

## 基于非线性混合效应模型的比较药动学分析方法研究

李禄金, 李宪星, 许 羚, 吕映华, 陈君超, 郑青山\*

(上海中医药大学药物临床研究中心, 上海 201203)

**摘要:** 比较药动学研究贯穿药物研发的整个阶段, 通过求算个体药动学参数, 推测各处理因素间 AUC、 $C_{\max}$  比值的 90% 置信区间, 然后与事先设定的等效区间进行比较, 最终判断各处理因素间是否等效, 为用药剂量的合理调整提供依据。然而, 很多比较药动学研究为稀疏采样设计, 传统的统计矩法很难对个体药动学参数进行估计, 此时需要借助群体药动学的计算方法, 利用非线性混合效应模型进行计算。本研究在密集采样设计比较药动学研究实例基础之上, 模拟稀疏采样过程, 对稀疏数据采用非线性混合效应模型分析, 原密集数据采用统计矩法分析, 通过 Bootstrap 法 1 000 次重复抽样, 最终比较两种方法所得参数的 90% 置信区间。结果表明非线性混合效应模型对稀疏数据处理结果可靠, 与统计矩法计算结果一致, 为此类比较药动学研究提供了参考。

**关键词:** 比较药动学; 稀疏采样; NONMEM; Bootstrap 法

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 04-0447-07

## Comparative pharmacokinetic analysis based on nonlinear mixed effect model

LI Lu-jin, LI Xian-xing, XU Ling, LÜ Ying-hua, CHEN Jun-chao, ZHENG Qing-shan\*

(The Center for Drug Clinical Research, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China)

**Abstract:** Comparative pharmacokinetic (PK) analysis is often carried out throughout the entire period of drug development, the common approach for the assessment of pharmacokinetics between different treatments requires that the individual PK parameters, which employs estimation of 90% confidence intervals for the ratio of average parameters, such as AUC and  $C_{\max}$ , these 90% confidence intervals then need to be compared with the pre-specified equivalent interval, and last we determine whether the two treatments are equivalent. Unfortunately in many clinical circumstances, some or even all of the individuals can only be sparsely sampled, making the individual evaluation difficult by the conventional non-compartmental analysis. In such cases, nonlinear mixed effect model (NONMEM) could be applied to analyze the sparse data. In this article, we simulated a sparsely sampling design trial based on the dense sampling data from a truly comparative PK study. The sparse data were analyzed with NONMEM method, and the original dense data were analyzed with non-compartment analysis. Although the trial design and analysis methods are different, the 90% confidence intervals for the ratio of PK parameters based on 1000 Bootstrap are very similar, indicated that the analysis based on NONMEM is a reliable method to treat with the sparse data in the comparative pharmacokinetic study.

**Key words:** comparative pharmacokinetic analysis; sparsely sampling; NONMEM; Bootstrap method

收稿日期: 2010-12-23.

基金项目: 上海市教委重点学科项目 (J50303); 上海市高校中医内科 E-研究院资助项目 (E03008).

\*通讯作者 Tel: 86-21-51323006, Fax: 86-21-51322750, E-mail: Zhengqs11@21cn.com

药物在体内的暴露程度与药物的疗效和安全性密切相关。受生理状况、种族、基因型等因素影响, 相同药物在不同群体中的药动学特征往往表现出很大差异<sup>[1, 2]</sup>。对于治疗窗或安全窗较窄的药物而言, 在不同人群中进行比较药动学研究极为必要。目前, 比较药动学研究已贯穿药物研发的整个阶段。从动物桥接到人体<sup>[3]</sup>, 从健康成人推广至适应证病人、儿童、老年人<sup>[4, 5]</sup>, 从西方人到东方人<sup>[6]</sup>, 从单独用药到合并用药<sup>[7]</sup>, 均需通过比较药动学研究, 最终确定合理的临床给药剂量。

比较药动学与生物等效性研究看似相似, 实则有较大差别。首先, 生物等效性研究通常采用交叉设计, 可以扣除个体变异, 其次实行密集采样, 可对个体药动学参数进行准确估计<sup>[8]</sup>。然而, 比较药动学一般采用平行设计, 不需考虑周期效应和用药次序效应, 另外, 受伦理因素、受试者生理状态等因素制约, 相当部分的比较药动学研究无法进行密集采样, 此时, 无法用常规的药动学计算方法(如统计矩法)进行药动学参数估算。当前, 对于稀疏数据的处理, 我们可以采用非线性混合效应模型(NONMEM)计算药动学参数的群体典型值, 通过比较研究对象间群体典型值的差异, 初步确定研究对象间药动学的差异<sup>[9]</sup>。NONMEM法利用扩展的最小二乘法原理估算出各种群体药动学参数, 通常用于稀疏数据的群体药代动力学分析。

尽管基于密集采样条件的常规药动学计算和基于稀疏采样条件的NONMEM法计算最终均能给出AUC、 $C_{max}$ 比值的90%置信区间, 然后通过与事先确定的等效区间比较, 最终做出是否等效的结论。但基于稀疏采样的NONMEM法对AUC、 $C_{max}$ 比值的90%置信区间的估算与密集采样条件下统计矩计算结果是否一致, NONMEM法的估算结果是否可信, 目前此类报道相对较少, 客观上也限制了国内研究者在比较药动学研究方面的科学实践。本研究将基于密集采样设计的比较药动学研究数据, 通过对统计矩计算结果与模拟稀疏采样状态下NONMEM法计算结果进行对比, 为NONMEM法在稀疏采样设计下的比较药动学研究提供参考。

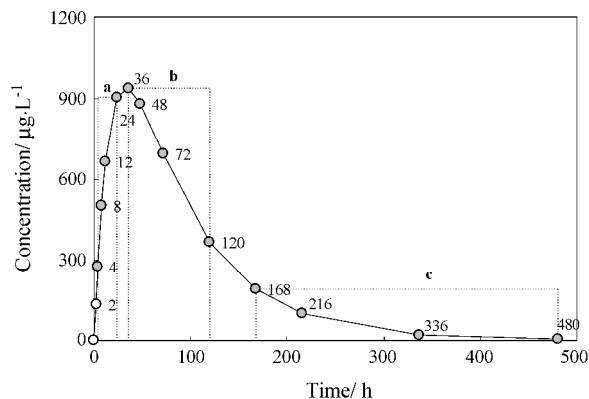
## 材料与方法

**数据来源** 本研究数据来自一项真实临床试验, 试验目的是比较药物A在健康受试者与类风湿性关节炎患者群体的药动学差异。健康受试者和类风湿性

关节炎患者各24名, 每位受试者皮下注射药物A 25 mg, 于给药后2、4、8、12、24、36、48、72、120、168、216、336和480 h采集血样。

**密集采样——统计矩法** 采用统计矩法分别计算药物A在健康受试者和类风湿性关节炎患者体内的药动学参数, 包括 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $CL_z$ 和 $V_z$ 等, 重点比较两组 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 和 $t_{max}$ 的差异。采用Bootstrap法分别对两组 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 和 $t_{max}$ 的原始样本进行有放回(所抽数据在下次抽样时重新放入总样本中进行抽取)随机抽样, 组成新的两组样本, 计算两组新样本 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 和 $t_{max}$ 均数的比值(患者/健康受试者), 以上过程各重复1 000次, 最终得到两组 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 和 $t_{max}$ 比值的90%置信区间。

**稀疏采样——NONMEM法** 原密集数据中每位受试者拥有13个数据点, 按照随机原则分别从每位受试者样本中抽取3个数据点, 抽取原则是在(4、8、12、24 h)、(36、48、72、120 h)、(168、216、336、480 h)中各随机抽取1点, 以确保每位受试者在吸收相、分布相和消除相各有1点(图1)。以上过程模拟稀疏采样过程, 最终获得一组稀疏采样数据。



**Figure 1** The distribution of sample points for the sparse sampling design. Each subject needs to be sampled one point in the each following phase, including absorption phase (a), distribution phase (b) and elimination phase (c)

采用NONMEM法对稀疏数据进行分析, 建立最终的群体药动学模型, 包括基础模型、个体间变异和残差模型。根据模型估算的健康受试者和类风湿性关节炎患者两者药动学参数的典型值, 分别推算出两者的AUC(同 $AUC_{0-\infty}$ )和 $C_{max}$ 。同样采用Bootstrap法对稀疏数据集进行重复采样1 000次, 对每次估算出的两者AUC、 $C_{max}$ 比值(患者/健康受试者)进行排序, 获得90%置信区间。

计算软件 统计矩法计算药动学参数由 DAS3.0 (DAS 开发组) 实现, NONMEM 法由 NONMEM 7.0 (ICON Solution) 实现, Bootstrap 法由 WFN 703 (Department of Pharmacology & Clinical Pharmacology, University of Auckland, Auckland, New Zealand) 完成。

## 结果

### 1 密集采样

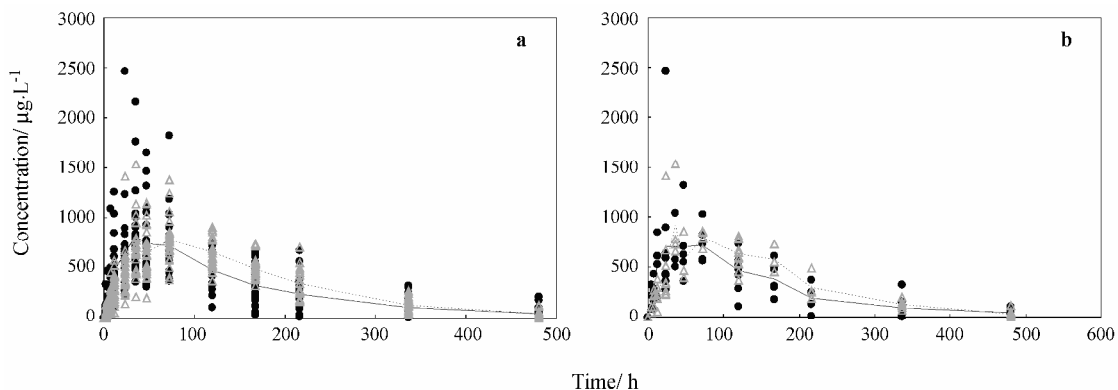
表 1 显示健康受试者与类风湿性关节炎患者一般资料基本均衡可比, 图 2a 为健康受试者与类风湿性关节炎患者密集采样的血药浓度时间曲线。统计矩计算结果显示 (表 2), 健康受试者和类风湿性关节炎患者  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $149.3 \pm 58.9$  和  $168.9 \pm 25.3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$ ,  $C_{\max}$  分别为  $943.5 \pm 471.6$  和  $881.2 \pm 247.5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。1 000 次 Bootstrap 抽样结果显示类风湿性关节炎患者与健康受试者  $AUC_{0-\infty}$  比值的 90% 置信区间为 (0.99, 1.32), 超过了等效标准区间 (0.8, 1.25) 的上限, 说明同等剂量的药物 A 在类风湿性关节炎患者体内的暴露程度普遍高于健康受试者。类风湿性关节炎患者与健康受试者  $C_{\max}$  比值的 90% 置信区间为 (0.77, 1.13), 在等效标准区间 (0.7, 1.43) 内, 说明药物 A 在类风湿性关节炎患者和健康受试者体内的峰浓度无显著差异, 基本等效 (表 3)。

### 2 稀疏采样

模拟稀疏采样过程, 每名受试者只采 3 个点, 采样点基本能反映原密集数据的分布特征 (图 2b), 表

**Table 1** Characteristics of subjects included in this study

	Male/Female	Age/year	BW/kg	HT/cm
Healthy	12/12	24 $\pm$ 3.2	61.3 $\pm$ 6.8	168 $\pm$ 7.9
Patients	12/12	33 $\pm$ 12.9	58.1 $\pm$ 9.6	166 $\pm$ 8.2



**Figure 2** Plasma concentration-time plot of dense data (a) and sparse data (b). The black points represent the observed concentration of healthy subjects, the grey points represent the observed concentration of patients, the solid line represents the mean concentration-time curve of healthy subjects, and the dotted line represents the mean concentration-time curve of patients

**Table 2** Non-compartmental parameters in healthy subjects and patients based on the dense data.  $n = 24$ ,  $\bar{x} \pm s$

Parameter	Healthy		Patients	
	$\bar{x} \pm s$	RSD/%	$\bar{x} \pm s$	RSD/%
$AUC_{0-t} / \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	138.3 $\pm$ 44.6	32.3	161.4 $\pm$ 24.4	15.1
$AUC_{0-\infty} / \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	149.3 $\pm$ 58.9	39.4	168.9 $\pm$ 25.3	15.0
$t_{1/2} / \text{h}$	96.7 $\pm$ 56.3	58.3	90.6 $\pm$ 36.8	40.6
$t_{\max} / \text{h}$	58.0 $\pm$ 34.1	58.7	78.5 $\pm$ 30.8	39.3
$CL_z / F / \text{L}\cdot\text{h}^{-1}$	0.195 $\pm$ 0.086	44.1	0.151 $\pm$ 0.022	14.6
$V_z / F / \text{L}$	23.3 $\pm$ 8.7	37.4	19.5 $\pm$ 7.9	40.6
$C_{\max} / \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	943.5 $\pm$ 471.6	50.0	881.2 $\pm$ 247.5	28.1

**Table 3** Bootstrap results for the ratios of  $AUC_{0-\infty}$  and  $C_{\max}$  between healthy and patients based on the dense data

Variable	5% Percentile	Median	95% Percentile
Ratio of $AUC_{0-\infty}$ (Patients/healthy)	0.99	1.14	1.32
Ratio of $C_{\max}$ (Patients/healthy)	0.77	0.94	1.13

现为健康受试者和类风湿性关节炎患者的平均血药浓度-时间曲线与原密集数据基本一致。以下为稀疏数据非线性混合效应模型的建立与评价结果。

**2.1 结构模型** 药物 A 的药时曲线呈现明显的一室模型分布特征, 用二室模型进行拟合时, 参数估计极不稳定, 受初值设置的影响较大, 而一室模型相对稳定, 参数估计更为可靠。因此本研究选择一级吸收和消除的一室模型为基础模型, 一室模型中  $t$  时药物浓度计算公式如式 1:

$$C(t) = \frac{D \cdot K_a \cdot K}{CL/F \cdot (K_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad (1)$$

式中,  $C(t)$  为血药浓度,  $CL/F$  为表观清除率,  $F$  为生物利用度,  $D$  为给药剂量,  $K_a$  和  $K$  分别为一级吸收速率常数和一级消除速率常数, 其中  $K = CL/V$  ( $V/F$  为表观分布容积)。

**2.2 统计学模型** 建立统计学模型即确定个体间变异和个体内变异的过程。对于个体间变异, 本研究主要考察了加法模型和指数模型, 结果显示指数模型的 OFV 较加法模型减少了 178.198 ( $P < 0.001$ ); 对于个体内变异, 本研究考察了加法模型、比例模型和比例加法模型, 结果显示比例模型的 OFV 较加法模型减少了 119.165 ( $P < 0.001$ ), 较比例加法模型减少了 5.95 ( $P < 0.05$ )。综上所述, 本研究选择指数模型描述个体间变异 (式 2, 3), 比例模型描述个体内变异 (式 4~6)。

$$\text{加法模型: } P_i = P_{\text{tot}} + \eta_i \quad (2)$$

$$\text{指数模型: } P_i = P_{\text{tot}} \cdot \exp(\eta_i) \quad (3)$$

$$\text{加法模型: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} + \varepsilon_{ij,1} \quad (4)$$

$$\text{比例模型: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} \cdot (1 + \varepsilon_{ij,2}) \quad (5)$$

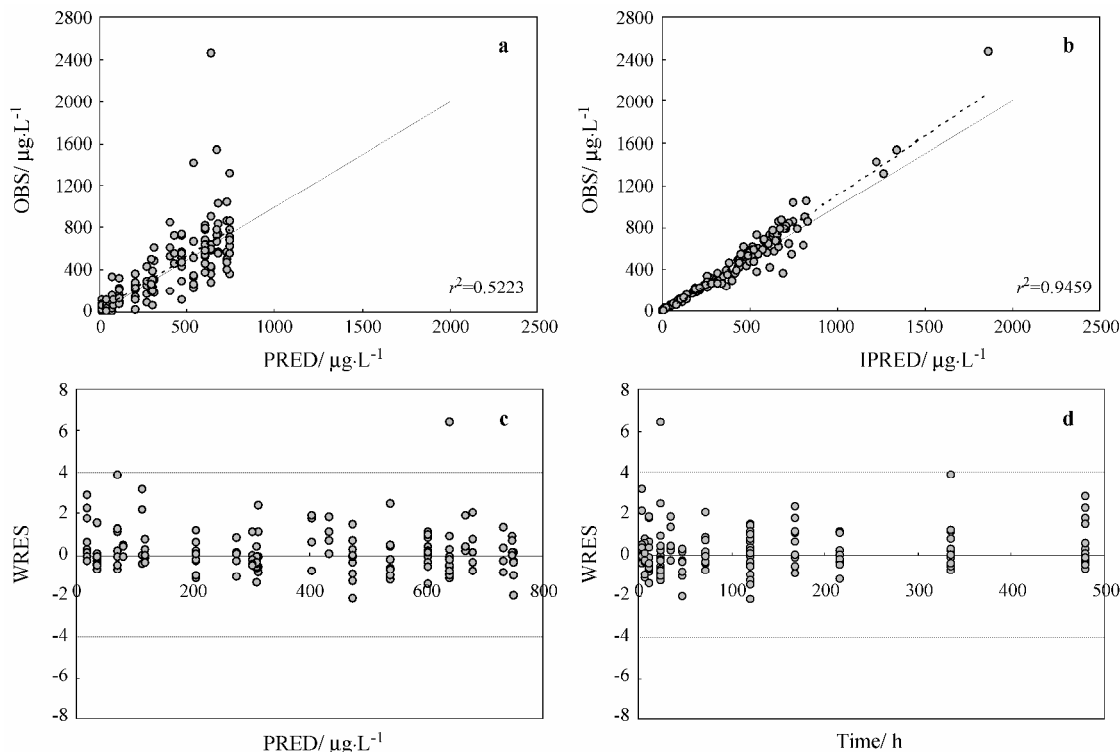
$$\text{比例加法模型: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} \cdot (1 + \varepsilon_{ij,2}) + \varepsilon_{ij,1} \quad (6)$$

式中,  $P_i$  为个体参数值,  $P_{\text{tot}}$  为群体参数值,  $\eta_i$  为个体间变异, 符合均数为 0, 方差为  $\omega^2$  的正态分布;  $C_{\text{obs}, ij}$  和  $C_{\text{pred}, ij}$  分别为血药浓度的观测值与预测值,  $\varepsilon_{ij,1}$  和  $\varepsilon_{ij,2}$  分别为加和型和比例型个体内变异, 符合均数为 0, 方差为  $\sigma^2$  的正态分布。

**2.3 模型评价** 利用以上确定的结构模型与统计模型对稀疏数据进行分析, 对拟合效果进行评价。图 3 显示, PRED (群体预测值)、IPRED (个体预测值) 与 OBS (观测值) 有较好的相关性, 趋势线同对角线接近, 表明模型能很好地预测观测值。同时从 PRED、Time 和 WRES (权重残差) 图可见, WRES 值绝大部分分布于  $\pm 4$  之间, 且较为均匀地分布在坐标轴上下两侧, 表明模型拟合效果较为理想。

**2.4 参数估计** 基于最终模型估算得到的群体药动学参数及参数变异估计值见表 4。利用 Bootstrap 法对稀疏数据进行重复采样 1 000 次, 其中有 987 次收敛成功, 对 987 次结果进行统计, 将统计结果与原稀疏数据样本的参数估计进行比较, 发现 987 次 Bootstrap 估计结果与原样本的参数估计值基本一致, 且 90% 置信区间均在合理范围之内, 说明基于最终模型的参数估计是稳定可靠的, 受样本分布影响较小。

**2.5 结果模拟** 将基于最终模型所得群体药动学参数固定, 通过 NONMEM 7.0 中的 Simulation 过程, 模拟 1 000 例健康受试者与类风湿性关节炎患者的血药浓度-时间分布, 分别获得健康受试者和类风湿性关



**Figure 3** Final model evaluation plots. (a) Population predicted concentration vs. observed concentration; (b) Individual predicted concentration vs. observed concentration; (c) Weighted residuals vs. population predicted concentration; (d) Sample time vs. weighted residuals. The solid line in (a) and (b) represents the line of identity. The dotted lines in (a) and (b) are regression lines, and those in (c) and (d) are the limit lines  $y = \pm 4$

**Table 4** Parameter estimates based on the final model. SE: Standard error; CI: Confidence interval

Parameter	Estimates of the model parameter (SE)	Bootstrapped median (90% CI)
Healthy		
CL/F /L·h <sup>-1</sup>	0.199 (0.017)	0.194 (0.168–0.224)
V/F /L <sup>-1</sup>	22.6 (3.8)	22.4 (16.3–29.0)
K <sub>a</sub> /h <sup>-1</sup>	0.046 8 (0.018 2)	0.044 6 (0.029 9–0.066 2)
Patients		
CL/F /L·h <sup>-1</sup>	0.162 (0.079)	0.162 (0.150–0.177)
V/F /L <sup>-1</sup>	20.2 (4.3)	19.5 (11.3–24.7)
K <sub>a</sub> /h <sup>-1</sup>	0.029 9 (0.013)	0.029 9 (0.011 9–0.036 3)
Interindividual variability of		
CL/F /%	26.5 (8.6)	22.8 (3.2–34.4)
V/F /%	36.9 (14.2)	37.0 (0.3–53.5)
K <sub>a</sub> /%	49.8(18.2)	36.7 (0.3–65.0)
Residual variability		
Proportional error /%	21.7 (6.1)	23.4 (17.3–36.6)

节炎患者血药浓度-时间曲线分布的 90% 置信区间 (图 4), 该区间覆盖了绝大部分原密集采样的实测数据, 表明最终模型的参数估计是合理的, 可以准确预测原密集采样的实测数据分布范围。

**2.6 等效区间估算** 由基于最终模型所获得的群体药动力学参数典型值, 可以估算健康受试者和类风湿性关节炎患者的 AUC 和 C<sub>max</sub> (式 7~9)。Bootstrap 法重复采样 1 000 次, 计算每次健康受试者与类风湿性关节炎患者的 AUC、C<sub>max</sub> 及其比值, 并获得它们的 90% 置信区间 (表 5)。结果显示类风湿性关节炎患者与健康受试者 AUC 比值的 90% 置信区间为 (1.01, 1.42), 超过了等效标准区间 (0.8, 1.25) 的上限; 类风湿性关节炎患者与健康受试者 C<sub>max</sub> 比值的 90% 置信区间为 (0.81, 1.21), 在等效标准区间 (0.7, 1.43) 内, 与密集采样下统计矩法计算结果一致。

$$AUC = D/(CL/F) \quad (7)$$

$$C_{\max} = \frac{D}{V} \cdot \exp^{-k \cdot t_{\max}} \quad (8)$$

$$\text{其中, } t_{\max} = \frac{2.303}{K_a - K} \cdot \log \frac{K_a}{K} \quad (9)$$

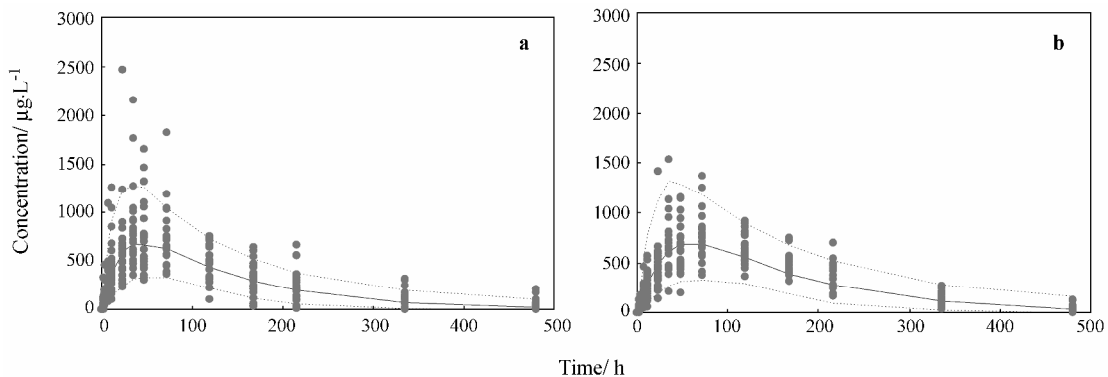
**Table 5** Bootstrap results for AUC (mg·L<sup>-1</sup>·h) and C<sub>max</sub> (μg·L<sup>-1</sup>), as well as the ratios by sparse sampling

Variable	5% Percentile	Median	95% Percentile
AUC-Healthy	111.61	128.87	148.81
AUC-Patients	141.24	154.32	166.67
C <sub>max</sub> -Healthy	634.76	736.10	866.37
C <sub>max</sub> -Patients	650.69	736.95	851.40
Ratio of AUC (Patients / healthy)	1.01	1.20	1.42
Ratio of C <sub>max</sub> (Patients / healthy)	0.81	1.01	1.21

## 讨论

新药 I 期临床试验通常只纳入健康受试者进行药动力学研究。然而, 很多药物的药动力学特征在不同群体 (病人、老年人、儿童、不同种族) 中往往具有较大差异, 给用药安全带来隐患, 因此有必要研究药物在不同人群中的药代动力学特征。然而, 受疾病状态、伦理等因素影响, 实际操作中只能对受试者进行稀疏采样, 此时, 需要借助非线性混合效应模型处理稀疏数据。非线性混合效应模型结合贝叶斯反馈算法, 在每位受试者只有 2 或 3 个数据点的情况下, 即可较为准确地估算出该受试者的药动力学参数, 为稀疏采样下的药动力学研究提供了便利<sup>[10]</sup>。

尽管稀疏采样数据点较少, 但只要保证采样点分布均衡、采样点数适量, 那么最终获得的参数估计可基本接近真实值<sup>[11]</sup>。本研究通过模拟每位受试者在药物的吸收相、分布相和消除相各取 1 点, 结果显

**Figure 4** A visual assessment of the posterior predictive performance of the final model in terms of its ability to predict the observed dense data. Healthy (a) and patients (b) concentration-time profile of drug A. The lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles of concentration distribution in each panel

示药时曲线基本保持了密集采样条件下药时曲线的分布特征。目前,很多试验设计出于操作方便的考虑,往往只在峰浓度和谷浓度附近进行采点。由于采点分布单一,无法清晰地勾勒出药物的药时曲线分布特征,导致模型判断和参数估计产生偏差,因此采点应尽量分布均匀。一般来说,采样点数越多,参数估计的准确度也就越高。然而,受各种因素制约,我们需要解决的疑问是每位受试者至少采多少点才能满足参数估计的需要。文献<sup>[12]</sup>报道,每位受试者采 2 个点可保证药动学基本参数的预测精度,采 3 个点还可以明显提高个体间变异和个体内变异的预测精度。因此,研究中每位受试者至少须采 2 点,采 3 点效果更佳。

除合理的采样点设计外,建立可靠的群体药动学模型亦是参数准确估计的保证。本研究实例通过一系列的模型评价方法对最终模型进行评价<sup>[13]</sup>,包括图示法、Bootstrap 验证、结果模拟等。最终评价结果显示模型稳定,参数估计合理,基于参数所模拟的药时曲线 90% 置信区间与实际相符。需要说明的是,本研究所建立的群体药动学模型未引入除受试者身体状况(健康或疾病)之外的固定效应。一般来说,如果所引入的固定效应无法显著改善模型,那么勉强引入不仅增加了模型的不稳定性,同时容易导致参数估计的偏倚,因此在比较药动学研究中,一般不建议引入除考察因素之外的固定效应,除非先前已有充分证据表明该因素对该药物的药动学有显著影响。

由于本研究实例来源于真实的密集采样试验,样本量相对较小,如果进行稀疏采样下的比较药动学研究,为了能获得接近总体的参数估计,减小抽样误差,样本量还需适当增加。一般来说,密集采样点设计的样本量较小,即使得到两组不等效的阳性结果,最终仍需在大样本条件下确证。相反,稀疏采样设计的样本量通常较大(可操作性相比密集采样更强),最终获得的统计结论往往更为可靠。

本研究采用 Bootstrap 法<sup>[14]</sup>对参数 90% 置信区间进行估计。Bootstrap 法通过对原样本有放回的重复抽样,可以较为准确地估算样本总体的分布特征,与基于参数(均数、标准差)的置信区间估算方法相比更为可靠。当然,Bootstrap 法对置信区间的可靠估计是建立在一定的样本量之上的,以确保纳入的样本能够很好地代表总体。本研究模拟得到的稀疏数据能够很好地反映原密集采样数据的分布特征,因此最终所获得的参数 90% 置信区间与原密集采样数据计算

结果基本相近。另外,Bootstrap 的抽样次数对参数置信区间的估计也有较大影响。一般来说,抽样次数高于样本量的 20 倍以上,置信区间的估计方可趋于稳定<sup>[15]</sup>。本研究样本数为 48(受试者人数),因此 1 000 次的抽样次数可满足需要。在比较药动学研究前期,等效标准最好事先规定。一般来说,AUC 的等效标准是 (0.8, 1.25),  $C_{\max}$  为 (0.7, 1.43)。然而,当药物的变异度较大,或是治疗指数很宽时,等效标准可适当放宽。

非线性混合效应模型因其对稀疏数据的可靠处理,强大而灵活的建模能力,可广泛应用于各种类型的比较药动学研究。

## References

- [1] Knebel W, Rao N, Uchimura T, et al. Population pharmacokinetic analysis of istradefylline in healthy subjects and in patients with Parkinson's disease [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51: 40-52.
- [2] Yoo HD, Cho HY, Lee YB. Population pharmacokinetic analysis of cilostazol in healthy subjects with genetic polymorphisms of CYP3A5, CYP2C19 and ABCB1 [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69: 27-37.
- [3] Dahl SG, Aarons L, Gundert-Remy U, et al. Incorporating physiological and biochemical mechanisms into pharmacokinetic-pharmacodynamic models: a conceptual framework [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 106: 2-12.
- [4] Reith DM, Hooper WD, Parke J, et al. Population pharmacokinetic modeling of steady state carbamazepine clearance in children, adolescents and adults [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2001, 28: 79-92.
- [5] Taguchi M, Nozawa T, Igawa A, et al. Pharmacokinetic variability of routinely administered bisoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28: 876-881.
- [6] Tatami S, Yamamura N, Sarashina A, et al. Pharmacokinetic comparison of an angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, in Japanese and western hypertensive patients using population pharmacokinetic method [J]. *Drug Metab Pharmacokinetic*, 2004, 19: 15-23.
- [7] Ide T, Sasaki T, Maeda K, et al. Quantitative population pharmacokinetic analysis of pravastatin using an enterohepatic circulation model combined with pharmacogenomic information on SLCO1B1 and ABCC2 polymorphisms [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49: 1309-1317.
- [8] Midha KK, McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future [J]. *AAPS J*, 2009, 11: 664-670.

- [9] Hu C, Moore KH, Kim YH, et al. Statistical issues in a modeling approach to assessing bioequivalence or PK similarity with presence of sparsely sampled subjects [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2004, 31: 321-339.
- [10] Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, et al. Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting, and adaptive control [J]. Ther Drug Monit, 1993, 15: 380-393.
- [11] Roy A, Ette EI. A pragmatic approach to the design of population pharmacokinetic studies [J]. AAPS J, 2005, 7: E408-420.
- [12] al-Banna MK, Kelman AW, Whiting B. Experimental design and efficient parameter estimation in population pharmacokinetics [J]. J Pharmacokinet Biopharm, 1990, 18: 347-360.
- [13] Ette EI, Ludden TM. Population pharmacokinetic modeling: the importance of informative graphics [J]. Pharm Res, 1995, 12: 1845-1855.
- [14] Iwi G, Millard RK, Palmer AM, et al. Bootstrap resampling: a powerful method of assessing confidence intervals for doses from experimental data [J]. Phys Med Biol, 1999, 44: N55-62.
- [15] Singh K. Breakdown theory for Bootstrap quantiles [J]. Ann Stat, 1998, 28: 1719-1782.

---

### 《中国药学杂志》岛津杯

#### 第十届全国药物分析优秀论文评选交流会征文通知

为推动我国药物分析事业的发展,促进药物分析技术的交流,由中国药学会药物分析专业委员会主办、《中国药学杂志》社承办、岛津国际贸易(上海)有限公司协办的《中国药学杂志》岛津杯第十届全国药物分析优秀论文评选交流会定于2011年9月下旬在上海举行。本届大会主题为:药物分析在药品质量、用药安全及新药研发中的应用。

#### 征文要求:

1. 未公开发表及未在全国性会议上交流过,有一定的创新性。
2. 论文体例、格式请参见《中国药学杂志》2011年第1期稿约。
3. 应征论文被录用后,将通知作者,论文录用与否,一律不退稿,请自留底稿。
4. 征文截止时间:2011年7月30日(以邮戳为准)。稿件及信封请注明“岛津杯征文”字样并附单位介绍信。同时将电子文件发至 [daojinbei@yahoo.com.cn](mailto:daojinbei@yahoo.com.cn); [zgyxzz@cpa.org.cn](mailto:zgyxzz@cpa.org.cn) (标题请注明岛津杯征文)。

#### 联系地址及联系方式:

地 址: 北京市朝阳区建外大街4号建外SOHO九号楼1803室(邮编:100022)。

联系人: 李亚娟、田菁;

电 话: 010-58698031 转 65; 010-58699275 转 829。