規單位審查及評估。