



基础

群体药动学和药效学分析

BASIC POPULATION PHARMACOKINETIC
AND PHARMACODYNAMIC ANALYSIS

焦正 主编



科学出版社

基础群体药动学和药效学分析

焦 正 主编



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书介绍了群体药动学-药效学的基本理论,并基于“金标准”软件NONMEM系统地阐述了群体药动学和药效学数据分析的具体过程和方法,包括数据文件的编辑、数据探索性分析、基础模型的建立、协变量的筛选、模型的优化和评价、模拟应用、常见错误及解决方案、数据分析的质量控制等。案例介绍中以抗菌药物万古霉素、抗凝药物华法林和抗癫痫药物丙戊酸为例,详细阐述了群体药动学和药效学模型的建立、优化、评价和临床应用的完整过程。此外,为了帮助读者更深入地学习和应用群体药动学和药效学数据分析、开展相关的研究工作,书中附有丰富的代码,并介绍了分析计划书示例、群体药动学研究报告的大纲示例及研究论文的撰写和示例,NONMEM的常用辅助工具和供拓展学习的定量药理学资源网站等。

本书适用于具有经典药动学知识的高年级本科生、研究生、医药院校的教师、科研人员、医院药师等,也适用于从事临床药理、定量药理和新药研发等领域的科研人员及制药企业、药品监管部门的工作人员和从事药动学临床药理学等领域的专业人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

基础群体药动学和药效学分析 / 焦正主编. —北京:
科学出版社, 2019. 8

ISBN 978-7-03-061323-3

I. ①基… II. ①焦… III. ①药物代谢动力学 ②药理学 IV. ①R96

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第102844号

责任编辑:周倩 / 责任校对:谭宏宇
责任印制:黄晓鸣 / 封面设计:殷靓

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

上海锦佳印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019年8月第一版 开本:787×1092 1/16

2019年8月第一次印刷 印张:17

字数:372 000

定价:120.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《基础群体药动学和药效学分析》 编辑委员会

主 编 焦 正

副主编 丁俊杰 王 鲲

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁俊杰 王 鲲 牛万洁 刘晓芹

许高奇 余尔茜 高玉成 郭耘芑

盛长城 焦 正 蔡小军

序 1

Preface I

群体药动学-药效学联合模型(PK-PD)分析可定量地描述药物、机体和疾病之间的关系,为新药临床试验定量设计、临床给药剂量优化、个体用药方案制定等提供强有力的工具,属于定量药理学的核心技术。由于PK-PD的建模与模拟方法在国外已广泛应用,形成了标准化研究流程和软件,成就了一大批学者、专家和专业化工作岗位。近年来,我国新药研发如火如荼,亟须大量定量药理学专业人员,但高校的常规教学体系不能满足社会对此类人才的需求。鉴于此,焦正教授于10年前开办了PK-PD建模和NONMEM软件培训班,且多年从未间断,在国内形成了品牌效应,并在此基础上撰写此书。

本书主要介绍了群体PK-PD的基本理论,并以“金标准”软件NONMEM为例,系统阐述了开展群体PK-PD分析的基本过程和方法。每个章节均有详实的案例。最后一章的案例介绍中,详细地描述了万古霉素和华法林的建模过程。此外,案例介绍中叙述了基于既往的丙戊酸群体药动学报道,采用模拟方法开展依从性相关问题的研究和应用。本书的附录部分还介绍了分析计划书、研究报告的大纲和研究论文的撰写、常见错误提示及解决方案和供拓展学习的网络资源等。因此,本书的出版将帮助从事定量药理、临床药理等领域的专业人员及广大药学的同道提供更好地应用群体药动学和药效学分析相关工具以进行深入学习。

焦正教授作为我国著名的定量药理学家,长期从事PK-PD的研究,其知识渊博、作风严谨、勤于钻研,有丰富的教学和实践经验,现在又为业内同仁提供了一本实用的定量药理学参考书。他邀我作序,故欣然命笔。

焦正山

上海中医药大学 教授,博士生导师
上海中医药大学药物临床研究中心 主任
中国药理学会定量药理专委会 主任委员

2019年4月12日

序 2

Preface II

焦正教授的《基础群体药动学和药效学分析》一书就要付梓了,这对于渴求进入群体药动学-药效学领域的初学者可说是雪中送炭,对于在新药研发与临床实践中一直从事相关工作的专业人员来说也是一件有意义的事情。

药物进入机体之后往往都要经历吸收、分布、代谢和排泄的过程。药物代谢动力学(以下简称“药动学”)应用数学手段,以不同的模型定量地表述这些过程。这一学科的出现使人们对于药物体内过程的认识实现了由定性到定量的升华。但是,机体是一个非常复杂的体系,药物的体内命运在不同的个体之间,甚至在同一个个体的不同时间、场合之间都有可能不同。其原因可以从机体和药物两个角度予以考虑。从机体的角度,人口统计学因素和临床因素都可以导致药物的体内行为出现差异。前者包括年龄、体重、性别、种族及肝肾功能等,后者则包括疾病的种类和程度、并发症、合并用药及患者的周边环境等。如果从药物的角度考虑,那么药物的制剂处方和工艺、生产厂家和批号、贮存和运输过程等有可能影响到药物的体内行为。虽然药品说明书给出了生物利用度和药物半衰期等参数,但是人们并不能确定这些参数是否为群体的平均值,是否可以适用于每个真实的个体。

一个人群可以根据所具特征分为不同的亚群,如性别、种族或肝肾功能。实践中,人们观察到在不同的亚群中各种参数都可能有其特有的典型水平,而个体的参数值则在该典型值的周围随机分布。人们还注意到无论是个体之间还是同一个个体内,体内药物水平的观察值也在围绕着一隐含着一条隐含的曲线上下随机波动。群体药动学在传统药动学的理论基础和模型框架的基础上,有机地结合了统计学的理念和技术。与传统药动学的相同点在于群体药动学也可以估算药动模型中各个参数的典型值;而不同点则在于群体药动学可以估算出这些典型值在不同亚群中可能的差异、各个参数的变异幅度、参数拟合值的信度及模型预测值的信度等。由于这部分的结果是在严格统计学检验和模型验证的基础上完成的,所以具有很好的可信程度。

关于机体内的药物水平(浓度或量)与时间之间的定量关系是药动学研究的内容。但是,人们还会关心给药之后药效发生和变化的过程,关心药效反应与药物水平之间的定量关系,这就是药效学研究的内容。本领域的先驱者 Lewis B. Sheiner 博士对于药效学的研究做出了开创性的贡献,将时间-体内药物水平-药效反应三者通过模型连接在一起,提出了著名的药动学-药效学链式模型。而本书的内容则是这一模型在群体方面的拓展。

随着时间的推移,群体药动学-药效学已经得到了人们越来越广泛的认可。它的出现

使人们对于药物体内过程的认识无论是深度还是广度上都实现了又一次里程碑式的飞跃。

群体药动学-药效学的应用主要体现在新药研发、临床合理化用药及药物监管等几个领域。模型化和模拟则是其主要的研究手段。面向群体的模型化和模拟在新药研发领域发挥着越来越大的影响,在降低研究的盲目性,减少研发中的人力、物力和时间成本,规避研发风险等方面产生了有目共睹的效益。因为各种原因,临床患者往往不能进行多次采样,无法获取丰富的观测数据。而群体药动学原理与贝叶斯估算的结合,可以实现对稀疏数据的解析,为临床上的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)提供了强有力的支持。

群体药动学-药效学是一门实践性非常强的学科,其研究主要通过非线性混合效应模型法的 NONMEM 软件来实现,在理论和实践上均具有一定的难度。焦正教授团队十余年来坚持不懈,每年都开设培训班普及群体药动学-药效学的理论和方法,将一批又一批的有志者引进了这一领域,为学科培育了大量的人才,积极推动了学科的发展。本书是在学员们的迫切要求下,在总结历届办班教学的经验基础上撰写完成的。全书既介绍了相关的基本原理,也注重于 NONMEM 软件的实践应用,并附有研究实例供学习参考。通过学习,相信初学者可以初步掌握群体方法的基本原理、思路和手段,而已经具有一定实践经验的人员则可以进一步加深对于学科的理解,并提高以模型化和模拟方法解决药学实践中所遇问题的能力。

尽管群体药动学-药效学的出现距今已近 50 年,但是依然是一门朝阳学科,无论是在新药研发、临床药学方面,还是在药品监管方面都发挥了不可替代的作用,具有广阔的发展前景。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在 2004 年颁布的白皮书——*Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products* 中推荐基于模型的新药研发(model based drug development, MBDD);近年更有人提出了模型指导的新药研发(model informed drug development, MIDD)的理念。同时,群体药动学-药效学还是一门有趣的学科,在模型化和模拟中,人们可以时时体会到数学的神妙,在成功建模、获得优美拟合曲线后体会到成功的喜悦,也可以在所做假设得到模型印证时获得很大的成就感!

所以,我在此将郑重向大家推荐此书。



北京大学药学院 教授,博士生导师
中国药理学会定量药理专委会 副主任委员
2019 年 3 月 25 日

前言

Foreword

群体药动学-药效学理论从萌芽至今已近 50 年,现已得到各国药政审评部门的认可和推荐,广泛应用于新药研发和临床个体化用药实践,大大提高了新药的研发效率、优化了患者的药物治疗方案,造福于患者。在我国,该理论自引入至今已逾 30 年。近年来,随着我国新药研发实力和能力的不断提升及经费投入的快速增长,越来越多的国内学者和专业人员关注、应用该理论。近年来,群体药动学-药效学理论不断发展,与疾病、临床试验、药物治疗等紧密相结合,作为定量药理学的重要基石,在药物研发和应用等领域发挥着越来越大的作用。

笔者投身群体药动学-药效学的教学、研究和实践 20 余年,深感国内专业人员对该理论的学习和实践之不易。本领域一直缺乏系统的入门介绍书籍。基于多年的教学培训经验,笔者撰写此书作一尝试,抛砖引玉,以期能符合国内医药学教育背景的专业人员阅读和学习,为学科的普及和发展尽一份绵薄之力。

本书介绍了群体药动学-药效学的基本理论,并以“金标准”软件 NONMEM 为例,系统阐述了群体研究和数据分析的具体过程和方法,包括数据文件的编辑和质量控制、数据探索性分析、基础模型的建立、协变量的筛选、模型的优化和评价、模拟应用和常见错误及解决方案。此外,本书以常用抗菌药物万古霉素和抗凝药物华法林为例,详细地叙述了群体药动学-药效学的建模过程,并介绍了采用模拟方法开展用药依从性相关问题的研究和应用,以期使读者能更好地理解相关理论知识。此外,本书的附录中还介绍了常用工具软件和供拓展学习的资源网站,旨在使读者能更好地应用相关计算工具和深入拓展学习。

本书适用于具有经典药动学知识的高年级本科生、研究生、医科院校的教师、科研人员、医院药师等阅读。也适用于从事临床药理、定量药理和新药研发等领域的科研人员,以及制药企业、药品监管部门的工作人员和从事药动学、临床药理等领域的专业人员阅读。

本书在撰写过程中得到了历年培训班的学员和进修学员的支持、鼓励和鞭策。他们的热情和鼓励是我们工作的源泉和动力。此外,相关工作也得到了众多研究生们的帮助,

没有他们的艰辛付出,本书也无法如期成稿。

囿于笔者的学识有限,加之群体药动学-药效学领域日新月异的发展,错漏之处也恳请各位批评指正。



上海交通大学附属胸科医院 教授,药剂科主任
中国药理学会定量药理专业委员会 副主任委员
2019年3月25日

目录

Contents

序 1

序 2

前言

第 1 章 概论	1
第一节 发展史和定义	1
一、发展史	1
二、定义	2
第二节 研究内容和应用	2
一、研究内容	2
二、应用	3
第 2 章 基本原理	8
第一节 基本原理	8
一、个体模型和群体模型	8
二、非线性混合效应模型	9
第二节 估算方法	13
一、参数法	14
二、非参数法	14
三、贝叶斯法	14
第 3 章 NONMEM 软件概览及数据文件	16
第一节 NONMEM 软件概览	16

一、软件的发展史	16
二、软件的组成	16
第二节 数据文件	17
一、排列规则	17
二、常用变量	19
三、其他数据项	23
四、典型案例	24
五、质量控制	27
第4章 控制文件	30
第一节 简介	30
第二节 控制文件的组成	30
一、\$PROBLEM 模块	31
二、\$DATA 模块	32
三、\$INPUT 模块	33
四、\$SUBROUTINES 模块	34
五、\$PK 模块	36
六、\$ERROR 模块	41
七、\$PRED 模块	43
八、\$THETA、\$OMEGA 和 \$SIGMA 模块	44
九、\$ESTIMATION 和 \$COVARIANCE 模块	50
十、\$TABLE 和 \$SCATTERPLOT 模块	54
第三节 输出结果	56
一、控制文件和软件授权信息	56
二、NM-TRAN	58
三、PREDPP	61
四、估算方法	63
五、中间运算结果	64
六、最终模型的参数估算值	67
七、方差和协方差	68
八、附加文件	73
第5章 模型的建立	74
第一节 分析计划和探索性数据分析	74

	一、分析计划	74
	二、探索性数据分析	75
第二节	基础模型	80
	一、结构模型	80
	二、随机效应模型	81
	三、参数的估算精度	83
第三节	协变量模型	84
	一、协变量的定义	84
	二、图解法	85
	三、统计学检验原理	87
	四、常用函数表达式	88
	五、逐步法	92
第四节	建模的质量控制和常见错误	95
	一、质量控制	95
	二、常见错误和解决方法	96
第 6 章	模型的评价	102
第一节	简介	102
	一、内部评价和外部评价	103
	二、基于模型预测和基于模型模拟的评价	103
第二节	常用评价方法	104
	一、诊断图	104
	二、预测误差检验	112
	三、自举法	114
	四、可视化预测检验	116
	五、数值预测检验	120
	六、正态化预测分布误差检验	122
	七、后验预测检验	123
	八、敏感性分析	124
第 7 章	自定义模型	127
第一节	简介	127
第二节	常用模块	128
	一、\$PRED	128

二、PREDPP 子程序	128
第三节 典型示例	132
一、多元线性回归	132
二、零级和一级的混合吸收	133
三、母药和代谢物	137
第 8 章 药动学-药效学模型	140
第一节 简介	140
第二节 常用的药动学-药效学模型	141
一、直接效应模型	141
二、效应室模型	144
三、翻转模型	147
第三节 药动学-药效学模型的其他考虑	150
一、药动学参数的输出	151
二、模块的选择	153
三、药动学-药效学模型的拟合顺序	153
第 9 章 模拟	155
第一节 简介	155
一、原理	155
二、模拟计划	155
第二节 模拟	155
一、协变量分布模型	156
二、输入-输出模型	157
三、试验执行模型	163
四、数据分析与解读	163
五、注意事项	165
第 10 章 案例	168
第一节 万古霉素	168
一、研究背景	168
二、试验设计	169
三、数据探索性分析	169

四、基础模型	171
五、协变量模型	173
六、最终模型和模型评价	175
七、模型应用	178
第二节 华法林	183
一、研究背景	183
二、试验设计	184
三、数据探索性分析	184
四、基础模型	187
五、协变量模型	192
六、最终模型和模型评价	192
七、讨论	199
第三节 丙戊酸	199
一、研究背景	199
二、试验设计	200
三、试验人群及给药方案	200
四、群体药动学模型及其控制文件	202
五、模拟数据集	203
六、模拟结果	204
七、剂量推荐	208
附录	210
附录 1 分析计划书示例	210
附录 2 群体药动学研究报告的大纲示例	212
附录 3 群体药动学研究论文的撰写和示例	216
附录 4 NONMEM 常见错误提示及解决方案	219
附录 5 NONMEM 的标准药动学模型和参数定义	221
附录 6 NONMEM 的 ADVAN 模块参数转换关系	223
附录 7 群体研究数据管理的基本要求	225
附录 8 NONMEM 的常用辅助工具	227
附录 9 定量药理学资源网站介绍	241
附录 10 中英文对照词表	245

索引	251
索引 1 中文术语索引	251
索引 2 英文术语索引	254

第1章 概论

第一节 发展史和定义

一、发展史

群体药动学-药效学理论的起源可追溯至 20 世纪 60 年代末。Lewis B. Sheiner 和 Roger Jefferill 开启了应用药动学-药效学理论开展个体化用药的先河。1972 年, Lewis B. Sheiner 正式提出了群体分析的概念,并介绍了应用贝叶斯法计算个体参数的方法。

1977 年, Lewis B. Sheiner 等首次系统阐述了非线性混合效应模型的理论,并以地高辛为例,叙述了应用该理论分析临床稀疏数据、获取群体药动学特征的过程。1980 年, Lewis B. Sheiner 和 Stuart Beal 成功开发了首个群体药动学-药效学计算机软件——NONMEM (nonlinear mixed effects modeling)。该软件的诞生代表了该技术从理论真正走向了实践应用。同时,该软件通过不断地改进和升级,至今已成为群体药动学-药效学数据分析的“金标准”软件,也是应用最为广泛的定量药理建模和模拟软件。

1997 年, Lewis B. Sheiner 又提出了新药研发中的“学习和确认”(learn and confirm)循环,为群体药动学-药效学理论成功应用于新药研发的各个阶段铺平了道路。同年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)颁布了《群体药动学制药工业指南》的草案。经过两年的多方意见征询和反复修订,1999 年美国 FDA 颁布了该指南的正式稿。该指南的颁布标志了该理论走向了成熟,并被业界广泛认可,成为新药研发的重要方法之一。之后,欧洲、日本、澳大利亚等国家或地区的药政审评部门和各国制药企业也纷纷认可,并采纳了该技术,将其广泛应用于新药研发的各个阶段。

在我国,1986 年中国科学院上海药物研究所的曾衍霖研究员撰文,首次引入了群体药动学的概念;1987 年,孙瑞元教授编著出版了国内第一本该学科专著——《数学药理学》;同期,成立了中国的学术组织——中国药理学会数学药理专业委员会(2014 年更名为中国药理学会定量药理专业委员会)。20 世纪 90 年代,南京军区总医院陈刚教授团队在国内率先开展了系列群体药动学研究和临床实践工作。2014 年以来,我国药品审评中

心在多项技术指导原则中纳入了群体药动学研究方法。随着我国新药研发的发展和进步、临床个体化精准用药的需求及国家大健康战略的实施和推进,群体药动学-药效学理论必将发挥越来越重要的作用。

二、定义

1999年,FDA发布的《群体药动学制药工业指南》对群体药动学作出如下定义:“群体药动学是在目标人群中,鉴别影响药动学的生理和病理等因素。这些因素带来的影响具有临床意义,须据此进行剂量调整。”经典的药动学-药效学分析需要对每个受试者采集多个样本,才能获取和计算所需的药动学和药效学参数,而群体分析方法可充分利用临床的稀疏采样数据进行分析。对每个研究对象仅须采样一个到数个样本,即可估算个体的特征参数,有利于在实际患者人群(尤其特殊人群)中开展研究,如老年人、新生儿、孕产妇和危重症患者等。

群体药动学考察药物在体内的吸收、处置等过程,而群体药效学分析体内的药物浓度与疗效的关系。群体药动学-药效学是定量药理学的基石,定量描述了药物、机体和疾病之间的关系,可作为新药研发、临床制定和优化给药方案的强有力工具。

第二节 研究内容和应用

一、研究内容

群体药动学-药效学理论是建立在经典药动学-药效学理论基础之上,将其与统计学模型相结合,考察目标群体中药动学和药效学的群体特征。“群体”指根据研究目的所确定的研究对象的集合。“群体特征”包括群体平均值或典型值(typical value),也包括由于不同个体在生理、病理、遗传等方面的差异所导致的变异。群体分析方法可定量解析群体中变异的大小及影响因素的作用。

群体药动学-药效学研究可充分利用药物研发中各个阶段的试验信息,将多个不同试验设计的临床研究数据进行汇总分析,更为准确地描述药动学-药效学特征,并据此进行剂量选择和临床试验模拟,比较和优化给药方案。此外,通过群体分析还可研究药物和药物之间、药物和食物之间的相互作用,分析发生相互作用的机制;明确药动学和药效学变异性的来源,据此优化给药方案等。将群体药动学-药效学分析与疾病进展模型、临床试验设计等其他定量药理学技术相结合,进行知识管理和整合,应用于新药研发决策的制定是近年来的研究领域之一。

此外,将群体药动学-药效学与贝叶斯法相结合,可进行用药方案的选择、制定和调整,还可对长期用药患者的血药浓度监测数据进行依从性评估等。开发更高效的算法和计算工具、紧密连接临床药物治疗实践,也是目前的重要研究内容之一。