

置信区间法用于评价药动学参数与给药剂量的线性关系

王 诚¹, 陈 磊², 杨 劲^{2*}⁽¹⁾ 苏州大学附属儿童医院, 苏州 215003; ⁽²⁾ 中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 南京 210009

摘要 目的:介绍一种统计与经验相结合的药线性动力学特征评价方法。**方法:**首先对所有受试对象的药动学参数及其相应的剂量进行线性回归,并计算其斜率的 $(1-\alpha)\%$ 置信区间。然后根据给药剂量的范围和实验经验给出一个判断区间。最后根据置信区间和判断区间的相互关系给出结论。**结果:**对沙铂I期临床药动学实验数据的线性评价结果显示,置信区间法由于引入了对数据变异的考察,与只考察平均值的传统方法相比,给出的结论更严谨。**结论:**置信区间法综合考虑统计学知识与实验经验,更符合药动学研究的要求。更重要的是本方法给出了一系列明确的判断标准,有助于今后药线性动力学特征评价的标准化。

关键词 置信区间;线性评价;统计分析;沙铂

中图分类号 R969.1;0212 **文献标识码** A **文章编号** 1000-5048(2008)06-0534-04

Application of confidence interval in the assessment of dose proportionality

WANG Cheng¹, CHEN Lei², YANG Jin^{2*}¹ Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003;² Key Laboratory of Drug Metabolism & Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Aim: To introduce an statistically relevant approach for analysis of dose proportionality. **Methods:** First, linear regression of pharmacokinetic parameters vs doses was carried out and $(1-\alpha)\%$ confidence interval of the estimated slope was calculated, which permitted to define the which was relevant to the range of dose and knowledge of experiment. At last, conclusion was drawn according to the relationship between the confidence interval and the critical region. **Results:** The assessment of dose proportionality to satraplatin in phase I clinical trial indicated that the confidence interval model, which included consideration of variations in data collection, was more rigorous than traditional method. **Conclusion:** Coupled with statistical and expirical knowledges, the confidence interval model is suitable for pharmacokinetics study. Moreover, this model offers clear criteria which is helpful for the standardization of the assessment of dose proportionality.

Key words confidence interval; dose proportionality; statistics; satraplatin

药物代谢动力学研究中常常需要判断药物的药动学行为是否呈线性,这主要是通过评价药动学参数与给药剂量的线性关系来完成的,其中常用的药动学参数包括 AUC 、 c_{\max} 、 CL 或 CL/F 。若某一药物的 AUC 或 c_{\max} 与给药剂量线性相关, CL 或 CL/F 为常数,与给药剂量无关,则可以判断该药物的药动学行为属于线性过程。若 AUC 或 c_{\max} 与给药剂量不呈线性关系, CL 或 CL/F 不再为常数,而与给药剂量有关,则可以判断该药物的药动学行为属于非线性过程。

评价药动学参数与给药剂量是否线性相关,传统的方法同时也是目前国内最常用的方法是:将各剂量组的药动学参数取平均值后,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。该方法存在不足:一是 r 反映的是实测数据与拟合曲线的线性相关程度,而不是 Y 与 X 的线性回归程度;二是没有一个已经被广泛认可的判断标准,给出 r 值的可接受范围。

正是由于传统评价方法存在以上两点不足,有

必要发展一种新的评价体系用于药动学研究。国外学者在这方面已经做过很多工作^[1],提出了多种基于假设检验的方法,但均不能很好地适用于药动学研究。

本文在参考文献[1]的基础上,开发出一种实用的、统计学可靠的并且与实验经验相结合的线性评价方法,该方法类似于生物等效性评价中的置信区间法。首先对所有受试对象的药动学参数及其相应的剂量进行线性回归,并计算其斜率的 $(1-\alpha)\%$ 置信区间(confidence interval, CI)。然后根据给药剂量的范围和实验经验给出一个判断区间(critical region, CR)。当斜率的 $(1-\alpha)\%$ 置信区间完全落在判断区间以内时,则可以认为该药动学参数与剂量线性相关。

1 计算方法

理想状态下,不同量纲的参数经标准化转换后,线性回归方程的斜率为1。而结合统计学和实验经验可以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动学参数并与给药剂量进行线性回归,回归方程可表示如下:

$$\ln(PK) = \beta_0 + \beta_1 \times \ln(D) \quad (1)$$

式中: β_0 和 β_1 分别代表线性回归方程的截距和斜率, PK 代表药动学参数值, D 代表给药剂量。当斜率 β_1 的 $(1-\alpha)\%$ 置信区间完全落在判断区间内时,可以认为药动学参数与给药剂量线性相关。

具体计算流程如下:

1) 由于药动学参数一般符合对数正态分布,需先进行自然对数转化。

2) 将得到的自然对数值标准化。因为各种参数的量纲不一致,只有进行标准化后才能使理想回归直线的斜率为1。数值标准化的方法见公式(2)^[2]。

$$x'_i = \frac{x_i - \bar{x}_i}{S_i} \quad (2)$$

即每一个变量值都减去该变量的平均值后再除以该变量的标准差所得的商就称为标准化变量。

3) 按以下方法计算斜率的 $(1-\alpha)\%$ 置信区间^[2]:

$$S_{y \cdot x} = \sqrt{\frac{\sum (y - \hat{y})^2}{n - 2}} \quad (3)$$

$$S_b = \frac{S_{y \cdot x}}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2}} \quad (4)$$

$$b - t_{\alpha(\nu)} S_b \leq \beta_1 \leq b + t_{\alpha(\nu)} S_b \quad (5)$$

式中: 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, ν 为自由度, $\nu = n - 2$ 。

4) 按以下公式计算判断区间(对于 $AUC, \theta_L = 0.8, \theta_H = 1.25$;对于 $c_{\max}, \theta_L = 0.7, \theta_H = 1.43$):

$$1 + \frac{\ln(\theta_L)}{\ln(r)} < \beta_1 < 1 + \frac{\ln(\theta_H)}{\ln(r)} \quad (6)$$

式中: H 代表最高给药剂量, L 代表最低给药剂量, $r = H/L, \theta_H$ 代表结合统计学和实验经验给出的置信区间上限, θ_L 代表结合统计学和实验经验给出的置信区间下限。

5) 按照判断标准给出结论:a. 若置信区间完全落在判断区间内,药动学参数与剂量呈线性相关;b. 若置信区间完全落在判断区间外,药动学参数与剂量无线性关系;c. 若置信区间与判断区间有重叠,不能给出明确结论。

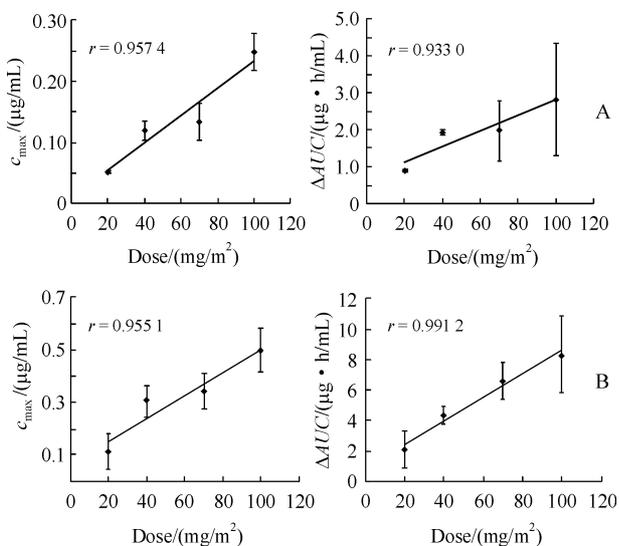
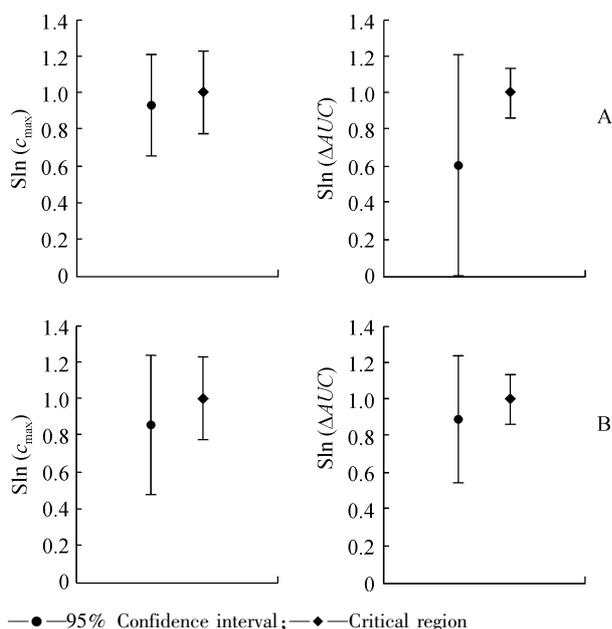
2 应用举例

沙铂(satraplatin, JM216)是第1个口服有效的铂类抗肿瘤药^[3],其比顺铂和卡铂更偏中性,亲脂性更高,口服后胃肠道吸收好,在体内外实验中显示出较好的活性^[4-5]。由于独特的经口途径发挥抗肿瘤作用,沙铂的研究和应用将展示广阔的前景。英国于1992年首先进行I期临床研究,目前多个国家正在进行III期临床试验。中国药科大学药物代谢动力学重点实验室进行了沙铂胶囊(浙江海正药业)I期临床试验的药动学研究,使用置信区间法对试验结果进行线性评价,并与传统方法进行比较。

单次和多次给药后的药动学参数见表1,使用传统方法对药动学参数和给药剂量的线性评价结果见图1,置信区间法的评价结果见图2。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of satraplatin after single-dose and multi-dose oral administration in Chinese volunteers ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Group	Parameter	Dose/(mg/m ²)			
		20	40	70	100
Single-dose	$c_{\max}/(\mu\text{g/mL})$	0.05 ± 0.00	0.12 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.25 ± 0.03
	$\Delta AUC/(\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	0.90 ± 0.04	1.94 ± 0.06	1.98 ± 0.83	2.83 ± 1.51
Multi-dose	$c_{\max}/(\mu\text{g/mL})$	0.11 ± 0.07	0.30 ± 0.06	0.34 ± 0.07	0.50 ± 0.08
	$\Delta AUC/(\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	2.09 ± 1.21	4.32 ± 0.59	6.57 ± 1.24	8.33 ± 2.53

**Figure 1** Assessment results of single dose (A) and multi-dose (B) using traditional method**Figure 2** Assessment results of single-dose (A) and multi-dose (B) using confidence interval method

3 结果与讨论

对于沙铂单次给药的线性关系评价,若使用传

统方法,其 r 分别为 0.957 4 和 0.933 0,依据经验一般可以认为是呈线性相关的。置信区间法的结果为: c_{\max} 的 95% 置信区间为(0.651, 1.208),判断区间为(0.778, 1.222); ΔAUC 的 95% 置信区间为(0.009, 1.207),判断区间为(0.861, 1.139)。 c_{\max} 和 ΔAUC 的置信区间和判断区间均重叠,在 20 ~ 100 mg/m² 剂量范围内沙铂单次给药后的药动学参数与剂量的线性关系不能给出明确结论。出现这种差异的原因是由于传统方法并未考虑数据变异的影响,而只是简单地对平均值进行拟合。由图 1 可见,两个高剂量组的变异比较大,不能只考虑平均值。在这种情况下,置信区间法的结果更严谨。

对于多次给药,若使用传统方法,其 r 分别为 0.955 1 和 0.991 2,依据经验可以认为是呈线性相关的。置信区间法的结果为: c_{\max} 的 95% 置信区间为(0.477, 1.244),判断区间为(0.778, 1.222); ΔAUC 的 95% 置信区间为(0.544, 1.234),判断区间为(0.861, 1.139)。两者均出现重叠,在 20 ~ 100 mg/m² 剂量范围内沙铂多次给药的药动学参数与剂量的线性关系不能给出明确结论。

评价药动学参数与给药剂量的线性关系,归根到底是要为临床或临床前试验服务的。因此,分析方法不仅要符合统计学原理,还要考虑结合实验经验以及试验设计。生物样本分析的特点之一就是变异较大,不考虑实验变异明显不合适。置信区间法不仅将实验变异纳入考察范围,而且结合公认的药动学参数波动范围(c_{\max} 70% ~ 143%, AUC 80% ~ 125%)给出了明确的判断标准,改善了传统方法中判断 r 值是否足够接近 1 的主观性,为今后线性评价的标准化提供了范例。从本文的实践来看,采用新的线性关系判断方法,对实验的精度提出了更高的要求,否则就不容易得到线性动力学特征的结论。

本文所讨论的计算方法已经作为一项新功能整合到生物利用度通用程序 BAPP2008 年推出的最新 3.1 版本中^[6]。

参 考 文 献

- [1] Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, *et al.* Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality [J]. *Pharm Res*, 2000, **17**(10): 1 278 - 1 283.
- [2] 金丕焕 (Jin PH). 医用统计方法 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993: 100 - 119.
- [3] McKeage MJ, Mistry P, Ward J, *et al.* A phase I and pharmacology study of an oral platinum complex, JM216; dose-dependent pharmacokinetics with single-dose administration [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1995, **36**(6): 451 - 458.
- [4] McKeage MJ, Raynaud F, Ward J, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of an oral platinum complex given daily for 5 days in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1997, **15**(7): 2 691 - 2 700.
- [5] Kurata T, Tamura T, Sasaki Y, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine-platin(IV) (JM216) administered once a day for five consecutive days; a phase I study [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2000, **30**(9): 377 - 384.
- [6] 杨 劲 (Yang J), 柳晓泉 (Liu XQ), 刘晓东 (Liu XD), 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 (*Chin J Clin Pharmacol*), 2003, **19**(2): 125 - 127.

· 新动向 ·

开发植物类靶点药物值得关注

“近十几年,心脏病等领域的新药研发仍依赖人工合成,对植物药的忽视使药物筛选工作正面临瓶颈”。中国科协在11月15~16日于太原举行的“药物发现-新模式和新策略”专题学术沙龙上,与会专家提出,应重视中药等天然药物在靶点药物开发中的作用。

中国药理学会会长杜冠华教授介绍,人体内的某些蛋白质、核酸和离子通道等生物大分子是药物发生作用的药物靶点,它们在新药开发和药物研究中日益受到重视。

老年痴呆症、心脑血管病等一些顽疾成因复杂,多个药物靶点构成了“靶场”,针对单一靶点的药物难以见效。而中药复方由于原料构成复杂、具备多种药用成分,用于应对多个靶点时比人工合成药物具有天然优势。不过,各种复方成分间的相互作用也会加大疗效控制的难度,以致许多医药企业将研发重点转向成分更单一的多靶点药物。

南开大学医学院唐向东教授认为,目前虽有了快速筛选药用化合物的高通量筛选技术,但植物药由于开发周期较长,又难以通过美国FDA认证,国内外药企尤其是许多大公司还很少将其投入高通量筛选。

选材范围的多样性是新药筛选的关键,植物所含的天然化合物种类之多实验室无法完成的,从中筛选有药用价值的化合物终究会有丰厚回报。“我国的植物多样性异常丰富,仅青藏高原就有2 000多种药用植物,这些独特资源应尽快成为新药开发的‘原料库’。”与人工合成药相比,中药的作用机制更为复杂,多名与会专家也表示在寻找中药靶点的研究中进展困难。甚至连传统的中药板蓝根,其作用靶点至今也没有找到。

“很多植物药找不到靶点,可能由于它们是在无机盐等小分子上起作用的”。华中科技大学同济医学院金肆教授从自己的研究中推测,小分子也可能是一类被忽视的靶点,不应将搜索靶点的范围局限在生物大分子上,尽管确定小分子靶点的技术还较少得到开发,但如果改变思路加强这方面的研究,可能会给开发植物药类靶点药物打开另一扇大门。

(科技日报)