

# 群体药动学研究的优化采样设计

丁俊杰

**December 11, 2020**

# 提纲

- 群体药动学的简介和设计的常见问题
- 药品监管机构的观点和推荐
- 群体药动学设计的关键点
- 优化采样的实施

# 定量药理学

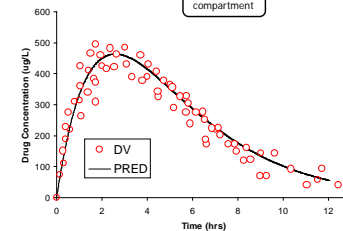
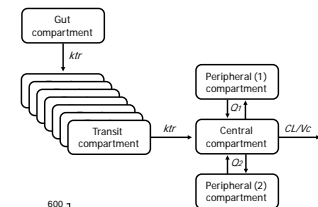
定量药理学:

*“the science of developing and applying mathematical and statistical models to characterize, understand and predict a drug’s pharmacokinetics, pharmacodynamics and biomarker-outcome behavior”* [1]

- 药动学  
“what the body does to the drug”
- 药效学  
“what the drug does to the body”
- 生物标志物-结局行为  
disease progression, relationship between biomarkers and clinical endpoints etc. ~

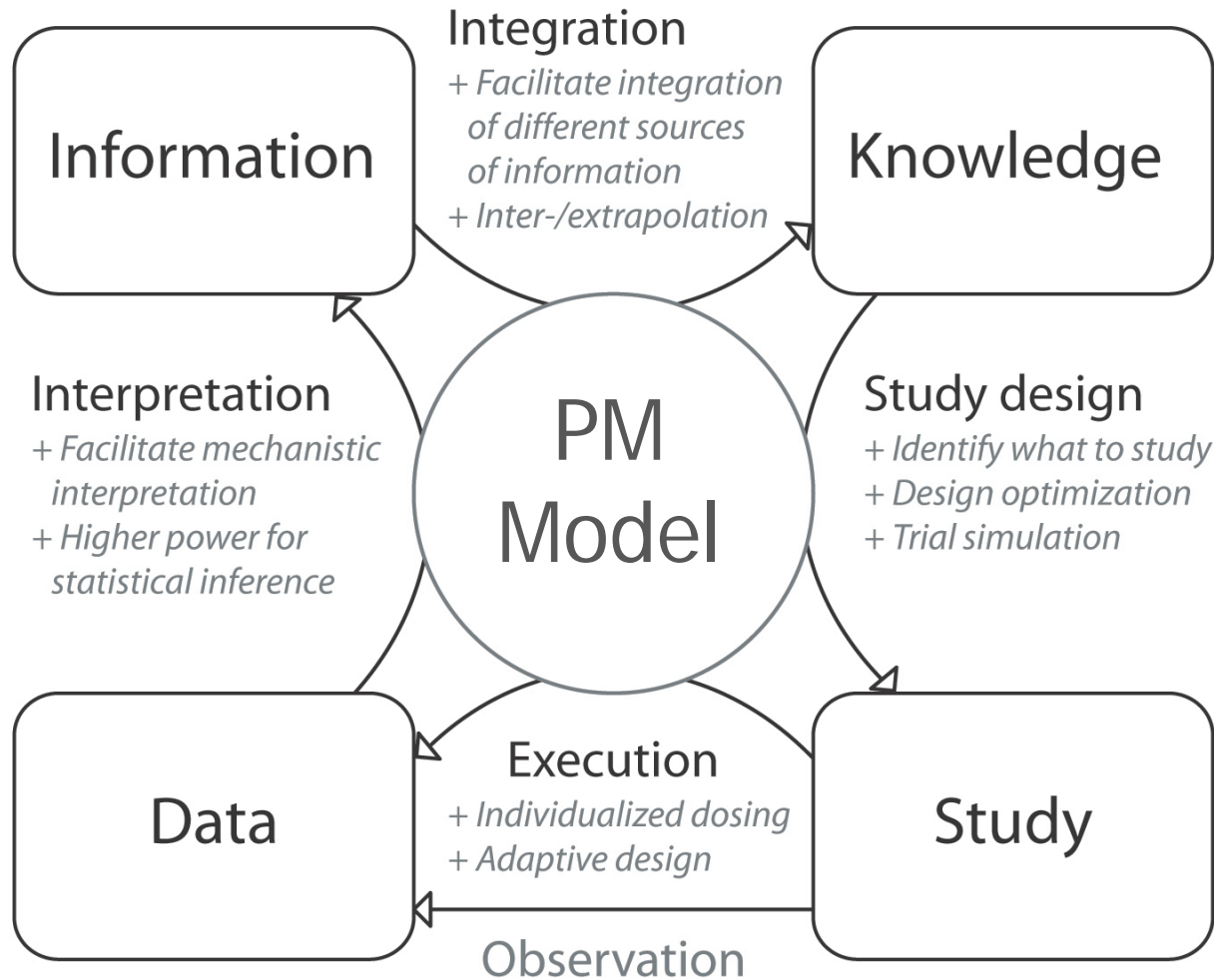
“All models are wrong but some are useful...”

George Box, PhD



[1] Ette, E.I. and P.J. Williams, Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology. 2007: John Wiley & Sons.

# 定量药理学

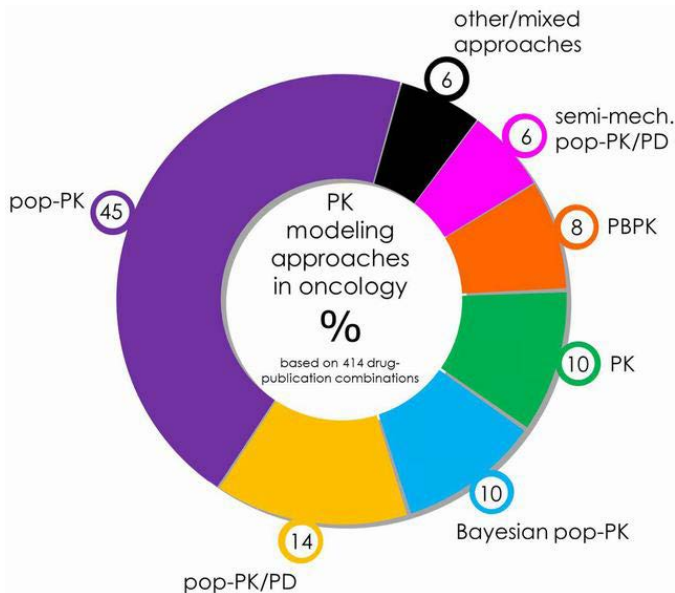


# 群体药动学简介

- 1972, 群体药动学概念
- 1980, NONMEM软件
- 1999, US FDA, 群体药动学工业指南
- 2008, EMA, 群体药动学分析指南
- 2019, 中国, 群体药动学在药物研发中作用的专家共识
- 2019, US FDA, 群体药动学指南更新
- 2020, 中国CDE, 群体药动学指南



Lewis B Sheiner  
1972-2004



- 肿瘤领域的文献综述模型化方法
- 59%数据分析采用群体药动学/药效学方法
- 10% 贝叶斯群体药动学方法
- 6% 机制群体药动学/药效学方法
- 群体药动学是最重要和最为广泛应用的

Translational Cancer Research: 2017

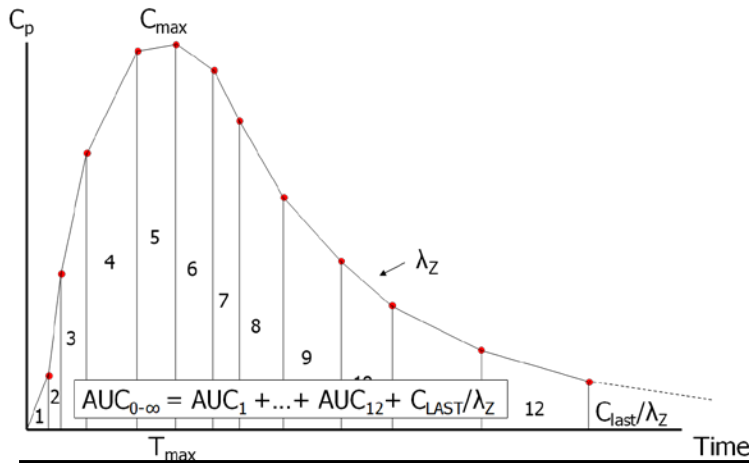
Business or Operating Unit/Franchise or Department



# 群体药动学简介

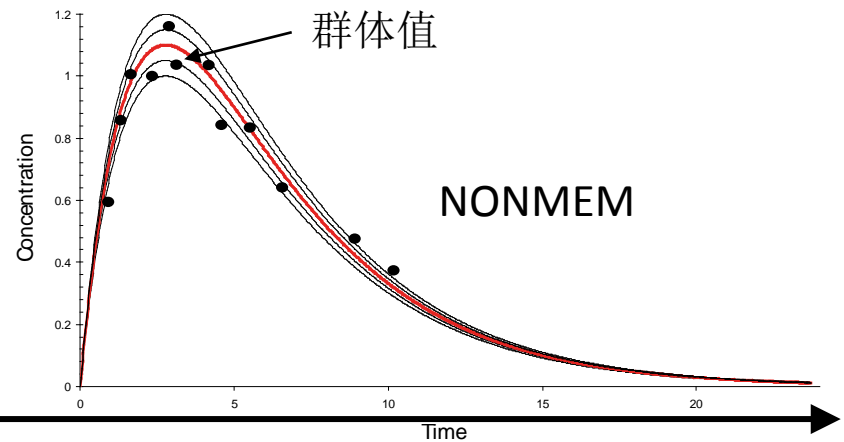
## 经典药动学

### 非房室模型分析

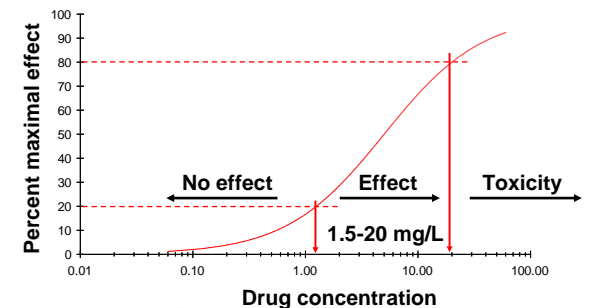
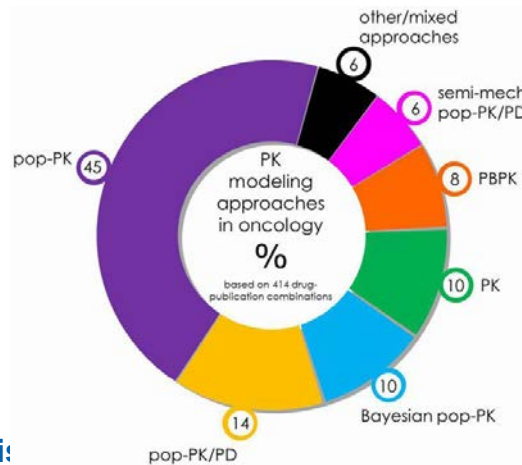
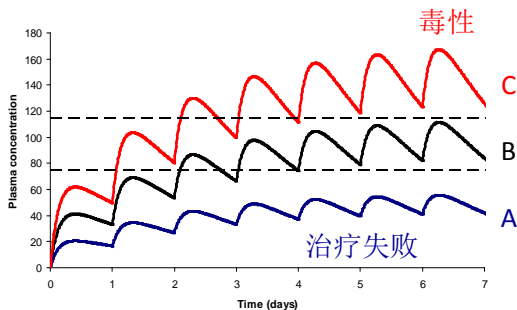


## 群体药动学 (POP-PK)

### 混合效应模型



Complexity



Business or Operating Unit/Franchi:

# 群体药动学介绍



# 群体药动学的设计——常见问题

- 每个受试者相同的采样点？
- 采样时间？
- 每个受试者相同的采样时间？
- 在一个场合采样？
- 样本量多少？



# 提纲

- 群体药动学的简介和设计的常见问题
- 药品监管机构的观点和推荐
- 群体药动学设计的关键点
- 优化采样的实施

# 监管机构的观点——FDA

- 美国FDA. 群体药动学工业指南草案, 2019

- 患者随机在基于优化设计方法产生的**采样窗采样**。每例患者的采样点的个数和采样窗通过优化设计方法确认。患者随机提供2个或更多的PK样本，将这些样本组合，可以**涵盖整个给药间期**
- 大部分患者在一个特定的时点提供一个PK样本，通常在下次给药前 (**谷浓度**)

- FDA指南的其他建议

- 在所有患者中采集PK样本
- 确认未采集PK患者的特征与采集PK患者没有差别
- 每个患者在多于1个场景采集多个PK样本

# 监管机构的观点——EMA和中国CDE

- EMA. PK在儿童人群药物研发的作用, 2006

- 群体 (PK)研究方法可能替代的经典的密集采样的PK研究
- 模拟或理论的优化设计方法, 基于先验信息, 应该考虑作为选择采样时间和样本量的工具

- EMA. 2017 草案

- 基于模型的方法优化采样设计 (采样时间, 样本量, 研究人群的分层等)

- 专家共识: 群体PK/PD在药物研发中的一般考虑 (中国, 2019)

- 全群体PK采样 (优化采样设计) – 高度推荐
- (多个)谷浓度采样设计
- 在多于一个场景采样

- CDE: 群体药代动力学研究技术指导原则(征求意见稿) (中国, 2020)

# 监管机构的观点——PMDA

- 日本PMDA. 群体药动学/药效学指南, 2019
  - 如果需要在群体药动学分析中估算特定的PK参数, 则需要考虑采样时间的合理性, 考虑上述参数估算的准确性
  - 基于既往研究结果的模拟在考虑研究设计有所帮助, 例如与计划群体PK研究相关的PK采样点、疗效终点指标和样本量

# SOP的建议

## SOP 14: Population Pharmacokinetic Analysis

- 需要部分密集PK样本来确定合适的‘结构’模型.
- 在获得密集采样的研究结果的基础上，可以确定优化采样时间点
- 优化的采样时间点需要转化为‘时间窗’（如果是在临床中获取数据），例如4–6 h, 22–28 h等
- 在多于一个场景采集PK样本，例如，在化疗的多个cycle采集PK

# 监管机构和SOP关键要点的汇总

以下多个建议的组合

- 优化PK采样 (模拟或优化采样方法)
- 受试者随机提供2个以上的PK样本，涵盖整个给药期间（吸收、分布和消除）
- (多个)谷浓度设计
- 在所有受试者采集PK数据 (部分患者密集PK采样)
- 在多于一个场景采集PK样本

# 提纲

- 群体药动学的简介和设计的常见问题
- 药品监管机构的观点和推荐
- 群体药动学设计的关键要点
- 优化采样的实施

# 群体药动学研究的设计——常见问题

- 每个受试者相同的采样点？
- 采样时间？
- 每个受试者相同的采样时间？
- 在一个场合采样？
- 样本量多少？

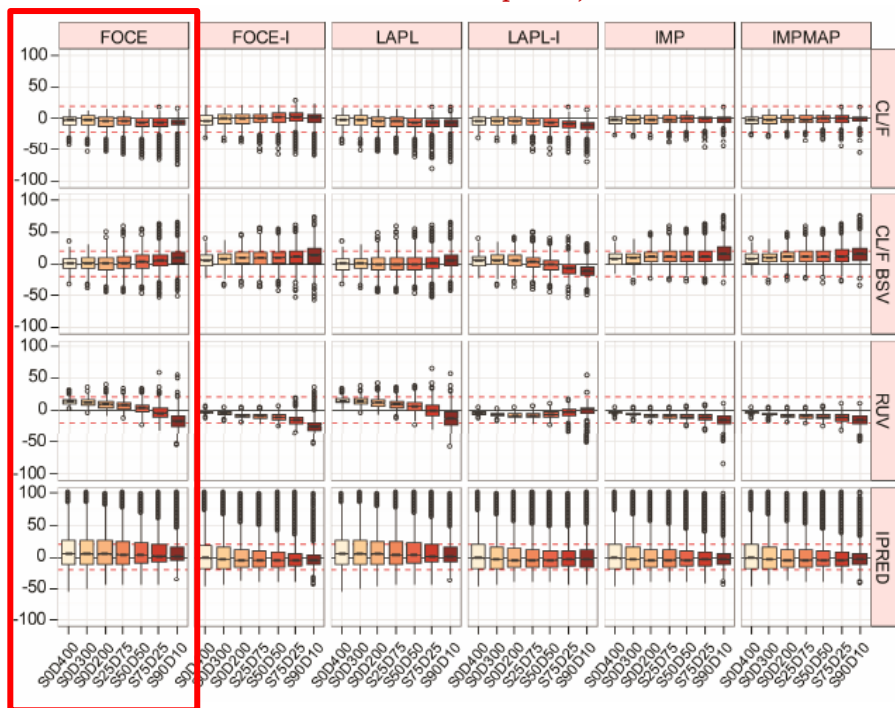


# 关键点——研究设计 (1/2)

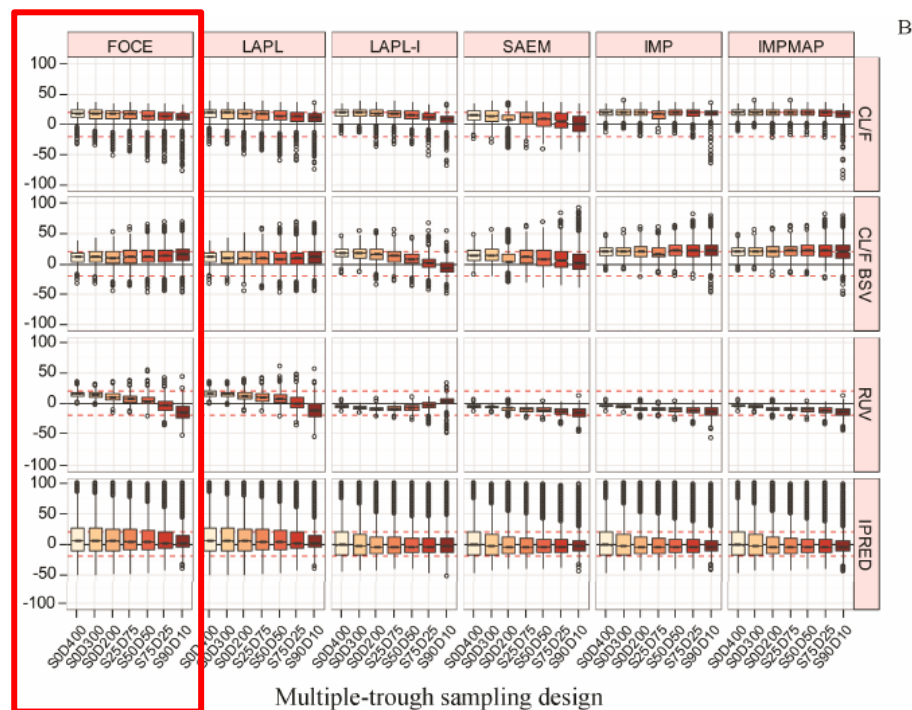
## ● 密集PK可稳定结构模型

- 如药物符合两室模型，仅有谷浓度数据拟合（一室模型），可导致有偏倚的PK参数估算（如CL）
- 多个谷浓度可以改善PK参数（如CL）和变异的估算

A: Oxcarbazepine, 1 CMT



B: Tacrolimus, 2 CMT



Multiple-trough sampling design

# 关键点——研究设计 (2/2)

## 研究设计案例 (密集+稀疏PK采样)

### Clinical Pharmacology & Therapeutics

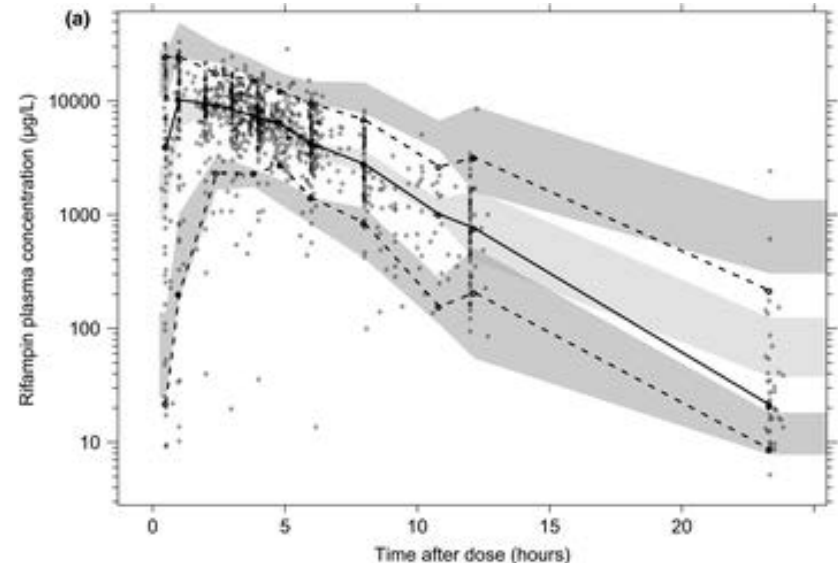
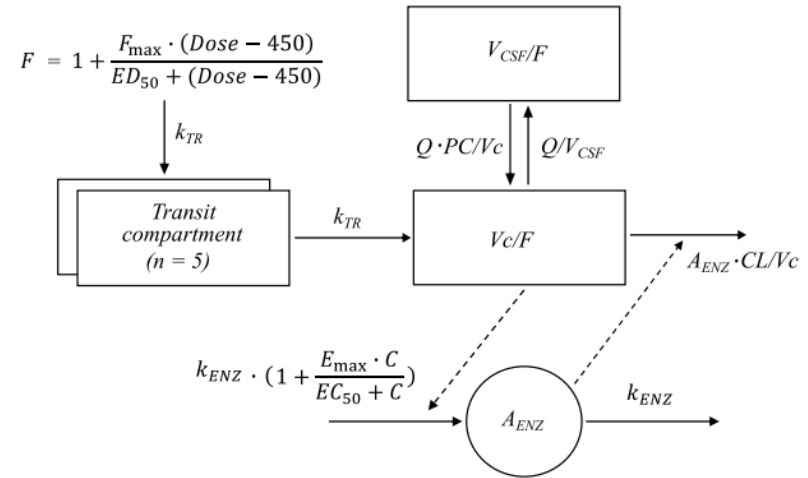
Article | Open Access |

#### Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intensive Antituberculosis Treatment of Tuberculous Meningitis

Junjie Ding, Nguyen Thuy Thuong Thuong, Toi Van Pham, Dorothee Heemskerk, Thomas Pouplin, Chau Thi Hong Tran, Mai Thi Hoang Nguyen, Phu Hoan Nguyen, Loc Phu Phan, Chau Van Vinh Nguyen, Guy Thwaites, Joel Tarning

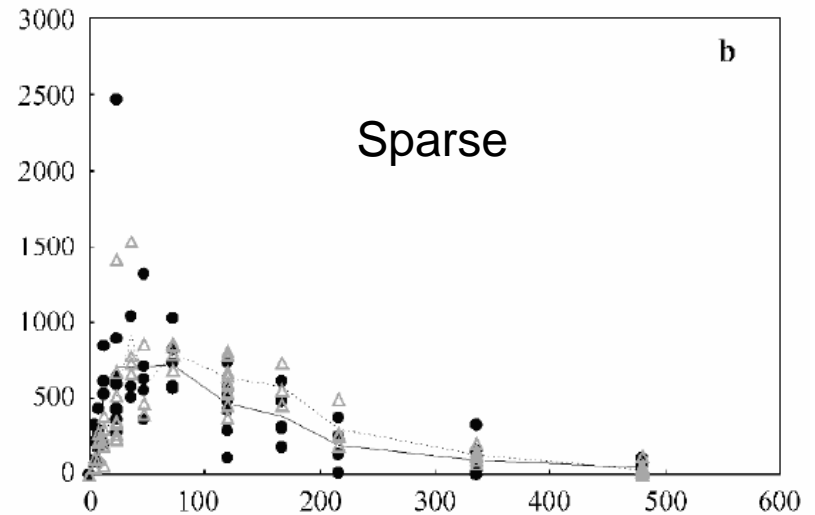
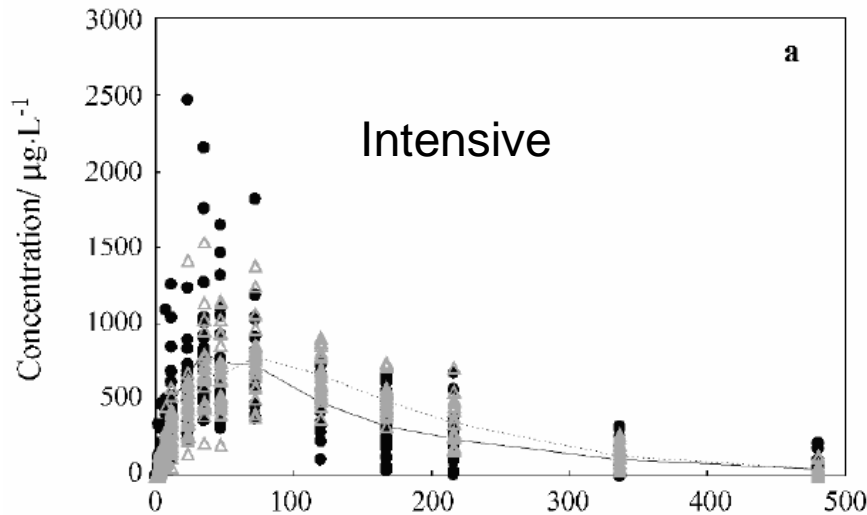
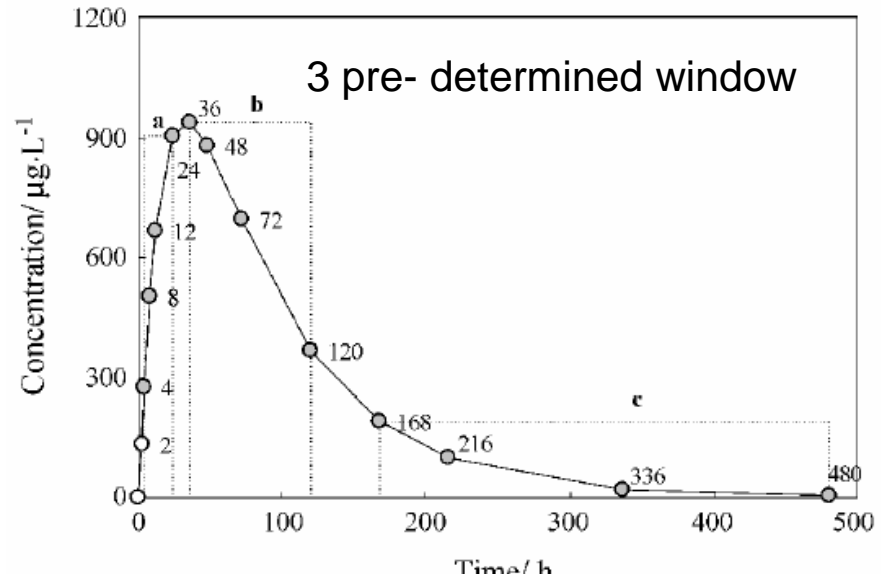
First published: 19 January 2020 | <https://doi.org/10.1002/cpt.1783> | Citations: 1

- 研究人群: 234例结核性脑膜炎患者
- 剂量: 利福平 10 mg/kg × 9个月
- 采样点:
  - 密集采样 (60例): 治疗后14天, 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 和12 hours
  - 稀疏采样: 治疗后1、2和9个月, 在给药后0-3, 3-6, 6-12 h采样窗随机采样



# 关键点——选择采样点 (1/4)

- 获取完整的PK特征
- 经验性PK采样方法：在吸收、分布和消除相采样
- 案例一（一室模型）
  - 48例受试者(完整PK, 13个采样点)
  - 稀疏PK 采样(3个采样点)



# 关键点——选择采样点 (1/4)

## 经验性采样案例 (复杂PK模型)

### Clinical Pharmacology & Therapeutics

Article | Open Access | © | i

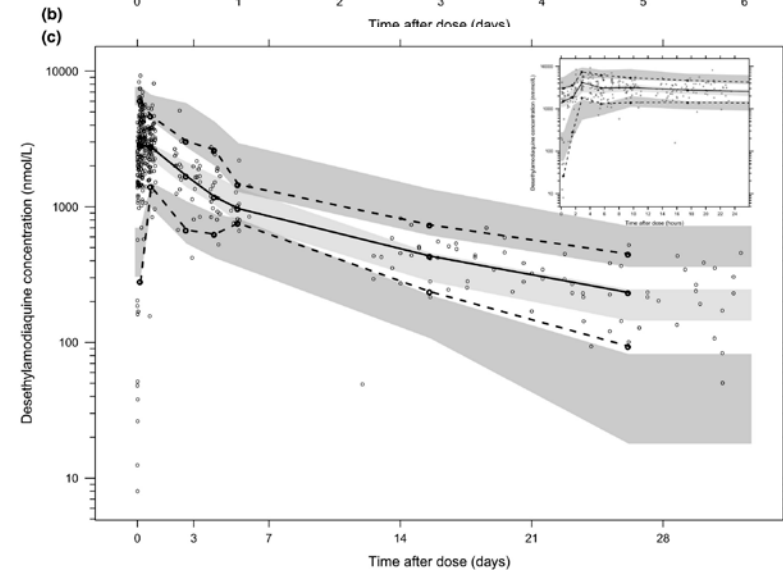
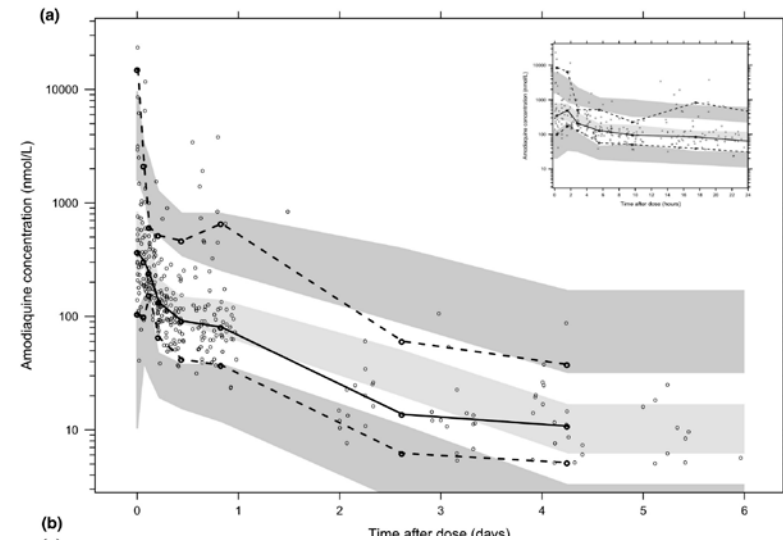
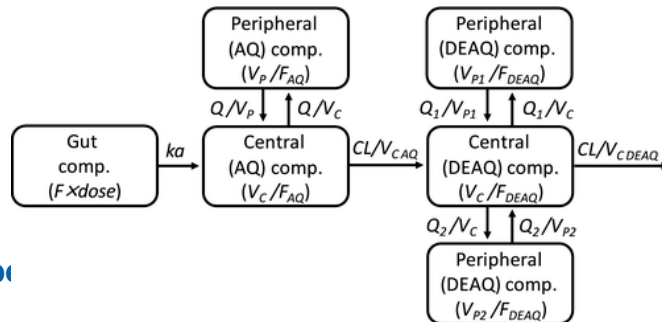
#### Adherence and Population Pharmacokinetic Properties of Amodiaquine When Used for Seasonal Malaria Chemoprevention in African Children

Junjie Ding, Matthew E. Coldiron, Bachir Assao, Ousmane Guindo, Daniel Blessborn, Markus Winterberg, Rebecca F. Grais, Alena Koscalova, Celine Langendorf, Joel Tarning

First published: 25 October 2019 | <https://doi.org/10.1002/cpt.1707> | Citations: 2

- 研究人群: 136例5岁以下儿童
- 剂量: Amodiaquine × 3天
- 采样点: 6个采样窗中任意3个
  - 首次给药后0-8 h
  - 末次给药后0-6 h、6-12、24-24 h
  - 首次给药后4-7 d、14-35 d

### ● 结构模型



# 关键点——选择采样点（2/4）

## 基于Fisher矩阵的D-优化方法

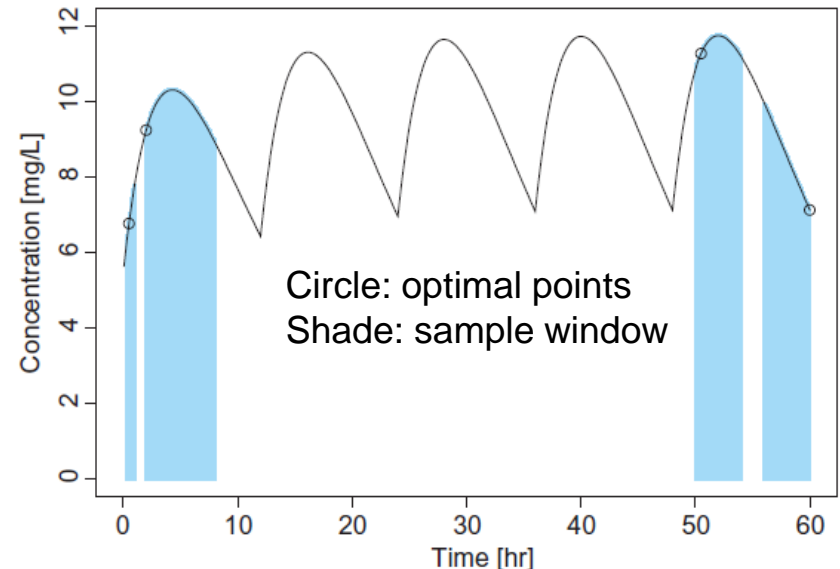
- 通常, 采样点的数量应与参数的个数一致

i.e., 1室模型口服(CL, V, KA), 3 个采样点

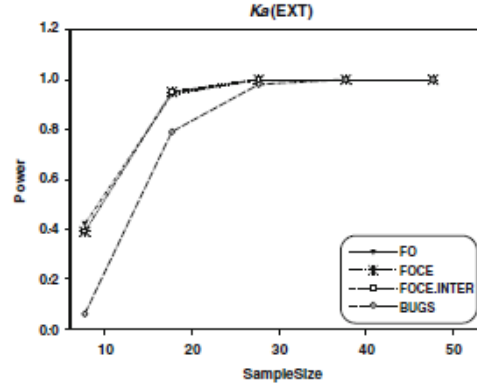
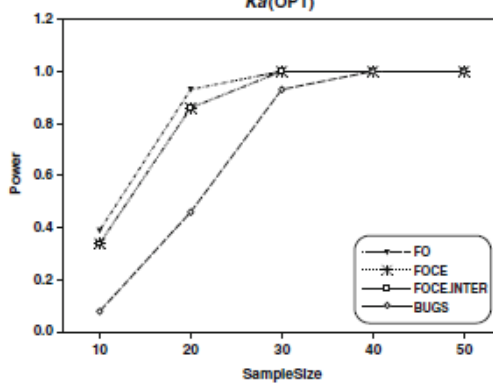
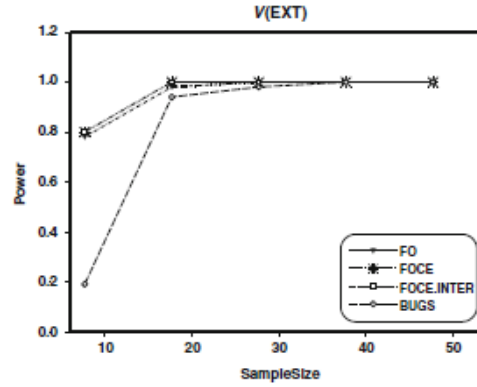
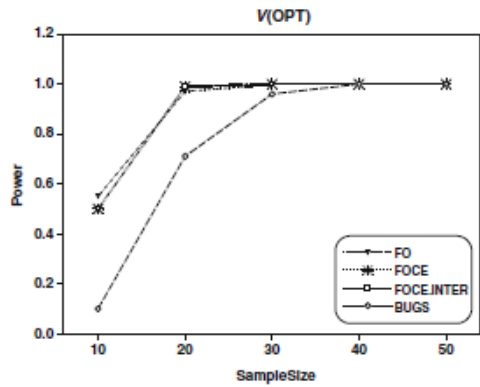
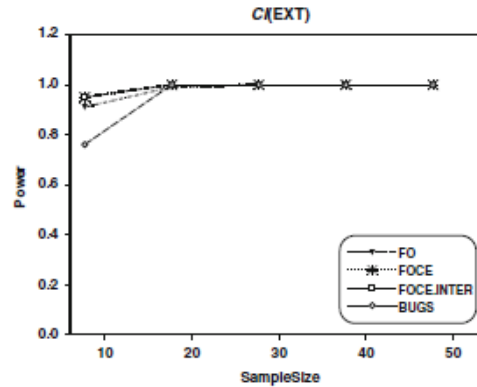
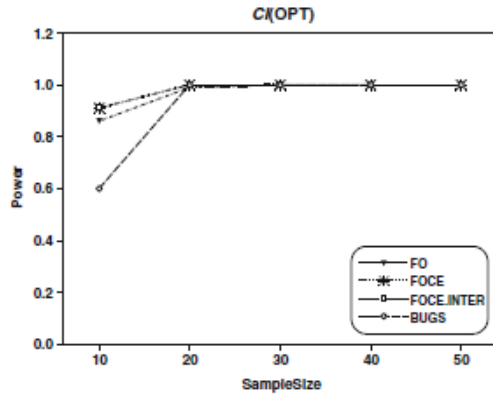
2室模型口服 (CL, V, KA, Q, V2), 5 个采样点

## 群体PK 的D-优化设计

- 采样点的数量可少于PK参数的个数
- 采样点和采样窗
- 可及的实施软件



# 关键点——选择采样点（3/4）



群体PK参数

$$\ln(CI) = 2.3026, CV^2 = 0.0625$$

$$\ln(V) = 4.6052, CV^2 = 0.0625$$

$$\ln(Ka) = -0.693, CV^2 = 0.0625$$

研究结果

- 密集PK采样设计: 0.5, 2, 4, 8, 12 和24 h
- 优化PK采样设计: 0.01, 7.75和 24 h
- 把握度:  $CL > V > Ka$
- 密集采样设计的把握度略高于稀疏采样设计

Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64:705 - 713



# 关键点——选择采样点 (3/4)

## 研究设计案例 (D优化采样点)

BJCP British Journal of Clinical Pharmacology

DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03479.x

### Population pharmacokinetics and optimal design of paediatric studies for famciclovir

Kayode Ogungbenro, Ivan Matthews,<sup>2</sup> Michael Looby,<sup>1</sup> Guenther Kaiser,<sup>1</sup> Gordon Graham<sup>2</sup> & Leon Aarons<sup>3</sup>

Centre for Applied Pharmacokinetics Research,<sup>1</sup> School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Manchester, Manchester,<sup>2</sup> Pfizer Limited, Sandwich, UK and <sup>3</sup> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

#### Correspondence

Dr Kayode Ogungbenro, Centre for Applied Pharmacokinetics Research, University of Manchester, Oxford Road, Manchester M13 9PL, UK.  
Tel: +44 16 1275 2355  
Fax: +44 16 1275 8349  
E-mail: kayode.ogungbenro@manchester.ac.uk

#### Keywords

famciclovir, mixed effects modelling, optimal design, paediatric pharmacokinetics, population pharmacokinetics

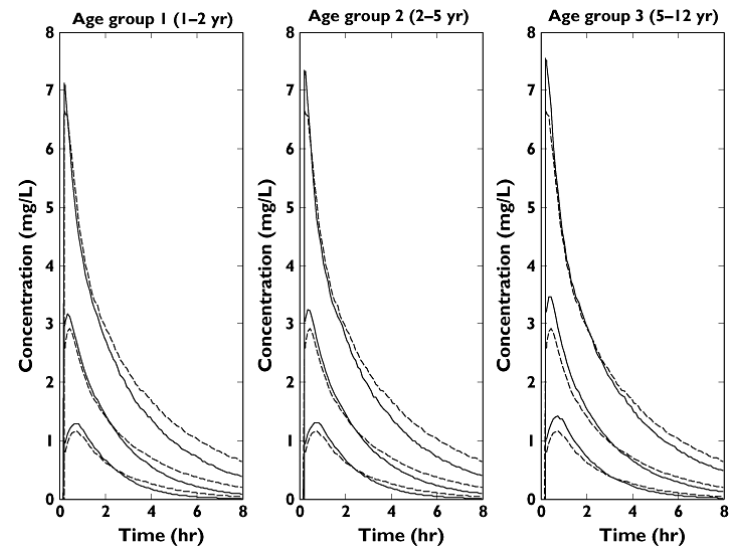
#### Received

6 November 2008

#### Accepted

26 May 2009

----- 成人, —— 儿童

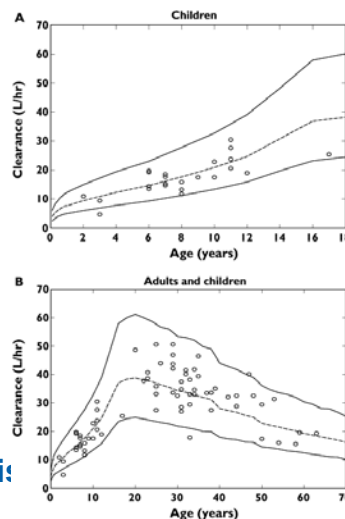


- 数据来源

- 5项临床PK研究 (口服、静脉), 其中2项儿童研究 (23例)

- 群体PK模型

- 二室模型
- 协变量: 体重、肌酐清除率
- 儿童清除率随年龄而增长



- D优化设计 (MATLAB)

Sampling properties	Sample number	Age groups (years)		
		1-2	2-5	5-12
Optimal sampling times (h)	1	0.25	0.25	0.25
	2	0.70	0.70	0.85
	3	1.35	1.30	1.00
	4	3.05	3.00	2.80
	5	8.00	8.00	8.00
Normalized determinant		3.32	3.42	3.57
Optimal sampling windows (h)	1	0.25-0.28	0.25-0.28	0.25-0.27
	2	0.58-0.82	0.58-0.82	0.62-1.08
	3	0.70-2.00	0.66-1.94	0.26-1.73
	4	2.47-3.63	2.48-3.52	2.61-2.99
	5	7.45-8.00	7.48-8.00	7.78-8.00
Normalized determinant		3.15	3.25	3.38
Efficiency		0.95	0.95	0.95

Business or Operating Unit/Franchi

# Langage, availability, interface, models...

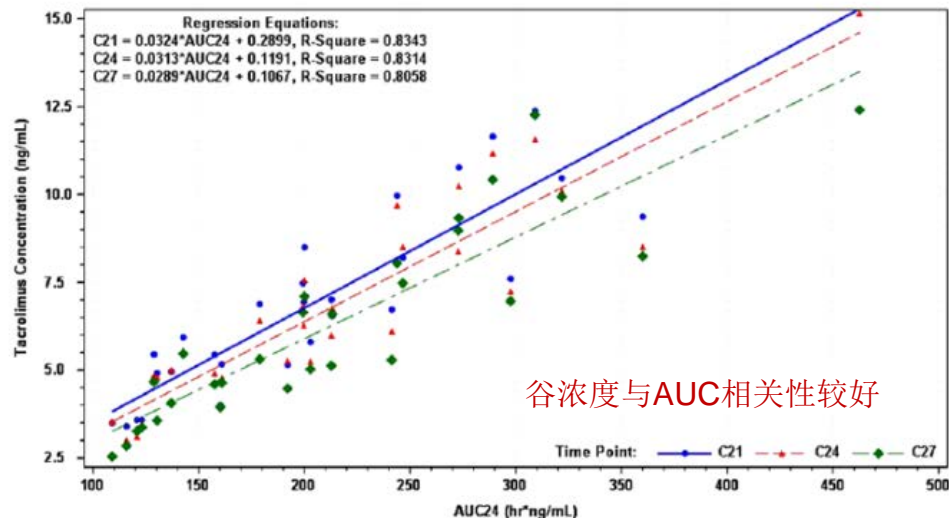
	PFIM	PFIM Int.	PkStaMP	PopDes	PopED	POPT	WinPOPT
Authors	Retout	Retout	Leonov	Ogungbenro	Hooker	Duffull	Duffull
Langage	R	R	Matlab	Matlab	O matrix	Matlab	Matlab RC
Available on website	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
GUI	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Library of PK models	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Multi response models	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes



# 关键点——选择采样点（4/4）

## 获取关键的PK参数

- AUC, CL
  - 谷浓度PK样本
- Cmax
  - 在Tmax附近采集PK样本



## The bias and precision of different sampling design

Sampling design	CL /L·h <sup>-1</sup>			V /L			K <sub>a</sub> /h <sup>-1</sup>			t <sub>lag</sub> /h		
	MPE	MAE	≥±20% <sup>a</sup>	MPE	MAE	≥±20% <sup>a</sup>	MPE	MAE	≥±40% <sup>b</sup>	MPE	MAE	≥±20% <sup>a</sup>
	/%	/%	/%	/%	/%	/%	/%	/%	/%	/%	/%	/%
Intensive sampling strategy												
Full sampling (n = 13)	-0.1 ± 7	5 ± 4	0.2	-1 ± 10	8 ± 6	3.5	2 ± 28	22 ± 18	14.3	2 ± 8	6 ± 6	3.1
Sparse sampling strategy (D-optimal)												
4 points (0.23 h, 2.5 h, 2.6 h, 24.0 h)	2 ± 11	9 ± 7	8.4	2 ± 16	12 ± 10	17.2	26 ± 69	49 ± 56	42.1	2 ± 9	7 ± 6	4.0
3 points (0.23 h, 2.6 h, 24.0 h)	3 ± 14	11 ± 8	14.5	3 ± 19	15 ± 12	27.6	27 ± 70	46 ± 53	42.7	2 ± 9	7 ± 6	4.2
2 points (2.6 h, 24.0 h)	4 ± 14	11 ± 9	15.0	4 ± 20	16 ± 13	29.2	—	—	—	—	—	—
1 points (24.0 h)	4 ± 27	20 ± 18	39.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—

# 关键点——选择采样点 (4/4)

## 研究设计案例 (多个谷浓度PK采样)

Original Research Article | Published: 12 November 2014

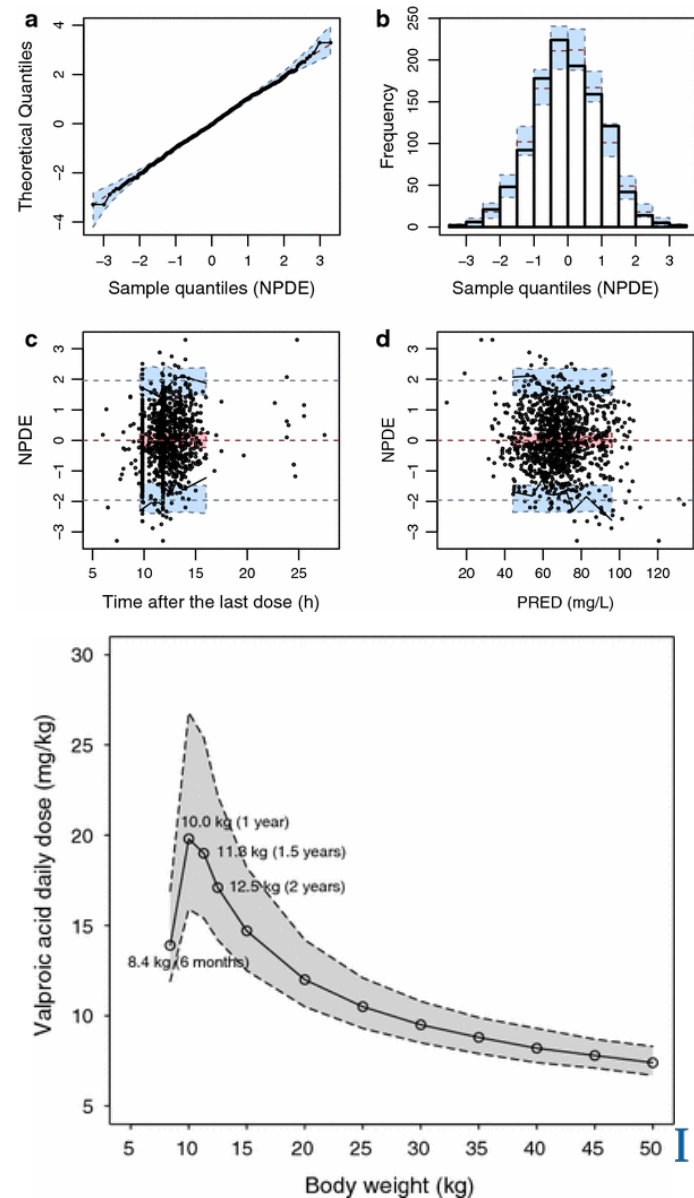
A Population Pharmacokinetic Model of Valproic Acid in Pediatric Patients with Epilepsy: A Non-Linear Pharmacokinetic Model Based on Protein-Binding Saturation

[Junjie Ding, Yi Wang, Weiwei Lin, Changlian Wang, Limei Zhao, Xingang Li, Zhigang Zhao, Liyan Miao & Zheng Jiao](#)

[Clinical Pharmacokinetics](#) 54, 305–317(2015) | [Cite this article](#)

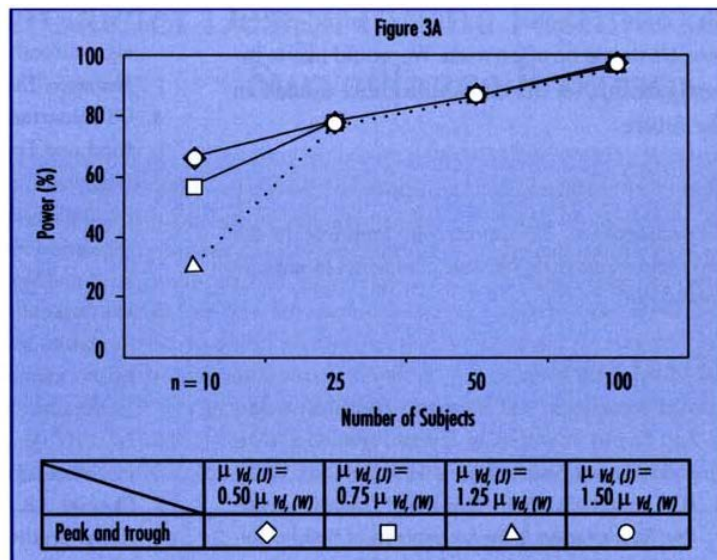
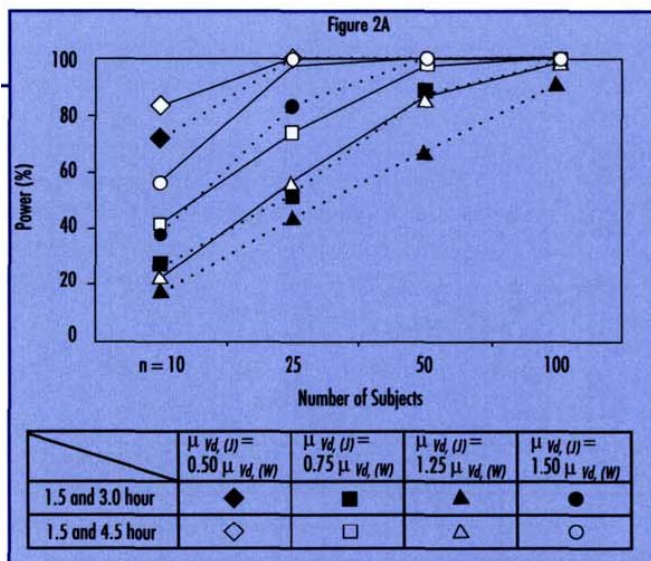
909 Accesses | 28 Citations | 0 Altmetric | [Metrics](#)

- 研究人群：902例癫痫患儿
- 剂量：丙戊酸 20-30 mg/kg/d
- 关注的PK参数：清除率 (CL)
- 采样点：
  - 多个谷浓度
- 模型结构
  - 一级吸收和一级消除的一房室模型
- 协变量
  - 体重、年龄和合并卡马西平



# 关键点——确定样本量

- 样本量小：有偏倚的参数估计以及降低检测协变量的把握度
- 把握度取决于模型的复杂程度、样本量和采样时间
- 临床II-III试验：样本量主要依据临床观察主要结局指标的假设
- 群体PK: 汇总多项临床研究的PK数据
- 样本量的计算方法 (模拟方法)
  - 假设建议，特别是协变量的检验
  - 参数置信区间的精度



NOVARTIS

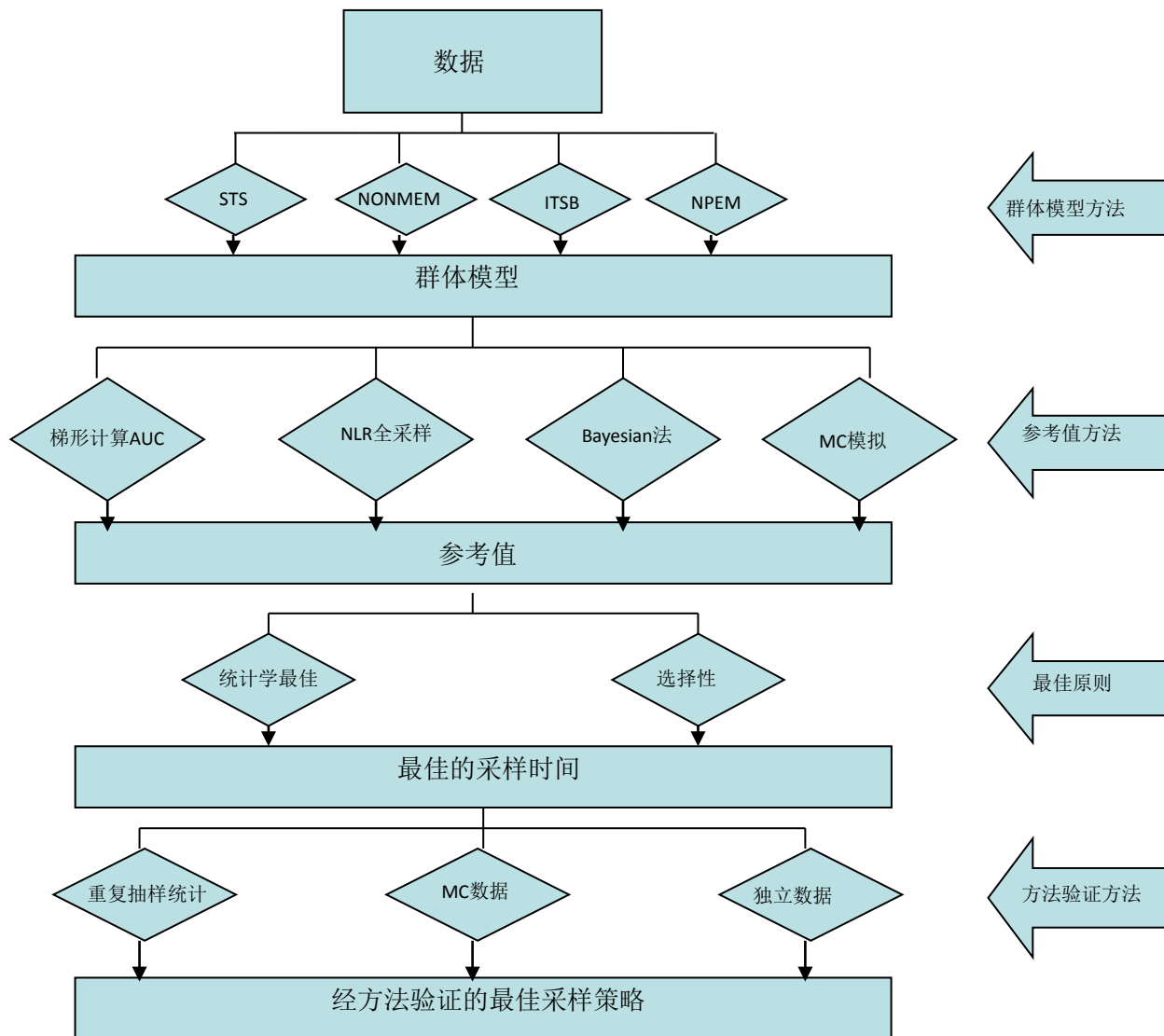
# 群体药动学研究的设计——要点总结

- 每个受试者相同的采样点?
  - 密集采样+稀疏采样或稀疏采样
- 采样时间？
  - 经验性方法和优化采样设计
- 每个受试者相同的采样时间？
  - 推荐使用采样窗
- 在一个场合采样？
  - 建议在多于一个场合采集PK样本
- 样本量多少？
  - 汇总多项研究结果，评估把握度

# 提纲

- 群体药动学的简介和设计的常见问题
- 药品监管机构的观点和推荐
- 群体药动学设计的关键要点
- 优化采样的实施

# 优化采样设计的流程



# 研究范例

## 基于 D 最优设计的最大后验贝叶斯法估算个体药动学参数

丁俊杰<sup>1</sup>, 焦正<sup>2\*</sup>, 王艺<sup>1\*</sup>

(复旦大学 1. 附属儿科医院, 上海 201102; 2. 附属华山医院, 上海 200040)

**摘要:** 本研究以基于 D 最优设计的最大后验贝叶斯法 (MAPB) 估算个体药动学参数, 并与多元线性回归 (MLR) 法比较。以吡格列酮为模型药物, 非线性混合效应模型 (NONMEM) 法考察药物的群体药动学特征。WinPOPT 软件进行 D 最优采样设计, 获得 1~4 点的采样方案。采用蒙特卡罗法产生模拟数据集, 对估算方法进行评估。结果显示: 随采样点数量的下降, MAPB 估算 CL 和  $V$  的准确度和精密度均下降; 随 CL 和  $V$  个体间变异增高, 基于 2 点 D 最优设计的 MAPB 估算 CL 和  $V$  的精密度下降; 随残差变异增高, MAPB 估算的准确度和精密度均下降。与 MLR 比较结果显示: MAPB 2 点 D 最优方案和 MLR 的 2 点估算 AUC 的准确度和精密度较接近, 但在最佳采样点前后调整 1 h 采样, MAPB 估算准确度和精密度优于 MLR 法。总体而言, MAPB 法估算 AUC 的能力与 MLR 较为接近, 但较 MLR 更具采样灵活性。

**关键词:** 最大后验贝叶斯法; D 最优设计; 群体药动学; 多元线性回归法; 非线性混合效应模型

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 12-1493-08

# 步骤一：群体药动学模型及参数（1/2）

- PK数据来源
  - 健康受试者的BE试验
- 采样设计
  - 密集PK采样（13个采样点）
- 群体模型方法
  - NONMEM
  - FOCE-I
- 结构模型：一房室吸收和消除
- 随机效应模型：指数
- 模型评估结果：自举法、拟合优度、正态化预测分布误差(NDPE)和VPC

**Table 1** Pioglitazone population parameter estimates with 1 000 nonparametric bootstrap procedures. SE%: standard error%; 95% CI: 95% confidence interval;  $R$   $\omega_{CL}$ ,  $\omega_V$ : coefficient of  $\omega_{CL}$ , and  $\omega_V$

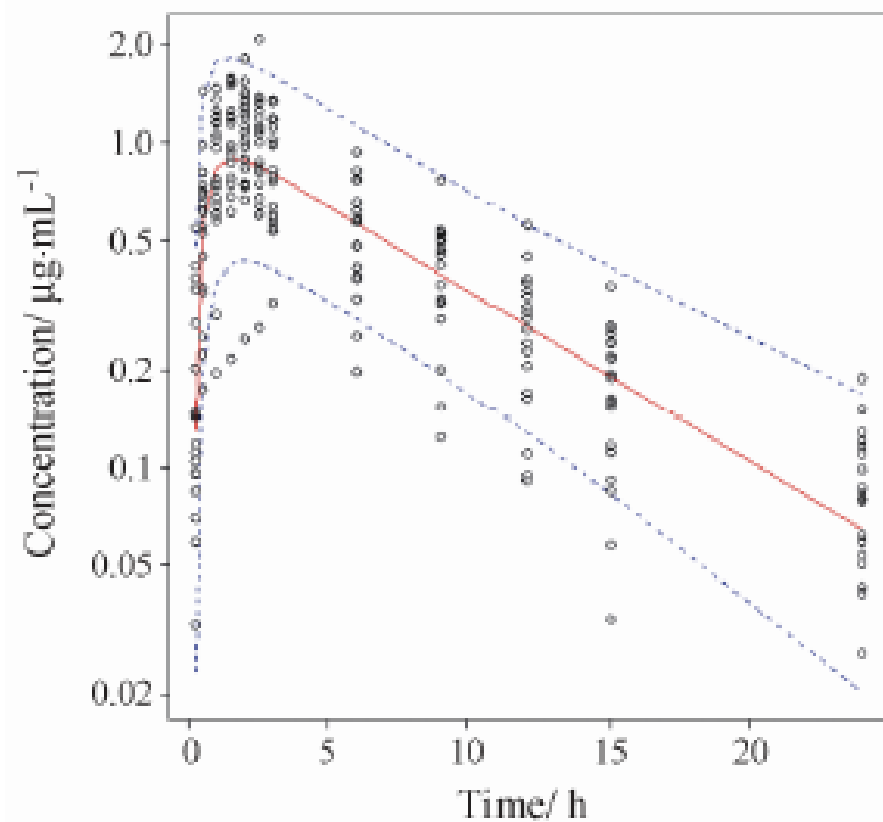
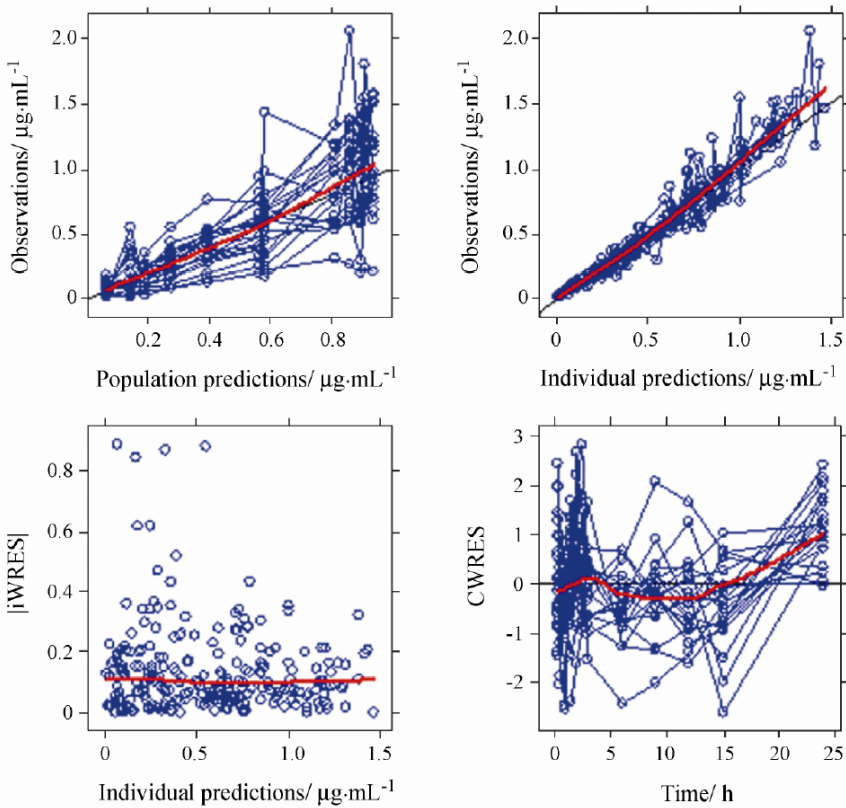
Parameter	NONMEM Mean (SE%)	Bootstrap Median	95% CI	Bias /%
Pharmacokinetic parameter				
CL /h <sup>-1</sup>	3.31 (8.9)	3.29	2.95 – 3.67	-0.60
V /L	27.5 (8.9)	27.4	24.5 – 31.3	-0.36
K <sub>a</sub> /h <sup>-1</sup>	2.61 (16.7)	2.60	2.12 – 3.39	-0.38
t <sub>lag</sub> /h	0.197 (5.3)	0.198	0.182 – 0.209	0.51
Inter-individual variability				
$\omega_{CL}$ /%	37.6 (44.3)	36.7	24.9 – 47.8	-2.39
$\omega_V$ /%	38.3 (50.5)	37.6	23.7 – 50.4	-1.83
$\omega_{k_a}$ /%	61.6 (38.2)	61.2	44.0 – 78.0	-0.65
$\omega_{t_{lag}}$ /%	13.3 (65.0)	12.9	7.23 – 18.8	-3.01
$R$ $\omega_{CL}$ , $\omega_V$	0.840	0.838	57.3 – 94.4	-0.24
Residual variability				
$\sigma$ /%	19.6 (18.3)	19.5	17.0 – 22.0	-0.51



# 步骤一：群体药动学模型及参数 (2/2)

拟合优度图无显著趋势线分布

可视化预测检验：  
模型较好的描述了观测数据



# 步骤二和三：参考值确定和最佳采样原则

- 参考值的确定方法
  - PK参数的选择： $AUC_{0-\text{inf}}$
  - 个体CL: 最大后验贝叶斯法（MAPB）
  - PK参考值的计算： $AUC = \text{Dose}/CL$
- 最佳采样原则的确定
  - D-优化设计（WinPopt软件）：1-4个采样点
  - 0.23-2.5-2.6-24 h, 0.23-2.6-24 h, 2.6-24 h, 24 h

## 步骤四：方法验证的方法

- 基于群体药动学参数, 采用蒙特卡罗法模拟产生完整采样的血药浓度数据集( $n = 1\ 000$ )
- 以理论药动学参数值为参比值, 依据计算各优化采样方案的药动学参数MAPB估算的平均预测误差(MPE%) 和平均绝对误差(MAE%)
- 考察以上各组采样设计方案估算个体药动学参数的准确度和精密度

$$\text{MPE (\%)} = \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n \frac{P_i - R_i}{R_i} \right) \times 100$$

$$\text{MAE (\%)} = \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n \frac{|P_i - R_i|}{R_i} \right) \times 100$$

# D优化设计方法的验证结果

**Table 2** The bias and imprecision of maximum a posteriori Bayesian (MAPB) estimates for pioglitazone pharmacokinetic parameters in 5 sampling designs. Full samplings ( $n = 13$ ) were: predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 6.0, 9.0, 12.0, 15.0 and 24.0 h postdose. MPE: Mean prediction error; MAE: Mean absolute prediction error. <sup>a</sup>Percentage of prediction error  $> \pm 20\%$ ; <sup>b</sup>Percentage of prediction error  $> \pm 40\%$

Sampling design	CL /L·h <sup>-1</sup>			V /L			K <sub>a</sub> /h <sup>-1</sup>			t <sub>lag</sub> /h		
	MPE /%	MAE /%	> $\pm 20\%$ <sup>a</sup> /%	MPE /%	MAE /%	> $\pm 20\%$ <sup>a</sup> /%	MPE /%	MAE /%	> $\pm 40\%$ <sup>b</sup> /%	MPE /%	MAE /%	> $\pm 20\%$ <sup>a</sup> /%
Intensive sampling strategy												
Full sampling ( $n = 13$ )	-0.1 ± 7	5 ± 4	0.2	-1 ± 10	8 ± 6	3.5	2 ± 28	22 ± 18	14.3	2 ± 8	6 ± 6	3.1
Sparse sampling strategy (D-optimal)												
4 points (0.23 h, 2.5 h, 2.6 h, 24.0 h)	2 ± 11	9 ± 7	8.4	2 ± 16	12 ± 10	17.2	26 ± 69	49 ± 56	42.1	2 ± 9	7 ± 6	4.0
3 points (0.23 h, 2.6 h, 24.0 h)	3 ± 14	11 ± 8	14.5	3 ± 19	15 ± 12	27.6	27 ± 70	46 ± 53	42.7	2 ± 9	7 ± 6	4.2
2 points (2.6 h, 24.0 h)	4 ± 14	11 ± 9	15.0	4 ± 20	16 ± 13	29.2	-	-	-	-	-	-
1 points (24.0 h)	4 ± 27	20 ± 18	39.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-

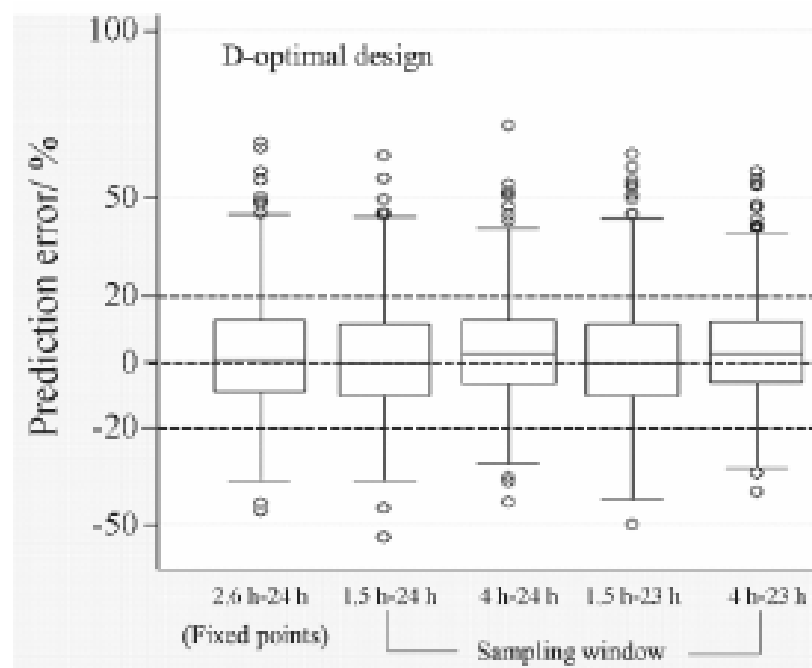
- 各组采样设计对CL估算的准确度和精密度优于V和Ka
- 随着采样点数量的下降, CL 和V 估算的准确度和精密度下降
- D 最优2 点方案估算CL和V的准确度和精密度尚可

# D优化设计的影响因素

- 个体间变异的增加, 完整采样方案对PK参数估算影响不大
- D优化2点方案对CL和V的估算准确度影响不大, 而精密度明显下降
- 残差变异对参数的准确性和精密度均有影响
- D优化设计更为灵活(采样窗)

**Table 3** The accuracy and precision of MAPB estimation for individual pharmacokinetic parameters using full and 2-point sampling design with different inter-individual variability and residual variability

Sampling design	13 points			D-optimal 2 points (2.6-4 h)		
	MPE /%	MAE /%	> $\pm 20\%$ <sup>a</sup> /%	MPE /%	MAE /%	> $\pm 20\%$ <sup>a</sup> /%
CL estimation						
$\omega_{CL} = 20\%$	$-0.5 \pm 7$	$5 \pm 4$	0.2	$2 \pm 11$	$9 \pm 7$	7.6
$\omega_{CL} = 30\%$	$-0.3 \pm 7$	$5 \pm 4$	0.2	$2 \pm 14$	$11 \pm 9$	14.2
$\omega_{CL} = 40\%$	$-0.2 \pm 7$	$5 \pm 4$	0.2	$3 \pm 15$	$12 \pm 10$	16.7
$\omega_{CL} = 50\%$	$0.1 \pm 7$	$5 \pm 4$	0.5	$3 \pm 16$	$13 \pm 10$	21.1
$\sigma = 15\%$	$0.1 \pm 5$	$4 \pm 3$	0	$3 \pm 11$	$9 \pm 7$	7.0
$\sigma = 25\%$	$-0.3 \pm 9$	$7 \pm 5$	2.2	$5 \pm 17$	$14 \pm 11$	23.8
$\sigma = 30\%$	$-1 \pm 10$	$8 \pm 6$	5.2	$6 \pm 20$	$16 \pm 13$	31.3
$\sigma = 40\%$	$-2 \pm 14$	$12 \pm 9$	15.7	$7 \pm 25$	$20 \pm 17$	41.0



# 总结

- 优化采样设计是群体药动力学的重要内容
- 监管机构的推荐
  - 采样点
  - 采样时间
  - 采样场合
  - 样本量
- 优化采样的实施
  - 先验信息
  - 参考值
  - 采样策略（D-优化或经验性）

Thank you