

药代动力学人体预测及其在新药研发中的应用

李 桦, 庄笑梅

(军事医学科学院毒物药物研究所药物代谢研究室, 北京 100850)

摘要: 药物代谢和药代动力学 (DMPK) 通过揭示药物的体内代谢处置过程, 理解药物药理效应和毒副反应的体内物质基础, 是连接药物分子及其性质与生物学效应的桥梁。DMPK 人体预测应用模型拟合技术, 由人体外试验数据和动物体内外数据预测人体药代动力学性质, 并与药效动力学和毒性评价相关联, 可提高新药研发效率、降低临床失败率和节省资源。经典的异速放大法和体外-体内外推法主要用于预测人体清除率和稳态表现分布容积等重要的药代动力学参数。近 10 年来, 基于生理的药代动力学模型 (PBPK) 的快速发展和应用实践, 推动了 DMPK 人体预测在新药研发、药物监管、临床合理和个体化用药中的应用。PBPK 模型不仅能预测消除和分布等参数, 还能用于药物人体药代动力学行为的预测, 包括血药浓度-时间曲线和药物-药物相互作用, 以及不同人群体内药代动力学和药代-药效预测。作为新药研发的转化科学技术以及个体化用药的指导工具, DMPK 人体预测将具有更为广泛的应用价值。

关键词: 药物代谢; 药代动力学; 人体预测; 基于生理的药代动力学模型; 新药研发

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1000-3002(2013)04-0611-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.04.001

新药研发的周期长、投资大, 从了解疾病的生物学机制到发现和开发有效治疗药物, 通常需要 10 ~ 15 年时间。进入 21 世纪以来, 全球新药申报和批准的数量大幅下降, 候选化合物在 II 期或 III 期临床研究中的淘汰率较高, 新药研发的周期更长, 成本增加。美国 FDA 在 2004 年发布的白皮书“新药研发关键路径的挑战和机遇”中指出, 基因组学和蛋白质组学的快速发展以及计算机效能的不断提高, 极大地促进了人们在基因、蛋白和细胞水平对疾病的认识, 但是基础科学的快速发展并未能转化成为新药产品的增长, 在基础生物医学知识和临床应用之间存在较大的空隙^[1]。新药研发成功率不高的主要原因是由于安全性和缺乏有效性引起的临床阶段的失败率居高不下; 在人体试验前和早期临床研究中不能预测可能的失败因素, 是导致研发费用成倍增加的原因。发展新型易得的科学技术方法, 在新药研发早期及时鉴别那些具有有效性和安全性问题的产品, 以及更好地桥接实验室和临床研究, 将有助于提高新药研发的效率和成功率。

药物代谢和药代动力学 (drug metabolism and pharmacokinetics, DMPK) 通过研究药物的体内处置和药代动力学过程, 将药物在血循环和靶器官的暴露水平与关键的临床表现 (药效和毒副作用) 相关联, 为了解动物或人体服用药物后的生物学和物理化学过程及机制提供科学依据。近年来, 国际制药企业和药品法规机构注重发展以 DMPK 人体预测为核心的转化科学和技术, 努力提高体外-体内和动物-人体外推预测的准确性, 加强实验室和临床研究的关联性; 并以药代



李桦, 博士, 研究员, 博士生导师, 长期从事药物毒物代谢和化学损伤防治研究, 负责或参与多项国家和军队的新药研究课题。曾任军事医学科学院毒物药物研究所药物制剂、代谢和分析研究室主任, 1997-2007 年由国家派往国际禁止化学武器公约组织任职, 执行化学武器核查和防护任务。获得军队科技进步一等奖 1 项、二等奖 2 项, 在国内外期刊上发表论文 60 余篇。

动力学和药效动力学相关性研究为切入点, 以期解决人体药代学和安全预测或评价滞后问题。

1 DMPK 人体预测的需求和发展

现代新药研发过程从新化合物发现、先导物优化、候选化合物遴选, 到临床试验, 中间环节多、影响因素复杂。从实验室到临床, 最不确定的因素是动物和人的种属差异以及体外试验体系和人体内环境的差异。新药发现和临床前开发的药理学评价和安全性评价大多应用体外试验体系 (如酶、受体、细胞和器官等) 或在动物体内进行, 尽管在此过程中, 大量应用人源性材料, 并尽可能选择与人体接近的动物, 但体外和动物试验结果与临床应用的相关性分析, 以及模型的外推和预测, 仍不能满足人体药效和安全性预测的要求, 近 20 年来, 国际制药企业和各国法规部门一直在努力, 希望能寻找准确、快速、适用性广的体外-体内、动物-人体的外推和预测方法, 实现人体药代、药效和毒性的模拟预测, 避免新药研发的盲目性, 降低临床试验的淘汰率。

体外和动物实验与人体实验之间的桥接, 是新药研发中亟待解决的另一个问题。例如, 首次人体试验剂量的选择, 多年来常规使用动物-人体体表面积换算法, 但由于动物和人体的代谢差异以及缺乏合适的动物药理学模型等问题, 越来越显示出其弊端。药物-药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 目前是临床合并用药出现毒副作用的主要因素之一, 但是在动物体内和体外观察到的相互作用, 会因为代谢酶或转运体的种属差异, 而缺乏临床相关性; 或因伦理的限制, 无法进行人体研究的验证。再者, 特殊药物和特殊人群药物, 如婴幼儿、老年人、重症患者和毒剂抗毒药等, 因应

基金项目: 国家科技重大专项 (2012ZX09301003-001)

通讯作者: 李 桦, E-mail: amms_hli@126.com, Tel: (010) 66930664

用人群的局限性或伦理学的限制,无法进行大规模人体研究。这些现实的问题都需要应用基于转化医学的替代技术,例如基于模型的人体预测加以解决。

药物在血循环和靶器官的浓度水平,是其发挥药效和产生毒副作用的物质基础。DMPK 通过揭示药物在体内的代谢处置过程,理解和认识药物体内浓度的动力学过程及其机制,成为连接药物分子及其理化性质与其生物学效应的桥梁。自 20 世纪 90 年代以来,DMPK 全面介入新药发现和开发过程,新药发现 DMPK 评价基本改变了因药代动力学(pharmacokinetics, PK)性质差而导致较高研发失败率的状况^[2],并逐渐将 DMPK 研究的关注点从描述性向预测性转移。例如,新药发现 DMPK 评价通常应用人肝微粒体等人源性材料评价新化合物的代谢稳定性,预测人体清除率(clearance, *Cl*);应用 Caco-2 细胞和其他人源细胞株评价跨膜转运性质,预测体内吸收性质;应用人肝微粒体、人肝细胞或人源性重组酶评价化合物对代谢酶的诱导和抑制作用,预测可能的人体 DDI;以及新化合物在体外代谢形成活性代谢产物的评价,预测可能的人体毒副反应等。早在 20 世纪 80 年代初,国际制药企业就凭借其拥有大量新药临床前和临床研究数据,开始人体药代参数预测模型的研究,经典的方法包括异速放大法^[3]、动物-人体比例法^[4]和体外-体内外推法(*in vitro-in vivo extrapolation*, IVIVE)^[5]等,但这些方法大多是经验模型,或将复杂的生理系统简化后用于单个或几个参数的预测,没有形成基于复杂生理系统的预测能力,并缺乏 PK 和药效动力学之间的相关性分析。近 10 年来,基于生理的药代动力学预测模型(physiologically based pharmacokinetic model, PBPK)在新药研发和监管中的应用及价值逐渐被业内认可,这一模型能提供科学和系统的方法预测药物在人体的全身暴露,以及影响药物血液和器官浓度的因素,将体外实验、动物实验与 PBPK 模型相结合,可形成系统的 PK 人体预测体系,预测药物的人体药效学及可能的毒性^[6]。

PBPK 等模型的不断改进和成熟,促进了 DMPK 人体预测技术的快速发展,形成了基于 DMPK 的转化科学和技术。应用动物体内外和人体外试验结果,可以对重要的人体 PK 性质进行预测,包括 *Cl*、表观分布容积、血药浓度-时间过程、生物利用度以及药-药相互作用等,并与动物药效相关预测人体的药效动力学;反之,在临床药效和安全性评价中观察到的问题,可以触发 DMPK 的实验室研究,或指导相关的试验设计和机制研究,使得 DMPK 研究具有更强的临床相关性。

2 人体清除率的预测

Cl 与药物体内暴露及时间紧密相关,是评价 PK 性质的重要参数。*Cl* 与给药途径相关,静脉注射给药的 *Cl* 更为直接地反映药物的代谢和清除过程,结合组织分布容积参数,可预测药物的消除半衰期,用以指导临床给药方案。据美国制药协会对公开发表文献的统计^[7],用于药物发现和开发的 *Cl* 预测模型方法多达 30 种,但总体可归为两大类:异速放大法和 IVIVE 法,两种方法各有优势和不足。

简单的异速放大法由临床前动物体内 *Cl* 外推至人,主要考虑不同种属之间脏器的尺寸差异,是最早、也是最常用

的人体 *Cl* 预测方法。为了提高预测的准确性,人们开发了加入各种校正因子的异速放大法,例如用游离药物分数校正的截距法(FCIM),两种属或单种属的异速放大法,以及以体外 *Cl* 和蛋白结合率为校正因子的方法。美国制药协会对多种模型比较的结果发现,应用临床前动物体内 *Cl* 的异速放大法的预测准确性略高于 IVIVE 法,其中预测准确率较高的模型是 FCIM 模型^[8]和大鼠-犬双种属异速放大法^[9]。在新药发现早期,应用单种属(大鼠或比格犬)体内 *Cl* 预测人体 *Cl* 的相关性较高,并可减少前期动物的使用量。

IVIVE 法是经典的 *Cl* 预测方法,其前提假设肝代谢是药物的主要清除途径,胆汁分泌和非肝脏清除机制(如肝外代谢和肾分泌等)均可忽略。由体外代谢稳定性评价得到固有 *Cl*,应用模型并结合体外-体内转换因子(例如比放系数等),可预测体内 *Cl*。目前,人肝细胞、cDNA 表达的基因重组肝药酶,以及人肝微粒体等体外实验体系,均可用于预测体内肝代谢 *Cl*,如果应用药物与血浆或孵育基质的蛋白结合率进行校正,可显著提高预测的准确度。但是,如果待测物的血浆游离分数和 *Cl* 值较低时,体内预测的准确度则降低。

3 表观分布容积的预测

药物进入机体后,经血液循环可分布至各组织和器官,发挥药理活性或导致毒性作用。因此,仅根据血循环的药物暴露参数(c_{max} 和 $T_{1/2}$),不能完全解释药物的药理作用。稳态表观分布容积(volume at steady state, V_{ss})是表示药物组织分布的重要参数,用于预测 V_{ss} 的方法有经验法、半机制法和全机制法,经验法主要根据临床前动物体内结果进行异速放大。半机制法依据动物体内结果,并部分考虑动物和人体的生理差异进行预测。全机制法则应用基于生理的 PK 模型(即基于组织组成的模型)进行预测^[10],此法还可根据药物的理化性质及人体组织器官的生理学特性,预测药物在各组织的分布动力学,通过对药效或毒理学靶器官暴露水平的预测,进行人体剂量与药理毒理的相关性分析。有研究表明,应用动物数据进行异速放大时,多种属和单种属的结果没有太大的差异^[11]。因此,在新药早期发现阶段,可应用单个动物种属体内数据预测人体 V_{ss} ,提高筛选效率。美国制药协会建议,在新药研发早期应用基于组织组成的模型,在模型设定的前提下将待测化合物的性质(如 $\log P$ 和 pK_a 等)代入公式,预测实验动物和人体的 V_{ss} ;在获得动物体内数据后,需要应用动物数据对前期参数进行再次分析预测(大鼠→犬→人),并评估预测值的可信度。

4 人体药代动力学和生物利用度的预测

对 *Cl* 和 V_{ss} 等重要参数的预测虽然可以为临床提供药物体内消除和分布等重要信息,但是药物的体内吸收和处置是一个动态过程,对整体 PK 行为如血浆浓度-时间曲线的预测可以更为清晰地展现药物的体内经时过程,除了获得 *Cl*、 V_{ss} 和吸收速率常数等主要参数外,还可以估算曲线下面积(AUC)、消除半衰期($T_{1/2}$)和生物利用度(*F*)等重要的二级参数,后者可以与药物的药效动力学和毒性相关联。异速放大模型是经典的人体 PK 预测模型,其代表是 Wajima 法,该法将临床前动物数据外推放大,得到人体药-时曲线。与

其他异速放大模型相比, *Wajima* 法具有合并多个吸收和处置预测模型数据的能力^[12-14]。近年来,随着计算机软件技术的发展, *PBPK* 模型已成为预测药物人体 *PK* 的主力模型。 *PBPK* 是一种整体模型,它根据生理、解剖和生物化学等知识,模拟机体循环系统的血液流向,将各器官或组织相互联结,对输入模型的体外和体内数据进行模拟,预测人体吸收、分布、代谢和排泄性质^[12,15-16]。 *PBPK* 模型构建涉及 3 个部分:机体生理学性质,药物性质和生理模型结构。生理学性质包括器官重量或体积、血流量和脏器组成,多数参数可从文献获得;药物性质通过实验测定,包括药物与脏器亲和力、血浆蛋白结合率、跨膜通透性、代谢稳定性和转运体等参数;生理模型结构通常依据真实的生理解剖学结构,由多个对应于机体不同组织器官的房室组成,包括肝、肾、肺、心脏、肠道、脾、脑、肌肉、骨骼和皮肤等,并由血液循环连接全身的脏器组织(图 1),遵循质量平衡原理预测药物体内转运代谢过程。 *PBPK* 模型结构不受血药浓度实验数据的影响,与药物无关,因此又被称为“基于机制的模型”。模型的复杂程度可根据预测目的进行调整。例如,将机体的各个脏器和组织作为独立隔室处理,药物与身体各部分之间的相互作用有机关联,此模型可以分析机体及各个器官的行为,进行有效外推;也可将多个药动学特性相近的器官用一个“总”器官表示,从而得到简化模型,用于由实验数据估算相关参数。

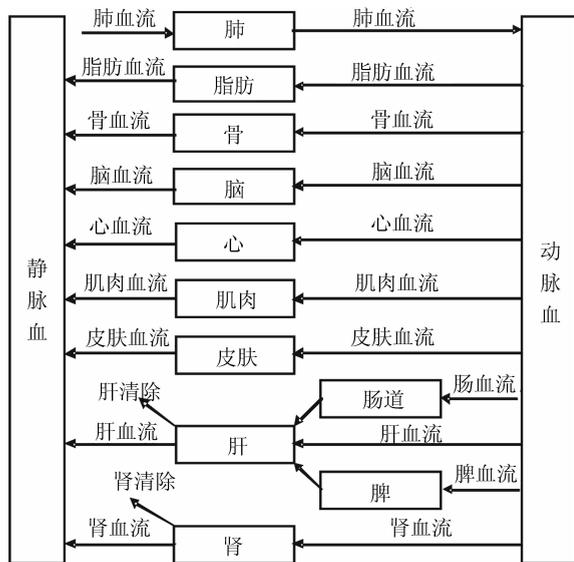


图 1 基于生理的药代动力学预测模型示意图。

计算机技术的发展和软件的开发,为 *PBPK* 模型的建模和计算提供了必要的工具,使得通过复杂计算由体外和动物数据的人体预测成为可能。表 1 是部分为药物发现、研发及监管而研发的专业 *PBPK* 软件系统及其对应网址。应用商

业化 *PBPK* 软件的研究发现,口服给药的 *PK* 预测由于受到多个干扰因素的影响,如缺乏对肠道转运体性质以及制剂因素影响的了解,其准确度明显低于静脉注射的 *PK* 预测^[12]。应用 *PBPK* 模型进行口服给药的 *PK* 预测时,应该整合高级房室吸收和转运模型。如果人体预测前获得足够的临床前动物 *PK* 数据,应用动物的预测结果和实验结果对模型进行验证,发现影响预测准确性的关键因素并加以调整,可以在一定程度上提高预测的准确性。

5 药-药代谢性相互作用的预测

DDI 是影响药物临床安全性和药效的重要因素,不良的药动学相互作用是药物在开发阶段失败或从市场召回最常见的原因之一。两个以上药物在吸收、分布、代谢、排泄各个环节中均可能发生基于代谢酶和转运体的相互作用。目前对代谢酶的认识较为深入,已有比较成熟的模型用于预测人体相互作用,即 *IVIVE* 和 *PBPK* 法。

IVIVE 法预测人体 *DDI* 主要集中在代谢酶抑制对人体药代行为的改变。药物对代谢酶的抑制作用分为可逆抑制和基于机制的抑制,进行临床预测时通常根据体外试验结果,采用相应的公式进行推算。例如,应用 *IVIVE* 法定量评价竞争性酶抑制导致的药物 *AUC* 变化,考虑因素包括酶活性位点的抑制剂浓度与抑制常数的比值,以及药物经酶代谢消除百分率。尽管用体外数据预测 *DDI* 在一定程度上取得了成功,但仍有很多尚未解决的、影响预测准确性的因素,例如稳态血浆浓度的选择、药物在血浆和肝微粒体的游离分数、同时存在可逆和基于机制的抑制作用等。

IVIVE 法根据经验公式和结合抑制常数等进行静态预测,而抑制剂和底物的体内过程是动态变化的。相对于 *IVIVE* 法, *PBPK* 模型可根据二者的体内 *PK* 行为,对 *DDI* 进行动态预测,具有显著的优势,尤其是涉及时间依赖性酶抑制机制时,可显著提高预测的准确度。 *Kato* 等^[17] 应用 104 个 *CYP* 酶底物和 60 个抑制剂,比较了 *PBPK* 模型和传统 *IVIVE* 法预测 *K_i* 值的差异,发现 *PBPK* 法准确度明显提高。 *Varma* 等^[18] 应用 *PBPK* 软件,建立了转运体抑制剂利福平、吉非罗齐和环孢素 A 影响转运体介导的普伐他汀肝脏处置、导致 *AUC* 变化的预测模型。结果显示, *PBPK* 方法预测的利福平和吉非罗齐抑制作用与体内试验结果接近,而环孢素 A 的预测结果则低于体内实测结果。由于某些药物之间的相互作用会引起严重的临床毒副反应,不能通过人体试验进行研究,可以用软件模拟最严重 *DDI* 时的体内药物浓度或给药剂量,为临床用药提供参考。目前的商业化预测软件(如 *Simcyp*),可同时模拟 3 种抑制剂和两种代谢状态(底物和抑制剂)的 *DDI*,也可模拟抑制、诱导等复杂的相互作用。此外, *PBPK* 模型还可用于评价酶的基因多态性以及疾病状态对代谢酶表达、血流量变化等的影响,预测不同人群的 *DDI*。

表 1 基于生理的药代动力学软件及对应的网址^[6]

软件名称	开发公司	网站
Simcyp	Simcyp Ltd.	http://www.simcyp.com
GastroPlus	Simulations Plus Inc.	http://www.simulations-plus.com
PK-Sim	Bayer Technology Services	http://www.systems-biology.com/products/pk-sim.html
Cloe Predict	Cyprotex Ltd.	http://www.cyprotex.com/cloepredict/

6 DMPK 人体预测在新药研发中的作用

应用体外和临床前动物数据预测人体 DMPK 性质,关注药物性质与临床应用的相关性,提高新药研发效率,是药物研发和监管机构长期以来的共识和努力方向。随着转化医学、系统生物学和计算机技术的发展和相关技术在新药研发中的应用,以及 PBPK 模型等商业软件的开发和成熟,DMPK 人体预测策略和技术将在新药研发的各个阶段发挥更为重要的作用。

新药发现和先导物优化 在新药发现早期,通过对一类新化合物性质的计算机模拟,以及应用 PBPK 模型对体外试验结果(例如代谢稳定性和跨膜通透性)的预测,可以将化合物按预测 PK 性质进行排序,优先选择性质良好的化合物进行动物体内研究,提高评价效率,减少动物用量。例如,应用不同生物药剂学分类药物的体外、动物和人体数据建立和验证 PBPK 模型,得到的模型可以用体外数据以及少量的动物数据,进行新药发现 DMPK 的人体预测,为先导物优化提供指向,也可以在获得动物数据后,进行人体预测,为首次人体剂量确定提供依据^[13-14]。

药物开发的人体预测 在临床前和 I 期临床研究阶段,人体预测对于人体剂量选择和调整、人体药代-药效相关性评价具有重要意义,并可了解药物的临床应用价值。目前,国际制药公司已广泛开展基于 PBPK 模型的人体 PK 预测,并制定了适合各自开发策略,包括与预测配套的决策树,用于协助新药研发关键环节的评估和决策^[6,13,19]。PBPK 模型也用于新药吸收评价、制剂优化选择、药物相互作用评价、生物等效性评价、临床试验决策和设计,以及辅助新药法规监管部门的数据评估等^[15-16,20-21],基于模型的人体 PK 预测在新药开发过程的作用和贡献呈现快速上升趋势。

特殊人群和特殊药物的 PK 预测 IVIVE 法和 PBPK 模型在预测儿童患者和成年患者 PK 差异方面表现出显著的应用潜力,并在临床试验的选择和优化设计方面得以应用^[22-24]。例如,异速放大法可用于 2 岁以上儿童人群的代谢预测。在获得儿童相对于成人药物代谢相关的生理差异和酶含量变化的基础上,应用 IVIVE 法由成人体外代谢结果能较为准确地预测儿童人群的药物代谢 *Cl*。对于 2 岁以下的婴幼儿,由于幼龄动物的 PK 数据十分有限,虽然肝脏容积随年龄增大的事实支持基于体重的异速放大法,但由于新生儿和幼龄儿童代谢酶和转运体发育学上的差异,需要根据目标药物,应用 PBPK 模型等获得儿童和成人经代谢酶的代谢速率差异,进行预测。PBPK 模型已成功用于儿童药-时曲线的预测,特别是静注给药途径的预测准确度较高。随着年龄增大,成人群体的肾脏和肝脏药物 *Cl* 降低,这些因素以及其他可能导致体重改变的因素,都已在体现在现有 PBPK 模型中。

预测疾病状态对 PK 的影响 预测疾病对人体 PK 的影响,是 PBPK 模型的另一个重要应用领域^[25-26]。例如,目前已知肝脏疾病基因调控、表达和特定药物代谢酶活性变化等人体资料,因此,可利用模型预测不同程度肝硬化对药物代谢的影响。结合肝血流量、细胞色素 P450 酶活性、肝容积、红细胞压积、肾功能的变化,PBPK 模型可为较准确地预测肝硬化病人静脉给予阿芬太尼、利多卡因和左乙拉西坦后的药动学行为,以及咪达唑仑、咖啡因、茶碱、美托洛尔、硝苯地

平、奎尼丁、双氯芬酸、枸橼酸西地那非和奥美拉唑口服给药后在肝硬化病人的 *Cl*。因此,在特殊人群应用基于 PBPK 模型的转化医学研究,可以最大限度地减少人体试验。同时,如果前期模拟预测显示的风险较低,也有利于后期的患者招募和临床试验。

某些孤儿药物和特殊药物如抗毒药,日常可见的病例很少,或者因伦理学的限制无法在健康人体进行研究,可以在获得大量动物和人体外试验数据、以及动物体内实验数据的基础上,应用 IVIVE 法或 PBPK 模型,进行动物体外-体内、人体外-体内和动物-人体的模拟预测,得到人体的 PK 预测值,通过 PK-药效动力学模型分析,进行临床药效和安全性替代评价。

综上所述,以异速放大、IVIVE 法和 PBPK 模型为代表的人体预测技术,已经在新药研发的各个阶段和药品监管中发挥了重要的作用,随着转化科学和系统生物学的新理念和新技术在 DMPK 领域的进一步发展和应用,人体 PK 预测作为新药研发的有效工具以及个性化用药的指导工具,将具有更为广泛的应用价值。PBPK 模型的快速发展和应用实践,促进了以模型和模拟技术为引导的新药研发模式的发展,并将逐渐取代以动物试验和人体试验为主的传统研究模式。前者更注重体外和动物试验的临床相关性,通过有限的人体试验验证 PBPK 预测结果,提高新药研发效率,并节约资源。

参考文献:

- [1] FDA. Critical path initiatives white paper: innovation or stagnation? Challenge and opportunity on the critical path to new medical products [EB/OL]. [2013-07-10] <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>. 2004.
- [2] Summerfield S, Jeffrey P. Discovery DMPK: changing paradigms in the eighties, nineties and noughties [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2009, 4(3):207-218.
- [3] Mahmood I. Prediction of clearance in humans from *in vitro* human liver microsomes and allometric scaling. A comparative study of the two approaches [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2002, 19(1):49-64.
- [4] Ward KW, Smith BR. A comprehensive quantitative and qualitative evaluation of extrapolation of intravenous pharmacokinetic parameters from rat, dog, and monkey to humans. I. Clearance [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(6):603-611.
- [5] Obach RS, Baxter JG, Liston TE, Silber BM, Jones BC, MacIntyre F, et al. The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and *in vitro* metabolism data [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 283(1):46-58.
- [6] Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51:45-73.
- [7] Ring BJ, Chien JY, Adkison KK, Jones HM, Rowland M, Jones RD, et al. PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 3: Comparative assessment of prediction methods of human clearance [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 5(30):4090-4110.
- [8] Tang H, Mayersohn M. A novel model for prediction of human drug clearance by allometric scaling [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(9):1297-1303.
- [9] Tang H, Hussain A, Leal M, Mayersohn M, Fluhler E. Interspecies prediction of human drug clearance based on scaling data from one or two animal species [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(10):1886-1893.

- [10] Jones RD, Jones HM, Rowland M, Gibson CR, Yates JW, Chien JY, *et al.* PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 2: Comparative assessment of prediction methods of human volume of distribution[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 3(30):4074-4089.
- [11] Fagerholm U. Prediction of human pharmacokinetics – evaluation of methods for prediction of volume of distribution[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(9):1181-1190.
- [12] Poulin P, Jones RD, Jones HM, Gibson CR, Rowland M, Chien JY, *et al.* PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 5: Prediction of plasma concentration-time profiles in human by using the physiologically-based pharmacokinetic modeling approach[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 5(3):4127-4157.
- [13] Jones HM, Gardner IB, Watson KJ. Modelling and PBPK simulation in drug discovery[J]. *AAPS J*, 2009, 11(1):155-166.
- [14] Parrott N, Lave T. Applications of physiologically based absorption models in drug discovery and development[J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(5):760-775.
- [15] Jones HM, Dickins M, Youdim K, Gosset JR, Atkins NJ, Hay TL, *et al.* Application of PBPK modelling in drug discovery and development at Pfizer[J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(1):94-106.
- [16] Jiang W, Kim S, Zhang X, Lionberger RA, Davit BM, Conner DP, *et al.* The role of predictive biopharmaceutical modeling and simulation in drug development and regulatory evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2011, 418(2):151-160.
- [17] Kato M, Shitara Y, Sato H, Yoshisue K, Hirano M, Ikeda T, *et al.* The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(8):1891-1901.
- [18] Varma MV, Lai Y, Feng B, Litchfield J, Goosen TC, Bergman A. Physiologically based modeling of pravastatin transporter-mediated hepatobiliary disposition and drug-drug interactions[J]. *Pharm Res*, 2012, 29(10):2860-2873.
- [19] Grime KH, Barton P, McGinnity DF. Application of *in silico*, *in vitro* and preclinical pharmacokinetic data for the effective and efficient prediction of human pharmacokinetics[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(4):1191-1206.
- [20] Bhattachar SN, Perkins EJ, Tan JS, Burns LJ. Effect of gastric pH on the pharmacokinetics of a BCS class II compound in dogs: utilization of an artificial stomach and duodenum dissolution model and GastroPlus™, simulations to predict absorption[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(11):4756-4765.
- [21] Manolis E, Pons G. Proposals for model-based paediatric medicinal development within the current European Union regulatory framework[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(4):493-501.
- [22] Parrott N, Paquereau N, Coassolo P, Lavé T. An evaluation of the utility of physiologically based models of pharmacokinetics in early drug discovery[J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(10):2327-2343.
- [23] Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(9):931-956.
- [24] Edginton AN, Schmitt W, Voith B, Willmann S. A mechanistic approach for the scaling of clearance in children[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(7):683-704.
- [25] Johnson TN, Boussey K, Rowland-Yeo K, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. A semi-mechanistic model to predict the effects of liver cirrhosis on drug clearance[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(3):189-206.
- [26] Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(2):71-87.

Prediction of human pharmacokinetics and its application in drug discovery and development

LI Hua, ZHUANG Xiao-mei

(Laboratory of Drug Metabolism, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Drug metabolism and pharmacokinetics (DMPK) plays an important role in the understanding of the material foundation of drug efficacy and safety in body, by revealing drug metabolism and disposition processes. It acts as a bridge to link drug property and its biological activity. By using modeling techniques, the human DMPK properties are predicted from human *in vitro* data and animal *in vitro* and *in vivo* data and correlated to the pharmacodynamic and toxicological evaluations of new drugs. Application of this approach has been contributed to the increased efficiency of drug discovery and development and the reduced clinical risk and cost. The traditional prediction tools, including allometric method and *in vitro-in vivo* extrapolation, were mainly used to obtain important human pharmacokinetic parameters, such as clearance (Cl) and apparent distribution volume at steady state (V_{ss}). In the recent decade, the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model was developed. It has been widely used as a key human prediction method in drug discovery and development, regulatory process, clinical practice and personalized medicine. Beside its ability to obtain the parameters of Cl and V_{ss} , the PBPK model is also used for various purposes, including prediction of human plasma concentration-time curves, potential pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions and pharmacokinetics in different populations. With the improved modeling and prediction power, the human DMPK prediction will become a valuable tool of translational science.

Key words: drug metabolism; pharmacokinetics; human prediction; physiologically based pharmacokinetic model; drug discovery and development

Foundation item: The project supported by National Science and Technology Major Project (2012ZX09301003-001)

Corresponding author: LI Hua, E-mail: amms_hli@126.com; Tel: (010)66930664

(收稿日期: 2013-06-30)

(本文编辑: 付良青)