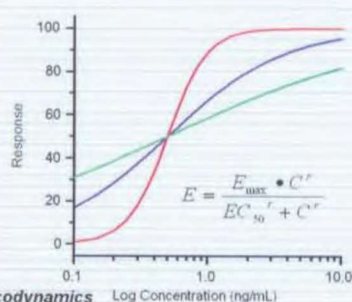
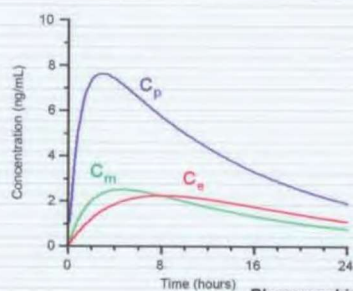


Quantitative Pharmacology and Drug Development

定量药理与新药评价

主 审 孙瑞元

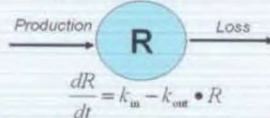
主 编 谢海棠 黄晓晖 Jun Shi (史 军)



Pharmacokinetics Pharmacodynamics

Mechanism
Based PK-PD

Physiology & Disease



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

图书在版编目(CIP)数据

定量药理与新药评价/谢海棠,黄晓晖,史 军主编. —北京:人民军医出版社,2011. 10
ISBN 978-7-5091-5016-0

I. ①定… II. ①谢…②黄…③史… III. ①药理学②药品鉴定 IV. ①R96②R927

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 190799 号

策划编辑 路 弘 文字编辑 伦踪启 责任审读 周晓洲

出 版 人:石 虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8061

网址:www.pmmmp.com.cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:31 字数:863 千字

版、印次:2011 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2000

定价:120.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



编 委 会

主 审	孙瑞元	
主 编	谢海棠 黄晓晖 Jun Shi(史军)	
编 委	(以英文字母为序,标注*者为常务编委)	
	阿基业*	中国药科大学药物代谢动力学重点实验室
	曹 进	中国中医科学院西苑医院
	曹 杉	中南大学临床药理研究所
	陈飞虎*	安徽医科大学药学院
	陈志扬*	Medidata 公司
	程阔菊	广东药学院
	程能能*	复旦大学药学院
	郝海平*	中国药科大学药物代谢动力学重点实验室
	贺福元*	湖南中医药大学药学院
	贺浪冲	西安交通大学医学院
	黄继汉	上海中医药大学药物临床研究中心
	黄 钦*	国家食品药品监督管理局药品审评中心
	黄晓晖*	安徽医科大学药学院
	黄 艳	安徽医科大学药学院
	贾元威	皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心
	蒋宏键*	美国应用(AB SCIEX)生物系统公司
	焦 正*	复旦大学附属华山医院临床药学研究室
	康彩练	国家食品药品监督管理局药品审评中心
	赖 捷	绵阳师范学院
	雷和平	皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心

李海刚	广东省医学科学院、广东省临床药理研究所
李见春	蚌埠医学院药系
李 娟	皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心
李 俊*	安徽医科大学药学院
李禄金	上海中医药大学药物临床研究中心
刘建勋	中国中医科学院西苑医院
刘 宇	华中农业大学
卢 炜*	北京大学药学院
罗杰英	湖南中医药大学药学院
马越鸣*	上海中医药大学中药药代动力学实验室
马玉楠	国家食品药品监督管理局药品审评中心
苗 兰	中国中医科学院西苑医院
潘行山	皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心
沈陈林	安徽医科大学药学院
沈 杰	皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心
宋建国*	皖南医学院药理教研室
孙 华	皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心
孙瑞元*	皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心
谭 渊	强生研发中心
王广基*	中国药科大学药物代谢动力学重点实验室
王海南	国家食品药品监督管理局
王 晖*	广东药学院
王 鲲	上海中医药大学药物临床研究中心
王 钦	安徽医科大学药学院
王嗣岑	西安交通大学医学院
魏 伟*	安徽医科大学临床药理研究所
魏志军	复旦大学药学院
肖 峰	安徽医科大学临床药理研究所

谢海棠*	皖南医学院弋矶山医院、安徽省药物临床评价中心
许瑞安*	华侨大学分子药理学研究所
杨 波	华中农业大学动物医学院
杨 焕*	国家食品药品监督管理局药品审评中心
杨进波*	国家食品药品监督管理局药品审评中心
杨 敏	江苏恩华药业股份有限公司
余细勇*	广东省医学科学院、广东省临床药理研究所
袁秉祥*	西安交通大学医学院
袁玲敏	浙江大学药学院
袁宗辉*	华中农业大学动物医学院
张 密	上海中医药大学药物临床研究中心
张 伟*	中南大学临床药理研究所
赵 超*	国家食品药品监督管理局药品审评中心
钟 杰	上海中医药大学中药药代动力学实验室
周宏灏*	中南大学临床药理研究所
郑青山*	上海中医药大学药物临床研究中心
曾 苏*	浙江大学药学院
Alan Schumitzky	美国南加州大学
Barton Cobert	美国 BLCMD Associates
Bernd Meibohm*	美国田纳西大学健康科学中心
Daniel Liu(刘川)*	Medidata 公司
David Z. D'Argenio*	美国南加州大学
Di Wu(吴荻)*	美国宾夕法尼亚州大学、美国费城儿童医院
Donald E. Mager*	美国纽约州立大学水牛城分校
Hequn Yin(尹鹤群)*	上海诺华(中国)生物医学研究有限公司
Jeffrey S Barrett *	美国宾夕法尼亚州大学、美国费城儿童医院
Jian Wang	美国食品药品监督管理局(FDA)
Jianfeng Lu(卢建丰)*	美国 Amgen 公司

Jill Fiedler-Kelly	美国 Cognigen 公司
Jinhui Dou(窦金辉) *	美国食品药品监督管理局(FDA)
Jogarao V. S Gobburu *	美国食品药品监督管理局(FDA)
Jun Shi(史军) *	美国 Allergan 公司
K. David Cadieu	美国 KDC Group 公司
Lawrence J. Lesko *	美国食品药品监督管理局(FDA)
Marc R Gastonguay	美国 Metrum 公司
Meiling Chen(陈美玲) *	美国食品药品监督管理局, FDA
Michael J Fossler	美国 GlaxoSmithKline 公司
Michael Weiss	德国马丁路德大学
Min Zhu(朱敏) *	美国 Amgen 公司
Rene Bruno *	美国 Pharsight 公司
Robert Slusser	美国 Rancho Palos Verdes
Ruediger E. Port *	美国基因技术公司
Shaochen Chen(陈绍琛)	美国食品药品监督管理局(FDA)
Sukyung Woo	美国纽约州立大学水牛城分校
Thaddeus H. Grasela *	美国 Cognigen 公司
Tong Lu(路通)	美国南加州大学
William J. Jusko *	美国纽约州立大学水牛城分校
Xiaoning Wang	美国 Bristol-Myers Squibb 公司
Yi Zhang	美国田纳西大学健康科学中心



内 容 提 要

本书荟萃了定量药理与新药评价领域最新的研究进展及技术,内容包括基于模型的新药研发(MBDD)概念和实例、定量药理方法学进展、建模与模拟技术(M&S)、群体药动学/药效学、新型临床试验设计、药物相互作用的定量研究方法、药动学和药效学评价的新进展和新技术、生物技术药物评价、中药和植物药评价等。本书学术思想新颖、内容丰富、可供从事新药研发工作的研究者及管理者、定量药理学和临床药理学研究者、临床医生和临床药师参考,也可作为医药院校相关专业的研究生的辅助教材。

序 一

定量药理学已有 30 余年的发展历史,正在药理学研究中发挥愈来愈重要的作用。该学科今后的发展应注意三方面的问题:首先,定量药理学一定要着眼于解决实际问题。在新药研发和临床药物治疗中产生了大量数据,其中蕴含的信息和规律还有待于挖掘和提炼。定量药理学正是解决问题的有利工具,可极大地提升药物开发和临床用药的科学性和合理性。另外,国际学界和美国 FDA 近年提出了“基于模型的新药研发”的新理念,将定量药理学研究的重要性提升到了新的高度。我们应该学习、借鉴国外先进经验,加强定量药理学在新药研发中的应用。最后,应当指出,中国定量药理的发展要有创新意识,要有自己的特色。我们中国人在数学研究方面很有天赋,应该在定量药理方法学及其应用中有创新,作出更多贡献。

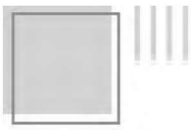
可喜的是,近年来国内定量药理研究十分活跃并取得了丰硕的成果。国际合作交流也越来越频繁。中国药理学会数学药理专业委员会与国内外各方合作,多次成功举办了“定量药理与新药评价”国际学术会议,扩大了学科影响,增进了业内交流,对我国的定量药理学、新药评价及相关学科的发展产生了积极而深远的影响。

本书的 3 位主编都是以定量药理学为主攻方向的专家,他们学识丰富,勤于钻研,勇于进取,已经在定量药理学领域取得了不少成绩,并为促进学科国际化的交流合作做了很多工作。期望他们进一步努力,为定量药理学的发展和开拓,作出创造性的贡献。本书也是国际合作交流的成果,80 余名国内外知名专家参与编著,内容丰富,荟萃了最新的研究成果以及笔者们独到的经验体会。本书的出版可望为同道提供一本非常有价值的参考书,必将有助于推动国内定量药理学科的发展和走向国际,故欣然作序。

中国药理学会数学药理专业委员会名誉理事长



2011 年 5 月



序 二

Since moving to San Francisco in 1973 to further my pharmacy education at UCSF, I have worked with many Chinese people in academia, the pharmaceutical industry and FDA. Through these people I became increasingly enchanted with traditional Chinese values, culture and history. In San Francisco I was also infected with the ideas of Lewis Sheiner regarding what we now call model based drug development. That has been a theme in my work at Glaxo, Parke Davis, FDA and now Roche China.

In 2007 I had the pleasure to visit China where I met leaders from both the Clinical Pharmacology Center at Peking Union Medical College and SFDA. I could see the talent, energy and hunger for new knowledge. I also saw the enormity of the task ahead as China was beginning to evolve into a major economic force and where pharmaceutical R&D investment was just starting. Upon returning to the US I read the biography of Joseph Needham, the famous British biochemist who spent much of his career chronicling the Chinese scientific history.¹ I was astonished to learn that China had been a leader in many scientific areas including chemistry, astronomy and medicine well before Europe, but stopped by the 15th century. Re-ignition did not start until after the Cultural Revolution. It seemed to me that Chinese science was like a rubber band that had been pulled backwards and is now released to move quickly to join other countries leading scientific investment. It is this history that made me curious about what will happen now and to see if I could be useful.

Quantitative pharmacology or model based drug development is an evolution of Sheiner's ideas as they are beginning to be expressed in China today. The idea is to capture what we know about drug pharmacokinetics, dynamics, efficacy and safety in a quantitative fashion (models) and use this information to inform subsequent decisions. The information in these models includes variables from patients, diseases and drugs. These models can then be used to simulate subsequent scenarios leading to less biased decisions (e. g. . trial design, dose, project progression). My colleagues in this book are interested in creating alignment between academia, industry and government (e. g. , SFDA-CDE) in applying these principles to develop new drugs to improve patient health in China and elsewhere. These concepts while powerful will require investment to train Chinese scientists in quantitative skills such as systems biology, pharmacometrics-clinical pharmacology, biostatistics, and epidemiology. These skills along with exploratory medicine form the quantitative basis of translational medicine. Today it is not enough to know that a drug is efficacious and relatively safe, but rather to know the quantitative impact on morbidity and mortality. Clinicians and patients want to know who

will benefit, who will be at risk and how effective a drug is relative to other interventions.

No doubt China wants to generate Chinese companies that will compete in this market. Innovation here will be related to developing a strong local regulatory environment. Chinese academia will need to better describe Chinese disease biology, epidemiology and pharmacology. From this information new drug targets can be identified and innovative drugs discovered. There is an opportunity for the Chinese government to invest in new technologies and processes that will make drug development more efficient, productive and safe. Chinese scientists trained in model based drug development will provide a foundation for growing science in China and making life better for Chinese people.

Bob Powell, PharmD

Roche China

Beijing

April 14, 2011

波 博
Bob Powell

1. The Man Who Loved China: The Fantastic Story of the Eccentric Scientist Who Unlocked the Mysteries of the Middle Kingdom. Simon Winchester. Harper 2008.



前言

《定量药理与新药评价》，这本凝聚着国内外众多科学家心血的论著终于面世了。

自千禧年以来，发达国家的新药开发便处于停滞不前的状态，日益增长的开发成本和与之不相称的损耗率，使寻找新的效率高、成效快的发展战略迫在眉睫。药物开发是一个长期的过程，对其安全性和有效性的探索，必须遵循从学习到认知多重反复才能最终确定。当代药物开发的总体战略有两大类：一是创新药（first in class）；二是最佳跟进药（best in class）。一种代表高效率药物开发的新思维是利用数学模型将新药与它的模版老药的“风险-效益比”做定量比较。所谓模版老药对创新药而言，是不同类别但有同样治疗用途的药物，对跟进药而言则是其早期同类药物。通过较低成本和便捷的试验来预测较高成本和复杂试验的结果，从已知模版老药的疗效和市场地位来预估新药的价值，从而尽早地对药物候选品加以取舍，以提高成本效益。

近年来，FDA 大力提倡的“基于模型的新药研发”模式正是在这个思维基础上发展起来的，定量药理学和计算机技术的发展为新药开发从传统的经验模式到基于模型的定量模式的转化提供了众多的方法学和工具，集中体现在试验设计、样本量估算、剂量选择和数据采集的优化上。药物开发有其特有的从低廉到昂贵的价值链，从早期研发的离体模型（分子、细胞或器官水平）到临床前的整体动物实验再到临床开发的人体 I 期、II 期和 III 期试验是一个逐步递进的过程。每一个开发阶段都有其特定的药效学指标（往往与疗效和安全性、耐受性有关），可以是生物标记物、替代指标和临床终点指标。通过数学模型来描述疾病、药物和人体的大三角互动，以及生理、药理和药动学的小三角互动，再以数理统计学方法来整合药动学、药效学指标，所建立的混合效应模型为各种桥接的实施、临床试验模拟、“风险-效益比”的估算以及临床开发一系列战略决策提供定量依据——这就是基于模型的新药研发模式。在过去的 10 余年里，这一战略在许多治疗学领域，如糖尿病，高血压，高血脂药物，心血管药物，抗病毒，抗生素和生物制剂的开发上得以成功贯彻。

本书是在 2007 年 10 月在南京举办的首届“定量药理和新药评价国际学术会议（ISQP）”的基础上扩充、修订和集辑。而当时，以美欧为代表的药物开发的传统经验模式面临空前困境，中国的新药开发和药品评价体系亟待发展，一个由企业、监管和学界三者互动的平台尚未形成。南京会议的特点是有企业、监管和学界三者的共同参与，中国和国际方面双边对应，第一次全面系统地将基于模型的新药开发战略介绍给广大中国专业人士。根据中国的特色和国

际方面的兴趣,中药现代化也是中心议题之一。

我们十分荣幸地邀请到了国内外诸多知名学者共同编著本书,这 90 余名专家(其中海外占 1/3)均为定量药理、新药研发和审评及相关领域的权威和翘楚,汇集了他们从实践中获得的真知与灼见。所著涵盖定量药理学的基本原理和在新药开发中应用的基本原则,新药评价与全球注册,整合了从离体、动物实验到临床试验各种定量技术和手段,建模和模拟技术,数据管理,有理论有实例,集中反映了当代药物开发的前沿课题。我们希望本书能够成为定量药理学的辅助教材和参考书,有一定基础和经验丰富的人也可从中找到解决复杂问题的实例作为参考。

中国学者在数理统计和计算机技术上的造诣和成就是举世公认的。老一辈药理学家们的长期耕耘为定量药理学播下了大量的种子,必将成为未来新药开发事业萌动的新芽。在中国,新药开发正积聚着能量,必将蓄势而发,为定量药理学提供坚实的行业基础。编者相信,在传统经验模式没有形成规模的中国,基于模型的药物开发模式很可能更易于实施,产生比发达国家更快、更大的效益和成果。编者也确信,南京会议所形成的企业、监管和学界三者互动的形式是新药开发事业持续深入发展的文化基础。作为会议的组织和参与者,我们抱着极大的热情编辑本书,在此抛砖引玉,但由于水平有限,错漏之处诚请同道斧正。最后,我们特向为本书付出艰辛的编写、审稿和提供支持的专家、领导表示诚挚的感谢!

史 军 谢海棠 黄晓晖

2011 年 5 月



目 录

第一篇 基于模型的新药研发概论和实例

第 1 章 现代定量药理学研究进展及展望	3
第一节 定量药理学概要	3
第二节 现代定量药理学重点研究领域及关键技术	5
第三节 基于模型的新药研发	9
第四节 学科发展展望	11
第 2 章 定量药理学:一个促进药物开发及转换型研究严谨思考的多学科领域	15
第一节 导言	15
第二节 学科定义	16
第三节 必需条件和关键技术	16
第四节 就业机会	18
第五节 目前的培训情况和教育资源	21
第六节 对培训的提议	25
第七节 学科的未来	26
第八节 小结	27
第 3 章 基于模型的新药研发提供定量药理学方法	29
第一节 导言	29
第二节 定量药理学分析过程	30
第三节 在建模和模拟中的挑战	32
第四节 如何改进的策略	33
第五节 小结	37
第 4 章 疾病—药物—临床试验的定量模型	40
第一节 导言	40
第二节 什么是疾病—药物—临床试验的定量模型	40
第三节 小结	44
第四节 展望	45
第 5 章 定量药理学与儿童药物研发和合理用药	48

第一节	导言	48
第二节	儿童与成年患者的不同点	48
第三节	儿童药物开发的管理和基本程序	51
第四节	定量药理学在儿童药物开发上的应用	53
第五节	展望	61
第 6 章	基于模型的抗肿瘤药物开发	63
第一节	导言	63
第二节	抗肿瘤药物的临床前 PK/PD 模型	64
第三节	抗肿瘤药物的临床后 PK/PD 模型	66
第四节	FDA 的小细胞肺癌疾病模型	68
第五节	小结	69
第 7 章	基于模型的抗菌药物开发	70
第一节	导言	70
第二节	抗菌药物药动、药效学的基本概念	70
第三节	基于模型的抗菌药物开发	73
第四节	展望	88

第二篇 定量药理方法学进展

第 8 章	从体外、临床前动物到人体的药效学比例预测	91
第一节	导言	91
第二节	药效学的基本原则	91
第三节	体外生物测定的外推	93
第四节	传统的 PK/PD 的异速生长	94
第五节	重组人红细胞生成素基于机制的 PK/PD 模型	94
第 9 章	群体 PK/PD 模型在临床前和临床研究交接中的应用	100
第一节	导言	100
第二节	背景	100
第三节	群体模型问题	101
第四节	通过 EM 算法解决群体估算问题	102
第五节	应用于药物吸收模型	104
第 10 章	新药临床试验的计算机模拟	110
第一节	临床试验模拟的概念	110
第二节	临床试验模拟的发展历程	110
第三节	临床试验模拟的作用	111
第四节	临床试验模拟的基本流程	112
第五节	模拟模型	113
第六节	临床试验模拟软件	114
第七节	临床试验模拟应用	114

第八节 临床试验模拟展望	116
第 11 章 响应曲面模型法在药物相互作用的药动学/药效学研究中的应用	118
第一节 导言	118
第二节 药物相互作用	118
第三节 药物相互作用研究方法	120
第四节 响应曲面模型法	122
第五节 响应曲面模型法的应用实例	127
第六节 小结	130
第 12 章 基于模型的药物相互作用分析	132
第一节 导言	132
第二节 临床 DDI 研究设计中的考虑因素	133
第三节 临床 DDI 评价的难点	134
第四节 DDI 数据分析的方法学	135
第五节 基于模型 DDI 评价的应用	136
第六节 小结	146
第 13 章 基于模型的复方药物定量设计方法	148
第一节 原理与设计	148
第二节 权重配方法	149
第三节 多元回归模型	152
第四节 小结与讨论	155
第 14 章 生物标志物及其在新药研发中的应用	157
第一节 生物标志物的概念	157
第二节 生物标志物的发现、验证和确认	157
第三节 生物标志物在新药开发中的应用	159
第四节 展望	161
第 15 章 药品不良反应信号的定量检测方法	162
第一节 导言	162
第二节 ADR 信号概述	162
第三节 ADR 信号定量检测方法	163
第四节 ADR 信号定量检测方法面临的挑战	167
第五节 提高 ADR 信号检测效率的方法	170
第六节 ADR 信号定量检测系统的建设与应用	170
第七节 小结	172
第 16 章 临床适应性设计与药物评价的考虑	173
第一节 导言	173
第二节 适应性设计和可以接受的“适应性设计”	173
第三节 适应性设计能带来什么帮助	174
第四节 如何保障适应性设计的实施	174

第五节	目前国内如何运用适应性设计理念	175
第六节	适应性设计实施可能带来的评价风险	175

第三篇 定量药理学与临床药理学

第 17 章	对临床药理学一些基本问题研究的思考	179
第一节	导言	179
第二节	遗传药理学与药物基因组学的研究	179
第三节	多药耐药的研究	181
第四节	药物相互作用的研究	181
第五节	药动学/药效学结合的研究	182
第六节	性别差异药理学研究	183
第七节	小结	183
第 18 章	遗传药理学与个体化用药	186
第一节	遗传药理学研究的内容和意义	186
第二节	遗传药理学的发展历史	187
第三节	CYP450 酶遗传变异对药物代谢和效应的影响	190
第四节	药物转运体的遗传药理学	195
第五节	遗传药理学及其相关技术在个体化用药中的应用现状	196
第六节	未来 5~10 年发展趋势	198
第七节	小结	199
第 19 章	整合系统生物学方法及转化医学研究	202
第一节	整合系统生物学及转化医学概述	202
第二节	系统生物学中的组学研究方法	207
第三节	整合系统生物学在转化医疗研究中的应用简述	214
第四节	系统生物学和多组学整合策略	217
第五节	总结和展望	218
第 20 章	讨论创新性药物临床试验剂量和给药方案的探索和确定	221
第一节	创新药临床试验剂量和给药方案探索和确定的一般原则	221
第二节	创新药临床试验剂量和给药方案探索和确定的具体方法和内容	221
第三节	小结	226
第 21 章	探索性 IND 研究	228
第一节	导言	228
第二节	探索性 IND 与微小剂量给药法	228
第三节	应用实例	230
第四节	小结	232
第 22 章	高级电子临床数据管理 (ECDM) 技术在临床药理学研究中的应用	234
第一节	电子临床数据管理 (ECDM) 的历史观: 背景、当前和未来	234
第二节	EDC/ECDM 较传统数据采集管理技术的优势	236

第三节	EDC/ECDM 技术在临床药理学研究中的应用	240
第四节	EDC/ECDM 对药政法规的依从性	243
第五节	EDC/ECDM 与数据质量和数据严谨性	246
第六节	EDC/ECDM 系统的工业化数据标准	248
第七节	小结	249
第 23 章	“药品安全登记”——确实有用吗	250
第一节	背景	250
第二节	登记的定义	251
第三节	数据质量与偏倚	252
第四节	医学计算机及信息技术	252
第五节	安全登记有用吗	253
 第四篇 药动学和药效学评价的新进展、新技术 		
第 24 章	生物等效性和治疗等效性的现代思考	257
第一节	简介	257
第二节	药学等效性	257
第三节	生物等效性	257
第四节	生物等效性评价的趋势	258
第五节	一种生物等效性的评价方法	258
第六节	获得治疗等效的关键途径	259
第七节	药学性质	259
第八节	药物体内传递概况[曲线(iDDP)]	259
第九节	影响 iDDP 的潜在因素	259
第十节	源于设计的等效性	260
第十一节	小结	260
第 25 章	从技术审评角度看药物的体内外相关性研究	262
第一节	体内外相关性研究的一般介绍	262
第二节	技术审评的关注点	264
第三节	审评中的常见问题	265
第四节	小结	266
第 26 章	生理药动学模型研究进展	267
第一节	导言	267
第二节	生理药动学模型的构建	268
第三节	生理药动学模型的运算与调试	271
第四节	生理药动学模型的灵敏性和不确定性分析	272
第五节	生理药动学模型的应用	273
第六节	生理药动学研究发展趋势	276
第七节	小结	277