

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
二、药物相互作用体外评估.....	3
(一) 研究的主要内容	3
(二) 代谢酶介导的药物相互作用	4
(三) 转运体介导的药物相互作用	10
(四) 代谢产物相互作用的评估	18
三、药物相互作用临床研究.....	20
(一) 药物相互作用临床研究类型	20
(二) 前瞻性临床药物相互作用研究	22
(三) 前瞻性嵌套临床相互作用试验考虑	30
(四) 数学模型临床试验特殊考虑	30
(五) 其他临床研究设计考虑问题	31
(六) DDI 临床研究结果的报告和解释.....	34
四、说明书起草建议.....	41
附录 1. 代谢酶和转运体介导的 DDI 研究策略图.....	42
附录 2. 基于模型预测药物间的相互作用.....	44
附录 3. 体外评估代谢酶介导的药物相互作用.....	51
附录 4. 体外评估转运体介导的药物相互作用.....	58
附录 5. 用于评估药物相互作用的药物清单.....	62
参考文献.....	68

1 药物相互作用研究技术指导原则

2 一、概述

3 在临床应用中患者经常会同时使用多种药物，这些药物可
4 能会产生药物-药物相互作用（Drug-drug interaction, DDI），
5 最终导致严重不良反应或减弱治疗效果，因此，有必要对 DDI
6 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
7 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
8 建议。药物相互作用按照发生机制可分为理化性质、代谢酶、
9 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
10 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
11 相互作用又分为加和、拮抗和协同作用。

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

15 最初开展体外试验是为了全面了解在研药物
16 （Investigational drug）药代动力学（Pharmacokinetics, PK）
17 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
18 严重程度，并支持 DDI 临床研究时机的确定。通过体外人源
19 试验可以获得在研药物消除相关 DDI 的信息。也可借助有预
20 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

21 的 DDI 进行预测，以支持 DDI 临床研究设计以及整体研究策
22 略的制定。

23 DDI 临床研究是为了确认人体中是否会发生 DDI 及其严重
24 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
25 虑进行进一步考察其与其他药物的 DDI（如与强抑制剂发生
26 DDI，则应进一步考察与中等或弱抑制剂的 DDI），也可借助
27 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
28 其他药物合用（如复方制剂、联合用药等），原则上应开展拟
29 合用药物的 DDI 研究。

30 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
31 并药物之前对潜在的 DDI 进行评价，并依据 DDI 评价结果科
32 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
33 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
34 风险。DDI 研究不充分，可能会妨碍对在研药物获益及风险的
35 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
36 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
37 和图 8 总结了代谢酶和转运体介导的 DDI 研究策略树。

38 本指导原则主要针对药代动力学 DDI 研究提供一般研究
39 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
40 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
41 用的评价方法会因在研药物的特性而异。因此，在进行 DDI

42 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
43 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
44 的方法以外的研究方法和手段进行 DDI 评估，保障临床开发
45 和用药安全。

46 DDI 的主要研究内容包括但不限于：在研药物是否可改变
47 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
48 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；
49 评估在研药物 DDI 的临床意义；临床严重 DDI 的防控策略。

50 本指导原则主要适用于化学药品，生物制品和中药民族药
51 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
52 识，供研发企业参考，不具有强制性的法律约束力，随着科学
53 研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

54 二、药物相互作用体外评估

55 （一）研究的主要内容

56 DDI 评估通常从体外试验开始，确定可能影响药物处置
57 的因素以阐明潜在的 DDI 机制，并获得用于进一步研究的动
58 力学参数，其主要内容包括：（1）确定药物的主要消除途径；
59 （2）评估相关代谢酶和转运体对原药处置的贡献；（3）考察
60 药物对代谢酶和转运体的影响。

61 体外试验结果提供作用机制信息，结合临床 PK，有助于
62 决策是否有必要开展及如何进行临床 DDI 研究设计。可基于

63 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
64 DDI。DDI 的预测模型包括基础模型、静态机制模型和动态机
65 制模型（如 PBPK 模型 Physiologically-based pharmacokinetic
66 modeling）。申请人可根据附录 2 选择并试用这些模型，决定
67 何时以及如何进行临床 DDI 研究。

68 （二）代谢酶介导的药物相互作用

69 药物代谢主要发生在肝脏和肠道。其中肝脏代谢主要由位
70 于肝细胞粗面内质网的细胞色素 P450（Cytochrome P450，
71 CYP）酶系催化，也可通过非 CYP 酶催化，如胞浆酶或 II 相
72 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
73 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
74 信息，并为临床研究设计提供参考。

75 1. 评估在研药物是否为代谢酶的底物

76 （1）研究内容

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

83 其他 CYP 同工酶：CYP2A6，CYP2J2，CYP4F2 和
84 CYP2E1；

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

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

92 （2）数据分析

93 若基于体外代谢表型研究和人体 PK 数据，特定代谢酶对
94 药物的消除 $\geq 25\%$ ，则可认为该酶对在研药物的清除在 DDI 研
95 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
96 /或酶诱导剂进行 DDI 临床研究。

97 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
98 见附录 3。

99 2. 评估在研药物是否为代谢酶的抑制剂

100 （1）研究内容

101 应评估在研药物是否会对常见的 CYP 酶 CYP1A2、
102 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和

103 CYP3A 的活性产生可逆性抑制或/和时间依赖性抑制 (Time-
104 dependent inhibition, TDI)。

105 (2) 数据分析

106 对于可逆性抑制的基础模型, 应计算预测存在和不存在抑
107 制剂时指针底物 AUC 的预测比值 R_1 。对于 CYP3A, $R_{1, gut}$ 应
108 按图 1 所示进行计算。

109 对于时间依赖性抑制 (TDI) 的基础模型, 应计算在研药
110 物存在和不存在抑制剂时的 AUC 预测比率 R_2 , 如图 2 所示。

111 图 1 可逆性抑制基础模型中 R 值的计算公式

$$R_1 = 1 + (I_{max,u}/K_{i,u})$$

$$R_{1,gut} = 1 + (I_{gut}/K_{i,u})$$

113 $I_{max,u}$: 抑制剂的稳态下最大未结合血浆浓度; *

114 I_{gut} : 抑制剂的肠腔内浓度, 可以按照下列公式计算;

I_{gut} =给药剂量/250 mL;

$K_{i,u}$: 体外测定的未结合抑制常数。

115 注意: I 和 K_i 需要以相同的单位表示 (例如以摩尔浓度为单位)。

116 *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 ($f_{u,p}$) = 0.01)。

117 图 2 TDI 基础模型中 R 值的计算公式

$$R_2 = (k_{obs} + k_{deg})/k_{deg}$$

$$k_{obs} = (k_{inact} \times 50 \times I_{max,u})/(K_{i,u} + 50 \times I_{max,u})$$

119 k_{obs} : 受影响酶的表现一级失活速率常数;

120 k_{deg} : 受影响酶的表现一级降解速率常数;

$K_{i,u}$: 导致半数最大失活的未结合抑制剂浓度;

121 k_{inact} : 最大的灭活速率常数;

$I_{max,u}$: 抑制剂的稳态下最大未结合血浆浓度;

122 注意: I 和 K_i 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 ($f_{u,p}$) = 0.01)。

123 如果 $R_1 \geq 1.02$, $R_2 \geq 1.25$ 或 $R_{1,\text{gut}} \geq 11$, 则应通过采用机制模
124 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
125 的药物相互作用。如果根据静态或动态机制模型（例如 PBPK
126 模型）预测存在和不存在在研药物时敏感指针底物的 AUC 比
127 值（AUCR） ≥ 1.25 , 则应使用敏感指针底物开展临床药物相
128 互作用研究。

129 当静态机制模型或 PBPK 模型用于预测由于代谢酶活性被
130 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
131 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
132 在研药物抑制代谢酶的能力。

133 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
134 详见附录 3。

135 3. 评估在研药物是否为代谢酶的诱导剂

136 (1) 研究内容

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

144 (2) 数据分析

145 评估在研药物诱导代谢酶潜力的方法主要有以下三种：

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

153 相关性方法 (Correlation method)：采用已知阳性（如已
154 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
155 相关性方法，如图 3 所示。

156 图 3 评估在研药物诱导代谢酶潜力的相关计算方法

157 相关性方法 1：使用 $(E_{max} \times I_{max,u}) / (EC_{50} + I_{max,u})$ 计算相对诱导得分 (RIS)
相关性方法 2：计算 $I_{max,u} / EC_{50}$ 值
158 根据对于一组已知的相同酶的诱导物 RIS 评分或 $I_{max,u} / EC_{50}$ 的校准曲线，确定在研药
159 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
160 值）。
 E_{max} ：体外测定的最大诱导效应；
 EC_{50} ：引起体外半数最大诱导效应的浓度；
 $I_{max,u}$ ：诱导剂的最大未结合血浆浓度。*
161 *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 $(f_{u,p}) = 0.01$ ）。

162 基础动力学模型：应如图 4 所示计算 R_3 值并和预先设定
163 的临界值作比较。

164

165

图 4 诱导基础模型中 R 值的计算公式

166

$$R_3 = 1 / [1 + (d \times E_{\max} \times 10 \times I_{\max,u}) / (EC_{50} + (10 \times I_{\max,u}))]$$

167

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;

E_{max}: 体外测定的最大诱导效应;

168

I_{max,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。

169

*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 (f_{u,p}) = 0.01)。

170

在这些方法中, 如果任一方法的研究结果提示在研药物具

171

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

172

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

173

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

174

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

175

根据静态或动态机制模型 (例如 PBPK 模型) 得到敏感指针底

176

物的预测 AUCR≤0.8, 则应使用敏感指针底物进行临床 DDI 研

177

究以进一步考察可能发生的药物相互作用。

178

(3) 其他注意事项

179

使用机制模型预测的 AUCR 临界值>0.8 (诱导) 和<1.25

180

(抑制) 是建议的阈值以提示在研药物对代谢酶是否有影响。

181

当评估在研药物是否是多种 CYP 酶的抑制剂时, 可根据 R₁、

182

R₂ 的排序或预测的 AUCR 值, 优先使用在相同研究中获得的

183

体外抑制参数, 对各途径的敏感指示底物的 CYP 酶的体内

184

DDI 研究进行优先排序, 即: 可首先使用具有最大 R 或 AUCR

185 值的 CYP 的敏感指示底物进行体内研究。如果该体内研究的
186 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
187 R 或 AUCR）的体内其他 CYP 酶的评估。但若该体内研究的
188 结果显示药物与敏感指示 CYP 酶底物之间存在相互作用，则
189 应对其他 CYP 酶作进一步的体内研究，且应先从具有次最大
190 R 或 AUCR 值的 CYP 开始。或可使用 PBPK 模型来进行额外
191 的研究。应验证并更新所有 PBPK 模型，以证明该模型能够充
192 分描述第一次使用敏感指示底物的体内研究结果。

193 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
194 附录 3。

195 (三) 转运体介导的药物相互作用

196 转运体通过影响药物的吸收、分布和消除，对不同器官和
197 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
198 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
199 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。
200 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
201 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
202 肌酸酐、葡萄糖）或外源性物质的选择性分布。

203 以下为临床应用中一些与药物相互作用有关的转运体：

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

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

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

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

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

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

214 如果临床 DDI 研究只检测全身药物暴露量，则由转运体介
215 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
216 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）
217 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
218 组织分布改变可能会导致毒性增加或疗效变化）。

219 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
220 体。当在研药物为下列转运体的底物和/或抑制剂时，应评价
221 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
222 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，
223 则在临床研究前，应评估在研药物与 OATP1B1/1B3 之间是否
224 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
225 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
226 临床研究中，以更好地代表目标患者群体）。

227 1.评估在研药物是否为转运体的底物
228 (1) 是否为 P-gp 和 BCRP 的底物
229 (i) 研究内容
230 应通过体外研究评估在研药物是否为 P-gp 和 BCRP 的底
231 物。P-gp 和 BCRP 不影响高渗透性和高溶解度药物的口服生物
232 利用度，该类药物无需考察是否为 P-gp 和 BCRP 的底物，除
233 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
234 大脑）。

235 (ii) 数据分析
236 以下结果提示在研药物是 P-gp 的底物：
237 • 药物在表达 P-gp 的细胞（如，Caco-2 细胞或其他过表达
238 P-gp 的细胞）中的净外排率（Net efflux rate, net ER） ≥ 2 。
239 • 外排至少会被一种已知的 P-gp 抑制剂在高于其 K_i 或者 IC_{50}
240 至少 10 倍的浓度下抑制（比如，与无抑制剂的对照组相比，
241 加入抑制剂可使 ER 值下降 50% 以上）。

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

244 如果体外研究表明药物是 P-gp 的底物，则应该根据药物
245 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
246 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

247 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
248 究。

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

254 (2) 是否为肝脏转运体 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物

255 (i) 研究内容

256 如果体外研究或人/动物的吸收、分布、代谢和/或排泄数
257 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
258 或胆汁分泌的药物清除率 \geq 总药物清除率的 25%），或者药物
259 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），
260 应进行体外研究以确定该药物是否为肝脏摄取转运体
261 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。

262 (ii) 数据分析

263 以下情况提示在研药物可能是 OATP1B1 或 OATP1B3 的
264 底物：

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

267 • 已知的抑制剂（如利福平）能够在高于其 K_i 或者 IC_{50} 至少
268 10 倍的浓度下，使药物的摄取降至 50% 以下；也可以基于既
269 往经验来阐明采用其他临界值的合理性。

270 (3) 是否为 OAT、OCT、MATEs 的底物

271 (i) 研究内容

272 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
273 分泌清除（例如，原形药物的肾主动分泌清除率 \geq 总药物清除
274 率的 25%），则应进行体外评估，以确定该药物是否是转运体
275 OAT1/3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 的底物。有关主动分泌
276 的计算公式，见图 5。

277 图 5 主动分泌的计算公式*

$$\text{肾主动分泌} = \text{CL}_r - (f_{u,p} \times \text{GFR})$$

278 CL_r : 肾脏清除率; $f_{u,p}$: 血浆中药物游离分数; GFR : 肾小球滤过率。

279 *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。

280 (ii) 数据分析

281 以下情况提示在研药物可能是以上肾转运体的体外底物：

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

284 • 已知抑制剂（如利福平）能够在高于其 K_i 或者 IC_{50} 至少
285 10 倍的浓度下，使药物的摄取降低至 50% 以下；也可以基于
286 既往经验来阐明采用其他临界值的合理性。

287 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
288 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
289 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。
290 （详见第三章）。若试验结果提示在研药物为 OCT2 转运体的
291 底物，由于目前由抑制该转运体所引起的临床药 DDI 并无相
292 关报道，则不需要进行临床 DDI 研究，但需要在药物信息中
293 说明在研药物为该转运体底物。

294 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
295 见附录 4。

296 2. 评估在研药物是否为转运体的抑制剂

297 （1）研究内容

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

301 （2）数据分析

302 **P-gp 和 BCRP:** 应采用 Caco-2 或过表达 P-gp 或 BCRP 的
303 细胞考察在研药物是否会抑制已知 P-gp 或 BCRP 底物的外排
304 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
305 定其对转运体抑制的强弱（即 IC_{50} 或 K_i ）。当口服给药且
306 I_{gut}/IC_{50} （或 K_i ） ≥ 10 （ I_{gut} =抑制剂剂量/250 mL）时，试验药可
307 能在体内抑制 P-gp 或 BCRP。如果药物的代谢产物是转运体抑

308 制剂或者在研药物是胃肠道外给药的，那么当 I_1/IC_{50} （或 K_i ）
309 ≥ 0.1 （ I_1 是代谢产物或者抑制剂原药的 C_{max} ）时，可能在体内
310 抑制 P-gp 或 BCRP。要强调的是，这些临界值是基于有限的数
311 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
312 行内部校正，经过合理论证后也可以建议不同的临界值。

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

316 **OATP1B1 和 OATP1B3**：在过表达相应转运体的细胞中，
317 应考察在研药物对已知的 OATP1B1 或 OATP1B3 底物对底物
318 摄取的抑制效能（即 IC_{50} 或 K_i ）。由于一些已知的
319 OATP1B1/3 抑制剂的抑制作用具有时间依赖性，因此应进行
320 一定时间（如 30 min）的预孵育后再测定 IC_{50} 值。如果 R 值
321 （如图 6） ≥ 1.1 ，则在研药可能在体内抑制 OATP1B1/3。

322 图 6 中的临界值是基于有限的文献数据设定的。如果申请
323 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
324 合理的论证后也可以建议不同的临界值。

325

326

图 6 确定在研药物对 OATP1B1/3*的抑制潜力的 R 值计算公式

327

$$R = 1 + \left(\frac{f_{u,p} \times I_{in,max}}{IC_{50}} \right) \geq 1.1$$

328

$f_{u,p}$: 血浆中游离分数;

IC_{50} : 半数最大抑制浓度 (游离药物);

$I_{in,max}$: 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:

329

$$I_{in,max} = I_{max} + \frac{F_a F_g \times k_a \times Dose}{Q_h \times R_B}$$

330

F_a : 被吸收的部分;

F_g : 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;

331

k_a : 吸收速率常数;

Q_h : 肝脏血流量;

R_B : 全血-血浆浓度比值。

332

*如果未测定 F_a 、 F_g 、 k_a 值, 可以用 $F_a=1$ 、 $F_g=1$ 和 $k_a=0.1/min$ 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 ($f_{u,p}$) 应当视为 1%。

333

334

如果体外研究结果提示在研药物是一种 OATP1B1 或

335

OATP1B3 抑制剂, 则应根据临床可能合用的已知 OATP1B1 或

336

OATP1B3 底物, 决定是否进行体内试验 (详见第三章)。

337

OAT、OCT、MATEs: 在过表达 OAT、OCT、MATEs

338

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

339

制效能 (如 IC_{50} 或 K_i)。如果 OAT1/OAT3/OCT2/MATEs 的

340

$I_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$, 则认为在研药物可以在体内抑制这些转运体。

341

这些临界值也是基于有限的数据库设定的。如果申请人用已知的

342

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

343

后也可以建议不同的临界值。肌酐也是 OCT2、MATEs 和

344

OAT2 的底物。在临床研究中, 在研药物抑制这些转运体后可

345 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
346 步研究（如临床研究机制）。

347 如果体外试验提示在研药物是肾转运体的抑制剂，则应根
348 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
349 （详见第三章）。

350 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
351 详见附录 4。

352 3.评估在研药物是否为转运体的诱导剂

353 某些转运体（如 P-gp）通过类似于 CYP 酶的机制来发挥
354 诱导作用（例如，激活 PXR 或 CAR 等核受体）。因为这些相
355 似性，CYP3A 诱导作用的研究结果可以为 P-gp 诱导作用的研
356 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-
357 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。

358 （四）代谢产物相互作用的评估

359 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
360 其发生代谢酶或者转运体介导的 DDI 的可能性。体外试验通
361 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，
362 也可接受其他能被证明可充分评价代谢物潜在 DDI 的方法。

363 1.代谢产物是否为代谢酶或转运体的底物

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

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

368 ②基于体外受体效价和体内暴露量评估，代谢产物贡献
369 了 $\geq 50\%$ 的药物总体活性

370 2.代谢产物是否为代谢酶或者转运体的抑制剂

371 如果体外研究显示原形药物抑制主要的 CYP 酶和转运体
372 且得到体内 DDI 研究的佐证，则无需对酶或转运体抑制剂的
373 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
374 原形药物一起进行评估，除非体内 DDI 研究不能充分表征代
375 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
376 不足）。但即使体外评估表明单独的原形药物不会抑制主要
377 CYP 酶或转运体，其仍有可能通过体内代谢物引发 DDI。此
378 时，应结合下列因素，评估代谢物对 CYP 酶的体外抑制能力：
379 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，
380 如定量结构-活性关系（QSAR）显示具有潜在的时间依赖性
381 抑制。

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

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

386 ②代谢产物极性比原药大，且代谢产物的 $AUC \geq$ 原形药物
387 的 AUC ；

388 ③代谢产物具有某些可能会产生时间依赖性抑制（TDI）
389 的预警结构，且该代谢物的 $AUC \geq$ 原形药物 AUC 的 25%，同
390 时 \geq 总药物 AUC 的 10%。其中预警结构可通过诸如定量结构-
391 活性关系（Quantitative structure-activity relationships, QSAR）
392 来获得，而总药物 AUC 可通过在人体物质平衡研究中，单次
393 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
394 线获得。如果缺乏放射性数据但代谢物 $AUC \geq$ 原形药物的 25%，
395 则应评估该代谢产物是否为代谢酶或者转运体抑制剂。

396 3. 评估方法

397 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
398 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。

399 三、药物相互作用临床研究

400 （一）药物相互作用临床研究类型

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

405 1. 前瞻性和回顾性 DDI 临床试验

406 前瞻性 DDI 临床试验是特地为评价 DDI 而设计的，可以
407 是独立的研究，也可以是临床大规模试验中的一部分（Nested
408 Study）或者是临床多扩大队列试验中的一个扩展试验
409 （Expansion cohort）^[1]。回顾性 DDI 临床试验由于研究目的并
410 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
411 够的评价证据。监管决策通常需要为 DDI 专门设计的前瞻性
412 研究。

413 2. 基于指针药物的 DDI 研究

414 针对特定代谢酶或转运体介导的相互作用，以特定酶/转
415 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
416 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
417 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
418 而指导临床合并用药时的剂量方案调整。

419 3. 基于临床合并用药的 DDI 研究（临床合并用药研究）

420 对于并非常见代谢酶或转运体介导，但在临床治疗时常常
421 需要联合使用的药物（如与治疗糖尿病的二甲双胍），申请人
422 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
423 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
424 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
425 制定。

426 4. 基于模型的 DDI 研究

427 基于模型的 DDI 临床试验是通过使用建模与模拟技术和
428 软件，如生理药动学模型（PBPK），整合系统特异参数和药
429 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
430 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
431 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
432 制剂/诱导剂的临床 DDI 药代动力学数据充分验证该 PBPK 模
433 型，然后再用验证后的 PBPK 模型预测中等或弱抑制剂/诱导
434 剂的影响。本指导原则鼓励申请人与监管部门讨论使用 PBPK
435 模型进行预测的可行性以及其应用范围和程度。

436 （二）前瞻性临床药物相互作用研究

437 1.研究一般考虑

438 前瞻性 DDI 研究通常是独立研究，可用于指针药物或临
439 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
440 作用的可能机制（时间依赖的 DDI）或临床合用药物情况选择
441 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
442 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
443 持续时间）、底物和促变药的药代动力学/药效动力学/安全
444 性特征进行设计，选择最灵敏的研究方式进行临床 DDI 评价，
445 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
446 床安全用药提供科学依据。同时，DDI 临床研究还应该考虑底
447 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

448 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
449 用或单用时底物在体内暴露量（如 AUC）的比值，为了准确
450 评价该比值，临床试验设计时应考虑如下因素。

451 （1）研究人群选择及样本量确定

452 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
453 用特征，那么 DDI 临床研究应尽可能在健康成人中进行，某
454 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
455 中进行。

456 一般情况下，相互作用研究的受试者样本量应能准确评价
457 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
458 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
459 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，
460 应纳入更多的受试者。

461 （2）平行或交叉试验设计

462 DDI 临床试验通常采用随机交叉试验（或顺序试验）设计，
463 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
464 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
465 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
466 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
467 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
468 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

469 计进行 DDI 临床研究，此时应平衡影响在研药物药代动力学
470 特征的内部及外部因素。

471 (3) 给药方案

472 1) 剂量

473 DDI 临床试验中促变药应在安全的前提下选择可观察到最
474 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）
475 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
476 药间隔。

477 如果底物药物呈现线性药代动力学特征，则申请人可选择
478 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
479 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
480 低底物药物的剂量，此时也可用经验证的非线性特征 PBPK 模
481 型支持剂量选择。

482 2) 单次或多次给药

483 一般情况下促变药应多次给药直至其达到稳态后，再评价
484 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
485 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
486 影响相似时，申请人可采用单次给药进行 DDI 研究。另外，
487 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
488 式进行研究（如作为 OATP1B1 抑制剂的利福平）。促变药给
489 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

490 衰期底物药物的 DDI 研究可能会要求促变药多次给药。诱导
491 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。

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

495 3) 给药途径

496 DDI 临床研究中药物给药途径应与临床治疗给药途径一致。
497 当有多种给药途径时，应基于 DDI 的可能机制和不同途径给
498 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
499 试验给药途径。

500 4) 给药时机

501 DDI 临床试验设计里应该明确试验药物的给药时间，促变
502 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
503 又是诱导剂时，则给药时机至关重要。例如，研究药物同时是
504 CYP酶和 OATP1B的底物，利福平作为诱导剂（也是 OATP1B
505 抑制剂），这种情况应推迟加入在研药物的时间。有时可研究
506 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
507 相互作用（如主要发生在吸收环节的 DDI）。当拟评价 DDI 的
508 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
509 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。

510 (4) 合并用药等其他影响 DDI 的外因

511 为了降低 DDI 程度的变异，申请人应在受试者入组前一
512 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
513 功能的处方或非处方药物、保健品或食物、烟草、酒精、果汁
514 等。若 DDI 为诱导机制或时间依赖性抑制，其禁止服用上述
515 影响物质的时间应更长。

516 (5) 样本与数据收集

517 底物药物药代动力学采样时长应当在单独用药以及预
518 期相互作用时准确估计 AUC_{0-inf} （适用于单剂量研究）、
519 AUC_{0-tau} （适用于多剂量研究）和峰浓度（ C_{max} ）（如单次给
520 药时 AUC_{0-t} 与 AUC_{0-inf} 之间的平均差小于 20%），也可依据药
521 代动力学或药理学意义对额外药动学参数（最低浓度（ C_{min} ）
522 或部分 AUC）进行估计。申请人应当收集包含可解释结果的
523 化合物（如原药）的样本。如果代谢产物浓度有助于理解 DDI
524 对研究药物有效性或安全性的影响或 DDI 机制，申请人应当
525 测定代谢产物的浓度。所有研究都应基于对所用药既存安全
526 性问题的认识，收集相关的安全性信息。

527 (6) 药效动力学终点

528 在某些情况下，药效动力学终点表明无法通过体内药物暴
529 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
530 的浓度，从而引起毒性，但体内药物浓度改变不大。此时申请
531 人可通过药效学终点进行 DDI 评价。

532 如果体外数据无法提供可通过体内药物暴露评价 DDI 的
533 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
534 行 DDI 的评价事宜。

535 2.在研药物为药物代谢酶底物的相互作用特殊考虑

536 评价在研药物为代谢酶底物的 DDI 时，应先研究其与强
537 效指针抑制剂和诱导剂的临床 DDI，如果未发现明显的 DDI 则
538 无需对该代谢酶的 DDI 进行进一步研究。若发现有临床意义
539 的 DDI，则应对中等或弱抑制剂/诱导剂的 DDI 继续进行评价。
540 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
541 效指针药物）验证过的 PBPK 模型对 DDI 进行评价。如果无明
542 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
543 DDI 临床研究。附录 4 中分别列出各 CYP 酶的相应的强效或
544 中效抑制剂、诱导剂。

545 3.在研药物为转运体底物的相互作用特殊考虑

546 如果体外研究结果显示在研药物为转运体底物，应基于药
547 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
548 虑来综合评价是否需要进行 DDI 临床研究，比如下述情况：

549 P-gP 或 BCRP 介导的 DDI：当小肠吸收、胆汁分泌和肾主
550 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；

551 OATP1B1 或 OATP1B3 介导的 DDI: 当肝、胆汁消除是在
552 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
553 高的肝脏药物浓度) 支持药物主动摄入进入肝脏时;

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

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

559 当在研药物可能是多个转运体通路的底物, 申请人可使用
560 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
561 的 DDI 最严重情况。如果该 DDI 试验为阳性, 则应使用更特
562 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
563 酶的底物的 DDI。

564 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
565 殊考虑

566 申请人应选择最灵敏的代谢酶或转运体指针底物 (基于消
567 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
568 程度) 进行 DDI 临床研究, 若结果显示有临床显著意义的 DDI,
569 申请人应评价其与该代谢酶或转运体其他底物的 DDI。

570 若代谢酶底物药物并不特异, 只有当在研药物是该底物指
571 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

572 被多酶代谢的底物药物作为指针药物进行 DDI 临床研究。若
573 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
574 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
575 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
576 应足够长以便完整理解其对代谢酶的影响。

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

583 5.鸡尾酒底物研究方法及内源性物质的应用

584 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
585 择“鸡尾酒底物研究法”（Cocktail substrate studies）进行临床
586 研究，此研究要求 1）底物对研究的代谢酶或转运体特异；2）
587 底物之间无相互作用；3）受试者样本量足以评价相互作用。
588 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
589 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
590 研究。如果有充分数据支持内源性物质（例如 N1-甲基烟酰胺、
591 硫胺素、胆红素），研究者可考虑通过在临床试验中测量这些
592 内源性物质来评估在研药物对代谢酶和转运体的影响。

593 (三) 前瞻性嵌套临床相互作用试验考虑

594 除了开展独立临床相互作用试验以外，研究者还可在其他
595 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
596 样本）。此时，研究者需要谨慎设计临床试验，有针对性地收
597 集影响评价药物相互作用的信息（如给药剂量、给药时间、终
598 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
599 素），有时需要提前进行模拟（如群体药代动力学模型或
600 PBPK 模型）以支持采样点选择，以能充分观察到可能的药物
601 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
602 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
603 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
604 法并不适用。

605 (四) 数学模型临床试验特殊考虑

606 新药临床研发中，需要对 DDI 研究做出预测以辅助临床
607 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。
608 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
609 后的 PK 特征，其研究方法通常如下：使用体外实测数据建立
610 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
611 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
612 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
613 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

614 使用 PBPK 模拟来支持临床 DDI 评价时，研究者应使用临床
615 DDI 体内数据对模型进行充分验证。值得注意的是，该方法经
616 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
617 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
618 时）。某些情况下，选用健康的虚拟人群进行模拟，不能反映
619 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。

620 （五）其他临床研究设计考虑问题

621 1. 基因型

622 如果在研药物为具有多态性的代谢酶或者转运体的底物，
623 申请人用抑制剂或者底物（如奥美拉唑为 CYP2C19 的底
624 物）评价 DDI 程度时，应将无功能性酶活性的受试者个体排
625 除在外，或者研究应当有足够的把握度进行 DDI 评价。申请
626 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
627 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
628 者转运体进行回顾性分析，以便确定各基因型 DDI 程度的差
629 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
630 体的弱代谢特征明确且存在弱代谢型受试者（如 CYP2D6 及
631 CYP2C19），则可用比较慢代谢者（Poor metabolizer, PM）与
632 快代谢者（Extensive metabolizer, EM）的药代动力学参数替
633 代抑制剂临床试验以评价 DDI 程度。慢代谢者表型所表现
634 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

635 PM 与 EM 的 PK 特征显著差异，则申请人应该使用上文所述
636 的该酶的中效促变药继续进行 DDI 评价。

637 可通过 DDI 研究探索多态性酶与转运体的不同基因型产
638 生的综合影响。有时基因-药物相互作用可以替代 DDI 临床研
639 究，此时底物应该以较高比例由特定酶代谢（如 $f_m > 80\%$ ）。
640 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
641 解转运体对药物清除的贡献。

642 2.吸烟者

643 吸烟对 CYP1A2 活性具有诱导作用。因此，如果在研药物
644 为 CYP1A2 的抑制剂或者诱导剂的时候，在临床 DDI 试验设
645 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
646 作用的结果。如果在研药物属于 CYP1A2 的底物，申请人应在
647 预期患者人群、CYP1A2 诱导对于药物暴露量影响的基础上决
648 定是否进行一项吸烟者研究。

649 3.治疗蛋白药物的相互作用

650 治疗蛋白药物（therapeutic protein, TP）相互作用包括治
651 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
652 的相互作用两类。应考虑潜在的 DDI 机制，同时考虑蛋白药
653 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。
654 蛋白药物的相互作用可能的机制包括但不限于：

655 (1) 促炎细胞因子相关机制：a) TP 是促炎细胞因子时，
656 细胞因子水平的变化可能会影响 CYP 表达以及 CYP 底物的活
657 性和暴露程度；b) TP 是细胞因子调节剂时：TP 导致促炎细
658 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
659 程度；在细胞因子水平升高的情况下，TP 调节促炎细胞因子，
660 此时因疾病类型和疾病严重程度而异，导致 CYP 表达变化。

661 (2) 非促炎细胞因子相关机制：通常是已观察到或可预期的
662 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
663 评估 TP 作为受变药或促变药。可能的机制包括但不限于：TP
664 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
665 药物处置；影响 FcRn 功能；TP 与免疫抑制剂合并用药时受免
666 疫原性影响的药代动力学改变。

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

669 4.天然药物的药物相互作用评价

670 中草药或者传统中药有时候成分复杂或者不明，所以在
671 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
672 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。
673 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
674 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，
675 然后依据评价结果设计 DDI 临床试验。另外由于中草药制备

676 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
677 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，
678 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
679 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。

680 5.复杂情况下的相互作用评价

681 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
682 产生影响或者存在多重 DDI 机制，申请人应当在体外研究及
683 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。
684 此时 PBPK 模型可能在下列情况下有用：（1）整合多项研究
685 的信息；（2）确定某一项临床试验是否适当；（3）为临床研
686 究的设计提供信息参考。

687 （六）DDI临床研究结果的报告和解释

688 1.研究结果的报告

689 DDI 研究通常选择 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 等药物暴露参数作为药
690 代动力学终点。申请人所报告的 DDI 研究的药代动力学研究
691 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
692 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
693 的变异。

694 申请人应当对药效动力学终点的全部信息进行总结。如果
695 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
696 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

697 点并非连续变量，则申请人应当在征求 CDE 意见的基础上确
698 定适宜的数据分析方法。

699 申请人应当在研究方案中说明异常值的定义标准，并且区
700 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
701 异常值时的分析结果。申请人应报告所有个体的 AUC_{0-inf} 值和
702 外推百分数。申请人应当对 AUC_{0-inf} 外推值达到 20% 以上的个
703 体进行重点说明，并讨论其对 DDI 评价的潜在影响。

704 (1) 非房室分析结果报告

705 申请人应当报告所有受试者底物暴露量测定结果，例如
706 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 外推百分数、 C_{max} 以及达峰时间
707 (T_{max})。对于多剂量研究，申请人还应当报告达稳态时的
708 C_{min} 以及 AUC_{0-t} 。在有助于药代动力学结果解释的情况下，申
709 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
710 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
711 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）
712 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
713 或诱导剂对于不同 CYP 酶所介导途径的影响。

714 (2) 群体药代动力学模型分析结果报告

715 一般情况下，申请人需报告通过群体药代动力学分析计算
716 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 以及 T_{max} 等药代动力学参数。对于多
717 剂量研究，申请人还应当报告达稳态时的 C_{min} 以及 AUC_{0-t} 。申

718 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
719 清除率（CL/F）、相对生物利用度、吸收率）对 DDI 进行研
720 究。在某些情况下（例如长半衰期药物），可以在非房室分
721 析的基础上进行群体药动学分析以准确报告 AUC_{0-inf} 。

722 2.DDI 研究的结果解读

723 以药代动力学终点的 DDI 研究旨在确定受变药物暴露量
724 变化是否具有临床显著性，并为临床 DDI 管理策略提供参考
725 信息。申请人应根据受变药 DDI 无效应边界为依据对研究结
726 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
727 持采取临床措施（如禁用，慎用，用药剂量或方案调整或者其
728 他治疗监测）的边界范围。

729 （1）确定无效应边界的方法

730 目前可通过两种方法可确定无效应边界：

731 • 方法 1（首选）——以来源于药代动力学及药效学分析、其
732 他关于受变药物的可用信息（如最大耐受剂量）的浓度-效应
733 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
734 -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
735 异性可能有助于数据的解释。

736 如果 DDI 研究在系统暴露量方面所测得变化的 90%置信
737 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
738 具有临床显著性的 DDI。

739 • 方法 2（在无法确定方法 1 所定义的无效应边界情况下或
740 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
741 时） — 申请人针对此类情况可采用默认 80~125%的无效应边
742 界。如果系统性暴露比的 90%置信区间完全都落在 80~125%的
743 等效性范围之内，则认定不会出现具临床显著性的 DDI。

744 80~125%的边界代表的是衡量药物等效性中一项最保守的
745 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
746 响的首选方法。

747 （2）回顾性 DDI 评价的结果解释

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

751 （3）将作为抑制剂或诱导剂的在研药物分类

752 如果在研药物为 CYP 酶抑制剂，可根据其对于 CYP 指针
753 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
754 方法对 CYP 抑制进行分类：

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

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

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

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

763 如果在研药物为 CYP 的诱导剂, 可根据其对于 CYP 指针
764 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
765 方法对细胞色素诱导进行分类:

766 1) 强效诱导剂可导致某一敏感性 CYP 指针底物的曲线下
767 面积下降不低于 80%。

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

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

772 上述分类信息有助于在说明书中对尚未在 DDI 研究中考
773 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
774 DDI 进行说明。例如, 如果在研药物属于一种强效 CYP3A 抑
775 制剂, 应考虑其与其他 CYP3A 底物药物发生临床显著性相互
776 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
777 行表述。

778 目前, 对于转运体以及 II 相代谢酶的诱导剂或者抑制剂还
779 没有标准化的分类系统。

780 3.研究结果的外推

781 对药物与所有临床可能合用药物都进行临床 DDI 评价并
782 不可行，在可能的情况下应当将 DDI 研究延伸到其他未知 DDI
783 情景中。指针药物 DDI 研究结果通常与具备相同 DDI 机理的
784 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
785 如，如果在与强效 CYP3A4 指针抑制剂合并使用情况下在研药
786 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
787 弱效 CYP3A4 指针抑制剂在与在研药物合并用药情况下不会产
788 生效应。如果强效 CYP2D6 指针抑制剂可显著性提高试验用药
789 物的暴露量，则可将此类结果直接外推到其他强效 CYP2D6 抑
790 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
791 的影响，此时申请人有必要开展 DDI 临床试验或利用 PBPK 模
792 拟评价 DDI。

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

796 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
797 为之间产生相互影响，评价转运体介导的 DDI 或者转运体代
798 谢相互作用的 DDI 研究通常无法外推至其他药物。

799 4.临床 DDI 管理及防控策略

800 应在发现临床显著性 DDI 时制订 DDI 管理及防控策略。
801 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
802 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
803 了临床显著性水平。

804 临床 DDI 管理及防控策略通常应当将受变药的药物浓度
805 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
806 以下多种因素：安全性及疗效相关的暴露-效应关系；DDI 的
807 变异程度；合并用药的预期疗程（如急性期、短期或者长期使
808 用一种或者两种药物）；联合用药的时间（即在基础用药增加
809 在研药物或服用在研药物的基础上增加联合用药）；发生 DDI
810 的机制（即竞争性、非竞争性或时间依赖性抑制作用、诱导作
811 用、合并抑制诱导作用）；监测指标的可行性（即治疗药物监
812 测、实验室检验）；适应症患者对于新药的临床需求、终止对
813 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
814 互作用时是否可选择其他治疗方案。

815 基于上述考虑，DDI 管理及防控策略可包括合并用药禁忌、
816 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
817 整、错时用药（例如在与抑酸药不同的时间给予新药）以及专
818 门的监测策略（如治疗药物监测、实验室检验）。

819 四、说明书起草建议

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

827 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
828 的情况下，应包括因 DDI 而采取的剂量调整方案（例如调整
829 给药剂量、改变给药时间）具有特定意义的相关信息。列出因
830 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
831 其他药物。已知的 DDI 风险必须予以列出。

832

附录

833

附录 1. 代谢酶和转运体介导的 DDI 研究策略图

834

835

836

837

838

839

840

841

842

843

844

845

846

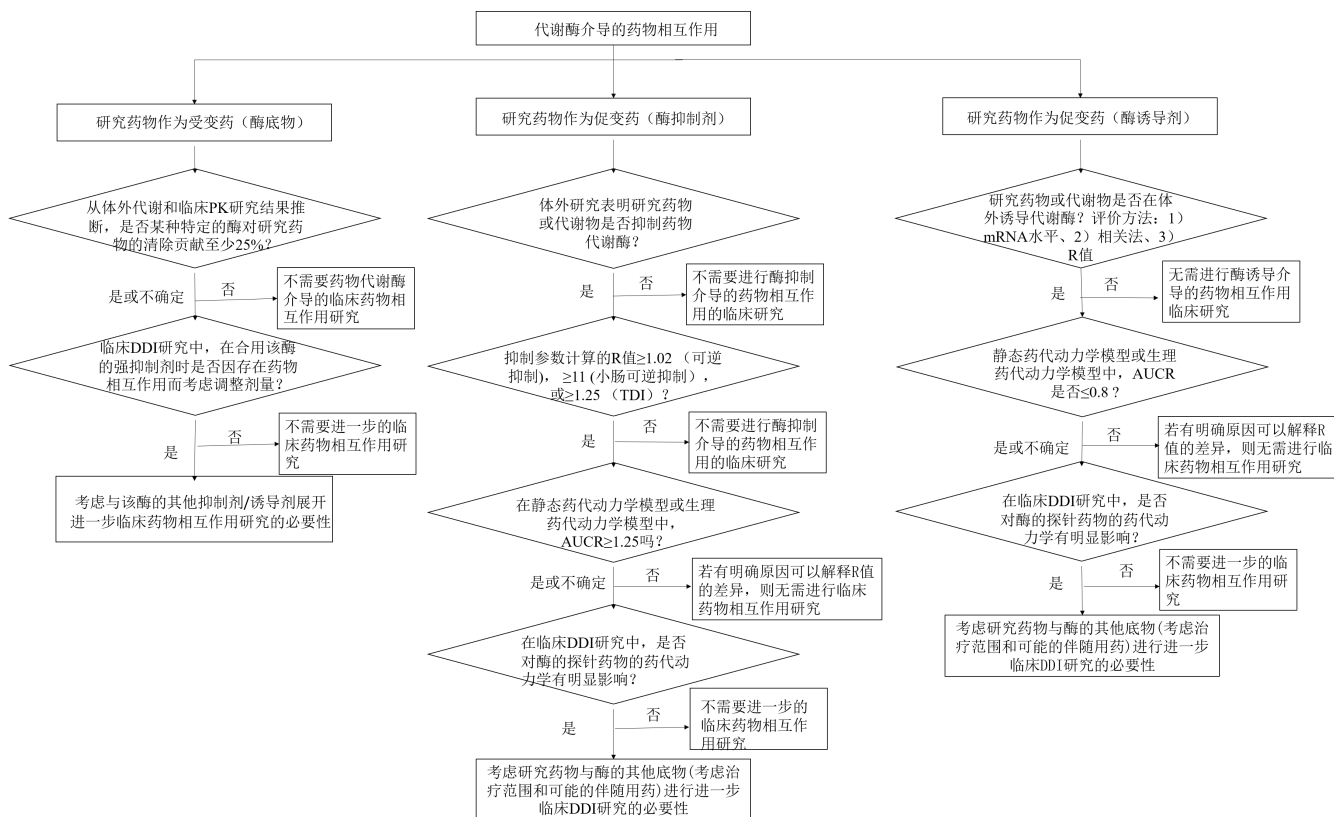


图 7. 代谢酶介导的药物相互作用研究策略 (各个模型的参数计算详见附录 2)

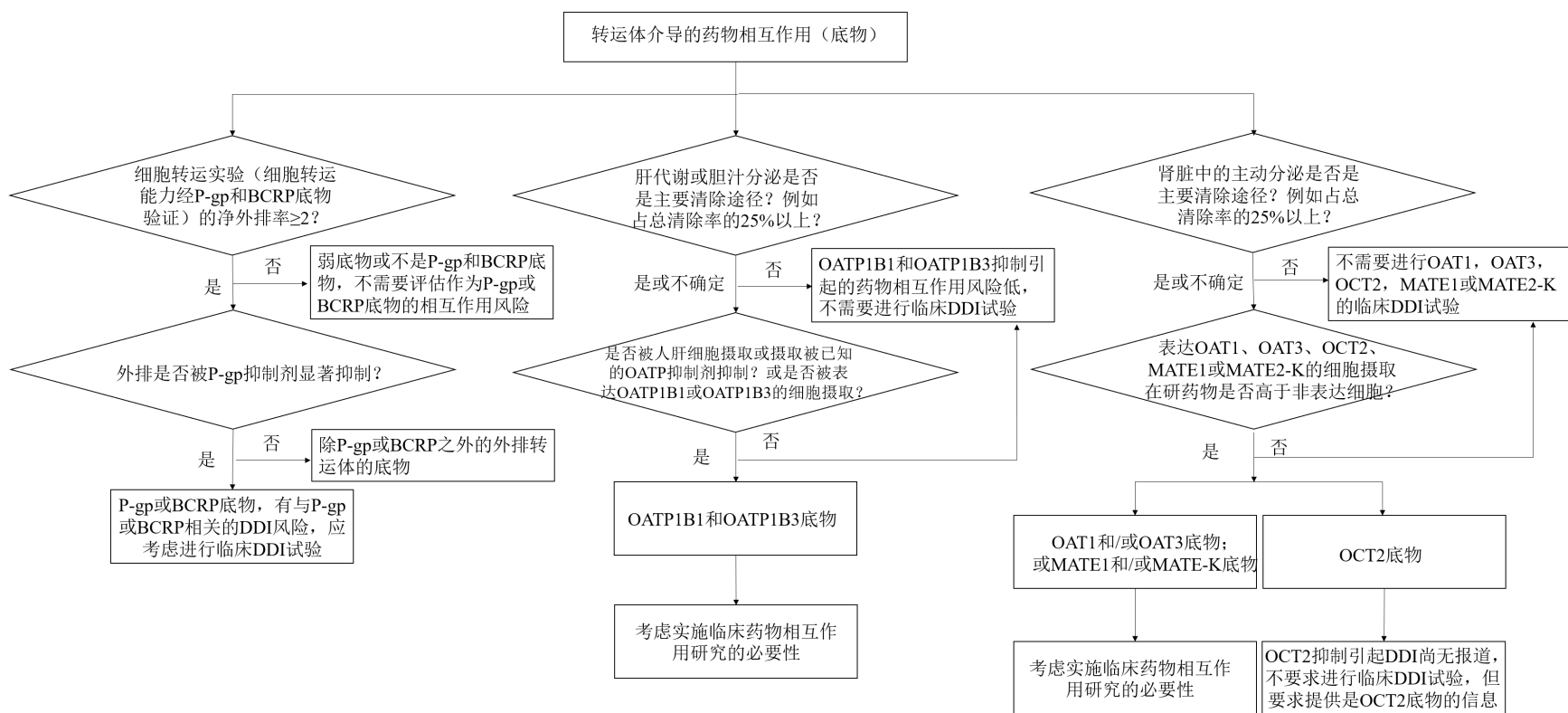


图 8. 转运体底物药物相互作用研究策略

847

848

849

850 附录 2. 基于模型预测药物间的相互作用

851 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
852 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
853 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
854 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
855 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
856 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
857 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
858 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
859 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
860 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
861 DDI 进行预测。

862 1. 基础模型

863 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
864 计算可逆抑制的 R_1 和 $R_{1,gut}$ ，TDI 的 R_2 和诱导的 R_3 值，以及诱导的
865 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
866 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
867 研究考察。

868 2. 静态机制模型

869 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
870 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

871 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
 872 剂对底物药物的总体影响：

873
$$AUCR = \left(\frac{1}{[A_g \times B_g \times C_g] \times (1 - F_g) + F_g} \right) \times \left(\frac{1}{[A_h \times B_h \times C_h] \times f_m + (1 - f_m)} \right)$$

874 A: 可逆抑制的作用；B：TDI 的影响；C：诱导作用；F_g: 被吸收至小肠上皮细胞的药物中未经
 875 肠代谢的药物的分数；f_m: 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
 876 数。下标 h 表示肝脏；下标 g 表示肠道

877 A,B,C 可以分别用下述公式估算：

	肠道	肝脏
可逆性抑制	$A_g = \frac{1}{[I]_g}$	$A_h = \frac{1}{[I]_h}$
时间依赖性抑制	$B_g = \frac{k_{deg,g}}{[I]_g \times k_{inact,g}}$	$B_h = \frac{k_{deg,h}}{[I]_h \times k_{inact,h}}$
诱导	$C_g = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_g}{[I]_g + EC_{50}}$	$C_h = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_h}{[I]_h + EC_{50}}$
<p>$[I]_h = f_{u,p} \times (C_{max} + F_a \times F_g \times k_a \times Dose / Q_h / R_B)$ $[I]_g = F_a \times k_a \times Dose / Q_{en}$ f_{u,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 f_{u,p}<0.01），f_{u,p}应取 0.01。 C_{max}: 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。 F_a: 口服后的吸收分数，当数据无法获得时，应取 1。 k_a: 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。 Q_{en}: 肠上皮细胞的血流量（例如，18 L/hr/70 kg）。 Q_h: 肝血流量（例如，97 L/hr/70 kg）。 R_B: 全血-血浆浓度比</p>		

878 使用静态机制模型预测时的注意事项：

879 (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
 880 时的共同效应。

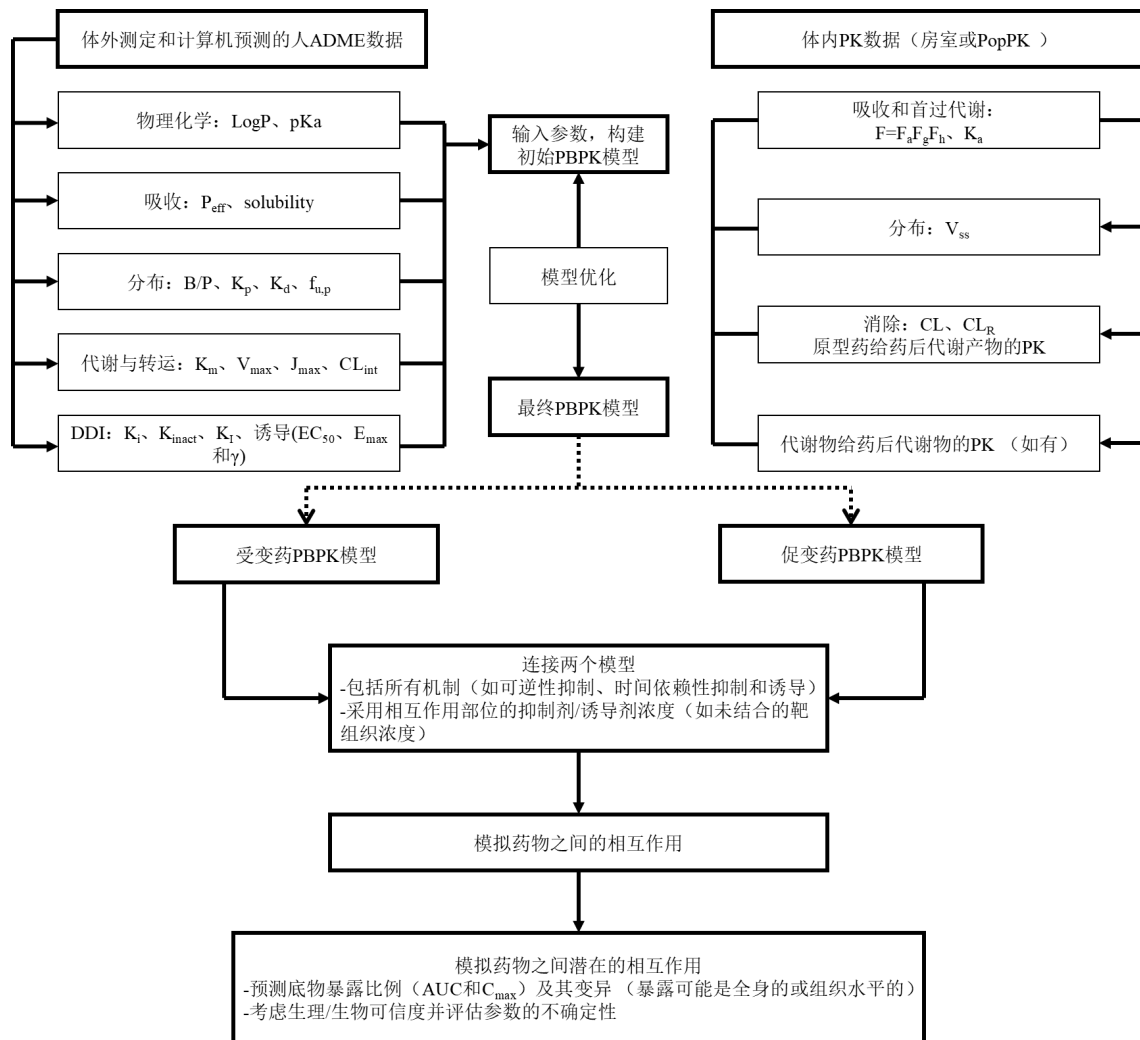
881 (2) 若膜的通透性是底物药物进入组织的限制因素（如底物
 882 药物通过转运体进入组织），则应谨慎使用该模型评估抑制剂或者
 883 诱导剂对该底物药物的相互作用。

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

886 (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
887 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
888 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
889 互作用程度。

890 3.PBPK 模型

891 PBPK 模型是一种基于生理学的药代动力学模型。模型中包含
892 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
893 讲，PBPK 模型可以预测在不同情况，不同个体中、不同机制引起
894 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
895 物相互作用。



896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914

- 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;
 C_{max} : 最大浓度;
 CL: 清除率;
 CL_{int} : 内在清除率;
 CL_R : 肾脏清除率;
 DDI: 药物相互作用;
 EC_{50} : 产生最大效应一半的浓度;
 E_{max} : 最大的效应;
 F: 生物利用度;
 F_a : 吸收分数;
 F_g : 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;
 F_h : 进入肝脏药物中未经肝脏代谢的药物的分数;
 $f_{u,p}$: 血浆游离分数;
 γ : 希尔系数;

915 IC₅₀: 达到最大抑制一半时的浓度;
916 I_{max}: 产生最大的效应或抑制;
917 J_{max}: 转运体介导的吸收/外排的最大速率;
918 K_a: 一级吸收速率常数;
919 K_d: 药物-蛋白质复合物的解离常数;
920 K_i: 可逆抑制常数, 达到最大抑制一半时的浓度;
921 K_I: 表观失活常数, 达到最大失活一半时的浓度;
922 k_{inact}: 表观最大失活速率常数;
923 K_m: 米氏常数, 是达到最大反应或转运速率一半时的底物浓度;
924 K_p: 药物的组织-血浆分配系数;
925 LogP: 辛醇-水分配系数的对数;
926 MOA: 作用机制;
927 PD: 药物的药效学;
928 P_{eff}: 空肠的渗透性;
929 PK: 药物的药代动力学;
930 PopPK: 群体药代动力学;
931 V: 分布容积;
932 V_{max}: 代谢物形成的最大速率。

933

934 PBPK 模型的基本考虑

935 (1) 在研药物作为受变药的情况下, 使用 PBPK 建模预测由酶
936 介导的 DDI 时, 应考虑的要点对包括但不限于以下问题: 1) 受变药
937 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
938 究) 和给药途径 (如, 静脉或口服) 下的临床 PK 数据; 2) 各个消
939 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
940 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
941 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;
942 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
943 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。

944 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
945 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
946 物）PK 的影响。

947 (2) 在研药物作为促变药的情况下，使用 PBPK 建模预测由酶
948 介导的 DDI 时，应考虑的重点包括但不限于以下问题：1) 促变药
949 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）
950 和给药途径（如，静脉或口服）下的临床 PK 数据；2) 指针底物
951 （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
952 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
953 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
954 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
955 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
956 性分析等。

957 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
958 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
959 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
960 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
961 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
962 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
963 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
964 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

965 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
966 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
967 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
968 不确定性的参数，需要进行敏感性分析。

969 附录 3. 体外评估代谢酶介导的药物相互作用

970 无论在研药物是 DDI 受变药还是促变药，体外 DDI 试验应遵循
971 以下通用原则：

972 (1) 因实验室和系统样品间差异较大，试验应合理选择阳性
973 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
974 知作用；

975 (2) 体外试验系统可靠且可重现；

976 (3) 一般情况下，代谢物生成反应应在线性条件下完成；

977 (4) 如有必要，应考虑开展预试验来辅助试验设计。

978 1. 评估在研药物是否为代谢酶底物

979 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
980 作用，包括：

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

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

985 • 人肝组织，包括新鲜制备的肝细胞和冷冻保存（Cryopreserved）
986 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
987 代谢酶。

988 目前鉴定代谢药物的 CYP 同工酶的常用方法：①使用化学品、
989 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
990 工酶的抑制剂；②使用单独的人源重组 CYP 同工酶。

991 在确定药物是否为酶的底物研究时，应考虑以下事项：

992 （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。

993 （2）使用人源重组 CYP 同工酶时，应考虑其和人肝脏之间
994 CYP 酶表达量和活性的差别。

995 （3）当测定单个 CYP 同工酶对在研药物总代谢的作用程度时，
996 应优先测定原形药物的减少，而非代谢物的生成。

997 （4）当测定单个 CYP 酶对特定代谢物形成的贡献程度时，应
998 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
999 分析，可考虑利用代谢物的峰面积进行相对定量分析。

1000 （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
1001 谢物的浓度。

1002 （6）使用放射性标记的药物，可以利用液相色谱联用放射性
1003 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
1004 物。

1005 （7）如果在研药物每种异构体具有明显的不同处置特性（如
1006 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
1007 异构体。

1008 (8) 大多数化学抑制剂对单个 CYP 酶没有特异性。应在相同
1009 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。

1010 2. 评估在研药物是否为代谢酶的抑制剂

1011 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
1012 抑制机制（如可逆性或时间依赖性抑制）和抑制强度（如 K_i 用于可
1013 逆抑制， K_I 和 K_{inact} 用于时间依赖性抑制）。

1014 当采用体外系统研究酶抑制时，应考虑以下事项：

1015 (1) 指针底物（见附录 5 表 3）应具有选择性（如主要通过混
1016 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
1017 径（理想情况下，药物不连续代谢）。

1018 (2) 指针抑制剂的动力学常数（ K_i ， IC_{50} ， K_I ，和/或 k_{inact} ）应
1019 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
1020 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
1021 人肝细胞（如混合 10 个以上供体的肝细胞）或重组 CYP 酶。为了
1022 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
1023 生理条件的体外研究系统。

1024 (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，
1025 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
1026 且不应影响细胞模型的评价（如细胞毒性）。

1027 (4) 建议采用体外孵育体系中的游离药物浓度，可以通过试
1028 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

1029 系中游离药物分数 ($f_{u_{mic}}$) 则非常重要。如孵育体系中游离抑制剂
1030 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
1031 吸附在试管壁上), 则有必要测定 $f_{u_{mic}}$ 。

1032 (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
1033 作用, 应首选高浓度 (如游离药物 C_{max} 的 50 倍或剂量的 0.1 倍/250
1034 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
1035 抑制作用, 并计算药物的 IC_{50} 值或 K_i 值。

1036 (6) 确定药物 IC_{50} 值的代表性试验包括以 \leq 指针底物 K_m 的浓
1037 度进行孵育试验, 以使抑制剂的 IC_{50} 与其 K_i 值的关联性更强。测定
1038 K_i 值时, 指针底物和抑制剂的浓度范围应涵盖指针底物的 K_m 和抑
1039 制剂的 K_i 值。

1040 (7) 如果体外试验结果表明 K_i 将显著高于试验中测定的浓度,
1041 则无需对 K_i 值进行测定, 但需要充分的讨论以支持该决定。如果已
1042 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
1043 底物) 测定了 K_i 值, 则在体内结果预测时应采用所获得的最低
1044 K_i 值。

1045 (8) 微粒体蛋白浓度通常应低于 1 mg/mL。如果化合物和微
1046 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
1047 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
1048 分数 ($f_{u_{mic}}$) 来校正。 $f_{u_{mic}}$ 可以通过试验测定 (如使用平衡透析法
1049 或超滤法) 或使用数学模型预测。

1050 (9) 一般应避免孵育时指针底物或抑制剂发生显著的减少。
1051 但当底物 K_m 较低, 难以避免底物浓度较低时引起底物耗尽, 此时
1052 测定抑制动力学参数时应考虑底物耗尽的情况。

1053 (10) 如果在研药物可被孵育体系中的代谢酶代谢, 应尽可能
1054 减少在研药物被代谢(浓度降低)对于 K_i 估值的影响, 如有可能,
1055 应选择代谢速率方面明显快于在研药物的指针底物进行研究。如
1056 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/
1057 或在计算时考虑在研药物降解所产生的影响。

1058 (11) 因某些有机溶剂可以抑制或诱导酶活性, 所以应使用尽
1059 可能低浓度的有机溶剂 (<1% (v/v), 优选<0.5%)。试验应包括
1060 无溶剂对照和溶剂(载体)对照。

1061 (12) 应根据正确的机制(如竞争性、非竞争性或 TDI) 计算
1062 体外抑制动力学参数。

1063 (13) 应根据标准的体外研究方案对 TDI 进行常规筛查, 方法:
1064 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
1065 著的时间依赖性和辅因子依赖性(如 CYP 酶代谢必需的 NADPH)
1066 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
1067 开展体外研究以获得 TDI 参数(即 k_{inact} 和 K_I)。3. 评估在研药物是
1068 否为代谢酶的诱导剂

1069 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
1070 酶的能力。其他体外系统(如永生生化肝细胞系)或技术手段可提供

1071 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
1072 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
1073 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
1074 以诱导。

1075 当采用体外系统研究酶诱导时，应该考虑如下事项：

1076 (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
1077 药物浓度（对于 CYP3A4 比较重要的药物浓度）。药物浓度范围应
1078 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
1079 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
1080 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
1081 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。

1082 (2) 建议至少使用 3 名供体的肝细胞。如果来源于供体的细
1083 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 <
1084 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
1085 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
1086 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
1087 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
1088 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%
1089 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
1090 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
1091 性升高 <100% 的观察结果并且这个升高幅度小于阳性对照 mRNA

1092 水平升幅 20%的情况下（如 20 μM 的利福平作为阳性对照），才可
1093 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
1094 预定阈值，则应考虑该药物为体外诱导剂，并开展后续评估。

1095 （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，
1096 避免出现假阴性的预测。

1097 （4）为达到完全诱导，在研药物应孵育 48~72h。孵育过程包
1098 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
1099 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
1100 短给出合理的说明。

1101 （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
1102 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
1103 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
1104 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
1105 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。

1106 附录 4. 体外评估转运体介导的药物相互作用

1107 1. 体外试验系统

1108 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
1109 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
1110 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
1111 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
1112 体介导的药物相互作用潜力的体外系统。

1113 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 MATEs*	转染的细胞 (CHO, HEK293, MDCK 等) 商品化的或组织内的膜囊泡，转染的细胞 (CHO, HEK293, MDCK)

1114 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;
1115 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,
1116 MATE 测定系统应采用合适的 pH 值。

1117 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
1118 信息:

1119 (1) 膜囊泡: 如果使用由内向外的膜囊泡体外系统评估在研
1120 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
1121 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
1122 (adenosine triphosphate, ATP) 依赖性、转运体介导的药物摄取。

1123 (2) 基于细胞系统的双向转运分析：双向测定法评估在研药
1124 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
1125 顶端 (apical, AP) 和基底外侧 (basolateral, BL) 结构的小室中
1126 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
1127 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
1128 细胞渗透入接收室中的药量。应在 AP→BL (吸收) 和 BL→AP
1129 (流出) 两个方向上计算药物的表观渗透率 (apparent permeability,
1130 P_{app})，并根据 BL→AP 与 AP→BL 的 P_{app} 值的比值计算底物的外
1131 排率 (Efflux ratio, ER)。对于细胞系计算其净外排率 (net ER)，
1132 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
1133 是否被显著抑制。其中， $ER = P_{app} (BL \rightarrow AP) / P_{app} (AP \rightarrow BL)$ ；
1134 $net ER = [(表达细胞的 ER) / (非表达细胞的 ER)]$ 。

1135 (3) 基于细胞系统的摄取分析：摄取试验评估在研药物是否
1136 是溶质载体 (solute carrier, SLC) 转运体的底物或抑制剂，如 OCT,
1137 OAT, OATP 和 MATE。可使用人肝细胞或肝细胞系进行悬浮，铺
1138 板或夹层培养分析。

1139 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
1140 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
1141 的抑制剂所抑制。

1142 2. 评估在研药物是否为转运体的底物的考虑因素

1143 (1) 药物浓度应涵盖临床相关浓度的范围（如对肠道转运，
1144 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
1145 剂量/250 mL 的范围）。

1146 (2) 体外试验中在研药物的浓度可受到多种因素的限制，包
1147 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。

1148 (3) 应评估在研药的回收率、稳定性和/或非特异性结合。

1149 (4) 如果体外系统表达多种转运体，则应使用两种或两种以
1150 上已知的抑制剂验证研究结果。

1151 3. 评估在研药物是否为转运体抑制剂的考虑因素

1152 (1) 药物浓度应尽可能高以使抑制作用最大化，但不应超过
1153 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）。

1154 (2) 应使用 4~6 个浓度点，从在高浓度点开始，且该浓度点
1155 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
1156 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
1157 取转运体计算游离药物 C_{\max} ，对肝脏摄取转运体计算肝门静脉处最
1158 大游离药物浓度，对肠顶端转运蛋白，药物浓度应覆盖 $0.1 \times$ 剂量
1159 /250mL）。如果试验药显示抑制活性，应测试其他浓度以计算 IC_{50}
1160 或 K_i 值，并将其与临床血浆或肠道浓度进行比较，以预测潜在的
1161 DDI。

1162 (3) 应包括可使底物线性转运的指针底物浓度范围。指针底
1163 物浓度应小于或等于其转运体的 K_m 值。

1164 (4) 应考虑用 OATP1B1 和 OATP1B3 抑制剂对试验药进行预
1165 孵育（至少 30 分钟），以评估时间依赖性的药物相互作用（TDI）
1166 是否会使试验药的 IC₅₀ 降低。

1167 (5) 由于抑制作用可能有底物依赖性，应使用以后可能用于
1168 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
1169 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。

1170 (6) 可使用阳性和阴性对照试验在体外系统进行内部校正，
1171 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-去乙酰化反应
	7-乙氧基试卤(7-ethoxyresorufin)	7-乙氧基试卤-去去乙酰化反应
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 6 α -羟化反应
	阿莫地喹(amodiaquine)	阿莫地喹 N-去乙酰化反应
CYP2C9	S-华法令(S-warfarin)	S-华法令 7-羟化反应
	双氯芬酸(diclofenac)	双氯芬酸 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 6 β '-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 -萘黄酮(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(flvoxamine)	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)	
OATP1B1 OATP1B3	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
MATE1 MATE-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
OATP1B1 OATP1B3	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（pitavastatin）	
辛伐他汀酸（simvastatin acid）		
OAT1 OAT3	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）	
MATE1, MATE-2K OCT2	奥司他韦羧化物（oseltamivir carboxylate）	OAT3 的选择性底物（相比于 OAT1）
	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

OATP1B1 OATP1B3	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)	
OAT1 OAT3	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)	
OCT2 MATE1 MATE2-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.