

基于 D 最优设计的最大后验贝叶斯法估算个体药动学参数

丁俊杰¹, 焦正^{2*}, 王艺^{1*}

(复旦大学 1. 附属儿科医院, 上海 201102; 2. 附属华山医院, 上海 200040)

摘要: 本研究以基于 D 最优设计的最大后验贝叶斯法 (MAPB) 估算个体药动学参数, 并与多元线性回归 (MLR) 法比较。以吡格列酮为模型药物, 非线性混合效应模型 (NONMEM) 法考察药物的群体药动学特征。WinPOPT 软件进行 D 最优采样设计, 获得 1~4 点的采样方案。采用蒙特卡罗法产生模拟数据集, 对估算方法进行评估。结果显示: 随采样点数量的下降, MAPB 估算 CL 和 V 的准确度和精密度均下降; 随 CL 和 V 个体间变异增高, 基于 2 点 D 最优设计的 MAPB 估算 CL 和 V 的精密度下降; 随残差变异增高, MAPB 估算的准确度和精密度均下降。与 MLR 比较结果显示: MAPB 2 点 D 最优方案和 MLR 的 2 点估算 AUC 的准确度和精密度较接近, 但在最佳采样点前后调整 1 h 采样, MAPB 估算准确度和精密度优于 MLR 法。总体而言, MAPB 法估算 AUC 的能力与 MLR 较为接近, 但较 MLR 更具采样灵活性。

关键词: 最大后验贝叶斯法; D 最优设计; 群体药动学; 多元线性回归法; 非线性混合效应模型

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 12-1493-08

Estimation of individual pharmacokinetic parameters using maximum a posteriori Bayesian method with D-optimal sampling strategy

DING Jun-jie¹, JIAO Zheng^{2*}, WANG Yi^{1*}

(1. Children's Hospital, Shanghai 201102, 2. Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: This study was aimed to develop a maximum a posteriori Bayesian (MAPB) estimation method to estimate individual pharmacokinetic parameters based on D-optimal sampling strategy. Meanwhile, the performance of MAPB was compared with the multiple linear regression (MLR) method in terms of accuracy and precision. Pharmacokinetic study of pioglitazone was employed as the example case. The population pharmacokinetics was characterized by nonlinear mixed effects model (NONMEM). The sparse sampling strategy (1–4 points) was identified by D-optimal algorithm using WinPOPT software. The simulated data generated by Monte Carlo method were used to access the performance of MAPB and MLR. As the number of samples per subject decreased, the accuracy and precision of MAPB method tended to get worse. The estimation for CL and V by MAPB using D-optimal two-point design had less bias with low inter-individual variability, and had more bias and imprecision with high residue variability. The estimation of AUC by MAPB using D-optimal 2 points design had similar accuracy and precision to MLR. However, MAPB estimation was better than MLR while adjusting the sampling time to one hour. Overall, the MAPB method had similar predictive performance as MLR, but MAPB could provide more pharmacokinetic information with higher sampling flexibility.

Key words: maximum a posteriori Bayesian estimation; D-optimal design; population pharmacokinetics; multiple linear regression; nonlinear mixed effects model

收稿日期: 2011-06-12.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81072702).

*通讯作者 Tel: 86-21-64046505, E-mail: zjiao@fudan.edu.cn;

Tel: 86-21-64931990, E-mail: yiwang@shmu.edu.cn

随着群体药动学和药效学研究的广泛应用, 如何根据少量采样点数据就可获取准确的药动学参数估算, 已成为近年来的研究热点之一。目前, 常用方法主要有多元线性回归法 (multiple linear regression, MLR) 和基于 D 最优设计 (D-optimal design) 的最大后验贝叶斯 (maximum a posteriori Bayesian, MAPB) 估算法。MLR 法无须进行房室模型拟合, 可估算最优采样方案和相关药动学参数, 计算方法简便。而后者须进行房室模型拟合, 估算药动学参数和参数分布等先验信息, 在 Fisher 信息矩阵 (Fisher information matrix, FIM) 的基础上, 获得最优采样方案。然后通过采集少量个体血药浓度数据和上述先验信息, 获得较为完整的个体药动学参数信息。

本研究组曾采用 MLR 法, 遴选有限采样方案 (limited sampling strategy), 计算单剂量口服吡格列酮 (pioglitazone) 后的药时曲线下面积 (AUC) 和最大峰浓度 ($C_{\max}$)^[1], 证明了该法估算药动学参数的价值。本研究仍以该药为模型药物, 根据 D 最优设计和 MAPB 估算法, 筛选采样方案, 估算个体药动学参数, 并与前期 MLR 的相关结果进行比较。本研究还进一步考察采样点数量、个体间变异、残差变异以及采样时间窗对参数估算的影响, 旨在为药动学研究的优化采样设计和个体化给药提供依据。

材料与方法

数据来源 本研究的药动学数据来源于既往报道的 1 项吡格列酮生物等效性研究^[1]。20 名健康志愿者口服 30 mg 吡格列酮参比或试验制剂, 于服药前即刻和服药后 24.0 h 内采集 13 个血样点。以高效液相色谱法测定血药浓度。

数据分析程序 NONMEM (Version 7.2, Globomax Corp., USA), Intel Fortran (Version 11.1.054, Intel Corp., USA), Xpose (Version 4.2.1, Uppsala University, Sweden); Wings for NONMEM (WfN, Version 6.1, Nick Holford, University of Auckland, New Zealand), R for NONMEM (RfN, Version 2008a, Saik Urien, U.R.C. Paris Centre, Hopital Tarnier, France), WinPOPT (Version 2.0, WinPOPT Development Group, New Zealand), Stata (Version 10.0, StataCorp LP, USA)。

吡格列酮的群体药动学

结构模型 本研究采用非线性混合效应模型软件包 (NONMEM) 对吡格列酮参比制剂 (商品名卡司平, 杭州中美华东制药有限公司) 的药动学数据进行房室模型拟合和药动学参数估算。采用的算法为含

个体间变异和残差变异交互作用的一阶条件估算法 (FOCE-I)。

统计学模型 个体间变异模型采用指数模型, 见式 1。

$$P_{i, \text{pt}} = P_{\text{pop}} \times e^{\eta_i} \quad (1)$$

上式中 $P_{i, \text{pt}}$ 为第 i 个受试者的药动学参数值, P_{pop} 为该群体药动学参数的典型值, η_i 是呈正态分布、均数为 0、方差为 ω^2 的个体间变异。

残差模型分别用加法 (式 2)、指数 (式 3) 或混合模型 (式 4) 进行拟合, 取最佳者。

$$C_{i, \text{obs}} = C_{i, \text{pt}} + \varepsilon_{i, \text{obs}} \quad (2)$$

$$C_{i, \text{obs}} = C_{i, \text{pt}} \times e^{\varepsilon_{i, \text{obs}}} \quad (3)$$

$$C_{i, \text{obs}} = C_{i, \text{pt}} \times e^{\varepsilon_{i, \text{obs}}} + \varepsilon_{i, \text{obs}} \quad (4)$$

上式中 $C_{i, \text{obs}}$ 是第 i 个受试者的血药浓度观测值, $C_{i, \text{pt}}$ 是第 i 个受试者的血药浓度模型预测值, $\varepsilon_{i, \text{obs}}$ 是呈正态分布、均数为 0、方差为 σ^2 的残差变异。取目标函数值和变异值最小的模型为最终统计学模型。

模型评价及验证 模型的评价采用图形法和统计学检验。图形法即通过绘制模型预测值和观测值、预测值和个体权重残差 (iWRES)、条件权重残差 (CWRES) 和时间等散点图, 观察散点图是否分布均匀和有无趋势性来评判模型拟合的优劣。上述绘图采用 Xpose 软件完成。统计学方法采用非参数自举法 (Bootstrap) 考察模型的稳定性和参数估算的准确度^[2]。本研究采用 1 000 次自举对最终模型进行验证, 比较自举法和原 NONMEM 法的计算结果值。上述过程由 WfN 和 RfN 软件包完成。

模型的预测性能通过直观预测检验 (visual predictive check, VPC)^[3] 和正态预测分布误差 (normalized predictive distribution error, NPDE)^[4, 5] 完成, 首先根据模型的最终估算结果, 以原数据集为模板, 用蒙特卡罗 (Monte Carlo) 法产生 1 000 套模拟数据集, 模拟数据集用 NONMEM 软件 (\$SIMULATION 模块) 产生 (下同)。VPC 通过直观比较各时相的预测值与实测值的重合程度来评估模型的预测能力。NPDE 法用作图和统计学检验考察标准化预测误差的分布。若模型的预测能力良好, NPDE 的均值为 0 (Wilcoxon 符号秩和检验), 方差为 1 (Fisher 方差检验), 且符合正态分布 (Shapiro-Wilks 正态分布检验)。上述过程均用 RfN 软件包实现。

个体药动学参数的 MAPB 估算 Bayesian 条件概率模型公式见式 5。

$$\text{OBJ} = \sum_{i=1}^n \frac{(c_{i, \text{obs}} - c_{i, \text{pt}})^2}{\text{SD}^2 C_{i, \text{obs}}} + \sum_{j=1}^m \frac{(P_{j, \text{pop}} - P_{j, \text{pt}})^2}{\text{SD}^2 P_{j, \text{pop}}} \quad (5)$$

当上述目标函数取得最小值时, 可得到比较准确的个体药动学参数。式中 n 是血药浓度实测值的个数, m 是药动学参数的个数, $SD P_{j, \text{pop}}$ 为群体药动学参数 j 的个体间变异的标准差 (ω), $SD C_{i, \text{obs}}$ 为血药浓度观测值或残差变异的标准差 (σ)。

MAPB 估算采用 NONMEM 软件 (\$ESTIMATION MAXEVAL = 0 POSTHOC 并固定最终模型参数) 实现。

优化采样方案的设计和比较 采用群体 D 最优设计^[6], 原理简述如下: 群体药动学参数的向量以 ψ 表示 (式 6), 第 i 个受试者的采样设计以 ξ_i 表示 (式 7),

$$\Psi = [P_{1, \text{pop}}, \dots, P_{p, \text{pop}}, \omega_{11}, \dots, \omega_{1p}, \omega_{22}, \dots, \omega_{2p}, \omega_{pp}, \dots, \sigma_{\text{add}}^2, \sigma_{\text{prop}}^2] \quad (6)$$

$$\xi_i = [t_{i1}, \dots, t_{in_i}] \quad (7)$$

$F(\Psi, \xi_i)$ 为第 i 个受试者采样设计 ξ_i 的 FIM。则群体 Fisher 信息矩阵 (population Fisher information matrix, PFIM) 为个体 FIM 总和 (式 8)。

$$F(\Psi, \Xi) = \sum_{i=1}^N F(\Psi, \xi_i) = N \cdot F(\Psi, \xi) \quad (8)$$

式 8 行列式值最大化时的设计即为 D 最优设计。本研究采用 WinPOPT 软件计算最优设计方案, 算法采用模拟退火法 (simulated annealing)。根据 D 最优设计原理, 采样点个数与群体药动学模型参数的个数一致或接近时, 可获得较全面的药动学信息。

以完整密集采样设计为参照, 比较不同稀疏采样设计对个体药动学参数 MAPB 估算的影响, 其中完整密集采样为 13 点采样设计 (0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 6.0, 9.0, 12.0, 15.0 和 24.0 h), 稀疏采样设计包括 1~4 个采样点的 D 最优方案。

根据上述获得的吡格列酮群体药动学参数, 采用蒙特卡罗法模拟产生完整采样的血药浓度数据集 ($n = 1000$)。以理论药动学参数值为参比值, 依据式 9 和 10 计算各采样方案的药动学参数 MAPB 估算的平均预测误差 (mean prediction error, MPE%) 和平均绝对误差 (mean absolute prediction error, MAE%)^[7], 考察以上各组采样设计方案估算个体药动学参数的准确度和精密度。

$$\text{MPE}(\%) = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n \frac{P_i - R_i}{R_i} \right) \times 100 \quad (9)$$

$$\text{MAE}(\%) = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n \frac{|P_i - R_i|}{R_i} \right) \times 100 \quad (10)$$

其中 P_i 为第 i 个受试者药动学参数的模型预测值, R_i 为相应药动学参数的参比值。

个体间变异和残差变异水平对 MAPB 估算结果的影响 由式 1~5 可见, 个体药动学参数的 MAPB 估算效果还受到个体间变异 (ω) 和残差变异 (σ) 大小的影响, 为此进一步考察两者对个体药动学参数表观清除率 (CL) 和表观分布容积 (V) 估算的影响。

根据以下情况, 应用蒙特卡罗法分别产生模拟数据 ($n = 1000$), 比较不同个体间变异和残差变异水平对 CL 和 V 估算的影响: ① 固定残差变异为 20%, CL 的个体间变异 (ω_{CL}) 和 V 的个体间变异 (ω_V) 分别设定为 20%、30%、40% 和 50%; ② 固定 CL、 V 和一级吸收速率常数 (K_a) 的个体间变异, 残差变异分别设定为 15%、25%、30% 和 40%。

MAPB 与 MLR 比较 MAPB 法通过式 11 计算 AUC, 式中 F 为绝对生物利用度。

$$\text{AUC} = F \cdot \text{Dose} / \text{CL} \quad (11)$$

本课题组前期应用 MLR 法估算吡格列酮的 AUC, 遴选出 1.5~9 h 为最佳采样点, 建立的回归线性公式如式 12 所示^[1]。本研究以产生的蒙特卡罗模拟数据集为基础, 通过式 12 估算原模型的 AUC。由于在不同个体间变异和残差变异水平下, 模拟数据与原模型有较大差别, 因此用 MLR 法分别构建相应的多元线性回归公式, 计算 AUC 值。上述过程采用 Stata 软件进行计算。

$$\text{AUC} = 0.16 + 2.37 \cdot C_{1.5} + 15.33 \cdot C_9 \quad (12)$$

其中 $C_{1.5}$ 和 C_9 分别为给药后 1.5 h 和 9 h 的血药浓度。将 MAPB 法和 MLR 法的 AUC 估算值与参比值 (线性梯形法计算 AUC) 比较, 计算 MPE 和 MAE, 评价不同方法的预测能力。此外, 考察不同个体间变异和残差变异水平对 MAPB 和 MLR 法估算参数的影响。另外, 为进一步考察两种方法的应用灵活性, 还考察了采样点前后调整 1 h 对 AUC 估算的影响。

结果

1 吡格列酮的群体药动学

以有吸收时滞的一级吸收和消除的一房室模型为吡格列酮的基础药动学模型。协变量筛选未见体重、年龄可显著影响模型参数。由于 CL 和 V 的个体间变异存在相关性, 故加入两者相关性的参数, 残差模型选择指数模型。最终模型的群体药动学参数值结果见表 1, 基本拟合优度图 (图 1) 显示仅 24 h 的模型预测值呈正偏差, 但大多数在 +2 CWRES 内, 在可接受范围内, 其余均未见有显著意义的趋势性变化。

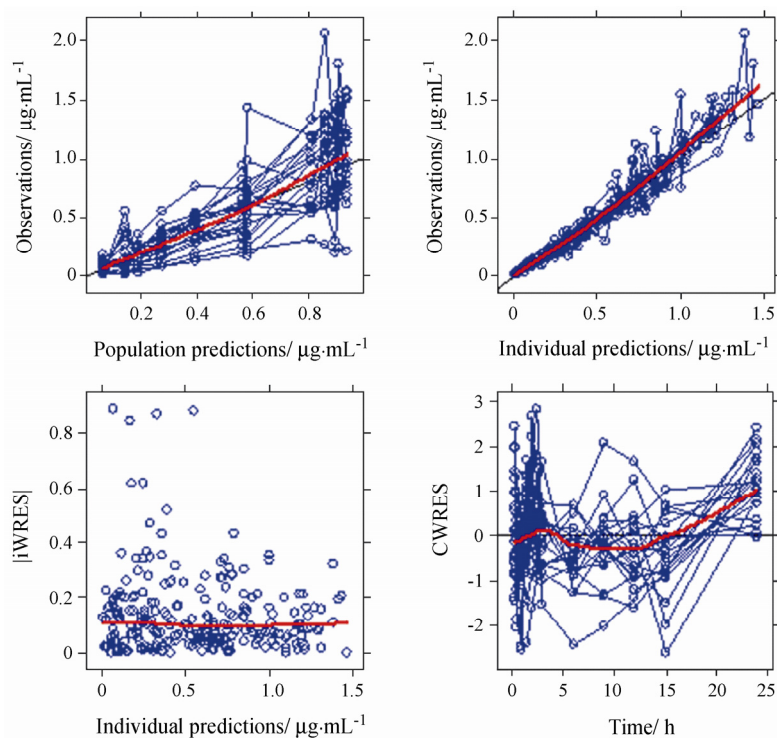


Figure 1 Basic goodness-of-fit plot of the final population pharmacokinetic model of pioglitazone ($n=1\ 000$). iWRES: individual weighted residual; CWRES: conditional weighted residual

Table 1 Pioglitazone population parameter estimates with 1 000 nonparametric bootstrap procedures. SE%: standard error%; 95% CI: 95% confidence interval; $R\ \omega_{CL}$, ω_V : coefficient of ω_{CL} , and ω_V

Parameter	NONMEM Mean (SE%)	Bootstrap Median	95% CI	Bias /%
Pharmacokinetic parameter				
CL/h^{-1}	3.31 (8.9)	3.29	2.95 – 3.67	-0.60
V/L	27.5 (8.9)	27.4	24.5 – 31.3	-0.36
K_a/h^{-1}	2.61 (16.7)	2.60	2.12 – 3.39	-0.38
t_{lag}/h	0.197 (5.3)	0.198	0.182 – 0.209	0.51
Inter-individual variability				
$\omega_{CL}/\%$	37.6 (44.3)	36.7	24.9 – 47.8	-2.39
$\omega_V/\%$	38.3 (50.5)	37.6	23.7 – 50.4	-1.83
$\omega_{k_a}/\%$	61.6 (38.2)	61.2	44.0 – 78.0	-0.65
$\omega_{t_{lag}}/\%$	13.3 (65.0)	12.9	7.23 – 18.8	-3.01
$R\ \omega_{CL}, \omega_V$	0.840	0.838	57.3 – 94.4	-0.24
Residual variability				
$\sigma/\%$	19.6 (18.3)	19.5	17.0 – 22.0	-0.51

1 000 次自举法运行均获成功, 结果见表 1, 与原 NONMEM 计算结果相比, 各参数估算值均较接近, 进一步证明了模型的稳定性和准确度。

可视化预测检验 (VPC) 结果 (图 2) 提示在模型的 90% 预测区间之外有 23 个实测值 (9.6%)。正态化预测分布误差 (NPDE) 结果见图 3, 其中分位数图 (QQ 图) 和 NPDE 分布图显示 NPDE 符合正态分布。

Wilcoxon 符号秩和检验 $P = 0.371$, Fisher 方差检验 $P = 0.0521$, Shapiro-Wilks 正态分布检验 $P = 0.696$, 总的调整 P 值为 0.156, 提示 NPDE 方差齐性且符合正态分布。VPC 和 NPDE 的结果均显示模型的预测能力较佳, 可用于产生模拟数据。

2 D 最优采样方案

由 WinPOPT 软件计算的 4 点和 3 点 D 最优采样方案分别为 0.23-2.5-2.6-24 h 和 0.23-2.6-24 h, 在

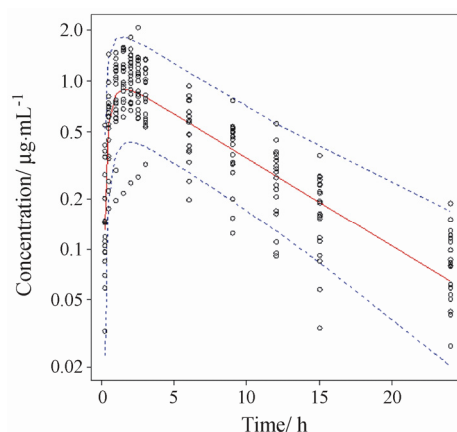


Figure 2 Visual predictive check of the population pharmacokinetic model for pioglitazone. The open circle represent the observations, the dashed lines represent 5th, 50th and 95th percentiles of the simulated dataset ($n=1\ 000$)

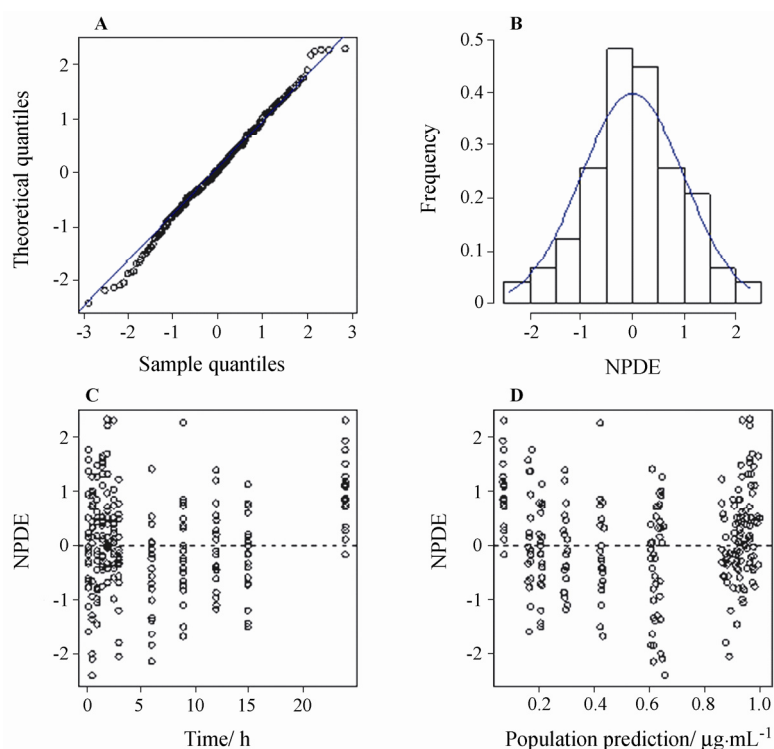


Figure 3 Normalized predictive distribution error (NPDE) of the population pharmacokinetic model for pioglitazone. A: a QQ plot of the NPDE versus the corresponding quantiles of a normal distribution; B: Histogram of the NPDE; C: NPDE versus time; D: NPDE versus population prediction

3 点基础上分别剔除吸收相和分布相采样点获得 2 点 (2.6~24 h) 和 1 点 (24 h) D 最优采样方案。

个体药动学参数 MAPB 估算结果如表 2 所示, 各组采样设计对 CL 估算的准确度和精密度优于 V 和 K_a 。随着采样点数量的下降, CL 和 V 估算的准确度和精密度下降。D 最优 2 点方案估算 CL 和 V 的准确度和精密度尚可, MPE 均为 4%, MAE 分别为 11% 和 16%, 分别有 85.0% 和 70.8% 的估算值落在实际分布值的 $\pm 20\%$ 内, 而 1 点方案对 CL 的估算准确度尚可, MPE = 4%, 但精密度较差, MAE = 20%, 39.5% 的估算值在

$\pm 20\%$ 以外。故重点考察 2 点 D 最优设计的 MAPB 法。

对于 K_a 的估算, 完整采样方案中有 14.3% 估算值在实际分布值的 $\pm 40\%$ 内, 但对于 4 点和 3 点 D 最优方案, K_a 估算值的 MPE 和 MAE 分别大于 25% 和 45%, 无法获得较好的估算结果。

3 个体间变异和残差变异对 MPAB 预测结果的影响

如表 3 所示, 随着 CL 和 V 的个体间变异的增加, 完整采样方案对 CL 和 V 估算准确度和精密度的影响均不大, D 最优 2 点方案对 CL 和 V 的估算准确度影

Table 2 The bias and imprecision of maximum a posteriori Bayesian (MAPB) estimates for pioglitazone pharmacokinetic parameters in 5 sampling designs. Full samplings ($n = 13$) were: predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 6.0, 9.0, 12.0, 15.0 and 24.0 h postdose. MPE: Mean prediction error; MAE: Mean absolute prediction error. ^aPercentage of prediction error $> \pm 20\%$; ^bPercentage of prediction error $> \pm 40\%$

Sampling design	CL / L·h ⁻¹			V / L			K _a / h ⁻¹			t _{lag} / h		
	MPE / %	MAE / %	$> \pm 20\%$ ^a / %	MPE / %	MAE / %	$> \pm 20\%$ ^a / %	MPE / %	MAE / %	$> \pm 40\%$ ^b / %	MPE / %	MAE / %	$> \pm 20\%$ ^a / %
Intensive sampling strategy												
Full sampling ($n = 13$)	-0.1 ± 7	5 ± 4	0.2	-1 ± 10	8 ± 6	3.5	2 ± 28	22 ± 18	14.3	2 ± 8	6 ± 6	3.1
Sparse sampling strategy (D-optimal)												
4 points (0.23 h, 2.5 h, 2.6 h, 24.0 h)	2 ± 11	9 ± 7	8.4	2 ± 16	12 ± 10	17.2	26 ± 69	49 ± 56	42.1	2 ± 9	7 ± 6	4.0
3 points (0.23 h, 2.6 h, 24.0 h)	3 ± 14	11 ± 8	14.5	3 ± 19	15 ± 12	27.6	27 ± 70	46 ± 53	42.7	2 ± 9	7 ± 6	4.2
2 points (2.6 h, 24.0 h)	4 ± 14	11 ± 9	15.0	4 ± 20	16 ± 13	29.2	—	—	—	—	—	—
1 points (24.0 h)	4 ± 27	20 ± 18	39.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Table 3 The accuracy and precision of MAPB estimation for individual pharmacokinetic parameters using full and 2-point sampling design with different inter-individual variability and residual variability

Sampling design	13 points			D-optimal 2 points (2.6–4 h)		
	MPE /%	MAE /%	>±20% ^a /%	MPE /%	MAE /%	>±20% ^a /%
CL estimation						
$\omega_{CL} = 20\%$	-0.5 ± 7	5 ± 4	0.2	2 ± 11	9 ± 7	7.6
$\omega_{CL} = 30\%$	-0.3 ± 7	5 ± 4	0.2	2 ± 14	11 ± 9	14.2
$\omega_{CL} = 40\%$	-0.2 ± 7	5 ± 4	0.2	3 ± 15	12 ± 10	16.7
$\omega_{CL} = 50\%$	0.1 ± 7	5 ± 4	0.5	3 ± 16	13 ± 10	21.1
$\sigma = 15\%$	0.1 ± 5	4 ± 3	0	3 ± 11	9 ± 7	7.0
$\sigma = 25\%$	-0.3 ± 9	7 ± 5	2.2	5 ± 17	14 ± 11	23.8
$\sigma = 30\%$	-1 ± 10	8 ± 6	5.2	6 ± 20	16 ± 13	31.3
$\sigma = 40\%$	-2 ± 14	12 ± 9	15.7	7 ± 25	20 ± 17	41.0
V estimation						
$\omega_V = 20\%$	-1 ± 9	8 ± 6	2.9	2 ± 15	12 ± 9	17.1
$\omega_V = 30\%$	-1 ± 10	8 ± 6	2.9	2 ± 19	15 ± 12	28.3
$\omega_V = 40\%$	-1 ± 10	8 ± 6	3.6	3 ± 21	16 ± 13	30.7
$\omega_V = 50\%$	1 ± 10	8 ± 6	3.6	2 ± 24	18 ± 15	37.7
$\sigma = 15\%$	-1 ± 8	6 ± 5	0.4	3 ± 16	13 ± 10	19.6
$\sigma = 25\%$	-2 ± 12	10 ± 7	8.3	5 ± 24	18 ± 16	36.9
$\sigma = 30\%$	-2 ± 14	12 ± 8	14.9	5 ± 27	21 ± 18	42.3
$\sigma = 40\%$	-4 ± 18	15 ± 11	27.6	6 ± 32	24 ± 22	49.2

响不大, 而精密度明显下降。CL 和 V 的个体间变异为 50% 时, 有 78.9% CL 估算值和 62.3% V 估算值在实际分布值的 $\pm 20\%$ 内, 当 CL 和 V 的个体间变异为 20% 时, 92.4% CL 估算值和 82.9% V 估算值在实际分布值的 $\pm 20\%$ 内, 估算效果较好。

不论是密集采样方案或 D 最优方案, 残差变异对于 CL 和 V 的估算准确度和精密度均有影响, 其中对精密度的影响较大。随残差变异水平的增高, MAE

显著升高。对于完整采样方案, 残差变异为 40% 时, 有 15.7% CL 估算值和 27.6% V 估算值在实际分布值的 $\pm 20\%$ 外, 但对于 D 最优 2 点方案, 残差变异为 40% 时, 有 41.0% CL 估算值和 49.2% V 估算值在实际分布值的 $\pm 20\%$ 外, MAPB 估算的准确度和精密度均较差。

4 MAPB 与 MLR 的比较

在不同个体间变异和残差变异水平下, MAPB 和 MLR 估算 AUC 的准确度如图 4 所示: ① 在原模型中, MLR 估算 AUC 的准确度 (MPE = -3%) 略低于 D 最优 2 点方案的 MAPB 法 (MPE = 2%), 而精密度相当 (MAE 均为 13%); ② 当 CL 和 V 的个体间变异较高 (50%) 时, MLR 法估算 AUC 的准确度 (MPE = 2%) 和精密度 (MAE = 12%) 稍优于 MAPB 法 D 最优 2 点方案 (MPE = 5%, MAE = 15%); ③ CL 和 V 的个体间变异和残差变异处于较低水平时, MLR 和 MAPB D 最优 2 点方案均较现有模型有所改善; ④ 当残差变异处于较高水平 (40%) 时, MAPB 法准确度 (MPE = 2%) 略优于 MLR 法 (MPE = 7%), 且两种方法的 MAE 均为 21%; ⑤ 当残差变异处于较低水平 (15%) 时, MLR 法的准确度 (MPE = 1%) 和精密度 (MAE = 9%) 略优于 MAPB 法 (MPE = 3%, MAE = 11%)。

进一步评估 MLR 和基于 D 最优设计 MAPB 法的灵活性。结果显示: 基于 D 最优设计 MAPB 法改变采样时间对估算 AUC 的准确度和精密度影响不大, MPE 为 1%~3%, MAE 为 12%~13%。而 MLR 法的结果差别较大, MPE 为 -11%~7%, MAE 为 13%~16% (图 5)。

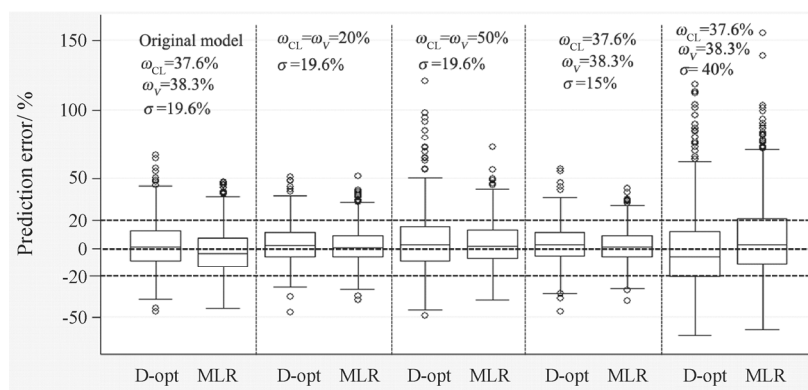


Figure 4 Box and whiskers plot of area under the concentration-time curve (AUC) estimates using multiple linear regression and MAPB method with different inter-individual variability and residual variability ($n = 1\,000$ Monte Carlo simulated datasets). D-opt: D-optimal 2 points were 2.6–24.0 h. MLR: Multiple linear regression of 2 samples were 1.5–9 h. Prediction error (%) = $(AUC_{i,pred} - AUC_{i,ref}) / AUC_{i,ref} \times 100\%$, where $AUC_{i,pred}$ is individual prediction, $AUC_{i,ref}$ is the reference estimation by noncompartmental method

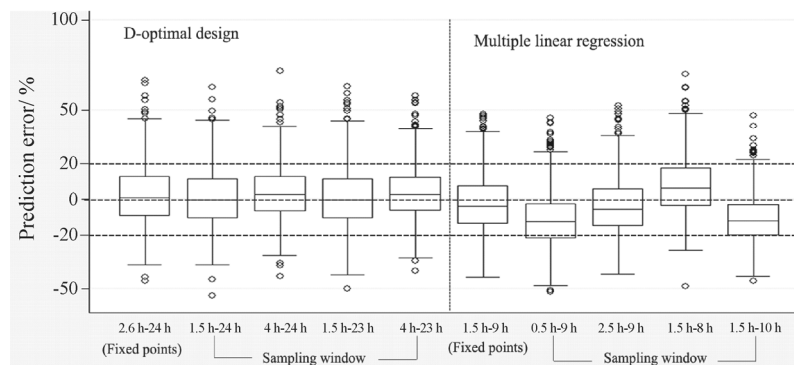


Figure 5 Box and whiskers plot for the area under the concentration-time curve (AUC) using multiple linear regression and MAPB method with different sampling windows

讨论

AUC 或 CL 是反映药物体内暴露或代谢水平的重要指标。了解药物的 AUC 或 CL 是开展治疗药物监测 (TDM) 和个体化给药的基础。经典的药动学研究需采集患者多个血药浓度数据点, 依从性差、检测成本高, 而仅需少量采样点的有限采样设计方案可操作性强, 在临床上具有较大应用价值。MLR 和基于优化设计的 MAPB 算法是目前应用较多的获得优化设计方案的方法, 其中后者的应用更为广泛。MAPB 中优化采样的设计目前主要有以下几种方法: ① 分析所有采样点的排列组合^[8-11], 该法无法获知最优采样设计理论值且计算量大, 尤其是估算多个参数; ② 依据经验分别在吸收相、分布相和消除相采样^[12], 由于分布相和吸收相的时间窗较大, 难以获得最佳采样设计; ③ D 最优设计可根据已知的药动学模型及其参数值进行计算。该法依赖于已知信息的准确程度, 近年来逐步应用于 MAPB 法的采样设计^[13-16]。

本研究显示: 采样点的数量可影响个体药动学参数的 MAPB 估算准确度和精密度。随采样点数量的减少, CL 和 V 的估算准确度和精密度逐步下降。D 最优 3 点方案 MAPB 法估算 CL 的准确度较好, 2 点方案 MAPB 估算准确度和精密度仅略有下降。采用 1 点方案时, 尽管 CL 预测的准确度尚可, 但预测的精密度较差。上述结果提示采用稀疏采样设计时, MAPB 估算的准确度和精密度随采样点数量的减少有所下降。如需获得较好的估算效果, 应考虑增加采样点。由于原完整采样方案中吸收相的采样较少, 故在本研究中 K_a 估算效果不佳。

本研究对个体间变异以及残差变异的进一步分析显示: 个体间变异对 CL 和 V 的 MAPB 估算准确度基本无影响, 而对估算的精密度有影响, 残差变异对

估算的准确度和精密度均有影响, 对稀疏采样方案的影响更大。此外, 残差变异对 CL 和 V 估算准确度和精密度的影响较个体间变异更大。残差变异较大时, 稀疏采样设计无法获得准确个体药动学参数 MAPB 的估算。因此考察生理、病理和合并用药等协变量对药动学参数的影响, 可降低个体间变异和残差变异水平, 提高预测性能。另外也可增加采样点以获得可靠的估算结果。

以往的多项研究显示, MAPB 法与 MLR 法估算 AUC 的准确度和精密度较为接近^[17-21], 本研究进一步比较了不同个体间变异和残差变异水平下两种方法对 AUC 的估算准确度和精密度, 结果表明两种方法在不同个体间变异和残差变异水平下估算 AUC 的差别不显著。而两种方法灵活性的评估结果显示, 在采样点前后调整 1 h, MLR 法估算 AUC 的准确度和精密度变化较大, 而 MAPB 法在采样窗内变化, 其预测准确度和精密度改变不大, 提示 MAPB 法较 MLR 更具灵活性, 有利于临床操作实施。

本研究以符合一房室模型、一级吸收和消除的吡格列酮为模型药物, 采用蒙特卡罗法产生模拟数据, 考察了 MAPB 法估算个体药动学参数的影响因素, 结果具有一定的普适性, 可推广至其他药物。D 最优设计可根据已知的群体药动学特征获得最优采样方案, 对于群体药动学模型残差变异和个体间变异较高时, 可适当增加采样点以提高 MAPB 估算的准确度和精密度, 反之, 较少的采样点也可获得满意的估算效果。

致谢: 新西兰 Otago 大学药学院 Stephen Duffull 教授在 D 最优设计和 WinPOPT 软件使用上给予指导。

References

- [1] Ding JJ, Jiao Z, Li ZD, et al. Bioequivalence assessment

- of pioglitazone hydrochloride oral preparation by limited sampling strategy [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2006, 41: 893–898.
- [2] Ette EI, Williams PJ, Kim YH, et al. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43: 610–623.
- [3] Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2001, 28: 171–192.
- [4] Ren YP, Deng CH, Wang XP, et al. Comparison study of model evaluation methods: normalized prediction distribution errors vs visual predictive check [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2011, 46: 1123–1131.
- [5] Brendel K, Comets E, Laffont CM, et al. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide [J]. *Pharm Res*, 2006, 23: 2036–2049.
- [6] Green B, Duffull SB. Prospective evaluation of a D-optimal designed population pharmacokinetic study [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2003, 30: 145–161.
- [7] Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1981, 9: 503–512.
- [8] Willemze AJ, Cremers SC, Schoemaker RC, et al. Ciclosporin kinetics in children after stem cell transplantation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66: 539–545.
- [9] Irtan S, Saint-Marcoux F, Rousseau A, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of cyclosporine in pediatric renal transplant patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29: 96–102.
- [10] Langers P, Cremers SC, den Hartigh J, et al. Individualized population pharmacokinetic model with limited sampling for cyclosporine monitoring after liver transplantation in clinical practice [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26: 1447–1454.
- [11] Saint-Marcoux F, Marquet P, Jacqz-Aigrain E, et al. Patient characteristics influencing ciclosporin pharmacokinetics and accurate Bayesian estimation of ciclosporin exposure in heart, lung and kidney transplant patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 5: 905–922.
- [12] Li RJ, Li XX, Xu L, et al. Comparative pharmacokinetic analysis based on nonlinear mixed effect model [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2011, 46: 447–453.
- [13] Delattre IK, Musuamba FT, Nyberg J, et al. Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32: 749–756.
- [14] Leger F, Debord J, Le Meur Y, et al. Maximum a posteriori Bayesian estimation of oral cyclosporin pharmacokinetics in patients with stable renal transplants [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41: 71–80.
- [15] Saint-Marcoux F, Royer B, Debord J, et al. Pharmacokinetic modeling and development of Bayesian estimators for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in reduced-intensity haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48: 667–675.
- [16] Benkali K, Rostaing L, Premaud A, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of tacrolimus exposure in renal transplant recipients on a new once-daily formulation [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49: 683–692.
- [17] Musuamba FT, Rousseau A, Bosmans JL, et al. Limited sampling models and Bayesian estimation for mycophenolic acid area under the curve prediction in stable renal transplant patients co-medicated with ciclosporin or sirolimus [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48: 745–758.
- [18] Panetta JC, Wilkinson M, Pui CH, et al. Limited and optimal sampling strategies for etoposide and etoposide catechol in children with leukemia [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2002, 29: 171–188.
- [19] Langers P, Cremers SC, den Hartigh J, et al. Easy-to-use, accurate and flexible individualized Bayesian limited sampling method without fixed time points for ciclosporin monitoring after liver transplantation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 549–557.
- [20] de Winter BC, Neumann I, van Hest RM, et al. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy in patients with autoimmune disease [J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31: 382–390.
- [21] Ishibashi T, Fukumura K, Yano Y, et al. Optimal sampling and limited sampling strategies for estimation of unbound platinum AUC after nedaplatin infusion [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 1283–1289.