

群体药代动力学研究技术指导原则

1999 年 2 月 美国 FDA 发布

2009 年 6 月 药审中心组织翻译

比利时优时比制药有限公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目 录

| | |
|--------------------------|----|
| I. 前言 | 1 |
| II. 背景 | 1 |
| III. 群体 PK 分析 | 3 |
| A. 两阶段法 | 4 |
| B. 非线性混合效应模型法 | 4 |
| IV. 什么时候使用群体 PK 方法 | 5 |
| V. 研究设计与实施 | 6 |
| A. 采样设计 | 6 |
| B. 多次采集个体标本的重要性 | 8 |
| C. 模拟试验 | 9 |
| D. 研究方案 | 9 |
| E. 研究的实施 | 11 |
| VI. 测定 | 11 |
| VII. 数据处理 | 12 |
| A. 数据汇编 | 12 |
| B. 缺失数据的处理 | 12 |
| C. 极端值 | 13 |
| D. 数据类型 | 13 |
| E. 数据完整性和计算机软件 | 14 |
| VIII. 数据分析 | 14 |
| A. 探索性数据分析 | 14 |
| B. 群体 PK 模型开发 | 15 |
| C. 模型验证 | 15 |
| IX. 群体 PK 研究报告 | 18 |
| A. 摘要 | 19 |
| B. 前言 | 19 |
| C. 目的、假说和假设 | 19 |
| D. 材料与方法 | 19 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| E. 结果 | 20 |
| F. 讨论 | 20 |
| G. 结果的应用 | 20 |
| H. 附录 | 21 |
| I. 电子文档 | 21 |
| X. 产品说明书 | 21 |
| XI. 群体 PK 研究和分析在药品开发和申报中的应用 | 21 |
| 参考文献 | 24 |
| 词汇表 | 29 |

群体药代动力学研究技术指导原则

I. 前言

本指南是对药品开发过程中群体药代动力学的应用制定建议，目的是帮助确定在人群亚组中药品安全性和疗效的差异。它概述了应当用群体药代动力学解决的科学问题和管理问题。本指南讨论了什么时候要进行群体药代动力学研究和/或分析；讨论了如何设计和实施群体药代动力学研究；讨论了如何处理和分析群体药代动力学数据；讨论了可以使用什么样的模型验证方法；讨论了针对计划申报给 FDA 的群体药代动力学报告，怎样提供恰当的文件。虽然本行业指南中的内容是针对群体药代动力学，但是其中讨论的原则也同样适用于群体药效学研究和群体毒代动力学研究²。

由于对药品在人群亚组中的安全性和疗效的分析是药品开发和管理中一个发展迅速的领域，所以，在整个药品开发过程中，鼓励主办者和 FDA 审评人员经常沟通。

制药行业科学家和 FDA 长期以来一直对群体药代动力学/药效学在人群亚组中药品安全性和疗效分析方面的应用感兴趣[1]。在 FDA 的其他指南文件（包括“进行药品临床评价时一般要考虑的问题”（General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs）（FDA 77-3040））中和在国际协调会议（ICH）指南（包括“E4 支持药品注册的剂量-效应资料”（E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration）和“E7 支持特殊人群的研究：老年医学”（E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics））中，对这个主题制定了参考标准³。这些指南文件支持使用特殊的数据收集方法和分析方法，例如群体药代动力学方法（群体 PK 方法），作为药品开发中药代动力学评价的一部分。

II. 背景

群体药代动力学是关于个体之间药物浓度变异来源和相关性的研究，这些个

² 正在为药代动力学模型和药效学模型单独编写指南。

³ 正在针对儿科药代动力学研究中一般要考虑的问题编写行业指南。

体是指按临幊上相关剂量接受所关注药物的目标患者人群[2]。患者的某些人口统计学特征、病理生理特征以及治疗方面的特征，比如体重、排泄和代谢功能、以及接受其他治疗，能够有规律地改变剂量-浓度关系。例如，在给药剂量相同的情况下，主要由肾脏排除的药物在肾功能衰竭患者的稳态浓度通常高于在肾功能正常患者中的稳态浓度。群体药代动力学的目的就是找出那些使剂量-浓度关系发生变化的、可测定的病理生理因素，确定剂量-浓度关系变化的程度，从而在这些变化与临幊上有意义的治疗指数改变相关的情况下，能够恰当地调整剂量。

在药品开发中使用群体 PK 方法对获得完整的药代动力学资料提供了可能，不但能从来自研究受试者的相对稀疏的数据获取资料，而且还能从相对密集的数据或从稀疏数据和密集数据的组合获取资料。群体 PK 方法能够分析来自各种不均衡设计的数据，也能分析因为不能按常用的药代动力学分析方式分析而通常被排除的研究数据，比如从儿科患者和老年患者获取的浓度数据，或在评价剂量或浓度与疗效或安全性之间的关系时所获取的数据。

传统药代动力学研究的受试者通常是健康的志愿者或特别挑选的患者，一个组的平均情况（即平均血浆浓度-时间曲线）一直是关注的主要焦点。许多研究将个体之间药代动力学的变异作为一个需要降到最低的因素进行观察，通常是通过复杂的研究设计和对照方案，或通过有严格限制的入选标准/排除标准，将其降到最低。事实上，临床应用期间可能会出现变异的信息至关重要，但却被上述试验的限制所掩盖。另外，传统药代动力学研究关注单个变量（例如肾功能）的作法，还使其难以研究变量之间的交互作用。

与传统的药代动力学评价相反，群体 PK 方法有以下部分或全部特征[3]：

- 在患者中收集相关的药代动力学资料，这些患者是指那些要用该药治疗的目标人群的代表。
- 在药品开发和评价期间，找出并测定变异。
- 通过确定可影响药物药代动力学行为的人口统计学因素、病理生理因素、环境因素或与合并用药相关的因素，解释变异。
- 定量估计患者人群中无法解释的变异的大小。

无法解释的（任何）变异的大小非常重要，因为随着无法解释的变异增大，药品的疗效与安全性可能会降低。除个体之间的变异以外，稳态药物浓度的长期

平均值在个体之间的典型变化程度也至关重要。浓度可能会因为无法解释的每日或每周的动态变化，和/或因为测量浓度时出现的错误而不同。对治疗药物监测而言，估计这种变异（受试者自身的残留变异、各次之间的变异）非常重要。对不一定需要治疗药物监测的合理疗法而言，了解浓度、效应及生理之间的关系是设计给药方案的基础。

要对某个人群、亚组或个体患者制定最佳给药方案，就要解决以上所讨论的变异问题。对制定最佳给药方案重要性的认识，已使群体 PK 方法在新药开发和管理过程中的应用迅猛增加。最近一项对 206 份由 FDA 临床药理和生物制剂办公室在 1995 和 1996 财政年度审评的新药申请和补充材料的调查显示，几乎有 1/4（即 47 份）的申报材料包括群体 PK 报告和/或群体药效学报告。由于较早地将群体 PK 研究和临床研究综合在一起，所以群体 PK 方法为药品说明书提供了有价值的安全性资料、疗效资料和剂量优化资料，在 47 份申报材料中，有 83% 做到了这一点。在 47 份申请的其他 17% 的申请中，群体 PK 方法提供了与以往药代动力学发现一致的结果，虽然没有导致修改产品说明书[4]。群体药代动力学有助于药品的开发过程，应当根据情况考虑进行群体药代动力学研究。

III. 群体 PK 分析

更为正式的群体药代动力学定义的框架可见于群体分析的群体模型。群体模型规定至少有 2 层水平。在第一层水平，个体中的药代动力学观测结果（比如生物液中各种药物形式的浓度）被视为来自个体概率模型，其平均值可通过药代动力学模型（如双指数模型）得出，可使用个体特异性参数量化，这些个体特异性参数可能根据随时间变化的协变量值的变化而变化。对个体药代动力学观测结果的变异（受试者自身变异），也可使用其他个体特异性药代动力学参数制作模型。群体模型要使用一些推理方法，其核心是给出发生变异的部分参数或全部参数的估计值，以及给出平均参数的估计值。在第二层水平，个体参数被视为随机变量，这些变量的概率分布（通常是均数和方差，即个体间变异）被制作成个体特异性协变量的函数模型。这些模型、它们的参数值、以及用来阐述群体药代动力学模型及其参数值的研究设计和数据分析方法的应用，即是群体药代动力学的含义。

获得固定效应（均数）估计值和变异估计值的常用方法有 2 种：两阶段法（two-stage approach）和非线性混合效应模型法（nonlinear mixed-effects modeling approach）。两阶段法包括每个受试者的多个测定指标（数据丰富的情

况), 对此将在下文中简要描述。非线性混合效应模型法, 可用于全部受试者或部分受试者的大量指标都不能测定的情况下 (数据匮乏的情况), 将是本指南关注的核心[4]。 两阶段法也可以用其他方法, 但不做讨论, 比如单纯平均数据法 (*naive averaged-data approach*), 这种方法给出平均群体药代动力学参数的估计值, 但无变异估计值。

A. 两阶段法

药代动力学数据分析的传统方法是两阶段法。这种方法的第一个阶段包括使用个体密集的浓度-时间数据 (数据丰富的情况), 通过非线性回归, 估计药代动力学参数。第一个阶段得到的个体参数的估计值作为输入数据, 用于第二阶段对样品的描述性摘要统计计算, 通常计算的统计量是平均参数的估计值、方差以及个体参数估计值的协方差。在第二个阶段可以包括采用经典的统计方法 (线性逐步回归、协方差分析、聚类分析) 进行的参数与协变量之间的依赖性分析。在适用的情况下, 两阶段法能够对群体特征产生足够的估计。参数的平均估计值通常没有偏倚, 但是在所有的现实情况中, 都有可能对随机效应 (方差和协方差) 估计过高[5-8]。为了改进两阶段法, 已提出了求精法 (例如全面两阶段法(*global two-stage approach*)), 根据数据的性质和大小, 校正随机效应协方差的偏倚, 对个体数据进行微分加权 (*differential weighting*) [8-10]。

由于两阶段法用于新药开发和评价过程的时间已经超过 20 年, 并且在其他地方已有描述, 所以本文件中将不对其进行全面的讨论。

B. 非线性混合效应模型法

如果能够正确实施, 那么患者中的群体 PK 研究结合合适的数学分析/统计分析, 比如使用非线性混合效应模型, 即是一种有效的、在某些情况下是首选的大量研究的替代方法。在数据匮乏的情况下, 不适合使用传统的两阶段法, 因为对个体参数的估计是推理得出的, 在这种情况下难以实现, 所以应当使用单阶段法 (*single-stage approach*), 如非线性混合效应模型法。

在进行药品评价的背景下, 非线性混合效应模型法产生于下述认识: 如果要在患者中研究药代动力学和药效学, 那么实际要考虑的问题就会要求应当在设计不太严格、限制较少的情况下收集数据。这种方法以群体研究样本、而

不是以个体为分析单位，来估计参数的分布情况，以及它们与群体以内的协变量的关系。除来自以严格的、扩大抽样设计为特点的传统药代动力学研究的传统药代动力学数据（数据密集的情况）以外，这种方法还使用个体的药代动力学观察性（实验）数据，这些数据可能是稀疏的、不平衡的、不连续的数据；或者使用这些个体的药代动力学观察性（实验）数据来替代上述传统药代动力学数据。按照非线性混合效应模型所作分析[11]能够对群体特征做出估计，这些特征说明了药代动力学（和/或药效学）参数群体分布的特征[12]。

在混合效应模型背景中，群体特征的收集内容包括群体平均值（来自固定效应参数）及其在群体内的变异（一般情况下方差-协方差值，来自随机效应参数）。因此，用来进行药代动力学数据群体分析的非线性混合效应模型法，包括对来自整组个体浓度结果的群体参数的直接估计。这维持并说明了每个受试者的特性，即使是在数据稀疏的情况下。对混合效应模型法，将作为群体PK方法进行更详细的讨论，见下文。

IV. 什么时候使用群体PK方法

在药品开发过程中，使用群体PK方法有助于增加对药品摄入方式、患者特征和药物体内过程之间的定量关系的认识[12]。当希望发现影响药物特性的因素或希望解释在目标人群中的变异时，这种方法会有所帮助。非线性混合效应模型法尤其有助于某些适应性研究设计（adaptive study designs），比如剂量-范围研究（例如被称为逐渐加量的研究，或效应对照设计）。

受试者之间的动态变异说明在目标人群的某些亚组中可能需要调整给药方案这个事先预测是合理的情况下，最有可能增大群体模型的价值。可能的情况包括(1)药品目标人群非常不均一，和(2)靶浓度窗(target concentration window)被认为相对较窄。

在临床药品开发的1期和2b晚期，群体PK方法可用来估计效应面模型(response surface model)的群体参数，此时，要针对药品将如何用于随后的药品开发阶段这个主题收集资料[12]。群体PK方法通过提出能提供更多信息的实验设计和分析，能够提高药品开发的效率和特异性。在1期和大部分2b期（可能），患者被大量抽样，也许不需要用复杂的数据分析方法。两阶段法可以用来分析数据，标准的回归方法可以用来制作参数对协变量依赖性模型。或者，也可

以将来自 1 期和 2b 期个体研究的数据汇总起来，使用非线性混合效应模型法进行分析。

群体 PK 方法还可用于药品开发的 2a 早期和 3 期，以获取有关药品安全性(疗效)的资料，以及收集有关药品在特殊人群中的药代动力学的资料，比如在老年人中的资料[12-14]。这种方法也可用于上市后监测(4 期)研究。在临床药品开发的 3 期和 4 期开展的研究使其能够采用完整的群体药代动力学采样研究设计(在不同的时间点从几个受试者采集几次血样)(见 V 部分)。在新药评价期间、制定管理决策期间以及编写药品说明书期间，这种采样设计能够提供重要的资料。

V. 研究的设计与实施

群体 PK 方法可用来探讨生理情况和病理生理情况对结构完善模型参数的影响。在着手进行群体 PK 研究以前，对模型的定性部分应当有充分的认识。提出群体 PK 研究时，应当早已了解了某些初步的药代动力学资料和药物在人体内的主要排除途径。预试验应该建立基础的药物药代动力学模型，因为在群体 PK 研究期间收集的稀疏数据也许不能提供足够的资料来区分药代动力学模型。另外，在进行群体 PK 研究之前，应当有灵敏的、特异的方法(见 IX 部分)，能够测定母体药和所有具有临床意义的代谢产物。如果能够正确实施，那么群体 PK 研究结合合适的数学分析/统计分析，就能够成为一种有效的、大量研究的替代方法。

由于要确定研究设计，所以从一开始就应当明确群体 PK 研究的目的。设计群体 PK 研究时，要考虑到实际的设计局限性，比如采样次数，每个受试者的标本数量，以及受试者例数。从预试验获取变异的初步资料使得通过模拟试验(见下文 C 部分)预测某些决定性的研究设计和确认能够提供丰富资料的研究设计成为可能。当受试者例数和/或每个受试者的标本数量方面存在极大的局限性时(比如在儿科患者或老年人中)，优化采样设计就变得格外重要[15]。鼓励对群体 PK 研究采用能够提供丰富资料的设计[15-20]。这样的设计应当包括足够的重要亚组患者，以保证能够正确地进行精确的参数估计，保证能够检测出所有亚组差异。

A. 采样设计

在进行群体药代动力学时，有 3 种主要方法(信息量越来越多)能够获取药代动力学变异资料：(1) 单个谷浓度采样设计(single-trough sampling design)、(2) 多个谷浓度采样设计(multiple-trough sampling design)、以及(3) 完整的

群体 PK 采样设计 (full population PK sampling design)。

1. 单个谷浓度采样设计

单个谷浓度采样设计中，只在药物谷浓度时或接近药物谷浓度时、在下次给药前不久从每个患者采集单个血样[21]，计算患者标本中血浆浓度或血清浓度的频率分布。假设(1)样本大、(2)测定误差和抽样误差小、以及(3)给药方案和采样时间对所有患者而言都是相同的，那么谷浓度筛查的柱状图就能给出相当精确的目标人群谷浓度变异图。如果不能满足这3个条件，那么柱状图就不能精确地反映出药代动力学变异，因为数据会包括其他来源的随机波动，这些波动对所观测到的离散情况有显著贡献[22]。当与治疗转归和副作用的发生有关时，这些柱状图能够提供有关某个特定药物最佳浓度范围的信息。

可以使用简单的统计方法、比如多元线性回归，来探讨患者特征与谷浓度之间的关系。虽然简单，谷浓度（药代动力学）筛查能够提供表观清除率的资料，但不能提供其他所关注参数（比如表观分布容积、半衰期）的资料。变异的组成（个体之间的变异和残留变异）不能被区分开来。这种方法能够定性地确定药代动力学上相关的协变量及其在亚组人群中的差异。

当进行单个谷浓度采样时，要谨记使患者和医生遵守采样方案是有困难的。虽然测定谷浓度之前至少最后2剂给药遵守了方案就已满足了这类研究的要求，但是药物的给药应当达到稳态。由于可能存在依从性和采样次数的不确定性，所以这种方法只能适当地用于按间隔不到或等于一个消除半减期给药的药物，除非能够保证给药的时间安排和剂量水平，像在住院患者研究中那样[23]。这种研究需要有大量的受试者，因为数据会被干扰。

采用单个谷浓度采样设计时，不建议测定峰浓度指标，除非药物是通过静脉给药或是某种持续释放剂型。达到最大浓度的时间取决于所有药物处置过程的速度，在受试者之间可能不同。因此，对峰浓度的简单估计易于有较大的不确定性。对于药效与稳态平均浓度或浓度曲线下面积有关的药物而言，采集峰浓度标本也可得到与药物动力学过程基本无关的变异的资料。

由于是常用设计，所以在本指南中讨论了单个谷浓度采样设计。但是，考虑到这种设计的局限性，所以，除了绝对必要的情况外，不鼓励使用这种设计。当进行单个谷浓度采样时，要谨记上述局限性。

2. 多个谷浓度采样设计

在多个谷浓度采样设计中，在接近稳态谷浓度时，从大部分患者或所有患者采集 2 个或更多个血样。除了与患者特征有关的血浓度以外，现在还可以将个体间变异和残留变异区分开来。由于这种设计要更为详细地研究患者，所以需要的受试者较少，能够更为精确地估计谷浓度与患者特征之间的关系。估计个体之间清除率的变异时，应当采用非线性混合效应模型。要使用药代动力学模型进行参数估计时，应当进行灵敏度分析[24]，通过固定某个参数，比如吸收速率常数，来估计其他参数，确定对其余参数估计值产生最小影响时的固定参数值。此时许多单个谷浓度筛查设计的缺点也同样存在。虽然对受试者之间的变异和残留变异的估计可能有偏倚，也可能没有偏倚，但它们并不精确，除非研究的患者例数较多。

3. 完整的群体 PK 采样设计

完整的群体 PK 采样设计有时被称为实验性群体药代动力学设计 (experimental population pharmacokinetic design) 或完整的药代动力学筛查 (full pharmacokinetic screen)。采用这种设计时，应当于给药后在多个时间点 (一般为 1–6 个时间点) 采集血样[7]。这样做的目的是在切实可行的情况下，获取每个患者在不同时间点的多个药物浓度，描述群体 PK 特征。采用这种方法，可以通过使用非线性混合效应模型法，在研究人群中估计药物的药代动力学参数，解释变异。完整的群体 PK 采样设计的目的应当是探讨某个药物的药代动力学与目标人群 (及其亚组) 的人口统计学特征和病理生理特征之间的关系，目标人群指的是该药正被开发的使用人群。

B. 多次采集个体标本的重要性

在一个给定的情况下 (即个体内变异) 下，个体特异性药代动力学模型的单次个体药代动力学观测结果的变异在概念上可分解为 2 个组成部分：(1) 由药代动力学模型在各次之间的变异造成的药代动力学观测结果的变异 (各次之间的变异)，和(2) 适用于该次的个体药代动力学模型的药代动力学观测结果的变异 (干扰；药代动力学模型错误)。虽然各次之间的变异有些能够用个体随时间变化协变量在各次之间的差异来解释，但是那些无法解释的变异连同干扰一起却反映了在预测时不能降低的不确定性，因此会影响药物浓度。例如，治疗指数窄、各次之间的变异大的药物，会非常难以控制。如果某项群体 PK 研究仅仅包括来自只做了一次研究的个体的药代动力学观测结果，

那么从个体间变异看来，各次之间的变异显然是错误的，而从个体内变异看来，则不是错误的。这样可能导致对使用反馈机制（比如治疗药物监测或根据观察到的药物效应简单地调整剂量）将个体的治疗控制在治疗范围以内的能力产生不恰当的乐观情绪。它还可能使探讨能够解释（夸张的不合逻辑的）个体之间变异的个体之间的协变量的工作没有结果。通过保证在群体 PK 研究中至少有一个中等规模的受试者子集提供不止一次的数据以避免上述情况是非常重要的。多次采样有助于分开估计个体内变异的组成部分 [25, 26]。

C. 模拟

模拟是一个有用的工具，能够为提出的研究设计和分析的优点提供令人信服的客观证据 [27]。模拟一项计划好的研究能够为评价和理解不同研究设计的结果提供可能有用的工具。研究设计的缺点会造成收集到信息不丰富的数据。模拟试验能够揭示输入变量和假设对计划好的群体 PK 研究结果的影响。模拟试验使研究设计人员能够评价所选的设计要素和制定的假设的结果。因此，模拟试验使药物计量学工作人员能够更好地预测群体 PK 研究的结果，能够选出最符合研究目的的研究设计 [16-19, 24, 28]。模拟试验方案应当能够进行反复的模拟试验，能够对数据集进行恰当的分析，从而控制抽样变异对参数估计的影响。也可以模拟其他可选的研究设计，以确定提供信息最丰富的设计。

D. 研究方案

可能会被考虑的方案有 2 种——追加方案 (add-on protocol) 和独立方案 (stand-alone protocol)，具体取决于要进行群体 PK 研究的背景情况。在任何一种方案中，方案都应当包括对群体分析目的的明确说明，应当包括所提出的采样设计和数据收集方法的详细内容。应当预先确定要研究的具体的药代动力学参数。如果群体 PK 研究是追加于一项临床试验（追加研究），就象在大多数情况下能够想象的那样，那么 PK 方案就应当仔细与已有的临床方案交叉起来，以保证不会影响临床研究原来的目的。研究者要知道在临床试验中包括一项群体 PK 研究的价值 [29]。如果群体 PK 研究是独立进行的，那么就应当制定一个全面的方案。下文简要地讨论了按追加方案进行的群体 PK 研究和按独立方案进行的群体 PK 研究。在一项群体 PK 研究计划评价来自现有数据的数据和/或来自不止一项研究的数据时，还应当将群体 PK 研究方案写成文字。

1. 按追加方案进行的群体 PK 研究 (Population PK Study as Add-On Protocol)

如果群体 PK 研究是追加于原来的一项临床研究，那么就应当明确说明该群体 PK 研究的目的。这些目的不能影响原来临床研究的目的。应当明确说明对受试者的采样标准和数据分析方法（在该群体 PK 研究方案中进行描述）。应当详细说明进行群体分析要用的数据，包括要用的患者和亚组及要测定的协变量。应当详细说明采样设计，详细说明所有的亚群分层[30]。在多中心试验中，从一些中心获取大量数据、从其他中心获取稀疏数据也许有用[3]。进行信息丰富的数据分析、避免模型误设时，可以采用这种数据收集方法，并且应当在方案中详细说明。实时数据汇总（Real-time data assembly）（见 VII. A. 部分）使得能够在临床试验结束以前进行群体 PK 数据分析，使得在新药申请（NDA）卷宗中包括这些结果成为可能。

可能的情况下，应当为研究者设计友好用户病例报告表，以满足药代动力学评价的需要。

2. 独立研究方案

当一项群体 PK 研究是独立研究时，研究方案应当详细描述切实可行的药代动力学评价内容。应当明确说明群体 PK 研究的主要目的和次要目的。次要目的应当是在确定主要目的以后，那些使数据分析能够探讨意料之外的问题的目的。在方案中应当讲清楚采样设计、数据收集、数据核对方法以及处理缺失数据和异常数据的方法。应当详细说明进行群体分析要用的数据，包括要用的患者和亚组及要测定的协变量。应当详细说明采样设计，详细说明所有的亚群分层[30]。如果要说明药物-药物相互作用的特征，那么在方案中就应当预先说明是否要明确（1）有无特殊合并用药的影响，（2）合并用药每日总剂量，（3）可能会发生相互作用的药物的血浆浓度。如果要评价食物的影响，那么在方案中就应当详细说明采样时间与食物摄取的关系，以及食物的成分。此外还应当详细说明分析数据（适当时进行校正）的方法（见 VIII 部分）。

群体 PK 数据分析，作为一种模型试用，尚不能计划的十分详尽。但是，如上所述，方案应当包括研究目的；患者入选标准和排除标准，以及可进行药代动力学评价的标准；采样设计；数据处理和核对方法；最初对模型的假设；可能要研究的协变量清单和选择这些协变量的理论基础；以及预见是否要进行灵敏度分析和校正方法。另外，还应当描述所提出的建立模型的方法，协变量的入选标准和排除标准。

随时间变化的协变量有特殊的问题。如果有这样的协变量，就应当在研究过程中进行几次测定；并且如果发现这些资料不完整，那么还应当使用基于模型的技术，在现有数据之间进行估算（见 VII 部分）。这些说明同样也适用于不随时间变化的协变量。方案应当包括几个灵敏度高的、处理缺失数据方法的实例，这些缺失数据在数据集方面有问题，尤其是对那些预计结果会经常缺失的协变量而言。在长期研究中，应当确认并解决各次之间的变异问题[25]。

E. 研究的实施

群体 PK 研究应当按照现行临床试验管理规范（GCP）和药品非临床研究质量管理规范（GLP）标准进行。采用各种合理的方法保证与给药史相关的给药方案和采样时间的资料准确无误至关重要。采样策略和对标本的记录应当是临床试验管理规范的一部分，标本处理应当是药品非临床研究质量管理规范的一部分。相对于给药情况，采样时间记录错误会造成参数估计有偏倚、不准确，具体取决于错误的性质和程度[19]。

应努力保证研究受试者和临床研究者遵守研究方案。要提高依从性，方案就不能过于复杂，血样采集次数对临床工作人员和患者都要方便。应当仔细地向患者和研究者解释采集血样的必要性。提供给研究者的指导说明应当清晰、简练。在研究进行中，主办人应通过充分监测对这些措施予以支持。在分析之前，应当有足够的资源进行最理想的标本制备、在研究者单位的保存、以及生物标本的转运和保存工作。

不按照方案使用药物是产生混杂的一个原因，可能造成对研究结果的解释不正确[31]。应当特别小心地使用尽可能客观的方法重建给药史。参与研究的所有部门之间的交流对群体研究的成功实施必不可少，尤其是在该研究是一项大规模临床试验一部分的情况下。

VI. 测定

对药代动力学数据能否进行正确评价取决于所获得的分析数据的准确性。分析数据的准确性取决于验证测定方法所用的标准和样品的质量。不管怎样强调使用经过验证的方法来分析药代动力学数据的重要性都不为过。因此，在分析样品之前，要仔细检查药物和/或代谢产物的稳定性、测定方法的灵敏度、选择性、回收率、线性、精确性和准确性。应当考虑到要在测定变异最小的情况下，进行群体 PK 测定。要保证样品的质量，就要在正确标记和处理生物标本的重要性方

面，教育临床研究者及其工作人员。

VII. 数据处理

A. 数据汇编

实时数据汇总，可以避免将群体 PK 数据一直存储到临床试验结束再进行汇总时所出现的问题。实时数据汇总允许就研究基地对研究方案的依从性进行持续评价，可以创造机会纠正违反研究方法和策略的情况[32]。对药代动力学数据的评价能够为安全性数据监测委员会提供机会，了解药物暴露安全性评价情况和药物-药物相互作用情况。实时数据汇总可以创造机会，以便及时地编辑浓度-时间数据、药物给药史和协变量数据，以实现临床试验的药代动力学目的[33]，推进建立模型的过程。它还使分析切实可行，为最终分析制订软件协议，从而在数据分析方面节省了大量的时间。如果要将实时数据分析用于一项追加的群体 PK 研究，那么就应当有足够的策略和方法保证研究维持盲态[29]。

数据编辑是指用一套方法来找出和纠正数据中的错误。这些方法应当在研究开始以前就设计出来，应当在研究方案中事先说明。在研究方案中应当记录判断数据可用或不可用的标准（比如缺少采集血样的时间、没有相关浓度信息的给药资料、缺少给药资料的浓度信息）。

B. 缺失数据的处理

在为群体分析汇编数据后，就要解决所有缺失的协变量数据这个问题。只要真正地尽力去收集缺失数据，并且对没有获取数据的原因有足够的记录，缺失数据就不会机械性地使结果作废。但是，缺失数据是造成偏倚的一个可能的原因。因此，在数据的收集和管理方面，应当尽最大努力满足方案的要求，从而减少缺失数据的数量。许多受试者可能有丰富的协变量数据，有些受试者可能只缺失少量的协变量。在某些情况下，排除缺失任何协变量数据的所有受试者会大大地减少样本量。但是，在某些情况下，对一些受试者估算缺失的协变量值、而不是将那些受试者从数据集中删除，也许会更好，对此要极其慎重。在预测因素相关的情况下，有些简单的估算方法包括使用中位数、均数或缺失值的众数，也许会造成偏倚、无效[34]。更好的方法是使用最大似然法从所有其他预测因素中预测各个预测因素。

要考虑的另一种方法是多重估算法，采用这种方法时，要分析数个估算的数

据集, 从精确估计中消除乐观的偏倚, 这些偏倚是由估算数据并将它们视为实测数据造成的[35]。但是, 没有很好地研究过在这种情况下估算方法的性能, 对它们的应用也没有丰富的经验。此外, 对缺失协变量的估算为模型添加了另一层假设。应当描述估算步骤, 并要详细说明这样的估算如何进行的, 要详细说明设定的基础假设。应当检验分析结果对估算缺失数据方法的灵敏度, 尤其是在缺失值的数量相当大的情况下。

在长时间进行的纵向群体 PK 研究中, 缺失浓度数据有时会成为一个问题。如果缺失数据有规律, 那么就应当采用合适的统计方法解决这个问题。在群体 PK 分析报告中应当描述这些方法。但是, 如果浓度数据是随机缺失的, 那么对造成这些数据缺失的过程可以不予考虑, 可以在不考虑这些缺失数据的情况下分析所观测到的数据[36, 37]。

C. 极端值

极端值的统计学定义在某种程度上是武断的。判断某个数据点是极端值的原因在统计学上应该是令人信服的, 如果可能, 应当在方案中事先说明。对致使数据无法使用的任何生理事件或研究相关事件, 都应当在研究报告中予以解释。要将异常个体(受试者之间的变异)和异常的数据点(受试者自身变异)区分开来。由于群体分析的性质属于探索性分析, 所以, 研究方案也许不能具体说明处理极端值的方法。在这种情况下, 可以根据简化数据集(即不包括极端值的数据集)建立模型、使用最终的群体模型重新分析完整数据集(包括极端值)、并讨论结果的差异。当使用最小二乘方估算方法或正态理论估算方法(normal-theory type estimation methods)时, 包括极端值不是一个好的工作惯例, 因为这种极端值不可避免地会对估算产生不成比例的影响。另外, 众所周知的是, 对大多数生物学现象而言, 极端值的出现频率远大于正态分布所提示的出现频率(即生物学分布是重尾分布)。最近已提出了一些强有力的群体分析方法, 这些方法也许能够保留极端值, 无需对它们进行不恰当的加权[38-40]。在报告的附录单行本中应当详细说明极端值, 应当包括所有可获取的数据。

D. 数据类型

在 2 种极端类型数据之间的所有数据都可用于群体 PK 分析。极端数据是实验数据和观察性数据。实验数据来自以控制药物给药情况和以采集大量血样为特征的传统的药代动力学研究。观察性数据最常见的情况是被作为因其他目的而设

计并开展的研究的补充进行收集，这些数据的特征是控制条件极少，几乎没有设计限制（比如给药史有个体特异性；从每个受试者收集的药代动力学数据的量不同；与药物给药有关的血样采集的时间安排不同；以及每个患者的标本数量较少，一般是 1-6 个）。

E. 数据完整性和计算机软件

数据的管理工作应当以建立的标准操作规程为基础。数据分析结果的有效性取决于用来管理数据（数据的输入、存储、验证、校正和检索）和进行统计处理的方法和软件的质量与有效性。对用于数据管理的计算机软件应当进行检验，应当有这个检验程序的记录。对用于群体分析的软件应当有充分的支持和维护，这一点至关紧要。

VIII. 数据分析

群体模型可用于新药开发的数个阶段，包括新药开发探索阶段和验证阶段中的研究的计划、设计和分析。因此，方案中应当描述要试验的药代动力学模型。应当提供模型建立工作的详细内容，比如数据可视化、模型验证和数据列表（见 IX 部分）。

群体 PK 数据分析可以采用相互交叉的 3 个步骤进行：(1)探索性数据分析，(2)群体 PK 模型开发，以及(3)模型验证。在研究方案中应当明确说明数据分析计划（见 V 部分）。

A. 探索性数据分析

探索性数据分析可以采用图解方法和统计方法，找出并揭示群体数据集中的规律和特征。它还可以揭示意料之外的与常用模型的偏差。根据数据结构调整分析、通过连续分析步骤揭示规律，探索性分析的一个重要要素是在上述两个方面的灵活性。

大多数群体 PK 分析方法是以对数据的明确假设为基础的，分析的有效性取决于假设的有效性。探索性数据分析方法为验证假设提供了强有力的诊断工具；或者在不能满足假设的情况下，为提出校正措施提供了强有力的诊断工具[41]。在分析群体 PK 数据时，探索性数据分析应当和更为复杂的群体模型技术一起使用。在群体 PK 分析报告中，应当对所进行的所有探索性数据分析予以充分的描述。

B. 群体 PK 模型开发

1. 目的、假说和假设

应当明确说明分析的目的。应当明确说明所探讨的假说。建议明确说明群体分析中所有固有的已知假设（比如模型假设，包括个体之间随机效应和残留误差的种类与分布）[42]。

2. 模型的建立

在群体分析报告中应当简明地描述开发群体模型要采取的步骤（即模型试验顺序）[41, 43, 44]，以能够重复分析。应当明确说明建立模型时处理混杂因素、协变量和多余参数方法的标准和理论基础。应当明确说明模型简化成最终群体模型的标准和理论基础。

3. 结果的可靠性

可通过仔细检查诊断图检验分析结果的可靠性，这些诊断图包括对实测浓度的预测图、根据数据叠加的预测浓度图、以及参数对协变量值的后验估计图。还可以对参数估计、标准误、病例删除诊断程序（case deletion diagnostics）和灵敏度分析进行检查。通过采用非参数法（比如刀切法(jackknife 法)[41]）或似然剖面图（profile likelihood plot）（对目标函数作图[45]），可以获得参数的可信区间（标准误）。统计模型的非线性特点和某个特定问题的条件不够会导致产生数值困难，造成估计算法条件最少的假象。由于最大似然法对异常的观测结果灵敏度高，所以可以检验模型的稳定性[46]。对群体 PK 研究结果或稳健性分析结果的质量进行评价至关重要。可以采用灵敏度分析来进行稳健性评价[45]；也鼓励使用病例删除诊断程序[41, 44]。如果有证据表明稳健，则说明结果是合理的，与分析人员无关。

C. 模型验证

模型验证的目的是检验模型在其性能方面和所提出的应用方面，是否能够很好地描述验证数据集。验证可以定义为，将使用学习数据集（learning data set）或索引数据集（index data set）开发的模型用于“没有用于模型建立和参数估计”的验证数据集时，对模型的预测性能进行的评价。

验证的具体结果取决于分析的目的。一个模型对某个目的来说也许是有效的，但对另一个目的来说也许是无效的。既没有正确的模型或错误的模型，也没

有正确的拟合方法或错误的拟合方法；因此，主观意识在模型选择、验证和结果解释方面起到了相当大的作用。目前对适合验证群体 PK 模型的统计方法尚未达成共识。验证方法的选择取决于分析目的，因为模型不但是未知的，而且还较为复杂（受限于不明协变量效应的多样性，并且是非线性的）。本指南关注的是验证的预测性能方面。不是所有的群体模型都需要验证。如果群体 PK 分析结果要编入药品说明书，那么就鼓励进行模型验证，模型验证方法就应当是方案的一个组成部分。如果开发群体 PK 模型的目的是解释变异而不考虑提出剂量调整建议，以及为产品说明书提供描述性资料，那么可以只检验模型的稳定性。

虽然验证方法仍需要评价，并且可能需要进一步的检验，但是有 2 种验证方法已被采用，讨论如下。在验证方法方面极力鼓励进行创新。

1. 验证种类

第一种验证是外部验证 (external validation)，指的是将开发的模型用于来自另一项研究的新数据集（验证数据集）。外部验证对开发的模型提供了最严格的方法。第二种验证是内部验证 (internal validation)，指的是采用拆分数据法和再抽样法 (datasplitting and resampling techniques)（交叉验证法和自助法 (bootstrapping)）。

在收集新数据用作验证数据集是不切实际的情况下，对建立一个验证数据集来检验模型的预测性能而言，拆分数据法是一个有用的内部验证方法。一般情况下，拆分数据法的缺点是模型的预测准确性取决于数据拆分得到的样本的大小 [47]。

要使拆分数据法的预测准确性达到最大，建议将整个样本用于模型的开发和评价 [47]。如果希望将索引数据集和验证数据集组合以推导出一个用于预测目的理想模型，那么拆分数据法也许不能验证最终的模型。但是，如果要采用拆分数据法，那么就应当将一个随机的数据子集 (2/3，即索引数据集) 用于模型的建立，将其余数据用于模型验证。如果索引数据集可以参与验证过程，那么就可以将索引数据集和验证数据集汇总起来，将最终的群体模型和合并数据拟合，确定最终的模型。

另一种内部验证法是再抽样法。有 2 种再抽样的方法：交叉验证法和自助法。交叉验证法即反复地使用拆分数据法，这也许是有益的，因为(1)其模型开发数据库可以远大于其他验证方法，这样在估计过程中丢弃的数据就较少，以及(2)

通过不依赖于单次样本拆分，降低了变异。由于对准确性的估计变异较大，所以在重复整个验证过程中，交叉验证法的效率较差[48]。

自助法，进行再抽样的另一种方法，与交叉验证法一样，有将整个数据集用于模型开发的优点。由于在儿童中样本的大小有限，在这个群体，伦理方面的问题和医学方面的问题妨碍了研究的入选，所以在没有检验数据集的情况下，对评价群体模型的性能而言，自助法尤为有用[46]。

2. 验证方法

对于不同种类和不同方法的模型验证的优缺点，包括那些在文献中和在递交给 FDA 的申请中所用的模型验证的种类和方法，已在上文中进行了讨论。由于验证完整概率模型的这门学科仍在不断发展，所以鼓励数据分析人员要在验证方面进行创新。递交给本主管部门的申报资料中不但应当包括对所用模型验证方法的详细描述，而且还应当包括选择该方法的理由。

在下文中，简要讨论了一些可能会用来评价群体模型预测性能的方法。

- 计算对浓度的预测误差

按实测浓度和模型预测浓度之间的差异计算对浓度的预测误差。平均预测误差被作为一个准确性指标，进行计算和使用，平均绝对误差（或均方根误差）被用作一个精确性指标。

这种方法最好是在对每例患者只采集了一份标本的情况下使用。在对每例患者采集的标本不止一份时，不适合使用这种方法，因为预测误差不止一个，按性能判断标准进行的估计不大可靠[49]。但是，通过考虑同一个个体可有几个、而不是只有一个实测结果这个事实，为克服上述限制，已经对这种方法进行了改进 [50]。

- 计算标准化预测误差

计算标准化预测误差[51]考虑了个体观测结果的变异和相互关系。计算平均标准化预测误差和方差，并进行检验（z 检验）来明确均数是否与 0 有显著差异，标准差是否接近 1。对标准化预测误差的标准差能够建立可信区间。当用于验证数据集时，这种方法也许过于保守，因为没有考虑参数估计中的不确定性。

- 残差对协变量作图 (Plotting Residuals Against Covariates)

残差对协变量作图是一种与浓度预测误差有关的方法；这种方法的不同之处在于，不计算统计量，也不进行统计检验。对通过固定最终模型获得的残差简单作图和对协变量预测出一组验证数据集，能够在协变量或亚组人群方面得出有关模型临床意义的资料[52]。

- 通过参数验证 (Validating Through Parameters)

参数验证法[50]避免了通过使用模型参数进行验证得出浓度预测误差时碰到的问题。根据加或不加协变量的验证数据集预测模型参数，计算预测的偏倚和精确性。

- 确定后验预测检验 (Determining Posterior Predictive Check)

后验预测检验是一种新方法，在确定模型能否准确无误地再现目前数据集和将来数据集的重要临床特征方面也许有用[53, 54]。但是这种方法尚未广泛使用。

如前文中所述，这些方法可用来检验群体模型的预测性能。在没有检验数据集的情况下，自助法也许是恰当的。使用这种方法，可以对通过反复拟合最终的群体模型使引导程序重复 (bootstrap replicates) 达合理的次数（比如至少重复引导程序 200 次）得到的平均参数值，和在不重复引导程序的情况下得到的最终群体模型参数估计值，进行比较[46]。另外，也可以用交叉验证法。另外，后验预测检验在确定目前数据集和将来数据集的重要临床特征能否准确无误地再现模型方面也许有用[53]。

模型的建立情况和结果的验证情况取决于所用数据的质量；模型验证和研究设计极其相关。线性药代动力学模型只对某个特定的剂量范围有效。因此，为确定模型最重要的方面，需要想象和考虑。由于对适合验证群体 PK 模型的统计方法尚未达成共识，所以通过回答下述问题来解决验证问题也许是最好的办法：模型的缺点对从模型产生的大量推论是否有显著影响？

IX. 群体 PK 研究报告

在将群体 PK 研究作为一项临床研究的追加研究进行时，要将所有研究结果汇总起来。在将多个群体 PK 研究汇总起来进行群体分析时，要编写群体 PK 分析报告。该报告要包括下述部分：(1)摘要，(2)前言，(3)目的、假说和假设，(4)材料与方法，(5)结果，(6)讨论，(7)结果的应用，(8)附录，以及(9)电子格式文档。对这几个部分简要讨论如下。

A. 摘要

摘要部分应当提供该群体 PK 研究的全面摘要。应当包括足够的资料说明该研究的背景，指出该群体 PK 研究的发现和结论。

B. 前言

前言部分要简述该研究的一般目的。应当包括足够的背景资料，将该群体 PK 研究置于该药品临床开发范围以内的恰当背景中，并指出该群体 PK 研究的所有具体特征。

C. 目的、假说和假设

在报告前言部分之后要明确说明研究和分析的目的[42]。除了主要目的，还要明确说明所有的次要目的。如果在方案被接受后对研究的目的进行了修改，那么就应当在群体 PK 报告中指出这些修改。在报告中应当明确说明作了什么假设，检验了什么假说（见 VIII 部分）。

D. 材料与方法

这一部分应当包括研究方案。在将来自多个研究的数据汇总起来进行分析的情况下，应当指出适用的研究方案。还应当包括研究设计、计划样本的大小以及患者选择内容，这部分内容要包括选择标准和具体研究中心的资料。应当记录有关药物的资料（药物、剂量、给药时间和依从性）。应当详细描述测定方法、数据收集方法和分析方法（见下文）。

1. 测定

这一部分应当包括对定量测定药物浓度所用方法的描述。还应当描述测定方法的性能（质量控制样品）、样品色谱图和标准曲线。应当描述测定方法的有效性。

2. 数据

报告应当包括因变量资料和所有的协变量资料，并解释是如何得到这些

资料的。报告应当包括对用来采集血浆标本的采样设计的描述，包括对协变量的描述，其中要包括它们的分布情况，并且在适当的情况下，要包括对其测定的准确性和精确性。应当递交一份电子版的数据集（见 I 部分）。在这一部分应当描述数据的质量控制方法和编辑方法。

3. 数据分析方法

这一部分应当包括对模型建立和模型简化的标准和方法的详细描述，其中要包括探索性数据分析的详细内容。在这一部分应当描述研究所用的数据分析方法的下列组成部分：(1)所选择的群体分析方法，(2)对模型组成部分的假设（比如参数化、随机效应分布），(3)支持这些假设的理论基础，以及(4)所选择的模型拟合方法。另外，这一部分还应当包括对极端值和缺失数据处理方法的描述（有这种情况的话），也应当包括进行分析的流程图（可能的情况下）和用于对每个有意义的模型建立/简化步骤的有代表性的控制/管理文件。

E. 结果

应当用易于理解的表格和图来汇编分析的主要结果。应当包括用于开发模型的诊断图和检验可靠性。要想有助于解释和申请，就应当对结果进行详细的描述。应当包括为最终群体模型和关键的中间步骤所获得的结果的全部输出数据。

F. 讨论

在报告中应当包括对模型建立方法和简化方法理论基础的全面叙述，对结果的解释，不遵守方案的情况，以及对支持性图表的讨论和说明。还应当讨论建立模型的结果（比如根据体重、肌酐清除率与药物清除率的关系以及对特殊人群的影响，提出给药方案）。

G. 结果的应用

应当讨论要如何使用这些分析结果（比如用来支持产品说明书、个体化给药剂量、安全性，或用来解释附加研究）。还应当讨论统计学意义和临床意义之间的关系。

另外，建议使用制图法来说明群体模型的应用（比如用于剂量调整），这种制图法常常是以模拟最终拟合模型的潜在效应为基础。

H. 附录

附录部分应当包括用于群体分析的有代表性数据集，应当包括最终模型的程序码和打印输出的结果，以及所有被认为重要的附加图（见 I 部分）。不管是对附加临床研究进行分析，还是对独立的群体 PK 研究进行分析，在附录中都应当包括其研究方案。

I. 电子文档

FDA 对 NDA 电子申报指南目前正处于最后定稿阶段，这份指南将包括有关如何以电子格式递交群体 PK 研究报告的内容⁵。另外，FDA 正针对用于群体 PK 数据和其他临床药理学数据的标准化数据文件格式积极开展工作，并且要将这些标准包括在电子化指南文件以后的版本中。同时，鼓励主办者用电子格式递交报告和包括 NDA 申报在内的数据文件。在电子化 NDA 指南文件包括上述详细内容以前，主办者应当联系临床药理学/生物制药学审评人员或小组领导，来获得指导。

X. 产品说明书

在群体模型参数估计值要包括在产品说明书中的情况下，应当包括用于分析的受试者总数和对这些参数估计的精确性。在群体 PK 分析的结果为产品说明书提供描述性资料的情况下，应当说明这些资料来自群体分析。如果群体分析被用来描述亚群的特征，那么来自这些分析的资料就应当包括用于分析的总样本的大小和属于该亚群的受试者所占比例。

XI. 群体 PK 研究和分析在药品开发和申报中的应用

这一部分对可从群体 PK 研究和分析获取的资料的类型进行了举例说明。斜

⁵在 1998 年 4 月颁布了一份行业指南草案：用电子格式向管理部门申报指南—NDA（Providing Regulatory Submission in Electronic Format — NDAs），征求意见；对其他申报类型的补充指南正处于制定阶段。

体字文本举例说明了怎样在产品说明书中介绍这样的资料。鼓励申请者根据已能从群体 PK 研究获得的资料的种类，自行开发介绍数据的方法。

例 1：药代动力学变异的确认和解释

下面的例子说明了群体 PK 分析是如何帮助解释所观测到的受试者之间的变异的。结果表明性别和体重都对总体药物清除率 (CL) 有影响，而分布容积 (Vd) 的变异能够用体重的影响解释。

应用群体 PK 分析在接受药物 X 临床治疗的 232 例男性患者（体重为 52–138kg）和 288 例女性患者（体重为 49–116 kg）中研究了性别和体重对药物 X 药代动力学的影响。在 CL 和 Vd 方面观测到的较大的受试者之间的变异能够用性别和体重解释，具体如下：

$$CL(\text{ml}/\text{min}) = 19.3 \times (\text{体重}(\text{kg})/75)^{2.55} \text{ (男性)}$$

$$CL(\text{ml}/\text{min}) = 12.1 \times (\text{体重}(\text{kg})/65)^{2.75} \text{ (女性)}$$

和

$$Vd(\text{L}) = 12 + 0.5 \times \text{体重}(\text{kg}) \text{ (两个性别)}.$$

例 2：使用稀少的采样测定药物在组织中的 PK 特征

这个例子说明了在从一个儿科人群只能获得稀疏数据的情况下，采用群体 PK 分析提供了临幊上有意义的关于药物 X 的资料。使用一个动力学模型从该数据集估计了药代动力学参数。然后计算报告了二级药代动力学参数和二级药效学参数 (AUCMIC、T1/2 和 TMIC) 。

通过使用从接受药物 X 临床治疗的 36 例儿科患者（年龄为 2 月龄–2.0 岁）获得的稀疏数据（每个受试者 1–2 个标本）进行群体 PK 分析，研究了药物 X 进入中耳液 (MEF) 的穿透性。所估计的药物 X 的大于最低抑菌浓度 (MIC) 的药时曲线下面积 (AUC) (AUCMIC) 和半衰期在 MEF 中分别为 12.5 ug. hr/ml 和 6.1 小时，相比在血浆中分别为 23.7 ug. hr/ml 和 3.2 小时。计算得出的浓度大于 MIC 的平均时间 (TMIC) 在 MEF 中为 16.35 小时，在血浆中为 9.5 小时。

例 3：剂量调整建议

这个例子说明在个体患者中应当根据多个因素进行剂量调整，这些因素中包括性别、吸烟习惯、CLcr（肌酐清除率）和体重。这个例子是在对来自多中心临床试验的 3 期数据进行群体 PK 分析后，提出的剂量调整建议。

应依照下表对药品 X 进行给药 (mg)：

男性患者

| CLcr | >60 ml/min | | <60 ml/min | |
|------|------------|---|------------|---|
| 吸烟 | 是 | 否 | 是 | 否 |

体重

| | | | | |
|----------|------|-----|-----|-----|
| <50 kg | 600 | 400 | 300 | 200 |
| 50–60 kg | 600 | 500 | 300 | 200 |
| 60–70 kg | 700 | 600 | 400 | 350 |
| 70–80 kg | 800 | 700 | 450 | 350 |
| 80 + | 1000 | 800 | 500 | 400 |

女性患者

| CLcr | >60 ml/min | | <60 ml/min | |
|------|------------|---|------------|---|
| 吸烟 | 是 | 否 | 是 | 否 |

体重

| | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|
| <50 kg | 500 | 300 | 200 | 150 |
| 50–60 kg | 500 | 400 | 200 | 200 |
| 60–70 kg | 600 | 500 | 300 | 300 |
| 70–80 kg | 700 | 600 | 350 | 300 |
| 80 + | 900 | 700 | 400 | 350 |

参考文献

1. Peck, C., W. Barr, L. Benet, et al., "Opportunities for Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxikinetics in Rational Drug Development," *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:465-473.
2. Aarons, L., "Population Pharmacokinetics: Theory and Practice," *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:669-670.
3. Steimer, J. L., S. Vozeh, A. Racine-Poon, et al., "The Population Approach: Rationale, Methods, and Applications in Clinical Pharmacology and Drug Development" (Chapter 15), in Welling, P. G. and L. P., Balant (eds.), *Pharmacokinetics of Drugs* (Handbook of Experimental Pharmacology), Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, Vol 110:404-451, 1994.
4. Ette, E. I., R. Miller, W. R. Gillespie, et al., "The Population Approach: FDA Experience," in Balant, L. P. and L. Aarons (eds.), *The Population Approach: Measuring and Managing Variability in Response, Concentration and Dose*, Commission of the European Communities, European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research, Brussels, 1997.
5. Sheiner, L. B., and S. L. Beal, "Evaluation of Methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameters, I. Michelis-Menten Model: Routine Clinical Data," *J Pharmacokinet Biopharm* 1980; 8:553-571.
6. Sheiner, L. B., and S. L. Beal, "Evaluation of Methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameters, II. Biexponential Model and Experimental Pharmacokinetic Data," *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9:635-651.
7. Sheiner, L. B., and S. L. Beal, "Evaluation of Methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameters, III. Monoexponential Model and Routine Clinical Data," *J Pharmacokinet Biopharm* 1983; 11:303-319.
8. Steimer, J. L., A. Mallet, J. L. Golmard, et al., "Alternative Approaches to the Estimation of Population Pharmacokinetic Parameters: Comparison with the Nonlinear Mixed Effects Model," *Drug Metab Rev* 1984; 15:265-292.
9. Prevost, G., "Estimation of a Normal Probability Density Function from Samples Measured with Non-Negligible and Non-Constant Dispersion," internal report 6-77, Adersa-Gerbios, 2 Avenue du Ler Mai, F-91120 Palaiseau.
10. Racine-Poon, A., and A. M. F. Smith, "Population Models," in Berry, D. A. (ed.), *Statistical Methodology in Pharmaceutical Sciences*, Dekker, New York, pp. 139-162, 1990.

11. Beal, S. L., and L. B. Sheiner, "Estimating Population Pharmacokinetics," *CRC Critical Rev Biomed Eng* 1982; 8:195-222.
12. Sheiner, L. B., "Learning vs Confirming in Clinical Drug Development," *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:275-291.
13. Vozeh, S., J. L. Steimer, M. Rowland, et al., "The Use of Population Pharmacokinetics in Drug Development," *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:81-93.
14. Temple, R., "The Clinical Investigation of Drug Use by the Elderly: Food and Drug Guidelines," *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:681-685
15. Jones, C. D., H. Sun, and E. I. Ette, "Designing Cross-Sectional Pharmacokinetic Studies: Implications for Pediatric and Animal Studies," *Clin Res Regul Affairs* 1996; 13 (3&4):133-165.
16. Hashimoto, Y., and L. B. Sheiner, "Designs for Population Pharmacodynamics: Value of Pharmacokinetic Data and Population Analysis," *J Pharmacokinet Biopharm* 1991; 19:333-353.
17. Ette, E. I., H. Sun, and T. M. Ludden, "Design of Population Pharmacokinetic Studies," *Proc Am Stat Assoc (Biopharmaceutics Section)* 1994; pp. 487-492.
18. Johnson, N. E., J. R. Wade, and M. O. Karlson, "Comparison of Some Practical Sampling Strategies for Population Pharmacokinetic Studies," *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24 (6):245-172.
19. Sun, H., E. I. Ette, and T. M. Ludden, "On Error in the Recording of Sampling Times and Parameter Estimation from Repeated Measures Pharmacokinetic Data," *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24(6):635-648.
20. Fadiran, E. O., C. D. Jones, and E. I. Ette, "On Variability, Sample Size, and Cost in Population Pharmacokinetic Studies," *Pharm Res* 1996, 13(9):S-423.
21. *E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (ICH Guidance)*, August 1994.
22. Steimer, J. L., F. Mentre, and A. Mallet, "Population Studies for Evaluation of Pharmacokinetic Variability: Why? How? When?" in Aiache, J. M., and J. Hirtz (eds.), *2nd European Congress on Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Vol. 2: Experimental Pharmacokinetics, Lavoisier, Paris, pp. 40-49, 1996.
23. Sheiner, L. B., and L. Z. Benet, "Postmarketing Observational Studies of Population Pharmacokinetics of New Drugs," *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38:481-487.
24. Karlson, M. O. and L. B. Sheiner, "The Importance of Modeling Interoccasion Variability

- in Population Pharmacokinetic Analyses," *J Pharmacokinet Biopharm* 1993; 21(6):735-750.
25. Hossain, M., E. Weight, R. Bawega, T. M. Ludden, and R. Miller, "Nonlinear Mixed Effects Modeling of Single Dose and Multiple Dose for an Immediate Release (IR) and a Controlled Release (CR) Dosage form of Alprazolam," *Pharm Res* 1997; 14:309-315
 26. Wade, J. R., A. W. Kelman, C. A. Howie, and B. Whiting, "Effect of Misspecification of the Absorption Process on Subsequent Parameter Estimation in Population Analysis," *J Pharmacokinet Biopharm* 1993; 21:209-222.
 27. Al-Banna, M. K., A. W. Kelman, and B. Whiting, "Experimental Design and Efficient Parameter Estimation in Population Pharmacokinetics," *J Pharmacokinet Biopharm* 1990 18:347-360.
 28. Hale, M., W. R. Gillespie, S. K. Gupt, et al., "Clinical Simulation: Streamlining Your Drug Development Process," *Applied Clin Trials* 1996; 5:35-40.
 29. Rombout, F., "Good Pharmacokinetic Practice (GPP) and Logistics: A Continuing Challenge," in Balant, L. P. and L. Aarons (eds.), *The Population Approach: Measuring and Managing Variability in Response, Concentration and Dose*, Commission of the European Communities, European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research, Brussels, 1997.
 30. Aarons, L., P. L. Balant, F. Mentre, et al., "Practical Experience and Issues in Designing and Performing Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Studies," *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49:251-254.
 31. Girard, P., L. B. Sheiner, H. Kastrissios, et al., "Do We Need Full Compliance Data for Population Pharmacokinetic Analysis," *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24:265-282.
 32. Grasela T. H., E. J. Antal, and J. Fiedler-Kelly, "An Automated Drug Concentration Screening and Quality Assurance Program for Clinical Trials, *Drug Info* 1998, in press.
 33. Fiedler-Kelly, J. D., D. J. Foit, D. W. Knuth, et al., "Development of a Real-Time, Therapeutic Drug Monitoring System, Delavardine Registration Trials," *Pharm Res* 1996, 13(Supp):S-454.
 34. Donner, A., "The Relative Effectiveness of Procedures Commonly Used in Multiple Regression Analysis for Dealing with Missing Values," *Am Stat* 1982; 36:378-381.
 35. Rubin, D. B., "Multiple Imputation after 18+ Years," *J Am Stat Assoc* 1996; 91:473-489.
 36. Rubin D. B, "Inference and Missing Data," *Biometrika* 1976; 63:581-582
 37. Ette E. I., H. Sun, and T. M. Ludden, "Ignorability and Parameter Estimation in

Logitudinal Pharmacokinetics Studies, *J Clin Pharmacol* 1998; 38:221-226

38. Fattinger, K. E., L. B. Sheiner, and D. Verotta, "A New Method to Explore the Distribution of Interindividual Random Effects in Non-Linear Mixed Effects Models," *Biometrics* 1996; 51:1236-1251.
39. Mallet, A., "A Maximum Likelihood Estimation Method for Random Coefficient Regression Models," *Biometrika* 1986; 73:645-656.
40. Wakefield, J., "The Bayesian Analysis of Population Pharmacokinetic Models," *J Am Stat Assoc* 1996; 91:62-75.
41. Ette, E. I., and T. M. Ludden, "Population Pharmacokinetic Modeling: The Importance of Informative Graphics," *Pharm Res* 1995; 12(12):1845-1855.
42. Peck, C., "Population Approach in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: FDA View," *Proceedings of the COST B1 Conference*, pp. 157-168, 1992.
43. Mandema, J. W., D. Verotta, and L. B. Sheiner, "Building Population Pharmacokinetic-Pharmacokinetic Models. I. Models for Covariate Effects," *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20:511-528.
44. Mandema, J. W., D. Verotta, and L. B. Sheiner, "Building Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models," in D'Argenio, D. Z. (ed.), *Advanced Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Systems Analysis*, New York, Plenum Press, pp. 69-86, 1995.
45. Sheiner, L. B., "Analysis of Pharmacokinetic Data Using Parametric Models. II. Hypothesis Tests and Confidence Intervals," *J Pharmacokinet Biopharm* 1986; 14:539-555.
46. Ette, E. I., "Population Model Stability and Performance," *J Clin Pharmacol* 1997; 37:486-495.
47. Roecker, E. B., "Prediction Error and its Estimation for Subset-Selected Models," *Technometrics* 1991; 33:459-468.
48. Efron, B., "Estimating the Error Rate of a Prediction Rule: Improvement on Cross-validation," *J Am Stat Assoc* 1983; 78:316-331.
49. Mentre, F., and M. E. Ebelin, "Validation of Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses: Review of Proposed Approaches," in *The Population Approach: Measuring and Managing Variability in Response, Concentration and Dose*, Balant, L. P., and L. Aarons (eds.), Commission of the European Communities, European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research, Brussels, 1997.

50. Bruno, R., N. Vivier, J. C. Vergniol, et al., "A Population Pharmacokinetic Model for Docetaxel (Taxotere): Model Building and Validation," *J Pharmacokinet Biopharm*, 1996; 24:153-172.
51. Vozeh, S., P. O. Maitre, and D. R. Stanski, "Evaluation of Population (NONMEM) Pharmacokinetic Parameter Estimates," *J Pharmacokinet Biopharm*, 1990; 18:161-173.
52. Beal, S. L., "Validation of a Population Model. E-mail to NONMEM Usenet Participants," February 2, 1994.
53. Gelman, et al., *Bayesian Data Analysis*, Chapman and Hall, New York, 1995.
54. Williams, P. J., J. R. Lane, E. D. Capparelli, et al., "Direct Comparison of Three Methods for Predicting Digoxin Concentrations, *Pharmacotherapy* 1996; 16:1085-1092.

词汇表

准确度: 真值误差的测量结果。

偏倚: 典型预测太高或太低的偏离程度。

自举法(Bootstrapping): 基于计算机的数据重复采样方法, 用于估计取样方差、置信区间、回归模型的稳定性及其他统计特性。

协变量: 解释变量。

交叉验证: 估计预测误差的一种统计方法。

数据组合: 合并协变量信息、用药史、相对用药史的采样时间以及构成群体药代动力学数据库的浓度测量值。

数据编辑: 用于检测并纠正数据中错误的一组程序。

数据分割: 将可用的数据分为两部分的行为: (1) 估计或索引数据集(index data set), (2) 验证数据集。

探索性数据分析: 强调使用图表和统计学技巧分离数据集中的模式和特征的一种数据分析方法。

外部验证: 将开发的模型应用到自另一项临床研究中获得的新数据中(验证数据集)。

固定效应: 药代动力学模型中在各受试者间无差异的参数。

完整药代动力学采样设计: 于给药后的不同时间收集血液样本的采样设计(多为1 - 6个时间点)。

填补: 对遗漏数据填写似乎合理的、一致的数值。

时间间差异(interoccasion variability): 不同研究时间间个体药代动力学参数的随机差异。

受试者间差异: 不同受试者之间的差异; 测量相对固定效应的个体随机差异的幅度。也称为个体间差异。

内部验证: 使用数据分割和重复采样技术(交叉验证和自举法)进行验证。

模型验证: 根据拥有的知识或者索引数据集开发的模型(即综合了模型参数估计值的模型)对模型建立和估计中未使用的验证数据集进行预测性估计。

多份谷浓度采样设计: 至少于多数受试者中获得的两份或多份血液样本(最小稳态浓度下)的采样设计。

非线性混合效应模型法: 同时考虑固定效应和随机效应的非线性回归技术。

极端值: 干扰值或不和谐观察结果的统称。不和谐观察结果是指对研究者而言任何奇怪的或矛盾的观察结果；干扰观察结果是指目标分布中不会出现的任何观察结果。

群体分析方法: 使用规定分层模型对某一群体内的个体进行反应分析，提供平均群体参数及不同群体研究间的差异性。

群体药代动力学: 按照标准用药方案给药时，个体间血浆药物浓度差异性的研究。

精确度: 真值典型误差程度的测量结果。

预测误差: 观察数值与模型预测数值之差。

随机效应: 受试者间、不同时间间或受试者内以随机方式变化的效应。

实时数据组合: 不断地收集和分析临床试验期间获得的数据。

残留受试者内差异(Residual Intrasubject variability): 在将所有结构性和协变量效应综合到模型中后，剩余未解释的受试者内反应差异。

单份谷浓度采样设计: 在一项研究中，于药品谷浓度或接近谷浓度时（最小稳态值）、不久给予下一剂量前，自每位受试者或某些受试者中获得单份血液样本的采样设计。

模拟: 使用描述研究中系统特性的特定类型的数学和概率模型生成数据。

标准两阶段法: 一种估计药代动力学参数的方法，使用该方法时，第一步是将药代动力学模型拟合至每位受试者的数据中，第二步中，计算每一参数群体特征的估计值，作为个体参数估计值的经验平均值（算术或几何平均值）和方差。

传统药代动力学研究: 对受试者进行集中采样的药代动力学研究。

不平衡设计: 所有参加受试者不提供相同数量信息的研究设