药物相互作用研究技术指导原则

（征求意见稿）

2020年9月

目 录

[一、概述 1](#_Toc50395964)

[二、药物相互作用体外评估 3](#_Toc50395965)

[（一）研究的主要内容 3](#_Toc50395966)

[（二）代谢酶介导的药物相互作用 4](#_Toc50395967)

[（三）转运体介导的药物相互作用 10](#_Toc50395968)

[（四）代谢产物相互作用的评估 18](#_Toc50395969)

[三、药物相互作用临床研究 20](#_Toc50395970)

[（一）药物相互作用临床研究类型 20](#_Toc50395971)

[（二）前瞻性临床药物相互作用研究 22](#_Toc50395972)

[（三）前瞻性嵌套临床相互作用试验考虑 30](#_Toc50395973)

[（四）数学模型临床试验特殊考虑 30](#_Toc50395974)

[（五）其他临床研究设计考虑问题 31](#_Toc50395975)

[（六）DDI临床研究结果的报告和解释 34](#_Toc50395976)

[四、说明书起草建议 41](#_Toc50395977)

[附录1. 代谢酶和转运体介导的DDI研究策略图 42](#_Toc50395978)

[附录2. 基于模型预测药物间的相互作用 44](#_Toc50395980)

[附录3. 体外评估代谢酶介导的药物相互作用 51](#_Toc50395981)

[附录4. 体外评估转运体介导的药物相互作用 58](#_Toc50395982)

[附录5. 用于评估药物相互作用的药物清单 62](#_Toc50395983)

[参考文献 68](#_Toc50395985)

药物相互作用研究技术指导原则

一、概述

在临床应用中患者经常会同时使用多种药物，这些药物可能会产生药物-药物相互作用（Drug-drug interaction，DDI），最终导致严重不良反应或减弱治疗效果，因此，有必要对DDI发生的可能及其影响程度和严重性进行科学评估，并依据评估结果对给药方案作出调整建议，并在说明书中对临床用药给出建议。药物相互作用按照发生机制可分为理化性质、代谢酶、转运体、靶点或疾病介导的相互作用，按照作用影响指标可分为药代动力学相互作用和药效动力学相互作用，而药效动力学相互作用又分为加和、拮抗和协同作用。

在药物开发过程中，对药物相互作用的评价需要逐步积累基础研究数据，并根据情况进行综合评价。DDI整体研究应兼具计划性和系统性，一般包括体外试验和临床试验两部分。

最初开展体外试验是为了全面了解在研药物（Investigational drug）药代动力学（Pharmacokinetics，PK）特征，以初步估计药代动力学相互作用的可能机制以及可能的严重程度，并支持DDI临床研究时机的确定。通过体外人源试验可以获得在研药物消除相关DDI的信息。也可借助有预测力（涉及的关键通路经过体内数据验证）的数学模型对潜在的DDI进行预测，以支持DDI临床研究设计以及整体研究策略的制定。

DDI临床研究是为了确认人体中是否会发生DDI及其严重程度。如果在临床试验中观察到显著的药物相互作用，则应考虑进行进一步考察其与其他药物的DDI（如与强抑制剂发生DDI，则应进一步考察与中等或弱抑制剂的DDI），也可借助已充分验证的数学模型进行考察。如果在研药物的开发旨在与其他药物合用（如复方制剂、联合用药等），原则上应开展拟合用药物的DDI研究。

应在患者同时使用在研药物和可能与之发生相互作用的合并药物之前对潜在的DDI进行评价，并依据DDI评价结果科学制定患者临床试验的合并用药策略、入排标准或相应的剂量调整策略，以充分预防患者因合并用药而产生不必要的安全性风险。DDI研究不充分，可能会妨碍对在研药物获益及风险的确定，并可能会导致上市药品说明书中应用范围受限制和/或将上市许可推迟到获得充足的DDI信息之后。附录1中的图7和图8总结了代谢酶和转运体介导的DDI研究策略树。

本指导原则主要针对药代动力学DDI研究提供一般研究方法、常见评价指标和研究结果解读的通用指导。也可参考本指南的研究原则相应评价潜在的药效动力学DDI。药物相互作用的评价方法会因在研药物的特性而异。因此，在进行DDI研究时，有必要根据本指南中描述的原则，按照在研药物的性质来选择适当的研究方法。必要时，也可以采用本指南中描述的方法以外的研究方法和手段进行DDI评估，保障临床开发和用药安全。

DDI的主要研究内容包括但不限于：在研药物是否可改变其它药物的药代动力学特征；其它药物是否可改变在研药物的药代动力学特征；评估在研药物药代动力学参数的变化程度；评估在研药物DDI的临床意义；临床严重DDI的防控策略。

本指导原则主要适用于化学药品，生物制品和中药民族药可参照执行。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，供研发企业参考，不具有强制性的法律约束力，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、药物相互作用体外评估

（一）研究的主要内容

DDI评估通常从体外试验开始，确定可能影响药物处置的因素以阐明潜在的DDI机制，并获得用于进一步研究的动力学参数，其主要内容包括：（1）确定药物的主要消除途径；（2）评估相关代谢酶和转运体对原药处置的贡献；（3）考察药物对代谢酶和转运体的影响。

体外试验结果提供作用机制信息，结合临床PK，有助于决策是否有必要开展及如何进行临床DDI研究设计。可基于体外试验结果和临床PK数据采用数学模型法预测潜在的临床DDI。DDI的预测模型包括基础模型、静态机制模型和动态机制模型（如PBPK模型 Physiologically-based pharmacokinetic modeling）。申请人可根据附录2选择并试用这些模型，决定何时以及如何进行临床DDI研究。

（二）代谢酶介导的药物相互作用

药物代谢主要发生在肝脏和肠道。其中肝脏代谢主要由位于肝细胞粗面内质网的细胞色素P450（Cytochrome P450，CYP）酶系催化，也可通过非CYP酶催化，如胞浆酶或II相代谢酶。申请人应在首次人体试验之前开展体外代谢研究，鉴定主要代谢产物，为临床前安全性数据外推到人体提供必要的信息，并为临床研究设计提供参考。

1.评估在研药物是否为代谢酶的底物

（1）研究内容

应采用体外代谢表型试验考察主要的CYP同工酶CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A是否可以代谢在研药物。但在研药物可能在体内发生重要的非主要CYP酶介导的代谢，此时其可能是其他酶的底物，应确定其他酶对其代谢的贡献。 主要包括但不限于以下代谢酶：

其他CYP同工酶：CYP2A6，CYP2J2，CYP4F2和CYP2E1；

其他I相代谢酶：单胺氧化酶（Monoamine oxidase，MAO），黄素单加氧酶（Flavin monooxygenase，FMO），黄嘌呤氧化酶（Xanthine oxidase，XO），醇/醛脱氢酶和醛氧化酶（Aldehyde oxidase, AO）；

II相代谢酶：包括UDP葡萄糖醛酸转移酶（Uridine diphosphate （UDP）-glucuronosyl transferase，UGT）和硫酸转移酶（Sulfotransferases）。

（2）数据分析

若基于体外代谢表型研究和人体PK数据，特定代谢酶对药物的消除≥25％，则可认为该酶对在研药物的清除在DDI研究中是重要的。在这种情况下，申请人应使用强指针抑制剂和/或酶诱导剂进行DDI临床研究。

评估在研药物是否是代谢酶底物的体外试验的具体要求详见附录3。

2.评估在研药物是否为代谢酶的抑制剂

（1）研究内容

应评估在研药物是否会对常见的CYP酶 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A的活性产生可逆性抑制或/和时间依赖性抑制（Time-dependent inhibition，TDI）。

（2）数据分析

对于可逆性抑制的基础模型，应计算预测存在和不存在抑制剂时指针底物AUC的预测比值R1。对于CYP3A，R1，gut应按图1所示进行计算。

对于时间依赖性抑制（TDI）的基础模型，应计算在研药物存在和不存在抑制剂时的AUC预测比率R2，如图2所示。

**图1 可逆性抑制基础模型中R值的计算公式**

Imax,u：抑制剂的稳态下最大未结合血浆浓度；\*

Igut：抑制剂的肠腔内浓度，可以按照下列公式计算；

Igut=给药剂量/250 mL；

Ki,u：体外测定的未结合抑制常数。

注意：I和Ki需要以相同的单位表示（例如以摩尔浓度为单位）。

\*考虑到蛋白结合测定的不确定性，如果试验测定结果<1%，则血浆中未结合的部分应设定为1%（血浆中未结合的部分（fu, p）=0.01）。

**图2 TDI基础模型中R值的计算公式**

kobs：受影响酶的表观一级失活速率常数；

kdeg：受影响酶的表观一级降解速率常数；

KI,u：导致半数最大失活的未结合抑制剂浓度；

kinact：最大的灭活速率常数；

Imax,u：抑制剂的稳态下最大未结合血浆浓度；

注意：I和Ki需要以相同的单位表示（例如以摩尔浓度为单位）。

\*考虑到蛋白结合测定的不确定性，如果试验测定结果<1%，则血浆中未结合的部分应设定为1%（血浆中未结合的部分（fu, p）= 0.01）。

如果R1≥1.02，R2≥1.25或R1,gut≥11，则应通过采用机制模型或敏感指针底物的临床药物相互作用研究来进一步确认潜在的药物相互作用。如果根据静态或动态机制模型（例如PBPK模型）预测存在和不存在在研药物时敏感指针底物的AUC比值（AUCR）≥1.25，则应使用敏感指针底物开展临床药物相互作用研究。

当静态机制模型或PBPK模型用于预测由于代谢酶活性被抑制引起的药物相互作用时，模型应仅包括抑制机制（即该模型预测不应该同时包括诱导和抑制两种机制）来确定所评估的在研药物抑制代谢酶的能力。

评估在研药物是否是代谢酶抑制剂的体外试验的具体要求详见附录3。

3.评估在研药物是否为代谢酶的诱导剂

（1）研究内容

应评估在研药物是否会诱导主要的CYP同工酶CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4。因对CYP3A4/5和CYP2C的诱导作用都需要激活孕烷X受体（Pregnane X receptor，PXR），故研究初期，可只评估CYP1A2，CYP2B6和CYP3A4/5。若未见对CYP3A4/5酶的诱导，则可不必再评价对CYP2C酶的诱导作用。但若在研药物可以诱导CYP3A4/5，则应评估其诱导CYP2C的可能性。

（2）数据分析

评估在研药物诱导代谢酶潜力的方法主要有以下三种：

倍数变化方法（Fold-change method）：采用由已知的阳性和阴性对照药物确定的阈值来校准体外系统，考察CYP酶诱导试验后mRNA水平的倍数变化。如：与对照相比，如果在研药物可以导致mRNA增加一倍以上并且呈现浓度依赖性，则认为诱导是阳性结果；如果mRNA增加不到一倍，但是其增加比例≥阳性对照药物的20％时，不能排除阳性可能，需进一步试验确认。

相关性方法（Correlation method）：采用已知阳性（如已知相同同工酶的诱导剂）和阴性对照所定义的预测阳性标准的相关性方法，如图3所示。

**图3 评估在研药物诱导代谢酶潜力的 相关计算方法**

相关性方法1：使用(Emax×Imax,u)/(EC50+Imax,u)计算相对诱导得分（RIS）

相关性方法2：计算Imax,u/EC50值

根据对于一组已知的相同酶的诱导物RIS评分或Imax,u /EC50的校准曲线，确定在研药物在人体内的诱导程度（例如，在存在和不存在诱导剂的情况下指针底物的AUC比值）。

Emax：体外测定的最大诱导效应；

EC50：引起体外半数最大诱导效应的浓度；

Imax,u：诱导剂的最大未结合血浆浓度。\*

\*考虑到蛋白结合测定的不确定性，如果试验测定结果<1%，则血浆中未结合的部分应设定为1%（血浆中未结合的部分（fu, p）= 0.01）。

基础动力学模型：应如图4所示计算R3值并和预先设定的临界值作比较。

**图4 诱导基础模型中R值的计算公式**

R3=1/[1 +(d×Emax×10×Imax,u)/(EC50+(10×Imax,u))]

R3：预测的指针底物在有和无诱导剂时其受影响代谢途径固有清除率的比值；

d：比例因子，通常默认为1，除非先前使用此体系时的研究数据可以帮助校正；

Emax：体外测定的最大诱导效应；

Imax,u：诱导剂稳态下的最大未结合血浆浓度；\*

EC50：引起体外半数最大效应的浓度。

\*考虑到蛋白结合测定的不确定性，如果试验测定结果<1%，则血浆中未结合的部分应设定为1%（血浆中未结合的部分（fu, p）= 0.01）。

在这些方法中，如果任一方法的研究结果提示在研药物具有诱导代谢酶的潜力（可以采用由不同实验室针对方法1和2开发的特定临界值或者当R3≤0.8时）, 则应使用机制模型或敏感的指针底物进行临床药物相互作用研究，以进一步研究在研药物对代谢酶的诱导能力。在有和无在研药物的情况下，如果根据静态或动态机制模型（例如PBPK模型）得到敏感指针底物的预测AUCR≤0.8，则应使用敏感指针底物进行临床DDI研究以进一步考察可能发生的药物相互作用。

（3）其他注意事项

使用机制模型预测的AUCR临界值>0.8（诱导）和<1.25（抑制）是建议的阈值以提示在研药物对代谢酶是否有影响。当评估在研药物是否是多种CYP酶的抑制剂时，可根据R1、R2的排序或预测的AUCR值，优先使用在相同研究中获得的体外抑制参数，对各途径的敏感指示底物的CYP酶的体内DDI研究进行优先排序，即：可首先使用具有最大R或AUCR值的CYP的敏感指示底物进行体内研究。如果该体内研究的结果显未见相互作用，则无需再进行具有较低效力（如较小的R或AUCR）的体内其他CYP酶的评估。但若该体内研究的结果显示药物与敏感指示CYP酶底物之间存在相互作用，则应对其他CYP酶作进一步的体内研究，且应先从具有次最大R或AUCR值的CYP开始。或可使用PBPK模型来进行额外的研究。应验证并更新所有PBPK模型，以证明该模型能够充分描述第一次使用敏感指示底物的体内研究结果。

评估在研药物是否诱导代谢酶的体外试验的具体要求详见附录3。

（三）转运体介导的药物相互作用

转运体通过影响药物的吸收、分布和消除，对不同器官和组织中药物的药动学和药效学产生临床相关的影响。与肝脏和小肠中大量表达的药物代谢酶不同，转运体在人体全身的组织中均有表达，并影响内源性和外源性物质进入人体的各个部位。转运体与代谢酶协同作用可以影响药物的分布和药理作用，同时药物也可以影响转运体的表达或活性，从而导致内源性（如肌酸酐、葡萄糖）或外源性物质的选择性分布。

以下为临床应用中一些与药物相互作用有关的转运体：

P-糖蛋白（P-glycoprotein（P-gp）或多药耐药蛋白1（Multi-drug resistance 1 protein，MDR1）；

乳腺癌耐药蛋白（Breast cancer resistance protein，BCRP）；

有机阴离子转运多肽（Organic anion transporting polypeptide，OATP）1B1/1B3；

有机阴离子转运体（Organic anion transporter，OAT）1/3；

多药及毒性化合物外排转运体（Multidrug and toxin extrusion，MATEs）；

有机阳离子转运体（Organic cation transporter，OCT）2。

如果临床DDI研究只检测全身药物暴露量，则由转运体介导的药物相互作用的后果可能并不明显。但了解药物是否是这些关键转运体的底物或者相互作用药物（如抑制剂或诱导剂）可以解释一些临床结果（如当药物是转运体的底物时，药物的组织分布改变可能会导致毒性增加或疗效变化）。

本节重点介绍已有临床证据表明参与药物相互作用的转运体。当在研药物为下列转运体的底物和/或抑制剂时，应评价其与转运体间的相互作用。每个转运体体外评估的时机可能因在研药物的适应症来确定（如：目标人群可能使用他汀类药物，则在临床研究前，应评估在研药物与OATP1B1/1B3之间是否存在潜在的相互作用；若体外试验发现转运体与在研药物发生相互作用的可能性很小，则可将服用他汀类药物的受试者纳入临床研究中，以更好地代表目标患者群体）。

1.评估在研药物是否为转运体的底物

（1）是否为P-gp和BCRP的底物

（i）研究内容

应通过体外研究评估在研药物是否为P-gp和BCRP的底物。P-gp和BCRP不影响高渗透性和高溶解度药物的口服生物利用度，该类药物无需考察是否为P-gp和BCRP的底物，除非这些药物分布到某些组织中会存在安全性问题（比如肝脏和大脑）。

（ii）数据分析

以下结果提示在研药物是P-gp的底物：

● 药物在表达P-gp的细胞（如，Caco-2细胞或其他过表达P-gp的细胞）中的净外排率（Net efflux rate，net ER）≥2。

● 外排至少会被一种已知的P-gp抑制剂在高于其Ki或者IC50至少10倍的浓度下抑制（比如，与无抑制剂的对照组相比，加入抑制剂可使ER值下降50％以上）。

如果采用表达多种外排转运体的Caco-2细胞，则应使用多种P-gp抑制剂来确定外排的专属性。

如果体外研究表明药物是P-gp的底物，则应该根据药物的安全范围、治疗指数以及临床上可能合用的P-gp抑制剂等因素来考虑是否开展体内研究。申请人也可以根据上述研究方法和策略考察药物是否为BCRP的底物和考虑是否进行体内研究。

申请人也可以根据上述方法，使用已知的BCRP抑制剂，确定该药物是否为BCRP的底物。如果体外研究表明药物是BCRP的底物，则应根据药物的安全范围、治疗指数以及可能的合用药物（为特定患者群体中已知的BCRP抑制剂）来考虑是否进行体内研究。

（2）是否为肝脏转运体OATP1B1和OATP1B3的底物

（i）研究内容

如果体外研究或人/动物的吸收、分布、代谢和/或排泄数据表明在研药物存在明显的肝摄取或者消除（如通过肝脏代谢或胆汁分泌的药物清除率≥总药物清除率的25%），或者药物的肝摄取具有重要临床意义（发生生物转化或产生药理作用），应进行体外研究以确定该药物是否为肝脏摄取转运体OATP1B1和OATP1B3的底物。

（ii）数据分析

以下情况提示在研药物可能是OATP1B1或OATP1B3的底物：

● 对OATP1B1或者OATP1B3转染细胞，其药物的摄取至少是空白载体转染细胞的2倍；

● 已知的抑制剂（如利福平）能够在高于其Ki或者IC50至少10 倍的浓度下，使药物的摄取降至50%以下；也可以基于既往经验来阐明采用其他临界值的合理性。

（3）是否为OAT、OCT、MATEs的底物

（i）研究内容

如果体内代谢的相关数据表明在研药物存在明显的肾主动分泌清除（例如，原形药物的肾主动分泌清除率≥总药物清除率的25%），则应进行体外评估，以确定该药物是否是转运体OAT1/3、OCT2、MATE1和MATE2-K的底物。有关主动分泌的计算公式，见图5。

**图5主动分泌的计算公式\***

肾主动分泌=CLr－（fu,p×GFR）

CLr：肾脏清除率；fu,p：血浆中药物游离分数；GFR：肾小球滤过率。

\*此公式的假设是无重吸收。若受试者未测定GFR，则GFR默认为125 mL/min。

（ii）数据分析

以下情况提示在研药物可能是以上肾转运体的体外底物：

● 试验药在表达转运体的细胞中药物的摄取是对照细胞（或含有空白载体的细胞）的药物摄取的2倍及以上；

● 已知抑制剂（如利福平）能够在高于其Ki或者IC50至少10 倍的浓度下，使药物的摄取降低至50%以下；也可以基于既往经验来阐明采用其他临界值的合理性。

如果体外研究提示在研药物是一个或者多个肾脏转运体的底物，则应根据在研药物的安全范围、治疗指数以及临床上可能合用的肾转运体抑制剂等因素考虑是否需要开展体内研究。（详见第三章）。若试验结果提示在研药物为OCT2转运体的底物，由于目前由抑制该转运体所引起的临床药DDI并无相关报道，则不需要进行临床DDI研究，但需要在药物信息中说明在研药物为该转运体底物。

评估在研药物是否是转运体底物的体外试验的具体要求详见附录4。

2.评估在研药物是否为转运体的抑制剂

（1）研究内容

体外试验考察在研药物是否是P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATEs（MATE1和MATE2-K）、OAT1和OAT3的抑制剂。

（2）数据分析

**P-gp 和BCRP**：应采用Caco-2或过表达P-gp或BCRP的细胞考察在研药物是否会抑制已知P-gp或BCRP底物的外排率或者净外排，也可用膜囊泡考察对摄取转运体的抑制，并确定其对转运体抑制的强弱（即IC50或Ki）。当口服给药且Igut/IC50（或Ki）≥10（Igut=抑制剂剂量/250 mL）时，试验药可能在体内抑制P-gp或BCRP。如果药物的代谢产物是转运体抑制剂或者在研药物是胃肠道外给药的，那么当I1/IC50（或Ki）≥0.1（I1是代谢产物或者抑制剂原药的Cmax）时，可能在体内抑制P-gp或BCRP。要强调的是，这些临界值是基于有限的数据设定的。如果可以用已知的抑制剂和非抑制剂对体外系统进行内部校正，经过合理论证后也可以建议不同的临界值。

如果体外研究表明在研药物是P-gp或者BCRP的抑制剂，则应基于临床上可能合用的已知P-gp或BCRP底物考虑是否进行体内试验（详见第三章）。

**OATP1B1和OATP1B3** ：在过表达相应转运体的细胞中，应考察在研药物对已知的OATP1B1或OATP1B3底物对底物摄取的抑制效能（即IC50或Ki）。由于一些已知的OATP1B1/3抑制剂的抑制作用具有时间依赖性，因此应进行一定时间（如30 min）的预孵育后再测定IC50值。如果R值（如图6）≥1.1，则在研药可能在体内抑制OATP1B1/3。

图6中的临界值是基于有限的文献数据设定的。如果申请人用已知的抑制剂和非抑制剂对体外系统进行内部校正，经过合理的论证后也可以建议不同的临界值。

**图6 确定在研药物对OATP1B1/3\*的抑制潜力的R值计算公式**

fu,p：血浆中游离分数；

IC50：半数最大抑制浓度（游离药物）；

Iin,max：进入肝门处估算的血浆中抑制剂的最大浓度，其计算公式为：

Fa：被吸收的部分；

Fg：被吸收至小肠上皮细胞的药物中未经肠代谢的药物的分数；

ka：吸收速率常数；

Qh：肝脏血流量；

RB：全血-血浆浓度比值。

\*如果未测定Fa、Fg、ka值，可以用Fa=1、Fg =1和ka = 0.1/min做近似估算。

考虑到蛋白结合率测量的不确定性，当测得的蛋白结合率小于1%时，游离部分（fu,p）应当视为1%。

如果体外研究结果提示在研药物是一种OATP1B1或OATP1B3抑制剂，则应根据临床可能合用的已知OATP1B1或OATP1B3底物，决定是否进行体内试验（详见第三章）。

**OAT、OCT、MATEs：**在过表达OAT、OCT、MATEs的细胞中使用该转运体已知底物考察在研药物对底物摄取的抑制效能（如IC50或Ki）。如果OAT1/OAT3/OCT2/MATEs的Imax,u/IC50≥0.1，则认为在研药物可以在体内抑制这些转运体。这些临界值也是基于有限的数据设定的。如果申请人用已知的抑制剂和非抑制剂对体外系统进行内部校正，经过合理的论证后也可以建议不同的临界值。肌酐也是OCT2、MATEs和OAT2的底物。在临床研究中，在研药物抑制这些转运体后可能会导致血清肌酐水平升高，若要探索其升高机制，则需进一步研究（如临床研究机制）。

如果体外试验提示在研药物是肾转运体的抑制剂，则应根据临床可能合用的已知肾转运体底物，考虑是否进行体内试验（详见第三章）。

评估在研药物是否是转运体抑制剂的体外试验的具体要求详见附录4。

3.评估在研药物是否为转运体的诱导剂

某些转运体（如P-gp）通过类似于CYP酶的机制来发挥诱导作用（例如，激活PXR或CAR等核受体）。因为这些相似性，CYP3A诱导作用的研究结果可以为P-gp诱导作用的研究提供一定的参考。但目前尚无完善的体外方法用于评估P-gp和其他转运体的诱导作用，因此不推荐对其进行体外评估。

（四）代谢产物相互作用的评估

具有高血浆暴露量或药理活性显著的代谢物可能需要评估其发生代谢酶或者转运体介导的DDI的可能性。体外试验通常使用合成或纯化的代谢物标准品或放射性标记药物。同时，也可接受其他能被证明可充分评价代谢物潜在DDI的方法。

1.代谢产物是否为代谢酶或转运体的底物

如果在研药物的代谢产物同时满足以下标准， 则需要评估代谢产物是否为代谢酶或者转运体的底物。

①具有活性，即通过体外药理学研究或者毒理学评估显示代谢产物可影响药物有效性或者安全性

②基于体外受体效价和体内暴露量评估，代谢产物贡献了≥50%的药物总体活性

2.代谢产物是否为代谢酶或者转运体的抑制剂

如果体外研究显示原形药物抑制主要的CYP酶和转运体且得到体内DDI研究的佐证，则无需对酶或转运体抑制剂的代谢物进行体外评估，因为代谢物的体内抑制能力将在体内与原形药物一起进行评估，除非体内DDI研究不能充分表征代谢物的临床相关暴露量。（如在研究持续时间内代谢物量积累不足）。但即使体外评估表明单独的原形药物不会抑制主要CYP酶或转运体，其仍有可能会通过体内代谢物引发DDI。此时，应结合下列因素，评估代谢物对CYP酶的体外抑制能力：1）代谢物相对于原形药物的全身性暴露量；2）任何结构预警，如定量结构-活性关系（QSAR）显示具有潜在的时间依赖性抑制。

如果在研药物的代谢产物满足以下任一标准， 则需要评估代谢产物是否为代谢酶或者转运体的抑制剂[2]：

①代谢产物极性比原药小，且代谢产物的AUC（Area Under Curve）≥原形药物AUC的25%；

②代谢产物极性比原药大，且代谢产物的AUC≥原形药物的AUC；

③代谢产物具有某些可能会产生时间依赖性抑制（TDI）的预警结构，且该代谢物的AUC≥原形药物AUC的25%，同时≥总药物AUC的10%。其中预警结构可通过诸如定量结构-活性关系（Quantitative structure-activity relationships，QSAR）来获得， 而总药物AUC可通过在人体物质平衡研究中，单次给予受试者放射性物质标记的药物后计算放射性的血药浓度曲线获得。如果缺乏放射性数据但代谢物AUC≥原形药物的25%，则应评估该代谢产物是否为代谢酶或者转运体抑制剂。

3.评估方法

应使用与原形药相同的评估方法对代谢产物是否为代谢酶或者转运体底物或抑制剂进行评估，并对结果进行分析和解释。

三、药物相互作用临床研究

（一）药物相互作用临床研究类型

根据临床研究设计，分为前瞻性DDI临床试验和回顾性DDI临床试验。依据研究方法可分为基于指针药物（Index drug）的DDI研究、基于临床常见合并用药品种的DDI研究和基于模型模拟的DDI临床试验。下文将分别进行介绍。

1.前瞻性和回顾性DDI临床试验

前瞻性DDI临床试验是特地为评价DDI而设计的，可以是独立的研究，也可以是临床大规模试验中的一部分（Nested Study）或者是临床多扩大队列试验中的一个扩展试验（Expansion cohort） [1]。回顾性DDI临床试验由于研究目的并不单纯是药物相互作用研究，通常不能为药物相互作用提供足够的评价证据。监管决策通常需要为DDI专门设计的前瞻性研究。

2.基于指针药物的DDI研究

针对特定代谢酶或转运体介导的相互作用，以特定酶/转运体的特异性抑制剂和诱导剂或敏感性底物为指针药物（详见附件3），评价在研药物与指针药物合并使用时的药动学特征改变，以获得代谢酶或转运体与在研药物的相互作用特征，进而指导临床合并用药时的剂量方案调整。

3.基于临床合并用药的DDI研究（临床合并用药研究）

对于并非常见代谢酶或转运体介导，但在临床治疗时常常需要联合使用的药物（如与治疗糖尿病的二甲双胍），申请人也需要评价该药物与在研药物的药代动力学及可能的药效动力学甚至安全性的相互影响。该研究将会支持后期临床试验中合并用药的给药方案设计和临床治疗实践中合并用药给药方案的制定。

4.基于模型的DDI研究

基于模型的DDI临床试验是通过使用建模与模拟技术和软件，如生理药动学模型（PBPK），整合系统特异参数和药物特异参数来前瞻性地预测可能的药物相互作用。例如，预测中等或弱抑制剂/诱导剂对在研药物的影响（一般在强抑制剂或诱导剂可显著影响在研药物后进行）。申请人需要先用强抑制剂/诱导剂的临床DDI药代动力学数据充分验证该PBPK模型，然后再用验证后的PBPK模型预测中等或弱抑制剂/诱导剂的影响。本指导原则鼓励申请人与监管部门讨论使用PBPK模型进行预测的可行性以及其应用范围和程度。

（二）前瞻性临床药物相互作用研究

1.研究一般考虑

前瞻性DDI研究通常是独立研究，可用于指针药物或临床常见合并用药品种的相互作用研究，其临床试验应基于相互作用的可能机制（时间依赖的DDI）或临床合用药物情况选择正确的指针药物或特定药物，同时应基于相互作用特征（包括相互作用程度、达到最大相互作用的连续给药时长、相互作用的持续时间）、底物和促变药的药代动力学/药效动力学/安全性特征进行设计，选择最灵敏的研究方式进行临床DDI评价，以在安全的前提下尽可能观察到最大程度药物相互作用，为临床安全用药提供科学依据。同时，DDI临床研究还应该考虑底物的安全性是否与药代动力学暴露相关，以及评价抑制或诱导作用的可行性。DDI临床研究一般被用于确定底物与促变药合用或单用时底物在体内暴露量（如AUC）的比值，为了准确评价该比值，临床试验设计时应考虑如下因素。

（1）研究人群选择及样本量确定

如果健康受试者研究结果可以外推患者人群中药物相互作用特征，那么DDI临床研究应尽可能在健康成人中进行，某些情况下（如安全性原因或药效动力学研究目的）也可在患者中进行。

一般情况下，相互作用研究的受试者样本量应能准确评价相互作用的程度和变异，同时应考虑受试者个体内变异（平行设计时也要考虑个体间变异）。在相互作用程度的范围尤其重要、潜在的异常值对于临床治疗有重大意义等某些特殊情况下，应纳入更多的受试者。

（2）平行或交叉试验设计

DDI临床试验通常采用随机交叉试验（或顺序试验）设计，并依据底物和促变药单独给药时的药代动力学半衰期、合并用药时底物药代动力学半衰期以及代谢酶或转运体活性恢复至基线水平的时间设定清洗期。一般为双周期交叉试验设计，特殊情况下（如评价酶抑制剂给药后酶活性水平恢复至基线水平的时长或在研药物同时为底物和促变药时），申请人也可考虑三周期交叉试验设计。在交叉试验不可行时，可采用平行试验设计进行DDI临床研究，此时应平衡影响在研药物药代动力学特征的内部及外部因素。

（3）给药方案

1）剂量

DDI临床试验中促变药应在安全的前提下选择可观察到最大相互作用的剂量（暴露量接近其临床推荐使用的最高剂量）进行研究，如使用临床推荐给药方案中的最大剂量和最短的给药间隔。

如果底物药物呈现线性药代动力学特征，则申请人可选择线性范围内的任一剂量进行研究，否则应选择最能观察到DDI的治疗剂量进行研究。如果存在安全性隐患时，申请人也可降低底物药物的剂量，此时也可用经验证的非线性特征PBPK模型支持剂量选择。

2）单次或多次给药

一般情况下促变药应多次给药直至其达到稳态后，再评价其对底物药物的影响。若促变药并非诱导剂或者时间依赖型抑制剂，或是抑制剂并且可证明单次与多次给药对酶/转运体的影响相似时，申请人可采用单次给药进行DDI研究。另外，促变药有多个相互作用机制时，特定情况下也可以单次给药方式进行研究（如作为OATP1B1抑制剂的利福平）。促变药给药时长应可以覆盖底物药物的完整药代动力学曲线，因此长半衰期底物药物的DDI研究可能会要求促变药多次给药。诱导剂一般应连续给药两周以获得其对代谢酶/转运体的最大影响。

底物药物可以单次给药进行DDI研究，其结果可外推出稳态DDI程度。若其具备时间依赖性药代动力学特征，则底物药物和促变药均应以多次给药进行DDI研究。

3）给药途径

DDI临床研究中药物给药途径应与临床治疗给药途径一致。当有多种给药途径时，应基于DDI的可能机制和不同途径给药后原药和代谢物相应浓度-时间曲线的相似性确定DDI临床试验给药途径。

4）给药时机

DDI临床试验设计里应该明确试验药物的给药时间，促变药与底物在大多数情况下可同时给药。如果促变药既是抑制剂又是诱导剂时，则给药时机至关重要。例如，研究药物同时是CYP酶和OATP1B的底物，利福平作为诱导剂（也是OATP1B抑制剂），这种情况应推迟加入在研药物的时间。有时可研究多个给药方案（体内或数学模拟）以理解交错给药是否会减弱相互作用（如主要发生在吸收环节的DDI）。当拟评价DDI的药物需要不同的进食条件以优化吸收时，申请人应以观察到最大相互作用程度以及反映临床意义为标准，来调整给药时间。

（4）合并用药等其他影响DDI的外因

为了降低DDI程度的变异，申请人应在受试者入组前一定时间内确认受试者未服用可能会影响代谢酶或转运体表达或功能的处方或非处方药物、保健品或食物、烟草、酒精、果汁等。若DDI为诱导机制或时间依赖性抑制，其禁止服用上述影响物质的时间应更长。

（5）样本与数据收集

底物药物药代动力学采样时长应当足以在单独用药以及预期相互作用时准确估计AUC0-inf（适用于单剂量研究）、AUC0-tau（适用于多剂量研究）和峰浓度（Cmax）（如单次给药时AUC0-t与AUC0-inf之间的平均差小于20%），也可依据药代动力学或药理学意义对额外药动学参数（最低浓度（Cmin）或部分AUC）进行估计。申请人应当收集包含可解释结果的化合物（如原药）的样本。如果代谢产物浓度有助于理解DDI对研究药物有效性或安全性的影响或DDI机制，申请人应当测定代谢产物的浓度。所有研究都应基于对所用药物既存安全性问题的认识，收集相关的安全性信息。

（6）药效动力学终点

在某些情况下，药效动力学终点表明无法通过体内药物暴露量预测疗效或毒性变化。如抑制转运体可显著改变特定组织的浓度，从而引起毒性，但体内药物浓度改变不大。此时申请人可通过药效学终点进行DDI评价。

如果体外数据无法提供可通过体内药物暴露评价DDI的合理机制，此时申请人可向监管部门咨询以药效动力学终点进行DDI的评价事宜。

2.在研药物为药物代谢酶底物的相互作用特殊考虑

评价在研药物为代谢酶底物的DDI时，应先研究其与强效指针抑制剂和诱导剂的临床DDI，如果未发现明显的DDI则无需对该代谢酶的DDI进行进一步研究。若发现有临床意义的DDI，则应对中等或弱抑制剂/诱导剂的DDI继续进行评价。此时，申请人可使用真实的临床试验或使用人体数据（包括强效指针药物）验证过的PBPK模型对DDI进行评价。如果无明确可用的强效指针药物，可使用中效指针抑制剂或诱导剂进行DDI临床研究。附录4中分别列出各CYP酶的相应的强效或中效抑制剂、诱导剂。

3.在研药物为转运体底物的相互作用特殊考虑

如果体外研究结果显示在研药物为转运体底物，应基于药物的理论作用部位、消除途径、可能的合并用药以及安全性考虑来综合评价是否需要进行DDI临床研究，比如下述情况：

P-gP或BCRP介导的DDI：当小肠吸收、胆汁分泌和肾主动分泌环节可能显著影响药物药代动力学或响应的变异时；

OATP1B1或OATP1B3介导的DDI：当肝、胆汁消除是在研药物的主要消除途径，并且药物特征（如低被动扩散特征或高的肝脏药物浓度）支持药物主动摄入进入肝脏时；

OAT1、OAT3、OCT2或MATE介导的DDI：在研药物的肾主动分泌过程较为重要（>25%消除），或可能存在肾脏毒性的问题。

因为转运体普遍缺乏指针抑制剂，因此通常以临床上与在研药物合并用药的可能性作为选择转运体抑制剂的依据。

当在研药物可能是多个转运体通路的底物，申请人可使用一种能够抑制多个转运体通路的强效抑制剂以观察转运体介导的DDI最严重情况。如果该DDI试验为阳性，则应使用更特异的指针促变药进行研究。该方法也可评估同为转运体及代谢酶的底物的DDI。

4.在研药物为转运体或代谢酶的促变药的相互作用研究特殊考虑

申请人应选择最灵敏的代谢酶或转运体指针底物（基于消除途径的相对贡献、合适的给药方案、安全性特征及相互作用程度）进行DDI临床研究，若结果显示有临床显著意义的DDI，申请人应评价其与该代谢酶或转运体其他底物的DDI。

若代谢酶底物药物并不特异，只有当在研药物是该底物指针药物代谢酶的选择性抑制剂或诱导剂时，申请人才可以使用被多酶代谢的底物药物作为指针药物进行DDI临床研究。若代谢产物浓度有助于理解特异代谢酶的改变程度，申请人也可以检测代谢产物浓度。若在研药物既为代谢酶抑制剂又是诱导剂，其对代谢酶的影响常为时间依赖性，此时药代动力学采样应足够长以便完整理解其对代谢酶的影响。

是否需要评价研究药物诱导转运体的能力，申请人可与监管部门进行沟通交流后确定。鉴于CYP3A4和P-gp诱导机制的相似性，CYP3A4不被在研药物诱导时，也不必考察在研药物对P-gp的诱导作用，但若CYP3A4可被诱导时，申请人应考察在研药物对P-gp的影响，若在研药物也抑制P-gp时，诱导试验可与抑制剂试验合并，并应采用多次给药试验设计。

5.鸡尾酒底物研究方法及内源性物质的应用

如果在研药物是多个代谢酶或转运体的促变药，则可以选择“鸡尾酒底物研究法” （Cocktail substrate studies）进行临床研究，此研究要求1）底物对研究的代谢酶或转运体特异；2）底物之间无相互作用；3）受试者样本量足以评价相互作用。如果研究表明在研药物与多种酶无相互作用，就不需要做进一步的评价，否则，应单独进行在研药物与敏感底物的相互作用研究。如果有充分数据支持内源性物质（例如N1-甲基烟酰胺、硫胺素、胆红素），研究者可考虑通过在临床试验中测量这些内源性物质来评估在研药物对代谢酶和转运体的影响。

（三）前瞻性嵌套临床相互作用试验考虑

除了开展独立临床相互作用试验以外，研究者还可在其他临床试验中评价药物相互作用（常通过收集稀疏采集的药动学样本）。此时，研究者需要谨慎设计临床试验，有针对性地收集影响评价药物相互作用的信息（如给药剂量、给药时间、终止给药时间、合并用药以及可显著影响药物暴露的等临床因素），有时需要提前进行模拟（如群体药代动力学模型或PBPK模型）以支持采样点选择，以能充分观察到可能的药物相互作用程度。在设计良好的研究中，申请人可通过群体药代动力学模型方法评价在研药物为底物时的药物相互作用，当在研药物为促变药并且临床试验未测定其底物药物浓度时，该方法并不适用。

（四）数学模型临床试验特殊考虑

新药临床研发中，需要对DDI研究做出预测以辅助临床试验设计，有时也可以根据预测结果评价临床药物相互作用。该研究主要是考量系统特异参数改变或药物特异参数受到影响后的PK特征，其研究方法通常如下：使用体外实测数据建立模型，并使用人体单/多次给药PK数据和物质平衡研究数据验证该模型；使用能体现药物相互作用的机制性数据建立药物相互作用的模型，用以优化药物相互作用临床试验的设计，并进行虚拟人模拟试验，支持药物相互作用情况下的剂量调整。当使用PBPK模拟来支持临床DDI评价时，研究者应使用临床DDI体内数据对模型进行充分验证。值得注意的是，该方法经常使用预测暴露量的均值和临床实测值做比较，但某些情况下对变异性的预测结果的评估也很重要（比如进行敏感性分析时）。某些情况下，选用健康的虚拟人群进行模拟，不能反映患者特性，因此有必要在分析时把这些特性考虑在模型结构中。

（五）其他临床研究设计考虑问题

1.基因型

如果在研药物为具有多态性的代谢酶或者转运体的底物，申请人用指针抑制剂或者底物（如奥美拉唑为CYP2C19的底物）评价DDI程度时，应将无功能性酶活性的受试者个体排除在外，或者研究应当有足够的把握度进行DDI评价。申请人并非以多态性酶或者转运体的基因型为基础入组受试者，仍然应当从所有受试者中常规采集DNA样本以对所关注的酶或者转运体进行回顾性分析，以便确定各基因型DDI程度的差异和理解个别受试者药物浓度异常现象。如果该代谢酶或转运体的弱代谢特征明确且存在弱代谢型受试者（如CYP2D6及CYP2C19），则可用比较慢代谢者（Poor metabolizer, PM）与快代谢者（Extensive metabolizer，EM）的药代动力学参数替代指针药物临床试验以评价DDI程度。慢代谢者表型所表现出的效应预计与该途径的强抑制剂的效应相类似，若结果提示PM与EM的PK特征显著差异，则申请人应该使用上文所述的该酶的中效促变药继续进行DDI评价。

可通过DDI研究探索多态性酶与转运体的不同基因型产生的综合影响。有时基因-药物相互作用可以替代DDI临床研究，此时底物应该以较高比例由特定酶代谢（如fm>80%）。特定转运体不同基因型受试者之间的药动学特征有助于我们理解转运体对药物清除的贡献。

2.吸烟者

吸烟对CYP1A2活性具有诱导作用。因此，如果在研药物为CYP1A2的抑制剂或者诱导剂的时候，在临床DDI试验设计的时候，应该考虑受试者吸烟状况以避免干扰临床药物相互作用的结果。如果在研药物属于CYP1A2的底物，申请人应在预期患者人群、CYP1A2诱导对于药物暴露量影响的基础上决定是否进行一项吸烟者研究。

3.治疗蛋白药物的相互作用

治疗蛋白药物（therapeutic protein，TP）相互作用包括治疗蛋白药物与小分子药物之间的相互作用和治疗蛋白药物之间的相互作用两类。应考虑潜在的DDI机制，同时考虑蛋白药物的作用机理和清除途径，以及患者人群中可能的合并用药。蛋白药物的相互作用可能的机制包括但不限于：

（1）促炎细胞因子相关机制：a）TP是促炎细胞因子时，细胞因子水平的变化可能会影响CYP表达以及CYP底物的活性和暴露程度；b）TP是细胞因子调节剂时：TP导致促炎细胞因子水平升高，此时应确定细胞因子水平升高的持续时间和程度；在细胞因子水平升高的情况下，TP调节促炎细胞因子，此时因疾病类型和疾病严重程度而异，导致CYP表达变化。

（2）非促炎细胞因子相关机制: 通常是已观察到或可预期的蛋白药物对其他药物有影响的情况，根据可能的作用机制来评估TP作为受变药或促变药。可能的机制包括但不限于：TP可改变合并用药物的药动学特性；影响TP靶标或靶点介导的药物处置；影响FcRn功能；TP与免疫抑制剂合并用药时受免疫原性影响的药代动力学改变。

（3）抗体-药物结合物（antibody-drug conjugate，ADC)：此时重要的是要了解ADC的小分子药物成分的全身暴露量。

4.天然药物的药物相互作用评价

中草药或者传统中药有时候成分复杂或者不明，所以在DDI临床试验中，为了避免不明成分对临床药物相互作用的影响，建议招募受试者时确定近期没有使用中草药或者传统中药。如果中草药或者传统中药中的某些已知成分可能在临床合用时引起DDI，应当首先在体外试验中评价药物相互作用的可能性，然后依据评价结果设计DDI临床试验。另外由于中草药制备过程中的差异或者不同产地的草药可能导致这些成分含量的区别，所以可以在体外试验中考察多批次的中草药来研究产地，制备方法带来的对代谢酶或转运体的影响。鼓励申请人与监管部门就中草药或传统中药的药物相互作用的开展进行讨论。

5.复杂情况下的相互作用评价

如果有不同的因素可能会对某一试验用药物的吸收和分布产生影响或者存在多重DDI机制，申请人应当在体外研究及临床研究认识的基础上对在研药物的DDI潜力进行综合评价。此时PBPK模型可能在下列情况下有用：（1）整合多项研究的信息；（2）确定某一项临床试验是否适当；（3）为临床研究的设计提供信息参考。

（六）DDI临床研究结果的报告和解释

1.研究结果的报告

DDI研究通常选择AUC0-inf及Cmax等药物暴露参数作为药代动力学终点。申请人所报告的DDI研究的药代动力学研究结果应当包括在合并及不合并促变药时，药代动力学观测值的几何均值比及其90%置信区间。申请人同时还应报告相互作用的变异。

申请人应当对药效动力学终点的全部信息进行总结。如果药效动力学终点为连续性变量，则申请人可应以药代动力学数据相同的方式分析和报告药效动力学变量。如果药效动力学终点并非连续变量，则申请人应当在征求CDE意见的基础上确定适宜的数据分析方法。

申请人应当在研究方案中说明异常值的定义标准，并且区分异常个体与异常数据点。申请人通常应当报告包含或不包含异常值时的分析结果。申请人应报告所有个体的AUC0-inf值和外推百分数。申请人应当对AUC0-inf外推值达到20%以上的个体进行重点说明，并讨论其对DDI评价的潜在影响。

（1）非房室分析结果报告

申请人应当报告所有受试者底物暴露量测定结果，例如AUC0-inf、AUC0-t、AUC0-inf外推百分数、Cmax以及达峰时间（Tmax）。对于多剂量研究，申请人还应当报告达稳态时的Cmin以及AUC0-t。在有助于药代动力学结果解释的情况下，申请人应当收集清除率、分布容积及半衰期等其他药代动力学参数数据。申请人还应当考虑和报告对与相互作用临床意义相关的药代动力学参数。测定被在研药物（可能是促变药或受变药）代谢产物水平可能有助于确认相互作用的机制或者区分抑制剂或诱导剂对于不同CYP酶所介导途径的影响。

（2）群体药代动力学模型分析结果报告

一般情况下，申请人需报告通过群体药代动力学分析计算AUC0-inf、AUC0-t、Cmax以及Tmax等药代动力学参数。对于多剂量研究，申请人还应当报告达稳态时的Cmin以及AUC0-t。申请人应当通过群体药代动力学模型中所有合理的结构参数（如清除率（CL/F）、相对生物利用度、吸收率）对DDI进行研究。在某些情况下 （例如长半衰期药物），可以在非房室分析的基础上进行群体药动学分析以准确报告AUC0-inf。

2.DDI研究的结果解读

以药代动力学终点的DDI研究旨在确定受变药物暴露量变化是否具有临床显著性，并为临床DDI管理策略提供参考信息。申请人应根据受变药DDI无效应边界为依据对研究结果进行解释。无效应边界表示系统暴露量变化的意义不足以支持采取临床措施（如禁用，慎用，用药剂量或方案调整或者其他治疗监测）的边界范围。

（1）确定无效应边界的方法

目前可通过两种方法可确定无效应边界：

● 方法1（首选）— 以来源于药代动力学及药效学分析、其他关于受变药物的可用信息（如最大耐受剂量）的浓度-效应关系确定无效应边界。充分认识预期及非预期药物效应的剂量-浓度和/或浓度-效应关系、了解适应症人群在暴露量方面的变异性可能有助于数据的解释。

如果DDI研究在系统暴露量方面所测得变化的90%置信区间完全都落在上述无效应边界范围之内，则可认为不会出现具有临床显著性的DDI。

● 方法2（在无法确定方法1所定义的无效应边界情况下或者当研究目的是使用指针底物来确定在研药物是否为促变药物时） — 申请人针对此类情况可采用默认80~125%的无效应边界。如果系统性暴露比的90%置信区间完全都落在80~125%的等效性范围之内，则认定不会出现具临床显著性的DDI。

80~125%的边界代表的是衡量药物等效性中一项最保守的标准，因此方法1为评价DDI对于底物药物用药安全有效的影响的首选方法。

（2）回顾性DDI评价的结果解释

回顾性DDI评价对于确定临床开发初期无法预期的DDI具有价值。当回顾性DDI研究结果为阳性，申请人需要讨论是否开展前瞻性试验对潜在DDI进行确认。

（3）将作为抑制剂或诱导剂的在研药物分类

如果在研药物为CYP酶抑制剂，可根据其对于CYP指针底物的效应将其分为强效、中效或者弱效的抑制剂。按照以下方法对CYP抑制进行分类：

1）强效抑制剂可导致某一敏感性CYP指针底物的曲线下面积（AUC）升高不低于5倍。

2）中效抑制剂可导致某一敏感性CYP指针底物的曲线下面积（AUC）升高不低于2倍但小于5倍。

3）弱效抑制剂可导致某一敏感性CYP指针底物的曲线下面积（AUC）升高不低于1.25倍但小于2倍。

上述分类所描述的通常是试验用药物在按最大剂量、最短给药间隔时间情况下所产生的效应。

如果在研药物为CYP的诱导剂，可根据其对于CYP指针底物的效应将其分为强效、中效或者弱效的诱导剂。按照以下方法对细胞色素诱导进行分类：

1）强效诱导剂可导致某一敏感性CYP指针底物的曲线下面积下降不低于80%。

2）中效诱导剂可导致某一敏感性CYP指针底物的曲线下面积（AUC）下降不低于50%但小于80%。

3）弱效诱导剂可导致某一敏感性CYP指针底物的曲线下面积（AUC）下降不低于20%但小于50%。

上述分类信息有助于在说明书中对尚未在DDI研究中考察过的其他受变药物与在研药物合用是否具有临床显著性的DDI进行说明。例如，如果在研药物属于一种强效CYP3A抑制剂，应考虑其与其他CYP3A底物药物发生临床显著性相互作用的潜力，并且申请人也应当考虑在研药物说明书中对此进行表述。

目前，对于转运体以及II相代谢酶的诱导剂或者抑制剂还没有标准化的分类系统。

3.研究结果的外推

对药物与所有临床可能合用药物都进行临床DDI评价并不可行，在可能的情况下应当将DDI研究延伸到其他未知DDI情景中。指针药物DDI研究结果通常与具备相同DDI机理的影响相关，并且可能代表了同类合并用药最坏的一种情况。例如，如果在与强效CYP3A4指针抑制剂合并使用情况下在研药物的暴露量无明显改变，则通常可以推断其他强效、中效或者弱效CYP3A4指针抑制剂在与在研药物合并用药情况下不会产生效应。如果强效CYP2D6指针抑制剂可显著性提高试验用药物的暴露量，则可将此类结果直接外推到其他强效CYP2D6抑制剂。但阳性的研究结果有时不可被用于推测中等或弱抑制剂的影响，此时申请人有必要开展DDI临床试验或利用PBPK模拟评价DDI。

研究结果不能外推且有潜在DDI时，应进行临床合并用药DDI研究。尽管其研究结果外延至其他药物的能力有限，但对临床医生和患者意义重大。

由于缺乏特异性的转运体底物和抑制剂并且可能与代谢行为之间产生相互影响，评价转运体介导的DDI或者转运体代谢相互作用的DDI研究通常无法外推至其他药物。

4.临床DDI管理及防控策略

应在发现临床显著性DDI时制订DDI管理及防控策略。如果合并用药所产生的安全性、疗效或者耐受性方面的问题超过了药物单独给药所产生的相关问题，则认为此相互作用达到了临床显著性水平。

临床DDI管理及防控策略通常应当将受变药的药物浓度控制在无效应边界范围之内。此外，还应当考虑包括但不限于以下多种因素：安全性及疗效相关的暴露-效应关系；DDI的变异程度；合并用药的预期疗程（如急性期、短期或者长期使用一种或者两种药物）；联合用药的时间（即在基础用药增加在研药物或服用在研药物的基础上增加联合用药）；发生DDI的机制（即竞争性、非竞争性或时间依赖性抑制作用、诱导作用、合并抑制诱导作用）；监测指标的可行性（即治疗药物监测、实验室检验）；适应症患者对于新药的临床需求、终止对合并相互作用药物的可能性，以及患者在可能发生临床显著相互作用时是否可选择其他治疗方案。

基于上述考虑，DDI管理及防控策略可包括合并用药禁忌、避免合并用药、暂时停用其中一种相互作用药物、药物剂量调整、错时用药（例如在与抑酸药不同的时间给予新药）以及专门的监测策略（如治疗药物监测、实验室检验）。

四、说明书起草建议

说明书应当总结安全有效用药所需的关键DDI信息，包括来源于前瞻性DDI临床研究（例如独立的DDI研究、嵌套型DDI研究）的数据及结果、群体药代动力学分析、PBPK分析、上市后报告或者根据其他信息推断的数据。对DDI的描述也应包括对作用机制（在已知的情况下）进行简要讨论。禁忌症或警告与注意事项部分所描述的DDI必须在DDI项下进行更详细的讨论。

如果需要并且有足够的信息支持对给药剂量或方案进行调整的情况下，应包括因DDI而采取的剂量调整方案（例如调整给药剂量、改变给药时间）具有特定意义的相关信息。列出因风险明确超出任何可能的治疗效果而不应当与该药合并使用的其他药物。已知的DDI风险必须予以列出。

附录

## 附录1. 代谢酶和转运体介导的DDI研究策略图



图7. 代谢酶介导的药物相互作用研究策略（各个模型的参数计算详见附录2）



图8. 转运体底物药物相互作用研究策略

## 附录2. 基于模型预测药物间的相互作用

数学模型可被用于预测不同机制引起的药物间相互作用。其中比较常用的有基础模型、静态机制模型和PBPK模型。基础模型对于数据的要求最少，也最简单，但只能预测单一机制下酶或者转运体调节剂对底物的影响。静态机制模型对于体内和体外的数据的要求都所有增加，其考虑了更为详细的底物处置过程，可预测不同机制下酶调节剂对底物的影响。PBPK模型对数据的要求最高，往往需要临床试验数据验证模型的可靠性，但其预测能力也最强，可预测不同情况下，不同机制引起的药物间作用。申请人应基于预测目的及可用的体外或者体内数据，选用合适的模型对可能的机制引起的DDI进行预测。若数据允许，应使用多种模型对同一机制引起的DDI进行预测。

1.基础模型

评估在研药物是否会抑制或诱导代谢酶可从基础模型开始，如计算可逆抑制的R1和R1,gut，TDI的R2和诱导的R3值，以及诱导的倍数变化和相关性方法。如果基础模型不能排除DDI的可能性，应进一步使用静态机制模型或者PBPK 模型进行预测，或者开展临床研究考察。

2.静态机制模型

静态机制模型包含更为详细的底物的处置过程， 同时通过考虑在不同机制下酶调节剂对底物的影响，可定量评估酶调节剂在体内对底物暴露量的总体影响。静态机制模型通过以下公式计算酶调节剂对底物药物的总体影响：

A：可逆抑制的作用；B ：TDI的影响；C：诱导作用；Fg：被吸收至小肠上皮细胞的药物中未经肠代谢的药物的分数；fm：在总体肝脏清除中受抑制剂或者诱导剂影响的CYP酶介导的底物清除的分数。下标h表示肝脏；下标g表示肠道

A,B,C 可以分别用下述公式估算：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 肠道 | 肝脏 |
| 可逆性抑制 |  |  |
| 时间依赖性抑制 |  |  |
| 诱导 |  |  |
| [I]h=fu,p×(Cmax+Fa×Fg×ka×Dose/Qh/RB) |
| [I]g=Fa×ka×Dose/Qen |
| fu,p：药物在血浆中的游离分数。当由于血浆蛋白结合率高而难以精确测量时（即fu,p<0.01），fu,p应取0.01。 |
| Cmax：稳态时血浆中最大抑制剂总浓度（即游离部分加上结合部分）d：基于对照数据集做线性回归获得的比例系数，即根据对照诱导剂在体外获得的诱导参数预测诱导剂在体内对于某一特定指针药物的影响， 随后将预测效应与体内指针药物观察效应进行比较，计算得到的比例系数。 |
| Fa：口服后的吸收分数，当数据无法获得时，应取1。 |
| ka：体内一级吸收速率常数，当数据无法获得时，可取值0.1 min-1。 |
| Qen：肠上皮细胞的血流量（例如，18 L/hr/70 kg）。 |
| Qh：肝血流量（例如，97 L/hr/70 kg）。 |
| RB：全血-血浆浓度比 |

使用静态机制模型预测时的注意事项：

（1）研究中不建议使用该模型估计抑制与诱导作用同时存在时的共同效应。

（2）若膜的通透性是底物药物进入组织的限制因素（如底物药物通过转运体进入组织）， 则应谨慎使用该模型评估抑制剂或者诱导剂对该底物药物的相互作用。

（3）若底物药物具有明显的肝脏外清除时，应谨慎使用该模型评估抑制剂或者诱导剂对该底物药物的相互作用。

（4）若底物药物和抑制剂/诱导剂间的相互作用并非仅由代谢酶介导（如抑制剂药可改变底物的吸收），则需要进一步评估因其他机制引起的药物反应, 以全面评估底物药物和抑制剂/诱导剂的相互作用程度。

3.PBPK模型

PBPK模型是一种基于生理学的药代动力学模型。模型中包含了药物参数和个体生理参数。其模型基本框架如下图所示。理论上讲，PBPK模型可以预测在不同情况，不同个体中、不同机制引起的药物间相互作用。目前PBPK模型主要用于合理评估酶介导的药物相互作用。



ADME：吸收、分布、代谢和排泄；

AUC：血浆药物浓度-时间曲线下的面积；

B/P：全血与血浆的比例；

Cmax：最大浓度；

CL：清除率；

CLint：内在清除率；

CLR：肾脏清除率；

DDI：药物相互作用；

EC50：产生最大效应一半的浓度；

Emax：最大的效应；

F：生物利用度；

Fa：吸收分数；

Fg：被吸收至小肠上皮细胞的药物中未经肠代谢的药物的分数；

Fh：进入肝脏药物中未经肝脏代谢的药物的分数；

Fu, p：血浆游离分数；

γ：希尔系数；

IC50：达到最大抑制一半时的浓度；

Imax：产生最大的效应或抑制；

Jmax：转运体介导的吸收/外排的最大速率；

Ka：一级吸收速率常数；

Kd：药物-蛋白质复合物的解离常数；

Ki：可逆抑制常数，达到最大抑制一半时的浓度；

KI：表观失活常数，达到最大失活一半时的浓度；

kinact：表观最大失活速率常数；

Km：米氏常数，是达到最大反应或转运速率一半时的底物浓度；

Kp：药物的组织-血浆分配系数；

LogP：辛醇 - 水分配系数的对数；

MOA：作用机制；

PD：药物的药效学；

Peff：空肠的渗透性；

PK：药物的药代动力学；

PopPK：群体药代动力学；

V：分布容积；

Vmax：代谢物形成的最大速率。

PBPK模型的基本考虑

（1）在研药物作为受变药的情况下，使用PBPK建模预测由酶介导的DDI时，应考虑的要点包括但不限于以下问题：1）受变药的基础PBPK模型是否能够描述不同的给药方案（如，剂量比例研究）和给药途径（如，静脉或口服）下的临床PK数据；2）各个消除途径对于受变药整体药物清除的贡献率是否可以根据体内或者体外数据得到定量分配；3）促变药模型是否可以描述其对相应酶活性的影响；4）对于高度不确定性的参数，是否进行了敏感性分析；5）如果预期代谢和转运机制较为复杂，受变药和促变药模型是否包括主要的药物处置和相互作用机制，且已得到逐步验证等。

如果模型可以描述强效酶抑制剂或诱导剂的体内DDI数据，则申请人可以使用PBPK模型来预测不同的促变药对受变药（在研药物）PK的影响。

（2）在研药物作为促变药的情况下，使用PBPK建模预测由酶介导的DDI时，应考虑的要点包括但不限于以下问题：1）促变药的PBPK模型是否能够描述不同的给药方案（例如剂量比例研究）和给药途径（如，静脉或口服）下的临床PK数据；2）指针底物（受变药）模型是否可以描述当相应的酶受到影响时，受变药PK的变化；3）当抑制与诱导作用同时存在时， 是否分别评估了抑制和诱导机制引起的药物间作用（该方法可以对其在体内的酶抑制或诱导作用做保守估计；4）针对DDI 的试验模拟是否使用了试验药的临床最大剂量；5）对于高度不确定性的参数，是否进行了敏感性分析等。

由于并不完全了解其他机制引起的药物相互作用的机理，对生物学知识的缺乏以及对某些生理参数的不可及，使用PBPK模型进行其他机制引起的药物相互作用时的预测性仍需进行确认。但一般需要明确药物间可能存在的作用机制，对于各个机制所对应的关键模型以及关键参数需要基于体内数据进行验证，例如若药物间相互作用是由胃内pH改变引起的，则需要对吸收模型以及与吸收相关的理化参数包括颗粒大小，溶解度做合理估计，如可能，需要使用食物-药物相互作用的PK数据或者不同剂型下的PK数据对模型进行验证。对于由疾病合并其他机制共同引起的药物间相互作用，则需要不仅验证模型在疾病人群中对在研药物一般情况下PK的预测性，同时也要对其他机制引起的药物间相互作用做验证。 对于高度不确定性的参数， 需要进行敏感性分析。

## 附录3. 体外评估代谢酶介导的药物相互作用

无论在研药物是DDI受变药还是促变药，体外DDI试验应遵循以下通用原则：

（1）因实验室和系统样品间差异较大，试验应合理选择阳性对照药物（以经过验证的探针底物、强抑制/诱导剂）并证明其已知作用；

（2）体外试验系统可靠且可重现；

（3）一般情况下，代谢物生成反应应在线性条件下完成；

（4）如有必要，应考虑开展预试验来辅助试验设计。

1.评估在研药物是否为代谢酶底物

多种源自人体肝脏的体外系统可用于考察药物潜在的药物相互作用，包括：

● 亚细胞的人肝组织组分，如微粒体系统，肝组织匀浆9000 g离心后的上清液（S9）和胞浆（必要时加入合适辅因子）；

● 源于多种表达系统的重组CYP酶或非CYP酶，可以用于考察单一药物代谢产物的产生和特定同工酶的参与；

● 人肝组织，包括新鲜制备的肝细胞和冷冻保存（Cryopreserved）的肝细胞，它们可以保存细胞及酶结构并包含完整的Ⅰ相和Ⅱ相药物代谢酶。

目前鉴定代谢药物的CYP同工酶的常用方法：①使用化学品、药物或抗体在孵育体系（例如加入混和人肝微粒体）中作为某个同工酶的抑制剂；②使用单独的人源重组CYP同工酶。

在确定药物是否为酶的底物研究时，应考虑以下事项：

（1）建议同时使用以上两种方法确定药物代谢的特定同工酶。

（2）使用人源重组CYP同工酶时，应考虑其和人肝脏之间CYP酶表达量和活性的差别。

（3）当测定单个CYP同工酶对在研药物总代谢的作用程度时，应优先测定原形药物的减少，而非代谢物的生成。

（4）当测定单个CYP酶对特定代谢物形成的贡献程度时，应测定该代谢物的形成速率，如果没有代谢物的标准品进行绝对定量分析，可考虑利用代谢物的峰面积进行相对定量分析。

（5）应建立有效且可重复的分析方法测定原形药物和主要代谢物的浓度。

（6）使用放射性标记的药物，可以利用液相色谱联用放射性检测器和质谱仪分析样品，同时定性和定量测定与药物相关的代谢物。

（7）如果在研药物每种异构体具有明显的不同处置特性（如两种异构体具有不同药理活性），则应分别评价外消旋药物的两种异构体。

（8）大多数化学抑制剂对单个CYP酶没有特异性。应在相同试验条件下使用单个CYP酶的指针底物验证抑制剂的选择性和效能。

2.评估在研药物是否为代谢酶的抑制剂

在人肝组分系统中，通常采用指针底物法研究药物对CYP酶的抑制机制（如可逆性或时间依赖性抑制）和抑制强度（如Ki用于可逆抑制，KI和Kinact用于时间依赖性抑制）。

当采用体外系统研究酶抑制时，应考虑以下事项：

（1）指针底物（见附录5表3）应具有选择性（如主要通过混合的人肝微粒体或单一的重组CYP酶代谢）并且应有简单的代谢途径（理想情况下，药物不连续代谢）。

（2）指针抑制剂的动力学常数（Ki，IC50，KI，和/或kinact）应与文献报道的值或研究者内部的参考值接近。体外代谢系统可以是混合人肝微粒体（如混合10个以上供体的肝脏微粒体），混合冻存人肝细胞（如混合10个以上供体的肝细胞）或重组CYP酶。为了获得抑制参数，可以考虑将富含人血浆的原代肝细胞作为模拟真实生理条件的体外研究系统。

（3）在研药物的浓度应该选择尽可能高以达到最大抑制作用，从而能够发现临床相关的抑制作用，但不应超过药物的溶解度极限且不应影响细胞模型的评价（如细胞毒性）。

（4）建议采用体外孵育体系中的游离药物浓度，可以通过试验测定或者利用数学模型进行估算。有时获得精确的微粒体孵育体系中游离药物分数（fumic）则非常重要。如孵育体系中游离抑制剂浓度明显低于总浓度时（可能因为药物与蛋白发生共价结合或药物吸附在试管壁上），则有必要测定fumic。

（5）应使用指针底物检测4~8个不同浓度的在研药物的抑制作用，应首选高浓度（如游离药物Cmax的50倍或剂量的0.1倍/250 mL）。如果初始高浓度能抑制特定酶，则应检测较低药物浓度的抑制作用，并计算药物的IC50值或Ki值。

（6）确定药物IC50值的代表性试验包括以≤指针底物Km的浓度进行孵育试验，以使抑制剂的IC50与其Ki值的关联性更强。测定Ki值时，指针底物和抑制剂的浓度范围应涵盖指针底物的Km和抑制剂的Ki值。

（7）如果体外试验结果表明Ki将显著高于试验中测定的浓度，则无需对Ki值进行测定，但需要充分的讨论以支持该决定。如果已通过几种不同体外试验系统或者同一种酶的多个底物（如CYP3A底物）测定了Ki值，则在进行体内结果预测时应采用所获得的最低Ki值。

（8）微粒体蛋白浓度通常应低于1 mg/mL。如果化合物和微粒体蛋白的非特异性结合会影响动力学参数的分析，则应该对微粒体蛋白的非特异性结合进行校正，即利用药物在孵育体系中的游离分数（fumic）来校正。fumic可以通过试验测定（如使用平衡透析法或超滤法）或使用数学模型预测。

（9）一般应避免孵育时指针底物或抑制剂发生显著的减少。但当底物Km较低，难以避免底物浓度较低时引起底物耗尽，此时测定抑制动力学参数时应考虑底物耗尽的情况。

（10）如果在研药物可被孵育体系中的代谢酶代谢，应尽可能减少在研药物被代谢（浓度降低）对于Ki估值的影响，如有可能，应选择在代谢速率方面明显快于在研药物的指针底物进行研究。如果无法实现上述研究条件，则需要对在研药物的浓度进行检测和/或在计算时考虑在研药物降解所产生的影响。

（11）因某些有机溶剂可以抑制或诱导酶活性，所以应使用尽可能低浓度的有机溶剂（<1％（v/v），优选<0.5％）。试验应包括无溶剂对照和溶剂（载体）对照。

（12）应根据正确的机制（如竞争性、非竞争性或TDI）计算体外抑制动力学参数。

（13）应根据标准的体外研究方案对TDI进行常规筛查，方法：在加入任何底物之前，预孵育在研药物（如至少30分钟）。任何显著的时间依赖性和辅因子依赖性（如CYP酶代谢必需的NADPH）指针药物的初始代谢产物形成减少则提示可能出现了TDI。此时应开展体外研究以获得TDI参数（即kinact和KI）。3. 评估在研药物是否为代谢酶的诱导剂

可选择冷冻保存或新鲜分离的人肝细胞研究在研药物诱导CYP酶的能力。其他体外系统（如永生化肝细胞系）或技术手段可提供支持性数据，但需证明这些体系和技术的适用性。可接受的研究终点包括mRNA水平和/或使用指针底物的酶活性水平检测。应通过阳性对照验证系统，证明其中所有主要的CYP酶是有功能的并且可以诱导。

当采用体外系统研究酶诱导时，应该考虑如下事项：

（1）应采用反映预期或实际观察到的人血浆药物浓度或肠内药物浓度（对于CYP3A4比较重要的药物浓度）。药物浓度范围应涵盖药物治疗浓度。在药物溶解度允许的情况下，该药物浓度范围应包括至少一个比体内最大的非结合稳态血药浓度高一个数量级的药物浓度。应对每个药物浓度进行三次重复平行试验。此外，还应测定非结合在研药物的浓度，以帮助预测临床药物相互作用。

（2）建议至少使用3名供体的肝细胞。如果来源于供体的细胞对阳性对照无法产生满意的应答并且在孵育开始时细胞活力＜80%，或如果在孵育结束时的细胞活力明显有别于来自其他供体的结果，则应当采用一名新供者的肝细胞进行替换。对每一供体的诱导研究结果应该单独进行评价，并且应当挑选对某一代谢酶表现出最明显诱导效应的供体肝细胞来估算可能的最大诱导作用。如果与上述浓度的在研药物进行孵育后导致mRNA水平升高超过本底100%并且该升高是浓度依赖的，那么该体外诱导结果可以视为阳性。为保证诱导试验方法有足够的灵敏度，对于mRNA水平出现浓度依赖性升高＜100%的观察结果并且这个升高幅度小于阳性对照mRNA水平升幅20%的情况下（如20 μM的利福平作为阳性对照），才可认为诱导结果为阴性。如果至少有一个供体肝细胞的研究结果超过预定阈值，则应考虑该药物为体外诱导剂，并开展后续评估。

（3）应证明所用试验方法均能准确评估在研药物的诱导潜力，避免出现假阴性的预测。

（4）为达到完全诱导，在研药物应孵育48~72h。孵育过程包括每日添加在研药物，并定期更换含药培养液。当指针能检测到酶诱导而不引起细胞毒性时，为孵育的最佳时间。应对孵育时间的缩短给出合理的说明。

（5）孵育体系中在研药物的实际浓度对于将体外结果推导至体内情况非常重要。因此，除非原形药物由于体外代谢、降解或溶酶体捕获造成的损失可以忽略（或在诱导测定之前可定量测定系统中原形药物的损失并且通过添加药量或改变介质进行补偿），应在培养的最后一天的若干时间点测量培养液中原形药物的浓度。

## 附录4. 体外评估转运体介导的药物相互作用

1.体外试验系统

应选择适用于特定转运体的体外检测系统，如膜囊泡系统，基于极化细胞的外排转运体双向测定法或基于细胞的吸收转运体测定法。体外模型的选择取决于研究的目的和要解决的问题。表1总结了当在研药物作为特异性转运体的底物或抑制剂时，用于研究转运体介导的药物相互作用潜力的体外系统。

**表1 转运体介导的药物相互作用的体外系统**

|  |  |
| --- | --- |
| 转运体 | 体外系统 |
| ABC转运体 |
| BCRP，P-gp | Caco-2 细胞，商品化的或组织内的膜囊泡，基因敲除细胞，转染的细胞（MDCK，LLC-PK1等） |
| 溶质载体（SLC）转运体 |
| OATPs | 肝细胞，转染的细胞（CHO，HEK293，MDCK等） |
| OATs，OCTs | 转染的细胞（CHO，HEK293，MDCK等） |
| MATEs\* | 商品化的或组织内的膜囊泡，转染的细胞（CHO，HEK293，MDCK） |

CHO：中国仓鼠卵巢细胞；HEK293：人胚肾293细胞；LLC-PK1：Lewis肺癌猪肾1细胞；MDCK：Madin-Darby犬肾细胞；\*MATEs的功能取决于来自相反方向的质子梯度的驱动力；因此，MATE测定系统应采用合适的pH值。

下文描述了用于研究转运体介导的DDI的体外测试系统的详细信息：

（1）膜囊泡：如果使用由内向外的膜囊泡体外系统评估在研药物是否是P-gp或BCRP的底物或抑制剂，当底物为高渗透性药物时可能无法进行鉴定。使用膜囊泡的分析应直接测定三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）依赖性、转运体介导的药物摄取。

（2）基于细胞系统的双向转运分析：双向测定法评估在研药物是否是外排转运体如P-gp或BCRP的底物或抑制剂。细胞在具有顶端（apical，AP）和基底外侧（basolateral，BL）结构的小室中单层生长，小室的底部有一层具有通透性的膜，膜上有微孔。将试验药添加到单层细胞的AP或BL侧，随着时间的推移测量通过单层细胞渗透入接收室中的药量。应在AP→BL（吸收）和BL→AP（流出）两个方向上计算药物的表观渗透率（apparent permeability，Papp），并根据BL→AP与AP→BL的Papp值的比值计算底物的外排率（Efflux ratio, ER）。对于细胞系计算其净外排率（net ER），对于Caco-2细胞则计算其ER值；再使用强抑制剂观察该药物转运是否被显著抑制。其中，ER＝Papp（BL→AP）/Papp（AP→BL）；net ER=[（表达细胞的ER）/（非表达细胞的ER）]。

（3）基于细胞系统的摄取分析：摄取试验评估在研药物是否是溶质载体（solute carrier，SLC）转运体的底物或抑制剂，如OCT，OAT，OATP和MATE。可使用人肝细胞或肝细胞系进行悬浮，铺板或夹层培养分析。

转染细胞需要先使用已知转运体底物验证，底物摄取量应为不表达该转运体细胞摄取量的2倍以上，且该过程可被已知该转运体的抑制剂所抑制。

2.评估在研药物是否为转运体的底物的考虑因素

（1）药物浓度应涵盖临床相关浓度的范围（如对肠道转运，除溶解度限制浓度范围的情况外，研究的范围可以覆盖0.01至1倍剂量/250 mL的范围）。

（2）体外试验中在研药物的浓度可受到多种因素的限制，包括药物的水溶性、与培养皿的非特异性结合以及细胞毒性作用。

（3）应评估在研药的回收率、稳定性和/或非特异性结合。

（4）如果体外系统表达多种转运体，则应使用两种或两种以上已知的抑制剂验证研究结果。

3.评估在研药物是否为转运体抑制剂的考虑因素

（1）药物浓度应尽可能高以使抑制作用最大化，但不应超过药物的溶解度极限且不应在细胞中引起有害作用（如细胞毒性）。

（2）应使用4~6个浓度点，从在高浓度点开始，且该浓度点应至少比临床相关浓度高一个数量级。由于转运体在组织中的不同位置表达，因此应考虑不同的临床相关浓度（如，对位于肾脏的摄取转运体计算游离药物Cmax，对肝脏摄取转运体计算肝门静脉处最大游离药物浓度，对肠顶端转运蛋白，药物浓度应覆盖0.1×剂量/250mL）。如果试验药显示抑制活性，应测试其他浓度以计算IC50或Ki值，并将其与临床血浆或肠道浓度进行比较，以预测潜在的DDI。

（3）应包括可使底物线性转运的指针底物浓度范围。指针底物浓度应小于或等于其转运体的Km值。

（4）应考虑用OATP1B1和OATP1B3抑制剂对试验药进行预孵育（至少30分钟），以评估时间依赖性的药物相互作用（TDI）是否会使试验药的IC50降低。

（5）由于抑制作用可能有底物依赖性，应使用以后可能用于临床研究的探针底物确定在研药物的抑制常数。也可使用对已知抑制剂产生较低IC50 的探针底物以避免低估在研药物潜在的相互作用。

（6）可使用阳性和阴性对照试验在体外系统进行内部校正，以获得临界值，为DDI临床研究提供参考。

##

## 附录5. 用于评估药物相互作用的药物清单

表 2 体外试验可选择的CYP酶指针底物及其特征反应

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 酶 | 特异性底物 | 特征反应 |
| CYP1A2 | 非那西丁(phenacetin) | 非那西丁-O-去乙基化反应 |
| 7-乙氧基试卤(7-ethoxyresorufin) | 7-乙氧基试卤-去去乙基化反应 |
| CYP2B6 | 依法韦仑(efavirenz) | 依法韦仑羟化反应 |
| 安非他酮(bupropion) | 安非他酮羟化反应 |
| CYP2C8 | 紫杉醇(paclitaxel) | 紫杉醇6α-羟化反应 |
| 阿莫地喹(amodiaquine) | 阿莫地喹 N-去乙基化反应 |
| CYP2C9 | S-华法令(S-warfarin) | S-华法令7-羟化反应 |
| 双氯芬酸（diclofenac） | 双氯酚酸4‘-羟化反应’ |
| CYP2C19 | S-美芬妥英(S-Mephenytoin) | S-美芬妥英 4‘-羟化反应’ |
| CYP2D6 | 丁呋洛尔(bufuralol) | 丁呋洛尔1’-羟化反应 |
| 右美沙芬(dextromethorphan)  | 右美沙芬O-去甲基化反应 |
| CYP3A4/5\* | 咪达唑仑（midazolam） | 咪达唑仑1‘羟化反应’ |
| 睾酮(testosterone) | 睾酮6β‘羟化反应’ |

\*对于CYP3A4/5，应同时选用两种底物进行试验。

表3 体外试验可选择的CYP酶特异性抑制剂

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 酶 | 特异性抑制剂 | 备注 |
| CYP1A2 | α-奈黄酮（α-naphthoflavone） |  |
| 呋拉茶碱（furafylline） | 时间依赖性抑制剂 |
| CYP2B6 | 舍曲林(sertraline) |  |
| 苯环己哌啶(phencyclidine) | 时间依赖性抑制剂 |
| 塞替派(thiotepa) | 时间依赖性抑制剂 |
| 噻氯匹定(ticlopidine) | 时间依赖性抑制剂 |
| CYP2C8 | 孟鲁司特(montelukast) |  |
| 槲皮素(quercetin) |  |
| 苯乙肼(phenelzine) | 时间依赖性抑制剂 |
| CYP2C9 | 磺胺苯吡唑(sulfaphenazole) |  |
| 替尼酸(tienilic acid) | 时间依赖性抑制剂 |
| CYP2C19 | S-(+)-N-3-benzyl-nirvanol, |  |
| 诺卡酮(nootkatone) |  |
| 噻氯匹定(ticlopidine) | 时间依赖性抑制剂 |
| CYP2D6 | 奎尼丁quinidine |  |
| 帕罗西汀(paroxetine) | 时间依赖性抑制剂 |
| CYP3A4/5 | 伊曲康唑(itraconazole) |  |
| 酮康唑(ketoconazole) |  |
| 阿扎莫林(azamulin)\* | 时间依赖性抑制剂 |
| 竹桃霉素(troleandomycin), | 时间依赖性抑制剂 |
| 维拉帕米(verapamil) | 时间依赖性抑制剂 |

表 4 体外试验可选择的CYP酶诱导剂

|  |  |
| --- | --- |
| 酶 | 诱导剂 |
| CYP1A2 | 奥美拉唑(omeprazole), 兰索拉唑(lansoprazole) |
| CYP2B6 | 苯巴比妥(Phenobarbital) |
| CYP2C8 | 利福平(Rifampicin) |
| CYP2C9 | 利福平(Rifampicin) |
| CYP2C19 | 利福平(Rifampicin) |
| CYP3A4/5 | 利福平(Rifampicin) |

表 5 临床试验可选择的CYP酶指针底物

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 酶 | 底物 | 备注 |
| CYP1A2 | 替扎尼定(tizanidine) |  |
| 咖啡因(caffeine)  |  |
| CYP2B6 | - | CYP2B6缺乏指针底物 |
| CYP2C8 | 瑞格列奈(repaglinide)  | 也是OATP1B1底物 |
| CYP2C9 | 甲苯磺丁脲(tolbutamide)  | 中等敏感底物 |
| S-华法林(S-warfarin)  | 中等敏感底物 |
| CYP2C19 | 兰索拉唑（lansoprazole） | 中等敏感底物 |
| 奥美拉唑(omeprazole) |  |
| CYP2D6 | 地昔帕明(desipramine)  |  |
| 右美沙芬(dextromethorphan)  |  |
| 奈必洛尔(nebivolol)  |  |
| 美托洛尔（metoprolol） |  |
| CYP3A | 咪达唑仑(midazolam)  |  |
| 三唑仑（triazolam） |  |

表 6 临床试验可选择的CYP特异性抑制剂

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 酶 | 抑制剂 | 备注 |
| CYP1A2 | 氟伏沙明(fluvoxamine)  | 也是CYP2C19的强抑制剂， CYP2D6 和 CYP3A的中等强度抑制剂。 |
| 依诺沙星(enoxacin)  |  |
| 噻氯匹定（ticlopidine） |  |
| CYP2B6 |  | CYP2B6缺乏特异性抑制剂 |
| CYP2C8 | 吉非贝齐（gemfibrozil） | 强抑制剂，也是OATP1B1和OAT3抑制剂，其葡萄糖醛酸结合物是CYP2C8和OATP1B1的抑制剂。 |
| 氯吡格雷(clopidogrel)  | 中等强度抑制剂，CYP2B6的弱抑制剂和OATP1B1抑制剂，其葡萄糖醛酸结合物也是CYP2C8 和 OATP1B1抑制剂。 |
| CYP2C9 | 氟康唑(fluconazole)  | 中等强度抑制剂，也是CYP2C19的强抑制剂和CYP3A的中等强度抑制剂。 |
| CYP2C19 | 氟伏沙明 （fluvoxamine）  | 也是CYP1A2的强抑制剂， CYP2D6 和 CYP3A的中等强度抑制剂。 |
| 氟康唑（fluconazole） | 也是CYP2C9和CYP3A的中等强度抑制剂 |
| 氟西汀(fluoxetine)  | 也是CYP2D6的强抑制剂 |
| 噻氯匹定(ticlopidine) |  |
| CYP2D6 | 帕罗西汀(paroxetine) |  |
| 氟西汀（fluoxetine） | 也是CYP2C19的强抑制剂，P-gp 抑制剂。 |
| 奎尼丁(quinidine)  | 也是P-gp 抑制剂 |
|  CYP3A4 | 克拉霉素(clarithromycin)  | 也是P-gp 抑制剂 |
| 伊曲康唑(itraconazole) | 也是P-gp 抑制剂 |
| 酮康唑(ketoconazole)  | 也是P-gp 抑制剂 |
| 利托那韦(ritonavir) | 也是P-gp 抑制剂 |

表7 临床试验可选择的CYP酶诱导剂

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 酶 | 诱导剂 | 备注 |
| CYP1A2 |  苯妥因(phenytoin)  | 中等强度诱导剂 |
| 利福平(rifampin) | 强诱导剂 |
| CYP2B6 | 利福平(rifampin)  | 中等强度诱导剂 |
| 卡马西平(carbamazepine)  |  |
| CYP2C8 | 利福平(rifampin) | 中等强度诱导剂 |
| CYP2C9 | 利福平(rifampin)  | 中等强度诱导剂 |
| CYP2C19 | 利福平 (rifampin)  | 强诱导剂 |
| 苯妥因（Phenytoin） | 中等强度诱导剂 |
| CYP3A | 利福平 (rifampin) | 强诱导剂 |
| 苯妥因（Phenytoin） | 强诱导剂 |
| 卡马西平（Carbamazepine） |  |

表 8体外试验可选择的转运体指针底物

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 转运体 | 底物 | 备注 |
| P-gp | 地高辛(digoxin) | 也是OATP1B3底物 |
| 非索非那丁(fexofenadine) | 也是OATPs,MRP2和MRP3底物 |
| 洛哌丁胺(loperamide) |  |
| 奎尼丁(quinidine) |  |
| 他林洛尔(talinolol) | 也是MRP2底物 |
| 长春碱(vinblastine) | 也是MRP2底物 |
| BCRP | 2-氨基-1-甲基-6-苯基咪唑并[4,5-b]吡啶(2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine) PhiP | 也是MRP2和P-gp底物 |
| 考迈斯托醇(coumestrol) |  |
| 大豆甙元(daidzein) |  |
| 丹曲林(dantrolene) |  |
| 雌酮-3-硫酸酯(estrone-3-sulfate) | 也是OATPs和NTCP底物 |
| 染料木素(genistein) |  |
| 哌唑嗪(prazosin) | 也是P-gp底物 |
| 柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine) |  |
| OATP1B1,OATP1B3 | cck-8(cholecystokinin octapeptide)  | OATP1B3的选择性底物（相比于OATP1B1） |
| 雌二醇17β-葡萄糖醛酸苷(estradiol-17β-glucuronide) |  |
| 雌酮3-硫酸酯(estrone-3-sulfate) | OATP1B1的选择性底物（相比于OATP1B3） |
| 匹伐他汀(pitavastatin | 也是MRP2，P-gp 和NTCP底物。OATP1B1的选择性底物（相比于OATP1B3） |
| 普伐他汀(pravastatin) | 也是MRP2, OAT3 和NTCP底物。 |
| 替米沙坦(telmisartan) | OATP1B1的选择性底物（相比于OATP1B3） |
| 瑞舒伐他汀(rosuvastatin) | 也是MRP2, OAT3, NTCP和BCRP底物 |
| OAT1 | 阿德福韦(adefovir) |  |
| 对氨基马尿酸(p-aminohippurate) |  |
| 西多福韦(cidofovir) |  |
| 替诺福韦(tenofovir) |  |
| OAT3 | 苄甲青霉素(benzylpenicillin) | 也是OATPs底物 |
| 雌酮3-硫酸酯  | 也是BCRP和OATP1B1底物 |
| 普伐他汀（pravastatin） | 也是OATPs和MRP2底物 |
| MATE1，MATE-2K | 二甲双胍(metformin) | OCTs和MATES底物 |
| 1. 甲基-4-苄基吡啶

(1-methyl-4-phenylpyridinium(MPP+)) | OCTs和MATES底物 |
| 四乙基氯化铵(tetraethylammonium (TEA)) | OCTs和MATES底物 |
| OCT2 | 二甲双胍 | OCTs和MATES底物 |
| 1-甲基-4-苄基吡啶 | OCTs和MATES底物 |
| 四乙基氯化铵 | OCTs和MATES底物 |

表 9 体外试验可选择的转运体抑制剂

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 转运体 | 抑制剂 | 备注 |
| P-gp | 环孢素 A (cyclosporine A) | 也是MRP2, BCRP, NTCP 和 OATPs抑制剂 |
| 依克立达(elacridar,GF120918) | 也是BCRP抑制剂 |
| 酮康唑(ketoconazole(c) | 也是NTCP抑制剂 |
| 奎尼丁(quinidine) | 也是OCTs抑制剂 |
| 利血平(reserpine) | 也是MRP2抑制剂  |
| 利托那韦(ritonavir) | 也是OATPs抑制剂 |
| 他克莫司(tacrolimus) | 也是OATPs抑制剂 |
| 伐司扑达（valspodar，PSC833) | 也是MRP2抑制剂 |
| 维拉帕米(verapamil)  | 也是OCTs抑制剂 |
| 唑喹达(zosuquidar (LY 335979)) |  |
| BCRP | 依克立达(elacridar,GF120918) | 也是P-gp抑制剂 |
| 烟曲霉毒素C(fumitremorgin C ) |  |
| Ko134 |  |
| Ko143 |  |
| 新生霉素(novobiocin) |  |
| 柳氮磺胺嘧啶(sulfasalazine) |  |
| OATP1B1OATP1B3 | 环孢素 A | 也是MRP2, BCRP, NTCP 和 P-gp抑制剂，预温孵增加其抑制作用。 |
| 雌二醇17β葡萄糖醛酸苷(estradiol-17β-glucuronide) | 也是MRP2和BCRP抑制剂 |
| 雌酮3-硫酸酯(estrone-3-sulfate) | 也是BCRP和NTCP抑制剂 |
| 利福平(rifampicin) |  |
| 利福霉素(rifamycin sv) |  |
| OAT1 OAT3 | 苄甲青霉素(benzylpenicillin) |  |
| 丙磺舒(probenecid) | 也是OATPs抑制剂 |
| MATE1MATE-2K | 西咪替丁(cimetidine) | 也是OCTs和OAT3抑制剂 |
| 乙胺嘧啶(pyrimethamine) |  |
| OCT2 | 西咪替丁(cimetidine) | 预温孵增加其抑制作用 |

表10 临床试验可选择的转运体指针底物

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 转运体 | 底物 | 备注 |
| P-gp | 达比加群酯(dabigatran etexilate) |  |
| 非索非那丁(fexofenadine) | 也是OATP1B底物 |
| 地高辛(digoxin) |  |
| BCRP | 柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine) |  |
| 瑞舒伐他汀(rosuvastatin) | 也是OAT3和OATP底物 |
| OATP1B1OATP1B3 | 普伐他汀(pravastatin) |  |
| 瑞格列奈(repaglinide) |  |
| 阿托伐他汀(atorvastatin) | P-gp，BCRP、MRP2和CYP3A底物 |
| 波生坦(bosentan) |  |
| 阿舒瑞韦(asunaprevir) |  |
| 丹诺普韦(danoprevir)  |  |
| 瑞舒伐他汀(rosuvastatin) | OATP1B1的选择性底物（相比于OATP1B3） |
| 多西他赛（docetaxel） |  |
| 非索非那定（fexofenadine） |  |
| 格列本脲（glyburide） |  |
| 那格列奈（nateglinide） |  |
| 紫杉醇（paclitaxel） |  |
| 匹伐他汀（pitavsatatin） |  |
| 辛伐他汀酸（simvastatin acid） |  |
| OAT1OAT3 | 阿德福韦(adefovir) | OAT1的选择性底物（相比于OAT3） |
| 头孢克洛(cefaclor) |  |
| 头孢唑林(ceftizoxime) |  |
| 呋塞米(furosemide) |  |
| 更昔洛韦(ganciclovir) | OAT1的选择性底物（相比于OAT3） |
| 法莫替丁（famotidine） |  |
| 甲氨蝶呤（methotrexate） |  |
| 奥司他韦羧化物（oseltamivir carboxylate） | OAT3的选择性底物（相比于OAT1） |
| MATE1,MATE-2KOCT2 | 二甲双胍(metformin) |  |

表 11临床试验可选择的转运体抑制剂

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 转运体 | 抑制剂 | 备注 |
| P-gp | 雷诺嗪(ranolazine) | 也抑制OCT2活性 |
| 维拉帕米(verapamil) | 也抑制OCT2和CYP3A4活性 |
| 伊曲康唑(itraconazole) | 也抑制CYP3A4和BCRP活性 |
|  |  |
| 克拉霉素(clarithromycin) | 也抑制OATPs和CYP3A4活性 |
| 奎尼丁(quinidine) | 也抑制OCT2和CYP3A4活性 |
| 利托那韦(ritonavir) | 也抑制OATPs和CYP3A4活性 |
| 替拉那韦(telaprevir) | 也抑制OATPs和CYP3A4活性 |
| 沙奎那韦(saquinavir)+利托那韦(ritonavir)  | 也抑制OATPs和CYP3A4活性 |
| BCRP | 姜黄素(curcumin) |  |
| 艾曲波帕(eltrombopag) |  |
| 环孢素A (cyclosporine A)  | 对多种转运体均有强抑制作用 |
| OATP1B1OATP1B3 | 吉非贝齐(gemfibrozil)  | 对CYP2C8和OAT3有抑制作用。其葡萄糖醛酸结合物也抑制CYP2C8和OATP1B1  |
| 利福平(rifampin) | 单剂量给药 |
| 环孢素A | 对多种转运体均有强抑制作用 |
| 克拉霉素（clarithromycin） |  |
| 红霉素（erythromycin） |  |
| 西咪匹韦（simeprevir） |  |
| OAT1OAT3 | 对氨基马尿酸(p-aminohippuric acid) | 主要抑制OAT1活性, |
| 丙磺舒(probenecid) | 也抑制MRP2活性 |
| 特立氟胺(teriflunomide) |  |
| OCT2MATE1MATE2-K | 西咪替丁(cimetidine) | 对MATE抑制作用强于OCT2。 |
| 甲氧苄氨嘧啶(trimethoprim) | 对MATE抑制作用强于OCT2 |
| 杜鲁特韦(dolutegravir) | 对OCT2抑制作用强于MATES |
| 凡德他尼(vandetanib)  | 对MATE抑制作用强于OCT2 |
| 雷诺嗪(ranolazine)  | MATE和OCT2抑制作用相当 |
| 艾沙康唑(isavuconazole)  | 对P-gp和BCRP有一定抑制作用 |

# 参考文献

[1] FDA. Guidance for Industry: Expansion cohorts: Use in first-in-human clinical trial to expedite development of oncology drugs and biologics. (draft). 2018年8月.

[2] Yu H, Tweedie D. A perspective on the contribution of metabolites to drug-drug interaction potential: the need to consider both circulating levels and inhibition potency. Drug Metab Dispos. 2013. 41(3):536-540.

[3] Zhang L, Wu F, Lee SC, Zhao H, Zhang L. pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs: potential implications for new drug development. Clin Pharmacol Ther. 2014. 96(2):266-277.

[4] Palatini P, De Martin S. Pharmacokinetic drug interactions in liver disease: An update. World J Gastroenterol. 2016. 22(3):1260-1278.