

群体药物动力学及其在新药研究中的应用

陈文君, 周田彦, 卢 炜*

(北京大学药学院, 北京 100191)

摘要: 群体药物动力学是将经典药物动力学的隔室模型与统计学原理相结合发展而来的一门新兴学科, 近年来受到越来越多的重视。群体药物动力学在新药研发的各个阶段都具有重要作用。在早期临床前研究阶段, 通过群体药物动力学分析可以实现药物动力学参数从动物到人的初步预测, 优化临床试验设计方案, 缩短新药从实验室到临床研究的时间; 在临床试验及应用阶段, 通过群体药物动力学研究可以全面考察影响患者药物动力学行为的相关因素, 发现临床潜在的药物-药物相互作用。此外, 群体药物动力学由于其对稀疏数据的强大分析能力在儿科药物开发中具有独特优势。本文阐述了群体药物动力学的发展历史、研究方法, 并对其在新药研发过程中的应用进行综述。

关键词: 群体药物动力学; 新药研发; 药物-药物相互作用; 儿科用药

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 03-0371-07

Population pharmacokinetics and its application in new drug research

CHEN Wen-jun, ZHOU Tian-yan, LU Wei*

(School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: Population pharmacokinetics is an emerging discipline developed from the combination of classical pharmacokinetic compartment model and statistics principles, which has been received more and more attention in recent years. Population pharmacokinetics plays important roles in all stages of new drug research. In the early preclinical phase, population pharmacokinetic analysis can help to achieve the preliminary prediction of parameters from animal to human, optimize clinical trial designs, and shorten the time required for new drugs from laboratory to clinical trials. In clinical trials and applications stage, population pharmacokinetic research can help researchers investigate the related covariates that affecting pharmacokinetic behavior of patients comprehensively, and find potential drug-drug interactions in clinical. In addition, population pharmacokinetics has a unique advantage in pediatric drug development due to its strong analysis ability of sparse data. This paper provides a summary on the history and methods of population pharmacokinetics, and the application in new drug discovery and development.

Key words: population pharmacokinetics; new drug research; drug-drug interaction; pediatric drug use

群体药物动力学 (population pharmacokinetics, PopPK) 是药物动力学领域近几十年来发展出的一个较新分支, 是将经典药物动力学的隔室模型与统

计学原理相结合^[1], 研究患者群体在给予临床相应剂量的某种药物后, 体内药物运行的总体规律以及个体间药物浓度差异的来源和相关性的学科。其强有力的分析能力可以揭示药物或候选化合物在进入体内后与机体之间较深层次的相互关系, 通过 PopPK 参数 (包括群体典型值、固定效应参数、个体间变异和个体内变异) 定量考察病人群体中药物浓度的决定

收稿日期: 2016-09-15; 修回日期: 2016-10-10.

基金项目: 北京大学/辉瑞定量药理学高级人才培养中心合作项目.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-82801717, E-mail: luwei_pk@bjmu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2016-0907

因素,为制定更为合理、有效的临床研究方案或给药方案提供指导。目前,PopPK 在新药研发过程中得到了广泛的应用,日益占据不可或缺的地位^[2,3]。

1 群体药物动力学的发展历史

早在 1919 年,就有学者针对药物浓度在体内分布的情况构建数学模型^[4],这是最初的药物动力学(pharmacokinetics, PK)雏形,但之后数十年中这种模型化方法的发展较为缓慢。直到上世纪 70 年代,药物动力学才逐步发展成为一门独立的学科。1972 年,Sheiner 等^[5]首次提出“群体药物动力学”的概念,并于 1977 年首次提出用群体模型估算临床试验数据的群体参数^[6],并将此方法成功应用于地高辛临床监测数据的群体分析。1982 年,Benet 等^[7]首次提出了群体药物动力学(定量药理学)的定义,即“应用模型进行分析复杂药物动力学和生物药剂学特征的科学”。

最初的 PopPK 模型首先大量应用于治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的临床数据^[8],上世纪 80 至 90 年代,该方法逐步将 TDM 数据模型与贝叶斯(Bayesian)反馈法结合,估算个体 PK 参数以及优化个体给药方案。美国食品药品监督管理局(FDA)大力提倡在药物研发过程中进行 PopPK 研究,于 1999 年制定了新药开发中群体药物动力学指导原则^[9],并于 2003 年发表了进行 PopPK 分析的标准操作规程^[10]。欧洲药品监督管理局(EMA)也出台相应的指南将该方法用于药物研发^[11]。2014 年,我国药品审批中心(CDE)颁布的《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》中,鼓励采用 PopPK 方法进行儿科人群药代动力学的研究^[12]。2015 年 CED 起草的《药物临床试验的一般考虑》征求意见稿也将群体药代动力学列为新药上市申请需要的临床药理学主要研究内容之一^[13]。近年来,PopPK 在药物研发中的作用逐渐被人们认识,越来越广泛地受到研究者的重视。

2 群体药物动力学的研究过程和方法

模型化和仿真是 PopPK 研究的基本流程。模型化即最佳模型建立和完善的过程,首先根据 PK 数据建立基础模型,然后再加入有显著意义的协变量进而建立最终模型。所谓仿真,就是根据已知的模型及相应的动力学参数来模拟预测该模型所代表的现实世界中各个变量之间可能存在的各种关系,是与模型化相反的逆过程^[1]。

PopPK 的研究方法有简单合并数据法(naïve pool data, NPD)、简单平均数据法(naïve average data, NAD)、标准两步法(standard two stage, STS)、贝叶

斯评估法(Bayesian estimation)、非线性混合效应模型法(nonlinear mixed-effect modeling, NONMEM)和非参数法等^[1]。非线性混合效应模型法是目前应用最为广泛的方法之一,该方法假设 PK 参数服从正态或对数正态分布,将多个固定效应和随机效应统一进行考察,利用扩展最小二乘法(extended least squares, ELS)与最大似然法(maximum likelihood, ML)一致的原理,以最大似然函数的对数值的负二倍(-2LL)作为目标函数值(objective function value, OFV)进行迭代计算,求算出一组药物动力学参数,使 OFV 达到最小化。Beal 和 Sheiner^[14]又采用 FORTRAN 语言编制了非线性混合效应模型的应用程序 NONMEM,为群体数据分析提供了强有力的工具。随着计算机应用和软件开发的日益成熟,商业化软件在 PopPK 分析中得到了广泛应用。目前, NONMEM 已成为国内外 PopPK 研究的主流软件。但由于 NONMEM 软件的操作比较繁琐,分析结果报告不够直观,目前已开发出一些辅助软件包配合 NONMEM 使用,常用的有 Xpose、Perl-Speak-NONMEM (PsN)^[15]、R for NONMEM 等,其功能包括控制 NONMEM 的运行、批量检验协变量和绘制诊断图等。其他常用的群体药物动力学分析软件有 WinNonlin、WinNonMix、Kinetica、ADAPT II 和 MATLAB 等。

3 PopPK 在新药研发中的应用

新药研发的关键是保证药物的安全性和有效性,既要使患者服药后能获得疗效,又要尽可能避免患者发生药源性的不良反应。PopPK 研究就是要及时发现能改变新药 PK 规律的可测量的生理病理因素^[16],并根据所建立的模型,通过改变研究条件进行仿真,从而进行种属间外推、指导临床给药方案的调整、考察药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)等,其在新药研究各个阶段中的作用如图 1 所示。

3.1 PopPK 在临床前研究中的应用

在新药研发过程中,临床前的 PK 研究主要包括:① 描述化合物在实验动物体内的 PK 行为,即机体对药物的处置过程;② 比较多个化合物 PK 行为,选择最合适的化合物进行药效学和毒性试验;③ 预测当物种、剂量、给药途径不同时化合物 PK 行为的变化,预测首次人体试验剂量^[17,18]。传统的 PK 分析可以很好地完成单剂量血药浓度-时间曲线关系研究的工作,但很难确定多剂量给药时给药时间、剂量以及性别等因素对 PK 行为的影响。PopPK 在药物研发早期阶段可以处理临床前的稀疏数据^[19],考察影响药物 PK 行为的相关因

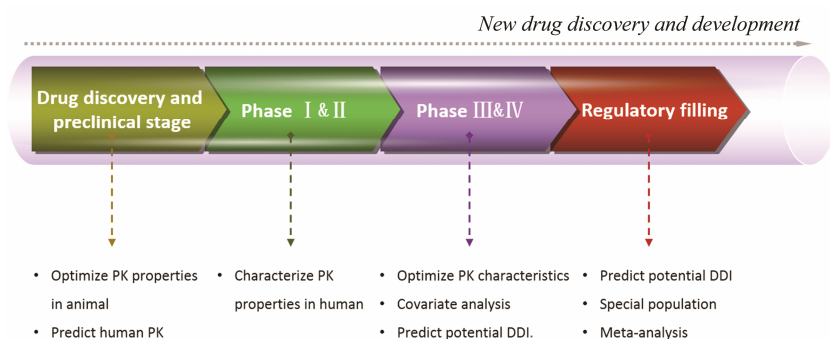


Figure 1 Drug development stages and the use of PopPK

素。Le Lamer 等^[17]为了考察剂量、性别以及药物治疗时间对钨酸钠在大鼠体内 PK 参数的影响,设计了 4 组实验,给药时间从 7 天到 28 天不等,实验共采集 206 只大鼠的 365 个血药浓度数据,采用经验的 Bayes 方法建立大鼠多次口服钨酸钠后的 PopPK 模型。研究发现雌性大鼠的口服生物利用度显著高于雄性大鼠,而药物剂量和治疗持续时间对大鼠的 PK 参数无显著影响。该研究表明 PopPK 可与非隔室分析相互补充,是临床前 PK 分析的一种有益工具。

临床前 PK 研究的一个重要目的在于将动物实验所得的 PK 参数进行一定程度上的种属间外推,从而实现人体 PK 参数的预测,为确定第一次人体试验的给药剂量提供参考。当药物存在非线性 PK 行为时,传统的外推方法往往不能得到很好的预测结果,此时,PopPK 模型便具有独特优势。Luu 等^[20]运用 NONMEM 建立了一个新型单克隆抗体 PF-03446962 的 PK 模型,并进行了从猴子到人的外推,外推结果误差在 I 期临床试验患者观测值的 1~2 倍之内。与传统隔室模型相比,采用兼顾生理解剖学特征的基于生理的药物动力学 (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 模型进行种属间外推准确性更高。Jones 等^[21]分别采用 Dedrick 方法^[22]和 PBPK 模型法对 19 种亲脂性化合物的大鼠、犬和猴的 PK 数据进行建模,然后进行外推预测人的 PK 行为,其研究表明 PBPK 模型法可以预测约 70% 的化合物的 PK 行为,较 Dedrick 方法更为准确。PBPK 模型不仅可以实现从动物到人体剂量的外推,在研究 DDI、特殊人群用药等方面也有重要作用^[18]。Wagner 等^[23]和 Jones 等^[24]分别总结了 PBPK 模型在剂量选择以及在工业界药物研发中的作用。

3.2 PopPK 在 I 期临床试验中的应用 I 期临床试验的目的是以健康人群为对象,确定新药的安全有效剂量与最大耐受剂量,以及药代动力学特征。

PopPK 的应用提高了 I 期临床研究的效率,并且有助于进一步发掘在 I 期临床数据中潜在的有用信息,如食物、性别等因素对 PK 行为的影响,从而指导 II 期临床给药方案。Kuester 等^[25]收集了 3 个 Matuzumab I 期临床试验 90 个受试者的 1 256 个血药浓度-时间数据,建立 PopPK 模型,固定效应分析结果显示,体重增加使得中央室表观分布容积和清除率增大,提示在进行 II 期临床试验的剂量选择时,应考虑体重对 PK 特征的影响。Venkatakrishnan 等^[26]研究了 Aurora A 激酶抑制剂 alisertib 在东亚癌症患者中的 PK 行为,发现 alisertib 在东亚患者中的最大耐受剂量较西方人低,因此推荐采用较低的剂量进行临床 II 期试验。Xu 等^[27]整合 3 个临床 I 期试验的数据建立神经激肽 3 受体拮抗剂 AZD4901 的 PK/PD 模型,通过仿真得出临床 II 期试验的推荐剂量是 40 mg,一日两次。

3.3 PopPK 在 II 期临床试验中的应用 II 期临床试验的目的在于以小规模的患者人群为对象,通过随机对照试验,对新药的安全性和有效性做出较确切的评价。PopPK 模型可对 II 期临床数据做出量化的模型化评估,并为 III 期临床试验设计提供指导。Wolchok 等^[28]对易普利姆玛 (ipilimumab) 在黑色素瘤患者中的 II 期临床试验结果进行 PopPK 分析后发现:随着体重和乳酸脱氢酶浓度的增加,药物清除率显著增加,且表观分布容积也随体重的增加而增大。基于模型的仿真结果表明,95% 的患者给予 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 易普利姆玛后,体内药物浓度超出了目标谷浓度,提示后续试验无需再加大给药剂量。Filgotinib 是一种选择性的 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1) 抑制剂,用于治疗风湿性关节炎和克罗恩病。Namour 等^[29]根据临床 I 期和 II a 期的试验数据建立 Filgotinib 及其活性代谢产物的 PopPK 和 PK/PD 模型,通过模型仿真得出每天 200 mg 的剂量可以达到最大的药效,目

前, 每天 50~200 mg 的剂量已被选择用于进行临床 II b 试验。Zheng 等^[30]采用来自 II 期临床试验的 298 个接收固定剂量 sifalimumab 的患者的血药浓度数据建立 PopPK 模型, 所得 PK 参数值与之前 I 期^[31]试验中接受体重调整剂量的患者参数值接近, 表明在后期临床研究中可以采用固定剂量来考察 sifalimumab 对系统性红斑狼疮的治疗作用。

3.4 PopPK 在 III 期和 IV 期临床试验中的应用 III 期临床试验是以较大范围的患者人群为对象, 对新药的适应证、疗效和不良反应进一步进行评价, 是整个新药评审的中心环节。IV 期临床试验即新药上市后的应用研究阶段, 目前开展的国际多中心临床试验多为 IV 期临床试验, 旨在考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应, 评价在特殊患者人群中的受益和风险关系, 改进给药剂量。在后期临床试验中, PopPK 能够客观全面地对可能影响患者 PK 行为的各个因素进行考察。Veyrat-follet 等^[32]对艾卓肝素 (idraparinux) 的 III 期临床试验数据进行 PopPK 研究, 结果显示肌酐清除率是影响药物清除率的显著因素, 并通过所建模型预测了存在不同程度肾功能受损的患者的用药剂量。Cleary 等^[33]整合 TAS-102 在转移性直肠结肠癌患者的 I 期和 III 期临床试验数据, 建立 PopPK 模型, 发现肾功能和体表面积对药物的 PK 行为影响显著, 建议临床按照体表面积 (body surface area, BSA) 进行剂量调整并监测患者的肾功能。坎格列净 (canagliflozin) 是一个口服选择性可逆钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂。Hoeben 等^[34]综合临床 I 期、II 期和 III 期的试验数据, 建立坎格列净的 PopPK 模型, 建立的最终模型为带有滞后时间的零级一级顺序吸收、一级消除的二室模型, 模型考察了体重、性别、种族、基因型和肾功能等协变量, 发现这些因素均对坎格列净 PK 没有显著的影响, 但由于肾损伤的患者更容易产生不良反应, 因此建议肾功能损伤的患者进行剂量调整。

阿尔兹海默病是老年人发病率较高的一种疾病。Hu 等^[35]在前期模型结构的基础上, 从两个 III 期临床试验的 1 458 个阿尔兹海默病人的 8 040 个血药浓度数据建立人源化单克隆抗体 bapineuzumab 的 PopPK 模型, 并对其中可能的协变量进行分析, 研究发现只有体重是具有显著意义的协变量, bapineuzumab 的清除率和表观分布容积均随体重的增大而增加。Akil 等^[36]对 *R* 和 *S* 型西酞普兰 (citalopram) 在阿尔兹海默患者中的 PopPK 分析结果显示, *R* 型西酞普兰在体内的清除比 *S* 型慢, *R* 型西酞普兰的清除率与性别显

著相关, 而 *S* 型西酞普兰的清除率与体重和 CYP2C19 的基因型有关, 但 *R* 和 *S* 型西酞普兰的清除率均随年龄增加而下降。

虽然传统的药物动力学也可以进行此类研究和分析, 但是 PopPK 可以更加客观直接地对各个因素进行统计学考察, 更加充分地利用数据以及更为合理地考察变异。运用模型化和仿真来指导新药研发可降低临床试验的盲目性, 优化设计方案, 提高临床试验的成功率并降低研发成本。

3.5 PopPK 在考察药物-药物相互作用中的应用 在临床实践中, 患者往往需要合并用药。药物在体内通常由肝脏、小肠等器官代谢, 经肾脏、胆汁等途径排泄, 合并用药时药物之间是否会产生相互影响是临床密切关注的科学问题。DDI 是药物研发的一个重要领域, 预测临床潜在存在的 DDI 对指导临床试验的设计以及临床合理用药具有重要意义。艾滋病是世界死亡率最高的疾病之一, 将埃替拉韦、可比司他、替诺福韦酯和恩曲他滨等进行联合应用是临床青睐的一线抗病毒疗法^[37-39]。Barceló 等^[40]分析 144 个艾滋病病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者的血药浓度数据, 建立 PopPK 模型, 发现合并阿扎那韦使埃替拉韦的清除率下降 35%, 而合并阿扎那韦和地瑞那韦分别使可比司他的清除率下降 47% 和 27%, 最终模型显示可比司他的暴露量对埃替拉韦的清除率有显著影响, 仿真的结果表明将埃替拉韦的剂量下调至 85 mg 再与可比司他和阿扎那韦合用可以产生与不合并阿扎那韦的标准疗法相似的浓度-时间过程。研究^[41]报道, 在艾滋病和肺结核的并发患者中, 同时进行抗病毒和肺结核治疗比单独的肺结核治疗死亡率下降。然而, HIV 蛋白酶抑制剂与抗肺结核药物利福霉素之间的相互作用是比较复杂的。Hennig 等^[42]整合 13 个研究的数据进行 PopPK 分析, 发现在合并 HIV 蛋白酶抑制剂后, 利福布丁的清除率、表观分布容积以及代谢物的比例均发生变化, 利福布丁 150 mg 合并 HIV 蛋白酶抑制剂导致的药物暴露量与单独给予利福布丁 300 mg 相似甚至更高, 并能达到治疗范围内的峰浓度。

PopPK 分析一方面可以发现未知的临床潜在 DDI, 另一方面也可以对临床已知的 DDI 进行描述, 为药物之间不存在 DDI 提供证据^[43]。抗癫痫药大多对药物代谢酶 CYP450 家族存在诱导或抑制作用 (如苯巴比妥、卡马西平等是 CYP3A 诱导剂, 非尔氨脂、奥卡西平是 CYP2C19 抑制剂)。为了研究氯巴占 (clobazam) 与其他抗癫痫药物联合应用是否会产生

DDI, Tolbert 等^[44]合并临床研究中 153 位患者和 18 位健康受试者的试验数据, 建立 PopPK 模型, 研究发现合并其他抗癫痫药对氯巴占 PK 行为的影响是微不足道的, 因此氯巴占在与这些药物合并应用时不需要进行剂量调整。

3.6 PopPK 在儿科用药中的应用 儿童各脏器和组织尚未发育成熟, 药物在其体内的吸收、分布、代谢、排泄等均有可能异于成人^[45]。按照传统的药物动力学, 如需获得个体 PK 参数则需要知道患者完整的血药浓度-时间曲线, 但由于伦理和实践方面的限制, 对儿童患者进行大规模的临床试验和频繁采样是非常困难的。在已建立群体模型的前提下, PopPK 方法只需要群体中的特定个体提供 1 或 2 个血药浓度数据, 再结合患者个体的个人资料和用药信息即可获得其个体 PK 参数, 因此在儿科药物开发中具有独特的优势, 也受到了相关法规的支持^[11, 12]。美洲锥虫病是美洲地区多发于儿童的一种寄生虫感染病, Altcheh 等^[46]收集 2~12 岁儿童口服苯硝唑 (benznidazole) 的临床血药浓度数据, 并合并文献报道的成人数据建立 PopPK 模型, 发现药物清除率与年龄显著相关, 年龄越小的患者清除率越高, 因而合理解释了在相同给药剂量下 ($5\sim 8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 儿童的半衰期要小于成人, 且年龄较小的儿童比年龄较大的儿童或成人的体内药物暴露量低的现象。同时, 该研究结果显示即使在儿童体内药物暴露量较低的情况下, 依然可以达到较好的治疗效果, 且不良反应发生率较成人低, 因此作者建议可以适当降低成人的给药剂量。利拉鲁肽 (liraglutide) 是一种人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物, 用于成人 II 型糖尿病患者控制血糖。Petri 等^[47]比较了利拉鲁肽 (liraglutide) 在 II 型糖尿病成人患者和 10~17 岁儿童患者中的 PK 行为, 发现在给予成人的有效剂量时, 该药在儿童体内的暴露量与成人相同, 若后续的临床试验证明在儿童体内相同的暴露量也能达到相同的药效, 那么该药有望被扩展用于儿童糖尿病患者的治疗。

在儿科肿瘤学中, 药物在儿童人群中的临床研究受到很大的限制, 标示外和非授权的使用率较高^[48]。Hasselt 等^[49]综述了模型化和仿真在抗肿瘤药物儿科用药中的应用。Thai 等^[50]将 PBPK 与 PopPK 相结合, 所建模型能较好地预测多西他赛在儿童体内的 PK 行为 (清除率和表观分布容积在观测值的 1.5 倍范围之内), 此外, 还将此模型成功应用于一个儿科 PK 研究的剂量优化和采样时间设计, 为 PBPK-PopPK 在临床试验设计中的应用提供了一个范例。

4 结语与展望

在新药研发过程中, 运用 PopPK 模型可以降低研究中的盲目性, 优化临床试验设计方案, 缩短新药从实验室到临床研究的时间。通过模型仿真可减少临床试验中服用过高或过低剂量的风险, 提高试验成功率, 并可在一定条件下减少临床试验的数量。此外, 通过 PopPK 分析可以及时发现临床潜在的 DDI, 指导临床试验设计和合理用药。另一方面, 出于管理和伦理等方面的原因, 儿童一般很少作为新药临床试验的研究对象, 对儿童患者群体频繁采点也比较困难, 但儿童的 PK 特征在后期临床研究中对于给药方案的设计与修订至关重要。与传统药物动力学相比, PopPK 针对稀疏数据具有较强的分析能力, 在儿科药物研发中具有独特优势。

随着计算机科学的发展, PopPK 分析软件的功能不断完善, 特别是以 NONMEM 为代表的强有力的群体分析软件的不断更新, 为 PopPK 的发展提供了保障, 几乎每年都会有新的功能和辅助软件被开发出来。群体药物动力学/药效动力学 (pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD) 联合模型, 将给药剂量、体内暴露量与药物效应之间的定量关系紧密连接起来, 能更直接地评价剂量与药效之间的关系, 是群体药物动力学发展的必然趋势。

References

- [1] Wei SL, Zhang Q. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (生物药剂学与药物动力学) [M]. 2nd ed. Beijing: Peking University Medical School Press, 2004: 238-272.
- [2] DiMasi JA. Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs [J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 69: 297-307.
- [3] Ette E, Williams P, Lane J, et al. The determination of population pharmacokinetic model appropriateness [J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43: 2-15.
- [4] Guo T. New Pharmacokinetics (新编药物动力学) [M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2005: 163-200.
- [5] Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage [J]. Comput Biomed Res, 1972, 5: 441-459.
- [6] Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data [J]. J Pharmacokinetic Biopharm, 1977, 5: 445-479.
- [7] Benet LZ, Rowland M. Pharmacometrics: a new journal

- section [J]. *J Pharmacokin Biopharm*, 1982, 10: 349–350.
- [8] Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data [J]. *J Pharmacokin Biopharm*, 1980, 8: 553–571.
- [9] FDA. Guidance for industry: population pharmacokinetics [EB/OL]. 1999 [2016-09-10]. http://google2.fda.gov/search?q=Guidance+for+industry%3A+population+pharmacokinetics&client=FDAGov&site=FDAGov&lr=&proxystylesheet=FDAGov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*
- [10] Karger. SOP: population pharmacokinetic analysis [J]. *Onkologie*, 2003, 26: 60–66.
- [11] Agency EM. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses [EB/OL]. 2007 [2016-09-10]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&site=pfoi_collection&entsp=0&sort=date:D:L:d1&client=pfoi_frontend&curl=search.jsp&btnG=Search&entqr=0&oe=UTF-8&proxylread=1&q=Guideline+++population+pharmacokinetic&ie=UTF-8&ud=1&mid=&output=xml_no_dtd&proxystylesheet=pfoi_frontend&filter=0&ulang=&ip=172.16.80.221&access=p&entqrm=0&start=10.
- [12] Center for Drug Evaluation, CFDA. Technical guidelines for pharmacokinetic studies in pediatrics [EB/OL]. 2014 [2016-09-10]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=241>.
- [13] Center for Drug Evaluation, CFDA. General consideration of drug clinical trials [EB/OL]. 2015 [2016-09-10]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=230>.
- [14] Beal S, Sheiner LB. The NONMEM System [J]. *Am Stat*, 1980, 34: 118–119.
- [15] Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)—a Perl module for NONMEM related programming [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2004, 75: 85–94.
- [16] Sheng YC. Population pharmacokinetics and its application in new drug development [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2004, 9: 1333–1337.
- [17] Le Lamer S, Cros G, Piñol C, et al. An application of population kinetics analysis to estimate pharmacokinetic parameters of sodium tungstate after multiple-dose during preclinical studies in rats [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 90: 100–105.
- [18] Chen B, Dong JQ, Pan WJ, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics model-supported early drug development [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13: 1360–1375.
- [19] Burtin P, Mentre F, Van Bree J, et al. Sparse sampling for assessment of drug exposure in toxicological studies [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 1996, 21: 105–111.
- [20] Luu KT, Bergqvist S, Chen E, et al. A model-based approach to predicting the human pharmacokinetics of a monoclonal antibody exhibiting target-mediated drug disposition [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341: 702–708.
- [21] Jones HM, Parrott N, Jorga K, et al. A novel strategy for physiologically based predictions of human pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacokin*, 2006, 45: 511–542.
- [22] Dedrick R, Bischoff K, Zaharko D. Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740) [J]. *Cancer Chemother Rep*, 1970, 54: 95–101.
- [23] Wagner C, Zhao P, Pan Y, et al. Application of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to support dose selection: report of an FDA public workshop on PBPK [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2015, 4: 226–230.
- [24] Jones H, Chen Y, Gibson C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97: 247–262.
- [25] Kuester K, Kovar A, Lüpfer C, et al. Population pharmacokinetic data analysis of three phase I studies of matuzumab, a humanised anti-EGFR monoclonal antibody in clinical cancer development [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98: 900–906.
- [26] Venkatakishnan K, Kim TM, Lin CC, et al. Phase I study of the investigational Aurora A kinase inhibitor alisertib (MLN8237) in East Asian cancer patients: pharmacokinetics and recommended phase 2 dose [J]. *Investig New Drugs*, 2015, 33: 942–953.
- [27] Xu H, Li J, Webber L, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of AZD4901 and simulation to support dose selection for the Phase 2a study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56: 999–1008.
- [28] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 155–164.
- [29] Namour F, Diderichsen PM, Cox E, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of filgotinib (GLPG0634), a selective JAK1 inhibitor, in support of phase IIB dose selection [J]. *Clin Pharmacokin*, 2015, 54: 859–874.
- [30] Zheng B, Yu XQ, Greth W, et al. Population pharmacokinetic analysis of sifalimumab from a clinical phase IIb trial in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81: 918–928.
- [31] Narwal R, Roskos LK, Robbie GJ. Population pharmacokinetics of sifalimumab, an investigational anti-interferon- α

- monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52: 1017–1027.
- [32] Veyrat-Follet C, Vivier N, Trellu M, et al. The pharmacokinetics of idraparinux, a long-acting indirect factor Xa inhibitor: population pharmacokinetic analysis from Phase III clinical trials [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 559–565.
- [33] Cleary JM, Mayer RJ, Van Cutsem E, et al. Population pharmacokinetic (PK) analysis of TAS-102 in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from 3 phase 1 trials and the phase 3 RECURSE trial [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2015, 33 (15_suppl): 2579.
- [34] Hoeben E, De Winter W, Neyens M, et al. Population pharmacokinetic modeling of canagliflozin in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55: 209–223.
- [35] Hu C, Adedokun O, Ito K, et al. Confirmatory population pharmacokinetic analysis for bapineuzumab phase 3 studies in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55: 221–229.
- [36] Akil A, Bies RR, Pollock BG, et al. A population pharmacokinetic model for *R*- and *S*-citalopram and desmethylcitalopram in Alzheimer's disease patients with agitation [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2016, 43: 99–109.
- [37] Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir *versus* co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks [J]. *Lancet*, 2012, 379: 2439–2448.
- [38] DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate *versus* ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2012, 379: 2429–2438.
- [39] Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir *versus* continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 590–599.
- [40] Barceló C, Gaspar F, Aouri M, et al. Population pharmacokinetic analysis of elvitegravir and cobicistat in HIV-1-infected individuals [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 1933–1942.
- [41] Lawn SD, Meintjes G, McIlleron H, et al. Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 253.
- [42] Hennig S, Svensson EM, Niebecker R, et al. Population pharmacokinetic drug-drug interaction pooled analysis of existing data for rifabutin and HIV PIs [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 1330–1340.
- [43] FDA. Guidance for industry: drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations [EB/OL]. 2012 [2016-09-10]. [http://google2.fda.gov/search?q=Guidance for industry: drug interaction studies-study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations&client=FDAgov&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&site=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&sort=date:D:L:d1&filter=1](http://google2.fda.gov/search?q=Guidance+for+industry:+drug+interaction+studies-study+design,+data+analysis,+implications+for+dosing,+and+labeling+recommendations&client=FDAgov&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&site=FDAgov&requiredfields=-archive:Yes&sort=date:D:L:d1&filter=1).
- [44] Tolbert D, Bekersky I, Chu HM, et al. Drug-metabolism mechanism: knowledge-based population pharmacokinetic approach for characterizing clobazam drug-drug interactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 56: 365–374.
- [45] Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79: 395–404.
- [46] Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e2907.
- [47] Petri KCC, Jacobsen LV, Klein DJ. Comparable liraglutide pharmacokinetics in pediatric and adult populations with type 2 diabetes: a population pharmacokinetic analysis [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54: 663–670.
- [48] van den Berg H, Tak N. Licensing and labelling of drugs in a paediatric oncology ward [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72: 474–481.
- [49] Hasselt JG, Eijkelenburg NK, Beijnen JH, et al. Optimizing drug development of anti-cancer drugs in children using modelling and simulation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76: 30–37.
- [50] Thai HT, Mazuir F, Cartot-Cotton S, et al. Optimizing pharmacokinetic bridging studies in paediatric oncology using physiologically-based pharmacokinetic modelling: application to docetaxel [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80: 534–547.