群体药代动力学研究技术指导原则

（征求意见稿）

2020年7月

**目录**

[一、概述 4](#_Toc46755122)

[二、适用范围 6](#_Toc46755123)

[（一）后续临床试验中用药方案的选择 6](#_Toc46755124)

[（二）儿科人群给药剂量与试验设计 7](#_Toc46755125)

[（三）特定人群的用药指导 7](#_Toc46755126)

[（四）种族差异分析 8](#_Toc46755127)

[（五）生成暴露-反应分析所需的药物暴露指标 8](#_Toc46755128)

[（六）药物-药物间相互作用 9](#_Toc46755129)

[三、临床研究设计 10](#_Toc46755130)

[（一）研究人群 10](#_Toc46755131)

[（二）样本量 11](#_Toc46755132)

[（三）协变量 11](#_Toc46755133)

[（四）PK指标 12](#_Toc46755134)

[（五）采样点 12](#_Toc46755135)

[（六）生物样品分析 14](#_Toc46755136)

[（七）其他 14](#_Toc46755137)

[四、数据分析 14](#_Toc46755138)

[（一）分析计划 14](#_Toc46755139)

[（二）数据处理 15](#_Toc46755140)

[（三）模型建立 18](#_Toc46755141)

[（四）模型评价 20](#_Toc46755142)

[（五）模型模拟 22](#_Toc46755143)

[五、质量控制 23](#_Toc46755144)

[附录1.分析报告 24](#_Toc46755145)

[附录2.术语表 25](#_Toc46755146)

[参考文献 27](#_Toc46755147)

群体药代动力学研究技术指导原则

（征求意见稿）

一、概述

药物在体内的药代动力学（Pharmacokinetics, PK）行为在个体间的差异普遍存在，表现为体内药物浓度在个体间的不同。该变异可能源自于内在因素和外在因素的影响，有时具有临床意义，导致临床上需要根据患者个体情况调整服药方案。因此，合理、定量分析内因和外因对药物暴露等体内PK行为的影响，对药物临床研究具有重要影响意义。通常有两种分析方法，一种为标准的两阶段法（Standard Two Stage），即首先获得个体的PK参数，之后采用统计方法考察这些参数的统计学特征及其与潜在因素的相关性；另一种为群体方法（Population Approach），即在获得PK参数的群体典型值的同时，可鉴别并量化影响群体PK参数的协变量因素。相较于两阶段法，群体PK研究可有效整合多组研究数据，优化采样设计，同时得到PK参数的群体典型值及其变异，是目前应用广泛的定量分析方法，用于表述药物在体内的行为模式，并诠释和量化药物在个体间浓度差异的影响因素和随机效应。

通常通过独立的临床药理研究对可能影响药物暴露的内因和外因进行考察。合理设计、良好实施的独立研究，可为考察内因和外因的影响提供较为可靠的评估。但独立研究通常仅评估最有可能影响药物暴露的内外因素，可能造成一些潜在影响因素的遗漏，采用群体方法可在一定程度上予以补充。相较于传统PK分析方法，群体PK研究以研究目标为导向，可整合临床研究各阶段不同剂量范围内的PK相关信息，包括患者和健康受试者信息、单次和稳态浓度信息、密集和稀疏采样信息等，均可纳入群体PK研究，有助于识别影响药物暴露的潜在影响因素。通过在群体PK研究中纳入相对较大样本量的受试者信息，可提高影响药物暴露的协变量影响因子参数估算的准确性，也有助于确认对药物暴露影响较小的协变量。

通过数据整合、协变量考察和模型模拟，群体PK研究有助于更好地理解药物的PK特征，用于帮助制定后续研究计划包括为目标人群提供用药策略等，但是，在开展群体PK研究时，需考虑药物的特性、所处研发阶段以及用于群体PK研究的数据和信息有限而可能存在的局限性。

本指导原则的内容主要基于当前对群体PK研究的理解和认识，提供相关的考虑要点和一般的科学性指导，以帮助研究者合理开展和应用群体PK研究。未来随着学科研究的不断发展，需基于科学判断开展进一步的研究和分析。

二、适用范围

本指导原则适用于创新药在Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期或Ⅳ期临床试验中开展的群体PK研究，以及生物类似药临床研究中开展的群体PK研究。

基于当前对群体PK方法的研究和认知，群体PK研究可为以下研究目的提供支持性信息。群体PK研究方法用于评价其他内容时，研发者应谨慎评估，并建议预先与监管部门进行沟通。

（一）后续临床试验中用药方案的选择

群体PK研究可帮助识别显著影响PK变异的协变量，为临床试验中的给药方案提供指导，有助于降低不同患者治疗反应的差异。如，当在体重和药物暴露之间观察到相关性很强时，可支持按体重给药或按体重的分组进行给药。此类分析还应结合对药物暴露与药物疗效、靶点占位或药物毒性之间关系的充分理解，共同指导或进一步优化给药方案。

群体PK研究还可模拟未经试验过的给药方案下的药物暴露水平，如，群体PK研究可预测给药剂量或给药频率的改变导致的暴露量变化。结合临床经验，以更好的支持后续的药物研发计划。在极少数具备充分理由的情况下，此类分析可与暴露-反应（Exposure-Response，E-R）分析数据一起，用于申请尚未在临床试验中直接评估的给药方案的批准，此类申请需与监管机构预先进行沟通，提交模型分析计划。对于模型预估的不确定性，也要进行充分的评估。

（二）儿科人群给药剂量与试验设计

与传统PK分析相比，群体PK可分析不富集（即稀疏）的采样数据，从而优化采血方案、减少总采血量，因此，在儿科人群的PK研究中具有重要意义。

基于成人数据的群体PK模型用于模拟并支持儿科剂量选择时，对儿科参数的外推建议至少考虑以下几点：1. 生长发育对PK数据外推的影响（如异速增长模型）；2. 年龄对药物在儿童各年龄段体内吸收、分布、代谢、排泄的影响；3. 儿童剂型的生物利用度。还应关注的方面包括，儿科剂量选择需充分评估成人和儿科患者在疾病进程和治疗方面是否有差异，暴露-反应关系方面是否有差异，以及模型的不确定性等多方面因素。

（三）特定人群的用药指导

群体PK研究通常会合并来自不同研究的信息，评估协变量对药物及其代谢产物（如适用）PK的影响，以支持剂量推荐。当协变量对药物暴露产生影响时，应充分考量和结合药物暴露-反应（疗效和安全性）关系，决定是否需要进行剂量调整。

可靠的群体PK研究研究结果可考虑纳入药品说明书，用于描述药物在一般患者人群或特定患者人群中的PK特征。如高毒性药物在无相关临床状况的患者中进行肝/肾功能不全研究有时可能违背伦理，在此情形下，可考虑在后期临床试验中纳入具有拟考察的内在因素且有充分代表性的患者，其中应有适当的PK采样以表征内在因素的影响大小，以支持说明书中此类患者的用药信息。

协变量分析结果能否用于支持说明书中的描述取决于多种因素，包括群体PK研究中包含该协变量受试人群特征和受试者数量、协变量分布以及可用的PK数据量等。基于群体PK研究结果对特定人群用药建议的描述中，通常包括协变量影响的程度、变化所对应的临床相关性评估，也可包含是否进行剂量调整的建议。

一些影响因素，如性别、年龄、体重、药物代谢酶的基因多态性、疾病因素等，可能会因缺乏对药物PK有重大影响的先验假设，未开展独立的临床药理学研究。群体PK研究可用于在没有独立临床试验考察的情况下，分析这些因素对药物PK特征可能的影响。

（四）种族差异分析

对于种族差异分析，群体PK研究可整合多个密集或稀疏采样临床试验的数据，并经过量化得到特定种族人群相关的PK参数，相关结果可作为种族差异评价的支持性信息。

（五）生成暴露-反应分析所需的药物暴露指标

药物暴露-反应关系的重要性，已在多个指南或专业共识中有所阐述。群体PK研究可用来产生患者的个体PK暴露指标，用于进行后续的暴露-反应分析。产生的暴露指标（如曲线下面积（AUC）、峰浓度、谷浓度、稳态时血药浓度平均值等）可作为患者稳态时的平均药物暴露。在生成暴露指标时建议考虑以下因素：剂量中断或调整，药物的PK特征是否随时间、疾病状态的变化而改变等。

群体PK模型可预测特定时间点的患者个体暴露情况，不受采样时间设计的限制（如，可预测所有受试者的谷浓度）。当少数受试者的PK数据缺失时，群体PK模型可以基于这些受试者各自的协变量（如体重、性别、基因多态性等）预测最有可能的药-时曲线。当残留误差较小、个体间变异较低，并且观察到的协变量对药物PK特征影响较大时，上述预测方法可提供可靠信息。

基于经验贝叶斯估计（Empirical Bayes estimation，EBE）方法生成个体受试者的暴露指标时，若个体的数据稀疏或缺乏足够信息，并且参数的收缩（Shrinkage）值较高（通常指大于20%或30%）时，EBE估算结果的可靠性较差。除参数收缩外，个体暴露指标估算的可靠性还取决于所收集PK数据的性质和模型假设的可靠性，如PK特征是否有时变性，模型结构，与剂量呈比例的PK特征等。

（六）药物-药物间相互作用

群体PK方法可用于评价临床药物-药物间相互作用（Drug-drug Interaction，DDI），具体内容建议参考相关指导原则。

三、临床研究设计

群体PK研究所需的数据一般需依托单个或合并多个临床试验获得，为获得满足群体PK研究目的的数据和信息，从临床试验规划与设计到结果分析与评价的全过程，建议多专业合作，如临床药理、生物统计学、临床等专业，考虑研究的科学性、协同性、阶段性以及可行性等。在包含群体PK研究目的临床试验中，建议在满足主要研究目的基础上根据群体PK研究目的，考虑以下几点，并建议在临床试验方案中制定群体PK研究方案和分析计划：

（一）研究人群

建议根据主要研究目的和群体PK研究目的合理选择研究人群。受试人群的协变量分布需足以支持拟开展的群体PK研究协变量分析。纳入群体PK研究的人群可以是主要研究目的涵盖的全部人群，也可以是部分人群，两种情形下均需在试验方案中明确纳入群体PK研究的人群的范围和剔除标准。对于包含亚群体或特定人群的群体PK研究，如儿科人群、孕妇、老年人等变异较大的人群，可考虑根据研究需要，按照人群的特征变量如年龄、孕周期等考虑分层入组受试者；肝功能、肾功能损伤的患者，也可考虑根据研究需要按照疾病严重程度分层入组，此时可以考察药物PK行为与肝/肾功能损伤等基础疾病严重程度的相关性。

（二）样本量

样本量对于群体PK参数的估算具有重要影响，通常在临床试验前可能无法获得全部重要影响因素信息，因此，建议根据主要研究目的和群体PK研究目的，在临床研究中尽可能多地纳入受试者，并使受试者具有拟考察的不同协变量的多样化特征，以便考察不同协变量对药物体内PK行为的影响，以及支持临床复杂情况下的给药方案优化。对于重要的待评价影响因素，其在各水平的样本量需具有足够的代表性。考虑到分析效能，可合并多个临床研究进行群体PK研究。

（三）协变量

协变量指标的选择及信息分布的广度、纳入人群的样本量是开展群体PK的重要基础。群体PK研究的协变量一般需包括受试人群的人口统计学信息（如种族、性别、体重、体表面积等），同时，根据研究目的收集相关协变量信息，如实验室检测指标（如肝、肾功能指标，血常规等）、伴随用药、遗传信息（如基因型等）、病理学信息（如疾病分型、严重程度、发病历史、并发症等）等。应避免盲目筛选协变量，建议基于临床实际情况、药物作用机制、生理学和临床药理学考虑、研究目的等进行设计和考察。

当群体PK研究中某个协变量分布较窄（对于连续型协变量）、某类别中的受试者样本量不足（对于分类协变量）、或当协变量数据代表性不足时，群体PK研究结果可能无法充分支持该协变量对药物暴露的影响情况。目前已有多个连续型协变量定义了不同分级的临界值（如年龄、体重），若考虑基于不同分级进行剂量调整，连续型协变量数据采集的范围需覆盖所有的目标分级，而不仅仅是上端或下端。协变量分布的范围和频率的增加，通常会提高最终发现具有临床意义协变量的概率，并降低协变量假阳性的可能性。

（四）PK指标

群体PK研究的研究目标主要为原形药物，但在代谢物有活性、代谢物水平较高或其影响药物的暴露-反应关系等情形下，需同时研究其代谢产物的PK特征。对于蛋白结合率高的药物，建议考虑开展游离药物PK特征的研究。群体PK研究的指标包括但不限于体循环中的药物暴露、其他生物样品（如尿液、唾液、脑脊液，药物作用靶点器官或组织等）中的药物暴露以及通过影像学方法量化组织中药物浓度所得到的暴露等。

（五）采样点

群体PK研究中PK参数的精密度和误差取决于多种因素，包括受试者总样本量、个体采样点样本量、采样设计等。通常情况下，用于群体PK研究样本的采样时间窗可根据执行的可操作性（如患者人群的PK采样）进行设计，通常比常规药代动力学研究宽，但临床试验过程中，同样需要准确记录实际的给药时间和采血时间。采样前给药的记录要求可结合药物的清除半衰期等信息综合考虑设计。若需评估伴随药物的影响，需同时收集伴随药物的给药信息。

当个体受试者的采样点样本量有限时，采样时间的设计尤为重要。建议研究者根据研究目的和药物特点，前瞻性地设计PK采样时间表，以提高群体PK研究结果的可靠性和参考价值。

以下为一些采样设计的策略，可根据研究目的和操作可行性选择其中1种或几种的组合：1.为受试者随机分配基于最佳设计（Optimal Design）方法得到的采样时间。单个受试者的样本数量和采样时间亦需基于最佳设计方法确定。2.每个受试者随机贡献两个或多个样本，总体样本合并使用时可覆盖整个给药间隔。3.大部分受试者在指定时间点进行一次采样，通常为给药前的谷浓度。4.对具有代表性的一部分患者进行密集采样，有利于结构模型确立。

鼓励研究者从所有纳入群体PK研究的受试者中收集PK数据，具体的采样设计取决于数据的预期用途，如，若拟在后续E-R分析中使用Cmax，考虑选定涵盖Tmax的时间窗，在此范围内获得足够的样本。需关注PK数据缺失的原因以及是随机性缺失或者与疾病进展和药物治疗有关，如，是否是由缺乏疗效或不良事件导致的患者退出引起。场景间变异（Inter-occasion Variability， IOV）较大时，忽略其影响不进行计算可能会影响协变量、个体内变异、个体间变异的准确估算。试验设计方面需考虑通过足够的单个受试者在大于1个场景采样，以确保至少有一个适度规模的受试者子集提供各场景下的数据以估算场景间变异。

（六）生物样品分析

建议关注生物样品分析的误差对于群体PK研究的影响。需采用符合相关指导原则要求、经过验证的分析方法进行待测物生物样品分析。建议采用中心实验室进行检测，若在不同检测机构进行生物样品分析，需确保各机构间检测结果的一致性。生物样品的采集、处置、保存、转运以及生物样品分析建议参考现行、符合监管要求的现行相关指导原则。

（七）其他

用药依从性差也可能导致群体PK参数解读偏差，建议在临床试验中采取适当措施提高依从性，并在病例报告表（CRF）或患者日志中做好与用药依从性相关的客观记录。

四、数据分析

（一）分析计划

建议前瞻性地根据上述临床研究设计要点和目的制定群体PK研究的分析计划，包括制定数据收集和分析的方法等。通常建议考虑纳入所有数据，在极少数情况下（如大量数据与有限计算资源不匹配），可考虑纳入部分但具有代表性的数据，并说明数据的选择没有偏倚和/或说明对未纳入数据处置的合理性。分析计划中通常至少包含以下内容：研究目的、数据来源说明、拟分析数据的性质（如密集和稀疏数据）、整体建模策略/程序、常见分析问题的处理（如缺失值、低于定量下限的浓度以及离群值的处理）、建模软件、拟考察的结构模型和误差模型、拟考察的协变量和协变量模型、模型选择标准以及模型评价方法等。

若群体PK研究包含多个研究目的，建议列明主要研究目的和次要研究目的。若基于已有模型开展新的群体PK研究，如将研究药物在其他适应症或已知患者人群中建立的模型应用于新适应症的目标人群，或将基于成人患者建立的群体PK模型应用于儿童患者，需详细说明已有模型的应用情况，如评价已知人群和目标人群的异同，提出当前研究从已知人群到目标人群（如成人到儿科患者）的外推假设，并阐述在当前研究可被采用的理由和外推分析计划，以及降低不确定性和风险的要素。

若需开展分析计划中未描述的附加分析，建议在开展分析前完成分析计划的更新；若仅可在已开展分析中完成计划更新，则需在群体分析报告（参见本文**“附录1.分析报告”**）中的附加分析部分描述分析背景，以减少附加分析所产生的潜在偏倚对结果的影响。

（二）数据处理

数据文件的创建：数据质量是群体PK研究的根本前提，建议制定相关文件进行分析数据的管理，如预先规定的标准操作程序（SOP），严格记录数据相关的问题和处置。在基于临床试验数据创建分析数据文件的过程中，推荐使用程序脚本进行数据操作，以确保数据处理过程的全程可溯源。

对于由多个临床试验数据整合的分析数据集，PK指标和协变量可能会由于所处研发阶段、试验设计、执行时间、检测方法、受试人群、试验机构和所在地域等情况而变化，在探索性分析和建模分析时需考虑进行适当考察或处理。

数据检视和效能（Power）判断：对于创建的分析数据文件，研究者需首先初步判断数据是否可满足分析需求。通常会从数据检视开始，采用图表化和统计学分析技术初步考察数据集的特征。同时，探索性分析可用于帮助识别模型假设。当协变量之间高度相关时可能无法提供有关群体的唯一信息，如，体重和通过Cockcroft-Gault公式计算得到的肌酐清除率之间的相关性。数据初步检视的相关内容需在群体PK研究报告中简要描述。此外，可考虑开展效能分析，以说明既定的研究设计可使群体PK研究具有足够的效能来识别和考察具有临床意义协变量的影响，建议对群体PK研究结论有重要支持作用的因素开展效能分析。

特殊数据说明：建议在群体PK研究中使用所有可用数据（参考上文中的**“分析计划”**）。对于预期出现的特殊数据情况，基于研究目的，需在分析计划中预先规定处理原则，并在分析报告中说明处理方法的合理性，以下为几个示例：

1. 缺失数据

缺失值的出现可能是由于某些药物浓度或协变量数据的缺失，也可能是缺乏临床效应导致，需结合具体案例进行分析。建议重点关注缺失值的出现是否随机，当其在特定人群或者特殊场景下的出现频率明显升高时需特别注意。对缺失值不当的处理可能会导致估计偏差，进而可能导致结论错误。在临床试验过程中，建议采取适当措施尽量减少缺失值。另外，缺失值可能会使分析结果的解释复杂化，在分析计划中应预先考虑缺失值的处理方法，并根据需要开展敏感性分析等研究以考察缺失值造成的影响。

2. 低于定量下限数据

从分析数据中直接剔除低于定量下限（LLOQ）的浓度值可能会导致参数估计偏差。 建议根据分析数据的特征及研究目的，选择适当的方法（如M3）处理低于LLOQ的浓度值。

3. 离群值

离群值的定义及理由需在分析方案中明确阐述。研究者需关注和区别异常受试者和异常数据点。在模型开发过程中，有时可考虑剔除怀疑是异常值的单个数据点，但建议利用最终模型对离群值进行敏感性分析，基于包括/不包括离群值的模型结果比较，考察异常值对最终参数估计的影响，并在最终分析报告中进行描述。除因违反方案或其他人为错误导致的异常受试者外，通常不建议剔除异常受试者。对于剔除离群值后进行的群体PK研究，建议从生理和临床试验相关事件等角度解释数据剔除的原因。

（三）模型建立

模型的建立通常需遵循逐步递进和不断优化的原则。基于前期累积的研究数据或者已评价过的模型构建最初模型后，随着临床研究项目的不断推进，建议将新的数据一并纳入分析中，对模型进行更新和优化。另一方面，模型评价通常会贯穿模型化分析的整个过程，在模型化各个阶段和各次模型更新中不断进行评价并进行优化（如下图）。

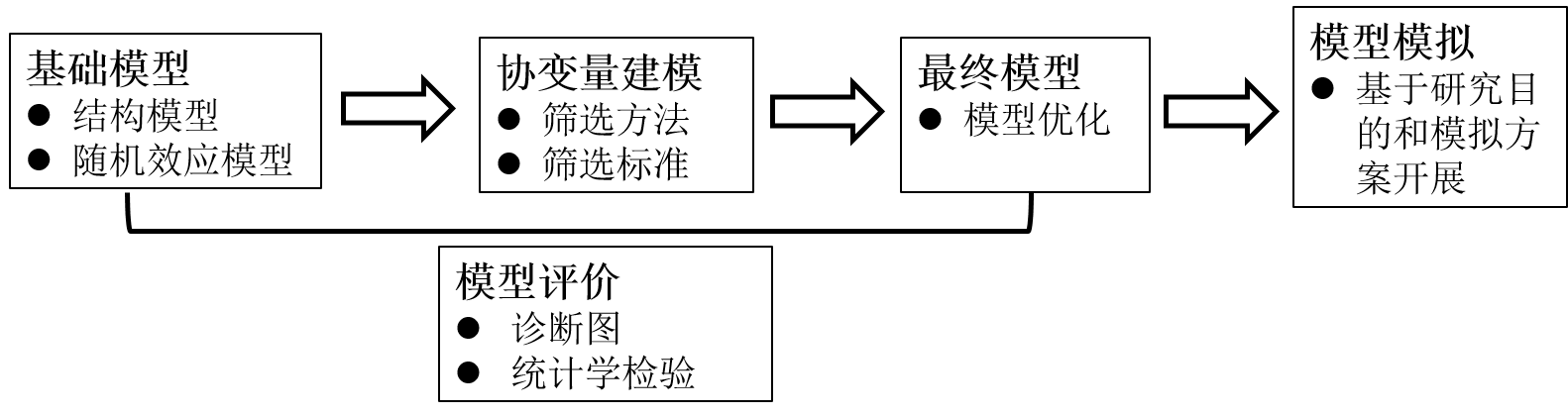


图1 模型建立流程的简要示意图

在基础模型建立过程中，若存在已知的、对固定效应参数有特定影响的协变量，可考虑将其纳入基础模型，如在建模数据中同时包含成人和儿童数据时，考虑将体重作为结构模型协变量。随机效应可划分为个体内随机效应和个体间随机效应。个体内随机效应包括个体内变异（如残差），必要时也可考虑在模型中加入IOV。个体间随机效应也称为个体间变异（Between-subject Variability，BSV），在探索BSV时，个体间随机效应之间的相关性也需谨慎评估，当个体间随机效应存在相关性却未对其进行考虑时，可能会导致参数估算偏差。

协变量建模过程中，需考虑协变量的样本量、协变量间的相关性/共线性以及协变量分布不均衡等因素造成的影响，并建议从以下几个角度考量拟筛选协变量：

1. 科学性，如从生物学、药理学、病理学、医学等方面考虑协变量和模型参数的潜在关系，通常基于药理机制的模型比先验式模型更适合于外推。

2. 先验知识，如临床前信息、文献信息、早期临床证据以及类似药物的相关研究信息等。

3. 数据探索性分析，如血药浓度、非房室分析参数与协变量的关系。

对于协变量中存在缺失值的情况，需结合数据情况选择适宜的方法处理。对协变量筛选后得到的模型，可根据研究目的并基于科学和统计检验考量进行优化，确立最终模型并经评价后，根据研究目的和模拟方案开展不同层次的模型模拟，具体可参考本文**“模型模拟”**部分。

模型建立过程中的多数重要议题（如协变量考察）可通过不同方法解决，方法之间存在差异且各有利弊，研究者需在报告中说明选用某种特定方法的原因。在分析方法改变时，需阐述原因，并讨论新的分析方法对结果的可能影响及其他偏倚等。模型建立方法随着学科的不断发展在不断进步，具体的建模过程在本指导原则中不拟详述，研究者可参考国内外相关指导原则和专业共识。为便于监管审查，研究者需在分析报告中明确模型建立过程。

（四）模型评价

模型评价是群体PK研究的关键组成部分，可贯穿于建模始终。研究者需考察构建的模型是否可充分表征观测数据的特征，参数估算值是否可靠，基于构建模型的模拟是否能够满足分析需求等。通常情况下，建立的模型需具有可接受的稳定性和可靠性，参数估计值应合理，并具有一定的预测性能，可满足研究的目的。单一评价方法通常仅能展现模型在某一方面的特征，故实际应用中建议采用多种评价方法相结合的方式，对模型进行综合评估。

通常，根据数据集的来源，模型评价方法包括内部评价（Internal Evaluation）和外部评价（External Evaluation）两种。用于内部评价的数据源自构建模型的数据集，用于外部评价的数据需来源于独立于建模数据外的其他数据集。

按照具体实施手段，模型评价可包括诊断图和统计学检验。

诊断图主要包括基于预测、基于残差和基于模拟的三类诊断图。其中，基于预测的诊断图包括：因变量-群体预测值（Dependent Variable versus Population Prediction，DV vs. PRED）散点图，因变量-个体预测值（Dependent Variable versus Individual Prediction，DV vs. IPRED）散点图，含观测值、群体预测值和个体预测值的个体药-时曲线图等。常用的基于残差的诊断图包括：条件加权残差-个人/群体预测值（Conditional Weighted Residuals versus Individual/Population Prediction，CWRES vs. IPRED/PRED）散点图、条件加权残差-时间（CWRES vs. TIME）散点图、条件加权残差直方图和Q-Q图（Quantile-quantile plot）等。基于模拟的诊断图包括可视化预测检验（Visual Predictive Check，VPC）、数值预测检验（Numerical Predictive Check，NPC）、正态预测分布误差（Normalized Predictive Distribution Error，NPDE）等。当个体观测信息不足时，个体参数的估计值将趋向于向群体典型值，称之为“收缩”现象。收缩值较高时（通常指大于20% 或30%），含经验贝叶斯估算（Empirical Bayes estimation，EBE）值、个体预测值或个体权重残差的诊断图无法提供可靠信息。收缩值较高时，经验贝叶斯法难以准确估算个体暴露值，无法用于后续的暴露-反应分析，但可用于对收缩不敏感的协变量分析。此外，基于模拟的诊断图受收缩的影响较小，在收缩值较高时可作为模型诊断方法，提供模型评价的有用信息。

同时，建议对不确定性因素如异常数据、模型假设、结构或随机变异参数等进行敏感性分析，定量描述模型输入变量对模型输出结果的影响。若模型结果对不确定因素敏感，则需作相关分析和处理。

模型评价方法在不断发展之中，研究者可基于研究目的，参考国内外相关指导原则和专业共识，选择合适的评价方法，并在报告中说明方法的选择依据和具体步骤，科学规范地开展模型评价。

（五）模型模拟

模型模拟需基于分析计划中的模拟方案开展。用于模拟的模型应是经过模型评价的，评价方法和内容取决于模型模拟拟回答的特定问题。即使一个模型已经过评价，但若新的研究目的与原有研究目的不同，需考虑重新评价模型。

群体PK模型的模拟可以提供固定效应、个体间变异及相关性、残差、参数不确定性等多个层级信息的预测。常用的模拟层级包括但不限于以下示例：

1. 基于固定效应，如典型受试者药-时曲线的模拟。需关注的是，基于参数典型值的典型个体药-时曲线与平均预测值不同。平均预测值是通过基于群体PK参数个体间变异和残差误差的模型模拟并计算平均浓度-时间曲线获得的。

2. 基于固定效应及其参数不确定性，如需说明典型个体药物暴露达到或保持在特定临界点以上的概率，或者说明协变量影响（如协变量作用的森林图）时。

3. 基于固定效应、个体间变异及相关性、残差的模拟，如群体中药-时曲线分布区间的模拟。需考虑随机效应之间的相关性，以避免参数组合不合理的情况。带有BSV和协变量效应的模拟需在具有合理人口统计学变量的群体中进行。人口统计学信息可以从数据库中获得，也可通过对原始研究中的个体重抽样获得，或根据目标人群中的协变量分布及其相关性通过采样生成。

模型模拟中引入的信息量取决于其拟回答的问题，研究者可基于研究目的在模型模拟中纳入不同程度的不确定性和变异。

五、质量控制

建议在在群体PK研究的全过程中，对数据管理、模型分析和分析报告等进行严格地质量控制，可预先制定SOP，以确保群体PK研究的过程可溯源、模型结果可重现、分析报告结果可信，建议同时参考相关规范和指导原则中对质量控制的要求。

附录1.分析报告

建议申请人提交模型研究的全部数据以及关键模型控制文件和输出文件，需提供全部代码。提交的分析报告通常需包含以下几个部分：

|  |  |
| --- | --- |
| **章节** | **内容** |
| **摘要** | 包含主要研究背景，研究目的，主要假设，整体研究设计，数据和方法学概况，重要结果，影响药物审评审批或说明书的结论。对决策有重要影响的图表、理由也可呈现在摘要中 |
| **研究背景** | 主要描述开展群体PK研究的背景情况和研究目的，待分析药物的PK特点等信息，提出拟解决的研究问题。 |
| **研究目的** | 明确描述研究目的，包括主要目的和次要目的 |
| **数据** | 包含纳入群体PK研究数据集中的临床研究的相关信息，如研究设计、样本量（如受试者例数和血药浓度样本量）、采血时间点、受试者情况、给药信息（如药物名称、剂量、给药间隔、给药时长、依从性等）、生物样品分析方法（如定量下限，若不同临床研究采用的生物分析方法不同应分别描述，并对基于此合并数据对分析结果的影响给予说明）等。详细的人口学统计描述，并使用图表予以表述和探索协变量的特征和相关性。描述衍生变量的计算方法、数据格式、质控和数据整理的程序。对于未纳入群体PK研究数据集的临床研究、个体数据等，需说明详细原因。 |
| **分析方法** | 描述模型建立和评价的标准和步骤，各类缺失值的处理、低于定量下限数据的处理以及离群值的鉴定和处理。描述拟合算法（如FOCE）、涉及的假设（如参数分布）、模型构建的标准、使用的软件和版本等内容。描述结构模型（以图解和公式等形式），协变量模型，协变量筛选的方法和标准（如OFV、临床相关性），个体间变异、残差以及时间相关的随机模型，图法或统计方法模型评价的方法，以及相关敏感性分析等内容。对于复杂分析，建议包含分析流程。对于参数呈现形式与模型控制文件中不同的，需提供参数转换的公式。需提供模型评价方法的选择原因。详细描述关键模拟方案，包括虚拟人群的产生方法等。若分析中存在与标准程序的偏离，需说明。必要时，需提供足够信息和文件以重现现有分析及开展进一步分析 |
| **结果** | 通常包括结构模型、协变量筛选过程中的关键步骤和评价，最终模型的模型结构、固定效应和随机效应的参数估计值以及参数精度（RSE%、95% CI），模型评价结果，模型应用（包括协变量对参数的影响，剂量调整的模拟）等内容，并围绕研究目的和模型应用进行重点阐述。  通常在结果部分提供以下表格：1.关键模型的建立过程表，包括结构模型和协变量筛选的描述和目标函数值（OFV）变化情况。2.基础模型和最终模型的参数对比表。3.固定效应和随机效应的参数估计值以及参数精度（RSE%、95% CI）。若存在具有统计学显著影响的协变量或关注的亚群体，GOF图需基于上述因素提供分层结果。  研究者需说明是否按照已制定的群体PK研究计划进行，若与分析计划偏离，需说明原因。 |
| **讨论** | 需包括对模型结果的解读，并在已有研究的基础上解释模型结果的临床意义。围绕研究目的评价模型的效能，包括用于建模数据的充分性和局限性，建模方法、假设验证和不确定性评估，对模型结果（如协变量对暴露）的解释，模型结果（包括结构模型、协变量模型以及BSV等）是否符合现有科学认知，其他研究对结果的支持（如类似药物研究），以及和常规独立临床药理研究结果的异同。模型结果对给药方案的选择也可呈现在讨论中，如体重、肌酐清除对药物清除的影响、特殊人群给药方案的调整。 |
| **结论** | 采用简洁语言对模型主要结果和应用进行描述，如对说明书的支持、剂量调整方案等。 |
| **附录** | 应包括分析计划，关键模型的控制文件和输出文件、重要图表，需提供关键图形的绘制方法和全部代码等 |

附录2.术语表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **英文缩写** | **中文术语** | **英文释义** | **中文释义** |
| **BSV** | **个体间变异** | Between-subject variability, a measure of variability between subjects | 受试者间的变异，是受试者间变异性的度量指标 |
| **Covariate** | **协变量** | An observed factor that correlates with drug exposure in patients (e.g., renal function, body weight, age, sex, genetic polymorphism) | 与药物暴露相关的受试者因素（如，肾功能，体重，年龄，性别，遗传多态性） |
| **CWRES** | **条件加权残差** | Conditional Weighted Residuals, a type of diagnostic | 条件加权残差，一种模型诊断的度量指标 |
| **DV** | **因变量(观测值)** | Dependent variable (e.g., drug plasma concentrations) | 因变量（如，药物血浆浓度） |
| **EBE** | **经验贝叶斯估计值** | Empirical bayes estimates, or individual parameter estimates in a mixed- effects model | 经验贝叶斯估计值，或混合效应模型中的个体参数估计值 |
| **Fixed Effect** | **固定效应** | Parameters in the pharmacokinetic model that do not vary across subject | 药代动力学模型中受试者间没有变化的参数。 |
| **GOF** | **拟合优度** | Goodness of fit, a collection of diagnostic criteria used to evaluate model performance | 拟合优度，用于评估模型性能的系列诊断标准 |
| **IPRED** | **个体预测值** | Individual Predicted Data, based on individual empirical bayes parameter estimates | 个体预测值，基于个体经验贝叶斯参数估计 |
| **IWRES** | **个体加权残差** | Individual Weighted Residuals, a type of residual | 个体加权残差，残差的一种类型 |
| **NPC** | **数字预测检验** | Numerical Predictive Check, a GOF method related to VPC | 数字预测检验，一种与视觉预测检验相关的基于模拟的评价方法 |
| **NPDE** | **正态预测分布误差法** | normalized predictive distribution error | 正态预测分布误差法，一种基于模拟的评价方法 |
| **PRED** | **群体预测值** | Predicted data, based on population parameter estimates | 基于群体参数估计的预测数据 |
| **pcVPC** | **预测校正的VPC** | Prediction corrected VPC, a GOF plot related to VPC | 预测校正的视觉预测检验，与视觉预测检验相关的基于模拟的诊断图 |
| **QQ** | **分位数图** | Quantile-quantile, a type of GOF plot | 分位数图，一种基于残差的诊断图 |
| **Random effect** | **随机效应** | Effects varying in a random way between subjects, between occasions, or within subject. | 受试者间、场景间或受试者内以随机方式变化的效应 |
| **Residual** | **残差** | The difference between the predicted and the observed value | 预测值和观察值之间的差值 |
| **Residual error** | **残差变异** | An estimate of the remaining unexplained variability | 无法解释的剩余变异的估算值 |
| **Shrinkage** | **收缩** | A phenomenon in which post hoc individual parameters (empirical Bayes estimates) shrink around the population mean (η-shrinkage) or the distribution of residual error shrinks toward zero (ε-shrinkage), due to excessive random effect parameters | 由于过度的随机效应，个体参数趋向于群体典型值、残留误差分布趋向于0的现象 |
| **VPC** | **视觉预测检验** | Visual predictive check, a type of GOF plot | 视觉预测检验，一类基于模拟的诊断图 |

**参考文献**

1. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics (Draft guidance). <https://www.fda.gov/media/128793/download>
2. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Guideline on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. <https://www.pmda.go.jp/files/000230073.pdf#page=2>
3. European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf>.
4. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Exposure-Response Relationships – Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications <https://www.fda.gov/media/71277/download>
5. European Medicines Agency. Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf>
6. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf>
7. 国家药品监督管理局. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则.<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324067.html>
8. 国家药品监督管理局. 抗菌药物药代动力学药效学研究技术指导原则. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300379.html>
9. 人用药品注册技术要求国际协调会(ICH). M10：生物样品分析方法验证. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314844>
10. 国家药品监督管理局.成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300344.html>
11. 人用药品注册技术要求国际协调会(ICH). ICH E11(R1)：用于儿科人群的医学产品的临床研究补充文件. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=getIchTypeList&type1=3>
12. FDA，General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products：Guidance for industry(draft guidance). <https://www.fda.gov/media/90358/download>
13. 新药研发中定量药理学研究的价值及其一般考虑. 中国临床药理学与治疗学, 2018(9):961-973.
14. 新药研发中群体药动学/药效学研究的一般考虑. 中国临床药理学与治疗学, 2019(11).
15. Bergstrand Martin,Karlsson Mats O,Handling data below the limit of quantification in mixed effect models.[J] .AAPS J, 2009, 11: 371-80.
16. Byon W,Smith M K,Chan P et al. Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance.[J] .CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2013, 2: e51.
17. EFPIA MID3 Workgroup,Marshall S F,Burghaus R et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation.[J] .CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2016, 5: 93-122.
18. Johansson Åsa M,Karlsson Mats O,Comparison of methods for handling missing covariate data.[J] .AAPS J, 2013, 15: 1232-41.
19. Keizer Ron J,Jansen Robert S,Rosing Hilde et al. Incorporation of concentration data below the limit of quantification in population pharmacokinetic analyses.[J] .Pharmacol Res Perspect, 2015, 3: e00131.
20. Mould D R,Upton R N,Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods.[J] .CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2013, 2: e38.
21. Nyberg Joakim,Bazzoli Caroline,Ogungbenro Kay et al. Methods and software tools for design evaluation in population pharmacokinetics-pharmacodynamics studies.[J] .Br J Clin Pharmacol, 2015, 79: 6-17.
22. Ogungbenro Kayode,Aarons Leon,Optimisation of sampling windows design for population pharmacokinetic experiments.[J] .J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2008, 35: 465-82.
23. Ogungbenro K,Aarons L,Design of population pharmacokinetic experiments using prior information.[J] .Xenobiotica, 2007, 37: 1311-30.
24. Savic Radojka M,Karlsson Mats O,Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions.[J] .AAPS J, 2009, 11: 558-69.
25. Wang Diane D,Yu Yanke,Kassir Nastya et al. The Utility of a Population Approach in Drug-Drug Interaction Assessments: A Simulation Evaluation.[J] .J Clin Pharmacol, 2017, 57: 1268-1278.
26. Wählby Ulrika,Jonsson E Niclas,Karlsson Mats O,Comparison of stepwise covariate model building strategies in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis.[J] .AAPS PharmSci, 2002, 4: E27.
27. Wählby U,Jonsson E N,Karlsson M O,Assessment of actual significance levels for covariate effects in NONMEM.[J] .J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2001, 28: 231-52.
28. Wang Yaning,Jadhav Pravin R,Lala Mallika et al. Clarification on precision criteria to derive sample size when designing pediatric pharmacokinetic studies.[J] .J Clin Pharmacol, 2012, 52: 1601-6.