

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study新型 GLP-1 类似物在 T2DM 患者中的
群体药代动力学和药效学研究Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel GLP-1 analogue
in type 2 diabetes patient

谢娜¹, 张敏广², 南润²,
王思琪¹, 朱亚河¹, 武英¹,
刘亨辉²

(1. 华北理工大学 公共卫生学院, 河北 唐山 063210; 2. 北京裕荣医学数据科技有限公司, 北京 100176)

XIE Na¹, ZHANG Min-guang²,
NAN Run², WANG Si-qi¹,
ZHU Ya-he¹, WU Ying¹,
LIU Heng-hui²

(1. School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei Province, China; 2. Beijing Yurong Medical Data Technology Co., Ltd., Beijing 100176, China)

作者简介: 谢娜(2000-), 女, 硕士研究生, 主要从事群体药代动力学和药效动力学建模方面的研究

通信作者: 武英, 副教授, 硕士生导师

MP: 15133915086

E-mail: tsydydd@sina.com

刘亨辉

MP: 18618242428

Email: liuhenghui@your-data.cn

摘要:目的 以治疗 52 周后的糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)值为效应终点, 基于非线性混合效应模型构建新型胰高血糖素样肽 1(GLP-1)类似物在 2 型糖尿病患者中的群体药代动力学-药效学(pharmacokinetics-pharmacodynamics, PK-PD)模型。**方法** 基于一项Ⅲ期临床试验中 409 例 2 型糖尿病受试者的 1 967 条血药浓度数据和 1 813 条 HbA1c 的观测数据, 采用非线性混合效应模型法构建群体 PK-PD 链接模型。结合诊断图、可视化预测检验(visual predictive check, VPC)及 Bootstrap 法对模型的稳健性与预测效能进行全面验证。**结果** PK 特征符合一级吸收和一级消除的一房室模型, PD 模型为以血药浓度驱动的间接效应模型。表观分布容积(V/F): 11.8/L, 表观清除率(CL/F): $1.11 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1}$, 最大抑制效应($I_{\max}$): 0.30, 半抑制浓度(IC_{50}): $37.77 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。协变量分析显示, 基线体重是 CL/F 的显著影响因素; 基线 HbA1c ($\text{HbA1c} < 8.5\%$, group = 1; $\text{HbA1c} \geq 8.5\%$, group = 2)是 kin 的影响因素。**结论** 基于非线性混合效应模型能有效利用稀疏采样数据, 所获 PK-PD 参数估计值稳健可靠。**关键词:** 胰高血糖素样肽 1 类似物; 非线性混合效应模型; 群体药代动力学; 群体药代动力学; 稀疏采样

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.011

中图分类号: R969 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)06-0820-08

Abstract: Objective To establish a population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model of a novel glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), using HbA1c levels after 52 weeks of treatment as the efficacy endpoint and based on a nonlinear mixed-effects model (NLME). **Methods** A population PK-PD linkage model was developed via the NLME approach, utilizing 1 967 plasma concentration data points and 1 813 observed HbA1c data points from 409 T2DM subjects enrolled in a Phase III clinical trial. Model robustness and predictive performance were comprehensively validated using diagnostic plots, visual predictive check (VPC), and the Bootstrap method. **Results** The PK characteristics were best described by a one-compartment model with first-order absorption and first-order elimination, while the PD model was a plasma concentration-driven indirect response model. Key parameters were estimated as follows: apparent volume of distribution (V/F) = 11.28 L, apparent clearance (CL/F) = $1.11 \text{ L} \cdot \text{day}^{-1}$, maximum inhibitory effect ($I_{\max}$) = 0.30, and half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) =

37.77 ng · mL⁻¹. Covariate analysis revealed that baseline body weight was a significant factor affecting CL/F, and baseline HbA1c (group 1: HbA1c < 8.5%; group 2: HbA1c ≥ 8.5%) influenced the parameter kin.

Conclusion The nonlinear mixed-effects model effectively utilizes sparsely sampled data, and the obtained PK-PD parameter estimates are robust and reliable.

Key words: GLP-1 analogue; nonlinear mixed-effects modeling; population pharmacokinetics; population pharmacodynamics; sparse sampling

药物在体内的动态过程和药物效应的产生是复杂和多变的。药物的吸收、分布、代谢和排泄过程可能表现出非线性动力学特征^[1]。药物效应的产生通常与药物浓度之间的关系也呈非线性。同时,由于药物动力学(pharmacokinetics, PK)和药效动力学(pharmacodynamics, PD)数据是在相同受试者上多次测量得到的,这些数据点之间存在时间序列上的依赖性,这导致数据点之间具有相关性,即不独立性^[2]。这种暴露反应呈现非线性关系、重复采样导致个体数据之间不独立的问题,对进行群体药物动力学/药效动力学(population pharmacokinetics pharmacodynamics, Pop PK-PD)的研究带来了很大的挑战。

非线性混合效应模型(nonlinear mixed effect model, NLME),也被称作多水平非线性模型、非线性随机效应模型或非线性分层模型^[3]。是一种基于回归函数与固定效应及随机效应参数之间的非线性依赖关系构建的统计模型^[4]。此模型在Pop PK-PD研究中的应用,不仅能够确立药物动力学和药效动力学参数之间的定量联系,而且能够估计群体的典型值以及个体间和个体内变异。此外,通过纳入随机效应,NLME模型有效处理数据缺失的情况,从而增强了数据分析的可靠性。通过协变量筛选,NLME模型能够揭示并量化影响PK及PD参数的关键协变量。

本研究结合某新型胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)制剂在2型糖尿病患者中的临床试验资料,针对稀疏采样的试验设计,基于非线性混合效应模型法构建群体PK-PD模型,介绍其统计原理、模型构建方法及结果解读,旨在为以糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)为效应指标的高血糖药的群体PK-PD联合建模提供可靠统计参考。

对象与软件

1 对象

1.1 血样采集

本研究数据来源于一项多中心、随机、开放、阳性对照的Ⅲ期临床试验。研究对象为筛选纳入的409名

确诊T2DM至少3个月的成人患者,且糖化血红蛋白值在7.5%至11.0%的范围内。

筛选合格的受试者均依次接受32周的核心治疗和20周的延长治疗。在试验中,服用该制剂的受试者均遵循剂量递增方案。每周1次皮下注射给药,共给药52周。随机分配到0.6 mg组和1.2 mg组。对于随机分配到0.6 mg组的受试者,起始剂量0.3 mg,连续给药4周;滴定递增至0.6 mg,维持0.6 mg治疗48周。对于随机分配到1.2 mg组的受试者,起始剂量0.3 mg,连续给药4周;滴定递增至0.6 mg,连续给药4周;滴定递增至1.2 mg,维持1.2 mg治疗44周。

PK血样采集给药间隔的谷浓度(C_{trough}),采集基线时(D1)、D29、D57、D85、D224、D364给药前及出组随访的D399的血浆。主要治疗终点为治疗52周后的HbA1c。HbA1c采集基线时(D7)、D29、D57、D85、D113、D169、D224、D295、D364的静脉血样。

1.2 患者一般资料

血药浓度、相关的实验室检查资料、该制剂的用药情况完整的数据纳入分析。其中,基线时的血药浓度必须在首次给药前采集,确保基线时受试者体内无法检测到试验药物。本研究最终共计纳入409名T2DM受试者的1 813个浓度点,使用完全随机,按7:3分割数据,分为建模组(1 373)和验证组(440)。建模数据集与验证数据集在性别、年龄、身高、体重、BMI及HbA1c相关指标上的分布高度一致,无明显统计学差异。这种一致性表明验证数据可以有效用于对基于建模数据构建的模型进行外部验证,减少了因样本特征差异导致的验证偏倚,为模型的可靠性提供了基础。患者一般资料,见表1。

2 软件

本研究采用SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)和R(版本4.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; Revolution Analytics, Mountain View, CA, USA)进行数据分析。SAS 9.4用于数据文件处理、探索性数据分析以及描述性统计分析。R软件则用于高级统计建模、图形绘制以及群

表1 患者一般资料

Table 1 Basic information of subjects

Index	Statistic	Model group (n = 306)	Validation group (n = 103)	Total (n = 409)
SEX	F(%)	132(43.1)	46(44.7)	178(43.5)
	M(%)	174(56.9)	57(55.3)	231(56.5)
AGE	Mean(SD)	53.8(10.51)	55.1(10.50)	54.1(10.51)
	Median(min,max)	56.0(21,75)	57.0(29,73)	56.0(21,75)
HEIGHT(cm)	Mean(SD)	165.25(8.65)	164.81(8.70)	165.14(8.63)
	Median(min,max)	165.1(145.9,186.0)	164.1(141.3,185.0)	165.0(141.3,186.0)
WEIGHT(kg)	Mean(SD)	74.62(12.765)	72.47(11.953)	74.08(12.586)
	Median(min,max)	73.50(44.9,110.3)	70.50(47.3,109.1)	73.0(44.9,110.3)
BMI(kg/m ²)	Mean(SD)	27.22(3.491)	26.63(3.564)	27.07(3.514)
	Median(min,max)	26.80(20.2,35.1)	25.90(19.9,34.3)	26.70(19.9,35.1)
HbA1C(%)	Mean(SD)	6.86(0.92)	6.80(0.86)	6.85(0.90)
	Median(min,max)	6.80(4.7,10.7)	6.60(5.1,9.4)	6.70(4.7,10.7)
	Q1,Q3	6.20,7.50	6.20,7.30	6.20,7.40
HbA1C_BL(%)	Mean(SD)	8.41(0.785)	8.31(0.790)	8.39(0.787)
	Median(min,max)	8.30(7.1,10.4)	8.20(7.0,10.3)	8.30(7.0,10.4)
	Q1,Q3	7.90,9.00	7.70,8.90	7.80,8.90
HbA1C_CHG(%)	Mean(SD)	-1.55(0.94)	-1.51(0.88)	-1.54(0.92)
	Median(min,max)	-1.50(-5.0,2.3)	-1.40(-3.9,0.9)	-1.50(-5.0,2.3)
	Q1,Q3	-2.10,-0.90	-2.10,-0.90	-2.10,-0.90

HbA1C: Glycated hemoglobin; HbA1C_BL: Baseline glycated hemoglobin value; HbA1C_CHG: Change in glycated hemoglobin from baseline.

体 PK - PD 分析。具体而言, R 软件中的 nlme 和 ggplot2 包分别用于非线性混合效应模型的建立和可视化分析, dplyr 和 tidyr 包用于数据整理和转换。

模型建立

1 群体药代动力学模型

1.1 基础模型

本研究在构建分析数据集时, 血药浓度低于定量下限(LLOQ)的样本, 统一按 LLOQ/2 进行赋值后纳入分析; 首次给药前采集的基线血药浓度要求无法检出试验药物, 低于 LLOQ 者均予以保留, 以确保无内源性药物干扰。根据个体药物浓度 - 时间曲线检测异常值, 在曲线中与邻近观测值或与同一时间点其他受试者的值有很大程度偏离的浓度点, 应该判断是否将该点标记为异常值并从 Pop PK - PD 分析中剔除。PK 数据集中 12 个条件加权残差(conditional weighted residuals, CWRES) > 6 的数据点被剔除。有 3 位受试者所有 PK 观测值都呈现异常的 PK 行为, 且没有明确的原因(如: 存在联合用药的情况、不依从治疗方案的数据、药物服用后吐出等)可以解释数据异常。为评估该部分数据对模型的影响, 我们通过敏感性分析比较包含与剔除该 3 例异常数据的模型, 结果显示, 其对最终模型参数影响较小。结合其 PK 行为异常且无明确原因解释, 仍予以剔除, 以保证模型整体

拟合质量。群体 PK 研究中, 实际分析 303 例受试者。所有受试者计划采样点的血药浓度、实验室检查及用药信息均完整, 故不进行缺失值填补。

首先基于 I 期临床试验 12 例健康受试者的密集采样数据建立吸收相模型, 随后将所得参数固定应用于 III 期 T2DM 患者的稀疏谷浓度数据分析。III 期研究设计仅采集稳态谷浓度数据(给药前 0 ~ 24 h), 缺乏吸收相及分布相的详细信息。因此利用 I 期临床试验中健康受试者的密集采样数据拟合群体 PK 模型获得吸收相参数, 基于模型估算结果, 将吸收速率常数(K_a)固定为 1.89 d^{-1} ^[5]。该策略基于以下考量: 一是皮下给药制剂的吸收主要受制剂释放特性控制, 疾病状态对吸收速率的影响相对有限; 二是敏感性分析显示 K_a 在 $1.75 \sim 1.95 \text{ d}^{-1}$ 范围内变化时, 清除率(CL/F)和分布容积(V/F)估计变化小于 8%, 提示处置参数估计相对稳定。处置模型比较了一房室与二房室线性消除模型, 由于稀疏数据中二房室模型收敛失败, 最终选择一房室一级消除模型作为基础结构。

个体间变异性采用指数模型进行描述。个体内残差变异则分别拟合加法、比例和混合误差模型, 综合比较 -2LL、AIC 和 BIC 的下降幅度。混合误差模型虽拟合优度最佳, 但优化过程中出现收敛问题; 加法误差模型与比例误差模型的比较显示, 见表 2, 比例误差模型的 -2LL 显著更低, AIC 和 BIC 亦显著占优。比例误差模型的优越性符合 PK 数据的典型特征: 分

析方法的相对误差通常保持恒定,而绝对误差随浓度升高而增大。此外,条件加权残差 *vs.* 个体预测浓度图可知,比例误差模型呈现均匀散布,无明显趋势;而加法误差模型在低浓度区域出现残差聚集,提示模型误设。最终认为比例误差模型是最合适的误差模型。

1.2 协变量模型

用散点图矩阵和箱线图系统考察年龄、性别(女性=1,男性=2)、基线体重、基线身体质量指数(body mass index, BMI)、计划分组编码(planned arm code, ARMCD)(0.6 mg 组=1, 1.2 mg 组=2)、HbA1c_{BL}($<8.5\%$ = 1, $\geq 8.5\%$ = 2)和肝肾功能评价指标[白蛋白(albumin, ALB)、碱性磷酸酶(alkaline

phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, BILI)、直接胆红素(direct bilirubin, BILDIR)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、总蛋白(total protein, PROT)、尿素(UREA)]与药代动力学参数的关系进行初步判断。仅发现基线体重、基线 BMI 和剂量组别 ARMCD 呈现趋势性变化。采用前向纳入(forward inclusion)和后向剔除(backward elimination)的逐步法^[6],将基线体重、基线 BMI、ARMCD 纳入协变量分析。经协变量分析提示,基线体重是该制剂表观清除率的重要影响因素,见表 3。

表 2 误差模型的比较

Table 2 Comparison of error models

Model type	LogLik	-2LL	AIC	BIC
Additive error model	-7 802.01	15 604.03	15 614.03	15 641.35
Proportional error model	-6 313.68	12 627.37	12 637.37	12 664.69
Mixed error model	-4 556.02	9 112.03	9 124.03	9 156.82

LogLik: Log-likelihood, a larger value indicates better fit; -2LL: -2 log-likelihood; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion.

表 3 逐步回归筛选协变量

Table 3 Stepwise regression for covariate selection

Model	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC
Basic model	1	-6 313.7852	12 627.57	12 637.57	12 664.896
Model 1 Cl - GGT	1	-6 308.3721	12 616.744	12 628.744	12 661.535
Model 2 Cl - BILI	1	-6 313.4007	12 626.801	12 638.801	12 671.592
Model 3 Cl - BMI	1	-6 284.8513	12 569.703	12 581.703	12 614.493
Model 4 Cl - weight	2	-6 279.4197	12 558.839	12 570.839	12 603.630
Model 5 Cl - GGT Cl - weight	1	-6 278.0041	12 556.008	12 570.008	12 608.264
Model 6 Cl - BILI Cl - weight	2	-6 278.3717	12 556.743	12 570.743	12 608.999
Model 7 Cl - BMI Cl - weight	1	-6 277.5742	12 555.148	12 569.148	12 607.404

表 4 群体药动学模型参数估算值与自举法结果比较

Table 4 Population pharmacokinetic model parameter estimates and bootstrap results

Parameter	PK model			Bootstrap			Relative bias (%)
	Estimate	RSE%	Shrinkage	Mean	RSE%	95% CI	
Pharmacokinetic parameters							
θV (L)	10. 81	4. 91		10. 80	5. 37	9. 73 – 11. 99	–0. 10
θCL(L • d ⁻¹)	1. 11	1. 49		1. 11	1. 73	1. 08 – 1. 15	–0. 08
θweight on CL	0. 63	7. 39		0. 63	9. 79	0. 50 – 0. 75	–0. 70
Inter – individual variabilit							
ωV	0. 19	19. 37	0. 32	0. 19	22. 05	0. 11 – 0. 26	–0. 95
ωCL	0. 02	17. 44	0. 29	0. 02	21. 91	0. 01 – 0. 03	–0. 17
Residual variability							
σ(Mul)	0. 29	4. 35		0. 29	4. 48	0. 27 – 0. 32	0. 13

CL: Apparent clearance; V/F: Apparent volume of distribution; RSE% = (stdder/estimate) × 100; Relative bias (%) = [(bootstrap mean - NONMEM final estimate)/NONMEM final estimate] × 100%; 95% confidence interval (estimate ± 1.96 × standard error of the estimate); Mul: Multiplicative error model.

1.3 最终 Pop PK 模型

群体 Pop PK 模型最终方程见下式(1)和(2):

$$V = 10.81 \times \exp(0.19) \quad (1)$$

$$CL = 1.11 \times \left(\frac{weight}{73.5}\right)^{0.63} \times \exp(0.02) \quad (2)$$

采用 1 000 次的 Bootstrap 法验证最终模型,结果验证成功 1 000 次,成功率 100%。表 4 比较了非线性混合效应模型法和 bootstrap 非参数法各参数的估算值,由结果可知:2 者估算值接近,偏差小于 $\pm 5\%$,且其 95% 置信区间均包括了模型拟合值,表明最终模型结果较为稳健可靠。

图 1 中由个体预测值和个体观测值散点图 (IPRED *vs.* DV) 和群体预测值和观测值散点图 (PRED *vs.* DV) 可见预测值和观测值较为吻合。群体预测值和观测值的加权条件权重残差图 (CWRES *vs.* PRED) 中,数据点在 CWRES = 0 两边几乎均匀分布,大部分数据点均在 ± 4 之内,说明所有的数据点均无异常数据。时间与加权条件权重残差图 (CWRES *vs.* TIME) 中,数据点在 CWRES = 0 两边几乎均匀分布,说明误差模型选择合适。可视化预测检验 (visual predictive check, VPC) 结果如图 2 所示。蓝色圆点表示原始数据的观测值,红色线表示观测数据的中值。

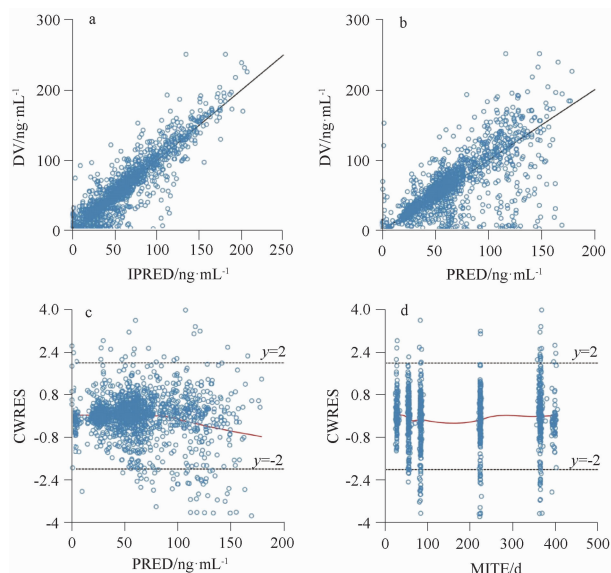


图 1 最终模型的基本拟合优度图。

Figure 1 Basic goodness-of-fit plot of the final model

a: Actual values versus model individual predictions; b: Actual values versus model group predictions; c: Weighted residuals versus model group predictions; d: Weighted residuals versus time after administration; DV: dependent variable; IPRED: The observed concentration versus individual - predicted concentration; PRED: The observed concentration versus population - predicted concentration; CWRES: Conditional weighted residuals.

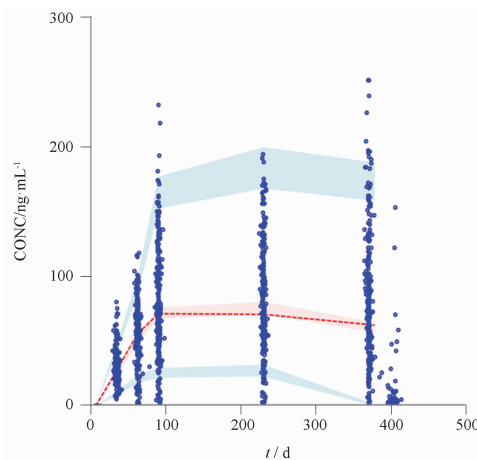


图 2 最终模型可视化预测图

Figure 2 VPC map of final model

VPC: Predictive Check plot with confidence intervals of the simulated quantiles for VPC Model. Circles represent individual observations, while shaded areas denote the 95% confidence intervals corresponding to the 5th, 50th, and 95th percentiles of the simulated data.

黑色实线代表观测数据的 5% 和 95% 分位线,蓝色阴影表示模拟 1 000 次的数据中 5% 和 95% 对应的 95% 置信区间,橙色阴影表示模拟 1 000 次的数据中 50% 对应的 95% 置信区间。图中观测值大部分数据点均落于 1000 次仿真的 95% 预测区间,表明模型预测性能良好。

2 群体药动力学 - 药效动力学模型

2.1 药效动力学模型

该降糖药是通过刺激胰岛素的分泌来降低血糖,从而达到降低 HbA1c 的目的,并不是直接作用于 HbA1c。并且,HbA1c 反应的是过去 2~3 个月的平均血糖水平,具有累积和延迟效用。因此,根据药物对 HbA1c 影响的机制,采用具有抑制作用的间接效应模型来描述这种暴露与效应之间的间接长期累积作用,见式(3)和式(4)。

$$HbA1c_{BL} = \frac{kin}{kout} \quad (3)$$

$$\frac{dHbA1c}{dt} = kin \times \left(1 - \frac{I_{max} \times C_e}{IC_{50} + C_e}\right) - kout \times HbA1c \quad (4)$$

公式中, $HbA1c_{BL}$ 是糖化血红蛋白基线, kin 为 $HbA1c$ 的零级生成速率, $kout$ 为 $HbA1c$ 的一级消除速率常数, C_e 为中央室药物浓度, I_{max} 和 IC_{50} 分别代表药物对效应的最大抑制作用以及达到最大抑制作用一半时的药物浓度。

2.2 最终模型

PK 与 PD 模型之间采用序贯拟合法(先开发 PK 模型,得到受试者个体 PK 参数,用于构建 PD 模型),

初步确定 PD 参数初始值。然后同步拟合所有 PK 和 PD 参数(明确考虑 PK 与 PD 的动态关联,参数估计更贴合生理机制)。个体间变异采用指数模型进行描述,残差变异采用比例误差模型。协变量的筛选同 PK 一致,发现基线 HbA1c($\text{HbA1c} < 8.5\%$, group = 1; $\text{HbA1c} \geq 8.5\%$, group = 2) 是 HbA1c 的零级生成速率(k_{in})的影响因素。

表 5 总结了 Pop PK - PD 模型中,建模组和验证组最终模型参数估计结果。2 者参数估计结果接近,且在合理的置信区间内重叠,说明参数估计较为稳定,模型外推能力强。

最终模型的拟合优度图如图 3 所示: IPRED *vs.* DV 和 PRED *vs.* DV 可见预测值和观测值较为吻合; CWRES *vs.* PRED 数据点在 CWRES = 0 两边几乎均匀分布,且所有的数据点均在 ± 4 之内,说明所有的数据点均无异常数据; CWRES *vs.* TIME 数据点在 CWRES = 0 两边无明显趋势,说明模型无明显的时间依赖性趋势。最终 PD 模型的 1 000 次可视化预测检验(VPC)如图 4 所示:蓝色圆点表示原始数据的

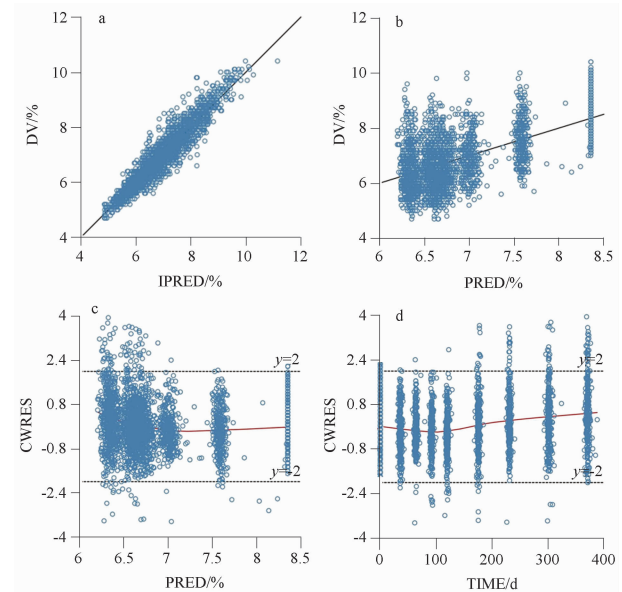


图 3 群体药效动力学模型拟合优度图

Figure 3 Goodness - of - fit plots of population PD model

DV: Dependent variable; IPRED: The observed concentration versus individual - predicted HbA1c; PRED: The observed concentration versus population - predicted HbA1c; CWRES: Conditional weighted residuals.

表 5 群体药动学 - 药效学参数

Table 5 Population pharmacokinetics pharmacodynamics parameter estimates

Parameter	Final model				Validation model		
	Estimate	RSE%	Shrinkage	95% CL	Estimate	RSE%	95% CL
Pharmacokinetic Parameters							
θk_a (d)	1.89 (fixed)				1.89 (fixed)		
θV (L)	11.28	6.27		9.90 - 12.67	9.90	8.30	8.29 - 11.51
θCL (L/d)	1.11	1.60		1.09 - 1.15	1.07	2.92	1.01 - 1.13
θ weight on CL	0.64	10.44		0.51 - 0.78	0.62	23.04	0.34 - 0.90
Pharmacodynamics Parameters							
θk_{in} (%/d)	0.33	5.93		0.29 - 0.37	0.29	6.72	0.25 - 0.33
θk_{out} (1/d)	0.04	5.89		0.04 - 0.05	0.04	6.63	0.03 - 0.04
θI_{max}	0.30	4.61		0.27 - 0.32	0.28	5.89	0.25 - 0.31
θIC_{50} (ng · mL ⁻¹)	37.77	13.78		27.56 - 47.97	28.09	16.64	18.92 - 37.27
θ group on k_{in}	0.15	5.80		0.13 - 0.17	0.16	8.28	0.14 - 0.19
Inter - individual variabilit							
ωV	0.23	24.65	0.27	0.12 - 0.34	0.32	27.59	0.15 - 0.50
ωCL	0.02	20.45	0.30	0.01 - 0.03	0.03	38.44	0.01 - 0.05
ωk_{in}	0.00	15.7	0.25	0.00 - 0.00	0.00	21.15	0.00 - 0.00
ωI_{max}	0.16	10.47	0.12	0.12 - 0.19	0.14	25.57	0.07 - 0.22
Residual variability							
$\sigma_{Mul}(pk)$	0.29	4.44		0.27 - 0.32	0.31	7.76	0.26 - 0.35
$\sigma_{Mul}(pd)$	0.05	5.20		0.05 - 0.07	0.05	8.04	0.04 - 0.06

$RSE\% = (\text{stdder}/\text{estimate}) \times 100$; k_{in} : Zero - order rate constant for HbA1c formation; k_{out} : First - order rate constant for HbA1c elimination; I_{max} : Maximum inhibitory effect of the drug; IC_{50} : Drug concentration required to achieve 50% of the maximum inhibitory effect; HbA1c_BL: Baseline glycated hemoglobin value; Mul: Multiplicative error model.

观测值,红色线表示观测数据的中值。蓝色阴影表示模拟1 000次的数据中5%和95%对应的95%置信区间,橙色阴影表示模拟1 000次的数据中50%对应的95%置信区间。模拟结果显示了模型在预测 HbA1c 值上的整体表现良好,中位数线与观测数据的趋势一致,预测区间合理覆盖了观测数据点,且观测数据点大致均匀分布在预测区间内。

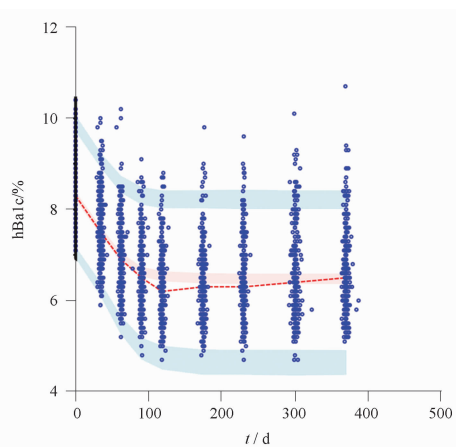


图4 药效动力学 VPC 检验结果

Figure 4 VPC of pharmacodynamics test results

VPC: Predictive check plot with confidence intervals of the simulated quantiles for VPC Model. Circles represent individual observations, while shaded areas denote the 95% confidence intervals corresponding to the 5th, 50th, and 95th percentiles of the simulated data.

讨论

NLME 是开展群体 PK - PD 研究的关键分析工具。其“非线性”特征能够灵活描述 PK - PD 关系中常见的非线性过程;可准确估计群体参数的集中趋势;还可结合 RSE% (相对标准误差百分比) 与 95% 置信区间评估参数估计精度和可靠性。明确参数变异的主要来源,为群体特征与个体差异的量化分析提供支撑。

本研究基于非线性混合效应建模 (nonlinear mixed effects modeling, NONMEM), 成功建立了某新型抗糖药在 T2DM 患者中的群体 PK - PD 模型。药代动力学部分采用一房室模型,较好地表征了该制剂的一级吸收与消除过程;药效动力学部分 HbA1c 为指标,构建了更为完整的暴露 - 效应模型。通过 VPC 显示出良好的预测稳定性,证实模型对真实数据的拟合与预测能力可靠。

针对大样本量及 PK - PD 联合建模参数较多

导致的计算挑战,本研究采用序贯拟合策略:先拟合群体 PK 模型,确保 PK 模块收敛;再逐步引入 PD 模块,避免一次性拟合的收敛失败问题,显著提升拟合优度。群体建模的核心优势在于可以整合临床中常见的稀疏采样数据,并通过协变量筛选 (如体重、基线 HbA1c) 在有限数据下实现稳健参数估计,为特殊人群 (如超重、高基线 HbA1c 患者) 的剂量优化提供定量依据,进而平衡药物疗效与安全性。

本研究识别出体重为清除率的关键协变量,与同类药物中多项研究结论一致^[5,7-8]。模型以 73.5 kg (本研究群体的中位体重) 为中心对体重进行了标准化处理。最终模型显示,清除率与体重的 0.64 次幂呈正比。表明清除率随体重增加而缓慢增加,与生理学预期一致。所估算的 PK 参数值,表观分布容积 (V/F) 11.28 L,表观清除率 (CL/F) 1.11 L · d⁻¹,与索马鲁肽等同类药物报道结果相近,进一步验证模型参数的合理性。

在药效动力学建模中,本研究以治疗 52 周后的 HbA1c 测量值为效应指标,建立了基于实时药物浓度驱动的间接效应模型,用于表征药物对 HbA1c 生成的抑制过程。经协变量筛选未发现明显影响 PD 的协变量,因此将基础模型确定为最终模型。这一建模策略与文献报道的方法具有一定可比性和科学性。PETRI 等^[9]以稳态平均浓度为暴露指标、HbA1c 相对基线变化值为效应指标建立 E_{max} 模型,结果表明在不同暴露水平下均可观察到 HbA1c 的显著下降,且该响应与基线水平无关。OVERGAARD 等^[10]构建了 HbA1c 随时间变化的动态模型,其机制与本研究采用的间接效应模型类似,均旨在合理描述药效的滞后现象。

综上所述,本研究基于非线性混合效应模型法构建的群体 PK - PD 模型,经验证较为可靠。但研究仍存在局限性,PK 采样点相对稀疏,对吸收速率常数的估计精度造成影响;后续研究将考察更多潜在协变量,考察模型对特殊人群的外推性。同时开展外部验证及临床试验模拟,明确模型在临床剂量优化中的实际应用价值。

参考文献:

- [1] ERIC D, RU - JIA X, PHILIP H, *et al.* Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis for pegylated recombinant human growth hormone (PHA - 794428) in Male healthy volunteers [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(10):1192-1193.
- [2] 万隽, 陈权耀, 黄志毅, 等. 基于 NONMEM 法建立万古霉素新

- 生儿群体药动学模型 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(24): 2542—2547.
- [3] VALKENBURG A J, GOULOOZE S C, BREATNACH C V, *et al.* Sedation with midazolam after cardiac surgery in children with and without down syndrome: A pharmacokinetic – pharmacodynamic study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2021, 22(4): e259—e269.
- [4] BOONPENG A, JARURATANASIRIKUL S, JULLANGKON M, *et al.* Population pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical outcomes of meropenem in critically ill patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(11): e0084522.
- [5] CARLSSON PETRI K C, INGWERSEN S H, FLINT A, *et al.* Semaglutide s. c. Once – weekly in type 2 diabetes: A population pharmacokinetic analysis [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(4): 1533—1547.
- [6] 马广立, 许聆, 陈锐, 等. 新药研发中群体药动学/药效学研究的一般考虑 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(11): 1201—1220.
- [7] OVERGAARD R V, DELFF P H, PETRI K C C, *et al.* Population pharmacokinetics of semaglutide for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(2): 649—662.
- [8] SCHNECK K, URVA S. Population pharmacokinetics of the GIP/GLP receptor agonist tirzepatide [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2024, 13(3): 494—503.
- [9] PETRI K C C, INGWERSEN S H, FLINT A, *et al.* Exposure – response analysis for evaluation of semaglutide dose levels in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2238—2245.
- [10] OVERGAARD R V, LINDBERG S Ø, THIELKE D. Impact on HbA1c and body weight of switching from other GLP – 1 receptor agonists to semaglutide: A model – based approach [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(1): 43—51.
- (本文编辑: 冀希炜 收稿日期 2026 – 01 – 29)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于修订发布《抑郁障碍治疗药物临床试验技术指导原则(试行)》的通告(2026 年第 11 号)

按照国家药品监督管理局的部署,药审中心组织修订了《抗抑郁药的药物临床试验指导原则》(原总局通告 2018 年第 39 号),形成《抑郁障碍治疗药物临床试验技术指导原则(试行)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管[2020]9 号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。参考《抗抑郁药的药物临床试验指导原则》正处于研发中的品种,可结合本指导原则进行试验方案优化或与药审中心进行沟通。

国家药品监督管理局药品审评中心
2026 – 01 – 26