药物经济与管理
PHARMACEUTICAL ECONOMICS AND MANAGEMENT



数字孪生技术在药物临床研究中的应用进展与监管策略分析

王景朝[1,2]，潘建红[1,2]，李敏[1*]

（1. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076；2. 药品监管科学全国重点实验室，北京 102629）

[摘要] 人工智能（artificial intelligence，AI）赋能的数字孪生（digital twin，DT）技术作为新兴技术工具，通过创建能够精准模拟真实患者特征的虚拟副本，为药物临床研究提供了新思路。综述系统介绍了 DT 在药物临床研究中的应用进展，DT 技术是以机制驱动的定量药理学建模、数据驱动的 AI 建模为核心实现方法，在临床研究中可应用于试验方案优化、治疗反应预测、虚拟对照组构建及受试者招募辅助等核心场景。通过分析和比较全球主要监管机构的相关监管政策，指出全球监管呈现“方向趋同、细节本土化”的特点，倡导基于风险的监管框架。同时指出当前 DT 技术应用于药物临床试验仍面临数据质量管控、模型可信度评估、监管规范制定等多重挑战，并提出了实际应用中的可行建议，对推动 DT 在药物临床研究中的规范化应用与监管策略的制定具有重要参考意义。总体而言，DT 技术在提升临床研发效率、支持罕见病与儿科用药等特殊领域研究方面具有显著潜力，但现阶段仍仅适合作为探索性研究中辅助试验设计与决策的工具，尚无法完全替代确证性临床研究。

[关键词] 数字孪生；人工智能；药物研发；临床研究；监管策略

[中图分类号] R969；TP391.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）09-0812-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202603050225

Digital Twin Technology in Clinical Drug Research: Application Progress and Regulatory Strategy Analysis

WANG Jingzhao[1,2], PAN Jianhong[1,2], Li Min[1]

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China; 2. State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Beijing 102629, China)

[Abstract] Artificial intelligence (AI)-enabled digital twin (DT) technology, as an emerging technological tool, creates virtual replicas of real patients by accurately simulating their characteristics, offering new approaches to clinical drug research. This review systematically describes advances in the application of DT in clinical drug research: DT technology uses mechanism-driven quantitative pharmacology modeling and data-driven AI modeling as its core implementation methods, and can be applied to key scenarios such as trial protocol optimization, treatment response prediction, construction of virtual control groups, and assistance in participant recruitment. This review further analyzes and compares the relevant regulatory policies of major global regulatory agencies, points out that global regulation is characterized by "convergence in direction and localization in detail," and advocates a risk-based regulatory framework. It also notes that the current application of DT technology in clinical drug trials still faces multiple challenges, including data quality control, model credibility assessment, and the formulation of regulatory standards, and it proposes feasible recommendations for practical application. This review provides important references for promoting the standardized application of DT in drug clinical research and informing the formulation of regulatory strategies. Overall, DT technology holds significant potential for improving clinical development efficiency and supporting research in special fields such as rare diseases and pediatric medicines; however, at the current stage, it remains only suitable as a tool to assist in trial design and decision-making in exploratory research and cannot yet fully replace confirmatory clinical trials.

[Key words] digital twin; artificial intelligence; drug development; clinical research; regulatory strategy

药物研发长期面临周期长、成本高昂与失败率居高不下的困境。为突破这一瓶颈，申办方日益关

接受日期： 2026-08-10

基金项目： 药品监管科学全国重点实验室课题（No. 2024SKLDRS0230）

*通信作者：李敏，主任药师 **研究方向：** 药品的技术审评 **E-mail：** lim@cde.org.cn

注技术赋能的可能性。随着人工智能（artificial intelligence，AI）技术的快速发展，其赋能的数字孪生（digital twin，DT）技术作为一种创新技术工具，为药物临床研究提供了全新的思路。DT 的核心在于创建能够精准模拟真实患者特征的虚拟副本，虚拟映射现实世界中的多种物理实体（如患者、器官），生成与真实实体高度一致的数据，来预测不同干预下的疾病进程和治疗反应，可用于支持实时决策、构建虚拟对照组等[1−2]。

近年来，全球制药企业逐步探索将 DT 技术应用于临床试验全流程优化，以期加速药物研发，提升临床研发的成功率。全球主要药品监管机构，包括美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）、欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）及我国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA），均认识到 AI 赋能药物研发的巨大潜力，并积极探索科学合规、符合伦理且具有适用性的监管路径。本文梳理了 DT 在药物临床研究中的主要实现形式、应用场景与典型案例，比较分析了国内外监管策略的异同，旨在为 DT 的规范化应用与监管策略的制定提供参考。

1 数字孪生在药物临床研究中的实现形式和方法

在药物临床研究中，基于 DT 技术可构建与真实患者特征高度拟合的疾病进展与治疗轨迹。理论上，DT 可以通过预测不同治疗方案（包括不同给药剂量、不同给药方式等）对个体受试者或更大人群的影响来支持临床研究决策。常见的 DT 实现形式和方法包括机制建模 + AI 和 AI 建模。

1.1 机制建模+人工智能

机制建模依赖于对疾病机制的深入分析和对疾病特征的全面了解。构建 DT 虚拟患者时，将疾病生物学、病理生理学和已知药理学的所有可用数据整合到一个计算框架中，以建立机制模型。模型构建完成后，可在虚拟患者中模拟研究药物的作用机制（mechanism of action，MoA），了解药物在已知的疾病途径或驱动因素上发挥的作用，并预测药物在不同治疗情境下的表现。3 种主流定量药理学建模技术构成了机制建模的底层“生物逻辑”：生理药代动力学（physiologically based pharmacokinetics，PBPK）、定量系统药理学（quantitative systems pharmacology，QSP）以及群体药代动力学（population pharmacokinetics，PopPK）。通过“机制建模+AI”的双核驱动模式构建 DT，辅助药物研发，是目前的新兴研究方向。

PBPK 模型被认为是构建 DT 的理想框架，它基于真实的人体解剖学和生理学参数，能够模拟药物在不同组织器官间的动态分布。通过将药物特异性属性与患者个体的生理指标（如肝血流量、酶表达量、器官体积等）相结合，PBPK 可以精确地预测药物在体内的药代动力学特征，从而优化药物剂量和临床给药策略，进而优化药物研发方案[3−5]。然而，传统 PBPK 模型高度依赖输入参数的准确性，且模型校准过程复杂，AI 与 PBPK 的深度融合，可以从多维度加速其向智能 DT 的演进：首先，在参数预测上，AI 能够基于海量数据，更精准地预测生理参数、理化性质及药理学参数；其次，AI 充当了智能生成器与优化器的角色，确保虚拟患者既符合生物学真实规律、具备内部结构关联性，又符合数学逻辑，并能高度拟合现实世界中的患者多样性；最后，在模型优化上，AI 能够高效汇总并挖掘既往建模的数据规律与校准经验，自动输出优化建议，实现模型的闭环迭代。

如果 PBPK 关注的是“药物去了哪里”，那么 QSP 则关注“药物做了什么”。QSP 模型在 DT 中扮演着机制解释者的角色，它将分子水平的相互作用与宏观临床终点相连接。基于 QSP 模型结合 AI 技术，可以系统性整合临床前和临床数据，从机制层面动态描述疾病发生发展过程，定量预测受试者对药物的反应，从而初步评估药物的安全性和有效性[6−8]。AI 与 QSP 的深度融合，可有效突破传统 QSP 模型在计算与机制认知上的瓶颈。一方面，针对 QSP 模型因参数繁多而带来的计算挑战，AI 算法在参数估计与全局优化中展现出巨大价值，能够高效、精准地完成超大规模参数的拟合与校准；另一方面，在机制结构识别上，AI 通过对海量药理学和疾病数据的深度学习，能够智能识别并发现当前复杂系统模型中的认知缺口，从而提示潜在的生物学机制通路研究方向。这种融合大幅提升了 QSP-DT 的构建效率与机制完整性。

在 AI 的驱动下，PopPK 也得到了发展，它通过分析不同试验阶段的临床研究数据，结合计算机模拟技术，可以预测不同协变量水平对药物暴露量的影响，进而更精确地预测药物在目标人群中的药代动力学特性及其变异性，并为剂量选择和研发方案设计提供支持[9−10]。AI 算法的引入，推动 PopPK 模型的构建与协变量筛选全面走向自动化与智能化。

1.2 人工智能建模

AI 建模主要指利用机器学习、深度学习等数据驱动方法，构建能够模拟患者个体生理、病理及治疗响应的计算模型，其核心目标是生成与患者特征高度拟合的虚拟患者或虚拟对照组，为临床试验的对照设置提供辅助支持。由 Unlearn.AI 公司开发的预后协变量调整方法（prognostic covariate adjustment，PROCOVA）就是一种典型的 AI 建模的具体应用产物。PROCOVA 是基于 DT 理念、运用机器学习算法的新型统计方法[11]。通过历史临床研究数据或真实世界数据训练预后模型，基于受试者基线特征（如年龄、基因型、疾病严重程度等）预测其临床结局。在试验中，将对照组受试者的基线特征输入该模型，生成个体化预后评分，得到对应 DT 预测结局。通过在线性模型中调整预后评分来估计治疗效果，从而更精确地评估治疗组的药物效应。

PROCOVA 方法包括以下 3 个步骤：1）训练并验证预后模型。预测对照治疗下的临床结局并生成预后评分。预后模型是受试者基线协变量的数学函数，可预测受试者接受对照治疗（如安慰剂）时的预期结局，进而生成个体化预后评分。2）在前瞻性研究的样本量估算过程中纳入预后评分因素。3）使用线性模型并在调整预后评分的情况下估计治疗效应。若应用得当，该方法可提高统计检验效能和药物治疗效应的估计精度，减少研究所需样本量（特别是对照组）。目前，该方法已获得 EMA 的正式资格认定，并针对 PROCOVA 方法本身发布了最终资格认证意见[12−13]。FDA 未对其进行单独认证，认为 PROCOVA 是协方差分析（analysis of covariance，ANCOVA）的一个特例，符合 FDA 现行指南的监管框架。

2 数字孪生在药物临床研究中的应用场景和案例

DT 在药物研发中有着巨大的应用潜力，其中在药物临床研究领域已形成多类潜在的应用场景。优化试验方案（包括目标人群、给药方案、剂量选择、随访时间等）、预测药物治疗反应支持早期临床决策、虚拟对照组以减少对照人数、应对招募挑战是其中几个比较典型的应用场景。

2.1 优化试验方案

试验方案优化是 DT 在药物临床研究中最核心的应用场景之一。DT 技术通过创建包含受试者生理特征、疾病状态和药代动力学特征的虚拟模型，可实现给药方案选择、剂量个体化调整等多维度的试验方案优化。其核心过程为：首先，为受试者或特定人群构建高保真的 DT 虚拟孪生体；然后，在孪生体上进行“虚拟临床试验”，模拟不同药物、不同剂量方案的治疗过程，预测其疗效与毒性；最后，通过对比分析模拟结果，精准识别出针对该个体或人群的最优治疗选择或剂量范围，实现疗效最大化与风险最小化的平衡。

例如，在一项儿童 1 型糖尿病的餐时胰岛素剂量优化研究中，儿童患者生理发育阶段差异大、代谢特征个体变异性高，需要频繁调整治疗方案，临床医生仍难以实现良好的血糖控制。为应对这一挑战，该研究提出一种利用 DT 进行疗法优化的算法。该算法每 2 周对胰岛素给药剂量计算模型进行 1 次适应性调整，确保其能根据 DT 估算的受试者动态代谢状态变化完成个性化调整。通过调整餐时胰岛素的个性化调节参数，实现血糖风险指数（该指数是衡量受试者总体风险的指标）最小化。研究结果表明，采用该方法后，受试者血糖达标时间占比呈上升趋势，而高血糖持续时间占比和血糖风险指数呈下降趋势。上述结果提示，该方法能够辅助临床医生为儿童患者开展基于数据的频繁个体化方案调整，满足这一特殊人群的独特需求[14]。

2.2 预测药物治疗反应支持早期临床决策

DT 技术可以整合生物学、病理生理学、药物特性、非临床和临床试验数据，通过为个体或群体患者创建高保真的虚拟模型，在真实给药前开展虚拟模拟治疗，用于早期预测疗效和安全性风险，既可筛选最可能产生治疗应答的目标人群亚组，也可验证并筛选可早期、精准预测临床终点的生物标志物或替代终点，进而优化研发决策，缩短研发周期。

例如，在一款治疗哮喘药物的研发过程中，研究团队基于 AI 机制建模搭建了 QSP 模型。在 Ib 期临床试验之前，研发团队在不向 QSP 模型提供任何来自该研究实际观测数据的情况下，仅根据药物分子的作用机制、给药剂量和受试者基线特征，预测临床终点的变化趋势。该盲预测的结果与实际临床观测值具有高度一致性[15]。这种准确预测药物临床反应的能力，可显著缩短临床试验的研发周期，对于受试者规模有限、招募难度高的罕见病药物研发而言价值尤为突出。

2.3 构建外部对照

在药物临床研究中，DT 构建外部对照，是针对难以开展传统随机对照试验（randomized

controlled trial, RCT）的患者（如罕见病或危重患者）创建高保真的个体虚拟模型或虚拟队列。该模型基于受试者自身的多维历史数据构建，能够模拟在“未接受试验干预”情况下的疾病自然进展轨迹，作为其对应的虚拟对照。将受试者接受新药治疗后的真实结局，与 DT 预测的虚拟结局进行对比，从而评估治疗方案的个体化净效应，为单臂试验或个体化治疗提供高效且符合伦理要求的疗效评价路径。

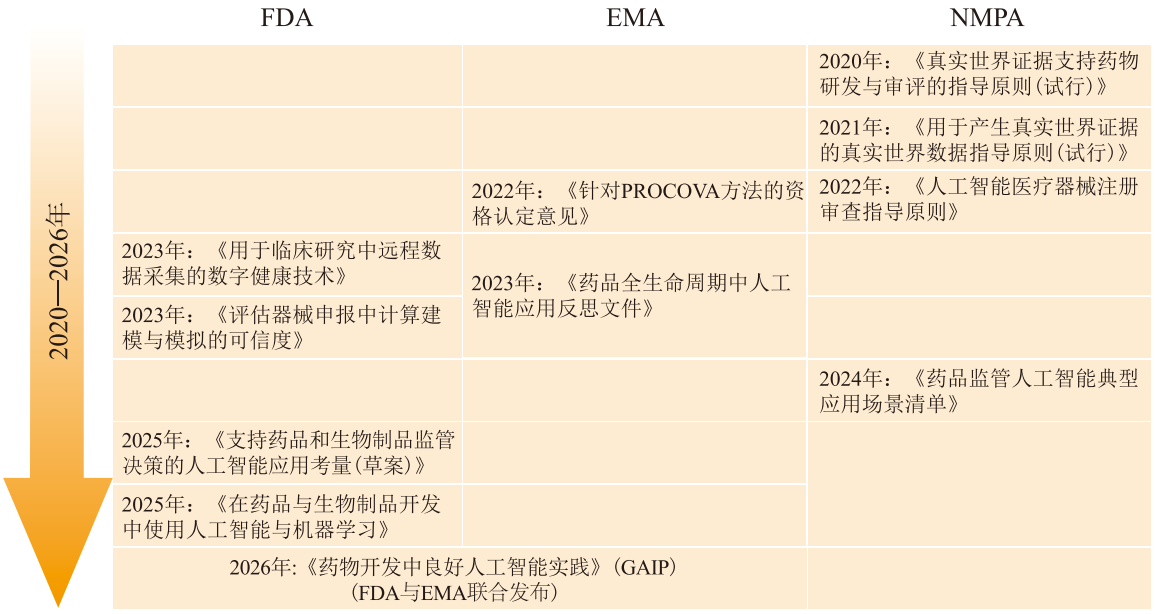
例如，在慢性移植物抗宿主病（chronic graft-versus-host disease，cGvHD）治疗药物的研发中，传统 RCT 的设计存在显著的伦理争议与实操困境，设立单纯的安慰剂对照组通常不符合伦理审查要求，受试者可能因为未得到及时干预而面临不可逆的器官损伤。cGvHD 受试者群体的稀缺性与地理分布的分散性，使得受试者招募面临很大挑战。在一项研究中，研究人员从真实世界临床数据库中筛选出符合严格入排标准的受试者，构建了 cGvHD 的 DT 队列。该 DT 队列模拟的主要疗效终点——泼尼松治疗 6 个月后的客观缓解率（objective response rate, ORR），与国际公认的文献基准高度一致，证明了 DT 能够准确模拟标准疗法下的受试者应答特征[16-17]。引入 DT 外部对照组，可以在受试者招募困难的情况下，缩减对照组规模，从而缩短试验招募周期，降低因招募失败导致的研究中止风险。目前该方法通常作为单臂试验的补充证据，尚不能完全替代 RCT 中的对照臂。

2.4 应对受试者招募的挑战

在受试者招募难度大、样本量难以达标的药物临床试验中，借助 DT 技术构建虚拟受试者，可以在一定程度上弥补试验数据的不足。例如，在一种具有不同受试者亚型的罕见病中，研究人员利用其中一种亚型的人体试验数据创建 DT 虚拟试验模型，模拟药物在另一种亚型中的应用效果。当第二种罕见亚型的受试者数目不足以支撑开展 RCT 时，虚拟模拟试验可以为药物的潜在疗效提供参考证据[8]。

3 监管策略分析

当前，全球主要药品监管机构已普遍认识到 AI 在推动药物研发方面的巨大潜力，纷纷探索科学合规、符合伦理且具有适用性的监管策略，以引导 AI 技术在药物临床研究中的规范、合理应用。全球主要药品监管机构的监管政策时间线如图 1 所示。



FDA：美国食品药品监督管理局；EMA：欧洲药品管理局；NMPA：国家药品监督管理局；PROCOVA：预后协变量调整方法

图 1 全球主要药品监管机构的监管政策时间线

3.1 美国 FDA 的监管现状

FDA 于 2023 年发布的《用于临床研究中远程数据采集的数字健康技术》（Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations）指南[18]，认可可穿戴设备与传感器持续采集的数据用于研究，支持构建个体化预测模型，为“虚拟患者轨迹”奠定数据基础。该指南还详细阐述了技术验证与确证（verification & validation，V&V）的监管要求。FDA 关注的重点在于数字健康技术（digital health technology，DHT）

采集的数据的目标适用性，即该技术采集的数据能否准确反映其声称的临床意义。

FDA 的器械与放射健康中心（Center for Devices and Radiological Health，CDRH）于 2023 年发布的《评估器械申报中计算建模与模拟的可信度》（Assessing the Credibility of Computational Modeling & Simulation in Device Submissions）指南[19]，该指南提供了用于监管申报中计算建模可信度评估的通用框架，为药物研发中的 DT 应用提供了重要的跨部门参考。

FDA 于 2025 年 1 月发布了《支持药品和生物制品监管决策的人工智能应用考量（草案）》（Considerations for the Use of Artificial Intelligence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products）[20]。这份草案指南是 FDA 首个针对药品与生物制品监管决策中 AI 应用的指导性文件，为 AI 在药品和生物制品研发中支持监管决策提供了一个基于风险的模型可信度评估框架。模型风险由“模型影响力”（AI 对决策的贡献度）和“决策后果”（错误决策的潜在危害）2 个维度决定。根据风险等级（高/中/低），FDA 对验证强度和文件的要求会相应调整。指南提出了模型可信度评估的七步框架：①定义待解决的问题；②确定 AI 模型的使用情境（context of use，COU）；③评估 AI 模型风险；④制定可信度评估计划；⑤执行计划；⑥记录评估结果；⑦判定模型对使用背景的适当性。

FDA 于 2025 年 2 月发布了《在药品与生物制品开发中使用人工智能与机器学习》（Using Artificial Intelligence & Machine Learning in the Development of Drug & Biological Products）讨论稿[21]。该讨论稿将 DT 定义为利用 AI/机器学习构建的计算机虚拟个体孪生体，其能够动态反映个体随时间变化的分子和生理状态。与临床试验中接受研究性治疗的受试者相比，DT 可生成全面、纵向的计算机模拟临床数据，还原特定受试者接受安慰剂后的疾病转归，可用于结局预测与对照臂模拟。这种新兴方法未来可能应用于临床研究。这份讨论稿还提出了 3 个需要重点关注的领域，作为监管的核心考量点：①人为主导的治理、问责与透明度；②数据的质量、可靠性与代表性；③模型的开发、性能、监测与验证。

3.2 EMA 的监管现状

2022 年 EMA 人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use，CHMP）针对 PROCOVA 方法本身发布了资格认定意见[EMA Qualification Opinion for Prognostic Covariate Adjustment (PROCOVA™)][13]。EMA 通过详细的资格认定意见，为该统计建模技术设定了科学有效性和可接受性的监管标准，使其从 DT 的学术概念转化为可应用于实际药物审批的新工具。

EMA 于 2023 年 7 月发布的《药品全生命周期中人工智能应用反思文件》（Reflection Paper on the Use of Artificial Intelligence (AI) in the Medicinal Product Lifecycle）[22]，是全球主要监管机构中率先系统性阐述 AI 监管原则的文件之一。文件确立了“以人为中心”和“基于风险”两大核心原则，系统性地阐述了 AI 在药品全生命周期各阶段的应用潜力及相应监管要求，强调了 AI 技术应用中的透明度、可追溯性和可解释性。这份反思文件与前述 PROCOVA 方法资格认定形成互补呼应，共同体现了 EMA 通过接纳并规范 AI 技术用于推动药物研发和监管现代化的战略方向。PROCOVA 资格认定是针对一项具体、成熟的高级统计方法在特定场景下给予的正式资格认可。AI 反思文件则是针对一类广泛、前沿的技术领域，在全生命周期范围内提出的初步监管原则与框架体系。

3.3 中国的监管现状

从宏观政策角度，中华人民共和国工业和信息化部等七部门联合印发了《医药工业数智化转型实施方案（2025—2030 年）》[23]，这份文件是中国医药工业面向未来发展的纲领性文件，旨在把握数字化、智能化浪潮，推动中国从“医药大国”向“医药强国”迈进。其中提到鼓励针对 AI 药物研发、医药制造计算机模拟与仿真、虚拟临床试验等开展监管科学研究。

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心于 2022 年发布了《人工智能医疗器械注册审查指导原则》[24]，该指导原则旨在指导注册申请人建立人工智能医疗器械生存周期过程和准备人工智能医疗器械注册申报资料，同时规范人工智能医疗器械的技术审评要求，为人工智能医疗器械、质量管理软件的体系核查提供参考，也为 AI 在药物研发中的应用提供了重要的跨部门参考。

中国药品监管部门高度重视 AI 技术的规范应用。近年来，中国监管机构以真实世界研究为突破口，通过试点示范积累经验，并于 2020 年和 2021 年先后发布了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》与《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》[25-26]。这两份

指导原则构成了两步法，即先评估真实世界数据（real world data，RWD）质量，再定义真实世界证据（real world evidence，RWE）生成设计。两文件均提到“混合或模拟对照组”以降低试验负担，为DT/虚拟对照奠定政策空间。2024 年，国家药监局发布《药品监管人工智能典型应用场景清单》，系统梳理了 AI 在药品研发、审评、监测等环节的应用路径[27]。虽然目前中国药监部门尚未正式发布针对药品与生物制品监管决策中 AI 应用的技术指南，但已开展 AI 在临床研究中应用的相关监管研究，这将为 AI 技术在药物临床试验中的深度应用与审评规范的建立提供技术支撑。

3.4 各监管机构的政策比较

通过对 FDA、EMA 和 NMPA 的监管政策进行对比分析可见，全球对于 AI 辅助药物研发的监管呈现“大方向趋同、实施细节本土化”的特点。各监管机构均突出了“以人为主导”的基本原则，以“风险等级”为核心考量点，强调数据质量、完整性和可靠性，关注模型的可信度。与此同时，各监管机构对于实施落地的细节各有侧重，本文将从政策成熟度、应用场景、风险评估、数据要求、模型评价和沟通通道几个维度，对各监管机构关于 DT 技术在药物临床研究中应用的监管政策进行对比分析（见表 1）。

表 1 FDA、EMA 和 NMPA 对于 DT 技术在药物临床研究中应用的监管政策对比

	FDA	EMA	NMPA
政策成熟度	多份指南覆盖了初步的监管原则、适用场景、风险评估、数据质量和可靠性、模型可信度评估等。尚无方法学认证文件	已有首个正式的方法学资格认定（PROCOVA 方法）。提出了初步的监管原则和框架	已形成 RWD/RWE 相关的指导原则体系。AI 技术及其监管尚处于探索阶段
应用场景	强调以“预期用途”为导向，AI 模型的开发、验证和应用必须紧紧围绕其具体的、明确的监管用途（例如：识别患者、优化临床试验设计、预测不良反应）	涉及早期临床试验、关键临床试验、精准医疗等应用场景	聚焦如何将非干预性数据转化为科学、可信的监管证据，多用于探索性研究和上市后研究
风险评估	根据基于“模型影响力”来评估模型风险。模型风险由“模型影响力”和“决策后果”2 个维度决定	采用基于风险评估的监管。对于高风险场景（如与适应证和用法用量相关），风险最高，需最严格的监管	核心是控制观察性研究中的各类偏倚（选择、信息、混杂）
数据要求	用于训练和测试模型的数据必须相关、可靠且具有代表性。需重点关注数据来源、潜在偏见和适用性	训练和操作 AI 模型的数据必须适用、可靠且具有代表性。对于确证性证据，要求数据处理和模型必须事先锁定，不接受事后分析	强调 RWD 的高质量、适用性及透明治理
模型评价	强调透明的模型开发，独立的、代表真实使用场景的严格验证，鼓励前瞻性验证，鼓励具有可解释性的 AI 模型	鼓励在前瞻性临床研究中验证 AI 模型的性能，验证必须基于其预期用途，强调独立验证，文档透明	评估 RWE 的研究设计合理性、数据适用性和分析方法恰当性
沟通通道	MIDD 会议、DHT 预先提交	创新统计方法的资格认定	无专项通道，可进行常规 Pre-IND、EOP2、Pre-NDA 等多阶段的沟通交流

RWD：真实世界数据；RWE：真实世界证据；MIDD：模型引导药物研发；DHT：数字健康技术；PROCOVA：预后协变量调整法；Pre-IND：临床试验申请前沟通；EOP2：II期临床试验结束会议；Pre-NDA：新药上市申请前沟通；AI：人工智能

3.5 政策趋势

2026 年 1 月，FDA 与 EMA 联合发布《药物开发中 AI 良好实践指导原则》（Guiding Principles of Good AI Practice in Drug Development，GAIP）[28]。联合发布本身传递了一个强烈信号：全球主要监管机构正致力于在 AI 这一前沿领域建立协调、一致的监管框架，以促进负责任的创新，同时保障全球公共健康安全。GAIP 中 10 大原则并非全新的要求，而是对 FDA、EMA 各自现有指南（如 FDA 2025 年指南草案、EMA 2023 年反思文件）中核心思想的提炼、整合与升级。它标志着监管协同从“各自表述”进入“共同声明”的新阶段，旨在为全球药物研发者提供一套清晰的、国际化的基本准则。未来，这些高级原则预计将逐步细化为更具操作性的技术指南和标准，为全球药物研发的数字化转型奠定坚实的监管基础。

4 挑战分析与建议

4.1 数据来源和数据质量

AI 模型的性能和可信度在很大程度上取决于训练数据与实际应用场景的相关性以及数据的质量。建模数据需覆盖模型应用场景，与目标问题高度契合，并具备足够样本量，以保障模型在不同亚群与特征维度下的稳定泛化能力，避免因样本量不足导

致过拟合，或因潜在偏倚造成模型在目标人群中表现不佳[20, 22]。然而，在实际应用中，往往因建模数据的不充分或数据质量不佳，使得 AI 模型不能满足特定应用场景的需求。以基于 DT 技术的 PBPK 模型用于特殊人群（肝肾功能不全、妊娠）的外推为例，建模数据的完整性与准确性直接决定了外推结果的可靠性。针对肝肾功能不全的人群，Child-Pugh 肝功能分级、具体的肝酶活性下调比例、肝脏血流量变化等关键建模参数往往存在严重的稀缺性或高度的个体间变异，从而使得健康人群数据在特殊人群中的外推具有局限性。类似地，妊娠期 PBPK 模型往往受限于缺乏随孕周变化的纵向生理参数数据，数据收集本身也面临一些伦理限制，因此模型外推也具有很大的局限性。

建议在实际应用中，确保用于训练、测试和验证模型的数据具备高质量、可靠性和代表性，并且适合预期用途。首先，数据必须具有相关性，即包含解决临床问题所需的关键数据元素，并有足够数量的、能够代表目标患者群体的样本。其次，数据必须具备可靠性，体现为完整性（无关键缺失）、一致性（无内部矛盾）和准确性（真实反映实际情况）。第三，必须建立数据的可溯源性，每一条数据都应具备完整的追溯链条，从数据产生、采集、修改、传输、预处理、标注到最终用于模型开发的全过程都应有详细记录。第四，数据还应支持可复制性（不同研究使用各自数据获得一致结果）和可再现性（相同数据、代码和分析条件下获得一致结果）。此外，还需保障数据的隐私与安全。

4.2 模型的可信度

若采用基于模型的 DT 技术支持关键性决策，需充分评估和验证模型的科学性和可靠性。在模型开发与验证过程中，对于模型结构认识的不完备、参数估计的不确定或偏倚、模型验证与实际应用场景的不匹配，均可能造成模型的可信度不足[20, 22]。

例如，基于 QSP 模型进行剂量推荐或支持 MIDD 决策时，参数不确定性是一个无法回避的核心问题。由于 QSP 模型结构复杂、涉及的通路繁多，而试验数据（尤其是人体数据）往往有限，模型中的许多参数通常存在不同程度的不确定性。这种不确定性往往会直接影响疗效和安全性预测，进而导致剂量推荐的偏差。

再以 PROCOVA 模型为例，预后评分的计算模型必须完全基于历史数据或独立外部数据进行训练，其模型定义和参数权重必须在目标试验数据分析前完全固定，若基于当前目标临床试验的数据来优化或调整模型权重就会造成过拟合，进而引入偏倚[12−13]。此外，预后评分需要采用与目标试验人群特征相似的样本外验证数据集开展外部验证，验证集需匹配目标试验的适应证、疾病基线严重程度，以及年龄、已知生物标志物等基线特征。如果没有满足条件的样本外验证数据集，则不推荐使用 PROCOVA 模型。满足基本应用条件时，该方法可得到整体人群治疗效应的无偏估计，但无法实现亚组效应的无偏估计[12−13]。若要对特定亚组进行精确评估，需要针对该亚组人群重新调整预后评分。

在实际应用中，建议结合临床应用场景、模型特点、模型定位等信息，综合进行模型选择和应用。在模型开发过程中，需采取措施防止过拟合（模型对训练数据拟合过度，导致在新数据上的泛化能力差）或欠拟合（模型复杂度不足，无法有效捕捉数据规律，不能准确地拟合训练数据和预测新数据）。模型训练完成后，需对模型性能进行定量和定性的分析和调优。此外，模型的验证也是确保 AI 模型在特定应用场景下具备科学性和稳健性的关键。基于风险等级（高/中/低），对验证强度和要求可相应调整。模型风险由“模型影响力”（AI 对决策的贡献度）和“决策后果”（错误决策的潜在危害）2 个维度决定。对于高风险模型，模型验证要求需更为严格。建议采用外部独立验证、前瞻性测试、亚组分析、敏感性分析等多重手段，确保模型在不同场景下均具备高可信度。对于模型失效可能导致严重后果的情形，建议提前定义备用分析方案等机制，确保临床决策的可靠性和稳健性。对于低风险模型，可结合其主要风险来源适当调整验证范围和证据要求，但仍应明确与应用场景相匹配的模型可信度和模型局限性，以及在模型失效情况下的备用方案。

4.3 监管规范

当前，针对 DT 技术在临床研究中应用的监管框架尚不成熟。传统的临床试验监管框架主要是针对传统的实地操作的临床试验，而基于 DT 技术的虚拟临床试验需要与之相匹配的监管框架的更新。现阶段，虽然世界主要的监管机构均在探索科学的、符合伦理的且具有适用性的监管策略，以引导基于计算机建模模拟的新技术在临床研究中的规范合理的应用，但尚未在监管机构之间形成统一的标准化的监管规范，不同监管机构之间在模型验证要求与数据质量标准上仍缺乏协调统一。因此，应大力提倡各监管机构之间协同合作，为全球药物研发者提供一套清晰的、国际化的、具有可操作性的技术指南和标准，为 DT 技术在临床研究中的规范应用奠

定监管基础。

5 结语与展望

DT 作为 AI 赋能药物研发的关键技术之一，在药物临床研究中展现出巨大的应用潜力。近年来，DT 在药物临床研究中应用的方法学已经有了显著的进展，相对较为成熟的 PROCOVA 方法已获得药品监管机构的资格认定。DT 在药物临床研究中的应用场景也在不断地被积极探索，并逐步规范化。对于罕见病、儿科人群等伦理或可行性受限领域，DT 有望成为其药物临床研究的重要工具[7, 29]。以罕见病研究为例，研究本身面临着受试者数量少、数据稀缺、诊断延迟、疾病机制不明确、入组困难等问题，DT 可通过模拟个体受试者，辅助临床研究设计（如虚拟对照组）、药物剂量优化、疾病进展预测、药物相互作用评估等，缓解传统临床试验中的困难和挑战。

关注 DT 在药物临床研究中存在巨大机遇的同时，不应忽视其对于数据质量、技术实现、伦理隐私和监管规范的挑战。同时，提倡基于风险的监管框架。对于低风险的应用场景（如内部方案可行性论证、初步数据探索等不直接作为药物注册证据的情形），需关注其科学合理性。对于中风险的应用场景（比如辅助方案设计、剂量优化等），需要对模型进行系统验证，并关注虚拟数据的比重和敏感性分析结果等。对于高风险的应用场景（如在罕见病药物临床研究中以虚拟对照替代部分真实对照），需从模型和数据角度严格评估，谨慎应用。DT 现阶段在药物临床研究中更适宜作为探索性临床研究“辅助设计和早期决策工具”，但不宜直接替代确证性临床研究。

[参考文献]

[1] Zhang K, Zhou H Y, Baptista-Hon D T, *et al*. Concepts and applications of digital twins in healthcare and medicine[J]. *Patterns*, 2024, 5(8): 101028.

[2] Katsoulakis E, Wang Q, Wu H, *et al*. Digital twins for health: a scoping review[J]. *npj Digit Med*, 2024, 7: 77.

[3] Elias M, König M. A digital twin of glimepiride for personalized and stratified diabetes treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1686415.

[4] Gonnabathula P, Li M, Nagumalli S K, *et al*. Applications of PBPK modeling to estimate drug metabolism and related ADME processes in specific populations[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(9): 1207.

[5] Ezuruike U, Zhang M, Pansari A, *et al*. Guide to development of compound files for PBPK modeling in the Simcyp population-based simulator[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2022, 11(7): 805−821.

[6] Dette C M U, Alberg V, Rüdesheim S, *et al*. Advancing rare disease therapeutics through digital twins: opportunities in drug development and precision dosing[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2025, 28: 592−608.

[7] Kaddi C, Tao M, Bergeler S, *et al*. Quantitative systems pharmacology-based digital twins approach supplements clinical trial data for enzyme replacement therapies in pompe disease[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 117(2): 579−588.

[8] 赵宸, 李改玲, 王亚宁. 新药研发中的定量系统药理学(QSP)模型与虚拟临床试验: 发展及前沿应用[J]. 药学学报, 2023, 58(11): 3296−3310.

[9] McComb M, Bies R, Ramanathan M. Machine learning in pharmacometrics: opportunities and challenges[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(4): 1482−1499.

[10] Richardson S, Irurzun Arana I, Nowojewski A, *et al*. A machine learning approach to population pharmacokinetic modelling automation[J]. *Commun Med*, 2025, 5: 327.

[11] Unlearn. AI, Inc. PROCOVA™ handbook for the target trial Statistician: version 1.0[EB/OL]. (2021-12-29) [2026-06-01]. https://www. ema. europa. eu/documents/other/procovatm-handbook_en.pdf.

[12] European Medicines Agency. Qualification opinion for Prognostic Covariate Adjustment (PROCOVA™) [EB/OL]. (2022-09-20) [2026-08-01]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-prognostic-covariate-adjustment-procovatm_en.pdf.

[13] European Medicines Agency. Overview of comments received on the draft qualification opinion for Prognostic Covariate Adjustment (PROCOVA™): with responses[EB/OL]. (2022-09-20) [2026-06-01]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/comments/overview-comments-received-prognostic-covariate-adjustment-procovatm-responses_en.pdf.

[14] Pellizzari E, Cappon G, Sparacino G, *et al*. Digital-twin based optimization of bolus insulin dosing in pediatric type 1 diabetes: an *in silico* feasibility study*[C]//2025 47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2025: 1−5.

[15] Deiteren A, Krupka E, Bontinck L, *et al*. A proof-of-mechanism trial in asthma with lunsekimig, a bispecific NANOBODY molecule[J]. *Eur Respir J*, 2025, 65(4): 2401461.

[16] Li G, Chen Y B, Peachey J. Construction of a digital twin of chronic graft *vs*. host disease patients with standard of care[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2024, 59(9): 1280−1285.

[17] Bayer M. Digital twin technology may serve as SOC control in GVHD trial[J]. *Targeted Ther Oncol*, 2024, 13(11): 54.

[18] U. S. Food and Drug Administration. Digital health technologies for remote data acquisition in clinical

investigations[EB/OL]. (2023-12-22) [2026-06-01]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/digital-health-technologies-remote-data-acquisition-clinical-investigations.

[19] U. S. Food and Drug Administration. Assessing the credibility of computational modeling and simulation in medical device submissions: guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff[EB/OL]. (2023-11-16) [2026-06-01]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-credibility-computational-modeling-and-simulation-medical-device-submissions.

[20] U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the use of artificial intelligence to support regulatory decision-making for drug and biological products[EB/OL]. (2025-01-06)[2026-06-01]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-artificial-intelligence-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological.

[21] U. S. Food and Drug Administration. Using artificial intelligence & machine learning in the development of drug & biological products: discussion paper and request for feedback [EB/OL]. (2023-05-11) [2026-06-01]. https://www. fda. gov/media/167973/download.

[22] European Medicines Agency. Reflection paper on the use of artificial intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle [EB/OL]. (2024-09-09)[2026-06-01]. https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle-en.pdf.

[23] 中华人民共和国工业和信息化部, 商务部, 国家卫生健康委员会, 等. 工业和信息化部等七部门关于印发《医药工业数智化转型实施方案(2025—2030年)》的通知[EB/OL]. (2025-04-03) [2026-06-01]. https://www. gov. cn/zhengce/zhengceku/202504/content_7020857.htm.

[24] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 人工智能医疗器械注册审查指导原则[EB/OL]. (2022-03-09)[2026-06-01]. https://www. cmde. org. cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20220309091014461.htm.

[25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-01-07)[2026-06-01]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582.

[26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-04-15)[2026-06-01]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d.

[27] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司关于印发药品监管人工智能典型应用场景清单的通知[EB/OL]. (2024-06-18)[2026-06-01]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20240618144318144.html.

[28] U. S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency. Guiding Principles of Good AI Practice in Drug Development[EB/OL]. (2026-01-14) [2026-06-01]. https://www.fda.gov/media/189581/download.

[29] Pammi M, Shah P S, Yang L K, *et al*. Digital twins, synthetic patient data, and *in-silico* trials: can they empower paediatric clinical trials?[J]. *Lancet Digit Health*, 2025, 7(5): 100851.

(责任编辑:姚思卉)