中图分类号:R969.1　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)11－0036－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.11.009

生理药动学模型研究的文献计量学分析*

陈　松[1,2],向秋林[1,2],杨莹莹[1,2],李国兴[2],余　娴[2△]

(1. 重庆医科大学药学院,重庆　400016;　2. 重庆医科大学附属第二医院Ⅰ期临床试验中心,重庆　400060)

摘要:目的　了解生理药动学(PBPK)模型研究的现状、知识基础和学术影响力,为未来开展PBPK模型研究和应用提供参考。**方法**　采用计算机检索Web of Science数据库中1999年1月1日至2023年4月1日的PBPK模型研究文献,使用Excel 2019软件、Incites分析平台、VOSviewer 1.6.19软件进行文献计量学分析,对发文量、国家/地区、机构、作者、期刊、引文和关键词进行定性和定量分析。**结果**　共纳入2 923篇文献,其中中国学者发表244篇。发文量整体呈逐年递增趋势,发文量最多的国家为美国(48.82%),其次为英国(20.80%)和德国(10.50%),美国、英国和德国的学科规范化引文影响力(CNCI)分别为1.26,1.55,1.41;我国大陆发文量排名第5(7.90%),CNCI为0.84。国际发文量最多的机构为Roche Holding(198篇),CNCI为1.74;国内发文量最多的机构为中国药科大学(40篇),CNCI为0.93。发文量排名前10的作者均来自发文量排名前10的国家,CNCI均大于1。刊文量最多的期刊为*Drug Metabolism and Disposition*(206篇)。研究的主题集中于应用PBPK模型研究药物的吸收、分布、代谢、排泄、相互作用等内容,研究热点包括PBPK模型在特殊人群、药物相互作用、单克隆抗体药物中的应用等。**结论**　1999年至2023年,PBPK模型研究在药学领域快速发展,美国、英国等国家的机构、期刊、学者引领着国际PBPK模型研究的发展。我国PBPK模型研究紧跟国际发展趋势,但学术影响力还有待提升。

关键词:生理药动学模型;文献计量学;学术影响力;可视化分析

Bibliometric Analysis of Physiologically－Based Pharmacokinetic Model Research

CHEN Song[1,2], XIANG Qiulin[1,2], YANG Yingying[1,2], LI Guoxing[2], YU Xian[2]

(1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, China　400016;　2. Department of Phase Ⅰ Clinical Trial Center, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China　400060)

Abstract: Objective　To understand the current status, knowledge base, and academic influence of physiologically－based pharmacokinetic (PBPK) model research, and to provide a reference for future research and application of PBPK models. **Methods**　The literature related to PBPK model researches from January 1, 1999 to April 1, 2023 in the Web of Science database was searched, and Excel 2019 software, Incites analysis platform, VOSviewer 1.6.19 software were adopted to conduct bibliometric analysis to qualitatively and quantitatively analyze the number of publications, countries / regions, institutions, authors, journals, citations and keywords. **Results**　A total of 2 923 articles were included, of which 244 articles were published by Chinese scholars. The number of annual publications in this field has been increasing year by year, and the country with the largest number of publications was the United States of America (USA, 48.82%), followed by the United Kingdom (20.80%) and Germany (10.50%), the category normalized citation impacts (CNCIs) of the USA, the United Kingdom, and Germany were 1.26, 1.55, and 1.41, respectively. The number of publications in mainland China ranked the fifth (7.90%), with a CNCI of 0.84. The institution with the largest number of publications in the whole world was the Roche Holding (198 articles), with a CNCI of 1.74, while the institution with the largest number of publications in China was the China Pharmaceutical University (40 articles), with a CNCI of 0.93. The top 10 authors in terms of publication number all came from the top 10 countries in terms of publication number, with CNCIs of > 1. The journal with the largest number of publications was *Drug Metabolism and Disposition* (206 articles). The research topics focused on the application of PBPK model to study drug absorption, distribution, metabolism, elimination and drug－drug interactions, and the research hotspots included the application of PBPK model in special populations, drug－drug interactions, and monoclonal antibody drugs. **Conclusion**　PBPK model research has developed rapidly in the field of pharmacy from 1999 to 2023. Institutions, journals, and scholars from the USA, and the United Kingdom have led the development of international PBPK model research. The PBPK model research in China follows the international development trend, but the academic influence needs to be further improved.

Key words: physiologically－based pharmacokinetic; bibliometrics; academic influence; visualized analysis

生理药动学(PBPK)模型是一种整合机体的解剖生　理数据及药物相关的理化性质参数,用于模拟药物在

*基金项目:重庆医科大学附属第二医院"宽仁英才"项目[kryc－gg－2209]。

第一作者:陈松,男,硕士研究生在读,研究方向为临床药学,(电子信箱)2021120831@stu.cqmu.edu.cn。

△通信作者:余娴,女,博士研究生,教授,主任药师,研究方向为临床药学与药物早期临床研究,(电子信箱)303671@cqmu.edu.cn。

体内的吸收、分布、代谢、排泄等药代动力学(PK)过程的数学模型[1-2]。1937年,Teorell提出了5房室PBPK模型的原理,构想用数学模型描述生物系统和药物处置过程[3]。近年来,随着生理参数的完善及计算机性能的飞速发展,PBPK模型广泛用于药物的研发与临床应用。目前,已开展针对群体PK研究[4]、国内定量药理学研究[5]、国际定量药理学研究[6]的文献计量学分析,但未开展PBPK模型在国际合作、期刊发表、研究内容等方面的定性和定量分析。因此,本研究中对PBPK模型研究文献进行分析,以了解PBPK模型研究在药学中的应用现状、知识基础、热点及前沿趋势,为进一步开展PBPK模型研究提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

数据来源:检索Web of Science数据库,数据来源于Web of Science 核心集,以主题词 =(“PBPK model*” OR“physiologically based pharmacokinetic” OR “PBPK”)进行检索。检索时限为1999年1月1日至2023年4月1日,学科类别选择“Pharmacology Pharmacy”,文献类型选择“Article”“Review Article”。

数据筛选:以主题词检索得5 506篇文献,筛选后纳入2 923篇文献,以纯文本格式导出符合筛选标准的文献,包括标题、摘要、关键词、出版年份、作者、国籍、期刊名称、出版机构、参考文献等。文献检索及筛选于2023年5月19日完成。

1.2 方法

采用Excel 2019软件统计年度发文量。采用Incites分析平台统计国家、机构、作者和期刊的总发文量、总被引次数、篇均被引次数、学科规范化引文影响力(CNCI)等数据。当文献由不同国家、机构间科研人员合作完成时,会出现国家/地区发文量之和超过2 923篇的现象。当CNCI > 1时,认为该论文集的被引表现力高于全球平均水平[7]。采用VOSviewer 1.6.19软件[8]用于国家间合作的共现图谱绘制与可视化分析,论文的关键词共现分析,以及参考文献的总被引次数统计。

2 结果

2.1 发文量

2 923篇文献中,中国(包括香港、澳门、台湾地区)学者共发表244篇;发文量总体呈逐年递增趋势,2010年前呈缓慢上升趋势,2010年后呈明显上升趋势;我国学者2013年前发文量较少,2013年后逐渐增多,2018年后增速加快。详见图1。

2.2 国家/地区

发文量排名前10的国家/地区的科研表现力:基于Incites分析平台统计结果,共65个国家发表了PBPK模型的相关文献。其中,发文量最多的国家为美国(48.82%),其次为英国(20.80%);总被引次数最高的国家为美国(33 387次),篇均被引次数最高的国家为瑞典(36.13次);中国大陆的发文量位居第5(7.90%),篇均被引次数为9.69次,CNCI小于1;发文量排名前10的国家/地区除中国大陆外均为发达国家。详见表1。

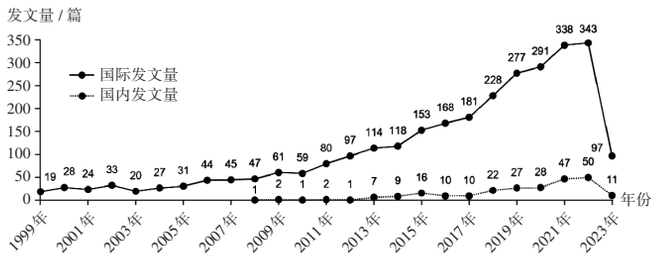


图1 1999年至2023年生理药动学模型研究的年发文量

Fig. 1 Annual number of publications on PBPK model from 1999 to 2023

表1 1999年至2023年生理药动学模式研究发文量排名前10的国家/地区(n = 2 923)

Tab. 1 Top 10 countries / regions in terms of the number of publications on PBPK model from 1999 to 2023 (n = 2 923)

国家/地区	排名	发文量(篇)	总被引次数(次)	篇均被引次数(次)	CNCI	占比(%)
美国	1	1 427	33 387	23.40	1.26	48.82
英国	2	608	17 015	27.99	1.55	20.80
德国	3	307	6 914	22.52	1.41	10.50
日本	4	234	5 058	21.62	1.00	8.01
中国大陆	5	231	2 238	9.69	0.84	7.90
瑞士	6	203	7 330	36.11	1.63	6.94
加拿大	7	164	4 377	26.69	1.23	5.61
荷兰	8	153	3 422	22.37	1.26	5.23
比利时	9	144	3 802	26.40	1.53	4.93
瑞典	10	130	4 697	36.13	1.57	4.45

国家/地区合作分析:可视化网络见图2。其中,节点大小反映各国的发文量,节点连线粗细反映合作强度强弱。美国在国家/地区的合作网络中占主导地位,与众多国家的合作关系紧密,对PBPK模型研究有重要影响力;英国与美国的合作最频繁和深入,表明两国在这一领域科研交流密切;英国、德国、瑞士、比利时等欧洲发达国家合作较密切,表明PBPK模型研究在欧洲范围内活跃。

2.3 机构

基于Incites分析平台统计结果,2 923篇文献涉及1 158个机构。发文量排名前10的机构均来自美国、英国和瑞士,其中跨国制药公司7个,学术机构2个,药品监督管理部门1个,CNCI均大于1,表明在PBPK模型研究中的突出贡献。Roche Holding为发文量最多的机构

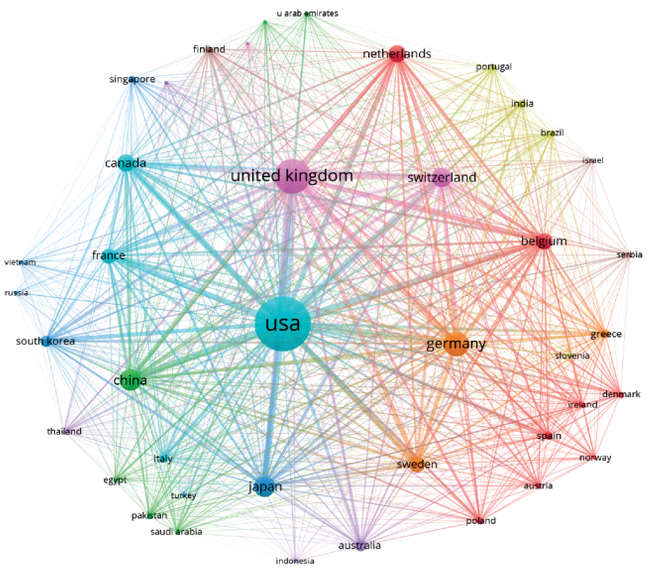


图2 1999年至2023年生理药动学模型研究的国家/地区合作可视化网络

Fig. 2 Visualization map of countries / regions collaboration with researches on PBPK model from 1999 to 2023

表2 1999年至2023年生理药动学模型研究发文量排名前10的国际机构

Tab. 2 Top 10 research institutions in terms of the number of publications on PBPK model from 1999 to 2023 in the worldwide

机构	排名	发文量(篇)	总被引次数(次)	篇均被引次数(次)	国家/地区	CNCI
Roche Holding	1	198	7 787	39.33	瑞士	1.74
Certara UK Ltd.	2	161	2 341	14.54	英国	1.58
University of Manchester	3	158	7 817	49.47	英国	2.08
Pfizer	4	158	6 053	38.31	美国	1.81
US Food & Drug Administration (FDA)	5	154	4 614	29.96	美国	1.89
AstraZeneca	6	139	4 105	29.53	英国	1.66
Simcyp	7	113	6 846	60.58	英国	2.18
State University of New York (SUNY) System	8	107	2 431	22.72	美国	1.19
Merck & Company	9	106	3 818	36.02	美国	2.18
Novartis	10	94	2 988	31.79	瑞士	1.81

(198篇),University of Manchester为总被引次数最高的机构(7 817次),Simcyp为篇均被引次数最高的机构(60.58次)。详见表2。我国发文量最多的机构为中国药科大学(40篇),篇均被引次数为12.90次;有4个机构的CNCI大于1。详见表3。

2.4 作者

共8 506名作者参与了PBPK模型研究文献的发表,其中发表研究论文最多的作者为英国的Rostami Amin(106篇),总被引次数为5 494次,篇均被引次数为51.83次;篇均被引次数最高的作者为Jamei Masoud(78.74次);发文量排名前10的作者均来自发文量排名前10的国家/地区,CNCI均大于1。详见表4。

表3 1999年至2023年生理药动学模型研究发文量排名前10的中国机构

Tab. 3 Top 10 research institutions in terms of the number of publications on PBPK model from 1999 to 2023 in China

机构	排名	发文量(篇)	总被引次数(次)	篇均被引次数(次)	CNCI
中国药科大学	1	40	516	12.90	0.93
复旦大学	2	23	182	7.91	1.04
福建医科大学	3	17	63	3.71	0.59
北京协和医学院	4	15	132	8.80	0.68
天津医科大学	5	13	133	10.23	0.74
北京大学	6	11	147	13.36	1.19
中南大学	7	10	48	4.80	0.69
上海交通大学	8	10	34	3.40	0.45
中国人民解放军军事医学科学院	9	9	248	27.56	1.37
中国科学院	10	6	151	25.17	1.90

表4 1999年至2023年生理药动学模型研究发文量排名前10的作者

Tab. 4 Top 10 authors in terms of the number of publications on PBPK model from 1999 to 2023

作者	排名	发文量(篇)	总被引次数(次)	篇均被引次数(次)	CNCI	国家/地区
Rostami Amin	1	106	5 494	51.83	2.18	英国
Parrott Neil	2	65	2 468	37.97	1.98	瑞士
Dressman Jennifer	3	60	2 070	34.50	1.75	比利时
Edginton Andrea N	4	44	1 425	32.39	1.50	加拿大
Heimbach Tycho	5	41	1 147	27.98	2.05	美国
Johnson Trevor N	6	40	1 396	34.90	1.90	英国
Jamei Masoud	7	39	3 071	78.74	2.47	英国
Poulin Patrick	8	39	2 387	61.21	1.62	加拿大
Kesisoglou Filippos	9	37	1 017	27.49	2.02	美国
Clewell Harvey	10	36	1 305	36.25	1.26	美国

2.5 期刊

2 923篇文献发表在144本期刊上,其中刊文量排名前10的期刊共发表了1 407篇文献(占48.14%)。刊载论文最多的期刊为*Drug Metabolism and Disposition*(206篇);刊文量排名前10的期刊中,*Clinical Pharmacology & Therapeutics*的影响因子(IF)最高(2022年为6.7),处于期刊引证报告(JCR)分区的Q1区。详见表5。刊文量排名前10的期刊均由发文量排名前10的国家/地区出版。

2.6 主题分析

2.6.1 高被引文献及文献共被引分析

引文分析是评价高被引文献的重要方法,总被引次数可反映文献在特定研究领域的影响力。由表6可知,数据集中被引次数最多的10篇文献的总被引次数均超过了300次。RODGERS等[9-10]发表的文献被引用次数最多,开发了描述小分子药物在不同组织中分布

表 5　1999 年至 2023 年生理药动学模型研究刊文量排名前 10 的期刊

Tab. 5　Top 10 journals in terms of the number of publications on PBPK model from 1999 to 2023

期刊名称	排名	发文量（篇）	总被引次数（次）	JCR 分区	2022 年的 IF 值
Drug Metabolism and Disposition	1	206	5 899	Q2	3.9
Journal of Pharmaceutical Sciences	2	200	6 965	Q2	3.8
AAPS Journal	3	142	3 535	Q2	4.5
Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	4	134	3 271	Q3	2.5
CPT - Pharmacometrics & Systems Pharmacology	5	134	1 262	Q2	3.5
Clinical Pharmacokinetics	6	130	5 020	Q2	4.5
Journal of Clinical Pharmacology	7	119	1 570	Q3	2.9
Clinical Pharmacology & Therapeutics	8	117	4 238	Q1	6.7
European Journal of Pharmaceutical Sciences	9	116	2 595	Q2	4.6
Pharmaceutical Research	10	109	2 102	Q2	3.7

的数学模型，为 PBPK 模型预测不同组织中的药物分布提供了重要方法。POULIN 等[11-12]发表的文献提出了一种基于药物的理化性质及组织的脂溶性等因素的方法，用于预测药物的组织 - 血浆分配系数。

在高被引文献分析基础上进一步对文献共被引情况进行聚类分析，对其中共被引次数排名前 20 的文献绘制共现图谱，详见图 3。可见，被引次数排名前 10 的文献的主题主要为药物组织分布的预测[9-12]，儿童药物体内清除预测及 PBPK 模型的建立[13-14]，PBPK 模型在药物研发与监管中的应用[1-2,15]，以及单克隆抗体药物 PBPK 模型的建立[16]。

2.6.2　关键词分析

数据集共有 5 023 个关键词，为更好地对研究主题进行可视化分析，将检索词从关键词分析中剔除，对其余出现次数排名前 50 的关键词（出现频次不低于 20 次）

表 6　1999 年至 2023 年生理药动学模型研究被引次数排名前 10 的文献信息

Tab. 6　Information of articles with the top 10 high - cited frequency of researches on PBPK model from 1999 to 2023

标题	作者（出版年份）	总被引次数（次）	年均被引次数（次）
Physiologically based pharmacokinetic modelling 2: Predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions	Rodgers T（2006）	630	35.00
Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling 1: Predicting the Tissue Distribution of Moderate - to - Strong Bases	Rodgers T（2005）	538	28.32
Physiologically - based pharmacokinetics in drug development and regulatory science	Rowland M（2011）	435	33.46
Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. Mechanism - based prediction of volume of distribution	Poulin P（2002）	409	18.59
The Simcyp population - based ADME simulator	Jamei M（2009）	385	25.67
Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children	Johnson TN（2006）	379	21.06
Applications of physiologically based pharmacokinetic（PBPK）modeling and simulation during regulatory review	Zhao P（2011）	348	26.77
A Priori Prediction of Tissue: Plasma Partition Coefficients of Drugs to Facilitate the Use of Physiologically - Based Pharmacokinetic Models in Drug Discovery	Poulin P（2002）	309	14.05
Development and evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for children	Edginton AN（2006）	308	17.11
Towards a platform PBPK model to characterize the plasma and tissue disposition of monoclonal antibodies in preclinical species and human	Shah D（2011）	307	23.62

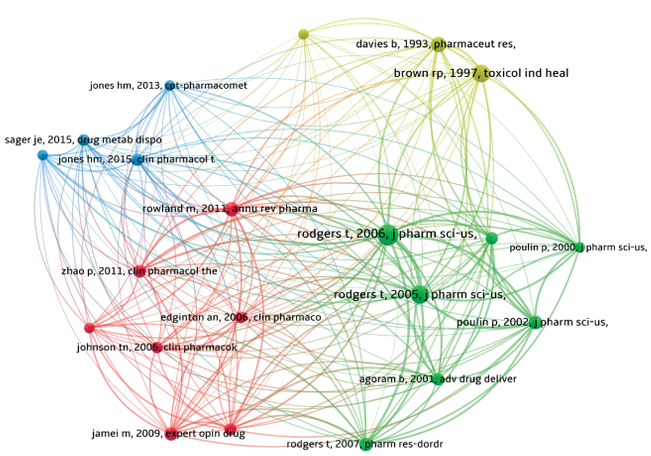


图 3　1999 年至 2023 年生理药动学模型研究的共被引文献聚类共现图谱

Fig. 3　Cluster co - occurrence map of co - citation references of researches on PBPK model from 1999 to 2023

绘制共现图谱，详见图 4。节点的大小反映关键词出现频率的高低，2 个节点间的距离反映关联强度。距离较近的关键词被归为同一类，可反映 PBPK 模型领域的主要主题。各聚类簇内部节点数量从大到小的排列顺序为：聚类 1 主题为药物的组织分布（红色），聚类 2 主题为药物的代谢（绿色），聚类 3 主题为药物的排泄（蓝色），聚类 4 主题为药物的吸收（黄色），聚类 5 主题为药物相互作用评估（紫色）。按关键词的平均年份进行颜色映射，蓝色表示较早出现的关键字，黄色表示最近出现的关键字。由图 5 可知，“大鼠”“组织 - 血浆分配系数”“人肝微粒体”“血流量”等是较早关注的话题；近年来，“婴儿”“儿童”“P - 糖蛋白”“孕妇”“单克隆抗体”等关键词出现次数较多，在一定程度反映了最近研究的热点。

3　讨论

随着 PBPK 建模工具的不断优化，对药物性质参数及人体生理解剖参数研究的不断深入，PBPK 模型的应用在学术界和制药界都得到了迅速发展，已成为药物研发的重要工具。美国食品和药物管理局（FDA）及欧洲

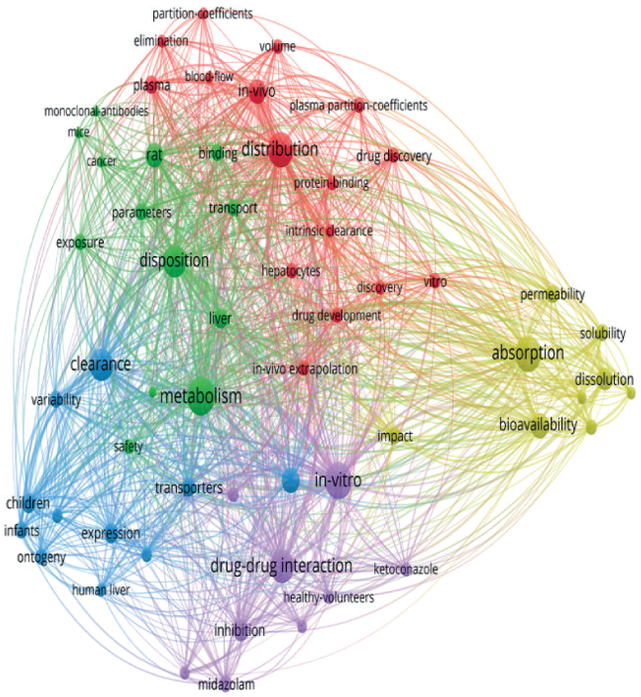


图4　1999年至2023年生理药动学模型研究的关键词(出现频次不低于20次)共现图谱

Fig. 4　Keyword co - occurrence map of researches on PBPK model from 1999 to 2023 (the frequency of keywords ≥ 20 times)

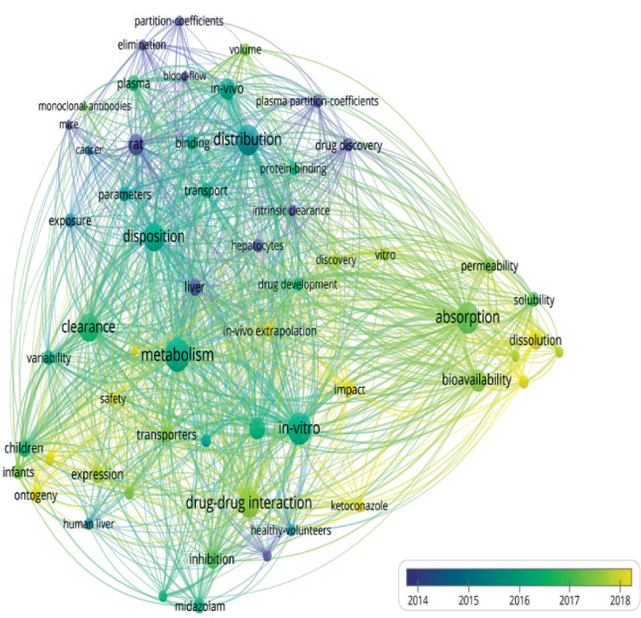


图5　1999年至2023年生理药动学模型研究的关键词(出现频次不低于20次)时间网络图

Fig. 5　Keyword time networks of researches on PBPK model from 1999 to 2023 (the frequency of keywords ≥ 20 times)

药品管理局(EMA)分别于2018年及2019年更新了关于PBPK模型的指导原则[17-18],药物相互作用研究的指导原则中也有关于PBPK模型的应用[19-20];国家药品监督管理局药品审评中心发布了关于PBPK模型的指导原则[21-22]。本研究中发现,PBPK模型研究的国际合作集中在美国,这与美国在这一学术领域的突出贡献一致,表明美国处于PBPK模型研究的前沿。来自美国、英国和瑞士的机构与作者发表了大量相关文献,且CNCI均大于1,表明其研究受到了国际学术界的广泛认可,在PBPK模型研究中同样发挥着重要作用。尽管中国发文量为发展中国家最多,但被引表现力低于全球平均水平,同其他发文量靠前的国家相比仍有差距。发文量排名前10的中国机构中有4个机构的CNCI大于1,表明随着研究质量的提升,中国的研究开始受到国际学术界的广泛认可,但仍需进一步提高国际学术影响力。尽管中国和日本也是对PBPK模型研究贡献较大的国家,但PBPK模型相关文献刊文量排名前10的期刊出版商都在美国和西欧,这凸显了在亚洲发展有影响力的国际期刊的重要性。

在高被引文献和关键词分析中,提示了研究的热点和主题。关键词共现图谱显示,PBPK模型领域的多个聚类簇涵盖药物吸收、分布、代谢、排泄、相互作用等主题。本研究中的PBPK模型研究的主题与既往发表的综述结果[1-2]一致。PBPK建模在临床开发阶段应用广泛,可用于模拟和预测药物在不同人群中的PK特征,如儿童[23-25]、老年人[26-27]和孕妇[28-29]。此外,PBPK模型还可预测内在生理因素的变化对药物PK的影响,如肝肾功能损害[30]、药物相互作用[31]、口服药物吸收和制剂对药物吸收和代谢的影响[32-33]。高被引文献涵盖药物组织分布预测、儿童PBPK模型建立、单克隆抗体药物PBPK模型建立,以及PBPK在药物研发与监管中的应用等研究方向。“婴儿”“P-糖蛋白”“孕妇”“单克隆抗体”是最近高频使用的关键词,提示目前的研究热点。PBPK模型在特殊人群(如婴儿、儿童、孕妇等)中的应用,在特定药物类别(如单克隆抗体等大分子药物)和药物相互作用方面也可能是未来研究的热点。

综上所述,本研究中使用文献计量学方法分析了1999年至2023年PBPK模型研究文献,总结了PBPK模型研究的发展状况、研究热点、国际合作情况,可为进一步开展相关研究提供参考。但本研究也存在不足,如文献仅来源于Web of Science数据库,未纳入所有相关文献,这可能对研究结果产生一定影响。

参考文献

[1] ROWLAND M, PECK C, TUCKER G. Physiologically - based pharmacokinetics in drug development and regulatory science[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2011, 51: 45 - 73.

[2] ZHAO P, ZHANG L, GRILLO JA, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(2): 259 - 267.

[3] WAGNER JG. History of pharmacokinetics [J]. Pharmacol Ther, 1981, 12(3): 537 - 562.
[4] 李新刚, 赵志刚, 霍记平, 等. 群体药物动力学研究的文献计量分析[J]. 药品评价, 2013, 10(24): 10 - 15.
[5] 邵 佳, 焦 正, 丁俊杰, 等. 中国定量药理学研究的文献计量分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(7): 687 - 692.
[6] 楚尧娟, 陈娟娟, 乔高星, 等. 定量药理学研究文献的可视化分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(16): 1714 - 1719.
[7] DEVOS P, MÉNARD J. Trends in Worldwide Research in Hypertension Over the Period 1999 - 2018: A Bibliometric Study[J]. Hypertension, 2020, 76(5): 1649 - 1655.
[8] VAN ECK NJ, WALTMAN L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping[J]. Scientometrics, 2010, 84(2): 523 - 538.
[9] RODGERS T, ROWLAND M. Physiologically based pharmacokinetic modelling 2: predicting the tissue distribution of acids, very weak bases, neutrals and zwitterions [J]. J Pharm Sci, 2006, 95(6): 1238 - 1257.
[10] RODGERS T, LEAHY D, ROWLAND M. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate - to - strong bases [J]. J Pharm Sci, 2005, 94(6): 1259 - 1276.
[11] POULIN P, THEIL FP. Prediction of pharmacokinetics prior to *in vivo* studies. 1. Mechanism - based prediction of volume of distribution[J]. J Pharm Sci, 2002, 91(1): 129 - 156.
[12] POULIN P, THEIL FP. A priori prediction of tissue: plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically - based pharmacokinetic models in drug discovery [J]. J Pharm Sci, 2000, 89(1): 16 - 35.
[13] 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.
[14] EDGINTON AN, SCHMITT W, WILLMANN S. Development and evaluation of a generic physiologically based pharmacokinetic model for children[J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(10): 1013 - 1034.
[15] JAMEI M, MARCINIAK S, FENG K, et al. The Simcyp population - based ADME simulator [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5(2): 211 - 223.
[16] SHAH DK, BETTS AM. Towards a platform PBPK model to characterize the plasma and tissue disposition of monoclonal antibodies in preclinical species and human[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2012, 39(1): 67 - 86.
[17] U. S. Food & Drug Administration. Physiologically based pharmacokinetic analyses format and content [EB / OL]. (2019 - 10 - 18)[2023 - 07 - 23]. https: // www. fda. gov / regulatory - information / search - fda - guidance - documents / physiologically - based - pharmacokinetic - analyses - format - and - content - guidance - industry.
[18] European Medicines Agency. Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic(PBPK) modelling and simulation[EB / OL]. (2016 - 12 - 30)[2023 - 07 - 23]. https: // www. ema. europa. eu / en / reporting - physiologically - based - pharmacokinetic - pbpk - modelling - simulation - scientific - guideline.
[19] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions[EB / OL]. (2013 - 01 - 01)[2023 - 07 - 23]. https: // www. ema. europa. eu / en / news / european - medicines - agency - updates - guideline - drug - interactions.
[20] U. S. Food & Drug Administration. Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme - and Transporter - Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB / OL]. (2021 - 01 - 23)[2023 - 07 - 23]. https: // www. fda. gov / regulatory - information / search - fda - guidance - documents / clinical - drug - interaction - studies - cytochrome - p450 - enzyme - and - transporter - mediated - drug - interactions.
[21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》的通告(2021 年第 4 号)[A / OL]. (2021 - 01 - 26)[2023 - 07 - 23]. https: // www. cde. org. cn / main / news / viewInfoCommon / 5a15b727e605482c1cf594c689bb994b.
[22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则》的通告(2023 年第 24 号)[A / OL]. (2023 - 03 - 28)[2023 - 07 - 23]. https: // www. cde. org. cn / main / news / viewInfoCommon / c1ccd4f7d92531ead702938347b75874.
[23] TEMPLETON IE, JONES NS, MUSIB L. Pediatric Dose Selection and Utility of PBPK in Determining Dose [J]. AAPS J, 2018, 20(2): 31.
[24] 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.
[25] CORRIOL - ROHOU S, CHEUNG SYA. Industry Perspective on Using MIDD for Pediatric Studies Requiring Integration of Ontogeny[J]. J Clin Pharmacol, 2019, 59(Suppl 1): S112 - S119.
[26] CHETTY M, JOHNSON TN, POLAK S, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling to guide drug delivery in older people[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 135: 85 - 96.
[27] STADER F, SICCARDI M, BATTEGAY M, et al. Repository Describing an Aging Population to Inform Physiologically Based Pharmacokinetic Models Considering Anatomical, Physiological, and Biological Age - Dependent Changes [J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(4): 483 - 501.
[28] PILLAI VC, SHAH M, RYTTING E, et al. Prediction of maternal and fetal pharmacokinetics of indomethacin in pregnancy[J].