

## 模型引导的精准用药: 中国专家共识(2021版)

焦正, 李新刚, 尚德为, 董婧, 左笑丛, 陈冰,  
刘剑敏, 潘雁, 周田彦, 张菁, 刘东阳,  
李禄金, 方翼, 马广立, 丁俊杰, 赵维, 陈锐,  
相小强, 王玉珠, 高建军, 谢海棠, 胡蓓, 郑青山

**摘要** 模型引导的精准用药(MIPD)是通过数学建模与模拟技术,将患者、药物和疾病等相关信息进行整合,为患者精准用药提供依据。相较于经验用药,MIPD是一种基于患者生理、病理、遗传、疾病等特征制订给药方案的新方法、可提高药物治疗的安全、有效、经济和依从性。本文对MIPD的基本原理、方法、实施和相关临床决策支持系统的应用作了论述,分析目前的现状和未来的发展方向,以期MIPD在中国的发展和应提供有益的参考。

**关键词** 建模与模拟; 精准用药; 药动学和药效学; 生理药动学; 人工智能; 临床决策支持系统; 专家共识

中图分类号: R311

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2021)11-1215-14

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2021.11.001

模型引导的精准用药(model-informed precision dosing, MIPD)是通过数学建模与模拟技术(modeling and simulation)将患者、药物和疾病等相关信息进行整合,指导患者精准用药。相较于

经验用药,MIPD是一种基于患者生理、病理、遗传等特征制订给药方案的新方法、可提高药物治疗的安全、有效、经济和依从性<sup>[1-2]</sup>。

近年来,随着临床精准用药需求的日益增长,基于定量药理学理论的“建模与模拟”方法和技术在临床实践中得到越来越广泛的重视和应用。有鉴于此,中国药理学会定量药理学专业委员会组织专家撰写本中国专家共识。本共识基于文献报道和专家实践经验,经撰写专家组会议讨论一轮,再经全体专家书面意见征询二轮后形成。共识中重点阐述了MIPD的基本原理和实施方法,并详细介绍了MIPD实施工具——临床决策支持系统(clinical decision supporting system, CDSS)的现状,以期推动MIPD的普及和发展。

### 1 概述

在新药临床研究阶段,通常会排除患有其他合并症、存在多重用药和病情严重的患者。由此获得的研究数据在部分场景下不能代表真实世界的患者情况,导致相同的给药方案下,不同患者的治疗结果可出现较大差异。对于治疗指数窄、个体间变异大、具有潜在严重不良反应等的药物而言尤甚<sup>[3]</sup>。随着我国经济和人口增长,疾病谱改变和科学技术的发展,人们对医疗服务尤其是精准用药的需求日益增长。一般而言,由于体内药物暴露量比剂量能更好地预测药物效应,故通过优化药物在体内的暴露量调整给药方案,可快速、持续地达到预期的治疗效果,保证用药安全,使患者获益。由此,通过构建药物的剂量-暴露-效应

2021-09-17 收稿 2021-10-24 修回

焦正,男,博士,教授,研究方向:定量药理,临床药理,免疫抑制剂、抗癫痫药物的治疗药物监测和个体化给药。

E-mail: jiaozhen@online.sh.cn

关系数学模型,定量描述药物、人体和疾病三者之间的关系,可以实现精准用药<sup>[3]</sup>。

数学建模在精准用药中的应用,可追溯至 20 世纪 60 年代末。美国学者 Lewis B Sheiner<sup>[4]</sup> 和 Roger Jelliffe<sup>[5]</sup> 率先提出:基于稀疏的临床药物浓度或生物标志物检测数据,应用建模与模拟技术,可为患者制订精准用药方案。在不同的发展时期,该理论和方法也存在着不同的理解并运用不同的表达术语,包括治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)、目标浓度策略(target concentration strategy)、目标浓度干预(target concentration intervention, TCI)、贝叶斯预测(Bayesian forecasting)等<sup>[6-7]</sup>。2016 年 5 月,英国曼彻斯特医疗峰会上正式提出了“模型引导的精准用药”一词<sup>[2]</sup>,用于描述基于“建模与模拟”方法在精准用药中的应用。2018 年 12 月韩国釜山举行的亚洲研讨会<sup>[8]</sup>和 2019 年 8 月美国食品药品监督管理局组织召开的研讨会,进一步推动了该技术的应用<sup>[9]</sup>。2017 年 2 月中国药学会定量药理专业委员会成立了临床应用学组,致力于搭建学习、沟通和交流的平台,整合资源,推广和发展中国的 MIPD。

精准用药是一项复杂而艰巨的任务,需要诊断学、临床药理学、药物治疗学、药物基因组学、免疫学及细胞生物学等多学科知识,基于临床循证依据,制订适合患者个体的给药方案。MIPD 可定量分析个体差异对药物 PK/PD 的影响,并结合患者的个体特征和治疗目标,制订最佳的个体化给药方案<sup>[2]</sup>。MIPD 的基本流程见图 1,包括数据收集、模型构建、模型评价和实施应用四大环节,并且整个过程是一个不断循环和改进完善的过程。

## 2 建模与模拟技术

建模与模拟技术是通过数学和统计学等理论方法汇总并分析药物已有的研究数据、结合相关学科知识、定量预测药物治疗结果的工具。科学合理的建模与模拟技术为精准用药打下坚实的基础,对药物治疗决策和给药方案的制订具有重要意义。

基于研究技术和应用场景,常用的模型包括但不限于:群体药动学(population pharmacokinetic

ic, PopPK) 模型、药动学/药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD) 模型、群体药动学/药效学(population pharmacokinetic/pharmacodynamic) 模型、生理药动学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 模型、人工智能(artificial intelligence, AI) 等。不同的建模分析技术具有不同的特点,且发展程度和临床应用场景各不相同。

本共识将重点阐述建模与模拟在精准用药中的原理及应用,而建模与模拟的具体技术方法非本共识的重点,相关内容可参考国内外药政审评部门颁布的技术指南<sup>[10-13]</sup>、行业组织撰写的标准操作规范<sup>[14]</sup>以及国内外出版的专著<sup>[15-17]</sup>。

**2.1 群体药动学/药效学** 群体 PK/PD 是将群体分析理论与药动学、药效学理论相结合,定量研究剂量-暴露-效应的经时变化及其变异程度,以及影响 PK/PD 变异的因素<sup>[2,18]</sup>。这些影响因素(也称为协变量)可包括人口统计学(如年龄、性别、体质量、种族、基因型)、生理和病理学因素(如肝肾功能)、合并用药和生活方式(如吸烟、嗜酒)等。群体 PK/PD 模型描述了目标群体的药动学、药效学参数的典型特征及其变异性。目前,该方法是精准用药中最成熟、应用最为广泛的技术手段。该法结合最大后验贝叶斯法(maximum a posteriori-Bayesian, MAPB) 已有众多的应用案例,并在多个治疗领域获得了成功应用<sup>[2,18]</sup>。

既往根据药品说明书、治疗指南或者个人经验为患者制订初始给药方案。待多次给药后,患者的血药(或生物标志物)浓度达稳态,对药物治疗效果进行评估;若达到预期治疗效果,则维持原药物治疗方案至治疗结束;若患者疗效不佳,则监测体内药物浓度或生物标志物水平,并与参考范围进行比较,必要时根据剂量和浓度之间的比例关系或诺莫图(nomogram)等方法,对用药方案进行调整,直至获得预期的治疗效果。上述方法常须多次给药达稳态,才可进行 TDM 和治疗方案调整,难以满足尽早干预的要求,也易受到采血时间、给药方案、协变量的影响,所制订的给药方案不够“精准”<sup>[19]</sup>。

采用群体 PK/PD 建模与模拟方法,可根据特定人群 PK/PD 参数的群体典型值和协变量制订个体化的药物治疗方案,一般步骤如下<sup>[19]</sup>:(1) 依据已建立的群体 PK/PD 模型和特征参数,结合患

者个体的生理、病理等特征和目标药物暴露量或目标疗效,制订患者的初始给药方案;(2)给药后对患者的治疗效果进行评估;(3)如果达到满意的治疗效果,一般则维持原方案,无需进行剂量调整,但仍需对患者进行持续监测;(4)如果未达到预期治疗效果,则基于优化采样理论,可在首次给药后采集样本,检测药物浓度或生物标志物水平;(5)依据已建立的群体 PK/PD 模型和患者的药

物浓度、生物标志物水平或治疗效果,应用 MAPB 法计算患者个体的 PK/PD 参数,调整给药方案,以期达到目标药物暴露量、生物标志物水平或目标疗效;重复(3)~(5)直至达到预期的治疗效果。若在上述过程中,无法及时检测体内药物浓度或生物标志物水平、临床治疗与模型预测存在冲突时,则应依据临床治疗的效果进行给药方案的设计或调整。

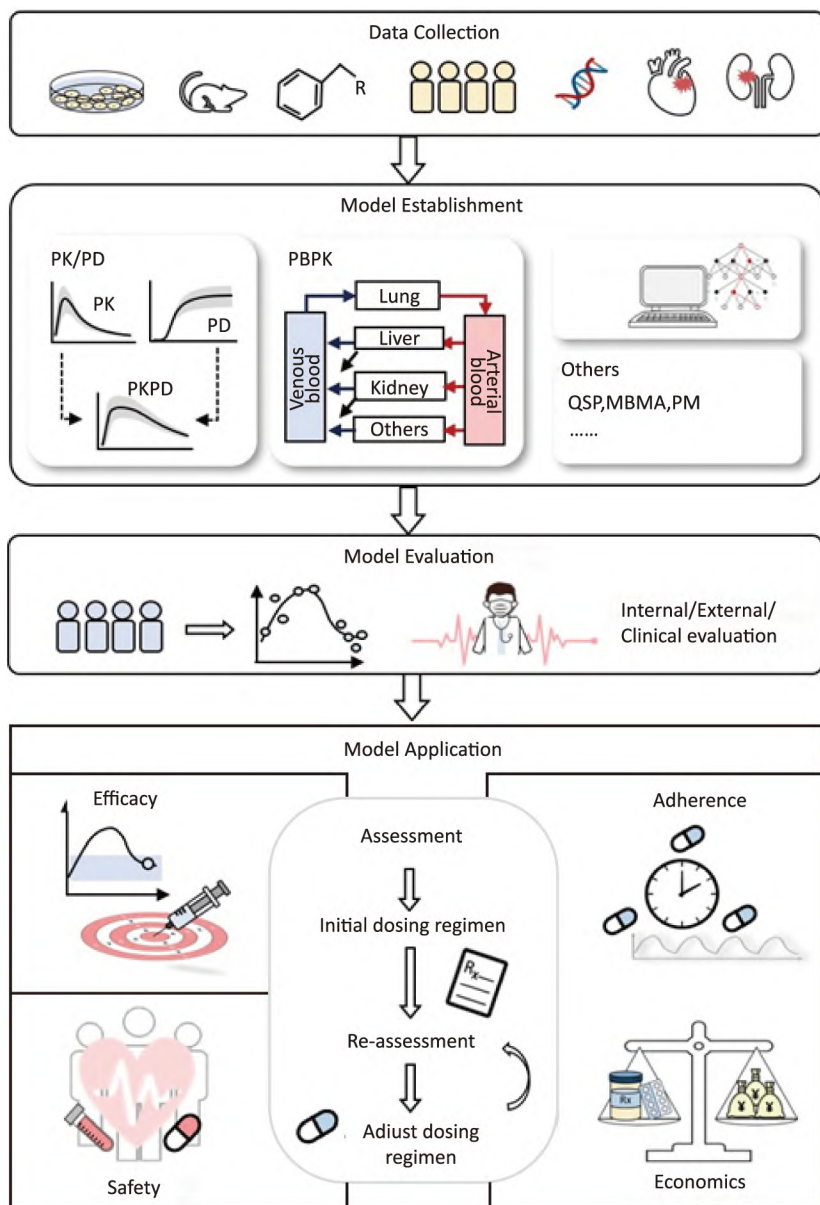


图 1 模型引导的精准用药流程图

Fig.1 Flowchart of model informed precision dosing

PK/PD: pharmacokinetic/pharmacodynamic; PBPK: physiologically based pharmacokinetic; AI: artificial intelligent; QSP: quantitative systematic pharmacology; MBMA: model based meta-analysis; PM; pharmacoeconomic modeling.

相较于基于经验的个体化给药方案设计,采用群体 PK/PD 建模与模拟方法具有以下优势:

(1) 无须等待多次给药达稳态,可在首次给药后进行采样,尽快为患者尤其是危重症患者给药方案的调整提供依据;(2) 基于群体 PK/PD 模型和 MAPB 法,综合考虑了患者的个体特征、患者间和患者自身的变异,从而对给药方案进行优化;(3) 群体 PK/PD 方法可以筛查与药物效应相关的生物标志物,深入了解生物标志物水平与目标疗效之间的关系和药物的作用机制,为药物治疗方案调整提供理论依据。

应用群体 PK/PD 建模与模拟技术,不仅可为用药有效性和安全性提供保障、帮助判断患者药物治疗的依从性<sup>[20-21]</sup>,也是指导晚服或漏服药后的补救方案的有效手段<sup>[22-24]</sup>。此外,应用群体 PK/PD 建模与模拟技术还可比较不同药物治疗方案的经济性、优化治疗路径等<sup>[25]</sup>。

**2.2 生理药动学** PBPK 模型是建立在机体的解剖、生理、生化和药物理化性质等基础上的模型<sup>[26]</sup>。利用 PBPK 模型,可研究药物在体内的处置过程,预测组织器官中母体药物与代谢产物的经时过程,定量描述机体的病理、生理参数的变化对药物处置过程的影响<sup>[27]</sup>。在一定程度上,PBPK 模型可基于体外实验数据或动物实验结果实现外推,预测药物在人体内的药动学行为<sup>[27-28]</sup>。目前,PBPK 模型广泛应用于药物相互作用评价、药物毒性和风险评估、特殊人群的药动学研究和精准用药等<sup>[29-33]</sup>。

传统的经验性 PK 模型中的房室没有具体的解剖学和生理学含义,模型参数也没有具体的生理或生化意义,难以解释药物在体内处置过程的机制。而 PBPK 模型可以把机体的每个组织器官视为是一个独立的房室或者多个房室。各个房室以体循环相连接,是一种依照“自下而上”思路建立的机制模型,能更好地描述药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程<sup>[34-36]</sup>。

采用 PBPK 建模与模拟方法预测个体化药物治疗方案的一般步骤如下<sup>[27, 37-38]</sup>:(1) 根据系统特异性参数(如健康人群的人口统计学数据、生理解剖学参数、基因多态性和酶活性参数等)和药物特异性参数(如药物的电离参数、分子量、油/水分配系数和血浆蛋白结合率等)建立 PBPK

基础模型;(2) 应用已有的 PK 数据对所建立的 PBPK 模型进行评价,考察模型预测值与实测值的相符程度,采用敏感性分析明确影响药物 PK 的因素,并对建立的 PBPK 模型进行优化;(3) 根据目标人群的生理和病理等特征信息,通过调整模型中人口统计学、靶组织器官体积、血流量、酶动力学等参数,建立目标人群的 PBPK 模型;(4) 模拟不同给药方案下目标人群体内的 PK 过程,并制订用药方案。

PBPK 建模与模拟方法具有以下优势<sup>[27]</sup>:(1) 具有基于数据的合理外推能力,根据目标人群的特征参数,可预测各类人群的 PK 行为;(2) 根据获得的体外或体内数据,可对已有模型进行灵活的更新;(3) 可与药效学模型结合,更准确地预测不同给药方案下药物在体内的 PK/PD 过程;(4) 可考察建模人群以外的生理和病理等因素对药物在体内 PK 行为的影响。近年来,PBPK 模型在预测药物相互作用、特殊人群<sup>[39-41]</sup>(如儿童、孕妇、肝肾功能不全的患者等)中的给药方案制订等领域有较为成功的应用。

但是,PBPK 建模与模拟方法也有不足之处<sup>[42]</sup>:(1) 建立 PBPK 模型常需获取较多的模型参数值,如体内靶组织或靶细胞内的药物浓度或生物标志物水平等,而囿于生物分析技术的局限性,部分参数包括生理和病理的参数难以获取,所以 PBPK 模型的应用是否成功,很大程度上取决于模型参数是否准确和全面;(2) PBPK 模型的参数多为群体或亚群体的均值,由于个体间参数的变异度通常比较高,限制了 PBPK 模型对于个体 PK 行为预测的准确性;(3) 由于个体的生理参数难以获取,PBPK 模型多应用于初始给药方案的制订。

**2.3 人工智能** AI 是研究开发用于模拟、延伸和扩展人的智能的理论方法及应用系统的一门新兴科学<sup>[43]</sup>。AI 通过开发和使用复杂的计算机算法,执行通常需要人类才能执行的任务,如视觉感知、模式识别、决策和解决问题等<sup>[43]</sup>。目前,AI 在医学影像、病理诊断、药物研发和健康管理等医疗领域获得了广泛应用<sup>[44]</sup>。随着医疗大数据时代的到来,经临床充分验证的 AI 技术可在精准用药中发挥愈来愈重要的作用。

AI 主要包括模式识别、机器学习、数据挖掘

和智能算法等<sup>[45]</sup>。机器学习( machine learning , ML) 是 AI 的一个重要分支。ML 模拟人类的学习方式, 利用已有数据或既往经验, 用先进的算法推断出计算机自己的逻辑规则, 最后做出预测和支持决策<sup>[46]</sup>。ML 使用的算法种类繁多, 在医疗领域较为经典的算法包括人工神经网络、决策树、梯度提升决策树、极端树、支持向量机等<sup>[47-51]</sup>。

虽然各种 ML 算法的原理不同, 但应用 ML 制订个性化药物治疗方案的步骤相似<sup>[52]</sup>: ( 1) 收集研究群体的人口统计学信息、实验室检验指标和遗传信息等作为特征值数据, 将药物特征相关的检测数据( 如药物浓度、疗效等) 作为目标值数据, 并将总的研究数据划分为“训练集”和“测试集”; ( 2) 基于“训练集”数据, 运用 AI 算法, 考察影响给药方案的协变量, 建立剂量预测模型; ( 3) 采用“测试集”数据, 比较和评价候选模型的预测性能, 选择预测性能最佳的模型, 并在建模数据以外的群体中进行外部验证、评价预测性能; ( 4) 基于构建的模型和患者个体特征信息, 制订给药方案。

AI 是一种经验性的“建模与模拟”方法, 可综合考虑疾病进程、药物和患者特征, 准确地预测药物疗效, 从而为患者确定最佳的个体化药物治疗方案。不同的机器学习算法都有各自的优缺点。但是, 何种算法的预测性能最佳, 目前尚无定论<sup>[53]</sup>。此外, 现有报道的算法仍缺乏严格的临床验证, 难以广泛应用<sup>[53]</sup>。

**2.4 其他** 除了上述建模与模拟技术之外, 近年来发展的新理论和新技术方法为临床精准用药提供了更多的方法和手段, 如定量系统药理学<sup>[54]</sup> ( quantitative systems pharmacology , QSP) 、基于模型的荟萃分析<sup>[55]</sup> ( model based meta-analysis , MB-

MA) 、虚拟双胞胎<sup>[37]</sup> ( virtual twin) 、药物经济学模型<sup>[56]</sup> ( pharmacoeconomic modeling , PM) 等。

此外, 多种模型技术联用, 相互取长补短, 也是解决临床实际问题的重要手段<sup>[57]</sup>。例如, 将机器学习和群体药动学相结合, 利用 ML 筛选协变量, 进而提高模型的预测准确性<sup>[58]</sup>。又如, 当目标人群的 PK/PD 信息比较少, 可利用更为机制性的建模方法( 如 PBPK , QSP 等) 进行预测和给药方案的制订; 随着实践应用的深入、相关信息的积累越来越充分时, 可以采用经验性的建模与模拟方法( 如群体 PK/PD、AI 等) 对治疗方案进一步进行修正和完善<sup>[39, 57]</sup>。

### 3 应用

目前, MIPD 应用较为广泛的药物治疗领域主要包括抗感染、器官移植术后抗免疫排斥、抗癫痫、抗精神病、抗血栓等领域, 并有一定的临床循证依据<sup>[59]</sup>。国内外的专家共识或治疗指南推荐, 针对抗菌药物万古霉素<sup>[60]</sup>和伏立康唑<sup>[61]</sup>、免疫抑制剂他克莫司<sup>[62]</sup>、A 型血友病的 VIII 治疗<sup>[63-64]</sup>等, 应采用群体 PK/PD 模型结合 MAPB 的方法进行给药方案的设计和调整( 表 1)。

MIPD 的应用可贯穿于整个药物治疗的过程中, 包括患者评估和初始给药方案的制订、用药后的患者再评估和后续给药方案调整、药物治疗的依从性判断和提高、以及依从性不佳时的补救给药方案设计等。在药物治疗的每个阶段, 以及在用药的有效性、安全性、经济性和依从性等多方面, MIPD 均发挥了巨大作用。文献中已有大量的案例报道和相关研究, 本文仅列举典型应用场景和案例供参考。

表 1 模型引导的精准用药的典型应用

Tab.1 Typical application of model informed precision dosing

分类	治疗阶段	常见问题	解决方案	案例
有效性	初始治疗	如何制订初始治疗方案?	依据已有的剂量-暴露-效应数学模型, 结合患者个体的生理、病理等特征, 和目标药物暴露量或目标疗效, 制订患者的初始给药方案。	①群体药动学/药效学 Bulik 等 <sup>[65]</sup> 应用整合了抗菌药物群体 PK/PD 模型和 Monte Carlo 模拟的 Compass 软件, 结合患者人口学、生理、病理特征、致病菌 MIC 值等, 预测不同抗菌药物在不同给药方案下可达到的 PK/PD 靶值的概率, 为患者选择初始抗感染治疗药物及给药方案。 ②生理药动学/药效学 Rashid 等 <sup>[38]</sup> 将成人赖诺普利 PBPK 模型外推至儿童, 预测不同

续表 1

分类	治疗阶段	常见问题	解决方案	案例
				<p>年龄的儿童服用赖诺普利的初始剂量。与传统的儿童剂量换算公式比较 ,PBPK 模型具有更好的预测准确性 ,可用于儿童服用赖诺普利初始剂量的制订。</p> <p>③人工智能</p> <p>Chan 等<sup>[66]</sup> 根据 833 名接受万古霉素治疗患者的血药浓度监测数据、人口统计学信息、生理、病理特征等建立了万古霉素决策树模型 ,用于不同年龄和肾功能患者的万古霉素初始治疗剂量的制订。</p> <p>①群体药动学/药效学</p> <p>张进华等<sup>[67]</sup> 应用华法林个体化给药计算工具( warfarin dosing calculator) 结合患者的国际标准化比值( INR) 监测值 ,计算个体参数 ,为瓣膜置换术后和肺动脉栓塞的高危患者调整华法林给药方案 ,减少了血栓或出血事件的发生。同时 ,作者也为长期服用华法林的患者 ,提供了围术期华法林停药和恢复治疗时机选择的精准药学服务。</p> <p>②人工智能</p> <p>Huang 等<sup>[68]</sup> 基于患者的血清肌酐、年龄、体重、最近一次万古霉素给药剂量和最近一次监测的万古霉素血药谷浓度等十项指标 ,应用机器学习梯度提升决策树算法构建了模型 ,可较为准确的为患者预测达到万古霉素目标谷浓度 10~20 mg/L 时的用药剂量。</p>
	后续治疗	如何调整后续治疗方案?	依据已建立的模型和患者的药物浓度或生物标志物水平监测 ,结合后验贝叶斯法计算患者个体参数。然后根据目标浓度 ,调整用药方案。	<p>①群体药动学/药效学</p> <p>林玮玮等<sup>[69]</sup> 利用万古霉素群体 PK 模型及后验贝叶斯法 ,对接受万古霉素治疗的神经外科术后成年脑膜炎患者调整万古霉素治疗方案 ,使谷浓度在 15~20 mg/L 目标浓度范围内 ,避免了患者因体内万古霉素浓度过高而出现急性肾损伤。</p> <p>②人工智能</p> <p>Yu 等<sup>[70]</sup> 比较了 7 种机器学习算法在 1746 例中国儿科住院患者药物不良反应事件的预测准确性 ,发现与药物不良反应相关的多个危险因素 ,如年龄、给药次数、住院时间等 ,证实 AI 模型可以准确预测药物不良反应的发生。</p>
安全性	初始和后续治疗	如何减少因药物体内暴露量过多而造成的不良反应的发生?	依据已建立的模型 ,结合患者个体的生理、病理等特征 ,采用后验贝叶斯法 ,预测不同给药方案下的患者的药物浓度或生物标志物水平 ,避免药物体内暴露量过多而造成的不良反应。	<p>①群体药动学/药效学</p> <p>Shore 等<sup>[71]</sup> 在 1509 名非转移性去势抵抗前列腺癌男性患者中进行群体 PK 分析发现: 他汀类降脂药物、β-受体阻滞剂、抗菌药等合用药不影响达洛鲁胺的 PK。证实这些合用药不会引起达洛鲁胺的药物相互作用。</p> <p>②生理药动学/药效学</p> <p>牛万洁<sup>[72]</sup> 和 Mukherjee<sup>[73]</sup> 等的 PBPK/PD 研究表明: 抗病毒药物洛匹那韦/利托那韦( LPV/r) 对于常用降压药物硝苯地平和氨氯地平的影响是不同的。LPV/r 可显著影响硝苯地平的 PK/PD ,导致严重的低血压 ,两者不能合用。若必须使用两药 ,则应间隔一周以上。LPV/r 影响氨氯地平的程度较硝苯地平轻 ,两者合用时应减少氨氯地平的剂量。</p>
	初始和后续治疗	如何减少因药物-药物相互作用导致的药物不良反应?	依据已建立的模型 ,模拟合并用药对目标药物体内 PK 过程的影响 ,评价合并用药是否影响目标药物 PK 过程 ,避免因药物-药物相互作用导致的药物不良反应发生 <sup>[6]</sup> 。	<p>①群体药动学/药效学</p> <p>Zhang 等<sup>[74]</sup> 在肾功能不全的患者中 ,采用万古霉素的个体化用药辅助决策工具 Smartdose ,应用群体药动学模型和后验</p>
经济性	初始和后续治疗	如何减少医疗费用的?	依据已建立的模型、患者生理、病理特征和后验贝叶斯法调	

续表 1

分类	治疗阶段	常见问题	解决方案	案例
	疗		整给药方案,使患者药物浓度或生物标志物水平达到目标值,避免药物不良反应发生,降低医疗费用。	贝叶斯法设计和调整万古霉素的给药方案。相较于传统方法,根据基于 MAPB 法的治疗药物监测,减少了万古霉素相关急性肾损伤的发生、住院时间以及相关的治疗费用。
依从性	初始和后续治疗	如何判断患者的用药依从性?	基于已建立的模型、患者体内药物浓度或生物标志物水平,通过后验贝叶斯法,计算不同依从场景下药物暴露的后验分布概率,判断依从性。	①群体药动学/药效学 Barrière 等 <sup>[21]</sup> 应用伊马替尼群体 PK 模型,估算不同依从性场景下药物体内暴露的先验分布概率。然后,结合患者的血药浓度,通过后验贝叶斯法,计算不同服药场景的后验分布概率,以帮助判断患者的用药依从性。
	初始和后续治疗	针对用药依从性不佳的患者,如何制订给药方案?	依据已建立的模型,利用 Monte Carlo 模拟,考察用药不依从场景下不同给药方案可达到的体内暴露量,选择获益风险比更佳的方案。	①群体药动学/药效学 Comté L 等 <sup>[75]</sup> 考察了依从性不佳的艾滋病患者使用蛋白酶抑制剂一日一次( qd) 和一日二次( bid) 给药方案的漏服概率及药物暴露量的差异,发现应用 HIV 蛋白酶抑制剂时, bid 比 qd 给药方案能更有效地维持药物的抗病毒作用。
	初始和后续治疗	针对晚服或漏服药的患者,如何制订补救方案?	依据已建立的模型,利用 Monte Carlo 模拟晚服、漏服情况下的药时曲线,比较不同补救策略下的药物暴露,选择其中最佳的补救方案。	①群体药动学/药效学: Gu 等 <sup>[22]</sup> 应用群体 PK/PD 建模与模拟技术,预测癫痫患者在不同的晚服药、漏服药场景下抗癫痫药物血药浓度的波动,并设计相应的补救用药方案,使血药浓度尽快恢复至有效治疗浓度,缩短超过治疗浓度范围的时间,减少因依从性不佳导致的治疗失败或不良反应。

#### 4 临床决策支持系统

国内、外专业期刊报道了众多可靠、具有临床价值的数学模型,但这些模型大多数停留在“模型构建”的层面,“能否用于临床实践”、“应用效果如何”却鲜有报道。MIPD 是精准医学的重要组成部分,应用建模与模拟技术,为患者制订精准的临床用药方案才是 MIPD 的终极目标之一,而这关键一步离不开 CDSS 的开发和应用<sup>[76-77]</sup>。以下对 CDSS 的现有状态和未来发展趋势进行阐述。

**4.1 现状** 目前,群体 PK/PD 是应用最多且最成熟的方法,现有的 CDSS 大多基于群体 PK/PD 的原理。相关的专业软件如 NONMEM、Phoenix NLME、Lixoft、MATLAB 等虽然有强大的建模和计

算功能,可以实现个体化药物治疗方案的预测,但使用难度大,专业性强,需长时间的学习与训练,对于大多数临床医生和临床药师而言不易普及和推广。

近年来,国内外学者和研究机构研发了多款 CDSS,主要包括计算机平台、网页平台、移动设备应用( APP) 三种形式<sup>[77]</sup>。本共识针对 29 款可公开获取的 CDSS(表 2),参考 Fuchs 等提出的各款 CDSS 评价标准<sup>[76,78]</sup>,通过绘制雷达图,展示了通用属性(如用户界面功能连接、数据管理、报告输出)和专业属性(如药物和计算模型、给药方案制定、模块化、作图和报告)评分列前五名的 CDSS<sup>[77]</sup>(图 2)。

整体而言,CDSS 计算机平台的通用属性最优,网络平台次之,移动设备应用明显落后。由

于操作平台的限制, 移动设备应用的数据管理和报告生成的功能最为薄弱。专业属性方面, 网络平台与计算机平台的评分基本持平, 移动设备应用弱于前两者, 主要在药物和模型、给药方案制订和绘图方面存在显著差距。计算机平台中, MwPharm++的通用属性和专业属性最佳。网络平台中, DoseMe的通用属性最佳, SmartDose的专业属性最佳; 移动设备应用中, Antibiotic Kinetics

的通用属性和专业属性最佳<sup>[78-79]</sup>。

除了 MwPharm++、DoseMe 等, 大多数 CDSS 采用了封闭的框架, 覆盖药物种类和模型有限, 难以大范围推广与应用。此外, 国外开发的 CDSS 中的模型和特征参数来自国外的患者人群, 可能存在种族、疾病和环境等多方面的差异, 未经充分验证不宜直接应用于中国患者。

表 2 常用基于 MIPD 的临床用药辅助决策系统

Tab.2 Supported platform and access of decision-making systems

Names	Supported platform	Access pathway
Computer program		
Antibiotic Kinetics	Windows	rxkinetics.com/abpk.html
BestDose	Windows	lapk.org/bestdose.php
JPKD	Windows/Linux/macOS	pkpd.kmu.edu.tw
Mwpharm++	Windows	mediware.cz
Precise PK	Windows	www.tdms2000.com
TDM for R	Windows/Linux/macOS	pkpd.kmu.edu.tw
Wafarin Dose Calculator	Windows/Linux/macOS	www.warfarindoserevision.com
Web platform		
ClinCalc	Web	clincalc.com
DoseMe	Web	www.doseme.com.au
Globalrph	Web	www.globalrph.com/medcalcs.htm
NextDose	Web	www.nextdose.org
SmartDose	Web	smartdose.cn
Tac dosing	Web	gth.xy3yy.com/login.do
Wafarin Dosing	Web	warfarindosing.org
PrecisePK	Web	precisepk.com/
MTXPK	Web	mtxpk.org
DosOpt	Web	dosopt.com/en/
VCM-TDM	Web	www.pharmado.net/
App		
Antibiotic Dosage Calculator	iOS	App Store
Antibiotic Kinetics	iOS/Android/WP	App Store/Android App Store/WP App Store
DoseAdjust	iOS	App Store
DoseMe	iOS/Android	App Store/Android App Store
Digoxin Calculator	iOS/Android	App Store/Android App Store
iWarfarin	iOS	App Store
mobilePK	Android	App Store
RxCalc	iOS	App Store
Vancodose	iOS	App Store
Vancomycin Calculator by ClinCalc	iOS/Android	App Store/Android App Store
PK-PD Compass	iOS	App Store

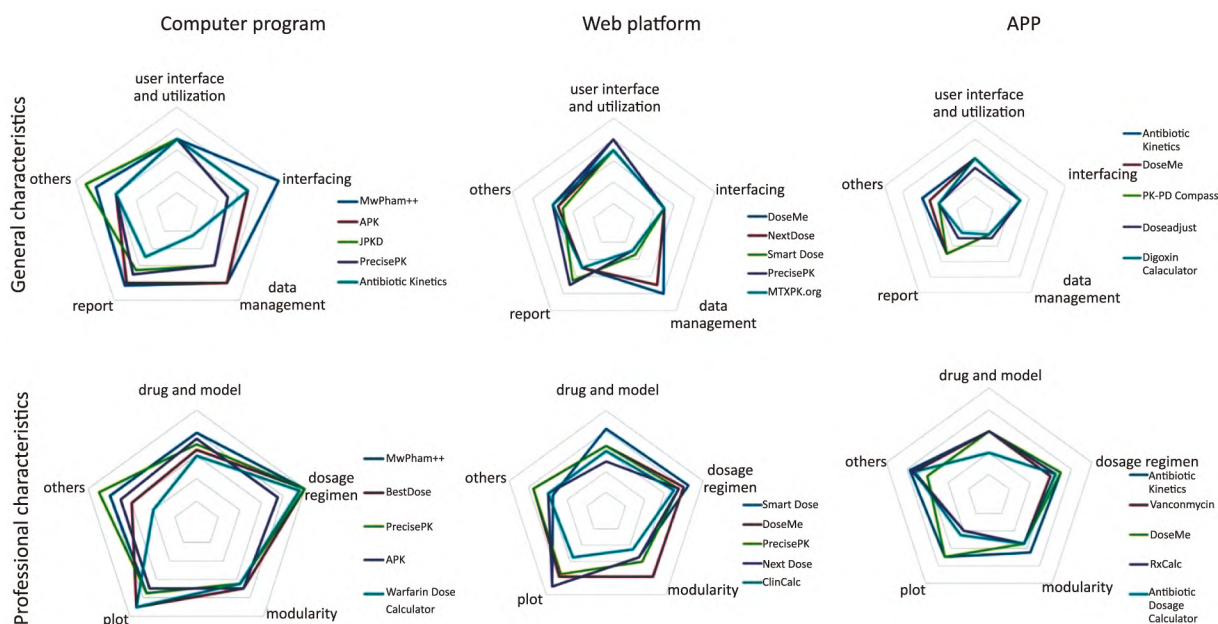


图 2 用药决策辅助软件性能比较

Fig.2 Comparison of clinical decision supporting system ( CDSS)

目前 ,MIPD 及其辅助决策系统仍未被广泛应用于日常的临床实践 ,主要原因包括<sup>[1 8]</sup>: ( 1) 前瞻性、多中心、大样本的随机对照试验的循证证据不足 ,限制了一般专业人员对 CDSS 的认知和接受程度 ,也影响了 CDSS 的卫生经济学评估; ( 2) 将 CDSS 纳入临床工作的流程较为复杂 ,实施过程中涉及随访评估、样本采集和检测、给药方案制订、信息交互等多个环节 ,也涉及了患者的隐私保护、患者知情同意、超说明书用药等多个方面 ,须医生、药师、护理、实验室检验、信息、医院管理等多学科团队的紧密合作<sup>[80]</sup> ,制订相关的标准流程和制度规范; ( 3) CDSS 科学性和可靠性的认证和监管需要 CDSS 的供应商、购买者( 如医院管理人员) 、用户( 如临床医生、临床药师、临床药理学家) 、服务对象( 患者) 以及政府监管机构之间的沟通和合作 ,制订针对性的技术指南和规范 ,构建 CDSS 开发和应用的良好环境。

**4.2 发展** 随着计算机和通讯技术的迅猛发展、智能移动终端的快速普及 ,医务工作者和患者越来越倾向于使用智能移动设备。研制开发便于携带和移动的系统 ,更利于目标患者人群的应用。将经过标准化、实现数据互认的 CDSS 集成入医院信息系统 ,可直接读取和导入患者的特征信息 ,并实时获取患者的医嘱信息和实验室检验结果 ,

更有利于给药方案的设计与调整<sup>[81]</sup>。另外 ,随着智能移动终端在线计算的发展 ,MIPD 实施的“床旁化”也将广泛普及和应用<sup>[81]</sup>。

医疗数据共享与安全问题长久以来都是医药卫生行业面临的难题 ,也是 CDSS 开发和应用的壁垒。“区块链技术+医疗”提供了可行的“知识库标准化与可持续更新”路径。区块链技术“交易溯源、去中心化、不可篡改、使用开放”的特点 ,较好解决了医疗数据加密、数据分享与记录溯源的问题<sup>[82]</sup>。基于区块链技术 ,借助智能医疗手段 ,实现对患者诊疗信息进行全面管理 ,既能提高模型 MIPD 预测的准确性 ,又有助于信息跨机构传送与共享 ,将成为未来 CDSS 发展的重要组成部分<sup>[82]</sup>。

随着样本采集和分析技术的革新 ,如床旁检测、可穿戴设备、家庭采样设备、生物传感器、纸喷雾质谱和纳米技术 ,以及先进的建模分析方法的发展和普及<sup>[83]</sup> ,将会有越来越多易于使用、计算准确可靠、涵盖多种药物的 CDSS 将会问世 ,使更多的患者受益。

### 5 结语

近年来 ,在临床药理学( 定量药理学) 和临床药学专家们的不懈努力下 ,我国已经有了一定的技术积累与人才储备。但由于定量药理学科在我

国起步较晚,仍需大力培育相关专业人才、研发先进技术、进一步大力普及和推广成果、促进多机构多专业合作等,以利于 MIPD 的发展和应用。此外,将 MIPD 落实到患者精准用药的各个环节,需要学术界、制药工业界、监管机构和医疗卫生机构等各方的共同推动。期待 MIPD 方法的应用能进一步提高患者个体的药物治疗效果和整体治疗水平,惠及国民健康。

致谢:感谢复旦大学博士研究生刘晓芹为共识绘制附图。

### 参 考 文 献

- [1] Darwich AS, Ogungbenro K, Vinks AA, et al. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past and a roadmap for the future [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101( 5): 646-656.
- [2] Darwich AS, Polasek TM, Aronson JK, et al. Model-informed precision dosing: background, requirements, validation, implementation, and forward trajectory of individualizing drug therapy [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 225-245.
- [3] Gonzalez D, Rao GG, Bailey SC, et al. Precision dosing: public health need, proposed framework, and anticipated impact [J]. *Clin Transl Sci*, 2017, 10( 6): 443-454.
- [4] Sheiner LB. Computer-aided long-term anticoagulation therapy [J]. *Comput Biomed Res*, 1969, 2( 6): 507-518.
- [5] Jelliffe RW. Administration of digoxin [J]. *Dis Chest*, 1969, 56( 1): 56-60.
- [6] Pons G, Tréluyer JM, Dimet J, et al. Potential benefit of Bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates [J]. *Ther Drug Monit*, 2002, 24( 1): 9-14.
- [7] Holford NH. Target concentration intervention: beyond Y2K [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52 Suppl 1 ( Suppl 1): 55s-59s.
- [8] Polasek TM, Rostami-Hodjegan A, Yim DS, et al. What does it take to make model-informed precision dosing common practice? Report from the 1st Asian Symposium on Precision Dosing [J]. *Aaps J*, 2019, 21( 2): 17.
- [9] U.S. Food and Drug Administration. Precision dosing: defining the need and approaches to deliver individualized drug dosing in the real-world setting [EB/OL]. ( 2019-08-12). <https://www.fda.gov/drugs/precision-dosing-defining-need-and-approaches-deliver-individualized-drug-dosing-real-world-setting>.
- [10] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Guideline on population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis [EB/OL]. ( 2019-05-15). <http://www.pmda.go.jp/files/000230073.pdf>.
- [11] Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research ( CDER). Population pharmacokinetics guidance for industry [EB/OL]. ( 2019-07). <https://www.fda.gov/media/128793/download>.
- [12] 国家药监局药审中心. 群体药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. ( 2020-12-31). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b3e8205a4749caa0264414514cdf45ac>.
- [13] European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses [EB/OL]. ( 2007-06-21). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf).
- [14] Byon W, Smith MK, Chan P, et al. Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2( 7): e51.
- [15] 焦正. 基础群体药动学和药效学分析 [M]. 北京: 科学出版社, 2019.
- [16] Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation 2nd Edition [M]. Springer Publication: 2011.
- [17] Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with non-linear mixed effects models [M]. 卢炜, 周田彦, 译. 北京: 化学工业出版社, 2020.
- [18] 马广立, 许玲, 陈锐, 等. 新药研发中群体药动学/药效学研究的一般考虑 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24( 11): 1201-1220.
- [19] Wicha SG, Mårtson AG, Nielsen EI, et al. From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109( 4): 928-941.
- [20] Zhang C, Denti P, van der Walt JS, et al. Population pharmacokinetic model for adherence evaluation using lamivudine concentration monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34( 4): 481-484.
- [21] Barrière O, Li J, Nekka F. A Bayesian approach for the estimation of patient compliance based on the last

- sampling information [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2011, 38( 3): 333-351.
- [22] Gu J Q, Guo YP, Jiao Z, et al. How to handle delayed or missed doses: A population pharmacokinetic perspective [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45( 2): 163-172.
- [23] Counterman ED, Lawley SD. What should patients do if they miss a dose of medication? A theoretical approach [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2021.
- [24] Albassam A, Hughes DA. What should patients do if they miss a dose? A systematic review of patient information leaflets and summaries of product characteristics [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77( 2): 251-260.
- [25] Hill-McManus D, Marshall S, Soto E, et al. Integration of pharmacometrics and pharmacoeconomics to quantify the value of improved forgiveness to nonadherence: A case study of novel xanthine oxidase inhibitors for gout [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106( 3): 652-660.
- [26] Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 45-73.
- [27] Sager JE, Yu J, Ragueneau-Majlessi I, et al. Physiologically based pharmacokinetic ( PBPK) modeling and simulation approaches: A systematic review of published models, applications, and model verification [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43( 11): 1823-1837.
- [28] Zhuang X, Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6( 5): 430-440.
- [29] Dallmann A, Ince I, Solodenko J, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of renally cleared drugs in pregnant women [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56( 12): 1525-1541.
- [30] Ince I, Solodenko J, Frechen S, et al. Predictive pediatric modeling and simulation using ontogeny information [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59 Suppl 1: S95-s103.
- [31] Britz H, Hanke N, Volz AK, et al. Physiologically-based pharmacokinetic models for CYP1A2 drug-drug interaction prediction: A modeling network of fluvoxamine, theophylline, caffeine, rifampicin, and midazolam [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8( 5): 296-307.
- [32] Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research ( CDER). In vitro drug interaction studies-cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions: guidance for industry [EB/OL]. ( 2020-01). <https://www.fda.gov/media/134582/download>.
- [33] 高丽丽, 陈蕊, 李禄金, 等. 奥贝胆酸在肝损害患者的剂量选择及 FDA 定量审评的考虑 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26( 7): 760-767.
- [34] Fendt R, Hofmann U, Schneider ARP, et al. Data-driven personalization of a physiologically based pharmacokinetic model for caffeine: A systematic assessment [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, 10( 7): 782-793.
- [35] Kuepfer L, Niederalt C, Wendl T, et al. Applied concepts in PBPK modeling: How to build a PBPK/PD model [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5( 10): 516-531.
- [36] Espié P, Tytgat D, Sargentini-Maier ML, et al. Physiologically based pharmacokinetics ( PBPK) [J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41( 3): 391-407.
- [37] Polasek TM, Rostami-Hodjegan A. Virtual twins: understanding the data required for model-informed precision dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107( 4): 742-745.
- [38] Rashid M, Sarfraz M, Arafat M, et al. Prediction of lisinopril pediatric dose from the reference adult dose by employing a physiologically based pharmacokinetic model [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21( 1): 56.
- [39] Song L, Cui C, Zhou Y, et al. Toward greater insights on applications of modeling and simulation in pregnancy [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21( 9): 722-741.
- [40] You X, Wu W, Xu J, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for prediction of pramipexole pharmacokinetics in Parkinson's disease patients with renal impairment [J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60( 8): 999-1010.
- [41] Zhang M, You X, Ke M, et al. Prediction of ticagrelor and its active metabolite in liver cirrhosis populations using a physiologically based pharmacokinetic model involving pharmacodynamics [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108( 8): 2781-2790.
- [42] Peters SA, Dolgos H. Requirements to establishing confidence in physiologically based pharmacokinetic ( PBPK) models and overcoming some of the challenges to meeting them [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58( 11): 1355-1371.
- [43] Howard J. Artificial intelligence: Implications for the future of work [J]. *Am J Ind Med*, 2019, 62( 11): 917-926.
- [44] Weidlich V, Weidlich GA. Artificial intelligence in

- medicine and radiation oncology [J]. *Cureus*, 2018, 10( 4): e2475.
- [45] Le EPV, Wang Y, Huang Y, et al. Artificial intelligence in breast imaging [J]. *Clin Radiol*, 2019, 74( 5): 357-366.
- [46] Bates DW, Auerbach A, Schulam P, et al. Reporting and implementing interventions involving machine learning and artificial intelligence [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172( 11 Suppl): S137-s144.
- [47] Shibahara T, Ikuta S, Muragaki Y. Machine-learning approach for modeling myelosuppression attributed to nimustine hydrochloride [J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2018, 2: 1-21.
- [48] Woillard JB, Labriffe M, Debord J, et al. Mycophenolic acid exposure prediction using machine learning [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110( 2): 370-379.
- [49] Imai S, Takekuma Y, Miyai T, et al. A new algorithm optimized for initial dose settings of vancomycin using machine learning [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43( 1): 188-193.
- [50] Mancini T, Calvo-Pardo H, Olmo J. Extremely randomized neural networks for constructing prediction intervals [J]. *Neural Netw*, 2021, 144: 113-128.
- [51] 冯朴琼, 林玮玮, 张峻, 等. 基于决策树模型的丙戊酸血药浓度解读及实践 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21( 12): 1425-1428.
- [52] Maier C, Hartung N, Kloft C, et al. Reinforcement learning and Bayesian data assimilation for model-informed precision dosing in oncology [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, 10( 3): 241-254.
- [53] Angehrn Z, Haldna L, Zandvliet AS, et al. Artificial intelligence and machine learning applied at the point of care [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 759.
- [54] Helmlinger G, Sokolov V, Peskov K, et al. Quantitative systems pharmacology: An exemplar model-building workflow with applications in cardiovascular, metabolic, and oncology drug development [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8( 6): 380-395.
- [55] 李禄金, 丁俊杰, 刘东阳, 等. 基于模型的荟萃分析一般考虑 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25( 11): 55-72.
- [56] Hill-McManus D, Marshall S, Liu J, et al. Linked pharmacometric-pharmacoeconomic modeling and simulation in clinical drug development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110( 1): 49-63.
- [57] Schmidt S, Kim S, Vozmediano V, et al. Pharmacometrics, physiologically based pharmacokinetics, quantitative systems pharmacology-what's next? -joining mechanistic and epidemiological approaches [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8( 6): 352-355.
- [58] Tang BH, Guan Z, Allegaert K, et al. Drug clearance in neonates: A combination of population pharmacokinetic modelling and machine learning approaches to improve individual prediction [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2021.
- [59] Gillaizeau F, Chan E, Trinquart L, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, ( 11): Cd002894.
- [60] He N, Su S, Ye Z, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71( Suppl 4): S363-s371.
- [61] Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46( 6): 1127-1153.
- [62] Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report [J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41( 3): 261-307.
- [63] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of Hemophilia, 3rd edition [J]. *Haemophilia*, 2020, 26 Suppl 6: 1-158.
- [64] Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association/Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China. Chinese guidelines on the treatment of hemophilia ( version 2020) [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020, 41( 4): 265-271.
- [65] Bulik CC, Bader JC, Zhang L, et al. PK-PD compass: bringing infectious diseases pharmacometrics to the patient's bedside [J]. *J Pharmacokinetics Pharmacodyn*, 2017, 44( 2): 161-177.
- [66] Chan AL, Chen JX, Wang HY. Application of data mining to predict the dosage of vancomycin as an outcome variable in a teaching hospital population [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44( 11): 533-538.
- [67] 张进华, 彭文星, 董婧, 等. 基于定量药理学的华法林个体化给药 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53( 19): 1703-1708.
- [68] Huang X, Yu Z, Wei X, et al. Prediction of vancomycin dose on high-dimensional data using machine learning techniques [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14( 6): 761-771.
- [69] Lin WW, Wu W, Jiao Z, et al. Population pharmaco-

- kinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72( 1): 29-37.
- [70] Yu Z, Ji H, Xiao J, et al. Predicting adverse drug events in Chinese pediatric inpatients with the associated risk factors: A machine learning study [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659099.
- [71] Shore N, Zurth C, Fricke R, et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of pre-specified and post Hoc analyses of the phase III ARAMIS Trial [J]. *Target Oncol*, 2019, 14( 5): 527-539.
- [72] Niu W, Li S, Jin S, et al. Investigating the interaction between nifedipine- and ritonavir-containing antiviral regimens: A physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87( 7): 2790-2806.
- [73] Mukherjee D, Zha J, Menon RM, et al. Guiding dose adjustment of amlodipine after co-administration with ritonavir containing regimens using a physiologically-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2018, 45( 3): 443-456.
- [74] Zhang Y, Wang T, Zhang D, et al. Therapeutic drug monitoring coupled with Bayesian forecasting could prevent vancomycin-associated nephrotoxicity in renal insufficiency patients: A prospective study and pharmacoeconomic analysis [J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42( 4): 600-609.
- [75] Comté L, Vrijens B, Tousset E, et al. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2007, 34( 4): 549-558.
- [76] Kantasiripitak W, Van Daele R, Gijssen M, et al. Software tools for model-informed precision dosing: How well do they satisfy the needs? [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 620.
- [77] 刘晓芹, 焦正, 高玉成, 等. 个体化给药辅助决策系统研究与应用进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54( 1): 1-8.
- [78] Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, et al. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2013, 52( 1): 9-22.
- [79] Kumar AA, Burgard M, Stacey S, et al. An evaluation of the user-friendliness of Bayesian forecasting programs in a clinical setting [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85( 10): 2436-2441.
- [80] Mould DR, Dubinsky MC. Dashboard systems: Pharmacokinetic/pharmacodynamic mediated dose optimization for monoclonal antibodies [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55 Suppl 3: S51-59.
- [81] Keizer RJ, Ter Heine R, Frymoyer A, et al. Model-informed precision dosing at the bedside: scientific challenges and opportunities [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7( 12): 785-787.
- [82] 查佳凌, 张渊. 区块链技术在医院患者诊疗信息系统设计的应用研究 [J]. *现代信息科技*, 2020, 4( 8): 186-188.
- [83] Vinks AA, Peck RW, Neely M, et al. Development and implementation of electronic health record-integrated model-informed clinical decision support tools for the precision dosing of drugs [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107( 1): 129-135.

## Model informed precision dosing: China expert consensus report

JIAO Zheng, LI Xingang, SHANG Dewei, DONG Jing, ZUO Xiaocong, CHEN Bing, LIU Jianmin, PAN Yan, ZHOU Tianyan, ZHANG Jing, LIU Dongyang, LI Lujin, FANG Yi, MA Guangli, DING Junjie, ZHAO Wei, CHEN Rui, XIANG Xiaoqiang, WANG Yuzhu, GAO Jianjun, XIE Haitang, HU Pei, ZHENG Qingshan

**ABSTRACT** Model informed precision dosing (MIPD) is a new concept to guide precision dosing for individual patient by modeling and simulation based on the available information about the individual patient, medications and the disease. Compared

to the empirical dosing, MIPD could improve the efficacy, safety, economics and adherence of the pharmacotherapy according to the individual's pathophysiology, genotyping and disease progression. This consensus report provides a brief account of the con-

cept, methodology and implementation of MIPD as well as clinical decision supporting systems for MIPD. The status and future advancing of MIPD was also discussed to facilitate the appropriate application and development of MIPD in China.

**KEYWORDS** modeling and simulation; precision dosing; pharmacokinetics and pharmacodynamics; physiologically based pharmacokinetics; artificial intelligence; clinical decision supporting system; consensus

本文由中国药理学会定量药理专业委员会组织与撰写  
撰写组成员(按姓氏拼音排序)

姓名	学历/职称	单位
陈冰	副教授	上海交通大学医学院附属瑞金医院
陈锐	副教授	北京协和医院
丁俊杰	博士	阿斯利康全球研发(中国)有限公司
董婧	副教授	海军军医大学附属公利医院
方翼	教授	北京大学人民医院
高建军	软件构架师	医利捷(上海)信息技术有限公司
胡蓓	教授	北京协和医院
焦正	教授	上海交通大学附属胸科医院
刘东阳	副研究员	北京大学第三医院
刘剑敏	主管药师	武汉市第一医院
李新刚	主任药师	首都医科大学附属北京友谊医院
李禄金	副研究员	上海中医药大学
潘雁	副主任药师	上海交通大学附属胸科医院
马广立	博士	瓴路药业
尚德为	教授	广州医科大学附属脑科医院
王玉珠	研究员	国家药品审评中心
相小强	副研究员	复旦大学药学院
谢海棠	教授	安徽省药物临床评价中心
张菁	教授	复旦大学附属华山医院
赵维	教授	山东大学
郑青山	教授	上海中医药大学
周田彦	教授	北京大学药学院
左笑丛	教授	中南大学湘雅三医院