
行业指导原则

药物相互作用研究—

试验设计、数据分析、剂量提示和说明书建议

指导原则草案

本草案指导原则仅供评论目的发布。

应在声明草案有效性的联邦公报通告中发表后 90 日内提交关于此草案文件的意见和建议。请向食品药品监督管理局文档管理部（HFA-305），5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852 递交。应使用联邦公报中发表的有效性通告中列出的文档编号标识所有文件。

如有疑问可咨询此草案文件联系人（CDER）Shiew-Mei Huang, 301-796-1541, 或 Lei Zhang, 301-796-1635。

美国健康与人类服务部门
食品药品监督管理局
药品评价与研究中心(CDER)

2012 年 2 月
临床药理学

行业指导原则

药物相互作用研究一

研究设计、数据分析、剂量提示和说明书建议

可根据下列方式获取额外副本:

对外信息办公室

药物信息部, WO51, 2201 室

药品审评与研究中心

食品药品监督管理局

10903 新罕布什尔大道

银泉, MD 20993-0002

电话号: 301-796-3400; 传真号: 301-847-8714

druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国健康与人类服务部门
食品药品监督管理局
药品评价与研究中心(CDER)

2012年2月
临床药理学

目录

图示目录	4
表格目录	4
I. 前言	1
II. 指导原则概要	2
III. 背景	6
A. 药物相互作用的相关性	6
B. 小分子药物的药物相互作用考量	7
1. 基于代谢的药物-药物相互作用	7
2. 基于转运蛋白的药物-药物相互作用	8
3. 多种药物-药物相互作用机制	10
C. 治疗性蛋白的药物相互作用考量	14
IV. 一般策略	14
A. 体外研究	15
1. 体外代谢研究	15
2. 体外转运蛋白研究	30
3. 研究药物代谢物的考量	32
B. 体内研究	33
1. 体内药物-药物相互作用	33
2. 体内药物-治疗性蛋白 (TP) 相互作用	33
C. 采用群体药代动力学方法评估药物-药物相互作用	36
V. 体内药物-药物相互作用研究设计	36
A. 研究设计	36
B. 研究人群	39
C. 底物和相互作用药物的选择	39
1. CYP-介导的相互作用	39
2. 转运蛋白-介导的相互作用	47
3. 鸡尾酒方法	52
4. 复合药物相互作用	52
D. 给药途径	55
E. 剂量选择	55
F. 终点	56
1. 药动学终点	56
2. 药效学终点	57
G. 统计学考量和样本量	57
VI. 说明书建议	58

A. 说明书的药物相互作用小节	59
B. 说明书的临床药理学小节	60
C. 说明书的其他小节	62
附录图示目录	63
附录	64
参考文献	71
缩略语表	75

图示目录

图 1. 举例说明可能涉及到药物吸收、分布、代谢和排泄的转运蛋白在肠壁(A)、肝(B)和肾(C)中的外排和摄取	9
图 2. 基于代谢的药物-药物相互作用-决策树	16
图 3. 作为UGT底物的研究药物评估	20
图 4. 基于模型预测的整体方案：研究药物（和含量 $\geq 25\%$ 药物原形AUC的代谢物）作为CYP酶的相互作用药物	23
图 5. 使用PBPK模型探索底物药物和相互作用药物之间的药物-药物相互作用可能（来自Zhao等.2011 的修改图）	29
图 6. 作为P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 和OCT2 转运蛋白底物的研究药物评估	31
图 7. 药物研发期间评估治疗性蛋白（TP）-小分子药物（D）相互作用的研究类型汇总	35
图 8. 多种CYP抑制剂对假设药物PK的影响，按 90%置信区间的几何平均AUC和 C_{max} 比值表示	61

表格目录

表 1. 选择转运蛋白-介导的临床重要药物-药物相互作用	12
表 2. 体外CYP诱导剂	27
表 3. CYP酶体内抑制剂的分类	41
表 4. CYP酶体内诱导剂的分类	43
表 5. 体内CYP敏感底物和具有较窄治疗范围的CYP底物范例	44
表 6. 选择转运蛋白的体内抑制剂和诱导剂范例	49
表 7. 选择转运蛋白的体内底物范例	51
表 8. 体内CYP3A和P-gp抑制剂范例及其相对效能	53

行业指导原则¹

药物相互作用研究—试验设计、数据分析、剂量提示和说明书建议

本指导原则代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指导原则标题页所列的相应电话号码。

I. 前言

本指导原则为递交 CDER 监管的治疗用生物制品新药申请（NDA）和生物制品许可申请（BLA）的申请人提供关于体外和体内药物代谢、药物转运和药物-药物或药物-治疗性蛋白相互作用研究的建议。当一种药物改变另一种药物或其代谢物的药代动力学时，表明发生了药物相互作用。当与其他药物共同服用时，药物相互作用也可能影响任一药物药效作用的其他性质。本指导原则的重点是药代动力学药物相互作用。此指导原则反映了机构的观点，应在药物研发期间确定研究新药和其他药物之间的药代动力学相互作用，作为药物安全性与有效性充分评估的一部分。出于几种原因，了解药物-药物相互作用（DDI）的性质和强度是很重要的。伴随用药、食物补充剂和某些食物（例如葡萄柚汁）可能会意外的改变之前接受过并耐受特定剂量的某种药物的代谢和/或药物转运。此种代谢或转运的意外改变会改变某种药物已知的安全性和有效性。

FDA 的指导文件（包括本指导原则）不承担法律强制性责任。相反，指导原则只是说明了机构对本题目的目前看法，仅应视为一种建议，除非已经在特殊药政法规或法令要求中进行了阐明。本机构指导原则中使用的用语“应该（should）”表示为一些推荐或建议的事情，而不是要求。

¹本指导原则经由临床药理办公室、翻译科学办公室、药品审评和研究中心（CDER）的药物-药物相互作用工作组编写，CDER 其他办公室也有参与。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

II. 指导原则概要

如下列出了申请人在药物研发期间评估药物-药物相互作用时所应考虑点的重要建议。本指导原则的各章节提供了每条建议的详细内容。

- 在药物研发期间应明确研究新药和其他药物之间的相互作用，作为充分评估药物安全性和有效性的一部分。药物-药物相互作用研究的目的是为了确定研究药物与其他药物之间是否存在可能的相互作用，如果存在，此可能的相互作用是否表明需要剂量调整、其他治疗监控、伴随用药的使用禁忌或采取其他降低风险的措施。
- 药物的研发应包括消除主要途径的鉴别、酶和转运蛋白对药物处置的定量影响以及药物-药物相互作用机制的表征。
- 如果申请人出于对目标人群和可能同服药物的考虑而认为没有必要对药物相互作用的可能性进行完全评估，则应联系临床药理学办公室和新药办公室临床部。
- 本指导原则及其附录包含了多个用于帮助申请人确定可能需要哪种类型药物-药物相互作用研究的决策树（见图 2 至 7 和附录图 A-1 至 A-6）。
- 新药的药物-药物相互作用研究通常起始于体外研究以确定一种药物是否是代谢酶的底物、抑制或诱导剂。将从体外研究的结果中得出评估可能相互作用所需开展体内研究的性质和范围。体外研究得出结果和临床药代动力学数据可作为一种免除额外体内研究需要的筛选机制，或通过使用模型或模拟方法为临床研究的适当设计提供机理基础。
- 当考察研究药物其代谢受到抑制或诱导（即，作为底物）的可能性时，应该根据鉴定代谢此研究药物酶系统的体外或体内研究选择相互作用的药物。然后可根据研究途径已知的、重要抑制剂和诱导剂选择相互作用的药物。强效抑制剂和诱导剂可提供最灵敏的评估，通常应首先检验（见 VC.节）。
- 如果根据体外和/或体内研究确定了可能的药物-药物相互作用，申请人应设计进一步的试验或收集信息以确定（1）是否需要额外研究以更好的量化相互作用并考察弱效抑制剂（早期研究通常考察强效抑制剂）对研究药物（作为底物）的影响以及研究药物（作为抑制剂）对一系列底物的影响，（2）是否需要根据确定的相互作用进行剂量调整或其他处方更改（例如，额外安全性监控或禁忌症）以避免不期望的结果。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

- 应考虑研究药物代谢物（代谢物 \geq 25%原形药物 AUC）与药物产生相互作用的可能（见 IV.A.3 部分）。
- 某些药物会抑制或诱导同时服用药物的代谢途径，对于这些因此不能通过代谢显著消除的研究药物，也应探索其代谢性药物-药物相互作用（见 IV.A.1）。
- 当评估一种可能作为细胞色素 P450（CYP）酶抑制剂的新药时，申请人应考虑对基于代谢的相互反应进行逐步的、基于模型的评估（从初始评估的基础模型至更复杂的机理模型，包括生理药代动力学（PBPK）模型）（见 IV.A.1 部分）。用于评估“等效性”（例如，使用基于人群的 PBPK 模型预期 AUC 比例为 0.8~1.25）的标准可用作初始临界值，以确定是否需要体内研究。本指导原则文件中讨论的标准为建议值。我们可根据申请人的解读进行讨论。
 - PBPK 是一种能够帮助申请人（1）更好设计药物-药物相互作用试验，包括专用试验和群体药代动力学研究，和（2）定量预测不同临床状况下药物-药物相互作用的大小。PBPK 模型也为专用临床研究提供了有用的选择。
 - 当向 CDER 递交 PBPK 研究时，申请人应提供模型假设、生理和生物合理性的详细信息、参数起源和不确定性及多变性的信息。
- CYP 酶诱导的评估应从 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A 体外研究开始（图 4）。如果根据使用基础模型的预先规定临界值判定体外诱导结果呈阳性，将研究药物视为酶诱导剂并保证进一步的体内评估。或者申请人可使用机理模型估测药物-药物相互作用的程度以确定是否需要进一步体内评估（见 IV.A.1.b-3 部分）。
 - 应注意的是目前可能存在未知的诱导机制。因此，如果药物将用于具有生育能力的女性，无论体外诱导研究结果如何，均需要在体内研究人体致畸原对避孕激素的可能影响。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

- 除 CYP 外，也应考虑其他对于评估药物较为重要的代谢酶（例如，尿苷二磷酸（UDP）-葡萄糖醛酸转移酶（UGT））（见 IV.A.1 部分）。
- 近几年来已经记录了一些基于转运蛋白的药物（见表 1，第 III.B.2 部分）。
 - 应体外评估所有研究药物以确定其是否为 P-糖蛋白（P-gp）或乳腺癌耐药相关蛋白（BCRP）的可能底物（见图 6，左侧组，IV.A.2 部分）。如果研究药物的肝代谢途径很重要，应进行体外评估以确定其是否为肝摄取转运蛋白有机阴离子转运多肽 1B1（OATP1B1）或 OATP1B3（见 6，中间组，IV.A.2 部分）。同样，如果研究药物的肾活性分泌很重要，应进行体外评估以确定其是否为有机阴离子转运蛋白 1（OAT1）或 OAT3 或有机阳离子转运蛋白 2（OCT2）的底物（见图 6，右侧组，IV.A.2 部分）。
 - 因为已经证明已知是 P-gp（例如，地高辛）、BCRP（例如，瑞舒伐他汀）、OATP1B1/OATP1B3（例如，他汀类药物）、OAT1/OAT3（例如，甲氨蝶呤、替诺福韦）和 OCT2（例如，二甲双胍）底物的关键药物具有临床显著相互作用，应对作为这些转运蛋白抑制剂的研究药物进行评估（见 IV.A.2 部分）。
 - 将根据附录中图 A1-A6 的决策树所描述的标准决定是否需要在体外评估的基础上进一步进行体内药物相互作用研究。
- 由于缺乏经验证的体外系统以研究转运蛋白诱导，研究药物对转运蛋白的诱导潜能的最终确定将基于体内诱导研究。
- 评估药物-药物相互作用的人体临床研究可能包括在一项研究中同时给予多种 CYP 酶的底物和转运蛋白的混合物（即，“鸡尾酒法”），以评估药物的抑制或诱导潜能（见 VC.3 部分）。良好开展的鸡尾酒研究若呈阴性结果，则可免除对特定 CYP 酶和转运蛋白的进一步评估。而阳性结果则表明应进一步开展体内评估。
- 应考虑某些种类治疗性蛋白（TP）与药品之间相互作用的可能（见图 7，IV.B.2 部分）。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

- 如果研究 TP 是一种细胞因子或细胞因子调节物，将开展研究以测定 TP 对 CYP 酶或转运蛋白的影响。可在目标人群中采用特定 CYP 酶和转运蛋白的单个底物进行 TP 的体内评估，或可采用“鸡尾酒方法”进行研究（见 VC.3 部分）。
- 对于将与其他药品（小分子或 TP）联合使用作为联合疗法的 TP，研究应评估每种药物对另一种药物的影响。如果药物与治疗范围窄的药物联合应用，这项评估将尤为重要。
- 如果具有其他相似 TP 的 PK 或 PD 相互作用的已知作用机制或既往经验，应针对可能的相互作用开展适当的体外或体内评估。
- 参见第 V 章提供的关于体内药物相互作用研究设计的详细信息。本章也包含了关于体内 CYP 酶的抑制剂（表 3）或诱导剂（表 4）、体内 CYP 敏感底物和治疗范围窄的 CYP 底物实例、选择转运蛋白的体内抑制剂和诱导剂范例（表 6）、选择转运蛋白的体内底物范例（表 7）和体内 CYP3A 和 P-gp 抑制剂及其相对效能实例（表 8）的分类表格。
 - 模拟（例如，通过基于群体的 PBPK 模型）可提供优化试验设计的宝贵视角（见 IV.A.1 部分）。
 - 应记录联合用药的给药剂量和服用时间的详细信息。如果特定药物与摄取食物的时间相关，应进行记录。
 - 大型临床研究所得数据的群体药代动力学（PopPK）分析（包括稀疏或密集采血）可有助于描述已知或新确定相互作用的临床影响并决定作为底物的研究药物剂量改变的**建议**（V.B 节）。使用群体 PK 方法进行的 DDI 分析应注意排除特异的具有临床意义的 PK 变化。因为在多数 PopPK 研究中没有监测联合用药的暴露量，PopPK 方法可能不能有效评估研究药物对其他药物的影响。
- 应以具体分析每例为原则考量特殊人群中药物相互作用的可能（例如，有器官损伤的患者，和儿童或老年患者）。PBPK 模型（如果良好验证了目标目的）有助于指导是否需要开展特殊人群研究的决定（见 VB 部分的“人群”和 V.C.4 部分的“复合药物相互作用”）。
- 在整个指导原则中讨论了额外的研究设计问题（例如，给药途径（第 V.D 节）、剂量选择（第 VE 节）、确定终点（第 VF 节）和统计学考量（第 VG 节））。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

- 在 VI 部分描述了关于药物相互作用的说明书建议。
 - 森林图可视为展现多种固有和非固有因素（包括说明书的**药代动力学**分段中的药物相互作用）导致的药代动力学暴露量指标变化的有用工具（见图 8，VI 部分）。
 - 如果申请人希望在药品说明书上做一项预期不会发生药物相互作用的特定声明，申请人最好能对药物相互作用推荐特定的无效范围或临床等效性区间，并且应提供建议的科学说明。无效范围表示在此区间内，系统暴露量的变化不具有临床意义。这些结论可根据剂量-效应关系数据得出。
- 鼓励申请人与临床药理学办公室或 CDER 中适当的临床审核部门就关于药物相互作用方面的问题进行沟通，特别是当
 - 采用机理或 **PBPK** 模型预测药物-药物相互作用，包括评估复合药物-药物相互作用
 - 确定是否需要评估药物与非 **CYP** 酶或其他未纳入决策树的转运蛋白之间的相互作用
 - 确定涉及 **TP** 的药物-药物相互作用研究。

III. 背景

A. 药物相互作用的相关性

药物的理想和不理想作用与其在多种作用位点的浓度有关，通常与药物的血液或组织中浓度有关。给药后的血液或组织浓度又由药物的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）决定。药物及其活性代谢物的消除或是通过排泄代谢失活的代谢物，或是直接排泄药物或活性代谢物。大多数药物的排泄是通过肾脏和肝脏。代谢和排泄相关的药物相互作用众所周知，但越来越多的证明了转运蛋白相关的影响，并因此认为其在药物研发中很重要。治疗性蛋白可能通过与细胞表面受体的特定相互作用而消除，然后在靶细胞内进行内化和溶酶体降解。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

新药相互作用研究的整体目的是为了确定：

- 是否存在足够大的相互作用而需要进行药物本身或可能同服药物的剂量调整，
- 是否存在需要额外治疗监控的任何相互作用，或
- 当较少的措施不能减轻风险时，是否应禁忌使用伴随用药

在某些情况下，了解如何对存在相互作用的药物调整剂量或给药方案，或如何避免药物-药物相互作用可使本来有不可接受的风险的药物上市。而在一些情况下，相互作用的结果可得出药物不能安全上市的结论。几乎所有这些情况中，通过获取具有较低相互作用风险的另一种药物而更加确定此结论。已经有几种药物在药物说明书内警告后仍不能充分控制药物相互作用风险，而由于可导致 QT 延长和尖端扭转型室性心动过速 (TdP) 心律不齐的显著药物相互作用而被撤回。例如，两种经 CYP3A 代谢的早期非镇静性抗组胺药物—特非那定和阿司咪唑，在其说明书未能充分降低 TdP 病例后被撤回，因为非索非那定和氯雷他定实现了对不具有 TdP 风险非镇静性抗组胺药物的需要。西沙比利是一种经 CYP3A 代谢的药物，由于其胃肠道获益未能超过其 TdP 风险而撤回。第四种药物咪拉地尔（一种类似于维拉帕米和地尔硫卓的钙离子通道阻滞剂）是一种强效 CYP3A 抑制剂，并且当与辛伐他丁联用时可由于显著增加辛伐他丁暴露量而导致横纹肌溶解。

B. 小分子药物的药物相互作用考量

本指导原则的重点是药代动力学药物相互作用。药物研发过程应包括评估新药影响其他药物代谢或转运的可能以及新药代谢或转运受到其他药物影响的可能。确定一种药物是否是代谢酶的底物、抑制剂或诱导剂的体外工具的使用，和之后评估可能相互作用的体内相互作用研究已经成为药物研发和监管审核的组成部分。除评估代谢性药物相互作用外，也应评估转运蛋白在药物相互作用中的作用。本节将分别讨论代谢酶和转运蛋白水平的药物-药物相互作用，并考虑多种药物-药物相互作用机制存在的情况。

1. 基于代谢的药物-药物相互作用

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

肝代谢主要通过位于肝内质网的细胞色素 P450 酶家族 (CYP) 发生, 但也可通过非 CYP 酶系统发生, 例如葡萄糖苷酸和硫基转移酶, 通常可使药物失活并增强其肾排泄。一些药物代谢酶除在肝脏存在外, 还在肠壁和其他肝外组织中存在。

多种消除代谢途径可受到伴随用药治疗的抑制或诱导。代谢性药物-药物相互作用可导致巨大变化—药物或代谢物在血液或组织中浓度数量级或以上的降低或升高—并可影响毒性或活性代谢物的形成。这些暴露量的大幅变化可改变药物及其活性代谢物的安全性和有效性特征, 无论药物是否具有较窄治疗范围 (NTR)。例如, 主要经 CYP3A 代谢的某些 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (例如, 洛伐他丁、辛伐他丁) 在其代谢受到同时服用的强效 CYP3A 抑制剂 (例如咪拉地尔或酮康唑) 或甚至中效抑制剂 (例如红霉素) 的抑制时, 血药浓度可增加 10 倍或更多。尽管 HMG-CoA 还原酶抑制剂不是 NTR 药物, 由 HMG-CoA 还原酶抑制剂和 CYP3A 抑制剂之间相互作用导致的血药水平升高可导致肌病变, 某些情况下可产生罕见的危及生命的横纹肌溶解症。

除评估药物作为另一种药物可抑制或诱导的酶底物外, 确定研究药物是否会显著影响已上市药物的代谢消除也很重要。对于没有通过代谢显著消除的研究药物, 应探索代谢性药物-药物相互作用, 因为此类药物可抑制或诱导同时服用药物的代谢途径。

不同个体中的药物-药物相互作用会根据多态性酶的遗传变异而有所不同。例如, 强效 CYP2D6 抑制剂 (例如, 氟西汀) 可提高 CYP2D6 高代谢 (EM) 受试者中 CYP2D6 底物的血浆水平, 但对于 CYP2D6 低代谢 (PM) 受试者将产生极低的影响, 因为这些个体没有可抑制的活性酶。发现如果给予常规剂量, CYP2D6 PM 受试者已经具有水平大幅提高的阿托西汀。也存在对 PM 的抑制效果强于 EM 的情况。如果药物通过次要途径 (非多态性酶) 和主要途径 (多态性酶) 进行代谢, 次要途径的抑制通常对 EM 的血浆浓度具有极低影响。但是, 次要途径在对 PM 的药物清除发挥的作用比主要途径更加重要。因此, 主要途径 PM 的次要途径的抑制可对药物清除和所得药物浓度产生显著影响。因此建议对具有多种基因型或表型的受试者中研究相互作用影响。

2. 基于转运蛋白的药物-药物相互作用

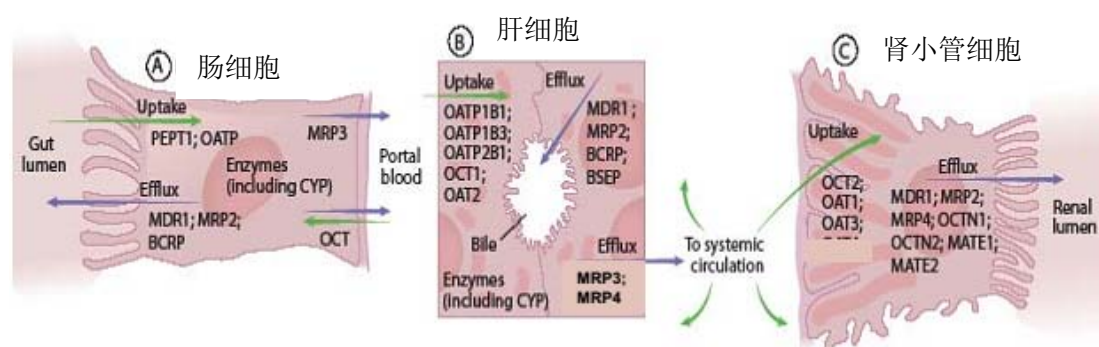
尽管膜转运蛋白没有代谢酶的认识度高, 但可对药代动力学和药物暴露产生重要影响。目前, 最常见的转运蛋白属于两种超家族中的一种: ATP-结合盒 (ABC) 和溶质转运蛋白 (SLC)。转运蛋白控制了溶质 (例如, 药物和其他外源性化学

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

物质)在细胞内外的转运。代谢酶大部分集中在肝和肠内,与其不同,转运蛋白在体内的所有组织中(含量各不相同)均有存在,并对于药物分布、组织-特异性的药物靶向、药物吸收和消除具有重要作用。例如,最近研究表明了转运蛋白在药物吸收、分布和排泄(见下图 1 和表 1)中发挥重要作用。转运蛋白也可与代谢酶共同发挥作用,在药物的代谢中发挥作用。

图 1. 举例说明可能涉及到药物吸收、分布、代谢和排泄的转运蛋白在肠壁(A)、肝(B)和肾(C)中的外排和摄取



缩略词: MRP: 多药耐药相关蛋白; PEPT1, 多肽转运蛋白 1; OATP: 有机阴离子转运多肽; OAT: 有机阳离子转运蛋白; OCT: 有机阴离子转运蛋白; BCRP: 乳腺癌耐药蛋白; MDR1: 多药耐药 1 (P-糖蛋白 (P-gp)); MATE: 多药及毒性化合物外排蛋白(改编自 Huang S-M, Lesko LJ 和 Temple R “不良药物反应和药代动力学药物相互作用,” 第 20 章, 第 I 部分不良药物反应和药物相互作用(第 4 节), 药理学与治疗学: 实践原则, Waldman SA 和 Terzic A, Eds., Elsevier, 2009)。

近年来记录了多种基于转运蛋白的相互作用。与 P450 酶介导的药物相互作用类似,同时服用一种是药物转运蛋白抑制剂或诱导剂的药物,可影响作为该转运蛋白底物的药物的药代动力学。已经显示出多种药物(例如,奎尼丁、维拉帕米、伊曲康唑)通过在肠内水平下抑制外排转运蛋白 P-gp,增加地高辛血浆浓度。多种 HMG-CoA 还原酶抑制剂(包括瑞舒伐他汀、帕伐他汀和匹伐他汀)的血浆浓度可通过同时服用肝摄取转运蛋白(例如, OATP1B1)的抑制剂(例如,环孢霉素和单剂量的利福平)而升高。例如,同时服用环孢霉素可使帕伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)分别增加 10 倍、7 倍和 5 倍。表 1 显示了此作用和一些其他转运蛋白相互作用。由于这些他汀类药物没有显著代谢,相互作用是转运蛋白(包括 OATP1B1)的抑制所致。表 1 也显示了洛匹那韦/利托那韦对波生坦的重要影响,因为波生坦具有剂量-相关肝毒

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

性而可能很重要。丙磺舒因可通过转运蛋白 OAT1 和 OAT3 抑制西多福韦、吠喃苯胺酸和阿昔洛韦的活性肾小管分泌而升高其血浆浓度。表 1 列出了其他临床相关的基于转运蛋白的药物-药物相互作用。

转运蛋白可通过影响药物或其代谢物在多种组织中的浓度而改变其安全性特征。以药物西多福韦为例说明转运蛋白-介导的药物毒性的影响。此抗病毒药物可产生肾毒性，但是如果与丙磺舒（一种肾内的有机阴离子转运抑制剂）同时服用，则会阻断肾小管细胞对西多福韦的摄取并降低肾毒性。另一个实例关于辛伐他汀，发现 OATP1B1 的多态性与辛伐他汀服用患者的肌病患病率相关。基于转运蛋白的药物相互作用和药物转运蛋白对安全性的可能影响，对于确定转运蛋白是否影响研究药物的吸收和处置，以及研究药物是否会通过影响转运蛋白而影响其他药物的吸收和处置十分重要。

3. 多种药物-药物相互作用机制

上述章节分别讨论了与对酶和转运蛋白影响相关的药物-药物相互作用，但特定药物的药物相互作用的发生可能基于两种机制的组合。这种“复合药物相互作用”方案包括，但不限于：

- 一种药物同时抑制和诱导一种酶或同时抑制酶和转运蛋白
- 使用代谢某药物同一种酶的一种以上抑制剂，以增加对此药物消除的抑制
- 使用代谢某药物的一种以上的酶的抑制剂，以增加对此药物消除的抑制
- 药物及其代谢物或多种代谢物（两者均抑制底物药物的代谢酶）的抑制
- 低代谢者中的基因多态性酶除外的酶的抑制，选择可被两种酶代谢的底物
- 在药物消除器官（例如，肝或肾）具有不同程度损伤的受试者中采用酶/转运蛋白抑制剂

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

如果存在多种影响清除率的因素和多种药物-药物相互作用机制，根据体外评估结果预测体内相互作用将具有挑战性。用于解释多种机制的模型和模拟将有助于临床试验的设计以说明药物相互作用的可能或相互作用程度的预测（参见第 V.C.4 部分）。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

表 1. 选择转运蛋白^a-介导的临床重要药物-药物相互作用

基因	别名 ^a	组织	功能	相互作用药物	底物 (受影响药物)	底物血浆 AUC 的变化 (AUC 比)
在药物吸收、处置和排泄中具有临床重要性的 ABC 转运蛋白						
<i>ABCB1</i>	P-gp、MDR1	肠上皮细胞、肾近端小管、肝细胞（小管）、脑血管内皮	外排	决奈达隆	地高辛	2.6-倍
				奎尼丁	地高辛	1.7-倍
				雷诺嗪	地高辛	1.6-倍
				替拉那韦/利托那韦	洛哌丁胺	0.5-倍
				替拉那韦/利托那韦	沙奎那韦/利托那韦	0.2-倍
<i>ABCG2</i>	BCRP	肠上皮细胞、肝细胞（小管）、肾近端小管、脑血管内皮、胎盘、干细胞、乳腺（泌乳）	外排	GF120918	托泊替康	2.4-倍
在药物处置和排泄中具有临床重要性的 SLC 转运蛋白						
<i>SLCO1B1</i>	OATP1B1 OATP-C OATP2 LST-1	肝细胞（窦）	摄取	洛匹那韦/利托那韦	波生坦	5~48-倍 ^c
				环孢霉素	帕伐他汀	9.9-倍
				利福平（单剂量）	格列本脲	2.3-倍
<i>SLCO1B3</i>	OATP1B3、OATP-8	肝细胞（窦）	摄取	环孢霉素	瑞舒伐他汀 ^{d,e}	7.1-倍 ^d
				环孢霉素	匹伐他汀 ^d	4.6-倍
				洛匹那韦/利托那韦	瑞舒伐他汀 ^d	2.1-倍
<i>SLC22A2</i>	OCT2	肾近端小管	摄取	西咪替丁	多菲莱德	1.5-倍

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

				西咪替丁 西咪替丁	吡哌洛尔 二甲双胍	1.5-倍 1.4-倍
SLC22A6	OAT1	肾近端小管、胎盘	摄取	丙磺舒 丙磺舒 丙磺舒	头孢拉定 西多福韦 阿昔洛韦	3.6-倍 1.5-倍 1.4-倍
SLC22A8	OAT3	肾近端小管、脉络膜丛、脑血管内皮	摄取	丙磺舒	呋塞米 ^f	2.9-倍

^a缩略语：BCRP，乳腺癌耐药蛋白；P-gp，p-糖蛋白；MDR，多药耐药；LST，肝特异性转运蛋白；OATP，有机阴离子转运多肽；OCT：有机阴离子转运蛋白；OAT：有机阳离子转运蛋白

^b相关的转运蛋白（Implicated transporter）是指可能的转运蛋白；但是，由于试验是在体内进行，不太可能明确指定特定转运蛋白发生了这些相互作用。

^c同时服用后第4天（48-倍）、第10天（5-倍）的最低给药前血浆浓度（C_谷）数据。

^d相互作用部分受OATP1B1介导。

^e相互作用部分受BCRP介导。

^f相互作用部分受OAT1介导。

C. 治疗性蛋白的药物相互作用考量

通常治疗性蛋白（TP）不会按照其清除途径进行代谢或转运，因此限制了小分子药物（本文中称作“药物”）通过代谢或转运途径影响 TP 的可能。但是，药物可能通过影响免疫原性而影响 TP 的清除率（例如，甲氨蝶呤降低了英夫利昔的清除率，可能是由于甲氨蝶呤影响了抑制英夫利昔形成的抗体）。此外，作为细胞因子或细胞因子调节物的 TP 可能会通过对 P450 酶调节途径的影响，而改变作为 P450 酶底物的药物的代谢。例如，细胞因子 IL-6 可在转录水平上对不同 CYP 亚型产生浓度依赖性抑制，或通过改变感染或发炎患者中 CYP 酶的稳定性，并增加特定 CYP 底物药物的血浆浓度。与之相比，细胞因子调节物，例如托珠单抗（抗-IL-6 受体抗体）可逆转细胞因子对 CYP 底物的表观“抑制”影响，形成“正常化”的 CYP 活性。

在第 IV.B.2 部分讨论了评估 TP-药物相互作用所需考虑的基本要点。

IV. 一般策略

药物的研发应包括消除主要途径的鉴定、酶和转运蛋白对药物处置作用的定量以及药物-药物相互作用机制的表征。可利用包括基础模型、机理静态模型和更复杂的动态模型（例如，基于生理的药代动力学（PBPK）模型）在内的多种模型，定量评估研究药物的药物-药物相互作用可能。适当的设计药代动力学研究（通常在药物研发的早期阶段）可提供关于消除代谢和排泄途径、其对整体消除的作用和代谢性或转运蛋白-介导的药物-药物相互作用的重要信息。这些体内研究可与体外研究获得的信息共同用于 PBPK 模型的构建和改良。定量评估这些研究所得结果有助于解决关于是否、何时、以及如何进一步开展临床药物-药物相互作用研究的关键调控问题。多数情况下，早期体外和临床研究的阴性结果提示没有必要开展后期药物-药物相互作用可能的临床研究。如果根据体外和/或体内研究确定了可能的药物-药物相互作用，申请人应设计进一步的试验或收集信息以确定（1）是否需要额外研究以更好的量化影响，并考察弱效抑制剂（早期研究通常考察强效抑制剂）对研究药物（作为底物）影响以及研究药物（作为抑制剂）对一系列底物的影响，和（2）是否需要根据确定的相互作用进行剂量调整或其他处方更改（例如，额外的安全性监控或禁忌症）以避免不期望的结果。在本指导原则的第 V 章中提供了关于在特定条件下应开展体内研究的类型的进一步建议。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

将药物相互作用信息与一般人群和特殊人群的暴露量-反应关系信息一起利用，以帮助预测药物-药物相互作用的临床结果。

A. 体外研究

体外代谢、转运和药物相互作用研究所得结果对于定量评估研究药物的药物-药物相互作用可能很有价值。可将体外研究结果与临床药代动力学数据作为一种筛选机制，免除额外体内研究的需要，或为通过使用模型和模拟方法为临床研究的适当设计提供机理基础。开展体外研究的重要考虑应包括，但不限于，妥善验证的实验方法、试验体系的选择和底物/相互作用药物及其浓度的合理选择。

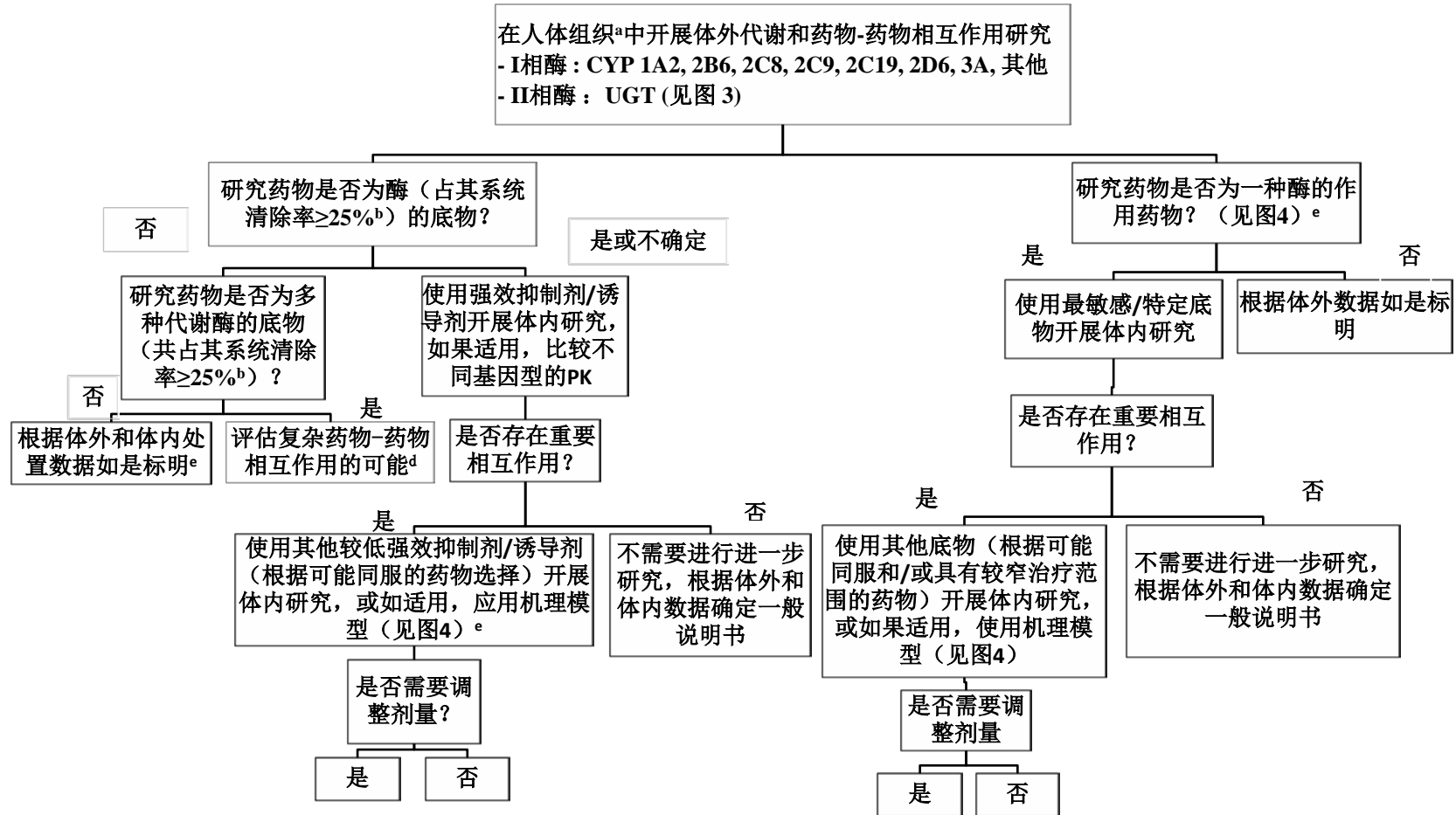
1. 体外代谢研究

下图 2 显示了决策树，描述了根据体外代谢情况、体外药物-药物相互作用、和/或其他适当的药代动力学数据说明何时需要开展体内基于代谢的相互作用研究。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

图 2. 基于代谢的药物-药物相互作用-决策树



包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

^a在IV.A.1.a.部分讨论了其他I相酶（CYP和非-CYP）

^b可联合评估体外酶表型实验、人体药代动力学研究（例如静脉注射研究）、质量平衡研究和药代动力学研究（确定了肾/胆清除率），以确定酶对人体体内整体药物消除率的作用百分比。

^c见图 4 计算所得的R值和截距值。申请人应在人体中开展体内鸡尾酒研究（参考文献：*Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 81: 298-304, 2007）。见V.C.3.部分。

^d见V.C.4 部分的复合药物相互作用评估。

^e额外的群体药代动力学分析可有助于研究新药（作为底物）的整体评估。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

a. 药物代谢酶的鉴定-研究药物作为一种酶底物

应根据体外研究测定研究药物的代谢特征。体外系统包括人肝组织，例如肝微粒体、表达重组酶的微粒体或新鲜分离或冻存的人肝细胞。通常，根据酶对底物整体系统清除率作用的定量测定结果确定是否需要进行体内药物相互作用研究。如果其作用占了药物整体消除的 25%或以上，我们认为代谢是一种重要途径。如果其作用 $\geq 25\%$ 或未知，应保证使用适当的抑制剂/诱导剂进行体内研究。这些体内研究的顺序应从强效抑制剂/诱导剂起始。如果采用强效抑制剂/诱导剂的研究结果表明存在相互作用，应评估一种较低效的强效抑制剂/诱导剂的影响。可通过临床研究进行较低效强效抑制剂/诱导剂的后续评估。或者，可通过 PBPK 模型（见下述与模型构建和策略相关的 IV.A.1.b-3 部分，以使用 PBPK 评估药物相互作用）开展评估。可在第 V 章获取体内酶抑制剂/诱导剂的选择方法。

药物代谢酶介导的次要消除途径在某种条件下可能需要进一步考察。这些酶的作用可能在特殊人群中变得重要（例如，在肾损伤受试者中，如果底物药物明显通过肾排泄消除；在低代谢者中，如果底物药物主要通过多态性酶代谢；或在服用次要途径酶的强效诱导剂受试者中）。应以具体分析每例为原则考量这些人群中基于代谢的药物相互作用可能（也可见 V.B 部分的“人群”和 V.C4 部分的“复合药物相互作用”）。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

I 相代谢酶

建议进行常规评估以确定下列 CYP 酶的代谢-介导的可能相互作用：CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A。如果研究药物是特定 CYP 的体外底物，建议进行此 CYP 强效抑制剂和诱导剂（参见后面关于 CYP 抑制剂和诱导剂分类的章节）的体内相互作用研究，以确定研究药物药代动力学特征改变的程度。如果研究设计良好并且适当，阴性结果可免除使用较低强效抑制剂或诱导剂进一步体内研究的需要。

如果一种药物不经主要 CYP（上述）酶代谢，则应考虑药物可能是其他 CYP 酶（例如，CYP2A6、CYP2J2、CYP4F2、CYP2E1）或非-CYP I 相酶的底物。药物代谢中涉及的非 CYP I 相酶（涉及氧化、还原、水解、环合和去环反应的酶）包括单胺氧化酶（MAO）、黄素单加氧酶（FMO）、黄嘌呤氧化酶（XO）和醇/醛脱氢酶。可按具体分析每例的原则研究研究药物作为这些酶的底物的可能（例如，根据已有的药物分类信息）。

II 相代谢酶

在药物相互作用的评估过程中，II 相酶（结合反应相关的酶-例如与葡萄糖醛酸、磺酸盐、谷胱甘肽或氨基酸相关的结合）以往所受到的关注少于 CYP 酶，很可能是由于缺乏研究它们的工具，而且所观察到的不良药物-药物相互作用发生率较低。

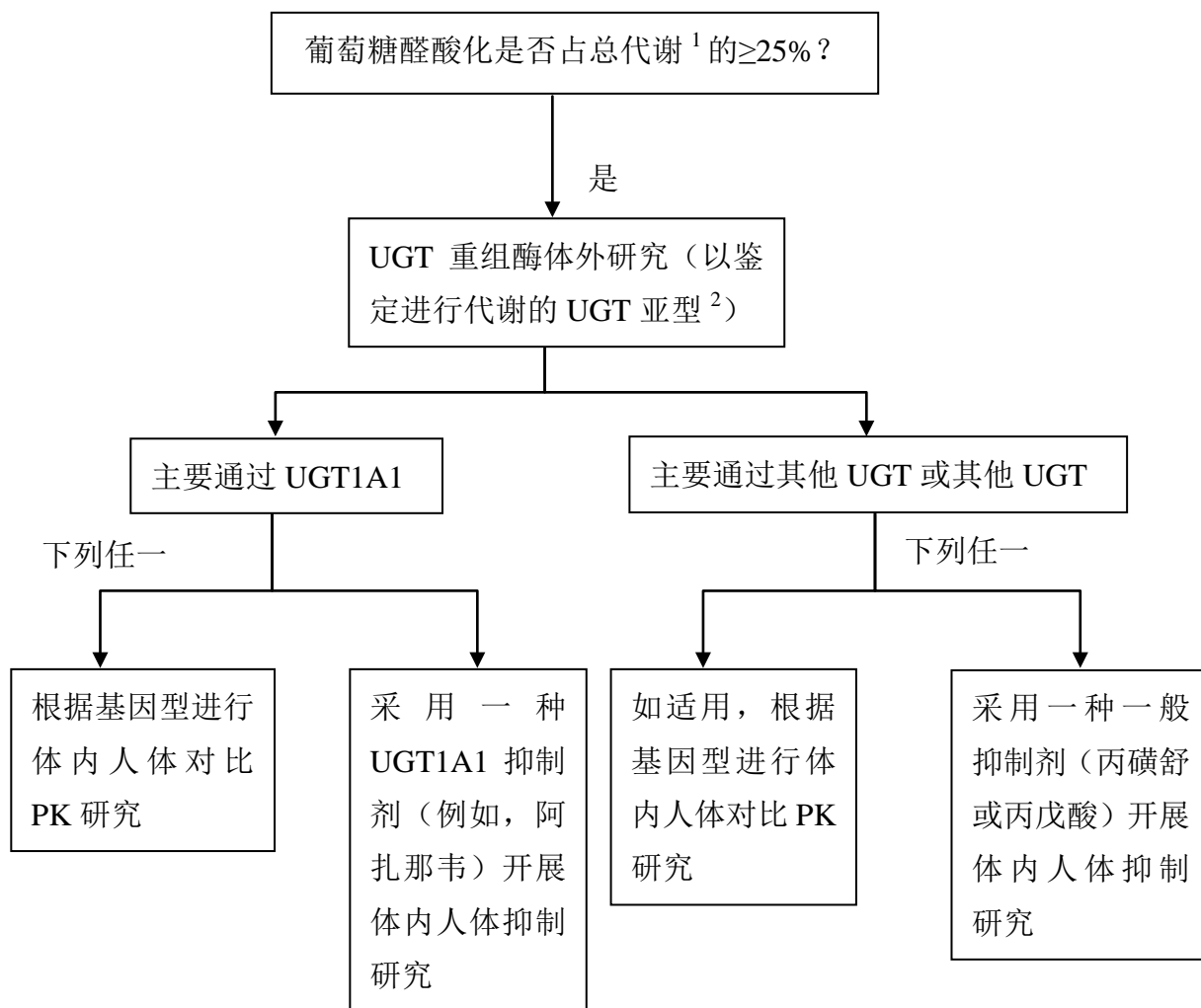
最近，对 UGT（UDP 葡萄糖醛酸转移酶，负责多种药物生物转化的酶）相关的药物-药物相互作用的关注度有所提高。例如，UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 和 2B15 已经显示出在药物代谢中发挥的重要作用。但是，不能像 CYP 酶一样直接确定每种 UGT 亚型对整体消除所发挥的作用，因为缺乏这些亚型在药物消除器官中的含量数据和特异性抑制剂。例如，阿扎那韦已被用作一种 UGT1A1 抑制剂；但是，它同样会抑制 CYP3A。因此，可根据图 3 描绘的决策树考察基于 UGT 的药物-药物相互作用。如果葡萄糖醛酸化是药物消除的主要途径，建议进行体外研究（见下图 3）以确定药物是否是 UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 或 2B15 的底物。可采用重组人 UGT 进行这些体外研究，其中多种可通过市售获得。这些研究的结果提示之后是否需要进行体内药物相互作用研究。在某些情况下，可采用具有不同基因型受试者的对比 PK 数据确定重要的 UGT 途径，并估测可能的相互作用程度（例如，比较低代谢受试者和高代谢受

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

试者的 PK)。例如，UGT1A1 多态性异构体可影响 SN38（一种伊立替康的活性代谢物）的水平，在安全性和有效性方面均具有一定意义。UGT 介导的相互作用的临床意义取决于底物相互作用程度和治疗范围。

图 3. 作为 UGT 底物的研究药物评估



¹采用一个能够得知UGT和非UGT酶所发挥作用的体外系统（例如，添加适当辅助因子的肝细胞或微粒体）。

²建议研究的主要UGT：UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 和 2B15。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

b. 研究药物（作为酶抑制剂或诱导剂）的评估

应该根据体外和临床药代动力学数据的定量分析决定是否开展研究药物（作为酶抑制剂和/或诱导剂）体内药物-药物相互作用研究。此类分析可通过多种演算法和模型实现，模型包括基础模型、机理静态模型和更复杂的动态模型（例如，基于生理的药代动力学（PBPK）模型，见图 4）。

主要采用的是基础模型，因为其简单并实用。虽然这些模型较为保守，但在一些情况下可免除后期临床考察药物-药物相互作用可能的需要。例如，通常根据在不加和加入相互作用药物时探针底物的酶途径固有清除值比例（即， R 值²）计算截距值，截距值用于确定是否需要进一步在体内考察药物（作为抑制剂或诱导剂）。根据 R 值²估测值，可做出决定是否需要体内药物-药物相互作用研究。或者，可将体外数据加入机理模型以进一步考察药物-药物相互作用的可能，并确定开展临床药物-药物相互作用研究的需要。

机理静态模型整合了更多作用药物和底物药物的药物处置和药物相互作用机制信息（Fahmi，等）。例如，这些模型整合了参数，如生物利用度（肠和肝内）和底物药物的代谢分数数据（例如，受某种 CYP 酶代谢的“fm”），和相互作用药物所有相互作用机制（抑制和诱导）的相关参数。

PBPK 模型整合了系统-依赖性参数（例如，基于人体生理学）和可不断修改的药物-依赖性参数。如果构建了适当的 PBPK 模型，可提供明显优于静态模型的优势。首先，PBPK 模型反映了药物-药物相互作用的动力学，可以考察一种相互作用药物对底物的整体药代动力学特征的影响。其次，PBPK 模型可用于评估药物-药物相互作用的并发机制，包括对抑制代谢物的影响。第三，形成的基于人群的 PBPK 模型有助于在评估药物-药物相互作用时更好的理解不确定性和多变性的产生原因。此外，固有的系统依赖性组成使 PBPK 模型能够在存在多种固有和/或非固有因素的情况下考察药物-药物相互作用（V.C.4 部分）。这些特征使得 PBPK 成为申请人的一个有效选择以（1）更好的设计药物-药物相互作用试验，和（2）定量预测不同临床条件下药物-药物相互作用的程度，包括存在的多种患者因素，例如肾损伤和/或某代谢酶的基因缺陷。无论是否使用哪种预测模型，申请人均应提供模型假设的细节、生理和生物合理性、参数起源以及不确定性与

²不加和加入抑制剂或诱导剂情况下估测固有清除率数值的比值。如果药物是可逆抑制剂， $R=1+[\text{I}]/K_i$ 。 K_i 是体外测定的未结合抑制常数。有时测定产生 50%抑制率的抑制剂浓度（ IC_{50} ），假设为竞争性抑制可将 K_i 估测为 $IC_{50}/2$ 。见图 4 中 $[\text{I}]$ 值的讨论。

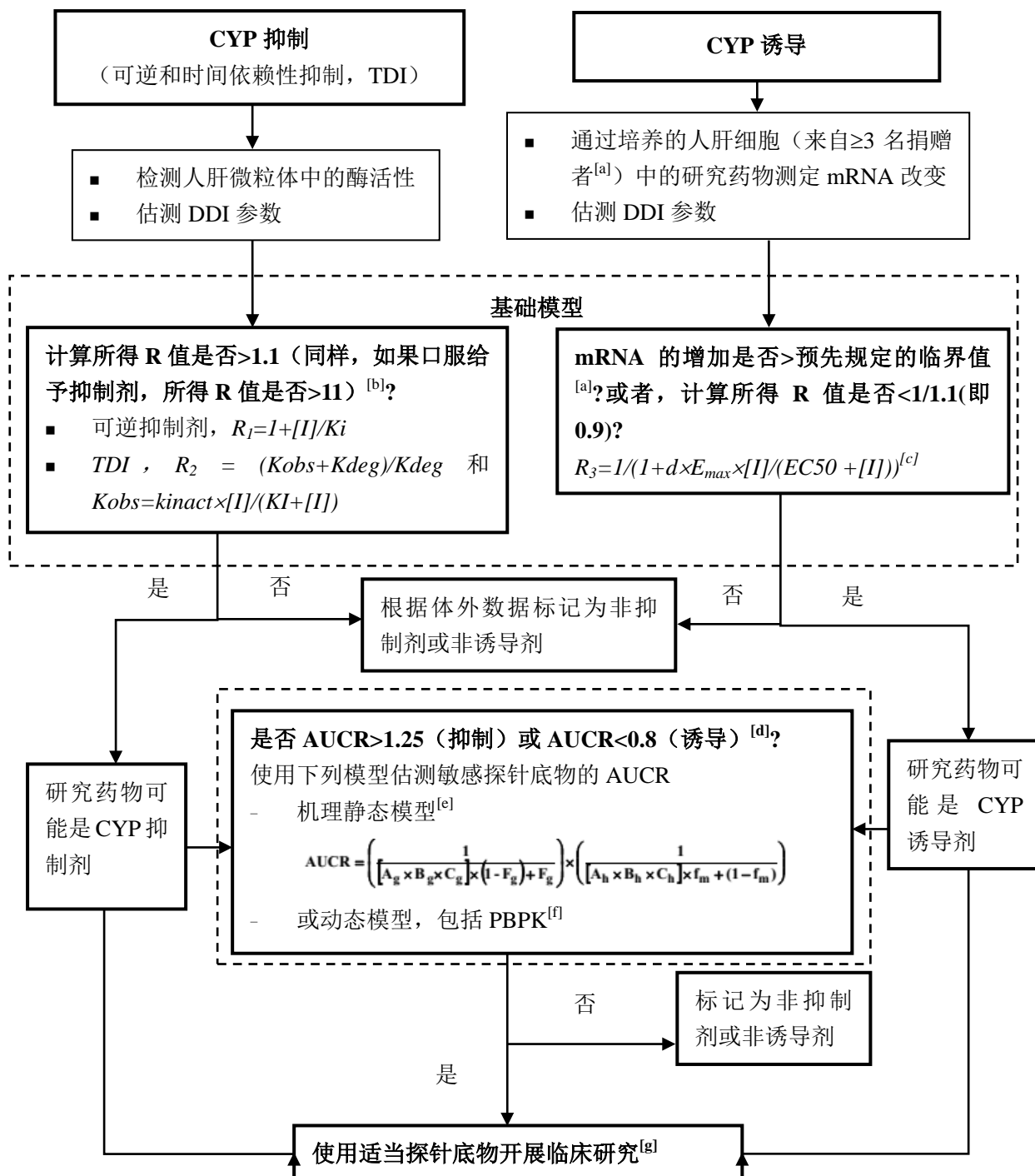
包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

多变性的信息。

后续章节分别包含了酶抑制剂和诱导剂的详细信息。

图 4. 基于模型预测的整体方案：研究药物（和含量≥25%药物原形 AUC 的代谢物）作为 CYP 酶的相互作用药物



[a]可在来自≥3 名捐赠者的培养人肝细胞中建立体外诱导系统。采用足够数量的临床诱导者和非诱导者确定临界值（例如，Fahmi, Kish 等，2010 所描述）。注意这些临界值在不同的实验室由于肝细胞批次的多样性而有所不同。

[b]等式为Bjornsson等.2003 中所述。可通过血浆中最大总（自由和结合）系统抑制剂浓度估测[I]，且R的临界值为 1.1。此外，对于口服给药的CYP3A抑制剂，也应通过 $[I] = I_{gut} = \text{摩尔剂量} / 250 \text{ mL}$ 估算[I]，且此替换R的临界值为 11（Zhang 等.2008）。 K_{deg} 是受影响酶的表现一级降解速率常数； K_i 是体外测定的非结合可逆

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

抑制常数； k_{inact} 和 K_I 分别是最大失活常数和表观失活常数； K_{obs} 是表观失活速率常数，且 $K_{obs}=k_{inact} \times [I]/(K_I+[I])$ ； R 为不加和加入抑制条件下代谢酶固有清除率的比值。

[c]等式为Fahmi等.2009中所述。 EC_{50} 是产生半数最大效应的浓度； E_{max} 是最大诱导效应；且 $[I]$ 为血浆中最大总（自由和结合）系统诱导剂浓度； d 为换算系数，基础模型中假设为1。

[d]这些是根据等效性范围下限和上限的建议值。但是，我们可根据申请人的解读进行商讨。如果使用机理静态模型计算的AUCR在等效性范围外，申请人可选择采用由可获得临床药动数据支持的动态模型（例如，PBPK模型）计算AUCR，并确定是否需要开展临床药物-药物相互作用研究。

[e]机理静态模型（或“净影响模型”）是根据Fahmi等.2009报告的修改所得。

	肠道	肝
可逆抑制	$A_g = \frac{1}{1 + \frac{[I]_g}{K_i}}$	$A_h = \frac{1}{1 + \frac{[I]_h}{K_i}}$
时间依赖性抑制	$B_g = \frac{k_{deg,g}}{k_{deg,g} + \frac{[I]_g \times k_{inact}}{[I]_g + K_I}}$	$B_h = \frac{k_{deg,h}}{k_{deg,h} + \frac{[I]_h \times k_{inact}}{[I]_h + K_I}}$
诱导	$C_g = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_g}{[I]_g + EC_{50}}$	$C_h = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_h}{[I]_h + EC_{50}}$

其中 F_g 是肠代谢后的有效分数； f_m 是由CYP酶（受到抑制/诱导）介导的底物系统清除分数；下标“h”和“g”分别表示肝和肠； $[I]_h=f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + F_a \times K_a \times \text{剂量}/Q_h)$ (Ito等.2002)； $[I]_g = F_a \times K_a \times \text{剂量}/Q_{en}$ (Rostami-Hodjegan和Tucker 2004)。在这些等式中， $f_{u,b}$ 是指血液中未结合部分，如果由于血浆中高度蛋白结合而较难测定，可将 $f_{u,b}$ 设定为0.01； $[I]_{max,b}$ 是稳态下血液中最大总（游离和结合）抑制剂浓度； F_a 是口服给药后的吸收分数，如果不能获取数据可采用数值1； K_a 是体内一级吸收速率常数，如果不能获取数据可采用数值 0.1 min^{-1} (Ito等. 1998)； Q_{en} 和 Q_h 分别为肠细胞血流量（例如，18 L/hr/70 kg, Yang等. 2007 (a)）和肝血流量（例如，97 L/hr/70 kg Yang等. 2007 (b)）。

[f]可通过使用体外药物处置数据（例如，蛋白质/组织结合、代谢、转运和药物-药物相互作用）和生化特性建立动态模型（包括基于生理的药动（PBPK）模型）。当可获取人体药代动力学数据是，应修改模型。之后可采用模型使用感兴趣的CYP酶的敏感底物评估药物-药物相互作用可能（Rostami-Hodjegan和Tucker 2007）。需要建立底物的模型，并通过结合底物与相互作用药物的模型适当的确定药物相互作用机制（详细内容见IV.A.1.b-3部分和图5）。如果药物-药物相互作用中涉及代谢物，可建立代谢物的模型并将其与药物原形结合以评估其抑制/诱导潜能。

[g]见表5（下述第V.C节）和Zhang等.2010。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

b-1. 研究药物作为一种酶抑制剂（采用基础模型）

通常使用人肝组织（例如人肝微粒体或表达cDNA的微粒体）在体外考察研究药物抑制CYP酶的可能，以确定抑制机制（例如，可逆或时间依赖性抑制）和抑制潜能（例如， K_i ）。

R 值与体外抑制参数和最大抑制剂浓度 $[I]$ 有关，后者为最达剂量所能实现的体内浓度。尽管提出了几种计算 $[I]$ 的算法， $[I]$ 的选择应可说明不同组织中相互作用药物的最大暴露量（图4中脚注[b]）。临界值采用的1.1是根据早期FDA对可逆抑制的推荐值，其中 $[I]$ 代表了抑制剂的最大总（游离和结合）系统浓度（Huang等. 2007）。注意口服药物可抑制在肠内高表达的CYP（例如，CYP3A）。在这种情况下， I_{gut} （按摩尔剂量/250ml定义）可代表优于系统浓度的最大抑制剂浓度。另一个 R 值（ $R=1+I_{gut}/K_i$ ） 11 应作为避免出现错误负值的保守标准。此基础静态模型有两种主要用途。首先，如果 R 值低于临界值 11 （对于可能抑制CYP3A的口服药物）或 1.1 ，则避免了不必要的临床研究。其次，可以将同一种药物对不同CYP酶的抑制能力进行排序（图2），以便优先进行体内药物-药物相互作用评估。例如，可能最先开展具有最大 R 值的CYP敏感底物的体内研究。如果体内研究显示没有相互作用，则不需要进行其他具有较低 R 值CYP酶的评估。然而，此方法也有例外。例如，如果一种存在 $\geq 25\%$ 药物原形AUC的代谢物体外对CYP酶产生抑制，应根据代谢物暴露量及其抑制CYP的潜能（例如， K_i ）计算代谢物的 R 值。当确定需要开展哪项体内研究时，应考虑代谢物 R 值的排序。

多数CYP酶的抑制药物相互作用是可逆的，但在某些情况下抑制效应随时间而增加且不是立刻可逆。此效应是由于一种具有化学活性的中间体与催化其形成的酶产生不可逆的共价结合或半-不可逆的非共价紧密结合。此类抑制药物相互作用被称为时间依赖性抑制（TDI）。对CYP3A产生TDI的实例包括HIV蛋白酶抑制剂利托那韦和沙奎那韦，大环内酯类抗生素红霉素和克拉仙霉素，以及钙离子通道阻滞剂维拉帕米和地尔硫卓。其中，地尔硫卓的原形药物及其主要代谢物（N-脱甲基地尔硫卓）是CYP3A时间依赖性抑制剂。对CYP2D产生TDI的实例帕罗西丁可显著抑制去甲丙咪嗪、他莫昔芬、右美沙芬和丁哌洛尔的代谢。如果抑制模式为TDI，与可逆性抑制反应相比，抑制作用通过会在多次给药后随时间而增强并在停用抑制剂后持续更长时间。例如，红霉素每日给药3次每次200mg，给药4天后似乎在人体中达到CYP3A的最大抑制（口服咪达唑仑（一种CYP3A探针底物）的AUC值在第2、4和7天分别增加了2.3、3.4和3.4倍（Okudaira等. 2007）。因此，应按照标准体外筛选方案通过加入底物之前预先孵育药物（一种可能的抑

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

制剂) 研究TDI。起始产物形成速率的任何时间依赖性降低均可表明时间依赖性抑制, 建议最后通过体外研究获得TDI参数(即, k_{inact} 和KI, 其中 k_{inact} 和KI分别是最大失活速率常数和表观失活常数)。PhRMA药物代谢技术组提出了此分层方法的详细说明(Grimm等. 2009)。但是, 通过体外失活参数预测体内TDI仍然具有挑战性, 因为与可逆抑制相比此种机制较为复杂。通常, 在所累酶的水平达到新的稳态(加入抑制剂)的情况下评估TDI, 且抑制剂不影响酶的从头合成。与可逆抑制相比, 除抑制剂暴露水平和TDI参数(k_{inact} 和KI)外, 时间依赖性抑制的R值(图4)也与酶降解的速率常数有关。而且, 尚未明确的确定每种CYP的降解动力学(Yang等. 2008)。如果体外结果表明TDI的可能(例如, $R>1.1$), 建议进行体内研究。或者申请人可使用机理模型评估药物-药物相互作用的程度(见图4和IV.A.1.b-3部分)。

b-2. 研究药物作为一种酶诱导剂(采用基础模型)

已经提出了几种使用体外数据研究酶诱导的算法和定量方法(Shou等.2008; Almond等.2009; Fahmi等. 2009; Fahmi, Kish,等. 2010; Fahmi和Ripp 2010)。人肝细胞一直是体外评估酶诱导的选择系统。尽管新鲜提取的人肝细胞是黄金标准, 但低温冻存科技的发展使得冻存肝细胞可作为常规用法。当使用培养的人体肝细胞测定研究药物的酶诱导可能时, 下列是考虑的关键:

- 为了说明个体间的差异, 建议从至少3名捐赠者中获取肝细胞制剂。如果至少一名捐赠者的肝细胞结果超过预先规定的临界值(见表4, 使用基础模型评估R值), 认为药物是一种诱导剂并需要后续评估(例如, 见表4, 使用机理模型评估AUCR或开展临床研究)。
- 应证明这些肝细胞制剂在鉴定充足数量临床诱导者的酶诱导能力的性能。
- 应将目标基因mRNA水平的变化作为终点(Fahmi, Kish,等.2010)。
- 在实验中应纳入介质对照组、阳性对照组(通常为已知的强效诱导剂)和阴性对照(通常为已知的非诱导剂)。可在表2中查询阳性对照诱导剂的浓度。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

研究表明了核受体—孕烷受体（PXR）的活化，可导致联合诱导 CYP3A 和 CYP2C。因此，CYP3A 诱导的阴性体外结果免除了进行其他 CYP3A 和 CYP2C 酶体外或体内诱导研究的需要。如果 CYP3A 诱导结果呈阳性，那么应在体外或体内研究 CYP2C 的诱导。因为 CYP1A2 和 CYP2B6 可受到多种核受体（例如，芳烃受体（AhR）或组成性雄甾烷受体（CAR））的诱导，则不能与 CYP3A 同时受到诱导。因此，无论 CYP3A 结果如何均应评估 CYP1A2 和 CYP2B6 的诱导可能。

首先，应体外评估 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A（图 4）。如果根据预先规定的临界值采用基础模型的体外诱导结果为阳性，则认为研究药物为酶诱导剂并因此可能需要保证进一步的体内评估。或者，申请人可使用机理模型评估药物-药物相互作用程度（见图 4 和 IV.A.1.b-3 部分），以确定进一步体内评估的需要。

表 2. 体外 CYP 诱导剂

CYP	体外诱导剂*作为阳性对照	阳性对照的建议浓度（ μM ）	报告的酶活性诱导倍数
1A2	奥美拉唑	25-100	14-24
	兰索拉唑	10	10
2B6	苯巴比妥	500-1000	5-10
2C8	利福平	10	2-4
2C9	利福平	10	4
2C19	利福平	10	20
2D6	未确定		
3A4	利福平	10-50	4-31

* 注意这并非完整列表，更新列表请见以下链接 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

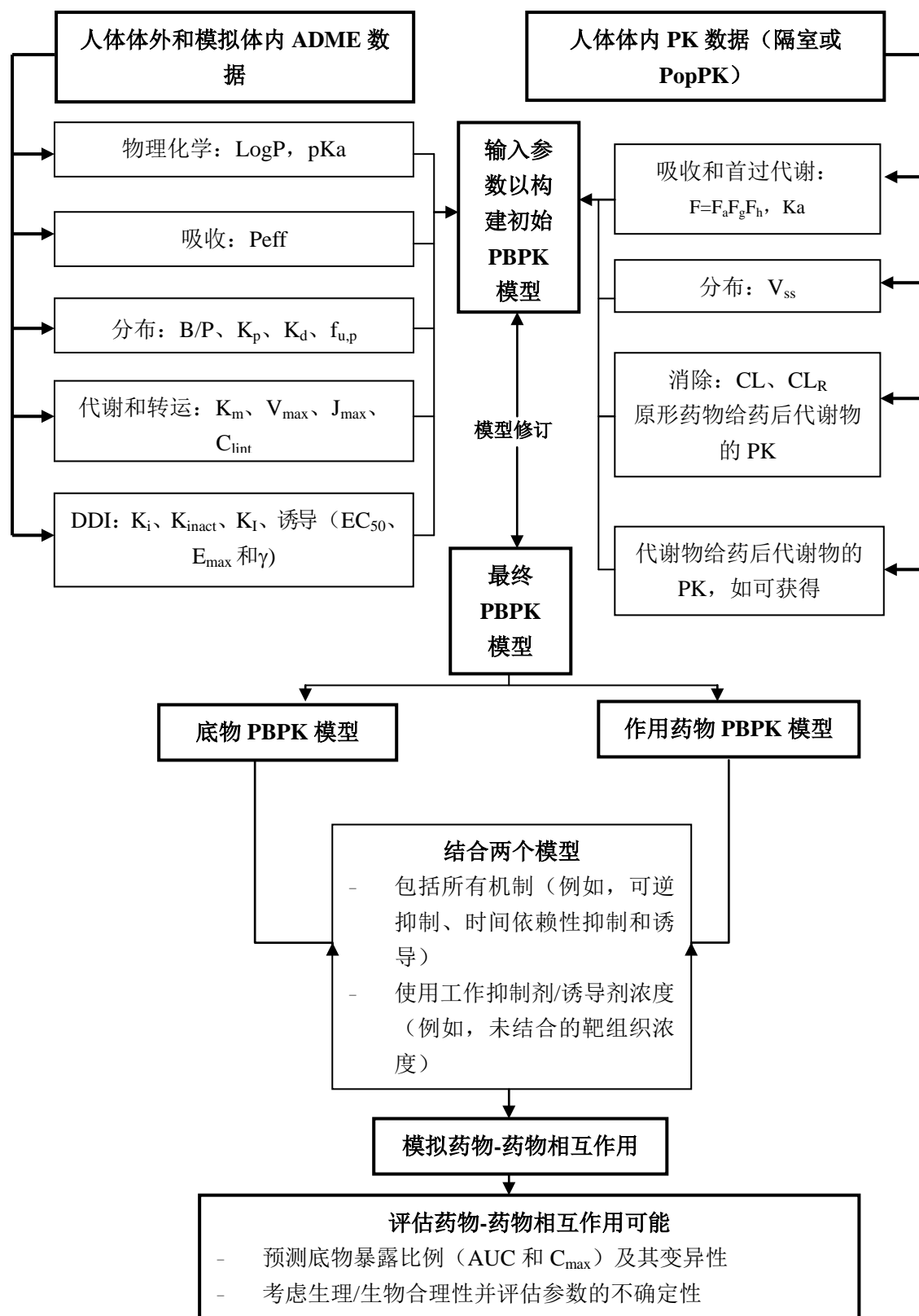
目前，将其他体外系统生成的数据视为补足数据，可能一起评估其与培养的肝细胞系统生成的数据。

b-3 研究药物作为一种酶抑制剂和/或诱导剂（采用机理模型）

图 4 包含了使用更多机理模型（包括 PBPK 模型）评估药物-药物相互作用的框架。根据上述章节（b-1 和 b-2）中基础模型描述的酶抑制和酶诱导的算法，可将其加入这些机理模型。如之前所述，PBPK 模型可为专用的临床研究提供有用的替代选择。如果申请人要证明基础模型显示出相互作用可能的研究药物并不存在有意义的临床药物相互作用，则此替代选择尤为重要。目前，PBPK 模型预测药物-药物相互作用的领域仍在发展，并规定了最佳实例。因此，申请人应根据模型假设、生理和生化合理性、变异性和不确定性措施提供充分证明。如果使用了此类高级模型，则递交内容应包括结构模型的描述、系统-和药物-依赖性参数的来源与说明、错误模型的类型、模型输出、数据分析和充足的敏感性分析。如果运用了市售软件的预规定模型（结构和错误），则应详述版本和与预规定模型之间的偏差。鼓励申请人与 FDA 沟通这些用于预测药物-药物相互作用模型的使用方面问题。可将用于评价“等效性”（例如，使用基于人群的 PBPK 模型预测的在 0.8~1.25 内的 AUC 比值）的标准用作确定是否需要体内研究的起始临界值。但是，这些是建议数值。我们可根据申请人的解读进行讨论。

图 5 显示了使用 PBPK 模型预测药物-药物相互作用程度的基本流程图。在通过适当机制将 PBPK 模型联合起来预测药物-药物相互作用程度之前，应使用体外和体内处置参数分别构建底物和相互作用药物（抑制剂或诱导剂）的 PBPK 模型。

图 5. 使用 PBPK 模型探索底物药物和相互作用药物之间的药物-药物相互作用可能 (来自 Zhao 等.2011 的修改图)



缩略词: ADME, 吸收、分布、代谢和排泄; AUC, 血浆浓度-时间曲线下面积; B/P, 血液

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

-血浆比; C_{max} , 最大浓度; CL, 清除率; CL_r , 肾清除率; DDI, 药物-药物相互作用; EC_{50} 或 IC_{50} , 产生半数最大影响或抑制的浓度; E_{max} 或 I_{max} , 最强影响或抑制; F, 生物利用度; F_a , 吸收分数; F_g , 肠内生物利用度; F_h , 肝内生物利用度; $f_{u,p}$, 血浆内未结合分数; γ , Hill系数; J_{max} , 转运蛋白-介导的外排/摄取最大速率; K_a , 一级吸收速率常数; K_d , 药物-蛋白复合物解离常数; K_i , 可逆抑制常数, 产生最半数最大抑制的浓度; KI , 表观失活常数, 产生半数最大失活的浓度; $kinact$, 表观最大失活速率常数; K_m , 米曼氏常数, 产生半数最大反应或转运的底物浓度; K_p , 组织-血浆分配系数; $LogP$, 正辛醇-水分布系数的对数; P_{eff} , 空肠渗透性; PK, 药代动力学; PopPK, 群体动力学; V, 分布容积; V_{max} , 代谢物形成的最大速率。

2. 体外转运蛋白研究

a. 研究药物作为转运蛋白底物

在胃肠道、肝和肾中表达的 P-gp 和 BCRP 均会限制口服生物利用度。因此, 应在体外评估所有研究药物以确定其是否可能是 P-gp 和 BCRP 的底物(见图 6, 左侧组)。

在 Caco-2 细胞或过表达细胞株中的双向转运测定法是体外评估的首选方法。如果结果呈阳性, 则建议进行人体的体内评估(见附录中图 A1 的决策树, 根据体外数据建议何时进行人体体内研究)。

对于具有高渗透性和高溶解度的药物, 其肠内吸收不是限速步骤, 且因此可免除此类药物与 P-gp 和 BCRP 抑制剂进行体内评估。(关于如何确定药物具有高溶解度和高渗透性的更多讨论(例如, 生物药剂学分类(BCS) 1 类药物), 参见行业指导原则: 根据生物药剂学分类系统速释固体口服制剂体内生物利用度和生物等效性研究的免

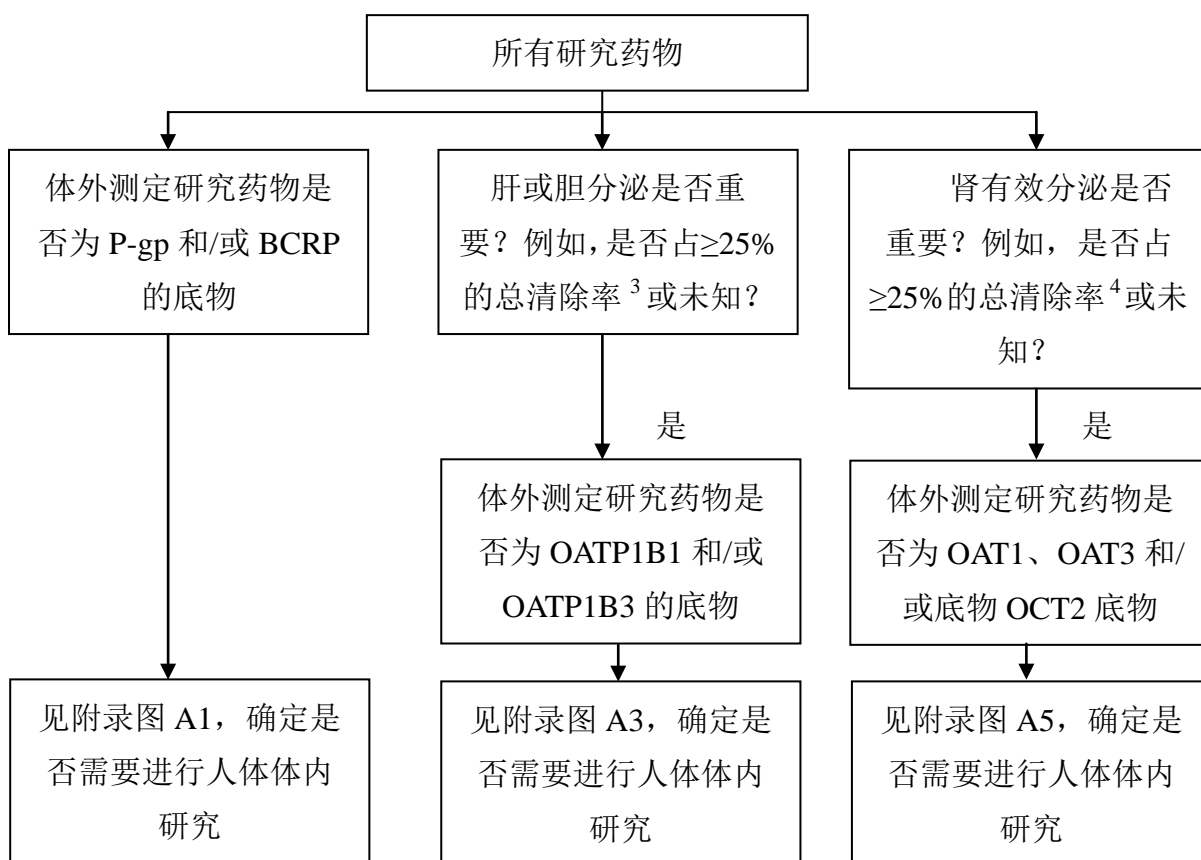
除, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246>)。

如果研究药物代谢的肝途径很重要(例如, 通过肝或胆分泌的清除率高于或等于总清除率的 25%)³, 应在体外评估以确定其是否为肝摄取转运蛋白 OATP1B1/OATP1B3 的底物(图 6, 中间组)。同样, 如果研究药物肾有效分泌很重要(例如, 通过肾的活性排泄高于或等于总清除率的 25%)⁴, 应在体外评估以确定其是否为 OAT1/3 和 OCT2 的底物(图 6, 右侧组)。

³可通过临床前数据、体外肝细胞摄取数据或放射标记 ADME 数据和非肾清除率数据估测胆排泄。

⁴按 $(CL_r - fu * GFR) / CL_{est}$ 估算有效肾排泄百分比(%)；fu 是血浆中的未结合部分。

图 6. 作为 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 和 OCT2 转运蛋白底物的研究药物评估



可能需要根据研究新药同种治疗分类中其他药物的信息对其他转运蛋白（例如，MRP（多药耐药相关蛋白））进行研究。其他药物的信息可能包括归因于这些其他转运蛋白的测得药物-药物相互作用。文献中的新信息可能会引发关于其他转运蛋白的问题。

b. 研究药物作为转运蛋白抑制剂

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

因为许多药物可能伴随地高辛（一种 P-gp 底物）和他汀类药物（BCRP 和 OATP1B1/1B3 底物）使用，应考虑评估作为 P-gp、BCRP 和 OATP1B1/OATP1B3 抑制剂的研究药物。也应评估药物确定其是否抑制 OCT2、OAT1 和 OAT3，因为已知是 OCT 底物（例如，二甲双胍）或 OAT 底物（例如，甲氨蝶呤、替诺福韦、齐多夫定）的关键药物已经显示出临床显著相互作用。将根据附录中图 A2、A4 和 A6 的决策树描述的标准确定是否需要进一步开展体内药物相互作用研究。

如果已经观察到非预期的药物-药物相互作用并归因于这些其他转运蛋白，且可在文献中获得新信息，将根据治疗分类决定是否应评估作为其他转运蛋白抑制剂的~~研究~~研究药物。

c. 研究药物作为转运蛋白诱导剂

转运蛋白可通过与 CYP 酶相同的基质诱导（例如，通过特定核受体活化）。一些转运蛋白的表达水平与代谢酶受到协调调控，并且具有相同核因素。例如，大量药物和膳食补充剂（例如，利福平、贯叶连翘）可同时诱导 CYP3A 和 MDR1（P-gp）、MRP2、MRP3、MRP4 和 OATP1A2 的表达。

但是，尚未完全清楚转运蛋白诱导的体外评估方法。采用包括人结肠癌细胞株 LS 180/WT 及其阿霉素耐药（LS 180/AD 50）或长春新碱耐药（LS 180/V）亚株在内的细胞株进行体外 P-gp 诱导研究。需要进一步研发以验证体外测定方法在确定体内诱导研究必要性方面的效用。可将核受体活化的测定作为研究药物对转运蛋白诱导潜能的初步评估，直至建立广泛认可的系统。

诱导潜能的最终确定是基于体内诱导研究。申请人应咨询 FDA 关于体内研究转运蛋白的诱导。

3 研究药物代谢物的考量

体内形成的代谢物可达到显著暴露水平（例如， $\geq 25\%$ 的原形药物）并引起药理和/或毒理效应。因此，同样也应考虑研究药物相关代谢物上述的进一步代谢、转运和药物相互作用研究。应考察哪种代谢物的决定与多种因素相关，包括药理学/毒理学活性的信息（来自人体体外细胞株数据和/或动物体内数据）和代谢物处置动力学的信息。例如，原形药物单次给药后形成的代谢物可能微不足道，但如果它具有较长半衰期，在多次给药后则可能蓄积相当高的暴露量。如果受试者消除代谢物的器官功能下降，且药物相互作用可影响原形药物的处置，代谢物

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

可能达到非预期的高暴露水平。应选取适当的代谢物测定方法同时监测代谢物和原形药物水平。

鉴于动力学和形成代谢物的相互作用机制较为复杂，整合了原形研究药物和代谢物两者药物处置动力学信息的模型和模拟可提供有效工具，以便评估代谢物的药物相互作用可能（见之前章节）。

B. 体内研究

1. 体内药物-药物相互作用

人体体内药物-药物相互作用研究建议的详细讨论，请参见第 V 章。

2. 体内药物-治疗性蛋白（TP）相互作用

已经观察到药物-TP 相互作用，说明书内包括了这些相互作用的信息。图 7 列出了在药物研发期间评估 TP 和小分子药物相互作用所开展研究的类型。一般考虑点如下：

- 如果研究 TP 是一种细胞因子或细胞因子调节物，将开展研究以测定 TP 对 CYP 酶或转运蛋白的 TP 影响（Huang 等.2010, Le Vee M 等.2009）。由于目前体外与体内及动物与人体结果的解读不一致，体外和动物研究在临床相互作用的定性和定量推测具有有限定值，使得体内药物相互作用研究成为必要。可采用特定 CYP 酶和转运蛋白的单个底物在目标人群中进行 TP 的体内评估，或可采用“鸡尾酒方法”进行研究（见第 VC 节）。
- 对于将与其他药品（小分子或 TP）联合使用作为联合疗法的 TP，研究应评估每种药品对另一种的影响。研究应评估一种药物的药代动力学（PK）和药效学（PD，如适用）的影响。如果药物与治疗范围窄（例如，化学疗法药物）的药物联合应用时，这项评估将尤为重要。

包含不具有约束力的建议

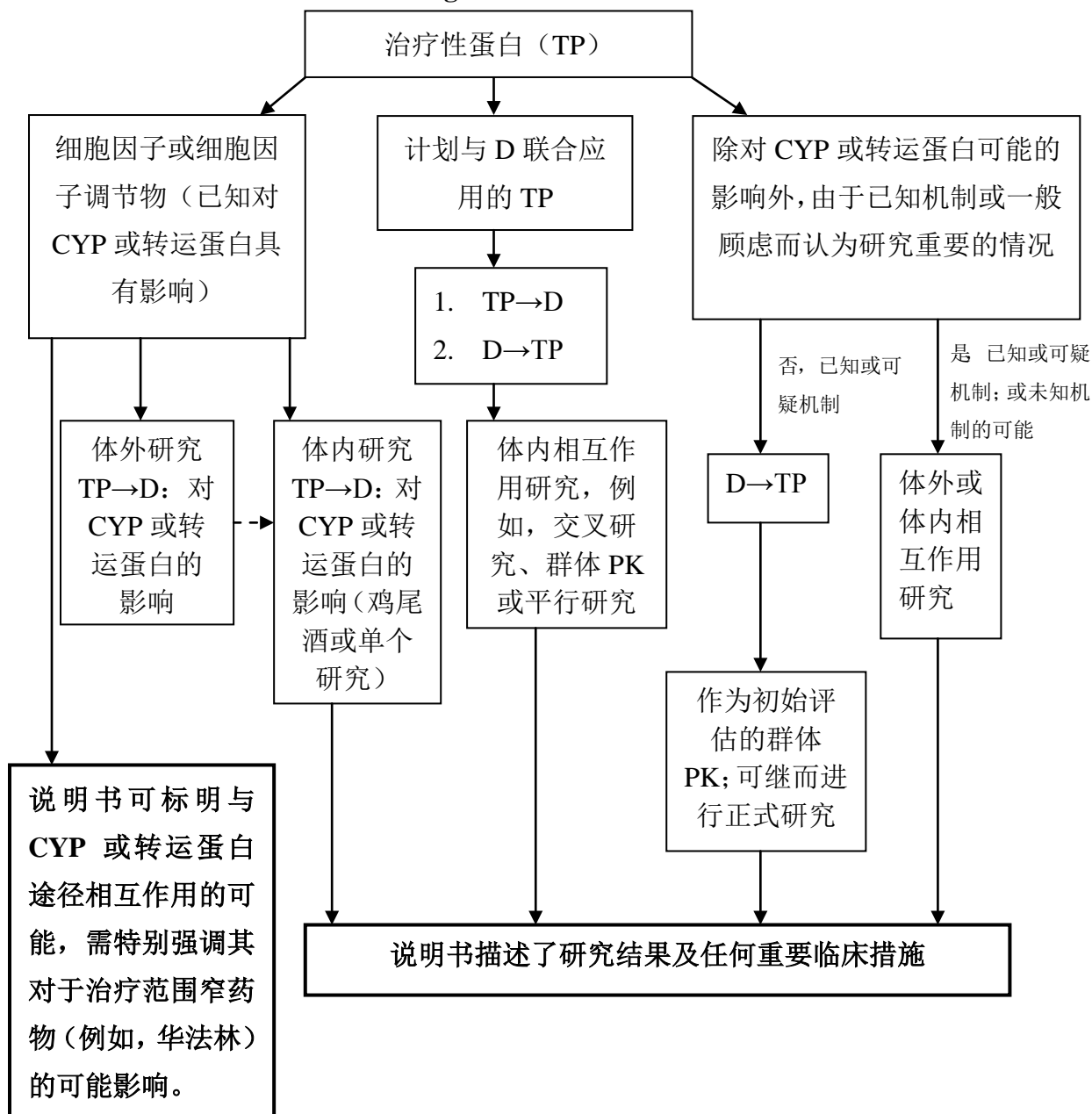
草案-非实施用

- 如果存在某些 PK 或 PD 相互作用的已知作用机制既往经验，应针对可能的相互作用开展适当的体外或体内评估。药物和 TP 之间的一些相互作用是基于 CYP 或转运蛋白调节以外的机制。例如，甲氨蝶呤的免疫抑制影响可能通过减少对抗 TP 的抗体而改变同时服用 TP 的清除率。其他实例包括肝素对帕利夫明的影响（增加暴露量）和紫杉醇对依那西普的影响（增加暴露量）。

图 7. 药物研发期间评估治疗性蛋白 (TP) -小分子药物 (D) 相互作用的研究类型汇总

包括评估 TP 对 D (TP→D) 的影响和 D 对 TP 的影响 (D→TP)。虚线表示体外研究对于指示体内试验设计或说明书的限制性使用。CYP, 细胞色素酶 P450。

(来自 Huang 等. 2010 的修改图)



C. 采用群体药代动力学方法评估药物-药物相互作用

大型临床研究所得数据的群体药代动力学 (PopPK) 分析 (包括稀疏或密集采血) 可有助于描述已知或新确定相互作用的临床影响, 并确定研究药物作为底物剂量改变的~~建议~~。此类分析的结果具有提示性, 且如果充分设计临床研究以检测药物暴露量由于药物-药物相互作用而产生的显著变化, 分析的结果具有结论性意义。PopPK评估也可检测到非可疑的药物-药物相互作用, 鉴于可能相互作用的复杂性 (见V.C.4 部分) 这是一种特别重要的可能性, 并不可能预测并考察全部。如果得到既往证据和机理数据的支持, PopPK评估也可进一步提供不存在药物-药物相互作用的证据。但是群体分析不太可能有说服力的说明不存在相互作用, 通常是通过专门为评估药物-药物相互作用设计的体内研究所得信息提示。为了获取最佳信息, 应认真设计PopPK研究的研究操作和样品采集方案。模拟 (例如, 通过基于群体的PBPK模型) 可提供优化试验设计的宝贵视角 (见上述IV.A 节)。应记录联合用药的给药剂量和服用时间的详细信息。如果特定药物与摄取食物的时间相关, 应进行记录。群体分析应注意排除特异的具有临床意义的PK变化。可通 过 (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm>) 获得群体药动学的行业指导原则。因为在多数PopPK研究中没有监测联合用药的暴露量, PopPK方法可能不能有效评估研究药物对其他药物的影响。

V. 体内药物-药物相互作用研究设计

如果体外研究和其他信息提示进行体内药物-药物相互作用试验会有所帮助 (例如, 根据图 2-7 的决策树), 则应考虑下述一般性问题和~~方法~~。在下述讨论中, 底物 (S) 一词用以表示确定其暴露量是否因使用另一种药物而改变的研究药物, 而另一种药物称为相互作用药物 (I)。

A. 研究设计

体内药物-药物相互作用研究通常是用于比较加入和不加入相互作用药物的情况下的底物浓度水平。由于特殊研究或考虑多种问题和临床目的, 故药物-药物相互作用也可考虑采用多种研究设计。通常, 在相同的受试者中考察接受底物药物同时接受或不接受相互作用药物的交叉设计更为有效。研究可以使用随机交叉 (例如, 使用 S 后使用 S+I, 使用 S+I 后使用 S)、单顺序交叉 (例如, 使用 S 后使用 S+I)、或平行设计 (在一组受试者中使用 S, 另一组中使用 S+I) 等方式,

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

如果要移除I以评估作用时间,有理由增加一段时间。对于底物和相互作用药物,可采用下述可能的给药方案组合:单剂量/单剂量、单剂量/多剂量、多剂量/单剂量、多剂量/多剂量。其他因素包括给予顺序和底物与抑制剂/诱导剂给药间隔的考量。

选择其中哪种试验设计将取决于底物和相互作用药物的许多因素,包括:(1)底物和/或相互作用药物是短期还是长期使用;(2)安全性考虑,包括药物是具有较窄治疗范围(NTR)⁵还是非较窄治疗范围的药物;(3)底物和相互作用药物的药动学和药效学特征;(4)是否有意愿评估诱导和抑制作用;(5)是否延迟抑制作用;和(6)是否有需要评估相互作用药物停药后抑制或诱导作用的持续性。相互作用药物和底物两种药物在用药时的暴露量应达到与其临床应用相关的血药浓度水平,包括临床实践中可能使用的最高剂量,而且两种药物所得血浆水平应如是显示。模拟有助于选择适当的试验设计(见第IVA节)。以下各点考虑可能有所裨益:

- 当达到稳态很重要、而且底物或者相互作用药物或其代谢物具有较长的半衰期时,则交叉研究的一个或两个阶段应较长,但可根据药物和代谢物的药代动力学特征考虑几种其他方法。例如,如果底物具有较长半衰期,可在一个交叉序列的早期采用负荷剂量尽早达到稳态浓度,之后的S+I阶段较长以允许I达到稳态(此处一样,采用可缩短周期的负荷剂量)。
- 当由于相互作用药物的作用延迟,底物和/或相互作用药物在稳态下长期研究很重要时,正如诱导剂和TDI的情况,证明相关的底物药物和代谢物及相互作用药物接近达到稳态是非常关键的,S和I应存在足够长的时间以观察全面效应。该证据可通过先于相互作用试验前连续几天的采样研究而获得。代谢物和原形药物的这一信息很重要,特别是当代谢物的半衰期比原形药物长的情况下。如果原形药物和代谢物均为代谢抑制剂或诱导剂,这一点也很重要。最后,评估当涉及诱导或TDI时酶活性恢复正常所需时间很关键,因此通常会建议加入第三个将相互作用药物(I)移除的交叉期。
- 研究通常可为开放试验(非盲设计),除非药效学终点对相互作用评估具有决定性作用(如不良事件评价容易出现偏倚时)。

⁵NTR 药物定义为治疗和毒性剂量或相关的血液或血浆浓度(即暴露量)之间间隔很小的药物(见40页)。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

- 对于一种迅速可逆的抑制剂，在试验当天，相互作用药物先于底物给药或与底物同时给药都可能通过保证了两者的最大暴露量而增加敏感性。对于机制性抑制剂（代谢后才能使酶灭活的药物，如红霉素），在底物给药之前给予抑制剂能使作用最大化。如果相互作用药物的吸收会受其他因素（如胃液 pH）影响，那么控制其他变量或通过检测血浆内相互作用药物的浓度以证实其吸收情况是恰当的。
- 如果抑制和诱导同时存在，给药时间可能很关键。例如，如果研究药物同时是酶和 OATP 的底物，将利福平用作酶诱导剂，与利福平（一种 OATP 抑制剂）同时服用的药物可能低估酶诱导，因此建议推迟服用底物。此外，在移除相互作用药物之后评估相互作用效应的持续时间很关键。
- 在体内研究中，为了避免由于不受控制地服用食品/营养增补剂、烟草、酒精、果汁或其他可影响不同代谢酶和转运体的食物而导致研究结果不一致，将在入选前一周内使用处方或非处方用药、食品/营养增补剂、烟草或酒精的受试者（如适用）是很重要的。此外，研究者应在研究开始至少 1 周前向受试者说明直至得出结论，受试者不应食用或饮用任何含有酒精、葡萄柚或西柚汁、苹果或橙汁的食物或饮品/饮料，不得食用芥末科绿色蔬菜（如甘蓝、绿花椰菜、水田芥菜、绿色芥蓝菜、大头菜、包子甘蓝、芥末）和炭烧烤肉。在某些情况下，建议在研究之前一周将受试者限制在研究单位中。
- 由于不同药物遗传基因型亚组的相互作用可能不同，如果适当，应开展相互作用相关酶和转运蛋白的基因分型。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

B. 研究人群

通常情况下，临床药物相互作用研究采用健康志愿者，且在健康人群中发现将可以预测服用该药的患者人群的结果。但基于安全性的考虑，某些药物的研究不能采用健康受试者进行试验。此外，在某些特定情况下，目标患者人群中的受试者更具有优势，这包括考察在健康受试者中不存在或不相关的药效学终点的机会。

药物相互作用（抑制或诱导）程度可能不同，取决于受试者用于评估的特定酶或转运蛋白的基因型。例如，缺乏主要多态性清除途径的受试者，其总代谢或转运会有所降低。但是，这些受试者中的替代途径可能在数量上更为重要。在这种情况下，应了解并适当研究替代途径。因此，在评估对具有多态性的酶或转运蛋白（例如，CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、UGT1A1 和 OATP1B1 (SLCO1B10)）的影响时，表型或基因型的鉴定对于确定基因鉴定代谢或转运蛋白多态性很重要。此外，在开展 DDI 研究时根据基因型说明人群的分层很有价值。另外的选择是考虑鼓励研究可能具有最大相互作用可能性的基因型状态。

C. 底物和相互作用药物的选择

1. CYP-介导的相互作用

a. 研究药物作为 CYP 酶的底物—其他药物对研究药物的影响

考察研究药物的代谢是否会被抑制或诱导（即作为底物）的试验中，应根据鉴定该药物代谢酶系的体外和体内研究结果来选择相互作用药物。相互作用药物可选用考察途径的已知的、重要的抑制剂和诱导剂。强效抑制剂和诱导剂可提供最敏感的评估，且一般应先考察。例如，如果研究结果显示研究药物经 CYP3A 代谢，而且该酶对此药的总体消除的影响很重要（ \geq 清除途径的 25%）或未知。在这种情况下，抑制剂和诱导剂可以分别选用酮康唑（一种强效抑制剂）和利福平（一种强效诱导剂）。其他强效抑制剂或诱导剂也可接受。如果研究结果为阴性，则表明该代谢途径不存在具有临床重要性的药物相互作用。如果强效抑制剂或诱导剂的临床试验结果呈阳性，则申请人通常会通过其他较弱的强效特异性抑制剂/诱导剂体内研究或机理模型评估影响，或者对剂量调整提出建议（在下一章讨论 CYP 抑制剂和诱导剂的分类；见表 3 的 CYP 抑制剂列表和表 4 的 CYP 诱导剂列表）。如果一种药物经 CYP3A 代谢，且强效 CYP3A 抑制剂可使其血浆 AUC 增加 5 倍或更高，可认为该药物为 CYP3A 的敏感底物。产品说明书中应标

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

明其为“敏感的 CYP3A 底物”，根据药物的暴露量-反应关系，该药物与强效或中效的 CYP3A 抑制剂合用时应注意。如果一种药物是经 CYP3A 代谢，且其暴露量-反应关系表明合用 CYP3A 抑制剂会导致暴露量水平增加两倍，可能会导致严重的安全隐忧（如尖端扭转型室性心动过速），那么可认为该药物为“治疗范围较窄的 CYP3A 底物”表 5）（更多说明书建议见第 VI 章）。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

表 3. CYP酶体内抑制剂的分类⁽¹⁾

CYP 酶	强效抑制剂 ⁽²⁾ AUC 增加≥5 倍 或 CL 降低>80%	中效抑制剂 ⁽³⁾ AUC 增加≥2 倍但<5 倍 或 CL 降低 50-80%	弱效抑制剂 ⁽⁴⁾ AUC 增加≥1.25 倍但<2 倍 或 CL 降低 20-50%
CYP1A2	环丙沙星、伊诺沙星、 氟伏沙明	甲氧沙林、美西律、 口服避孕药、苯丙醇 胺、噻苯咪唑、维罗 非尼、齐留通	阿昔洛韦、别嘌醇、 咖啡因、西咪替丁、 大豆黄酮 ⁽⁵⁾ 、法莫替 丁、诺氟沙星、普罗 帕酮、普萘洛尔、特 比萘芬、噻氯匹啉、 维拉帕米
CYP2B6			氯吡格雷、噻氯匹啉、 普拉格雷
CYP2C8	吉非贝齐 ⁽⁶⁾		氟伏沙明、酮康唑、 甲氧苄啉
CYP2C9		碘胺酮、氟康唑、咪 康唑、氧甲氢龙	卡培他滨、磺胺甲基 异恶唑、依曲伟林、 氟伐地汀、氟伏沙明、 甲硝哒唑、磺吡酮、 替加环素、伏立康唑、 扎鲁司特
CYP2C19	氟康唑 ⁽⁷⁾ 、氟伏沙 明 ⁽⁸⁾ 、噻氯匹啉 ⁽⁹⁾	埃索美拉唑、氟西汀、 吗氯贝胺、奥美拉唑、 伏立康唑	大蒜素（大蒜提取 物）、阿莫达非尼、卡 马西平、西咪替丁、 依曲伟林、人生长激 素（rhGH）、非氨酯、 口服避孕药 ⁽¹⁰⁾
CYP3A	波普瑞韦、克拉仙霉 素、考尼伐坦、葡萄 柚汁 ⁽¹¹⁾ 、茛地那韦、 伊曲康唑、酮康唑、 洛匹那韦/利托那韦、	安泼那韦、阿瑞匹坦、 阿扎那韦、环丙沙星、 克唑替尼、地瑞那韦/ 利托那韦、地尔硫卓、 红霉素、氟康唑、膦	阿普唑仑、胺碘酮、 氨氯地平、阿托伐他 汀、比卡鲁胺、西洛 他唑、西咪替丁、环 孢霉素、氟西汀、三

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

	咪拉地尔 ⁽¹²⁾ 、奈法唑酮、那非那韦、泊沙康唑、利托那韦、沙奎那韦、特拉那韦、泰利霉素、伏立康唑	沙那韦、葡萄柚汁 ⁽¹¹⁾ 、伊马替尼、维拉帕米	氟戊肟胺、银杏 ⁽⁵⁾ 、白毛茛 ⁽⁵⁾ 、异烟肼、拉帕替尼、尼洛替尼、口服避孕药、帕唑帕尼、雷尼替丁、雷诺嗪、替拉那韦/利托那韦、替卡格雷、齐留通
CYP2D6	安非他酮、氟西汀、帕罗西汀、奎尼丁	西那卡塞、度洛西汀、特比萘芬	胺碘酮、塞来昔布、氯巴占、西咪替丁、去甲文法拉辛、地尔硫卓、苯海拉明、紫锥菊 ⁽⁵⁾ 、依地普仑、非布索坦、吉非替尼、胍屈嗪、羟化氯喹、伊马替尼、美沙酮、口服避孕药、帕唑帕尼、普罗帕酮、雷尼替丁、利托那韦、舍曲林、泰利霉素、维拉帕米、维罗非尼

(1) 请注意：本表并非完整列表，更新列表请见以下链接 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

(2) 特定 CYP 的强效抑制剂定义为可使此 CYP 底物的 AUC 增加 5 倍或以上的抑制剂。

(3) 特定 CYP 的中效抑制剂定义为可使此 CYP 敏感底物的 AUC 增加 5 倍以下但 2 倍或以上的抑制剂。

(4) 特定 CYP 的弱效抑制剂定义为可使此 CYP 敏感底物的 AUC 增加 2 倍以下但 1.25 倍或以上的抑制剂。

(5) 中草药成品。

(6) 吉非贝齐也抑制 OATP1B1。

(7) 氟康唑是基于奥美拉唑（也经 CYP3A 代谢）的 AUC 比例而列为强效 CYP2C19 抑制剂；氟康唑是 CYP3A 的中效抑制剂。

(8) 氟伏沙明可强效抑制 CYP1A2 和 CYP2C19，但也可抑制 CYP2C8/2C9 和 CYP3A；

(9) 噻氯匹定可强效抑制 CYP2C19，但也可抑制 CYP3A、CYP2B6 和 CYP1A2；

(10) 作用似乎是由于炔雌醇对 CYP2C19 的抑制。

(11) 不同品牌的葡萄柚汁可产生完全不同的影响，并与浓度、剂量和制剂相关。研究显示当使用某种制剂（例如，高剂量、规格加倍）时可分类为一种“强效 CYP3A 抑制剂”，或如果采用另一种制剂（例如，低剂量、单规格）可分类为一种“中效 CYP3A 抑制剂”。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

(12) 已从美国市场撤回。

表 4. CYP酶体内诱导剂的分类⁽¹⁾

CYP 酶	强效诱导剂 AUC 降低≥80%	中效诱导剂 AUC 降低 50~80%	弱效诱导剂 AUC 降低 20~50%
CYP1A2		孟鲁斯特、苯妥英、吸烟者相对于不吸烟者 ⁽²⁾	莫雷西秦、奥美拉唑、苯巴比妥
CYP2B6		依法韦仑、利福平	奈韦拉平
CYP2C8		利福平	
CYP2C9		卡马西平、利福平	阿瑞匹坦、波生坦、苯巴比妥、贯叶连翘 ^(3,4)
CYP2C19		利福平	青蒿素
CYP3A	阿伐麦布 ⁽⁵⁾ 、卡马西平、苯妥英、利福平、贯叶连翘 ⁽³⁾	波生坦、依法韦仑、依曲韦林、莫达非尼、蔡夫西林	安普那韦、阿瑞匹坦、阿莫达非尼、氯巴占、紫锥花 ⁽⁴⁾ 、吡格列酮、强的松、卢非酰胺、维罗非尼
CYP2D6	未知	未知	未知

(1) 请注意：本表并非完整列表，更新列表请见以下链接 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

(2) 对于作为 CYP1A2 底物的药物，可通过开展吸烟者与非吸烟者之间的对比 PK 研究以评估 CYP1A2 的诱导作用。

(3) 不同贯叶连翘的作用广泛不同，并与制剂有关。

(4) 中草药成品。

(5) 非上市药品。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

表 5. 体内CYP敏感底物和具有较窄治疗范围的CYP底物范例⁽¹⁾

CYP底物	敏感底物 ⁽²⁾	治疗范围较窄的底物 ⁽³⁾
CYP1A2	阿洛司琼、咖啡因、度洛西汀、褪黑素、雷美替胺、他克林、替扎尼定	茶碱、替扎尼定
CYP2B6 ⁽⁴⁾	丁胺苯丙酮、依法韦仑	
CYP2C8	瑞格列奈 ⁽⁵⁾	紫杉醇
CYP2C9	塞来昔布	华法林、苯妥英
CYP2C19	氯巴占、兰索拉唑、奥美拉唑、S-美芬妥因	S-美芬妥因
CYP3A ⁽⁶⁾	阿芬太尼、阿瑞匹坦、布地奈德、丁螺环酮、考尼伐坦、达非那新、地瑞纳韦、达沙替尼、决奈达隆、依立曲坦、依普利酮、依维莫司、非洛地平、茚地那韦、氟替卡松、洛匹那韦、洛伐他汀、鲁拉西酮、马拉维若、咪达唑仑、尼索地平、喹硫平、沙奎那韦、西地那非、辛伐他汀、罗帕霉素、托伐普坦、替拉那韦、三唑仑、替格瑞洛、伐地那非	阿芬太尼、阿司咪唑 ⁽⁷⁾ 、西沙必利 ⁽⁷⁾ 、环孢霉素、双氢麦角胺、麦角胺、芬太尼、哌咪清、奎尼丁、雷帕霉素、他克莫司、特非那定 ⁽⁷⁾
CYP2D6	阿托西汀、地昔帕明、右美沙芬、美托洛尔、奈比洛尔、奋乃静、托特罗定、文拉法辛	甲硫哒嗪、哌咪清

(1) 请注意：本表并非完整列表，更新列表请见以下链接 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

(2) 敏感 CYP 底物是指与已知 CYP 抑制剂同时服用时血浆 AUC 增加 5 倍或以上的药物，或低代谢者相对于高代谢者的 AUC 比例高于 5 倍。

(3) 治疗范围较窄的 CYP 底物是指其暴露量-反应关系显示与 CYP 抑制剂合用时暴露浓度的小幅增加可导致严重的安全性问题（例如，尖端扭转型室性心动过速）。

(4) 这些底物与 CYP2B6 抑制剂共同服用时其 AUC 没有增加 5 倍以上，但代表目前可获得抑制剂研究中的最敏感底物。

(5) 瑞格列奈也是 OATP1B1 的底物，如果排除了研究药物对 OATP1B1 的抑制则仅适用作为一种 CYP2C8 底物。

(6) 由于一些 CYP3A 底物（例如，地瑞那韦、马拉维诺）也是 P-gp 的底物，观察到的暴露量增加可能是由于同时抑制了 CYP3A 和 P-gp。

(7) 已从美国市场撤回。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

NTR 药物定义为治疗和毒性剂量或相关的血液或血浆浓度（即暴露量）之间间隔很小的药物。通常，毒性问题即为具有严重毒性，非症状性可逆毒性（多数药物在治疗范围内具有多种不良反应）。

NTR 药物分类举例：

- 华法林，滴定浓度（根据国际标准化比例，INR）的适度升高可导致显著出血。
- 具有浓度相关 QT 作用的药物（西沙比利、阿司咪唑、多菲莱德），之前的耐受剂量可产生加倍的血浆浓度而具有毒性。
- 大多数细胞毒性肿瘤药物。
- 氨基糖苷类抗生素。

尽管没有明确确立的规则，对于血浆浓度加倍将造成严重毒性的药物将被视为 NTR。但是，需要注意如果血液中浓度大幅升高（例如，CYP450 酶受到抑制）即使合理耐受的药物也会具有毒性。例如，洛伐他汀和辛伐他汀可在大剂量范围内使用，但如果与强效 CYP3A 抑制剂（例如）同时服用，可造成血液水平大幅升高，将导致肌病变并可引发罕见的危及生命的横纹肌溶解症。

如果某个口服药物为 CYP3A 的底物，且因被小肠 CYP3A 广泛代谢而导致口服生物利用度很低，则西柚汁会对其系统暴露量产生显著影响。根据药物的暴露量-反应关系，该药物和西柚汁合用应格外注意（见第 VI 章的说明书建议）。

如果药物为 CYP3A 或 P-gp 的底物，并且与贯叶连翘（一种此酶和转运蛋白的诱导剂）合用时将降低其系统暴露量和有效性，需将贯叶连翘以及其他已知的诱导剂（如利福平、利福布丁、苯妥英、卡马西平或苯巴比妥）一同列于产品说明书中，因为这些药物也可能会降低血浆药物浓度。

如果药物经具有多态性的酶（例如 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 或 UGT1A1）代谢，将低代谢者与高代谢者的药动学参数进行比较，比较结果可代表此特殊途径的相互作用研究，而低代谢者的 PK 将说明强效抑制剂的作用。如果研究表明与强效抑制剂之间或在低代谢者中存在重要相互作用，可建议进一步评估，包括采用弱效抑制剂或中度代谢者的机理模型。

- b. 研究药物作为 CYP 酶的抑制剂或诱导剂—研究药物对其他药物的影响

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

在研究药物作为相互作用药物进行的研究中，体内研究最初的底物（已批准药物）选择取决于受相互作用影响的 P450 酶。在测试抑制作用时，一般应当选用某种与该酶系已知的特定抑制剂合并使用后，其药动学发生显著改变的底物（敏感底物），以评估研究药物对底物的影响。底物举例：（1）咪达唑仑（CYP3A）；（2）茶碱（CYP1A2）；（3）丁氨苯丙酮（CYP2B6）；（4）瑞格列奈（CYP2C8）；（5）华法林（CYP2C9）（评价 S-华法林）；（6）奥美拉唑（CYP2C19）；（7）地昔帕明（CYP2D6）（其他底物将上述表 5）。如果最初研究结果显示研究药物可抑制或诱导敏感底物代谢，那么根据合并用药的可能性，使用其他底物（代表一系列底物）进行进一步的研究可能是有意义的。如果最初研究结果显示对最敏感底物的抑制作用呈阴性，那么可以推测敏感性较小的底物也应不受影响。应注意的，几种建议用于药物相互作用研究的底物因为是多于一种 CYP 酶的底物或可能是转运蛋白的底物而不具有特异性。当给定底物可能不只经单种酶代谢时（例如，右美沙芬主要通过 CYP2D6 进行消除，但其他酶也作为次要途径发挥作用），如果将要评估的抑制剂（研究药物）对所关注的 CYP 酶具有选择性则其在相互作用研究中的使用是恰当的。

如果一种研究药物是 CYP 抑制剂，可根据其对敏感 CYP 底物的影响而分为强效、中效或弱效抑制剂。例如，当底物与抑制剂联合应用时（见表 3），CYP3A 的抑制剂可根据口服咪达唑仑或其他与咪达唑仑具有相同特征的 CYP3A 底物（例如，fm（CYP3A 所占清除率%）、半衰期，不受转运蛋白影响）在体内血浆中 AUC 的变化幅度进行分类。如果研究药物可使口服咪达唑仑或其他 CYP3A 底物的 AUC 增加 5 倍或更高（ ≥ 5 倍）时，可视为 CYP3A 强效抑制剂。如果合用研究药物（当以最高剂量及最短用药间隔给药时）可使口服咪达唑仑或其他敏感的 CYP3A 底物的 AUC 增加 2-5 倍（ ≥ 2 - 而 < 5 -倍）时，可将其视为中效 CYP3A 抑制剂。同样，如果研究药物（当以最高剂量及最短用药间隔给药时）可使口服咪达唑仑或其他敏感的 CYP3A 底物的 AUC 增加 1.25- 2 倍（ ≥ 1.25 -而 < 2 -倍）时，可将其视为 CYP3A 弱效抑制剂。当研究药物被确定为 CYP3A 抑制剂时，适当情况下，应在产品说明书中介绍其与 CYP3A 底物的相互作用（见第 VI 章，建议说明书）。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

当体外评价不能排除试验药为 CYP3A 诱导剂的可能性时，可用最敏感底物（如口服咪达唑仑，见表 5）进行体内评价。当给予多剂量研究药物后同时口服最敏感底物咪达唑仑且没有相互作用时，可以推断出该研究药物并非 CYP3A 的诱导剂（除了其并非 CYP3A 抑制剂的结论以外）的结论。此项解读的警告是如果研究药物同时是 CYP3A 的诱导剂和抑制剂，例如利托那韦，任何时候其引发的净影响可能不同。这种情况下，药物对 CYP3A 功能的净影响可能具有时间依赖性。

经常采用口服避孕药作为底物进行体内诱导评价。然而，口服避孕药并非 CYP3A 最敏感的底物，故阴性数据也不能排除研究药物是 CYP3A 诱导剂的可能性。表 5 中列出的一些作为其他酶敏感底物的化合物也可作为诱导剂研究药物的底物。例如，奥美拉唑和瑞格列奈分别是 CYP2C19 和 CYP2C8 的底物，但也会经 CYP3A 代谢。如果奥美拉唑作为研究 CYP2C19 诱导的一种底物，建议使用其代谢物（CYP2C19 介导的羟基-奥美拉唑和 CYP3A4 介导的奥美拉唑酮）的测定解读研究结果。

2. 转运蛋白-介导的相互作用

与 CYP 酶相似，转运蛋白可受到抑制或诱导。相互作用药物对转运蛋白的抑制可改变其他作为转运蛋白底物的药物的暴露量。因此，在药物研发期间应评估研究药物作为转运蛋白底物、抑制剂或诱导剂的可能。

已经报告了临床重要的 P-gp 介导的药物相互作用，多数与地高辛相关。基因工具的可获得性改善了我们对其他转运蛋白在药物 ADME 过程中的作用和基于转运蛋白相互作用的理解。最近一项全基因组关联研究表明 OATP1B1 的多态性与每日服用 80mg 辛伐他汀患者中肌病发生率的升高有关 (Link 等. 2008)。环孢霉素可增加某些他汀类药物暴露量 5 到 10 倍，可能是由 OATP 和 BCRP 的抑制所介导 (表 1)。这些数据表明药物之间的重要相互作用可能发生在转运蛋白水平上。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

在本指导原则中，认为除 P-gp 外 BCRP、OATP、OAT 和 OCT 也是重要转运蛋白（国际转运蛋白联盟 2010），并应该进行常规评估。参见图 6 决策树，可用于指导药物研发过程中体外研究这些转运蛋白时的决定。附录中提供了确定何时在体内评估药物相互作用的其他决策树（图 A1-6）。

由于转运蛋白药理学领域的迅速演化，如适当应考虑其他转运蛋白（例如，多药耐药相关蛋白（MRP）、多药及毒性化合物外排蛋白（MATE）和胆盐输出泵（BSEP）转运蛋白）。

a. 研究药物作为转运蛋白的底物—其他药物对研究药物的影响

当考察研究药物（例如，作为一种底物）其转运受到抑制或诱导的可能性时，应根据鉴定研究药物吸收和处置相关的转运蛋白（例如，胃肠道的吸收和外排、肝内摄取和分泌、肾内分泌和重吸收）的体外或体内研究选择相互作用药物。相互作用药物的选择应基于所考察途径已知、重要的抑制剂。强效抑制剂可提供最敏感的评估，且通常应最先考察。因为转运蛋白之间底物和抑制剂的选择有重叠，采用广谱抑制剂研究的阴性结果排除了由多种途径介导药物相互作用的可能性。例如，采用多种转运蛋白的抑制剂（例如，环孢霉素，可抑制 P-gp、OATP 和 BCRP）研究其对药物（可能是这些转运蛋白的一种底物）的作用可能较为恰当。阴性结果排除了这些转运蛋白在药物处置中的相关性。但是，如果结果为阳性，将很难确定每种转运蛋白对底物药物处置的相对作用。相反，如果研究目的是为了确定特定途径在底物药物 PK 中的作用，则应采用此转运蛋白的具有选择性且强效的抑制剂。表 6 列出了选择转运蛋白的抑制剂和诱导剂范例。

另外，可对比研究药物在具有不同特定转运蛋白（例如，OATP1B1 c.521 T vs C）基因型受试者中的 PK，以确定特定转运蛋白在药物清除途径中的重要性。另一方面，P-gp 的多态性数据具有争论性，可能不能用于确定 P-gp 在研究药物（作为 P-gp 底物）处置中的作用。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

表 6. 选择转运蛋白的体内抑制剂和诱导剂范例⁽¹⁾

转运蛋白	基因	抑制剂 ⁽²⁾	诱导剂 ⁽³⁾
P-gp	<i>ABCB1</i>	胺碘酮、阿奇霉素 ⁽⁴⁾ 、卡托普利、卡维地洛、克拉维素、考尼伐坦、环孢霉素、地尔硫卓、决奈达隆、红霉素 ⁽⁵⁾ 、非洛地平、伊曲康唑、酮康唑 ⁽⁴⁾ 、洛匹那韦和利托那韦、槲皮素 ⁽⁴⁾ 、奎尼丁、雷诺嗪、替格瑞洛、维拉帕米	阿伐麦布 ⁽⁶⁾ 、卡马西平 ⁽⁷⁾ 、苯妥英、利福平、贯叶连翘 ⁽⁸⁾ 、替拉那韦/利托那韦
BCRP	<i>ABCG2</i>	环孢霉素、依克立达 (GF120918)、伊屈泼帕、吉非替尼	未知
OATP1B1	<i>SLCO1B1</i>	阿扎那韦 ⁽¹⁰⁾ 、环孢霉素、伊屈泼帕、吉非贝齐、洛匹那韦 ⁽¹⁰⁾ 、利福平 ⁽⁹⁾ 、利托那韦 ⁽¹¹⁾ 、沙奎那韦 ⁽¹⁰⁾ 、替拉那韦 ⁽¹⁰⁾	未知
OATP1B3	<i>SLCO1B3</i>	阿扎那韦 ⁽¹⁰⁾ 、环孢霉素、洛匹那韦 ⁽¹⁰⁾ 、利福平 ⁽⁹⁾ 、利托那韦 ⁽¹¹⁾ 、沙奎那韦 ⁽¹⁰⁾	未知
OCT2	<i>SLC22A2</i>	西咪替丁、奎尼丁	未知
OAT1	<i>SLC22A6</i>	丙磺舒	未知
OAT3	<i>SLC22A8</i>	丙磺舒、西咪替丁、双氯芬酸钠	未知

(1) 请注意本表并非完整列表，更新列表请见以下链接 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

(2) 列出的 P-gp 抑制剂是可使地高辛 AUC 增加>25%的药物（如果底物不是地高辛，则另有说明）。

(3) 列出的 P-gp 诱导剂是可使地高辛 AUC 降低>20%的药物（如果底物不是地高辛，则另有说明）。

(4) 列出的抑制剂是可使非索非那定 AUC 增加>25%的药物。

(5) 列出的抑制剂是可使他林洛尔 AUC 增加>25%的药物。

(6) 未上市药物

(7) 列出的诱导剂是可使非索非那定 AUC 降低>20%的药物。

(8) 中草药产品。

(9) 单剂量给药。

(10) OATP 的体外抑制剂。因为此药物通常与利托那韦同时服用，很难将利托那韦的体内抑制效果从中分离。

(11) 因为利托那韦通常与其他 HIV 蛋白酶抑制剂（也是 OATP 的抑制剂）同时服用，很难估测利托那韦

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

的体内抑制效果。

b. 研究药物作为转运蛋白的抑制剂或诱导剂—研究药物对其他药物的影响

当考察的研究药物是相互作用药物，初始体内研究底物（美国批准药物）的选择取决于相互作用药物可能影响的转运途径。通常，考察抑制时，应选择其药动学会被同时服用的已知的、特定的转运蛋白途径抑制剂显著改变的底物，以考察相互作用研究药物的最大影响。也可根据研究药物和可能同服药物（转运蛋白的已知底物）的治疗领域选择底物。表 7 列出了 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 和 OAT3 底物的选择范例。但是由于许多药物是多种转运蛋白或酶的底物，不能获取每种转运蛋白的特定底物。例如，瑞舒伐他汀是 BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 的底物；拉帕替尼是 P-gp 和 BCRP 的底物。如果研究药物也是相同多种途径的抑制剂，观察到的临床相互作用可能是多种途径抑制的结果。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

表 7. 选择转运蛋白的体内底物范例⁽¹⁾

转运蛋白	基因	底物
P-gp	<i>ABCB1</i>	阿利吉仑、安倍生坦、秋水仙碱、达比加群酯、地高辛、依维莫司、非索非那定、伊马替尼、拉帕替尼、马拉维若、尼洛替尼、泊沙康唑、雷诺嗪、沙格列汀、雷帕霉素、西他列汀、他林洛尔、托伐普坦、拓扑替康
BCRP	<i>ABCG2</i>	甲氨蝶呤、米托蒽醌、伊马替尼、伊立替康、拉帕替尼、罗素伐他汀、柳氮磺胺吡啶、拓扑替康
OATP1B1	<i>SLCO1B1</i>	阿曲生坦、阿托伐他汀、波生坦、依泽替米贝、氟伐他汀、格列本脲、SN-38（伊立替康的活性代谢物）、罗素伐他汀、辛伐他汀酸、匹伐他汀、普伐他汀、瑞格列奈、利福平、缬沙坦、奥美沙坦
OATP1B3	<i>SLCO1B3</i>	阿托伐他汀、罗素伐他汀、匹伐他汀、替米沙坦 ⁽²⁾ 、缬沙坦、奥美沙坦
OCT2	<i>SLC22A2</i>	金刚烷胺、阿米洛利、西咪替丁、多巴胺、法莫替汀、美金刚、二甲双胍、吡啶洛尔、普鲁卡因酰胺、雷尼替丁、伐尼克兰、奥沙利铂
OAT1	<i>SLC22A6</i>	阿德福韦、卡托普利、呋塞米、拉米夫定、甲氨蝶呤、奥司他韦、替诺福韦、扎西他滨、齐多夫定
OAT3	<i>SLC22A8</i>	阿昔洛韦、布美他尼、环丙沙星、法莫替汀、呋塞米、甲氨蝶呤、齐多夫定、奥司他韦酸（奥司他韦的活性代谢物）、青霉素 G、普伐他汀、罗素伐他汀、西他列汀

(1) 请注意本表并非完整列表，更新列表请见以下链接 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

(2) 选择性作用于 OATP1B3。

由于缺乏研究转运蛋白诱导效应的经验证的体外系统，将根据体内诱导研究决定性确定研究药物对转运蛋白的诱导潜能。申请人应咨询 FDA 关于研究体内转运蛋白诱导。例如，因为 CYP3A 和 P-gp 的诱导机制相似，根据 CYP3A 诱导性试验的结果可得知 P-gp 的情况。如果体外发现研究药物不能诱导 CYP3A，则没有必要进一步考察 CYP3A 和 P-gp 的诱导。如果体外筛选得到阳性结果，则表明需要在体内考察研究药物对 CYP3A 活性的影响，而体内结果显示药物没有诱导 CYP3A，则没有必要进一步考察 P-gp 的体内诱导。但是，如果 CYP3A 的体内诱导结果呈阳性，则建议进行研究药物对 P-gp 探针底物影响的其他研究。如果药物也是 P-gp 的抑制剂，则采用多剂量设计与抑制剂研究同时开展诱导研究。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

3. 鸡尾酒方法

在一项研究中同时给予志愿者 CYP 酶底物混合物（即“鸡尾酒方法”）是评价药物潜在抑制或诱导作用的另一种方法，但是需要对研究进行适当设计，同时应具备以下要素：（1）底物对各 CYP 酶或转运蛋白具有特异性；（2）这些底物之间无相互作用；（3）对足量受试者进行了研究（见第 V.G.节）。良好开展的鸡尾酒研究所得的阴性结果可以免除对个别 CYP 酶进行进一步评价的需要。然而，如果最初研究仅对尿液中原形药物与代谢物比值的变化进行了评估，那么所得阳性结果则表明需要进行进一步体内评价，以定量检测暴露量变化（如 AUC、C_{max}）。鸡尾酒研究所得数据可用作其他评估药物对 CYP 酶和转运蛋白抑制或诱导作用的体外和体内研究的补充数据。

4. 复合药物相互作用

a. 多种 CYP 抑制剂

在某些情况下，同时评价多种 CYP 抑制剂对药物代谢的影响非常有意义。例如，如果下列条件全部符合，可能需要同时开展一种以上抑制剂的相互作用研究：（1）该药物显示出血药浓度相关的重要安全性问题；（2）该药物经多个 CYP 酶代谢清除；（3）预测的残留或不被抑制的药物清除率较低。在这些条件下，多种 CYP-选择性抑制剂对研究药物血浆 AUC 的影响可能远远强于单独使用一种抑制剂，所观察到的 AUC 变化也大于单独使用每种抑制剂。组合效应的大小将取决于剩余的清除率分数（分数越小，抑制剂的影响越大）和抑制途径的相对分数清除率。模型和模拟方法可有助于根据单对药物相互作用研究表达影响的强度。

如果单个抑制剂研究的结果已经引发了重要的安全性问题（即，禁忌症），则无需进行多种抑制剂研究。

b. 酶/转运蛋白相互作用

酶和转运蛋白的特异性可重叠。例如，CYP3A 和 P-gp 的抑制剂和诱导之间有大量重叠。伊曲康唑抑制 CYP3A 和 P-gp，利福平诱导 CYP3A 和 P-gp。但是，CYP3A 和 P-gp 的双重抑制剂不一定对 CYP3A 和 P-gp 具有相同抑制效果（表 8）。例如，强效 CYP3A 抑制剂伏立康唑不会大幅提高 P-gp 底物（例如，地高辛或非索非那定）的暴露量。此外，一些强效 P-gp 抑制剂例如胺碘酮和奎尼丁（导致

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

地高辛或非索非那定 AUC 的变化 ≥ 1.5 倍) 是 CYP3A 的弱效抑制剂。当选择研究药物 (是 CYP3A、P-gp 的底物或 CYP3A 和 P-gp 双重底物) 相互作用研究的抑制剂时, 应考虑其对 CYP3A 和 P-gp 的不同抑制效果 (Zhang 等.2009)。为了评估双重 CYP3A 和 P-gp 底物最强情况, 应使用可强效抑制 P-gp 和 CYP3A 两者的抑制剂 (例如, 伊曲康唑) 研究抑制情况。但是, 在这种情况下, 如果结果呈阳性, 不太可能将 AUC 变化特异性归因于 P-gp 或 CYP3A。为了制定说明书, 建议通过体内相互作用研究或机理模型评估任何途径的较低强效抑制剂或仅一种特定途径的抑制剂。如果目标是确定 CYP3A 或 P-gp 对 AUC 变化的特定作用, 则应选取仅为 CYP3A 的强效抑制剂或仅为 P-gp 的强抑制剂以辨别对 CYP3A 相对于对 P-gp 的作用。表 8 列出了 CYP3A 和 P-gp 抑制剂的范例及其相对效能。

表 8. 体内 CYP3A 和 P-gp 抑制剂范例及其相对效能

	P-gp抑制剂	非P-gp抑制剂
强效 CYP3A 抑制剂	伊曲康唑、洛匹那韦/利托那韦、特拉匹韦、克拉霉素、利托那韦*、酮康唑*、茚地那韦/利托那韦*、考尼伐坦	伏立康唑
中效 CYP3A 抑制剂	维拉帕米、红霉素*、地尔硫卓、决奈达隆	未确定
弱效 CYP3A 抑制剂	拉帕替尼、奎尼丁、雷诺嗪、胺碘酮、非洛地平、阿奇霉素*	西咪替丁

*非索非那定所得数据; 所有其他数据来自地高辛

注:

(1) 使用华盛顿大学药物相互作用数据库检索确定多种 CYP3A 抑制剂 (咪达唑仑作为检索的底物) 和 P-gp 抑制剂 (地高辛或非索非那定作为检索的底物) 体内效能的数据。

(2) P-gp 抑制剂和非 P-gp 抑制剂定义为分别使地高辛或非索非那定 AUC 增加 ≥ 1.25 倍或 < 1.25 倍的药物。(星号标明的数据为从非索非那定所得数据; 所有其他数据来自地高辛)。

(3) 强效、中效或弱效 CYP3A 抑制剂定义为分别使口服咪达唑仑或其他 CYP3A 底物 AUC 增加 ≥ 5 倍、2~5 倍和 1.25~2 倍。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

除一种药物可能是多种酶/转运蛋白的抑制剂或诱导剂外，一种药物也可能是一种酶/转运蛋白的抑制剂并且是另一种酶/转运蛋白的诱导剂。例如，利托那韦是 CYP3A 的抑制剂并是 UGT 的诱导剂；替拉那韦是 CYP3A 的抑制剂并是 P-gp 的诱导剂。利福平已确定为多种 CYP 酶和转运蛋白的诱导剂，最近发现利福平是摄取转运蛋白 OATP1B1 的抑制剂并可抑制作为 OATP1B1 底物的研究药物的摄取。相应的，如果一种药物是 CYP 酶底物和 OATP1B1 底物，应设计其与利福平的诱导研究并认真解读。稳态影响的净值可能根据对转运蛋白和酶活性的各自影响相对程度不同而有所不同。如果酶和转运蛋白均会受到影响，给药时间则十分关键。这些重叠的选择性导致复合药物相互作用，并使得根据体外评估结果预测体内结果具有挑战性并不太可能（Zhang 等.2009）。

主要 CYP 酶和摄取或外排转运蛋白（控制 CYP 酶作用药物的可获得性）同时抑制的意义与多种 CYP 抑制的意义一样复杂。例如，同时服用的伊曲康唑和吉非贝齐对瑞格列奈系统暴露量（AUC）的显著影响可归因于伊曲康唑和吉非贝齐及其各自代谢物对酶（CYP2C8）和转运蛋白（OATP1B1）共同抑制作用。

c. 器官损害的影响

另一种复合药物相互作用是具有器官损害的受试者同时服用底物和酶/转运蛋白抑制剂。例如，如果底物药物通过肝代谢和肾分泌/过滤两种途径消除，肾损伤受试者使用酶抑制剂可能导致高于计划水平（基于单项影响）的底物暴露量升高。

不幸的是，目前知识水平不允许发布针对研究模型复合药物相互作用情况的特定指南，因为在人体体内的专用研究并不可行，或可能引起伦理和实用性顾虑。整合了既有体外和体内 ADME 和药物相互作用数据的模型和模拟方法可能有助于评估复合药物相互作用。例如，专用的单对药物相互作用研究和器官损害受试者的单项药理学评估结果可提供有用信息，以强化评估复合药物相互作用模型。

d. 儿童和老年人

已经考察了控制药物处置和药物作用的生理过程中年龄相关的变化。在某些情况下，已知由于发育变化导致的结合蛋白、药物代谢酶和/或转运蛋白和肾过滤/分泌不成比例的改变会导致儿童和老年人群中的药物处置特征不同。但是，在这些人群中专用药物相互作用研究并不可行。如果可根据充足的体外和临床药理与药物相互作用数据构建模型，并加入发育变化，使用系统生物方法例如 PBPK 模型（见第 IVA 节）的模拟可有助于预测药物相互作用可能。如果适当

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

设计，可使用稀疏采样的群体药动学方法（第 IVC 节）。

e. 基因学

如果药物-药物相互作用采用探针药物（例如，奥美拉唑针对CYP2C19）评估研究药物对多态性酶的影响，没有功能酶活性的个体则不能是适合的研究受试者。评估具有已知多态性的酶或转运蛋白的药物相互作用研究应包括收集基因型或表型信息以恰当解读研究结果。在某些情况下，评估具有多种基因型受试者的药物相互作用程度可能有所帮助（参见FDA行业指导原则-临床药物基因学：早期临床研究的上市前评估，<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm>）。

D. 给药途径

代谢相关的药物相互作用研究中给药途径很重要。对于一种研究药物，一般应选择计划用于临床的给药途径。当研究药物被开发成多种给药途径时，是否有必要针对所有给药途径进行代谢相关的药物相互作用研究，应当根据预期的相互作用机制以及相对应的原形药物和代谢物的浓度-时间曲线的类似性而决定。如果将来只销售口服剂型药物，那么一般情况下不需要进行与静脉注射制剂相互作用的研究，尽管从口服药物和静脉注射药物研究所得的信息对于了解在药物相互作用的总体效应中，吸收和/或系统前清除率对相互作用效应的相对贡献率的大小可能是很有用的。有时，某些给药途径可能会减少信息的有用性。例如，如果肠内 CYP3A 活性可以明显改变底物的生物利用度，那么底物的静脉给药就不可能显示出底物药物的相互作用。

E. 剂量选择

研究中底物和相互作用药物采用的剂量应当以最大的可能性发现相互作用。出于此原因，建议采用试验计划中或已批准的相互作用药物（作为抑制剂或诱导剂）的最大剂量和最短给药间隔。例如，当使用酮康唑作为 CYP3A 抑制剂时，可根据底物药物的药动学特征（例如，半衰期）确定多日给药剂量是 400 mg QD 还是 200mg BID(Zhao 等. 2009)。当使用利福平作为诱导剂时，选择以 600 mg QD 的剂量给药多日则优于较低剂量。出于安全性的原因，可能建议在研究中使用低于临床所用量的剂量。此种情况下，申请人应在方案和研究报告中对因使用较低剂量导致试验检测药物相互作用的灵敏度受限进行讨论。

F. 终点

通常药动学参数变化可用于评估药物-药物相互作用在临床上的重要性。充分了解一般人群或特殊人群中预期的与非预期的药物效应中，剂量/浓度及浓度/效应之间的关系将有助于解释这些研究的结果（即，确定指定效应是否具有临床重要性）。FDA 行业指导原则：暴露量-反应关系-试验设计、数据分析和监管申请

（<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm>）提供了评估暴露量-反应关系的考量。在某些情况下，除了药动学测定/参数以外，还可使用药效学终点。例如 INR 测定（当研究华法林相互作用时）或 QT 间期测定。

1. 药动学终点

在每项研究中，应获得的底物PK暴露量指标如AUC、 C_{max} 、达到最大血药浓度的时间（ T_{max} ）和其他适宜的指标。药动学参数如清除率、分布容积和半衰期的计算有助于试验结果的解读。某些情况下，这些指标对于抑制剂或诱导剂也可能有用，特别是评估两个研究药物处置变化的研究。其他的指标可能有助于药物在稳态时的研究（比如谷浓度），以证明用药方法在相互作用发生之前和期间足以达到接近稳态的水平。在某些情况下，对于剂量、血药浓度水平和效应之间相互关系的理解可能使得人们尤其关注某些药动学指标和/或参数。例如，如果临床结果与达峰浓度密切相关（如拟交感神经药的心动过速作用），此时选择 C_{max} 或其他早期暴露量指标就是最恰当的。相反，如果临床结果与吸收程度的相关性更大，那么就应该首选AUC。采样频率应该足够准确测定原形药物和代谢产物相关指标和/或参数。对于底物（无论是试验药还是已批准药物），测定其重要活性代谢产物的药动学均很重要。同样，这些底物的指标对于区分抑制剂/诱导剂对不同CYP介导途径的作用也很有用。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

2. 药效学终点

测定药代动力学就足以进行药物相互作用研究，尽管药效学的测定有时也能提供额外的有用信息，特别是对于治疗性蛋白。当受关注的底物的研究终点的药代动力学/药效学关系尚未建立时，或当药效学变化现象并非仅仅是因药动学相互作用所导致（如奎尼丁和三环抗抑郁药对 QT 间期的叠加作用）时，需要进行药效学测定。大多数情况下，当将已批准药物作为研究中的底物时，应该从其他数据中获知由于药物相互作用导致的血药浓度（C_{max}、AUC）变化而造成对药效学的影响。如果需要进行 PK/PD 研究，一般需要比经典 PK 研究更大群体的受试者/患者（如 QT 间期作用或血小板聚集作用的研究）。

G. 统计学考量和样本量

药物相互作用研究的目的是为了测定在相互作用药物存在的情况下，底物暴露量是否会出现增加或降低。如影响存在，则需要通过对 PK/PD 关系的理解，对 C_{max} 和 AUC 变化的意义进行评估。

药物相互作用研究结果应以在含有相互作用药物（S+I）、不含相互作用药物（只有 S）情况下观察到的药动学指标的几何平均数比值的 90% 置信区间进行报告。置信区间对观察到的 S+I 及单独 S 情况下系统暴露量指标比值的分布提供了一种估计，也是对这种相互作用强度的概率估计。相比之下，这些研究不适于进行显著性检验，这是由于较小的、持续出现的系统暴露量差异在统计学上可能具有显著意义（ $p < 0.05$ ），但在临床上可能不相关。

当明显存在具有潜在重要的药物相互作用时，申请人应根据研究中底物药物已知的剂量-效应和/或 PK/PD 关系，对药物相互作用的临床意义提供特定的建议。此信息可形成报告研究结果或提供说明书中建议的基础。FDA 认为剂量-效应和/或 PK/PD 信息有时并不完整或不可获得，特别是一种较早批准药物用作一种底物。

如果申请人希望在药品说明书上做一项预期不会发生药物相互作用的特定声明，申请人最好能对药物相互作用推荐特定的无效范围或临床等效性区间，并且应提供建议的科学说明。无效范围表示在此区间内，系统暴露量的变化不具有临床意义。这些结论可根据剂量-效应关系数据（例如，如果已知剂量 x 和 $2x$ 具有不同的有效性和毒性作用）或根据 PK/PD 模型（已知的平坦浓度-效应关系）。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

定义无效范围的方法有两种：

方法 1: 无效范围是依据人群(组)平均剂量和/或单项浓度-效应关系、PK/PD 模型和其他可获得的底物药物信息以确定因无临床意义的药物相互作用导致的差异程度。如果药物-药物相互作用研究的系统暴露量指标的 90% 置信区间完全落在无效区间内，申请人可以得出结论，认为不会发生有临床意义的药物相互作用。

方法 2: 在没有方法 1 所定义的无效范围情况下，对于试验中使用的研究药物和已批准药物，申请人可以采用无效范围的默认值，即 80%~125%。当系统暴露量比值的 90% 置信区间完全落在 80%~125% 等效范围内时，标准机构实例可得出结论未出现有临床意义的差异。然而，这是一个非常保守的标准，需要对足够多受试者（样本量）进行研究，以符合该标准。

对于一个特定的药物相互作用研究，受试者数量的选择将取决于以下因素：可检测或剔除其药物相互作用具有临床意义效应的最小值、个体间和个体内在药动学指标的差异、以及尚未认识到的其他可能因素或来源的差异性。

VI. 说明书建议

药物相互作用信息通常会包含在说明书的**药物相互作用**和**临床药理学**小结中，并提供了对于开处方人适当用药的必要信息。如果药物相互作用信息对于安全并有效使用药物具有重要意义，将会在说明书的其他小结中以不同详细程度提出，例如**用量和用法**、**禁忌症或警告和注意事项**。说明书应包括关于代谢和转运途径、代谢物、药动学或药效学反应、药动学或药效学相互作用或药物代谢酶和转运蛋白基因多态性（如适用）临床意义的临床相关信息。临床意义的描述应包括剂量调整或监控建议（如相关）。下面提供了适当说明书小结的一般内容建议。

说明书中药物相互作用信息并不总是从此药物的相互作用研究所得。在某些情况下，可根据一组药物的药物相互作用研究推测另一种药物，并说明本药物可预期获得相似结果。例如：

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

- 如果研究药物确定为一种 CYP3A 强效抑制剂或强效诱导剂，则无需对所有 CYP3A 底物进行试验以警示与 CYP3A 敏感底物和具有较窄治疗范围 CYP3A 底物的相互作用。一项涉及一种敏感底物与研究药物的研究，就足以对与研究药物一起使用的受影响酶的所有敏感及 NRT 底物在说明书中给出警示。
- 如果一种药物确定为 CYP3A 敏感底物和具有较窄治疗范围 CYP3A 底物，则无需使用所有强效或中效 CYP3A 抑制剂或诱导剂进行试验，以警示与 CYP3A 抑制剂或诱导剂的相互作用。如果其代谢的主要途径是通过 CYP3A，则说明书可在没有进行研究的情况下加入此项警告。

A. 说明书的药物相互作用小节

药物相互作用小节包含了与其他药物（包括处方和非处方药）、各类药物、食物补足剂和食物之间临床重要相互作用的临床意义，以及预防或控制的实际指导。此章包括同服药物剂量调整的建议。此章也包括了关于已知干扰实验室检查的实际指导。用量与用法、禁忌症或警告和注意事项中提及的相互作用需在药物相互作用小节中详细讨论（21 CFR 201.57 (c) (8) (i)）。此小节中总结了同服药物剂量调整需要，并在用量与用法中详细说明。通常此小节中不应呈现具有阴性结果的药物相互作用（即，未发现相互作用），除非此信息对于开处方人具有临床相关性（例如，如果两种药物通常同时服用，或如果一种药物不具有与其同类药物相同的相互作用）。此小节也包括了药物相互作用可能机制的简要汇总。（例如，“药物 X 是 CYP3A 强效抑制剂，并可增加 CYP3A 底物的浓度。”或“药物 X 不会抑制或诱导 CYP 1A2、2C9 或 2C19。”）。此小节不包含药物相互作用研究的详细信息，而是交叉引用了临床药理学小节中的信息。

应首先列出临床相关性最强的药物相互作用（例如，导致严重或其他临床重要结果）。由于此情况下药物相互作用的数目和信息的复杂性不同，我们建议采用最恰当格式以增强此信息的表达。例如，对于具有广泛药物相互作用信息的药物，列表可能是表达信息的最有效格式。如适用，列表可列出同服药物、可能或已知的相互作用（关于药物、同服药物或相关代谢物浓度增加或降低的信息）和临床评论（临床顾虑、剂量调整或关于监测的意见）。如适用，建议在分段中使用编号的分段或副标题以组织信息（例如，“药物 X 对其他药物的作用”、“其他药物对药物 X 的作用”或特定药物或特定药物分类的副标题）。因为此小节可能包括了已知和预测药物相互作用的信息，描述信息的数据来源可能有所帮助（例如，如果信息是基于特定药物相互作用研究或如果是基于已知机制（包括模拟结果）而不是一项研究，应如是标明）。

B. 说明书的临床药理学小节

通常**临床药理学**小节中**药代动力学**分段（12.3 药代动力学）的信息在描述性副标题下（例如，吸收、分布、代谢、排泄、特殊人群的药代动力学和药物相互作用）构建。药代动力学分段应包括药物相互作用机制相关的描述性信息和相关药物相互作用研究结果的信息。文本内容应与说明书中其他描述临床管理指导、剂量调整或药物相互作用相关的重要安全问题的小结（例如，**警告和注意事项**或**禁忌症**）交叉引用。

如果药物是一种代谢酶或转运蛋白底物，应在药代动力学项下“代谢”中纳入此信息，文本中应描述代谢途径、形成的相关代谢物、特定药物代谢酶以及药物代谢酶是否存在基因变异。如果药物经具有基因变异酶所代谢，应在“代谢”项下包含此信息，并交叉引用**临床药理学**小节的**药物基因学**分段下的全面讨论。

“**药物相互作用**”副标题下的信息包括的药物相互作用可能机制的描述比说明书中**药物相互作用**小节所描述的更加详细。应简要描述结论的数据来源（例如，基于体外和体内研究的已知 CYP3A 抑制剂）。

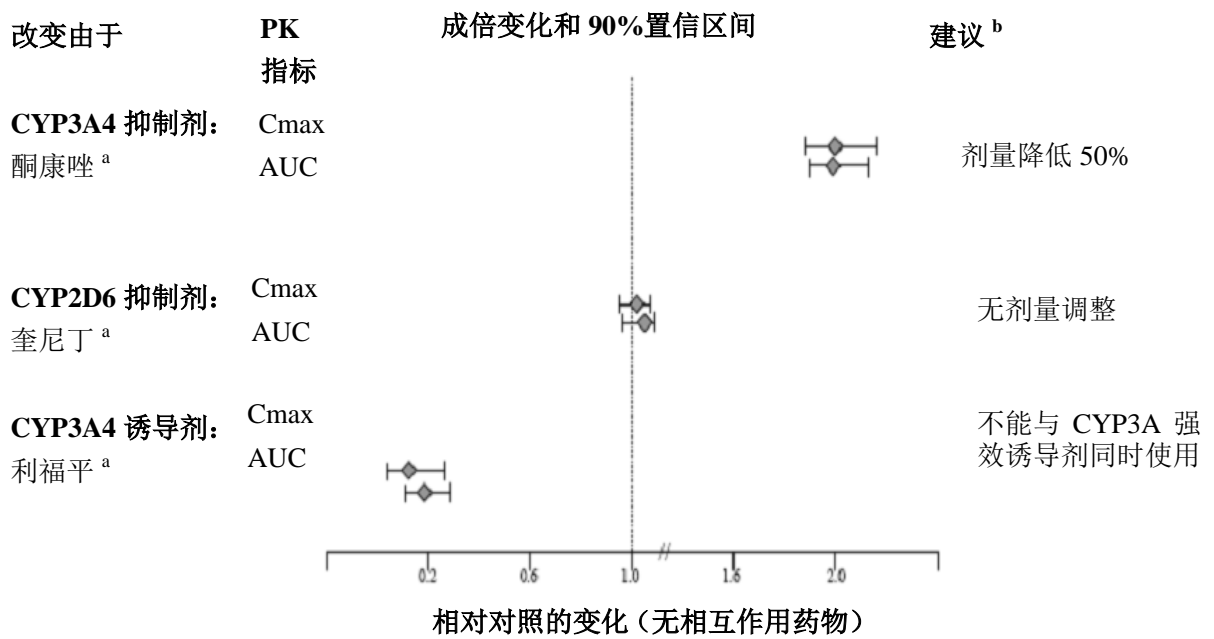
可根据研究数目和说明所需的详细水平，选择使用森林图（如下所述）、列表、或以文本形式表述“药物相互作用”项下的研究结果。信息应仅包括对于理解结果必要的研究特点。在多数情况下，不必包括研究的试验设计、受试者数目或人群（例如，健康受试者或患者）。最相关的试验设计特征可能是每种药物的剂量和作用时间；如相关，应包括此信息。应按相关药动学暴露量指标（例如，AUC和 C_{max} ，如适用 C_{min} 和 T_{max} ）的变化表述结果。说明相互作用的多变性很重要。通常应按几何平均变化和几何平均变化的 90% 置信区间内表述结果。例如，AUC升高 48%可表述为 $\uparrow 48\%$ （90% CI: $\uparrow 24\%$ ， $\uparrow 76\%$ ）或按比例或倍数变化，其中 48%升高将表述为 1.48（90% CI: 1.24，1.76）。

在**药代动力学**分段中，森林图是表述由多种固有和非固有因素（例如，药物相互作用、肝损伤和肾损伤）产生药代动力学暴露量指标变化的有效工具（见图 8）。森林图应显示关键药代动力学指标（例如，90% 置信区间的几何平均AUC和几何平均 C_{max} ）的倍数变化。这些图表应明确说明对照组（或在附有数据的文本中确定），并包含研究药物的剂量，如果相关。单独曲线可显示其他药物对说明书药物的影响、药物对其他药物的影响以及对损伤肝或肾功能的影响。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

图 8. 多种CYP抑制剂对假设药物PK的影响，按 90%置信区间的几何平均AUC和C_{max}比值表示



^a仅供说明使用：假设相互作用药物只影响CYP

^b建议将根据药物而定

C. 说明书的其他小节

如上所述,如果药物相互作用信息对于药物的安全和有效使用具有重要意义,应在说明书几种其他小节(例如,用量与用法、禁忌症、警告和注意事项或患者咨询信息)中说明,更多详细信息交叉引用药物相互作用或临床药理学小节。

- **用法与用量**-此小节包含了对药物给药方案具有重要意义 的药物相互作用信息(例如,剂量调整、相对其他药物给药的给药时间)。
- **禁忌症**-此小节描述了何时因风险超过任何可能利益而不能与此药物同时服用其他药物。
- **警告与注意事项**-此小节包括了任何具有严重或其他临床重要结果的已知或预期药物相互作用的简要讨论。
- **患者咨询信息**-此小节包括了患者安全并有效使用药物的必要信息,例如避免饮用葡萄柚汁。

说明书中这些小节中内容的更多特定建议参见下列行业指导原则:处方药和生物制品说明书的警告和注意事项、禁忌症和加框警告小节—内容和格式,人用处方药和生物制品说明书的用法与用量小节—内容和格式。可通过<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065010.htm> 获得这些指导原则和其他说明书指南。

附录图示目录

图A 1. 确定研究药物是否是P-gp底物以及何时需要体内临床研究的决策树。
可将相似的模型用于BCRP底物—参见IV.A.2.a、图 6（Giacomini等.2010 图示的
修改版） 64

图A 2. 确定研究药物是否是P-gp抑制剂以及何时需要体内临床研究的决策树。
可将相似的模型用于BCRP抑制剂—参见IV.A.2.b（Giacomini等.2010 图示的修改
版）66

图A 3. 确定研究药物是否是OATP1B1 和OATP1B3 底物以及何时需要体内临
床研究的决策树—参见IV.A.2.a, 图 6（Giacomini等.2010 图示的修改版）67

图A 4. 确定研究药物是否是OATP1B1 和OATP1B3 抑制剂以及何时需要体内
临床研究的决策树—参见IV.A.2.b（Giacomini等.2010 图示的修改版）68

图A 5. 确定研究药物是否是OCT2、OAT1 或OAT3 底物以及何时需要体内临
床研究的决策树—参见IV.A.2.a, 图 6（Giacomini等.2010 图示的修改版）69

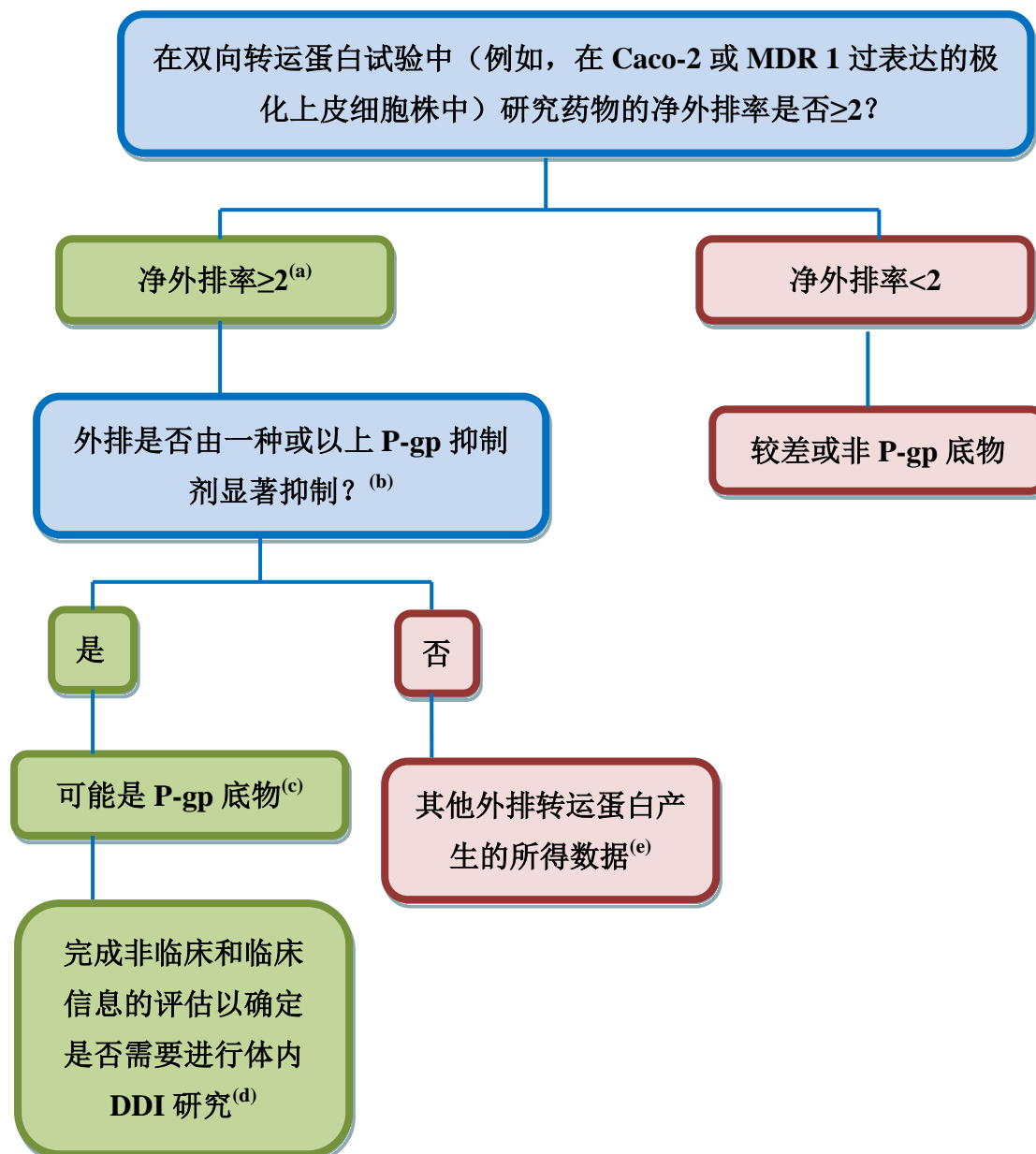
图A 6. 确定研究药物是否是OCT2、OAT1 或OAT3 抑制剂以及何时需要体内
临床研究的决策树—参见IV.A.2.a（Giacomini等.2010 图示的修改版）70

附录

确定何时需要体内转运蛋白-介导的药物相互作用研究的模型

P-gp 和 BCRP:

图 A 1. 确定研究药物是否是 P-gp 底物以及何时需要体内临床研究的决策树。可将相似的模型用于 BCRP 底物—参见 IV.A.2.a、图 6 (Giacomini 等,2010 图示的修改版)



^(a)合适的系统产生了与文献值相同的探针底物净外排率。净外排率 ≥ 2 是进一步评估研究药物的阳性信号。如果根据使用细胞系统的既往经验认为比率 2 不具有识别能力，可使用高于 2 的净外排率“临界值”或与阳性对照的相对比率避免假阳性。

^(b)外排率显著降低 (>50%) 或一致。

包含不具有约束力的建议

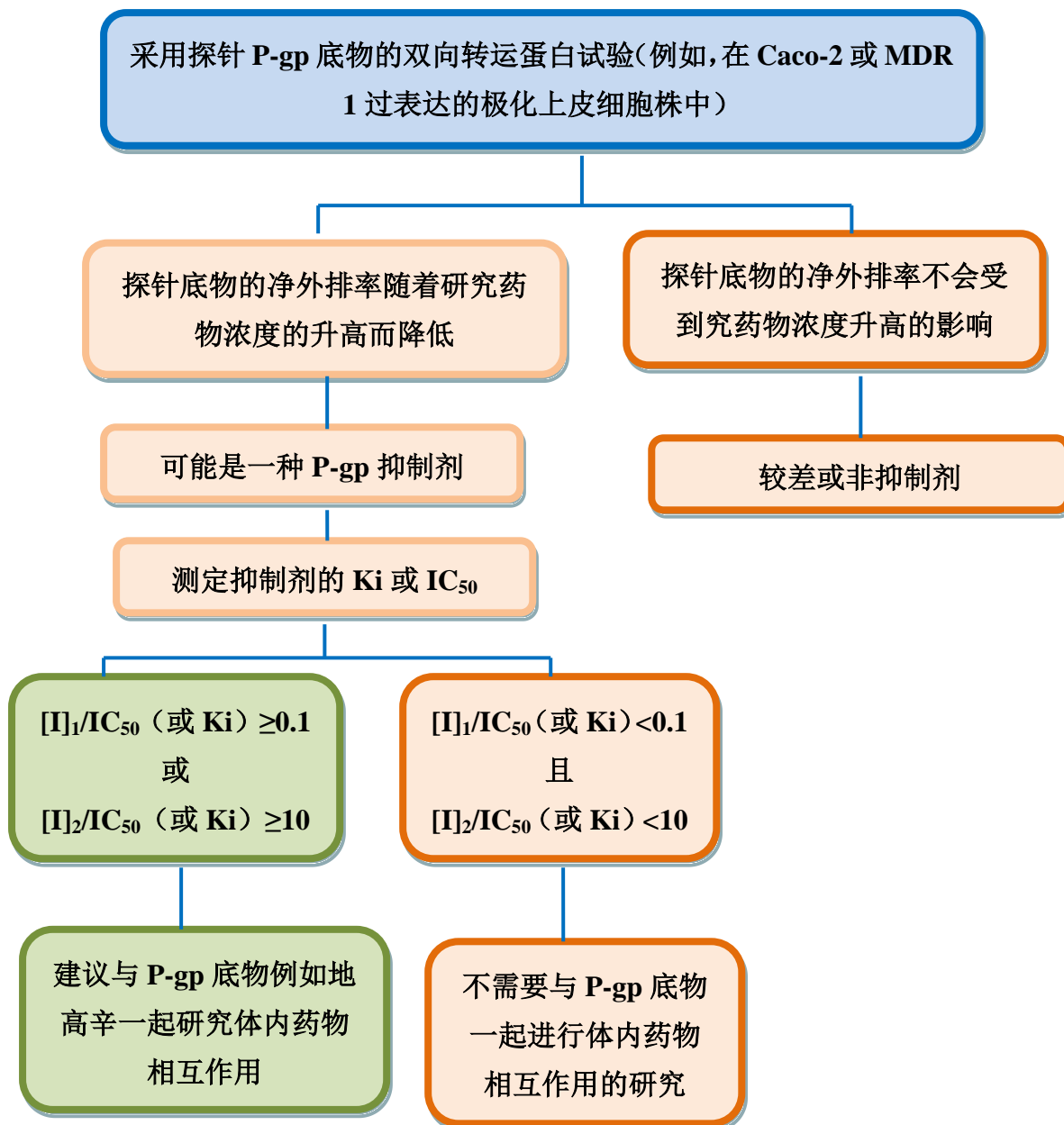
草案-非实施用

^(c)需要额外数据确立体外数据的临床相关性。特别是，转运蛋白介导的途径相对于药物整体清除率的相对作用是确定一种抑制剂对研究新药的处置是否产生重要影响的主要决定因素。

^(d)应根据同服药物的可能性和/或其对P-gp的抑制潜能选择抑制剂，强效P-gp抑制剂（例如，酮康唑、维拉帕米）提供了最敏感的评估，并且通常应首先考察。如果药物也是CYP3A的底物，那么应选择抑制CYP3A和P-gp两者的抑制剂（表8）。

^(e)根据已知的化合物分类信息，可能需要进一步研究确定涉及到哪一种外排转运蛋白。可能需要探索药物是否是一种BCRP底物。可选择与BCRP底物相同的决策模型；但是，临床研究将不同。

图 A 2. 确定研究药物是否是 P-gp 抑制剂以及何时需要体内临床研究的决策树。可将相似的模型用于 BCRP 抑制剂—参见 IV.A.2.b (Giacomini 等.2010 图示的修改版)



$[I]_1$ 代表服用最高计划临床剂量后平均稳态总（游离和结合） C_{max} 。 $[I]_2$ =抑制剂剂量（以 mol 计）/250mL（如果 IC_{50} 是以摩尔计）。对于 IC_{50} 的测定，也可考虑基于探针底物的单向测定（例如，B 对 A）。

OATP1B1 和 OATP1B3（肝摄取转运蛋白）：

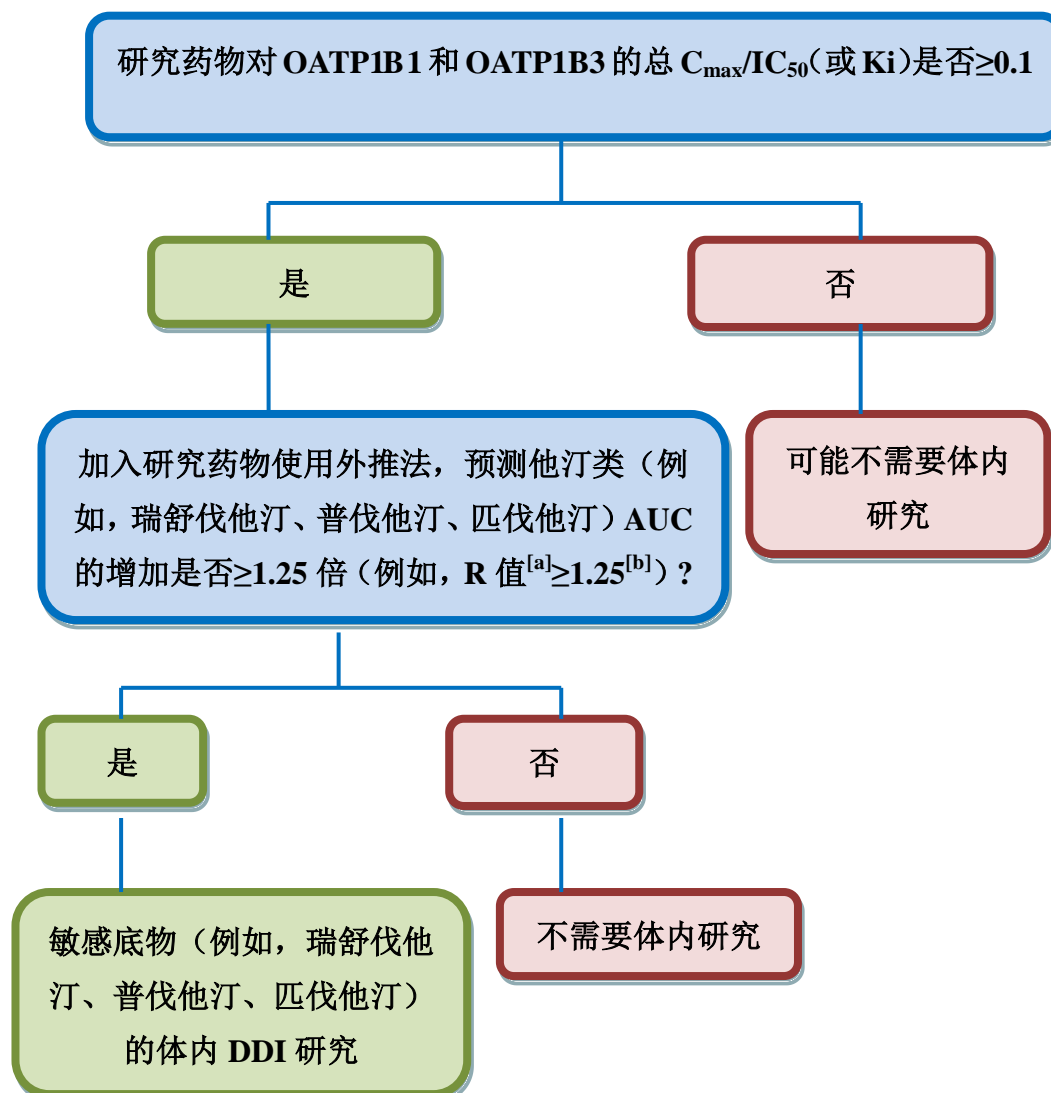
图 A 3. 确定研究药物是否是 OATP1B1 和 OATP1B3 底物以及何时需要体内临床研究决策树—参见 IV.A.2.a, 图 6（Giacomini 等.2010 图示的修改版）



^(a)需要各实验室根据标准品确定低渗透性，例如阿替洛尔（一种生物药剂学分类系统（BCS）对照药物）。一般指导原则是将 10^{-6} cm/sec (10 nm/sec)或以下定义为“较低”渗透性。

^(b)下列标准说明研究药物是OATP1B1 或OATP1B3 底物：OATP1B1 或OATP1B3 转染细胞内的摄取高于空白载体转染细胞 2 倍，并在至少其 10 倍 K_i 的浓度下可受到已知抑制剂(例如利福平)的抑制(例如，降低 >50%)。可在转染细胞中开展米曼氏研究以确定研究药物的动力学参数。应包括阳性对照组。在合适的细胞系统中，阳性对照应显示与载体转染细胞相比摄取的升高 ≥ 2 倍。如果根据使用细胞系统的既往经验认为比率 2 不具有识别能力，可使用除 2 以外的摄取率（转运蛋白转染相对于空白载体转染细胞）。

图 A 4. 确定研究药物是否是 OATP1B1 和 OATP1B3 抑制剂以及何时需要体内临床研究的决策树—参见 IV.A.2.b (Giacomini 等.2010 图示的修改版)

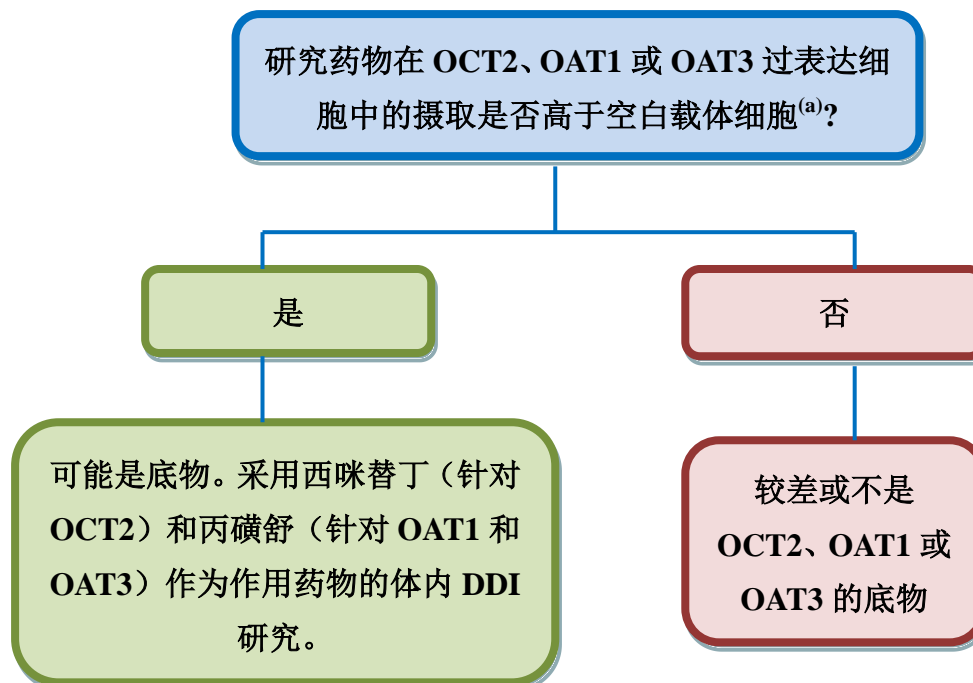


^[a] R 值=1+ (fu × I_{in,max}/IC₅₀), 其中, I_{in,max}是估测的肝入口最大抑制剂浓度并等于: C_{max} + (k_a × 剂量 × F_a F_g/Qh)。C_{max}是抑制剂的最大系统血浆浓度; 剂量为抑制剂剂量; F_a F_g是抑制剂剂量的吸收分数, k_a是抑制剂的吸收速率常数, Qh是估测的肝血流 (例如, 1500 mL/min)。如果F_a F_g和k_a值未知, 由于理论最大值可避免假阴性预测, 因此分别采用 1 和 0.1 min⁻¹(Ito等. 1998)作为F_a F_g和k_a。对于fu值低于 0.01 或fu由于高蛋白结合而不能准确测定的药物, 则假定fu=0.01, 宁可保守估值以避免假阴性的预测。

^[b]这些是根据等效性范围上限获得的建议数值。我们可根据申请人的解读进行讨论。

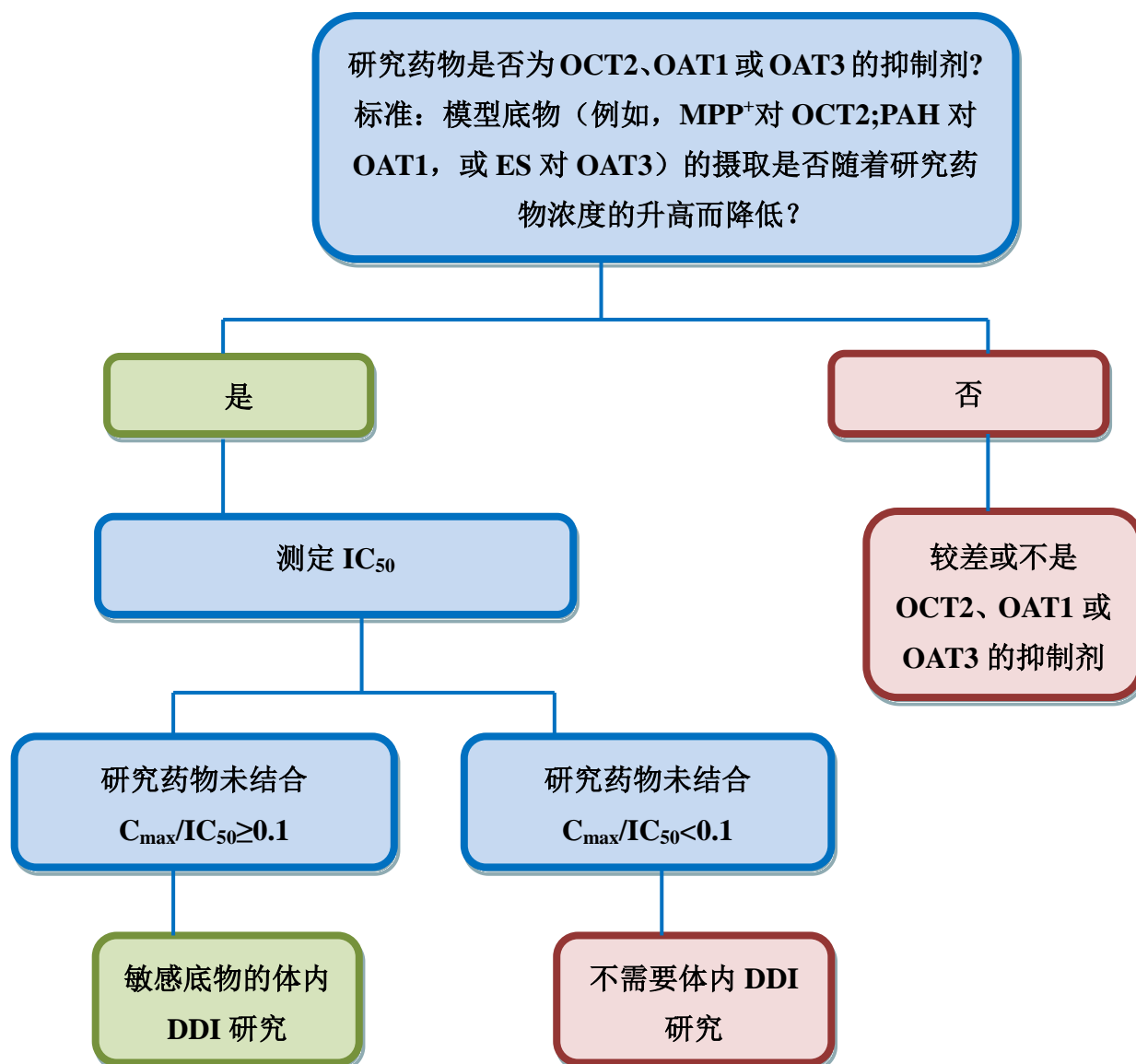
OCT2、OAT1 和 OAT3（肾转运蛋白）：

图 A 5. 确定研究药物是否是 OCT2、OAT1 或 OAT3 底物以及何时需要体内临床研究决策树—参见 IV.A.2.a，图 6（Giacomini 等.2010 图示的修改版）



^[a]研究药物在转运蛋白过表达细胞中的摄取相对于对照（或空白载体）细胞的比例应高于 2。转染细胞的摄取显著高于对照细胞株的背景摄取，并可受到已知转运蛋白抑制剂是很重要的。可在转染细胞中开展米曼氏研究以确定研究药物的动力学参数。应包括阳性对照组。在合适的细胞系统中，阳性对照应显示与载体转染细胞相比摄取的升高 ≥ 2 倍。如果根据使用细胞系统的既往经验认为比率 2 不具有识别能力，可使用除 2 以外的摄取率（转运蛋白转染相对于空白载体转染细胞）。

图 A 6. 确定研究药物是否是 OCT2、OAT1 或 OAT3 抑制剂以及何时需要体内临床研究的决策树—参见 IV.A.2.a (Giacomini 等.2010 图示的修改版)



MMP⁺, 1-甲基-4-苯基吡啶离子; PAH, 对-氨基马尿酸; ES, 雌酮-3-硫酸盐。

^(a)对于作为OCT2 抑制剂的研究药物, 二甲双胍可用作临床药物相互研究的底物。

对于作为 OAT1 或 OAT3 抑制剂的研究药物, 可在临床 DDI 研究中使用多种 OAT1 或 OAT3 底物, 例如, 齐多夫定、阿昔洛韦、替诺福韦或甲氨蝶呤。

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

参考文献

1. FDA Website on Drug Development and Drug Interactions, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>.
2. Tucker G, Houston JB, and Huang S-M, “Optimizing drug development: strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential — toward a consensus,” *Clin Pharmacol Ther.* Aug;70(2):103-114, 2001; *Br J Clin Pharmacol.* Jul;52(1):107-17, 2001; *Eur J Pharm Sci.* Jul;13(4):417-428, 2001; *Pharm Res.*, Aug;18(8):1071-1080, 2001.
3. Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, Kao J, King SP, Miwa G, Ni L, Kumar G, McLeod J, Obach RS, Roberts S, Roe A, Shah A, Snikeris F, Sullivan JT, Tweedie D, Vega JM, Walsh J, and Wrighton SA, “The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies, A PhRMA perspective,” *J Clin Pharmacol.* 43: 443-469, 2003.
4. Huang S-M, Temple R, Throckmorton DD, and Lesko LJ, “Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling,” *Clin Pharmacol Ther.* 81, 298–304, 2007.
5. Zhang L, Zhang Y, Strong JM, Reynolds K, and Huang S-M, “Regulatory perspective on transporter-based interactions,” *Xenobiotica.* 38:709-724, 2008.
6. FDA guidance for industry on *Population Pharmacokinetics.* <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072137.pdf>. The population pharmacokinetics guidance document and other CDER guidances referred to in this guidance are available on the Internet at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
7. FDA guidance for industry on *Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Implementing the New Content and Format Requirements,* <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075082.pdf>.
8. FDA guidance for industry on *Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Content and Format,* <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm109739.pdf>.
9. Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, Chu X, Dahli A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczyński MJ,

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

- and Zhang L, “Membrane transporters in drug development,” *Nat.Rev Drug Discov.* 9: 215-236, 2010.
10. Huang S-M, Zhao H, Lee J, Reynolds KS, Zhang L, Temple R, Lesko LJ, “Therapeutic protein-drug interactions and impacts on drug development,” *Clin Pharmacol Ther.* 87:497-503, 2010.
 11. Le Vee M, Lecureur V, Stieger B, and Fardel O, “Regulation of drug transporter expression in human hepatocytes exposed to the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha or interleukin-6,” *Drug Metab. Dispos.* 37: 685–693, 2009.
 12. Zhang L, Zhang Y, Zhao P, Huang S-M, “Predicting drug-drug interactions: An FDA perspective,” *The AAPS Journal.* 11(2):300-306, 2009.
 13. Zhang L, Zhang Y, Huang S-M, “Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions - challenges in predicting drug interaction,” *Molecular Pharmaceutics.* 6(6):1766–1774, 2009.
 14. Zhao P, Ragueneau-Majlessi I, Zhang L, Strong J, Reynolds K, Levy R, Thummel K, Huang S-M, “Quantitative evaluation of pharmacokinetic inhibition of CYP3A substrates by ketoconazole — a simulation study,” *J Clin Pharmacol.* 49 (3):351-359, 2009.
 15. Zhao P, Zhang L, Huang S-M, “Complex drug interactions: significance and evaluation,” in *Enzyme- and Transporter-Based Drug-Drug Interactions-Progress and Future Challenges*, (Pang KS, Peter RM, Rodrigues AD, Eds) pp 667-692, Springer, New York, 2010.
 16. Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y, “Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs,” *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 45:689-723, 2005.
 17. Elsby R, Surry DD, Smith VN, Gray AJ, “Validation and application of Caco-2 assays for the in vitro evaluation of development candidate drugs as substrates or inhibitors of P-glycoprotein to support regulatory submissions,” *Xenobiotica.* 38(7-8):1140-1164, 2008.
 18. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R, “SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study,” *N Engl J Med.*; 359:789-799, 2008.
 19. Rostami-Hodjegan A and Tucker GT, “‘In silico’ simulations to assess the ‘in vivo’ consequences of ‘in vitro’ metabolic drug–drug interactions,” *Drug Discov. Today Technol.* 1, 441–448, 2004.
 20. Rostami-Hodjegan A and Tucker GT, “Simulation and prediction of in vivo drug metabolism in human populations from in vitro data,” *Nat Rev Drug Discov.* 6(2):140-1488, 2007.

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

21. Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, He K, Lim H-K, Ling KJ, Lu C, Nomeir AA, Seibert E, Skordos KW, Tonn GR, Van Horn R, Wang RW, Wong YN, Yang TJ. and Obach RS, "The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America," *Drug Metab Dispos.* 37:1355-1370, 2009.
22. Ito K, Chiba K, Horikawa M, Ishigami M, Mizuno N, Aoki J, Gotoh Y, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Kato M, Kawahara I, Niinuma K, Nishino A, Sato N, Tsukamoto Y, Ueda K, Itoh T, and Sugiyama Y, "Which concentration of the inhibitor should be used to predict in vivo drug interactions from in vitro data?" *AAPS PharmSci.* 4(4): 53-60, 2002.
23. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y, "Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver," *Pharmacol Rev.* 50 (3): 387-412, 1998
24. Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A, "Cytochrome P450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions," *Current Drug Metabolism.* 9 (5): 384-393, 2008.
25. Shou M, Hayashi M, Pan Y, Xu Y, Morrissey K, Xu L, and Skiles GL, "Modeling, prediction, and in vitro in vivo correlation of CYP3A4 induction," *Drug Metab Dispos.* 36(11):2355-2370, 2008.
26. Zhao P, Zhang L, Grillo JA, Liu Q, Bullock JM, Moon YJ, Song P, Brar SS, Madabushi R, Wu TC, Booth BP, Rahman NA, Reynolds KS, Berglund EG, Lesko LJ, and Huang SM, "Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review," *Clin Pharmacol Ther.* 89(2):259-267, 2011.
27. Fahmi OA and Ripp SL, "Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to induction," *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 6(11):1399-1416, 2010.
28. Fahmi OA, Kish M, Boldt S, and Obach RS, "Cytochrome P450 3A4 mRNA is a more reliable marker than CYP3A4 activity for detecting pregnane X receptor-activated induction of drug-metabolizing enzymes," *Drug Metab Dispos.* 38(9):1605-1611, 2010.
29. Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, Dickins M, Phipps A, Darekar A, Hyland R, and Obach RS, "Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of compounds as precipitants of interaction," *Drug Metab Dispos.* 37(8):1658-1666, 2009.

包含不具有约束力的建议

草案-非实施用

30. Almond LM, Yang J, Jamei M, Tucker GT, and Rostami-Hodjegan A, "Towards a quantitative framework for the prediction of DDIs arising from cytochrome P450 induction," *Curr Drug Metab.* 10(4):420-432, 2009.
31. Yang J (a), Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, and Tucker GT, "Misuse of the well-stirred model of hepatic drug clearance," *Drug Metab Dispos.* 35(3):501-502, 2007.
32. Yang J (b), Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A, "Prediction of intestinal first-pass drug metabolism," *Curr Drug Metab.* 8(7):676-684, 2007
33. Zhang L, Reynolds KS, Zhao P, and Huang SM, "Drug interactions evaluation: an integrated part of risk assessment of therapeutics," *Toxicol Appl Pharmacol.* 243(2):134-145, 2010.
34. Okudaira T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Nakano S, and Ohashi K, "Effect of the treatment period with erythromycin on cytochrome P450 3A activity in humans," *J Clin Pharmacol.* 47(7):871-876, 2007.
35. Chu V, Einolf HJ, Evers R, Kumar G, Moore D, Ripp S, Silva J, Sinha V, Sinz M, and Skerjanec A, "In vitro and in vivo induction of cytochrome p450: a survey of the current practices and recommendations: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America perspective," *Drug Metab Dispos.* 37(7):1339-1354, 2009.

缩略语表

ABC:ATP-结合盒
ADME:吸收、分布、代谢和/或排泄
AhR:芳烃受体
AUC:血浆浓度-时间曲线下面积
BCRP:乳腺癌耐药蛋白
BCS:生物药剂学分类级别
BLA:生物制剂许可证
BSEP:胆盐输出泵
CAR:组成性雄甾烷受体
CCB:钙离子通道阻滞剂
CYP:细胞色素 P450
EM:高代谢者
FMO:黄素单加氧酶
INR:国际标准化比值
LST:肝特异性转运蛋白
MAO:单胺氧化酶
MATE:多药及毒性化合物外排蛋白
MRP:多药耐药相关蛋白
NDA:新药申请
NTCP:钠/牛黄胆酸盐共转运多肽
NTR:较窄的治疗范围
OAT:有机阴离子转运蛋白
OATP:有机阴离子转运多肽
OCT:有机阳离子转运蛋白
PBPK:基于生理的药代动力学
PD:药效学
P-gp:P-糖蛋白
PK:药代动力学
PM:低代谢者
PXR:孕烷 X 受体
SLC:溶质转运体
TDI:时间依赖性抑制
TdP:尖端扭转型室性心动过速
TP:治疗性蛋白
UGT:尿苷二磷酸(UDP)-葡萄糖醛酸转移酶
XO:黄嘌呤氧化酶