

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资料

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、日本和美国的管理机构采纳。

# 药品注册所需的量效关系资料

## I. 前言

### 量效关系资料的目的

药品剂量、血药浓度以及临床反应(有效性和不良反应)间关系的了解对于在每个病人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、同时是按病人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,甚至会带来不能容许的副作用)的最佳方法。剂量-浓度、浓度-和/或量效关系资料同时用于注释药品商标的用量及给药方法。此外,量效关系的知识还可使多个管理部门能从一个共同的数据库中作出批准的决定,这为全球药品发展提供了一个经济的途径。

从历史上来看,药物开始投放市场时的剂量往往在后来才被认识到其剂量过大(即超出治疗所需的最佳量效曲线平台剂量)。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再增加剂量不能进一步增加疗效的最大的剂量后,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评价出个体差异,也不能在不同剂量间比较出效果和不良反应,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。

### 量效关系资料可应用于选择剂量

对选择一个初始剂量最有帮助的方法是了解群体有效作用和不良反应的平均量效曲线的形态和属性。剂量的选择最好以此资料为基础,同时判断相关重要的有效和不良反应。例如:一个相对较高的初始剂量(在或接近有效性量效曲线平台)可推荐用于在有效的和产生不良反应的剂量范围间差距较大的药物,或用于那种进展快速并需要迅速有效干预的疾病。较高的初始剂量对于那些有效的和不良反应的剂量范围间差距不大的药物来说,可能是一个不佳的选择。这种情况下药物的初始剂量应最好为一个小剂量,甚至小到只在一部分人中出现临床效果,只要药物能被耐受,以后再逐渐增加剂量。初始剂量的选择,亦可能受到所给定血药浓度下个体间潜在的药效学或药动学差异的影响,如非线性动力学、代谢方式的多样性,或很可能存在的药物间的药动学相互作用。在这种情况下,给予一个小的初始剂量有助于保护那些血药浓度较高的病人。完全有可能不同的医生,甚至不同的管理当局因为对风险/效应关系的不同理解,对相同的数据选择不同的初始剂量、剂量增量步骤和最大推荐剂量。合理的量效关系资料允许采用这种判断。

当观察到病人对初始剂量的反应后进行剂量调整时,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。因此用于评估个体量效曲线的研究设计对于指导剂量的增量十分有用。但目前这类研究的经验和有关的分析十分有限。

使用量效关系资料时,非常重要的一项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、同时进行治疗或个体特征(如体重、体型、其他药物的使用、代谢差异等)。

## 药物浓度-效应资料的应用

若只能在血药浓度监测下才能安全有效使用药物时，浓度效应资料的价值是显而易见的。其他情况下，常不需要确定的浓度-效应关系，但对于确定以下临床后果的程度时可能有用：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；②区域性法规允许下不需附加临床资料，评价新剂型(如控释剂型)或新剂量方案所致的药动学改变。

前瞻性的随机浓度-效应关系研究，对于确立药物治疗浓度的监测窗是至关重要的，在病人间的药动学差异很大的情况下也有意义。在后者情况下，浓度效应关系可能理论上在研究对象比标准剂量反应研究对象少的前瞻性研究中被发现。需注意的是，浓度-效应资料的收集，并不意味着治疗血药浓度监测对于正确使用药物是必需的。

从浓度-效应关系中可得到量效关系资料。一旦血药浓度与观察到的效应(即有益的或不良反应的药理作用)之间的关系被确定，不需要进一步的血药浓度监测，就可以增加剂量调节病人的反应。浓度-效应资料也能帮助(根据其达到的浓度范围)选择有满意效果的剂量。

## 剂量滴定设计中的问题

剂量增量作为一些有效性或安全性终点是显示药物有效性的广泛应用的研究设计方法。这种滴定设计，如果没有细致的分析，对于量效关系的确定是无用的。在很多研究中发现由于随着时间延长，疾病有自发好转的倾向，这种好转与由增大剂量及药物蓄积引起的效应增大难以区别。这就导致选择研究中所使用的最大耐受剂量作为推荐剂量的倾向。在历史上，这种方法曾经经常导致应用超过实际需要的剂量，而引起不良反应的增加，如高血压时大剂量使用利尿剂。有些情况下，特别是当急需得到早期治疗反应结果时，这种增量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，最先投入市场治疗 AIDS 病人的药物 zidovudine(AZT)的剂量是基于大剂量研究基础上的。以后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 药物的迫切需要使得在批准时缺乏量效关系资料是合理的(这种情况下在上市后将得到更多的资料)，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

用药剂量大小的选择常与给药的频率分不开。一般，如果剂量间隔长于药物的半衰期，在决定给药间隔时要注意其药动学基础资料。例如，可比较同剂量的药物在采用长剂量间隔或分成数个短间隔，若可能的话，观察整个剂量间隔内所希冀的作用持续性及与血药峰值有关的不良反应。在单个剂量间隔内，在血药峰值及其他水平时，量效关系可能不同，这种关系可能依赖于所选择的剂量间隔。

量效关系的研究还要在许多其他方面考虑到时间因素。不管药效的滞后是由药动学或药效学因素造成的，给药剂量后的研究时间应足够长，目的是使其所有药效得以释放。早上或晚上用药剂量的量效关系也

可能不同。同样，早期用药与以后维持期用药的量效关系也不一样。药效可能与蓄积剂量有关，而不是与每日剂量、周药时间长短(如快速免疫法、耐受或滞后) 或进食与给药的关系有关。

## II. 获得量效关系资料

### 量效关系评价应是药物开发的一个组成部分

量效关系的评价应是一个完整药物开发中的组成部分，并包括将设计评价量效关系作为一个内在评估药物安全性和有效性的部分。如果开发过程中将建立量效关系包含于其中，同那些忽视量效关系研究的开发相比，将不会损失时间且只需最小的额外精力。

### 危及生命的疾病的研究

在一些特殊的治疗领域须用不同的治疗和研究行为，这将影响到那些经典的研究方法。使用安慰剂为对照的平行量效研究或安慰剂对照的剂量增量研究可能不能用于某些情况，如对危及生命的感染或可能治愈的肿瘤，尤其是已知它们有有效治疗方案。用于心绞痛、抑郁症、高血压等的很有效的典型研究设计方案就属于这类研究。此外，在这些治疗领域中，有相当的毒性是可接受的，为快速达到最大的可能有益的效果，常选用相对较大的剂量，这种措施下得出的推荐剂量，可能使某些病人因毒性过大而停药，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，或采用剂量增量到有效剂量的方法是不可取的，因为在这种情况下，病人会因早期的治疗失败而永远失去治疗机会。

虽然如此，即使是危及生命的疾病，药物开发人员仍需要经常权衡不同给药方案及权衡如何选择最佳剂量、给药间隔和剂量逐步增加所带来的受益及损害。甚至对包括危及生命疾病的适应症，最大耐受剂量或替代指标有最大作用的剂量往往并不是最佳剂量。在研究使用单剂量的情况时，常因药动学差别而有相当的个体差异的血药浓度数据，这可能对浓度-效应间的可能关系回顾性地提供线索。

因为需要的样本量很大，在大范围的干预性研究(如心肌梗塞后的研究)中，只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剂量治疗的研究同时没有显著成本的增加，从而简化研究。

### 当量效资料不完善时管理当局考虑

就算是很好开展的研究也不总是能完全成功的。在一个设计很好的量效研究中，可能因使用的剂量过大，或彼此过于接近，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。但是，只要研究观察到的不希冀的反应和有益作用达到可接受的平衡程度，药物便能以研究的一个合理剂量投放市场。当药物有特殊疗效时，这种决定容易做出；但若不是，在已部分确定适当剂量范围的研究基础上，应在药物投入市场后进一步寻找最佳剂量。

同样, 尽管每个开发项目都要寻找量效资料, 当新的治疗方法对治疗或预防一种严重疾病有确实的作用时, 用固定单剂量或一个确定的剂量范围内的研究资料(但缺乏有效的量效关系资料)做出的市场许可决定可能是适宜的。

## 检索整个量效资料数据库

除了通过专门设计的研究来寻找量效关系资料外, 还要经常检索整个数据库来发现可能的量效关系。应注意专门的研究所具有的局限性, 例如许多研究中, 因安全性原因需要从低向高增加剂量。由于多数药物的副作用在早期出现, 并可随继续治疗而消失, 这就可能导致在较低剂量下出现假性增多的不良反应。同样, 病人在滴定剂量后出现了所希冀的反映的研究中, 那些对药物反应相对较差的病人往往更易接受较大的剂量, 从而导致一个显而易见却是错误的倒“U”形量效曲线。尽管有这些局限性, 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假设而非肯定的结论。例如, 疗效与体重或肌酐清除率的负性相关关系, 能反映与剂量相关的潜在关联。如果开展药动学筛查(在大多数进行 2/3 期试验的病人上得到少量稳态血药浓度测定值), 或在研究中采用其他可获得血药浓度的方法, 有可能识别与血药浓度有关的有效的或不良反应。这种关系本身可能就是浓度效应有说服力的解释, 或能提示进一步的研究。

## III. 评价量效关系的研究设计

### 总论

量效关系研究中, 研究方案和研究人群的选择是由药物开发的时期、研究的治疗适应症及拟研究人群中疾病的严重程度决定的。例如, 缺乏对具有不可逆后果的严重情况或危及生命的疾病的抢救治疗时, 从伦理学上就不允许进行使用低于最大耐受剂量的研究。为达到研究目的通常可在群体类似的病人中进行小样本的给予各种治疗的研究。另一方面, 变异较大的大数量的研究群体中可发现重要的协变效应。

一般来说, 有效的量效关系资料最好从专门设计的对不同剂量进行对比的研究中得到。有时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, 有可能获得一些信息, 例如若对照组相同, 在独立的研究中仍有不少交叉研究结果的差异而常使这种研究方法不能令人满意。回过头来, 在另一些情况下, 血药浓度效应关系来自固定剂量研究中不同浓度的结果。尽管这些分析因疾病的严重程度或其他的病人因素而可能变得复杂, 这资料仍是有用的, 并可能指导随后的研究。在临床药物开发早期阶段进行量效关系研究能减少临床三期试验的失败率, 加快开发进程, 节约研究资源。

药动学资料可用于选择合适的剂量, 保证获得足够分布的浓度-效应值, 并消除量效研究中浓度的重叠现象。当药物的药动学变异很大时, 应选择有更大范围的剂量, 或者, 剂量组应根据药动学协变值(如体重、瘦体重或肾功能的修正)进行个体化, 或进行血药浓度对照研究。

从实践意义上讲, 使用连续性的、种类不同的、治疗开始后能迅速得到、而治疗结束后迅速消失的变量(如血压、疼痛丧失、气管扩张), 有效的量效资料较容易得到。这种情况下, 更宽范围的研究设计可供

使用，小型而简单的研究可能得到有用的资料。许多经典的早期药物开发使用的安慰剂对照个体剂量滴定研究，例如恰当实施和分析(可建立和确定个体及群体剂量滴效关系的定量分析)，可对更确定的平行的、剂量固定的量效研究提供指导，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(如中风或心脏意外的预防、哮喘的脱敏治疗、关节炎治疗的发痒反应、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常是不可能的，需要进行平行量效研究。由于这种研究可避免因倒“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，这种反应可在混合应用的收缩剂-拮抗剂时出现。

用于评价量效或浓度效应的研究应有很好的对照，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，并减少由病人、观察者及分析者造成的偏差，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来保证发现任何有临床意义的差别。在没有药理的或可能有效的替代终点时，这一点尤为重要。

## 专门研究设计

有数个专门的研究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，下述的方法都是能得到有效的量效关系资料的有用方法。有些本指南述及的方法可能比其他方法好，但所有的方法都是值得考虑使用的。这些设计可在建立临床终点或替代终点的研究中采用。

### 1. 平行量效研究

病人随机分为数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的剂量；病人可立即使用此剂量，或更安全地逐渐滴定到此剂量(通过强制的滴定方案)。在以上二种情况下，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，尽管设对照组是必要的，但理论上并不是都需要对照；一个正斜率曲线，甚至在没有对照组的情况下，也能说明药效，但要了解药效大小的绝对值，必须使用安慰剂或对终点影响极小的对照剂。进一步说，由于对照组和治疗组间的差异能确凿无疑地说明药效，对照组的设立有时能部分挽救一个因选择的所有剂量均过大以致看不出量效曲线斜率的试验，因为只要看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，能看到各剂量的统计学显著倾向(即上行的斜线)即可。但是，如果有推荐的最低剂量，这一最低剂量需要显示出来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群体平均量效关系，而不是个体量效曲线的分布或形态。

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

如同安慰剂对照研究一样，使用一个或更多个活性药物的剂量作为对照也会有帮助。包括允许安慰剂和活性药物对照组进行“药物敏感性测试”的评估，以区别是药物无效或研究本身无效而不起作用。比较

所试验药物与对照药物的量效曲线, 虽还不是一种常用设计方法, 但相对于两个药物单个剂量比较, 它能提供效果及可比性更好的有效性及安全性研究。

析因分析试验平行量效研究中的特殊方法, 应用于对联合治疗进行评价, 尤其适用于两种药物对相同的反应变数(如利尿剂和其他抗高血压药)都有影响时, 或者一个药物的作用将减轻另一个药物的不良反应时。这种研究可显示(联合用药各种成分的)效果, 而且提供单独或联合用药的剂量资料。

析因分析试验是一种平行分组、剂量固定的研究方法, 每个药物都有一定的剂量范围, 然后某些或全部不同剂量的药物进行组合。由于所有的数据可一起使用来推算出单个药物和组合使用时的量效关系, 即一个量效关系面, 因而样本量不要求很大, 亦不要求对各个试验组合进行彼此间的成对比较。这些试验的样本量可以是中等的。投放市场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的效应。析因分析研究中的一种方法是设立最低剂量的组合组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病人迅速回到治疗前状态, 如果反应是不可逆的(治愈、死亡)或病人疾病相当稳定, 用不同剂量随机多重交叉研究是可能成功的。但这种实验设计也有与其他交叉试验相同的潜在问题: 如果有许多治疗被取消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太长; 常有不肯定的滞后作用(增长治疗时间可以最大限度减少这个问题), 经第一阶段治疗后病人基本情况的可比性以及治疗期间的相互作用。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, 同时也可得出群体平均量效曲线, 与平行分组设计的比较, 它要求的病人数少。另外, 相对于剂量滴定设计, 它在时间和剂量方面不那么混乱, 并能更好地评价滞后性作用。

## 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如同平行固定剂量研究一样, 可以进行给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将因剂量增加引起的效应与治疗时间增加及药物的蓄积作用引起的效应相区别。因而药物作用延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。尽管起效进展的时间已知被缩短了, 而这种方法也很少能得出有关不良反应的资料, 因为不少不良反应是时间依赖性的。自发好转的倾向是很常见的, 可以通过安慰剂对照组来揭示, 但仍然是此方法的一个缺陷, 因为随时间的延长, 使用大剂量就没有显示更好疗效

的余地了。如果药物的蓄积作用(时间依赖性的)很少及退出的治疗对象不太多,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,这种方法需要的病人数少,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,尤其有用的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)

正如方案中用药剂量原则所述,用这种设计方法,病人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。对这些研究的粗略分析,如对滴定至不同剂量的各组间的效应进行比较常得出错误的倒“U”形曲线,因为只有反应最弱者才会被滴定至最大剂量。但是,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资料。通过这种方法来获得量效关系资料的经验仍是有限的。设立并行安慰剂组以排除自发好转的情况以及观察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,这种方法只需要较少病人,并能同时提供群体及个体量效关系资料。但这种方法易造成时间和剂量引起的效应之间的混淆,并在探索不良作用的量效关系时会出现特定的问题。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的清晰证据,作为一种确定的平行量效研究,它在确定剂量的早期研究中也具有特殊的价值。

### IV.指导和建议

1. 任何进入市场的新化学药品必须有量效关系资料。这些资料都必须从合理、科学设计的研究中得到;多种不同设计可提供有效的资料。研究必须有很好的对照组。使用可接受的方法来减少偏差。除了进行正规的量效研究,申办者应检索整个数据库以寻找可能存在的量效资料。

2. 通过特定目标的研究及分析整个的数据库得出的资料可被申办者用于:

A 确定合理的初始剂量。(或是有确定的证据表明不需要调整)最理想的是针对病人的体重、性别、年龄、伴随疾病及伴随治疗进行调整以反映药效学和药动学的差异的整合。根据环境因素(如疾病,药物的毒性),初始剂量的范围可以从具有某些有效作用的低剂量至几乎获得全部效应的剂量。

B 确定合理的、由药物效应所指导的剂量滴定步骤及滴定的间隔,并根据病人的特征进行适当的调整。这些步骤将建立在经典的可以参照的个体量效曲线的形态上(对有效的和不良反应而言),或者没有可参照的个体量效曲线,可建立在群体(组)平均量效曲线的形态上,同时要考虑发现这些药物作用改变所需的时间。应该指出,目前用于建立群体(组)量效曲线的方法比建立个体量效关系的方法要好得多。

C 确定一个剂量或一种反应(有效的或不良的反应),因为没有进一步的好处或可能带来更多的不良反应,不应常规尝试超过上述剂量的滴定。

3. 谨慎的作法是在药品开发的早期及后来的阶段都进行剂量范围及浓度效应关系的研究,可避免第三期试验的失败,及避免积累主要是用大剂量或无效剂量得出的数据库。试验的终点在药物开发的不同阶段有所不同。例如研究用于心衰的药物时,药效学终点(如心输出量、模压)应用在用药前,而中期终点(如运动耐量、症状等)应用在用药后,而死亡率或不可逆发病率的终点将为最终的评价(存活、新的心肌梗塞)。



应该估计到这些终点所对应的量效关系有可能是不同的。当然，应根据特定情况必须进行上市批准所需的终点的研究。

4. 应用三个或更多剂量的随机平行量效研究是广泛使用的、成功的并可接受的，但不是唯一的用于获得群体平均量效资料的方法，其中一个为零剂量(安慰剂)。通过这种方法，如果试验的剂量选择得好，应能确定临床疗效或不良反应与药物剂量或浓度之间的关系。

需要使用多个剂量。除安慰剂以外至少有 2 个剂量，但一般来说，应要求研究的剂量数多于最少数。单个剂量与对照组之间的试验能检验药物和安慰剂间无差异的无效假设，但不能确定量效关系。同样，从两个活性剂量(无安慰剂)也能得出呈线性相关的反应，但这种相似常不能提供足够的资料。研究设计的重点应放在阐明量效功能上，而不是个别的成对比较。如果曲线上某一特定点，即对一个很低的剂量是否有用有争议，则这个问题应进行单独研究。

5. 有疗效及不良反应的量效数据能提供得到批准的利益/风险比的合理剂量范围。一个有良好对照的量效研究也是有效性的主要证据。

6. 管理部门和药物开发商应着眼于用现有的及将来的研究量效数据库的合理并已证实的探讨性数据分析的新概念和方法。管理部门还应着眼于多样的统计学及药物测定技术，例如贝叶斯(Bayesian)、群体方法、模型和药动学-药效学方法。但是这些方法不能否定对前瞻性的随机多剂量临床试验中得到的量效数据的需要。对为其他目的得到的数据库进行 Post-hoc 数据分析以期获得量效资料，这往往会产生新的假说，但很少能提供明确的量效关系。

数据分析技术的多样性，包括应用回顾性群体分析和一种新的设计(如序贯设计)可以帮助确定量效关系。例如，将剂量按 mg/kg、肾功能或瘦肉体重等重新核算，固定剂量设计可以按一个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也能用于估计浓度效应关系。以可靠的药物使用依从性资料为基础，可对药物暴露量进行调整。在所有这些情况下，必须意识到存在各种复杂因素：如影响换算药物剂量及效应、或改变血药浓度及其效应、以及用药依从性与效应等因素。

7. 量效反应资料因人口学特征如年龄、性别及种族不同而应对人群中可能存在的差异进行探索。要做到这一点，了解各组间是否有药动学的差异，如代谢差异、体重及身体组成差异是十分重要的。

8. 药物的许可决定必须建立在有关药物资料的完整性基础上。尽管应有量效关系资料，根据有效性的种类和程度，如果在获得许可后能有进一步的研究计划，不完美的数据库亦是可接受的。因此，如特殊人群的反应资料一样，希望在长期使用、潜在的药物-药物和药物-疾病的相互作用方面提供量效数据信息，但面对一个主要的治疗效益或急切的需要，或观察到的毒性非常低，也可能变成非紧迫的要求。