

中药儿童群体药动学试验设计要点

倪天庆¹, 胡思源^{1*}, 司端运², 钟成梁¹

1. 天津中医药大学第一附属医院 国家药物临床试验机构, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301

摘要: 儿童由于身体发育尚未完善, 药物在体内分布代谢有其自身的特点, 且在不同年龄、体质量区间的差别很大, 使得儿童用药剂量不能简单地参考成人用药剂量进行折算。群体药动学是研究目标人群药物代谢参数的有效方法, 尤其适用于儿童这一特殊群体, 可有效避免经典药物代谢取血点多所带来的伤害, 并可充分了解协变量影响因素的大小, 可见掌握药物在儿童中的群体典型值意义重大。提出了中药在儿童群体中开展药动学研究的试验要点与技术方法。

关键词: 群体药动学; 中药; 儿童; 设计要点; 药动学模型

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)21-3089-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.21.027

Main point of experimental design of children population pharmacokinetics in Chinese materia medica

NI Tian-qing¹, HU Si-yuan¹, SI Duan-yun², ZHONG Cheng-liang¹

1. Clinical Research Institute Office, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Key words: population pharmacokinetics; Chinese materia medica; children; main point of design; pharmacokinetic model

儿童作为特殊患病人群, 用药往往多以成人剂量折算, 或靠临床经验确定用药方案。然而, 由于儿童生理病理情况与成人差别较大, 即便同为儿童, 处于不同年龄阶段, 个体间的差别也会较大, 这就使得传统用药估算方法缺乏合理性, 药量不足造成疗效不理想, 药量过大使不良反应增多, 有些中药还可促进儿童性早熟。依据药动学参数确定用药方案是一种科学有效的方法, 虽然现在的分析方法所需检测血量已经很少, 但由于经典药动学取血次数多, 取血时间要求严格, 个体化影响因素强, 并涉及伦理争议^[1]等原因, 使其很难在儿童这一特殊群体中开展, 而群体药动学的方法能够较好地解决这一问题。

1 基本方法

群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK), 即药动学群体分析法, 其改变了获取个体药

动学参数的途径, 是将经典的药动学基本原理和统计学模型相结合, 分析药动学特性中存在的变异性 (即 PPK 参数, 包括群体典型值、固定效应参数、人体间变异、个体自身变异), 研究在给予标准剂量方案时, 药物在某一特定群体中的体内过程规律、药动学参数的统计分布及其影响因素, 属于仿真临床试验 (clinical trial simulation, CTS)^[2]。

PPK 的基本设计思想是通过建立药物代谢动力学和统计学模型, 以各种拟合方法考察固定效应和随机效应的影响, 估算出一组药动学参数, 使得由模型求出的拟合值与实际值之间的偏差最小。在 PPK 研究中, 群体药动学模型的建立是研究重点, 可获得的参数包括吸收速率常数、分布容积、清除率、半衰期、浓度时间曲线下面积、峰浓度、房室间交换速率常数等。

PPK 与传统的药动学相比, 具有取样点少、取

收稿日期: 2013-03-04

基金项目: “十二五”重大新药创制项目“儿科中药新药临床评价研究技术平台规范化建设”课题 (2011ZX09302-006-03)

作者简介: 倪天庆 (1978—), 男, 研究方向为中药新药的研究与评价。Tel: (022)27432718 E-mail: ntq009@163.com

*通信作者 胡思源, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药新药的评价研究。E-mail: HSY008@163.com

样时间灵活、无须均衡设计等优点,可直接考察患者的各种变异来源及变量间的交互作用,设定更加符合临床实际的用药方案,更加适用于老年、儿童、危重病人等不宜采集密集血样的对象,及治疗指数狭窄的药品。PPK 可用于新药临床前动物实验到临床试验的各个阶段,但由于其所需受试者数量较大,更加适用于 II、III 期临床试验及上市后的再评价研究。借助 PPK 方法,研究人员可以全面了解药品在某一人群中,影响剂量-浓度-效应发生变化的病理生理因素,解释个体差异产生的原因,从而改进用药方案并为制定药品说明书提供资料。对于调整剂量后,在目标人群中仍不能将药动学差异控制在安全范围内的药品,研究者应考虑是否中止新药的开发。

2 应用原则

新药的 PPK 研究最好以传统药动学为基础,以了解新药的房室模型,以及在人体内的主要排泄途径等基本信息,同时应具有对成分指标灵敏、特异的检测方法,必要时能够区分测定原形药及其具有临床意义的代谢产物,并能证实测定成分的血药浓度与新药毒性和疗效的相关性。

PPK 研究要考虑纳入儿童的年龄、样本量等能否为目标适应人群提供足够的年龄组段信息。若对影响药动学相关因素(如合并治疗、并发症)进行研究,则应有足够数量的携带或未携带被考察因素的受试者,并应认真计划临床样本收集时间表,详细论述群体模型的建立、确定和验证过程。

由于中药所含成分的复杂性和效应成分的不确定性,多选择 1 类或 5 类中药新药进行 PPK 研究。1 类中药新药要求其有效成分达 90% 以上,该成分的测定具有很好的代表性,其 PPK 研究与化学药物相一致。5 类中药新药由于有效部位占总量的 50% 以上,尚存在未明确的成分,可选择具有代表性的几个有效成分作为定量测量目标,采用中药复方总量统计矩法,建立多成分药物代谢网络动力学数学模型,进行 PPK 研究^[3-4]。

3 试验设计

PPK 研究无需单独进行临床试验,通常利用在 II、III 期临床试验中收集的血样进行分析。然而不能简单地认为群体分析仅需少量取样点,必须进行合理的试验设计。试验设计时应考虑临床实际操作难度,合理设计患儿的数量、每例儿童的取样次数、样品的取样时段和最后计算结果的准确性。不同的试验设计对结果有显著性影响,并可能导致完全不同的结果。

3.1 预试验

可选择 30~50 例目标人群患儿,以了解药物在体内代谢的基本情况,建立基础的药动学模型。探知影响因素变异的大小,根据结果对试验设计做出必要调整,并对成分检测的方法和条件进行摸索。

3.2 试验设计的要素

3.2.1 采样设计的方法 主要有 3 种方法^[5]: (1) 单个谷浓度采样设计,多选择连续给药达稳态后,在下次给药前从每个患者身上采集单个样品的设计,可定性地确定相关协变量及其在亚组人群中的差异,但不能区分变异的组成,不能提供表观清除率以外的参数。由于要达到稳态血药浓度,只能用于按间隔小于或等于药物半衰期给药的药物。(2) 多个谷浓度采样设计,一般在接近药物稳态谷浓度时,从大多或全部患者身上采集 2 个或更多个样品的设计,通过固定某个参数,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。(3) 完整的 PPK 采样设计,是在给药后于多个时间点(一般为 1~6 个)在患者身上采集样品的设计,取样时间随机分配,可获取每个患者在不同时间点的多个药物浓度,描述 PPK 特征。

3.2.2 样本采集 采集血样有直接静脉穿刺和静脉留置针 2 种方法,但出于伦理学的考虑,儿童群体药动学研究通常在正接受药物治疗的患儿中进行,更加适合静脉内留置针的方式收集血样,以避免反复穿刺造成的疼痛及局部不良应。应注意所采集的血样来自体循环,而不是使用器械时产生的储留样品。若取用血浆应尽快进行血细胞分离,距离血样采集时间尽量小于 30 min。然而取用血清时则应保障有足够的凝集时间后再进行分离,此时将血样置于冰上凝集可延长产生的不良影响^[6]。

此外,脑脊液、支气管液样本为有创采集所得,仅在临床十分必要时使用,当尿样、唾液等样本与血样有明确相关性时,则应考虑使用无创样本。采集尿液样本宜用加入质量分数 0.05% 叠氮化钠的容器盛放并置于冰上^[7]。由于采样时间对于结果的影响至关重要,而可引进药物临床试验数据管理软件系统来记录采样时间。

3.2.3 样本量的设定 增加试验人数可显著改善药代模型参数的估计值。样本量的设定应考虑固定效应参数的多少,固定效应参数越多所需样本数越大,研究 PPK 的样本最少应有 50~100 例^[8],若要得到较好的 PPK 参数,样本量应为 300~500 例。

3.2.4 取样点数的设计 增加每个个体的取样点数会改进参数的预估,但这种改进程度不如增加个体人数的效果好。实际研究中可结合临床环境、具体药物的研究需要设定,每例儿童很难获得4个以上的采血点。在允许的情况下应尽量增加个体的取样次数,对于改善结果有很大帮助。当取血点数稀少时,可参照成人药动学参数来代替儿童固定PPK模型中的某些参数,如吸收速率常数,从而成功建模。非稳态时,房室模型和所估算的参数个数对信息量采集要求不同,如二室模型取3点以上,而一室模型则可取2点以上;稳态时,采集不同给药剂量下稳态的平均浓度、峰浓度或谷浓度,仅有1个取样点也可加入计算^[9]。

3.2.5 取样时间的设计 该项设计比较重要,对最终估算结果有显著的影响。取样时间非稳态时,总体的取样点应相对均匀地分布在药物体内过程的吸收、峰值、分布和清除各个阶段,个体取样时间可随机分配。稳态时可分为稳态谷浓度、峰浓度、平均稳态浓度3种方式,实际工作中多选择稳态谷浓度取样点。此外,可运用模型模拟评价设计要素和产生的假设结果,从而优选最佳取样时点,根据已知的血药浓度-时间关系,计算出PPK参数和这些参数的偏差。还可采用Fisher信息矩阵法,以WinPOPT程序估算最佳取样点;或采用Pharsight公司的Trial Simulator程序进行最佳取样点的估算。

3.3 其他方面

应注意儿童年龄对参数估算的重要影响,可按年龄进行分层。还应注意记录数据的准确性和完整性,如患儿的病情病程、合并治疗情况、肝肾功能、服药持续时间等。需要时可对亚群分层条件加以规定,当试验人群按体征如性别、年龄、体质量等分类后再进行统计分析,得到的药动学参数被称之为次群体药动学参数,其准确度有所提高。采样设计除上述有关内容外,还应注意对采样的时间要求给予规定说明,如清晨空腹取样或于下次给药前取样等^[9-10]。

4 生物样本及数据分析的基本要求

用于对被考察的生物样本中的药物和代谢产物,进行定量测定检验方法的回收率、精密度、灵敏度、特异性和重现性等均应满足要求。理想情况下的样本分析方法应相对快速、灵敏、准确、易接受,且仅需微量体积的样品。此外,还可进行蛋白结合情况的研究。

儿科PPK的基本目的是可以对儿科用药的剂量进行调整,以达到与成人中观察到的药物全身暴露测量指标和/或参数的数值具有可比性的目的。可依药动学参数的对数转换数据平均值的比较结果得出结论。在特定情况下,采用适当的统计学方法计算得到的相关性可帮助明确药动学参数随儿科受试者的成长发育、成熟和其他基础生理指标变化的情况。

5 结语

美国FDA已要求用于儿童的新药提供儿童药代临床试验数据,并颁布了相应指南。中药由于受其自身特点的制约,使得开展药动学研究变得困难,更不用说对于儿童这一特殊人群。然而,随着质谱仪、微量血检测等技术的发展和应用,使得以上困难逐步变得具有可操作性。随着中医药研究的发展及国际对中药关注的日益加强,我国应尽快出台中药儿童药动学方面的指南,为研究者进行研究提供借鉴,为儿童合理用药提供有力支持。

参考文献

- [1] 李见春,郑青山,孙瑞元.健康儿童作为药物动力学研究受试者的伦理学辩论[J].中国临床药理学与治疗学,2003,8(4):473-476.
- [2] 刘颖,王丽.群体药代动力学在儿童药物治疗中的应用[J].儿科药学杂志,2008,14(3):4-6.
- [3] 贺福元,周宏灏,罗英杰.多成分药物代谢网络动力学数学模型建立及参数分析[J].中国临床药理学与治疗学,2007,12(12):1321-1331.
- [4] 贺福元,罗杰英,邓凯文.中药复方动力学数学模型-总量统计矩法的研究[J].世界科学技术——中医药现代化,2006,8(6):13-18.
- [5] FDA guidelines. *Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics* [M]. Washington: FDA, 1999.
- [6] Teahan O, Gamble S, Holmes E, et al. Impact of analytical bias in metabolomic studies of human blood serum and plasma [J]. *Anal Chem*, 2006, 78(13): 4307-4318.
- [7] Beckonert O, Keun H C, Ebbels T M, et al. Metabolic profiling, metabolomic and metabolomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts [J]. *Nat Protoc*, 2007, 2(11): 2692-2703.
- [8] Grasela T H J, Antal E J, Townsend R J, et al. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. part I. Comparison of methodologies [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1986, 39(6): 605-12.
- [9] 芮建中,张震,李金恒.群体药代动力学/群体药效动力学原理及研究方法[J].医学研究生学报,2005,18(3):246-249.
- [10] 王雅葳,姜德春.群体药代动力学在儿科临床药理学研究中的应用[J].儿科药学杂志,2009,15(5):54-57.