

置信区间法用于线性药代动力学特征评价

Using confidence interval method to assess linear pharmacokinetics in dose escalation study

赵明¹, 杨劲², 魏敏吉³

(1. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038; 2. 中国药科大学药物代谢动力学研究中心, 南京 210009; 3. 北京大学第一医院临床药理研究所, 北京 100034)

ZHAO Ming¹, YANG Jin²,
WEI - Min - ji³

(1. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China; 2. Centre of Metabolism and Pharmacokinetic, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. Institute of Clinical Pharmacology, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China)

摘要:目前有多种评价线性药代动力学的方法,需要对线性动力学特征评价方法标准化、规范化。置信区间法综合考虑统计学知识与临床实践经验,将变异纳入考察范围,更符合药代动力学研究的要求。本文推荐用置信区间法评价药物线性动力学特征,有助于今后线性评价的标准化。

关键词:线性药代动力学;置信区间;幂指数模型;剂量-比例关系

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.03.024

中图分类号:R969.1;R954 **文献标志码:**C

文章编号:1001-6821(2015)03-0238-03

Abstract: There are many clinically relevant approaches to linear pharmacokinetic analyses, which need to be normalized. Confidence interval criteria considering statistics, clinical experience and the variance, is more in line with the requirements of pharmacokinetic study. In this paper, we recommend using confidence interval method for the evaluation of linear pharmacokinetics.

Key words: linear pharmacokinetic; confidence interval criteria; power model; dose proportionality

评价药物是否具有线性动力学特征,是药物开发阶段的重要研究内容之一。这种判断的本质是剂量增加几倍,是否相应的药代动力学参数血药浓度-时间曲线下面积(AUC)和峰浓度(C_{max})也增加几倍,给药剂量-体内暴露水平是否具有等比例增加的特征,也即为剂量-比例关系^[1-2]。如果给药剂量-体内暴露水平不具有线性动力学特征,线性改变给药剂量,容易发生不良反应,或者效应没有随着预期增加。本文回顾在药品审评过程中所提交的资料中涉及的线性药代动力学分析和判断情况,存在缺陷,介绍学术界评价线性药代动力学的方法及各自特点,并提供1个置信区间法用于线性药代动力学评价的实例,期望给有关人员进行线性药代动力学的判断中提供参考。

1 线性药代动力学的判断方法

在提交的审评资料中,国内研究单位的传统方法是:将各剂量组的药代动力学参数取平均值后,以平均值对给药剂量进行线性回归分析。以相关系数(r)作为评价指标, r 越接近于1,线性越好。该方法主要有3个缺点:(1) r 反映的是 x 和 y 的相关程度,而不是 y 对 x 的依赖程度,前者为相关性分析,后者为回归分析;(2) r 越接近于1,线性越好,但是什么时候可以认为不具有线性动力学特征?临界值

收稿日期:2014-09-16

修回日期:2014-10-13

作者简介:赵明(1964-),男,主任药师,主要从事药品审评工作

通信作者:杨劲,副教授,硕士生导师

Tel: (025) 83271386

E-mail: yjcpu@yahoo.com

为多少?没有准确的、规范的判断标准;(3)即使 r 接近1,也不代表其药代参数一定呈现剂量-比例关系或线性药代。

即使平均值表明药物的给药剂量-体内暴露水平符合线性动力学特征,如果个体间变异很大,依然难以预测剂量改变后个体患者的体内药物暴露水平。

例如,对于回归方程分别为 $y = 602x + 30$ ($r^2 = 0.9997$)和 $y = 408.57x + 180$ ($r^2 = 0.9963$)的2个给药剂量-体内暴露水平相关性进行线性分析,如果按照 r 值的大小判断,AUC均具有线性,但是2条直线情况不一样。其中一条线剂量增加4倍,暴露水平并没有随着剂量同步增加4倍,只有3倍,仅仅是相关有统计学意义,但不符合线性动力学特征。这种情况有可能是由于吸收饱和和限速造成的。

目前有3大类方法进行线性动力学特征的判断。(1)描述性方法:用描述性分析,统计进行与浓度相关的参数分析,也可以进行剂量标准化后的分析,并绘图表示。基于趋势图进行线性药代的判断。传统的方法属于此种方式。(2)离散模型方法:该类方法有非常多的具体算法,比较常见的是将每个受试者的药代动力学参数(AUC、 C_{\max})进行剂量标准化处理后(对数转换或不进行对数转换),再进行统计分析,判断偏离剂量-比例关系的情况,统计方法有方差分析、配对 t 检验等。这种方法无法判断所出现的显著性差异是否具有临床意义。(3)幂指数模型:是1种基于置信区间的线性动力学特征判断方法。基本原理是:认为药代动力学参数(y :AUC、 C_{\max})和剂量间存在指数曲线关系。

$$y = \alpha \times \text{Dose}^{\beta} \quad (1)$$

上式进行对数转换后,就成如下线性关系:

$$\ln(y) = \alpha + \beta \times \ln(\text{Dose}) \quad (2)$$

实际药代动力学参数由于存在误差,上述公式可以描述成下式:

$$\ln(y) = \alpha + \beta \times \ln(\text{Dose}) + \text{Error} \quad (3)$$

基于以上线性模型,可以对 β 值进行计算并估计其置信区间。如果 $\beta=1$ 则具有完美的线性动力学特征,但是还需要同时考虑个体间/个体内的变异。通过对 β 进一步进行置信区间分析,就可以用于线性动力学特征的评判。

第1种方法属于经验性质;第2种方法只能得到结论是否具有线性动力学特征,但不能提供随着剂量增加,药物线性动力学特征偏移的程度;第3种方法目前已经得到比较广泛的接受^[2-3]。

2 置信区间方法的计算过程

2.1 线性特征的检视和数据转换

以下是文中所用代号的涵义:H:最高给药剂量;L:最低给药剂量; $r = H/L$; θ_H :置信区间上限; θ_L :置信区间下限。

结合临床需求、统计学、量效曲线和/或量毒曲线等,确定一个经验性的平均值为1的斜率波动范围,即判断区间。然后根据试验数据计算药代动力学参数并与给药剂量进行线性回归,回归方程可表示如下:

$$\ln(y) = \alpha + \beta \times \ln(\text{Dose}) \quad (4)$$

当斜率 β 的 $(1-\alpha)\%$ 置信区间完全落在判断区间时,可认为药代动力学参数与给药剂量线性相关。计算流程如下:(1)对药代动力学参数和剂量进行简单作图,粗略观察在给定的剂量范围内该药物是否有线性动力学特征趋势;(2)由于药代动力学参数一般符合对数正态分布,需先进行自然对数转化。

2.2 置信区间的计算^[4]

$$S_{r,x} = \sqrt{\frac{\sum (y - \hat{y})^2}{n-2}} \quad (5)$$

$$S_b = \frac{S_{r,x}}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2}} \quad (6)$$

$$b - t_{\alpha(v)} S_b \leq \beta_1 \leq b + t_{\alpha(v)} S_b \quad (7)$$

以上计算 $(1-\alpha)\%$ 置信区间, n 为样本量, b 为由样本拟和的回归曲线的斜率, α 为显著性水平, v 为自由度, $v = n-2$ 。很明显,置信区间的宽度不但取决于试验的变异,还取决于样本例数。

2.3 判断区间计算

$$1 + \frac{\ln(\theta_L)}{\ln(r)} < \beta_1 < 1 + \frac{\ln(\theta_H)}{\ln(r)} \quad (8)$$

判断界值的确定,目前通常对于AUC, $\theta_L = 0.8$, $\theta_H = 1.25$;对于 C_{\max} , $\theta_L = 0.7$, $\theta_H = 1.43$ 。上式中 r 为给药剂量范围,从上式可以看出,判断区间与剂量范围有关。剂量范围越宽, r 值越大,则判断区间就越窄。

2.4 结果判断

若置信区间完全落在判断区间内,药代动力学参数与剂量呈线性动力学特征。若置信区间完全落在判断区间外,在给定的剂量范围内,药代动力学参数与剂量无线性动力学特征。若置信区间与判断区间有重叠,在给定的剂量范围内不能给出明确结论。

3 应用举例

福多斯坦片人体药代动力学研究,用平行试验设计,36名受试者随机分配到3个单剂量组,给药剂量分

别为 200, 400, 600 mg, $AUC_{0-\tau}$ 分别为 (12.34 ± 1.87) , (30.64 ± 4.18) , $(57.47 \pm 28.95) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; 对剂量和 AUC 进行相关性分析, 所得线性回归方程为 $y = 0.11x - 11.64 (r^2 = 0.5602)$ 。

而对剂量和 AUC 进行自然对数转换后进行相关性分析, 所得线性回归方程为 $y = 1.34x - 4.61 (r^2 = 0.8765)$ 。该线性方程的斜率 β 为 1.341。按上述计算方法计算斜率 β 的 90% 置信区间为 1.19 ~ 1.49, 计算所得的判断区间为 0.80 ~ 1.20。斜率 β 的 90% 置信区间与判断区间的比较有些许交叉。

综上, $\beta = 1.341$, 不在 0.80 ~ 1.25 内, 表明在剂量 200 ~ 600 mg 内福多斯坦片药代动力学参数 AUC 无线性动力学特征的趋势。统计学结论: 经置信区间法分析, 在剂量 200 ~ 600 mg 内, 线性方程斜率 β 的 90% 置信区间为 1.19 ~ 1.49, 与计算出的判断区间 0.80 ~ 1.20 有交叉, 福多斯坦片药代动力学参数 AUC 是否有线性动力学特征结论不明确。

4 讨论

即使某药物判断具有线性药代动力学特征, 这个结论也只能在一定剂量范围内成立。所以无论结果表明药物是否具有线性动力学特征, 均要明确药物的给药剂量范围, 要有专业结论和统计结论。前者是以线性方程斜率是否接近 1, 是否在 $\theta_L \sim \theta_H$ 范围内进行判断, 后者是基于统计学结果作出结论。通过比较药代动力学参数和给药剂量进行自然对数转换前后的散点图, 可以了解 2 种情况下药代动力学线性特征的整体概况。

而对于线性药代动力学特征的判断区间计算, 需要指定判断界值 θ_L 和 θ_H 。文献^[2-3]中, 判断界值选择 0.80 ~ 1.25, 这个界值参考了生物等效性试验中对 AUC/C_{\max} 的等效标准。目前, 我国 2005 版药审中心指导原则中 C_{\max} 的等效标准为 70% ~ 143%, 而 2010 年版中国药典标准为 75% ~ 133%。适当情况下, C_{\max} 的线性动力学判断界值可以扩展至 70% ~ 143%。但是如果法规或指南发生改变, 则相应的判断界值也应该改变。

不过法规或指南的这种指定是 1 种后验概率, 缺乏临床直接证据的支持。某些情况下, 需要根据临床实践, 指定判断界值的低限和高限。例如, 如已有证据表明 QTc 间期延长和药物的体内暴露水平呈正相关, 此时线性动力学特征的判断界值就需要严格把握, 否则增加剂量, 暴露水平可能超比例增加, 会给患者带来预期之外的致命性心律失常的风险。另外, 对于抗凝药物, 治疗机制决定了该类药物是双刃剑, 过

度治疗具有出血风险, 判断界值也需要严格把握。

另外, 判断界值还要考虑试验的受试者例数和药代动力学参数的变异。例如, 细胞毒肿瘤药物第 1 次进行人体进行临床试验 (FIH) 时, 耐受性试验通常用平行设计, 每个剂量组一般是 6 例, 有时甚至 3 例。由于试验对象一般为病人, 基础疾病、脏器功能、合并用药等均不一致, 个体间变异极大。这种情况下, 如果还是以 0.80 ~ 1.25 作为线性动力学特征的判断界值, 线性动力学特征就无法给出明确结论。模拟试验表明^[2], 在 4 倍剂量范围内, 当偶然变异为 30% 时 (对于肿瘤细胞毒药物, 这个变异很正常), 即使 $\beta = 1$, 也需要 30 名受试者才能得到线性动力学特征结论。在这种情况下, 该文献建议判断界值可以放宽至 0.5 ~ 2.0。但是, 这种判断界值的放宽应该谨慎, 须以保证临床有效性和安全性为前提。

对于注册分类 3 和 4 的药物, 如果是局部用药, 且仅发挥局部治疗作用的制剂, 或者是不吸收的口服制剂, 则整体药代动力学和临床效应相关性很小, 此时判断线性动力学特征意义不大。

综上, 置信区间法不仅将变异纳入考察范围, 而且借鉴生物等效性试验中药代动力学参数的等效标准, 对回归斜率给出明确的判断界值, 改善传统方法中判断 r 值是否足够接近 1 的主观性, 而且根据临床需求和药代动力学参数变异, 可以对等效界值进行调整。合理进行线性动力学特征的判断, 可以为制定合理给药方案提供重要参考和依据, 建议申请人/研究者用置信区间法进行药物线性动力学特征的判断。

本文所介绍算法已在 BAPP^[5] V3.4 中实现, 并通过验证。

参考文献:

- [1] Yin Y, Chen C. Optimizing first-in-human trial design for studying dose proportionality [J]. *Drug Inform J*, 2001, 35: 1065-1078.
- [2] Hummel J, McKendrick S, Brindley C, et al. Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion [J]. *Pharm Stat*, 2009, 8: 38-49.
- [3] Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, et al. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality [J]. *Pharm Res*, 2000, 17: 1278-1283.
- [4] 金丕焕. 医用统计方法 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993: 128-131.
- [5] 杨劲, 柳晓泉, 刘晓东, 等. 开发生物利用度研究的数据处理通用程序 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2003, 19: 125-127.

(本文编辑 戴荣源)