

酪氨酸激酶抑制剂的群体药动学研究进展

许高奇^{1,2}, 张轶雯³, 孔思思^{1,2}, 郑小卫^{1,2}, 何超能^{1,2}, 李莉⁴, 黄萍^{3*} [1.中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 杭州 310022; 2.中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 杭州 310022; 3.浙江省人民医院药剂科, 杭州 310014; 4.浙江省淳安县第一人民医院药剂科, 杭州 311700]

摘要: 以酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)为代表的小分子靶向抗肿瘤药物以其高选择性和低毒性等优势已成为肿瘤治疗药物研究的新热点, 关于TKIs的群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)研究报道也日益增多。本研究综述常见肿瘤TKIs药物的PPK研究进展, 列举了各类药物的PPK模型结构参数及其协变量, 并总结了药物是否需要根据相关影响因素进行给药方案的调整, 以期为临床合理使用TKIs药物及药动-药效学(pharmacokinetic-pharmacodynamics, PK-PD)研究提供参考。

关键词: 酪氨酸激酶抑制剂; 靶向抗肿瘤药物; 群体药动学

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)15-1899-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.15.020

引用本文: 许高奇, 张轶雯, 孔思思, 等. 酪氨酸激酶抑制剂的群体药动学研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1899-1906.

Advances of Population Pharmacokinetics in Tyrosine Kinase Inhibitors

XU Gaoqi^{1,2}, ZHANG Yiwen³, KONG Sisi^{1,2}, ZHENG Xiaowei^{1,2}, HE Chaoneng^{1,2}, LI Li⁴, HUANG Ping^{3*} [1.Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China; 2.Institute of Cancer and Basic Medicine(ICBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 3.Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China; 4.Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Chun'an, Hangzhou 311700, China]

ABSTRACT: Small molecule targeted anti-tumor drugs represented by tyrosine kinase inhibitors(TKIs) have become a new hotspot in the research of cancer therapeutic drugs due to their high selectivity and low toxicity, and more and more studies of population pharmacokinetics (PPK) in TKIs are reported. This article summarize the progress of PPK research on TKIs used in common tumor, listed the PPK model structure parameters and covariates, and summarized whether they need to be adjusted according to relevant influencing factors, in order to provide reference for rationally use of TKIs in clinical and pharmacokinetic-pharmacodynamics(PK-PD) studies.

KEYWORDS: tyrosine kinase inhibitors; targeted anti-tumor drugs; population pharmacokinetic

酪氨酸激酶参与细胞生长、增殖、分化等过程, 在肿瘤的发生及发展过程中发挥着重要作用^[1], 被作为近年来抗肿瘤药物研发的重要靶点。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)是以受体酪氨酸激酶为靶点的小分子药物, 可渗透细胞膜, 并靶向肿瘤细胞和周围内皮、血管激酶受体的特定部位, 阻断细胞增殖信号传导途径^[2], 已成为抗肿瘤靶向药物研究的一个热点。相比于传统细胞毒抗肿瘤药物, TKIs 具有高选择性、不良反应少、口服方便等优势, 为临床抗肿瘤治疗开辟

了新的途径。

群体药动学(population pharmacokinetic, PPK)以群体为研究对象, 将经典药动学原理与群体统计学模型相结合, 考察目标群体中的药动学群体规律、药动学参数的统计分布及其影响因素, 使临床给药方案合理有效^[3]。对TKIs药物进行PPK研究, 可探索药物药动学群体特征及其相关影响因素, 并可通过模拟不同给药方案下药物暴露量, 为TKIs药物临床合理用药及个体给药方案的制定提供理论依据。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY244, 2017RC001, 2018KY148)

作者简介: 许高奇, 男, 硕士, 药师 Tel: (0571)88122438 E-mail: xugq@zjcc.org.cn *通信作者: 黄萍, 女, 博士, 主任药师 Tel: (0571)88122438 E-mail: huangping1841@zjcc.org.cn

本文通过检索常见恶性肿瘤常用 TKIs 的 PPK 相关研究文献、药物 PPK 特征及相关影响因素的研究进展, 以期为临床合理用药及后续药动-药效学(pharmacokinetic-pharmacodynamics, PK-PD)研究提供参考。

1 TKIs 类药物的分类

根据《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018 年版)》, 将常见 TKIs 类药物的主要适应证大致总结为表 1。

表 1 TKIs 类药物及其信号通路

Tab. 1 TKIs and their signal pathways

病种	信号通路	TKIs
肺癌	EGFR-TKI	埃克替尼(一代)
	EGFR-TKI	吉非替尼(一代)
	ALK-TKI	克唑替尼(一代)
	EGFR/HER2-TKI	阿法替尼(二代)
	ALK-TKI	塞瑞替尼(二代)
	EGFR-TKI	奥希替尼(三代)
肝癌	多靶点(VEGFR、PDGFR、FLT3)-TKI	索拉替尼
胃癌	VEGFR-TKI	阿帕替尼
胃肠道间质瘤	多靶点(VEGFR、PDGFR、KIT、RET)-TKI	舒尼替尼
乳腺癌	EGFR/HER2-TKI	拉帕替尼
肾癌	VEGFR-TKI	阿昔替尼
	VEGFR-TKI	培唑帕尼
白血病	BCR-ABL-TKI	达沙替尼
	BCR-ABL-TKI	尼洛替尼
	BTK-TKI	伊布替尼

2 TKIs 药物的 PPK 研究进展

2.1 肺恶性肿瘤

2.1.1 埃克替尼 埃克替尼是我国第一个拥有自主知识产权的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-TKI, 适用于治疗 EGFR 基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(nonsmall cell lung cancer, NSCLC)。Hu 等^[4]收集了口服埃克替尼不同给药方案的 22 例受试者(来自 2 项临床试验), 用非线性混合效应模型(nonlinear mixed-effects model, NONMEM)法拟合为具有饱和和吸收特性的二室模型。模型协变量分析结果表明, 食物会显著增加埃克替尼的血药浓度, 年龄、白蛋白、CYP2C19 等因素会显著影响药物清除, 结果见表 2(下同)。埃克替尼最终 PPK 参数典型值清除率(clearance, CL)=29.5 L·h⁻¹, Vc=18.5 L, Vp=122 L。

2.1.2 吉非替尼 吉非替尼是第一个上市的可逆性 EGFR-TKI 类药物, 适用于 EGFR 基因敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。Kawata 等^[5]

招募了 50 个中心共 336 例接受吉非替尼 250 mg qd 的 NSCLC 患者(共 1 891 个血药浓度), 采用 NONMEM 法建立了一级吸收的一房室模型, 药物存在延迟吸收特征。协变量筛选结果显示, α_1 -酸性糖蛋白、年龄、体质量、CYP3A4 诱导剂会显著影响吉非替尼 CL; α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -acid glycoprotein, AGP)、体质量会显著影响其分布容积(volume, V)。吉非替尼最终 PPK 模型参数 CL 为 28.6 L·h⁻¹, V=1 540 L。该研究同时表明, 间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)患者吉非替尼的血药浓度明显高于非 ILD 患者, 但无需调整给药方案。

2.1.3 克唑替尼 克唑替尼是第一代口服的间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)-TKI 抗肿瘤药物, 被批准用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 和 ROS1 阳性的晚期 NSCLC 患者。Wang 等^[6]纳入了 3 项临床试验共 1 214 例使用克唑替尼 250 mg bid 肿瘤患者(8 973 个血药浓度), 用 NONMEM 法建立了一级吸收时间相关消除的二室模型。最终模型显示, 克唑替尼的 CL 为 136 L·h⁻¹, Vc=3 520 L, Vp=1 360 L, 其中, 体质量、性别、种族、肌酐清除率和总胆红素(total bilirubin, TBIL)影响 CL; 性别、种族影响 CL 和 Vc, 但无需根据上述协变量调整给药方案。

2.1.4 塞瑞替尼 塞瑞替尼是第二代口服的 ALK-TKI 抗肿瘤药物, 适用于克唑替尼治疗进展或耐受的 ALK-TKI 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。Hong 等^[7]纳入 4 项使用塞瑞替尼不同给药方案的临床试验患者 581 例(共 6 671 个血药浓度), 用 NONMEM 法建立了延迟一级吸收时间相关消除的一房室模型。最终模型显示, 体质量、白蛋白、丙氨酸转氨酶等因素会显著影响塞瑞替尼的稳态 CL, 种族会影响抑制代谢酶的表现分数转换速率。但上述协变量均无具有临床相关性意义, 即无需根据上述影响因素调整塞瑞替尼给药方案。

2.1.5 阿法替尼 阿法替尼是一种高选择性不可逆的 ErbB 家族抑制剂, 对依赖 ErbB 信号传导的多种肿瘤细胞系均具有活性, 被批准用于具有 EGFR 基因敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC 等。Freiwald 等^[8]研究纳入了 7 项研究 927 例(4 460 个血药浓度)接受口服阿法替尼(20, 40 或 50 mg qd)的肿瘤患者, 用 NONMEM 法拟合为一级吸收线性消除的二房室 PPK 模型。结果显示合用食物、

体质量、性别、东部肿瘤合作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分、肾功能、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总蛋白对相对生物利用度(relative bioavailability, F1)、V、CL 有影响;其中, F1 与给药剂量相关, 但上述协变量均无临床相关性, 无需根据上述影响因素调整阿法替尼给药方案。模拟口服阿法替尼 40 mg 给药方案达稳态后, 其 PPK 参数为: $CL=734 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $V=2\ 370 \text{ L}$ 。

2.1.6 奥希替尼 奥希替尼是能同时针对 EGFR 初始突变及 T790M 突变的不可逆 EGFR-TKI, 用于治疗接受 EGFR-TKIs 治疗后出现 EGFR-T790M 突变的 NSCLC。Brown 等^[9]收集了单次或多次奥希替尼 20~240 mg 的 2 项 NSCLC 临床试验($n=748$)和 1 项健康志愿者研究($n=32$)药动学数据(共 21 930 个血药浓度), 用 NONMEM 法模拟后最终 PPK 模型为一级吸收的二房室模型(包含奥希替尼及其代谢物 AZ5104)。奥希替尼的 $CL=14.2 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, $V_c=986 \text{ L}$, $t_{1/2}=48 \text{ h}$; 奥希替尼代谢物 AZ5104 的 $CL=31.5 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, $V=207 \text{ L}$ 。体质量、血清白蛋白、种族等因素会影响奥希替尼血药浓度, 其暴露量与药物不良反应相关, 但与临床疗效无关。

2.2 肝恶性肿瘤

索拉非尼作为血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、Fms 样酪氨酸激酶 3(fms-like tyrosine kinase 3, FLT3)等多靶点抑制剂, 被批准用于治疗不能手术的晚期肾细胞癌或治疗无法手术或远处转移的原发肝细胞癌。Jain 等^[10]纳入了 5 项临床试验共 111 例口服索拉非尼(200 或 400 mg bid)患者(1 249 个血药浓度), 用 NONMEM 法建立了渐进吸收的肠肝循环一房室模型。协变量分析结果显示体质量对索拉非尼有影响, 但无临床意义。该模型中索拉非尼的群体典型值 $CL=8.13 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, $V=213 \text{ L}$ 。另一项 Hornecker 等^[11]的研究收集了使用索拉非尼不同给药方案(日剂量 400~2 400 mg)的 71 例患者共 372 个血药浓度点, 建立了饱和吸收一级肠道消除的一室 PPK 模型。模型结果显示, 随着日剂量的增加, 索拉非尼的绝对生物利用度减少; 当日剂量 $>800 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 建议给药间隔调整为 1 日 3 次。在索拉非尼皮肤毒性研究中, Inaba 等^[12]纳入 72 例患者(721 个血药浓度), 建立了延迟零级吸收一级消除的三室模型, $CL/F=2.14 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$,

$V_c/F=89.6 \text{ L}$ 。协变量分析发现年龄、合用贝伐珠单抗和环磷酰胺、肌酐值会显著影响其 CL/F , 药物暴露量与索拉非尼皮肤毒性相关。

2.3 胃恶性肿瘤

阿帕替尼是一种新型的小分子抗血管生成剂, 高度选择性地抑制 VEGFR-2 TKI 的活性, 抑制肿瘤血管生成, 被批准用于进展或复发的晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌患者。Yu 等^[13]从多个临床试验中纳入口服阿帕替尼(250~850 mg)健康志愿者或肿瘤患者 106 例, 共 1 623 个血药浓度点, 用 NONMEM 法建立 PPK 模型, 最终模型为一级和零级动力学混合吸收一级消除的二室模型。达稳态后阿帕替尼 $CL/F=57.8 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, $V_c/F=87.2 \text{ L}$, $V_p/F=25.3 \text{ L}$ 。与健康志愿者比较, 肿瘤患者具有更低的 CL , 且食管癌患者与其他肿瘤患者相比药动学存在明显差异, 提示不同肿瘤患者阿帕替尼给药方案可能需要优化。

2.4 胃肠道间质瘤

舒尼替尼是多靶点受体(VEGFR、PDGFR、KIT、RET)-TKI, 批准用于甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)。检索文献, 共有 5 项使用舒尼替尼不同给药方案的 PPK 研究^[14-18]。这些研究均使用 NONMEM 或 Phoenix 和 NLME 建立了一级吸收的一房室^[14-15]或二房室模型^[16-18], 最终模型群体 CL 为 $13.8\sim 51.8 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, $V=112.753\sim 2\ 700 \text{ L}$ 。PPK 影响因素分析结果显示, 肿瘤类型、种族、性别、体质量、体表面积、年龄、ECOG、*ABCG2421C>A* 基因型、*ABCBI* 基因型影响舒尼替尼 CL ; 性别、体质量、肿瘤类型影响 V 。Chae 等^[18]的研究建议患者可能需要根据体表面积、*ABCBI* 基因型调整舒尼替尼给药方案。

2.5 乳腺癌

甲磺酸拉帕替尼是一种双表皮生长因子受体(EGFR 和 HER2)TKI 靶向抗肿瘤药物, 适用于晚期或转移性乳腺癌。Rezai 等^[19]收集了口服甲磺酸拉帕替尼 750~1 250 mg 的 29 例 HER-2 阳性晚期或转移性乳腺癌患者(共 169 个血药浓度), 建立了线性消除的一房室模型。甲磺酸拉帕替尼 PPK 参数为: $CL=27.7 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, $V=357 \text{ L}$, $K_a=0.44 \text{ h}^{-1}$ 。协变量分析显示影响因素无统计学意义。

2.6 肾癌

2.6.1 阿昔替尼 阿昔替尼是多靶点的口服第二

代 VEGFR 抑制剂,选择性作用于 HER1, VEGFR2 和 VEGFR3, 通过抑制 VEGF 介导的内皮细胞增殖和存活来抑制肿瘤生长, 被批准用于进展期肾细胞癌患者。检索文献, 共有 7 项阿昔替尼的 PPK 研究^[20-26], 各项研究纳入了使用不同阿昔替尼给药方案的健康志愿者和肿瘤患者, 其 PPK 模型均为延迟一级吸收的二房室模型。7 项 PPK 研究最终模型参数结果均相近, 其中 CL 范围为 13.3~17 L·h⁻¹, Vc 为 45.3~56.2 L。协变量分析结果显示, 高龄(年龄)>60 岁、种族、性别、吸烟对 CL 有影响, 体质量、种族对 Vc 有影响。但上述所有影响因素均无临床意义, 均无需根据协变量进行阿昔替尼给药方案的调整。

2.6.2 培唑帕尼 培唑帕尼的抑制靶点为 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板生长因子受体以及 c-Kit, 适用于晚期肾细胞癌患者。Imbs 等^[27]研究了培唑帕尼与贝伐珠单抗联用时的 PPK 特征, 共纳入口服培唑帕尼 400 或 600 mg qd 的患者 25 例(491 个血药浓度), 用 NONMEM 法建立了一级吸收和消除的一房室模型, 培唑帕尼的群体典型值为 CL/F=0.605 L·h⁻¹, V/F=25.2 L。Imbs 等^[28]另一项研究纳入了 32 例培唑帕尼 200~600 mg qd 与顺铂联用的患者共 724 个血药浓度, 培唑帕尼的 PPK 特征为延迟一级吸收和消除的一房室模型, 其群体典型值为 CL/F=0.659 L·h⁻¹, V/F=24.3 L, 与上述研究结果相近。Yu 等^[29]收集了 3 项培唑帕尼临床试验共计 96 例患者, 根据其吸收特征建立了双相吸收和线性消除的二室模型, 其 PPK 参数与 Imbs 等^[27]研究存在较大差异: CL=0.27 L·h⁻¹, Vc/F=2.43 L, Vp/F=25.1 L。Bins 等^[30]结合 Yu 等研究, 同样建立了双相吸收和线性消除的二室模型, 考察了 94 例患者 CYP3A4*22 基因型对培唑帕尼 PPK 参数的影响, 结果表明, CYP3A4*22 杂合子患者培唑帕尼 CL 明显较低, 建议基于 CYP3A4*22 状态进行剂量调整。

2.7 白血病

2.7.1 达沙替尼 达沙替尼是第二代口服广谱 TKI 抑制剂, 对 BCR-ABL 和 SRC 家族起双重抑制作用, 适用于治疗对甲磺酸伊马替尼耐药或无法耐受的费城染色体阳性慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)慢性期、加速期和急变期成年患者。Dai 等^[31]收集了 6 项临床试验 399 例使用达沙替尼不同给药方案的患者(4 044 个血药浓

度), 建立了一级吸收的二房室模型, 群体 CL 值为 309 L·h⁻¹, Vc=1 240 L, Vp=1 350 L, 协变量分析结果 HB 对 CL 有影响, 但无临床意义。另一项 Wang 等^[32]的研究纳入了 981 例患者 6 457 个达沙替尼血药浓度点, 同样建立了一级吸收的线性二房室模型。最终模型参数与 Dai 等^[31]研究相近, 分别为 CL=196 L·h⁻¹, Vc=1 230 L, Vp=1 030 L。

2.7.2 尼洛替尼 尼洛替尼是一种新型高亲和力的以氨基嘧啶为基础的 ATP 竞争性抑制剂。作为第二代 TKI, 尼洛替尼适用于费城染色体阳性(Ph+)的 CML。Larson 等^[33]收集了使用尼洛替尼 300 mg 或 400 mg bid 的 542 例患者共 4 936 个血药浓度点, 用 NONMEM 法建立了零级吸收一级消除的二房室模型。最终模型显示, 尼洛替尼 CL=21 L·h⁻¹, Vc=58 L, Vp=181 L; 患者 TBIL、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)会影响尼洛替尼的 CL。Giles 等^[34]纳入了 493 例 CML 患者(共 4 029 个血药浓度), 同样建立了零级吸收一级消除的二房室模型, 模型结果显示尼洛替尼 CL=12.8 L·h⁻¹, Vc=56 L, Vp=247 L, TBIL 会影响药物清除。Li 等^[35]则建立了一级吸收一级消除的一室 PPK 模型, 多因素分析结果显示食物会影响尼洛替尼的 PPK 参数: 空腹状态下 CL=33 L·h⁻¹, V=720 L; 餐后 CL=27 L·h⁻¹, V=604 L, 因此建议患者空腹服用尼洛替尼。

2.7.3 伊布替尼 伊布替尼作为全球首个口服的不可逆的 Bruton 酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂, 具有强效、高选择性、小分子、共价 BTK 抑制剂等特征, 适用于既往至少接受过 1 种治疗的套细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者的治疗。Marostica 等^[36]纳入了 3 项使用伊布替尼不同给药方案的研究共 245 例患者(3 477 个血药浓度), 建立了零级一级混合吸收一级消除的二房室模型。PPK 模型结果显示, 伊布替尼具有较大的 CL 和 V, 分别为 1 060 L·h⁻¹ 和 9 620 L。高脂食物会升高伊布替尼血药浓度, 且体重和合并使用抑酸药物会影响药物的吸收时间和 V。

3 小结

TKIs 药物作为抗肿瘤靶向研究的一个热点, 临床应用效果良好, 在抗肿瘤领域具有广阔的应用前景。PPK 可定量考察 TKIs 药物的药动学特征及影响患者群体药物浓度的因素, 可为临床个体

化用药提供重要参考。本研究检索了常见肿瘤常用 TKIs 药物的 PPK 研究文献, 总结归纳了不同 TKIs 药物建模方法、最终模型房室结构、PPK 参数及相关影响因素等, 结果显示不同 TKIs 药物在

PPK 模型和参数上存在一定差异, 大部分 TKIs 药物无需根据 PPK 协变量进行给药方案的调整。本研究可为临床合理使用 TKIs 药物及个体化给药方案优化设计、PK-PD 研究提供参考。

表 2 TKIs 药物的 PPK 模型
Tab. 2 PPK models of TKIs

疾病	药物	研究者	发表时间	纳入人数/例	给药方案	血样数目/个	血样检测方法	建模软件	建模方法	房室结构	TVCL ^a /L·h ⁻¹	TVV ^a /L	影响因素	是否需要根据协变量调整给药方案
肺癌	埃克替尼	Hu P ^[4]	2015	22	100/350/400/600 mg	-	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	饱和吸收特征的二室模型	29.5	18.5(Vc); 122(Vp)	食物影响药物暴露量; 年龄、ALB、CYP2C19 影响 CL	-
	吉非替尼	Kawata T ^[5]	2019	336	250 mg qd	1 891	LC/MS	NONMEM	-	延迟一级吸收的一室模型	28.6	1 540	AGP、年龄、体质量、CYP3A4 诱导剂影响 CL; AGP、体质量会显著影响 V。	对 ILD 患者无需调整给药方案
	克唑替尼	Wang E ^[6]	2016	1 214	250 mg bid	8 973	-	NONMEM	-	一级吸收时间相关消除的二室模型	136	3 520(Vc); 1 360(Vp)	体质量、性别、种族、肌酐清除率和 TBIL 影响 CL; 性别、种族影响 CL、Vc;	否
	塞瑞替尼	Hong Y ^[7]	2017	581	50~750 mg qd	6 671	LC/MS	NONMEM	FOCE-I	延迟一级吸收时间相关消除的一室模型	24.6	3 170	体质量、白蛋白、丙氨酸转氨酶影响 CL	否
	阿法替尼	Freiwald M ^[8]	2014	927	20/40/50 mg qd	4 460	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	一级吸收线性消除的二室模型	734 mL·min ⁻¹	2 370	食物、体质量、性别、ECOG 评分表、肾功能、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总蛋白影响药物暴露量; 给药剂量影响 F1	否
肝癌	奥希替尼	Brown K ^[9]	2017	780	20~240 mg once/qd	21 930	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	一级吸收的二室模型	14.2	986	体质量、血清白蛋白、种族影响 PK	药物暴露量与临床疗效无关, 但与不良反应相关
	索拉非尼	Jain L ^[10]	2011	111	200/400 mg bid	1 249	LC/MS	NONMEM	FOCE-I	渐进吸收的肠肝循环一室模型	8.13	213	体质量影响 V	否
		Hornecker M ^[11]	2012	71	400~2 400 mg	372	HPLC-UV	NONMEM	FOCE-I	饱和吸收一级肠道消除的一室模型	-	-	随着日剂量的增加, 索拉非尼的绝对生物利用度减少	当日剂量 > 800 mg·d ⁻¹ , 建议给药间隔调整为 1 日 3 次
胃癌	阿帕替尼	Yu M ^[13]	2017	106	250~850 mg	1 923	LC/MS	NONMEM	-	延迟零级吸收一级消除的三室模型	2.14 L·h·m ⁻²	89.6	年龄、合用贝伐珠单抗和环磷酰胺、肌酐值影响 CL/F	皮肤毒性与合用药物及药物暴露量相关
		Inaba H ^[12]	2019	72	-	721	HPLC-MS/MS	NONMEM	-	一级和零级动力学混合吸收一级消除的二室模型	57.8	87.2(Vc); 25.3(Vp)	疾病、胃癌手术、药物剂量影响 PK	需要根据肿瘤亚群调整给药方案
胃肠道间质瘤	舒尼替尼	Mizuno T ^[14]	2014	19	-	245	LC-MS	NONMEM	FOCE-I	一级吸收的一室模型	26.2	1 680	ABCG2421C>A 基因型影响 CL	-
		Zhang Y ^[15]	2018	53	25/37.5/50 mg qd	127	HPLC-MS/MS	Phoenix、NLME	FOCE	一级吸收的一室模型	21.719	112.753	无	-
		Houk B E ^[16]	2009	590	10~350 mg once; 25~175 mg qd/qod	-	LC-MS	NONMEM	FOCE-I	一级吸收一级消除的二室模型	51.8	2 030(Vc); 583(Vp)	肿瘤类型、性别、体质量、ECOG 影响 CL; 性别、体重影响 Vd	否

续表 2

疾病	药物	研究者	发表时间	纳入人数/例	给药方案	血样数目/个	血样检测方法	建模软件	建模方法	房室结构	TVCL ^a /L·h ⁻¹	TVV ^a /L	影响因素	是否需要根据协变量调整给药方案
胃肠道间质瘤	舒尼替尼	Khosravan R ^[17]	2016	647	25~75 mg	-	LC-MS	NONMEM	FOCE-I	延迟一级吸收一级消除的二室模型	34.1	2 700(Vc) 774(Vp)	年龄、种族、性别、肿瘤类型影响 CL; 体质量、性别、肿瘤类型影响 Vc。	-
		Chae J W ^[18]	2016	31	-	-	-	NONMEM	FOCE-I	一级吸收一级消除的二室模型	13.8	1 720(Vc)	体表面积、ABCB1 基因型影响 CL;	可能需要根据协变量调整给药方案
乳腺癌	拉帕替尼	Rezai K ^[19]	2011	29	750~1 250 mg	169	UPLC-MS/MS	Monolix	-	一室模型	27.7	357	无	-
肾癌	阿昔替尼	Rini B I ^[20]	2013	590	健康志愿者 5 mg po; 1 mg iv; 肿瘤患者 5~30 mg bid po	-	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	延迟一级吸收的二室模型	14.6	47.3(Vc) 393(Vp)	年龄和种族影响 CL; 体质量影响 Vc	否
		Garrett M ^[21]	2014	337	1/5 mg po/iv	-	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	延迟一级吸收的二室模型	17	45.3(Vc) 45.9(Vp)	体质量影响 Vc	否
		Tortorici M A ^[22]	2014	237	5~10 mg po; 1 mg iv	-	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	延迟一级吸收的二室模型	20.1	56.2(Vc) 63.3(Vp)	性别影响 CL; 体质量影响 Vc	否
		Chen Y ^[23]	2015	62	5~10 mg bid	-	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	延迟一级吸收的二室模型	14.6	47.3(Vc) 393(Vp)	-	-
		Chen Y ^[24]	2015	590	-	-	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	延迟一级吸收的二室模型	14.6	47.3(Vc)	年龄种族吸烟对 CL 有影响; 体质量对 Vc 有影响	否
		Chen Y ^[25]	2016	590	5 mg bid	-	-	-	-	-	13.3 (中位数)	-	不同肾功能患者阿昔替尼 PK 参数和安全性相似	否
		Garrett M ^[26]	2016	210	5 mg po; 1 mg iv	3 447	HPLC/MS/MS	NONMEM	FOCE	延迟一级吸收的二室模型	16.1	45.3(Vc) 785(Vp)	亚洲种族和体质量对 Vc 有影响	吸烟者无需调整给药方案
培唑帕尼	培唑帕尼	Imbs D C ^[27]	2014	25	400/600 mg qd	491	UPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	一级吸收和消除的一室模型	0.605	25.2	-	-
		Imbs D C ^[25]	2016	32	200/400/600 mg qd	724	UPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	延迟一级吸收和消除的一室模型	0.659	24.3	-	-
		Yu H ^[29]	2016	96	200~1 200 mg qd po	739	-	NONMEM	FOCE-I	双相吸收线性消除的二室模型	0.27	2.43(Vc) 25.1(Vp)	-	-
		Bins S ^[30]	2019	94	100/600/800 mg qd	761	-	NONMEM	FOCE-I	双相吸收线性消除的二室模型	0.27	2.4(Vc) 24.3(Vp)	CYP3A4*22 影响 CL	建议根据 CYP3A4*22 调整给药方案
白血病	达沙替尼	Dai G ^[31]	2008	399	15~180 mg qd/bid; 70 mg bid	4 044	HPLC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	一级吸收的二室模型	309	1 240(Vc) 1 350(Vp)	HB 影响 CL	否
		Wang X ^[32]	2013	981	15~180 mg qd; 25~120 mg bid	6 457	-	NONMEM	-	一级吸收的二室模型	296	1 230(Vc) 1 030(Vp)	-	-
	尼洛替尼	Larson R A ^[33]	2012	542	300/400 mg bid	4 936	LC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	零级吸收一级消除的二室模型	21	58(Vc) 181(Vp)	TBIL、AST 影响 CL	血药浓度对患者治疗影响不大
		Giles F J ^[34]	2013	493	50~1 200 mg qd; 400~600 mg bid	4 029	LC-MS/MS	NONMEM	FOCE-I	零级吸收一级消除的二室模型	12.8	56(Vc) 247(Vp)	TBIL 影响 CL	-
		Li C H ^[35]	2015	-	300/400 mg bid	-	-	NONMEM	FOCE	一级吸收一级消除的一室模型	27~33	604~720	食物会减少 CL 和 V	-
伊布替尼	Marostica E ^[36]	2015	245	1.25~12.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 420/560/840 mg·d ⁻¹	3 477	LC-MS/MS	NONMEM	-	零级一级混合吸收一级消除的二室模型	1 060	246(Vc) 9 620(Vp)	高脂食物影响生物利用度; 体质量和合用抗酸剂影响 V 和吸收时间	-	

注: “-”表示文中未提及; ^aTVCL 和 TVV 为最终模型参数典型值。

Note: “-” meant not mentioned in the papers; ^aTVCL and TVV meant typical value of the final model.

REFERENCES

- [1] ARORA A, SCHOLAR E M. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315(3): 971-979.
- [2] ZHANG J, YANG P L, GRAY N S . Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(1): 28-39.
- [3] Guidance for Industry. Population pharmacokinetics[K]. Washington, DC: United States Food and Drug Administration, 1999.
- [4] HU P, CHEN J, LIU D Y, et al. Development of population pharmacokinetics model of icotinib with non-linear absorption characters in healthy Chinese volunteers to assess the CYP2C19 polymorphism and food-intake effect [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(7): 843-850.
- [5] KAWATA T, HIGASHIMORI M, ITOH Y, et al. Gefitinib exposure and occurrence of interstitial lung disease in Japanese patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(5): 849-858.
- [6] WANG E, NICKENS D J, BELLO A, et al. Clinical implications of the pharmacokinetics of crizotinib in populations of patients with non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5722-5728.
- [7] HONG Y, PASSOS V Q, HUANG P H, et al. Population pharmacokinetics of ceritinib in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(5): 652-662.
- [8] FREIWALD M, SCHMID U, FLEURY A, et al. Population pharmacokinetics of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in patients with various solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4): 759-770.
- [9] BROWN K, COMISAR C, WITJES H, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(6): 1216-1226.
- [10] JAIN L, WOO S, GARDNER E R, et al. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(2): 294-305.
- [11] HORNECKER M, BLANCHET B, BILLEMONT B, et al. Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors: a population model [J]. *Investigat New Drugs*, 2012, 30(5): 1991-2000.
- [12] INABA H, PANETTA J C, POUNDS S B, et al. Sorafenib population pharmacokinetics and skin toxicities in children and adolescents with refractory/relapsed leukemia or solid tumor malignancies [J]. *Clin Cancer Res*. 2019, 25(24): 7320-7330.
- [13] YU M, GAO Z, DAI X, et al. Population pharmacokinetic and covariate analysis of apatinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in healthy volunteers and patients with solid tumors [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2017, 56(1): 65-76.
- [14] MIZUNO T, FUKUDO M, FUKUDA T, et al. The effect of ABCG2 genotype on the population pharmacokinetics of sunitinib in patients with renal cell carcinoma [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(3): 310-6
- [15] ZHANG Y, MAI H, GUO G, et al. Association analysis of SNPs present in plasma with adverse events and population pharmacokinetics in Chinese sunitinib treated patients with renal cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(18): 14109-14123.
- [16] HOUK B E, BELLO C L, KANG D, et al. A population pharmacokinetic meta-analysis of sunitinib malate (SU11248) and its primary metabolite (SU12662) in healthy volunteers and oncology patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7): 2497-2506.
- [17] KHOSRAVAN R, MOTZER R J, FUMAGALLI E, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of sunitinib by dosing schedule in patients with advanced renal cell carcinoma or gastrointestinal stromal tumor [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(10): 1251-1269.
- [18] CHAE J W, TEO Y L, HO H K, et al. BSA and ABCB1 polymorphism affect the pharmacokinetics of sunitinib and its active metabolite in Asian mRCC patients receiving an attenuated sunitinib dosing regimen [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(3): 623-632.
- [19] REZAI K, URIEN S, ISAMBERT N, et al. Pharmacokinetic evaluation of the vinorelbine-lapatinib combination in the treatment of breast cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(6): 1529-1536.
- [20] RINI B I, GARRETT M, POLAND B, et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: Results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(5): 491-504.
- [21] GARRETT M, POLAND B, BRENNAN M, et al. Population pharmacokinetic analysis of axitinib in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(3): 480-492.
- [22] TORTORICI M A, COHEN E E W, PITHAVALA Y K, et al. Pharmacokinetics of single-agent axitinib across multiple solid tumor types [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(6): 1279-1289.
- [23] CHEN Y, RINI B I, BAIR A H, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of 24-h diastolic ambulatory blood pressure changes mediated by axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2015, 54(4): 397-407.
- [24] CHEN Y, SUZUKI A, TORTORICI M A, et al. Axitinib plasma pharmacokinetics and ethnic differences [J]. *Inves New Drug*, 2015, 33(2): 521-532.
- [25] CHEN Y, RINI B I, MOTZER R J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of axitinib [J]. *Target Oncol*, 2016, 11(2): 229-234.
- [26] GARRETT M, TAYLOR T, MOULD D R, et al. Lack of effect of smoking status on axitinib pharmacokinetics in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(6): 1131-1141.
- [27] IMBS D C, NÉGRIER S, CASSIER P, et al. Pharmacokinetics of pazopanib administered in combination with bevacizumab [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(6): 1189-1196.
- [28] IMBS D C, DIÉRAS V, BACHELOT T, et al. Pharmacokinetic interaction between pazopanib and cisplatin regimen [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(2): 385-392.

- [29] YU H, ERP N V, BINS S, et al. Development of a pharmacokinetic model to describe the complex pharmacokinetics of pazopanib in cancer patients [J]. Clin Pharmacokinetics, 2016, 56(3): 1-11.
- [30] BINS S, HUITEMA A D R, LAVEN P, et al. Impact of *CYP3A4**22 on Pazopanib Pharmacokinetics in Cancer Patients [J]. Clin pharmacokinetics, 2019, 58(5): 651-658.
- [31] DAI G W, PFISTER M, BLACKWOOD-CHIRCHIR A, et al. Importance of characterizing determinants of variability in exposure: Application to dasatinib in subjects with chronic myeloid leukemia [J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(11): 1254-1269.
- [32] WANG X N, ROY A, HOCHHAUS A, et al. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: Retrospective exposure-response analysis of a Phase III study [J]. Clin Pharmacol, 2013(5): 85-97.
- [33] LARSON R A, YIN O Q P, HOCHHAUS A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(5): 723-733.
- [34] GILES F J, YIN O Q, SALLAS W M, et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia [J]. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(4): 813-823.
- [35] LI C H, SHERER E A, LEWIS L D, et al. Clinical trial simulation to evaluate population pharmacokinetics and food effect: capturing abiraterone and nilotinib exposures [J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(5): 556-562.
- [36] MAROSTICA E, SUKBUNTERNG J, LOURY D, et al. Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 75(1): 111-121.
- 收稿日期: 2019-10-23
(本文责编: 曹粤锋)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com