1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

人用药品技术要求国际协调理事会

ICH协调指导原则

药物相互作用研究

M12

草案

于2022年5月24日签署

目前正在接受公众咨询

在ICH进程的第2阶段，由ICH大会根据国家或地区程序将经相应的ICH专家工作组商定的共识草案文本或指导原则提交给ICH地区的监管机构进行内部和外部咨询。

25
26
27

M12 文件历史

代码	历史	日期
M12	由ICH大会成员在第二阶段签署并发表用于公开征求意见。	2022年5月24日

28
29
30
31
32

33 **法律通告：**本文件受版权保护，在始终承认ICH版权的前提下，除ICH标志外，可在公共许可下使用、复制、并入其他作品、
34 改编、修改、翻译或分发本文件。如果对文件进行任何改编、修改
35 或翻译，必须采取合理措施明确标注、标明或以其他方式识别对原
36 始文件做出的变更或基于原始文件做出的变更。必须避免给人留下
37 任何印象，即认为原始文件的改编、修改或翻译得到了ICH的认可
38 或赞助。

40 本文件以“原样”提供，无任何形式的保证。在任何情况下，
41 ICH或原始文件的作者均不对因使用该文件而引起的任何索赔、损
42 害或其他责任负责。

43 上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归第三
44 方所有的文件，必须获得该版权所有者的许可方可复制。

45 ICH协调指导原则

46 药物相互作用研究

47 M12

48 ICH共识指导原则

49 目录

50	1.	前言	7
51	1.1	目的	7
52	1.2	背景	7
53	1.3	适用范围	8
54	1.4	一般原则	8
55	2.	体外评价	10
56	2.1	代谢介导的相互作用评价	11
57	2.1.1	在研药物作为代谢酶底物	11
58	2.1.2	在研药物作为CYP酶抑制剂	12
59	2.1.3	在研药物作为UGT抑制剂	15
60	2.1.4	在研药物作为CYP酶诱导剂	15
61	2.2	转运体介导的相互作用评价	19
62	2.2.1	在研药物作为转运体底物	19
63	2.2.2	在研药物作为转运体抑制剂	22
64	2.2.3	在研药物作为转运体诱导剂	23
65	2.3	代谢产物的DDI可能性	24
66	2.3.1	作为底物的代谢产物	24

67	2.3.2 作为抑制剂的代谢产物	25
68	2.3.3 作为诱导剂的代谢产物	26
69	3. 临床评价	26
70	3.1 临床DDI研究的类型（术语）	26
71	3.1.1 独立和嵌套DDI研究	27
72	3.1.2 指针促变药和指针底物的DDI研究	27
73	3.1.3 预期合并用药的DDI研究	28
74	3.1.4 鸡尾酒法	29
75	3.2 临床DDI研究的研究计划和注意事项	29
76	3.2.1 研究设计	29
77	3.2.2 嵌套DDI研究的特别注意事项	34
78	3.2.3 CYP介导的相互作用的注意事项	36
79	3.2.4 评价的UGT介导的相互作用的注意事项	38
80	3.2.5 评价转运体介导的相互作用的注意事项	40
81	3.2.6 鸡尾酒研究-CYP或转运体鸡尾酒研究的注意事项	44
82	4. 其他专题	44
83	4.1 药物遗传学	45
84	4.2 治疗用蛋白药物的DDI	47
85	4.2.1 促炎细胞因子相关机制	47
86	4.2.2 抗体药物偶联物	48
87	5. 临床DDI研究结果的报告和解释	48
88	5.1 药代动力学数据分析	49
89	5.1.1 非房室分析（NCA）	49

90	5.1.2 群体PK分析	49
91	5.2 DDI结果的报告	49
92	5.3 DDI研究结果的解释	50
93	5.3.1 作为DDI受变药的在研药物：确定无效应边界	50
94	5.3.2 作为DDI促变药的在研药物：分类系统.....	51
95	5.3.3 研究结果的外推.....	52
96	6. 风险评估和管理	54
97	7. 附录.....	55
98	7.1 基于代谢的DDI的体外评价.....	56
99	7.1.1 体外系统.....	56
100	7.1.2 在研药物作为酶底物：反应表型	58
101	7.1.3 在研药物作为酶抑制剂	60
102	7.1.4 在研药物作为酶诱导剂	62
103	7.2 基于转运体的DDI体外评价.....	64
104	7.2.1 体外系统.....	64
105	7.2.2 药物作为转运体底物	67
106	7.2.3 药物作为转运体抑制剂	68
107	7.3 预测模型	69
108	7.3.1 使用静态机制模型进行DDI预测	70
109	7.3.2 使用PBPK模型预测酶或转运体介导的DDI.....	73
110	7.4 可用于体外研究的药物列表	77
111	7.4.1 CYP酶.....	78
112	7.4.2 UGT	81

113	7.4.3 转运体.....	83
114	7.5 可用于临床研究的药物列表	85
115	7.5.1 CYP酶.....	85
116	7.5.2 UGT	90
117	7.5.3 转运体.....	92
118	8. 参考文献	97
119		
120		

121 1. 前言

122 1.1 目的

123 本指导原则为促进在治疗药物研发中设计、开展和解释酶或转
124 运体介导的体外和临床药物相互作用（DDI）研究采用一致的方法
125 提供了建议。一致的方法将减少制药行业在满足多个监管机构要求
126 时面临的不确定性，并使资源得到更有效的利用。

127 1.2 背景

128 在临床实践中，常常为患者开具一种以上的药物，这可能导致
129 DDI。对一些患者，尤其是脆弱的老年患者或存在严重或多种健康
130 问题的患者，可能开具多种不同的药物（即多药治疗）。发生DDI
131 是一种常见的临床问题，该问题可增加发生不良事件的风险，有时
132 甚至会导致住院。另外，一些DDI可降低治疗效果。因此，考虑在
133 研药物与其他药物相互作用的可能性很重要。

134 DDI研究的地区指导原则已有数十年的历史，并且随着科学的
135 进步，已进行了几次更新。总体而言，各地区对试验用新药相互作
136 用的可能性研究的拟定方法相似，但尽管采取了协调措施，仍然存
137 在一些差异。本ICH指导原则旨在协调对DDI的体外和临床评价的
138 建议。

139 本指导原则就如何评价在研药物的DDI可能性提供了一般性建
140 议。众所周知，DDI评价通常是根据特定药物、预期患者人群和治

141 疗背景进行调整。如果替代方法满足适用法令和法规的要求，则可
142 以使用。本指导原则的重点是新药的开发，但如果在药物获批后获
143 得关于DDI可能性的新科学信息，则应该考虑进行额外的DDI评
144 价。

145 **1.3 适用范围**

146 本指导原则的适用范围仅限于药代动力学相互作用，重点关注
147 酶和转运体介导的相互作用。这些方面通常适用于化学小分子的开
148 发。仅简要介绍了生物制品的DDI评价，重点是单克隆抗体和抗体-
149 药物偶联物。提供了如何在体外和体内研究酶或转运体抑制或诱导
150 介导的相互作用，以及如何将结果转化为适当的治疗建议的指南。
151 本指导原则还包括如何解决代谢产物介导的相互作用的建议。还涵
152 盖了采用基于模型的数据评价和DDI预测。

153 其他类型的药代动力学相互作用，例如对吸收的影响（如，胃
154 pH值变化、胃动力变化、形成螯合作用或络合作用等）、食物影响
155 或蛋白结合置换，不属于本文件的范围，可能包含在地区指导原则
156 中。同样，药效动力学相互作用导致的DDI也不在本指导原则的范
157 围内。

158 **1.4 一般原则**

159 在药物开发过程中，应逐步研究在研药物引起DDI的可能性。
160 应评价新药作为受变药（其他药物对在研药物的影响）和作为促变
161 药（在研药物对合并用药物的影响）引起药代动力学相互作用的可

162 能性。下文提到的所有方面将在本文件后面进一步扩展和讨论。

163 评价在研药物作为代谢酶或转运体介导的DDI的受变药的可能
164 性涉及确定药物消除的主要途径。对于主要以原形药形式经尿液消
165 除的药物，或通过非特异性分解代谢消除的生物制品药物，确定主
166 要消除途径的关键是进行良好的临床物质平衡研究。在某些情况
167 下，例如，如果在粪便中发现大部分剂量为原形药，那么绝对生物
168 利用度研究也可以是一个帮助解释的有用补充。使用物质平衡研究
169 的数据，应根据沿特定途径以主要和次要代谢产物形式排泄的剂
170 量，估算不同消除途径的定量贡献。对于重要的定量消除途径，应
171 使用体外和临床研究确定参与这些途径的主要酶或转运体。预测影
172 响在研药物相互作用的能力取决于对这些蛋白的鉴定。

173 评价在研药物作为促变药的DDI可能性，包括表征药物对酶和
174 转运体的影响。该评价通常从体外试验开始，以阐明潜在的DDI机
175 制。然后，在确定DDI风险后，应根据机制知识进行临床DDI研
176 究，并将结果转化为药物作为DDI受变药和促变药的适当临床管理
177 建议。

178 DDI评价的结果为患者的临床研究方案提供了关于合并用药的
179 信息。在药物开发过程中，应尽早获得潜在相互作用的信息，以确
180 保安全性并避免对合并用药进行不必要的限制，和/或排除在临床
181 研究（通常为II/III期研究）中需要合并用药的患者。不同非临床和
182 临床研究的时间取决于产品的背景和类型；下面给出了一些一般性
183 建议。预测模型（见第7.3节）也有助于评价DDI可能性。

184 • 通常应在I期（首次人体）研究开始前获得在研药物作为代谢

185 酶底物的体外数据，以评价代谢稳定性以及确定潜在的主要
186 代谢途径和代谢在研药物的酶（反应表型研究）。如果体外
187 研究表明可能与代谢酶的抑制剂或诱导剂发生具有临床意义
188 的相互作用，则最好再对患者进行研究之前进行专门的临床
189 DDI研究。在进行研究之前，可能需要采取保守策略，例如
190 排除接受某些抑制剂或诱导剂合并用药的患者。

191 • 通常应在III期研究开始前获得物质平衡研究的结果。根据物
192 质平衡研究和体外研究的结果，应考虑使用指针酶强抑制剂
193 和诱导剂进行临床研究，以确认和定性主要代谢途径，并确
194 定具有临床意义的DDI风险。

195 • ADME（吸收、分布、代谢和排泄）特性决定了在研药物作
196 为转运体底物是否应收集体外数据。如果药物的吸收有限或
197 预期会以原形药的形式发生显著的肝脏主动摄取、胆汁分泌
198 或肾脏主动分泌，则在对患者开始临床研究前，应在体外确
199 定相关转运体，以避免方案受限。

200 • 在对患者给药前，通常应获得在研药物作为促变药对主要细
201 胞色素P450（CYP）酶和转运体影响的体外数据。

202 • 应与原形药相似地考虑血浆暴露量高或药理活性显著的代谢
203 产物的药代动力学DDI可能性，但这些研究通常可在开发后
204 期完成，此时已获得更多关于代谢产物暴露量和活性的知
205 识。

206 2. 体外评价

207 2.1 代谢介导的相互作用评价

208 体外研究是通过抑制或诱导药物代谢酶确定药物作为DDI受变
209 药或促变药风险的关键试验之一。

210 2.1.1 在研药物作为代谢酶底物

211 通常，在药物开发早期进行体外筛选，以确定负责新药的主要
212 代谢酶。如果物质平衡研究表明代谢是药物的重要消除机制，基于
213 物质平衡研究估计贡献 $\geq 25\%$ 药物消除的代谢途径涉及的代谢酶通
214 常应被鉴定。这适用于CYP酶以及非CYP酶。

215 如果氧化代谢很重要，识别催化酶通常首先要使用体外表型分
216 析实验确定在研药物是否是参与药物代谢的最常见CYP酶
217 （CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6
218 和CYP3A）的体外底物。如果未发现药物通过这些主要CYP酶发生
219 显著代谢，则可研究其他酶。其他酶包括但不限于：

- 220 • 其他CYP酶，包括CYP2A6、CYP2E1、CYP2J2和CYP4F2其
221 他I相代谢酶，包括醇/醛脱氢酶（ADH/ALDH）、醛氧化酶
222 （AO）、羧酸酯酶（CES）、黄素单加氧酶（FMO）、单胺
223 氧化酶（MAO）和黄嘌呤氧化酶（XO）。
- 224 • II相代谢酶：最常评价的尿苷5'-二磷酸葡萄糖醛酸转移酶
225 （UDP-葡萄糖醛酸转移酶（UGT））参与药物和代谢产物的
226 葡萄糖醛酸苷结合反应。如果在研药物主要通过直接葡萄糖
227 醛酸化消除，则建议对其进行表型研究。以下UGT在某些药
228 物的代谢中发挥作用：UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、

229 1A10、2B4、2B7、2B10、2B15和2B17（1）。

230 • 其他II相代谢酶，包括谷胱甘肽S-转移酶（GST）、N-乙酰转

231 移酶（NAT）、硫酸转移酶（SULT）。

232 用于确定催化主要消除途径的酶而进行的体外研究的试验设计

233 详见第7.1.1和7.1.2节。

234 当已在体外确定候选代谢酶后，主要代谢途径（≥总清除率的

235 25%）通常需要进行额外的临床表征，以确定和量化试验药物作为

236 DDI受变药发生相互作用的风险。这通常是通过使用一种酶的强探

237 针抑制剂进行临床DDI研究来完成的。对于一些酶，遗传药理学研

238 究可以替代临床DDI研究（请参见第4.1节）。由于诱导剂通常会上

239 调多种酶和转运体（CYP2D6除外，通常被认为其不能被药物诱

240 导）的表达，因此通常也使用强诱导剂进行临床研究。

241 2.1.2 在研药物作为CYP酶抑制剂

242 应评价在研药物以可逆方式（即作为可逆性抑制剂）和时间依

243 赖性方式（即作为时间依赖性抑制剂（TDI））抑制CYP1A2、

244 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A的可

245 能性。药物对UGT酶潜在抑制作用的研究在第2.1.3节中做了进一步

246 阐述。有关这些试验设计详细信息，请参见第7.1.1和7.1.3节。

247 2.1.2.1 可逆性抑制

248 在可逆性抑制实验中，通常通过试验测定或根据半数最大抑制

249 浓度（IC₅₀）估算K_i（抑制常数）（请参见第7.1.3节）。如果检测

250 足够高浓度在研药物的初始试验已经表明 K_i 将明显高于给定的临界
251 值（见下文），则通常可以排除临床抑制的风险，而无需进一步的
252 数据。

253 如果满足以下条件，则可以根据体外数据（“基本方法”）排
254 除可逆性酶抑制的风险：

$$K_{i,u} > 50 \times C_{max,u} \quad (\text{i.e., } \frac{C_{max,u}}{K_{i,u}} < 0.02)$$

255
256 $K_{i,u}$ 是游离抑制常数。

257 $C_{max,u}$ 是稳态时推荐使用的最高剂量下的平均游离 C_{max} 。

258 考虑到高蛋白结合率药物测定的不确定性，即蛋白结合
259 率>99%，则 $f_{u,p}$ （血浆中游离的部分）应设定为0.01（即1%）。据
260 了解，高蛋白结合药物测定 $f_{u,p}$ 的方法已取得进展，这是一个积极活
261 跃的领域。因此，在某些情况下，如果证明了测定的准确度和精密
262 度，则可以使用测定的 $f_{u,p}$ 。此类证明应包括蛋白结合率测定的完整
263 验证数据，包括具有适当阳性对照（即，与相关血浆蛋白高度结合
264 的药物）的生物分析方法。建议采用不同的测定方法（例如超滤
265 法、平衡透析法、超速离心法）证明结果的重现性，可提高 $f_{u,p}$ 测定
266 的可靠性。这种对 $f_{u,p}$ 的考虑适用于其他情况，其中基本方法、静态
267 和动态机制模型（通常称为生理药代动力学（PBPK）模型）可用
268 于解释酶和转运体抑制/诱导试验的体外结果。

269 对于作为CYP3A抑制剂的口服给药药物，如果满足以下条件，
270 则可以排除肠道CYP3A抑制的风险

$$K_i > 0.1 \times \frac{\text{最大临床剂量}}{250 \text{ mL}} \quad (\text{即 } \frac{\text{剂量}/250\text{mL}}{K_i} < 10)$$

271

272 如果使用这种基本方法无法排除临床抑制风险，可使用静态机
273 制模型和/或PBPK模型解释体外试验结果（请参见第7.3节）。如果
274 体外数据和模型无法排除临床抑制风险，则应使用敏感探针底物进
275 行临床DDI研究。

276 如果试验药物临床研究显示其对代谢酶无抑制作用，而体外试
277 验表明其对这种酶具有较低的 K_i 值，则可以排除 K_i 更大的其他酶的
278 临床抑制风险。应仅对在相同位置表达且在同一试验中测定抑制效
279 力的酶进行此类推断（秩次方法）（2，3）。值得注意的是，除肝
280 代谢酶外，口服给药可抑制肠道代谢酶（例如CYP3A）。在这种情
281 况下，即使使用基于另一种CYP酶的阴性临床研究的秩次方法可以
282 排除对CYP3A的全身性抑制，也应考虑胃肠道（GI）中CYP3A抑
283 制的风险。如果在研药物存在抑制性代谢产物，在使用秩次方法确
284 定是否应进行临床研究时，也应考虑其贡献。

285 2.1.2.2 时间依赖性抑制

286 如果一项体外试验（在第7.1.3节中描述）表明药物预孵育可增
287 加酶抑制可能性，则以下公式可用作评价TDI风险的基本方法（4-
288 6）。如果满足以下条件，则可以根据体外数据排除体内抑制风
289 险：

$$\frac{(k_{obs}+k_{deg})}{k_{deg}} < 1.25$$

$$\text{其中 } k_{obs} = \frac{(k_{inact} \times 5 \times C_{max,u})}{(K_{I,u} + 5 \times C_{max,u})}$$

291
292 k_{obs} 是受影响酶的表现一级失活速率常数。

293 k_{deg} 是受影响酶的表观一级降解速率常数（请参见表5）⁽⁷⁻¹⁰⁾。
294 $K_{I,u}$ 是导致半数最大失活的游离抑制剂浓度。
295 k_{inact} 是最大失活速率常数。
296 $C_{max,u}$ 是稳态时抑制剂药物的最大游离血浆浓度。如果 $f_{u,p}$ 试验测定
297 结果 $<1\%$ ，则应设定为 1% （同样参见第2.1.2.1节）。
298 注： $C_{max,u}$ 和 $K_{I,u}$ 需要以相同的单位表示（例如，以摩尔浓度单
299 位）。
300 如果上述比值 ≥ 1.25 ，可使用静态机制模型和/或PBPK模型解释
301 体外试验结果（请参见第7.3节）。如果体外数据和模型无法排除
302 临床抑制风险，则应使用敏感指针底物进行临床DDI研究。上述可
303 逆性抑制剂的秩次方法不适用于TDI。

304 2.1.3 在研药物作为UGT抑制剂

305 众所周知，即使药物不是酶底物，但仍可能是抑制剂。然而，
306 考虑到UGT抑制介导DDI的程度通常有限，可能无需对在研药物抑
307 制UGT进行常规评价。如果直接葡萄糖醛酸化是在研药物的主要消
308 除途径之一，则建议在体外研究药物是否能够抑制UGT，包括
309 UGT1A1和UGT2B7。通常使用具有相对选择性底物的重组UGT或
310 人肝微粒体（HLM）进行评价（底物的说明性清单请参见第7.4.2.1
311 节的表8）。当一种在研药物与另一种主要通过直接葡萄糖醛酸化
312 代谢的药物联合使用时，建议体外评价在研药物对负责另一种药物
313 消除的UGT亚型异的潜在抑制作用。

314 2.1.4 在研药物作为CYP酶诱导剂

315 应评价在研药物通过激活核受体孕烷X受体（PXR）、组成型
316 雄烷受体（CAR）、芳香烃受体（AhR）以及其他相关药物调节途
317 径诱导酶的可能性。有关试验的技术建议，请参见第7.1.4节。

318 为评估药物作为诱导剂的DDI可能性，应至少在3个供体的人
319 肝细胞中进行研究，并应在mRNA水平上测定酶诱导的程度。应始
320 终将CYP3A4、CYP2B6和CYP1A2酶作为PXR/CAR（CYP3A4、
321 CYP2B6）和AhR（CYP1A2）介导的诱导的标志物。通过这些途径
322 的其他酶的诱导作用也可通过体外进行研究，但有时很难获得令人
323 满意的灵敏度和结论性结果。对于CYP2C19，其mRNA对诱导剂的
324 反应通常有限（11，12），因此，可使用探针底物测定活性的方法
325 来评价在研药物诱导CYP2C19的可能性。

326 如果根据体外结果可以排除在研药物对CYP3A4酶的体内诱导
327 可能性，则无需评价药物对CYP2C酶的诱导可能性，因为CYP3A4
328 和CYP2C酶都是通过激活PXR诱导的，并且CYP2C的诱导作用通常
329 低于CYP3A4。

330 如果在研药物在体外诱导CYP3A4，且结果表明应进行临床研
331 究，则应在体外和/或体内评价在研药物诱导CYP2C的可能性。另
332 外，如果通过体外和/或体内评价可以排除药物及其代谢产物对
333 CYP3A抑制的可能性，则可以基于使用敏感性CYP3A底物进行的
334 临床研究的阴性结果来排除在研药物对CYP2C酶的潜在诱导作用。

335 如下所述，有几种方法可用于解释体外诱导试验的mRNA数
336 据，并评估药物在体内诱导酶的可能性。建议首先采用基本定性方
337 法（mRNA倍数变化）。如果基本方法表明有诱导可能性，则可以

338 继续使用更多的定量方法（例如相关性方法）进行评价，前提是可
339 以进行较大浓度范围内的在研药物的诱导作用研究以确定诱导参数
340 （例如 E_{max} 和 EC_{50} ）。对于更多的定量方法，一批性能良好的合格
341 肝细胞便已足够。基本方法仅使用在研药物的体外数据，而相关性
342 方法则是将药物的诱导反应与多种已明确的人体内酶诱导剂进行比
343 较。

344 此外也可以使用静态机制模型或PBPK模型（参见第7.3节）。
345 如果根据体外数据和模型无法排除诱导的风险，则应使用关注酶的
346 敏感底物进行临床研究。

347 2.1.4.1 基本“mRNA倍数变化”方法

348 应对每个供体的诱导结果进行单独评价。应将mRNA水平与对
349 照（溶剂）孵育物进行比较，且应计算相对于溶剂对照的倍数变
350 化。如果药物在至少一个供体肝细胞中的表现符合以下标准，则不
351 能排除其体内诱导可能性，应进一步评价其诱导可能性：

- 352 • 以浓度依赖性方式增加CYP酶的mRNA表达；以及
- 353 • 在 $15 \times C_{max,u}$ 下，CYP mRNA表达的变化倍数 ≥ 2 倍（如果试验
354 测定结果 $< 1\%$ ，则 $f_{u,p} = 0.01$ ；同样参见第2.1.2.1节）。

355 此外，对于一种在研药物，如果其CYP酶的mRNA增加小于溶
356 剂对照的2倍，但大于阳性对照药物增加比例的20%，则不能排除
357 对酶诱导的可能性。当结果不确定时，建议进行进一步评价，例
358 如，使用来自另一个供体的肝细胞进行体外试验，该供体中经阳性
359 对照药物处理后的CYP酶的mRNA增加 ≥ 6 倍。

360 应使用以下公式计算阳性对照药物的增加比例：

361 “%阳性对照药物” =
$$\frac{(\text{“受试药物处理后的细胞mRNA增加倍数} - 1\text{”})}{(\text{“阳性对照药物处理后的细胞mRNA增加倍数} - 1\text{”})} \times 100$$

362 2.1.4.2 相关性方法

363 相关性方法是将在研药物的诱导效应与已确定的关注酶临床诱
364 导剂进行比较（13-15）。根据相对诱导得分（RIS，见以下公式）
365 或 $C_{max,u}/EC_{50}$ 与同一酶的一组已知诱导剂的体内诱导效应的校准曲
366 线，预测在研药物临床诱导效应的程度（如在有和无诱导剂时，敏
367 感底物的曲线下面积（AUC）比值）（同样参见第7.1.4节）。如果
368 预测的AUC比值 > 0.8，则可通过分析排除体内诱导的风险。

369
$$RIS = \frac{E_{max} \times C_{max,u}}{EC_{50} + C_{max,u}}$$

370 EC_{50} 是半数最大诱导效应的浓度。

371 E_{max} 是最大诱导效应。

372 $C_{max,u}$ 是稳态时药物的最大游离血浆浓度，如果试验测定 $f_{u,p} < 1\%$ ，
373 则 $f_{u,p} = 0.01$ 。

374 有时，由于体外诱导特征不完整（例如，受到受试药物的溶解
375 度或细胞毒性的限制）， E_{max} 或 EC_{50} 难以确定，则可以使用另外一
376 种经过验证的替代的相关性方法进行评估（16）。

377 2.1.4.3 基础动力学模型

378 机制模型已经被提出用于预测全身以及胃肠道中不同相互作用
379 过程（可逆性抑制、TDI、诱导）的总和（17）。该方法在第7.3节

380 中进一步讨论。

381 该方法的简化版本描述如下（18，19）。如果 $R > 0.8$ ，则可通
382 过分析排除体内诱导的风险。

$$R = \frac{1}{1 + d \times \frac{(E_{max} \times 10 \times C_{max,u})}{(EC_{50} + 10 \times C_{max,u})}}$$

383
384 R 是预测的有和无诱导剂时敏感酶底物AUC的比值
385 $C_{max,u}$ 是最大游离血浆浓度，如果通过实验确定 $f_{u,p} < 1\%$ ，则 $f_{u,p}$ 设置
386 为0.01。
387 d -比例因子（20）。如果在经校准的肝细胞批次中未确定比例因子
388 （见第7.1.4节），则默认 $d=1$ 。

389 如果上述方法提示在研药物对代谢酶具有潜在的诱导作用（使
390 用上述或由不同实验室针对这些方法开发的特定临界值），则应使
391 用机制模型或敏感的指针底物进行临床DDI研究，以进一步研究在
392 研药物对代谢酶的潜在诱导作用（请参见第7.3节）。

393 2.1.4.4 与诱导相关的其他注意事项

394 体外诱导研究也可以检测到代谢酶表达量的下调。但目前对这
395 方面的研究十分有限，这些效应背后的机制尚不清楚（11）。如果
396 体外试验观察到浓度依赖性下调，且与细胞毒性无关，则可以考虑
397 进行额外的体外或临床研究来了解潜在的临床后果。

398 2.2 转运体介导的相互作用评价

399 2.2.1 在研药物作为转运体底物

400 P-糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 是表达在胃肠
401 道中的外排转运体, 可影响药物的口服生物利用度。因此, 通常在
402 体外评价口服在研药物是否为P-gp和/或BCRP的底物。由于P-gp和
403 BCRP也在肝脏和肾脏中表达, 如果胆汁排泄或肾脏主动分泌可能
404 是药物的主要消除途径, 则应考虑对药物进行体外评价。此外, 如
405 果药物的药理学靶点在大脑内, 则评价药物是否为P-gp和BCRP的
406 底物有助于确定药物是否进入脑内 (21)。

407 有机阴离子转运多肽 (OATP) 1B1和OATP1B3是重要的肝脏
408 摄取转运体, 通常在体循环的生理pH下, 介导含阴离子基团的化合
409 物的转运。如果通过肝脏代谢或胆汁排泄药物清除率 $\geq$ 药物总清除
410 率的25%, 或者如果药物的药理学靶点在肝脏, 则应考虑检测在研
411 药物是否为OATP1B1和1B3的底物。

412 有机阴离子转运体 (OAT) 1、OAT3和有机阳离子转运体
413 (OCT) 2是肾脏摄取转运体。多药及毒素外排转运体 (MATE) 1
414 和MATE2-K是肾脏外排转运体。这些肾脏转运体通常参与药物的
415 肾脏主动分泌。如果药物具有肾脏毒性或药物的肾主动分泌清除率
416 $\geq$ 药物总清除率的25%, 则应考虑进行体外研究, 以评价该药物是
417 否为这些转运体的底物。假设无重吸收 (例如, 被动重吸收等于被
418 动分泌, 且无主动重吸收), 可通过下式计算主动分泌 ($CL_r -$
419 ($f_{u,p} \times GFR$)), 其中GFR为肾小球滤过率, CL_r 为肾脏清除率。如
420 果无法获得静脉给药后的药代动力学数据, 则可通过将表观总清除
421 率乘以估计的生物利用度来推导总清除率。

422 除上述转运体之外, 体外评价一种药物作为其他转运体底物的

423 重要性可根据具体情况决定。例如，多药耐药相关蛋白（MRP）2
424 也是与P-gp和BCRP表达在类似组织的外排转运体；OATP2B1是存
425 在于肠道中的摄取转运体，负责特定药物的吸收；OCT1是肝脏转
426 运体，介导一些药物摄取进入肝脏。是否需要评价其他转运体时，
427 可从药物作用部位、被动渗透性、有关吸收和消除途径等方面的信
428 息加以考虑。

429 **2.2.1.1 数据分析和解释**

430 当考察在研药物是否为转运体的底物时，所用的体外研究试验
431 系统，应使用探针底物和抑制剂确证转运体的活性（一些示例参见
432 第7.4.3节的表10和11）。有关进行体外研究的详细事项，参见第
433 7.2.1节和第7.2.2节。

434 对于摄取研究，如果与载体对照转染细胞相比，转运体表达细
435 胞对受试药物有明显的摄取（例如， ≥ 2 倍的对照组），且转运体的
436 已知抑制剂可抑制转运体表达细胞摄取50%以上，则可以认为受试
437 药物是所检测转运体的底物。

438 对于双向外排研究，如果与未转染或亲代细胞（例如，净外排
439 率 ≥ 2 ）或Caco-2细胞（例如，外排率 ≥ 2 ）相比，转运体表达细胞对
440 受试药物存在明显的定向转运，且转运体的已知抑制剂可以限制外
441 排率超过50%，则可以认为受试药物是所检测转运体的底物。

442 如果之前使用细胞系统的经验证明了替代判定方法的合理性，
443 则可以使用并非2的判定临界值或与阳性对照的特定相对比值。申
444 办方还可根据既往经验和内部数据提出囊泡测定法的标准。

445 如果体外研究表明药物是转运体的底物，则应考虑进行临床研
446 究。详细信息参见第3.2.5.1节。

447 2.2.2 在研药物作为转运体抑制剂

448 应进行研究以评价在研药物是否为P-gp、BCRP、OATP1B1、
449 OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1和MATE2-K的抑制
450 剂。申办方可根据具体情况考虑评价药物对其他转运体如BSEP
451 （胆盐输出泵，一种负责胆汁酸排泄并参与胆汁酸稳态的肝脏外排
452 转运体）、MRP2、OCT1和OATP2B1的潜在抑制作用。所用的体
453 外研究试验系统应使用探针底物和抑制剂确证转运体的活性（更多
454 细节请参见第7.4.3节）。关于应如何进行体外研究参见第7.2.1和
455 7.2.3节。

456 根据使用以下基本方法获得的体外数据，可以排除在研药物在
457 人体中抑制转运体的风险（22-24）。药物代谢产物对转运体抑制
458 的贡献也应考虑（见第2.3.2节）。

459 表1: 作为转运体抑制剂的药物的推荐比例和临界值

P-gp或BCRP	口服给药的 K_i 或 $IC_{50} > 0.1 \times (\text{剂量}/250 \text{ mL})$ （即 $(\text{剂量}/250 \text{ mL}) / K_i$ 或 $IC_{50} < 10$ ）
OATP1B1或 OATP1B3	K_i 或 $IC_{50} > 10 \times C_{\text{max,inlet,u}}$ （即 $C_{\text{max,inlet,u}} / K_i$ 或 $IC_{50} < 0.1$ ）
OAT1或OAT3	K_i 或 $IC_{50} > 10 \times C_{\text{max,u}}$ （即 $C_{\text{max,u}} / K_i$ 或 $IC_{50} < 0.1$ ）
OCT2	K_i 或 $IC_{50} > 10 \times C_{\text{max,u}}$ （即 $C_{\text{max,u}} / K_i$ 或 $IC_{50} < 0.1$ ）
MATE1/MATE2-K	K_i 或 $IC_{50} > 50 \times C_{\text{max,u}}$ （即 $C_{\text{max,u}} / K_i$ 或 $IC_{50} < 0.02$ ）

460 $C_{\max,u}$ 是治疗剂量给药后稳态时抑制剂的最大游离血浆浓度。
461 $C_{\max,inlet,u}$ 是肝入口处抑制剂的最大游离血浆浓度估计值。
462 如果试验测定结果 $<1\%$ ，则应将 $f_{u,p}$ 设定为 1% （同样参见第2.1.2.1
463 节）。

464 对于P-gp或BCRP抑制剂判定的推荐比值和临界值适用于口服
465 药物。如果在研药物为胃肠外给药，或如果是吸收后形成的代谢产
466 物，可抑制P-gp或BCRP，则可以使用 K_i 或 $IC_{50}>50\times C_{\max,u}$ （即
467 $C_{\max,u}/K_i$ 或 $IC_{50}<0.02$ ）作为判定依据。

468 表1所示的判定临界值是根据体外-体内的外推分析确定的。由
469 于这些分析中的大多数体外抑制效力数据为 IC_{50} ，因此当应用上述
470 基本方法时， IC_{50} 和 K_i 值均可使用。然而，如果用建模方法进一步
471 研究相互作用的可能性，则应测定并使用 K_i 。推荐使用低于 K_m 的底
472 物浓度进行体外转运体抑制试验。假设存在竞争性抑制，则当底物
473 浓度远低于 K_m 时，抑制剂的 K_i 接近 IC_{50} 。

474 上述判定临界值基于有限的发表数据获得的。如果根据体外至
475 体内的推断和使用这些转运体的已知抑制剂和非抑制剂对特定体外
476 系统进行校准，证明实验结果是合理，则可提出其他判定临界值。

477 如果上述分析表明药物抑制转运体，则应根据在指定患者人群
478 中可能使用的合并用药是否是抑制转运体的已知底物以及这些底物
479 的安全性特征考虑进行临床研究。或者，可以使用静态机制模型、
480 PBPK模型或内源性生物标志物评价药物的抑制可能性。这些方法
481 应提交支持其有效性的证据。

482 2.2.3 在研药物作为转运体诱导剂

483 目前，评价转运体诱导的体外方法尚不完善。如果已观察到在
484 研药物通过激活核受体（如PXR或CAR）而成为CYP酶的诱导剂，
485 则很可能会诱导通过这些受体调节的转运体，如P-gp。更多考虑事
486 项参见第3.2.5节，其中描述了进行转运体介导的临床DDI研究。

487 **2.3 代谢产物的DDI可能性**

488 在研药物代谢产物的DDI可能性评估通常从体外试验开始，且
489 策略通常与原形药物相同。如下所述，应考虑对血浆暴露量高或药
490 理活性显著的代谢产物的DDI可能性进行评价。

491 **2.3.1 作为底物的代谢产物**

492 如果现有数据表明代谢产物暴露量的变化可导致药物疗效或安
493 全性发生有临床意义的变化（“靶向”和“脱靶”效应），则应研
494 究通过改变代谢产物的形成或消除而产生DDI的风险。如果代谢产
495 物对体内靶效应的贡献程度与原形药相似或高于原形药，则应在体
496 外确定导致代谢产物形成和消除的酶。应考虑人体中的游离代
497 谢产物和原形药暴露量（例如，以摩尔单位表示的AUC）、药理学
498 效力（例如，受体结合亲和力、酶抑制效力）以及与靶组织分布相
499 关的数据（如有），评估代谢产物对疗效的贡献。如果原形药和代
500 谢产物的血浆蛋白结合率高，则最好在同一研究中测定其蛋白结合
501 率，以减少研究间的变异性。此外，如果根据现有非临床或临床信
502 息怀疑代谢产物引起明显的不良反应，应尽可能确定参与该代谢产
503 物形成和消除的主要酶。与原形药的代谢表型相似，参与代谢产物

504 形成和代谢的酶的特征也应从主要的CYP酶开始，并在适当时考察
505 其他酶。

506 考虑到转运体介导的分布或消除与代谢产物处置的相关性，上
507 述一般原则也可用于表征作为主要转运体底物的代谢产物。

508 申办方是否应使用酶或转运体的抑制剂或诱导剂进行临床DDI
509 研究，取决于酶或转运体介导的代谢产物形成或消除的比例分数、
510 代谢产物对临床效应的贡献程度、代谢产物的暴露-效应关系（如
511 已知）、以及可能影响酶或转运体的合并用药。

512 **2.3.2 作为抑制剂的代谢产物**

513 如果体外评估表明原形药抑制主要的CYP酶和转运体，则计划
514 进行临床DDI研究，可能不需要对作为酶或转运体抑制剂的代谢产
515 物进行体外评估，因为代谢产物的抑制可能性将与原形药一起隐含
516 地反映在临床DDI研究中，除非临床DDI研究中不能充分体现代谢
517 产物的临床相关暴露量（即，研究持续时间不够代谢产物蓄积）。
518 值得注意的是，代谢产物的体外评估可有助于解释DDI研究的结
519 果。

520 如果体外评估表明原形药单独给药不会抑制主要的CYP酶/转运
521 体，或预计在临床上不会抑制酶/转运体，则代谢产物（作为抑制
522 剂）仍可导致DDI可能性。作为一条实用规则，建议研究 $AUC_{\text{代谢产物}} \geq AUC_{\text{原形药}}$ 的25%且在循环中至少占药物相关物质的10%（即通常根
523 据放射性数据确定的主要代谢产物）的代谢产物对CYP酶和转运体
524 的潜在抑制作用。
525

526 根据代谢产物的体外DDI评估结果，确定是否进行临床DDI研
527 究的方法与原形药相同，但某些代谢产物可能与肠道CYP或转运体
528 抑制评价不相关。如果基本方法表明代谢产物具有体内DDI可能
529 性，然后使用静态机制模型或PBPK模型评价药物的DDI风险，则
530 应将代谢产物纳入这些模型中。

531 2.3.3 作为诱导剂的代谢产物

532 虽然代谢产物可诱导CYP酶，但原形药作为潜在诱导剂的体外
533 评价也可以反映出代谢产物的诱导作用，因为原形药与肝细胞孵育
534 期间可以生成代谢产物。然而，当药物是前体药物或主要在肝外形
535 成代谢产物时，如果代谢产物是主要的代谢产物且 $AUC_{\text{代谢产物}}/AUC_{\text{原形药}} \geq 25\%$ ，
536 则建议在体外评价代谢产物对CYP酶的潜在诱导作用。
537 基于代谢产物的体外评估结果，确定是否进行临床DDI研究的方法
538 与原形药相同。

539

540 3. 临床评价

541 3.1 临床DDI研究的类型（术语）

542 可以进行不同类型的研究来确定是否存在临床DDI，以及DDI
543 的程度（如果存在）。本节中描述的研究类型并不相互排斥。在明
544 确要进行的研究类型时，应考虑研究的具体目的。

545 监管决策通常依赖于专门设计的用于评价DDI可能性的前瞻性
546 研究。在回顾性研究中的对药物浓度的评估很少有足够的准确度和

547 精密度来评价DDI, 因为这些研究并非设计用于评价DDI。使用回顾
548 性分析确定或排除的DDI可能性需要使用前瞻性评价进行确认。

549 在某些情况下, 可使用模型预测的方法(静态机制模型或
550 PBPK模型)将体外结果转化为临床场景, 而无需进行临床DDI研
551 究。应用情景和最佳实践注意事项见第7.3节。

552 3.1.1 独立和嵌套DDI研究

553 独立DDI研究是一项临床研究, 主要目的是确定是否存在临床
554 DDI以及DDI的程度。另外, 如果对于DDI的评价是前瞻性计划并
555 进行了适当的设计, 则DDI评价可作为患者大型研究(例如, II/III
556 期)的一部分进行, 此时DDI评价并不是此大型研究的主要目的。
557 在此类情况下, DDI评价嵌套在了大型研究中(更多详细信息请参
558 见第3.2.2节)。

559 3.1.2 指针促变药和指针底物的DDI研究

560 “指针药物”是指在其抑制、诱导或代谢途径水平方面已被充
561 分理解并可预测其药代动力学和DDI特性的促变药(抑制剂或诱导
562 剂)和受变药(底物)。使用这些药物进行研究最常见的目的是估
563 计所研究途径介导的最大相互作用程度。对于作为DDI受变药的药
564 物, 最大程度的相互作用通常是指与该药物代谢途径的强指针抑制
565 剂或诱导剂合并给药后所引起的相互作用。对于作为DDI促变药的
566 药物, 最大程度的相互作用通常是该药物与敏感指针底物合并给药
567 所致的相互作用。

568 指针研究的一个显著特征是，其结果通常可以外推至其他药物
569 联合给药。因此，在使用指针抑制剂进行研究后，可以假设对于该
570 代谢途径具有相同强度的其他抑制剂通常具有相似的DDI效应。此
571 外，如果合并使用强指针抑制剂后的药物暴露量变化不具有临床相
572 关性，则对于该特定代谢途径的所有其他抑制剂也可得出相同的结
573 论，而无需进行额外的研究。用指针促变药或底物进行的DDI研究
574 的结果也可用于帮助设计在研药物在目标人群中与常用合并用药的
575 DDI研究。

576 指针药物（底物、抑制剂或诱导剂）列表见第7.5.1节。

577 转运体和一些代谢途径（例如，CYP2B6、UGT）的指针底物
578 或促变药仍有待确定。缺乏指针底物或促变药的主要原因是由于其
579 选择性问题。然而，一些相互作用的研究仍可提供与指针促变药或
580 底物研究提供的信息相似的信息（即，特定途径产生DDI的可能
581 性）并且很重要。尽管尚未确定指针底物或促变药，但第7.5.2和
582 7.5.3节列出了可用于DDI研究的药物，因为其可提供非常有用的信
583 息，并解释了药物的局限性。然而，这些研究结果的外推可能比指
584 针药物研究结果的外推更困难。

585 3.1.3 预期合并用药的DDI研究

586 对在研药物与可能给予目标人群的合并用药之间可能的相互作
587 用进行研究，可能会提供有用的信息。当药物用作其他治疗的辅助
588 治疗或作为固定剂量联合给药的一部分时，也可考虑进行这些研
589 究。在选择这些研究中评价的药物时，申办方应考虑对DDI可能性

590 的机制理解以及联合给药的相对频率。指针药物的研究结果有助于
591 确定应该进行哪些额外的研究。

592 由于转运体介导的途径和一些代谢途径（UGT；CYP2B6）通
593 常缺乏指针底物或促变药，因此在DDI评价中转运体底物或促变药
594 的选择通常基于联合给药的可能性。

595 尽管这些研究通常可为患者和医疗专业人员提供信息，但结果
596 可能难以外推至其他药物。

597 **3.1.4 鸡尾酒法**

598 鸡尾酒研究包括同时给予受试者多种酶和/或转运体的底物。
599 如果研究设计和实施得当，鸡尾酒法可同时评价药物对多种酶和转
600 运体的抑制或诱导的可能性（更多详细信息请参见第3.2.6节）。

601 **3.2 临床DDI研究的研究计划和注意事项**

602 大多数DDI研究的目的是确定存在和不存在促变药时作为底物
603 的药物的暴露量的比值（例如AUC比值）。在设计前瞻性临床DDI
604 研究以明确该比值时，以下注意事项很重要。

605 **3.2.1 研究设计**

606 **3.2.1.1 研究人群和受试者人数**

607 大多数临床DDI研究可以使用健康受试者进行，前提是健康受
608 试者的研究结果可以转化为预期患者人群的研究结果。然而，安全

609 性注意事项可能会使得对于某些药物的研究无法使用健康受试者。
610 对于某些药物，除PK终点外，在DDI研究中使用预期患者人群还可
611 评价无法在健康受试者中研究的药效动力学终点。

612 DDI研究中纳入的受试者人数应足以对相互作用的程度和变异
613 性进行可靠的评估。

614 3.2.1.2 剂量

615 对于旨在确定最大程度相互作用的研究，DDI研究中使用的促
616 变药剂量应最大限度地保证发现DDI的可能性。因此，通常应使用
617 促变药在预期使用条件下的最大剂量和最短的给药间隔来评价相互
618 作用。

619 如果受变药具有与剂量成线性比例的药代动力学特征，则申办
620 方可在药物暴露量与剂量成比例增加的范围内的任何剂量进行研
621 究。如果受变药具有剂量依赖性药代动力学特征，则应使用最有可
622 能显示DDI的治疗剂量。当存在安全性担忧时，可以使用较低剂量
623 的受变药。

624 在与合并用药的DDI 研究中，如果预期发生具有临床意义的
625 相互作用，在研究中可对受变药进行剂量调整，以确定临床实践中
626 联合给药的剂量。在这种情况下，应使用促变药的临床相关剂量。

627 3.2.1.3 单次或多次给药

628 在DDI研究中，促变药通常以多次给药方案给药。但是，如果
629 相互作用的可能性仅与吸收部分相关（例如，抑制肠道P-gp或

630 BCRP)，则申办方可以使用促变药单次给药的方式进行评价。

631 此外，DDI研究可以评价促变药的单次给药，前提是单次给药
632 后促变药的暴露量可达到稳态暴露量，并且促变药不是潜在的诱导
633 剂或时间依赖性抑制剂。当使用半衰期较长的底物进行研究时，可
634 能需要多次给予促变药，以涵盖底物暴露的整个时程。促变药的治
635 疗持续时间应足以覆盖受变药90%的血浆浓度-时间曲线。但是，如
636 果受变药的终末半衰期十分长，使得促变药给药无法覆盖整个
637 AUC，则可使用群体PK分析或PBPK分析估计此相互作用对受变药
638 暴露量的完整影响。

639 如果促变药的代谢产物对DDI研究中评价的酶表现出时间依赖
640 性抑制作用，则原形药的治疗持续时间应足以使代谢产物达到稳
641 态。

642 应多次给予诱导剂，以确保对特定途径的最大诱导作用。在特
643 定途径中达到最大诱导水平，可能需要每日给药并持续2周。如果
644 有适当的理由，可以对促变药采用较短的给药持续时间。当特定促
645 变药存在多种相互作用机制时，在某些情况下适合单次给药（例
646 如，评价利福平作为OATP1B1抑制剂），而在其他情况下适合多
647 次给药（例如，评价利福平作为CYP3A诱导剂）。

648 如果底物不具有时间依赖性药代动力学特征，则底物可以单次
649 给药，且观察到的暴露量的增加幅度可以外推至稳态条件。如果底
650 物具有时间依赖性药代动力学特征，则应在底物和促变药多次给药
651 的情况下评价相互作用。

652 3.2.1.4 制剂和给药途径

653 DDI研究中评价的在研药物的给药途径通常应为临床常规使用
654 的给药途径。当开发多种给药途径用于临床时，应根据DDI的预期
655 机制以及不同给药途径后原形药和代谢产物的浓度-时间曲线的相
656 似性来选择DDI研究的给药途径。

657 制剂相关的药物相互作用的差异也可能发生。有几个辅料导致
658 DDI改变的示例（25，26）。当外推制剂之间的相互作用结果时，
659 应考虑潜在的相互作用在制剂之间存在差异的可能性（27，28）。
660 一般而言，通过比较制剂的吸收速率和程度，可以推断出存在制剂
661 相关的不同的DDI的可能性。

662 3.2.1.5 平行与交叉研究

663 为了减少变异性，交叉研究（单序列或随机）优于平行研究设
664 计。洗脱期的持续时间应基于底物和促变药的药代动力学特征、对
665 底物半衰期的预期影响、以及酶活性恢复至基线水平或潜在药效动
666 力学效应恢复至治疗前水平所需的时间（如果也评估了药效动力学
667 效应）。在一些情况下，额外的交叉期可提供有用的信息（例如，
668 评价去除诱导剂或时间依赖性抑制剂后酶活性恢复至正常所需的时
669 间、评价可能相互影响的两种药物（每种药物单独给药和联合给
670 药）、或评价某种药物急性治疗和慢性治疗后对DDI的影响）。

671 当交叉研究设计不可行时，例如其中一种药物的半衰期较长
672 时，可考虑使用平行、双臂研究设计。通常情况下，平行设计研究
673 需要比交叉研究更大的样本量，而且可能影响受试者药代动力学的
674 内在因素应当匹配。

675 3.2.1.6 给药时机

676 在大多数DDI研究中，可同时给予促变药和受变药。然而，如
677 果促变药既是抑制剂又是诱导剂，则给药时机至关重要。例如，利
678 福平是多种酶和转运体的诱导剂，也是转运体（例如OATP1B和P-
679 gp）的抑制剂。在利福平作为预治疗给药一段时间后，与一种既是
680 可以被诱导的酶的底物又是OATP1B1和/或P-gp底物的药物联合应
681 用，则观察到的此药物作为受变药暴露量的变化反映了两种相互作
682 用的净效应，因而低估了不抑制OATP1B1和/或P-gp的其他诱导剂
683 和此药物的相互作用的程度。为了更准确的确定诱导的影响，建议
684 利福平与受变药交错给药（例如，间隔24小时）。

685 如果大部分相互作用发生在吸收或首过阶段，则可以研究交错
686 给药方案（临床研究或PBPK），以了解这种方法是否是一种可行
687 的DDI缓解策略。

688 在评价需要不同进食条件才能达到最佳吸收效果的药物之间的
689 相互作用时，应调整给药时间，以最大限度地检测到相互作用的可
690 能性（即指针研究）和/或反映临床相关情况（即合并用药研
691 究）。

692 3.2.1.7 合并用药和其他影响DDI的外因

693 为了降低DDI程度的变异性，在DDI研究期间应尽可能避免使
694 用以下药物：可能会影响代谢酶和转运体表达或功能的其他药物、
695 膳食/营养补充剂、烟草、酒精、食物和果汁。禁用应在受试者进
696 入研究之前足够长的时间前开始，并持续到整个研究期间。

697 3.2.1.8 样本与数据收集

698 底物药物PK采样时长应当足以在单独用药以及研究预期相互
699 作用给药时表征AUC_{0-inf}（适用于单剂量研究）或AUC_{0-tau}（适用于
700 多剂量研究）和C_{max}。应根据拟定适应症的药代动力学或药理学相
701 关性（例如，最低浓度（C_{min}）、部分AUC）收集其他药代动力学
702 参数数据。应计划单剂量研究的采样时间，使AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}之间
703 的平均差异小于20%。采集的样本应包含可以解释研究结果所需的
704 部分；在大多数情况下，解释结果所需的部分为原形药。如果代谢
705 产物浓度提供了DDI对安全性或疗效影响的相关信息，或者数据提
706 示了药物相互作用的机制，则应确定代谢产物的浓度。

707 3.2.1.9 药效动力学终点

708 当体外数据提供了合理的DDI机制而无法通过全身药物暴露量
709 进行评价时，收集和分析药效动力学数据可提供信息。发生这种情
710 况的一种可能是转运体被抑制改变了药物进入特定器官或组织的途
711 径。在这种情况下，临床结果（如疗效改变或底物药物组织分布改
712 变导致的毒性的增加）可作为药效动力学终点进行测量，药物相互
713 作用可能性的体外证据可支持数据解释。

714 3.2.2 嵌套DDI研究的特别注意事项

715 嵌套DDI研究是将对于临床DDI的评价作为其他研究（例如，
716 II/III期）的一部分的一种研究方式，此时DDI评估不是整个临床研

717 究的主要目的。此时，作为探索性或次要研究目的，这些试验旨在
718 前瞻性的评价DDI。嵌套DDI研究通常用于评价药物是否为合并用
719 药的受变药，有时也可用于评估药物是否为促变药。当临床研究被
720 充分设计用于检测DDI引起的药物暴露量的变化时，此类分析的结
721 果可以提供有用的信息，有时甚至是结论性的信息。嵌套DDI研究
722 的一个优点是其在患者人群中进行，更能代表预期的临床环境。然
723 而，嵌套DDI研究也可能面临一定的挑战，因为这些研究往往需要
724 仔细关注研究设计和数据的收集。在一些情况下，PBPK模型可帮
725 助设计嵌套DDI研究（请参见第7.3.2节）。如果预计大的相互作用
726 会导致受试者临床上不可接受的风险，包括毒性增加或疗效降低，
727 则申办方应考虑其他更合适的DDI评价方法（29）。

728 嵌套DDI研究可以评价在整个临床试验期间使用的合并用药或
729 在试验期间针对患者状况添加的合并用药的影响。应预先规定待评
730 价的合并用药有哪些。选择这些药物通常是因为存在预期相互作用
731 的机制。患者人群中的相关性也是一个考虑因素。研究设计可以根
732 据机制指定单个药物或一组药物（例如，强CYP3A抑制剂）
733 （30）。但是，如果对一组药物进行评价，重要的是要考虑组中不
734 同药物作用存在差异的可能性以及潜在变异性对数据分析和结果转
735 化的影响。

736 模拟可用于确定适当数量的PK样本，并帮助选择采样时间。
737 还可以进行把握度分析，以估计在使用给定数量的患者接受合并用
738 药的研究中可能可以检测到的具有可接受的精密度的最小效应量。

739 收集以下数据对于确保得到可解释的结果至关重要：给药时间

740 （在研药物和合并用药）、药物剂量、相对于进食的时间（相关
741 时）、其他合并用药以及PK采样日期和时间（实际，非计划）。
742 记录合并用药的开始日期相对于何时观察到相互作用也很重要，尤
743 其是当合并用药是诱导剂或时间依赖性抑制剂时。

744 嵌套DDI研究通常使用群体PK的分析方法进行评价，该评价应
745 根据完善的科学实践，使用与其目的相关的经验证的模型进行。应
746 在研究实施前制定用于DDI评估的群体PK分析计划。一般而言，标
747 准分析方法为二元评价，包括将合并用药作为静态分类协变量。申
748 办方应考虑其选择的分析方法是否能提供DDI评价中所需的精密度
749 水平。无论分析方法如何，均应说明所有的假设。

750 在某些情况下，也会对II/III期试验中的潜在DDI进行非计划内
751 的分析，以解释临床研究结果，如一组患者中的安全性或疗效问
752 题，或筛选出在试验设计时未预期的潜在DDI。如果收集的数据符
753 合上述标准，则可以得出是否存在相互作用的结论。在数据无法准
754 确评估DDI的情况下，应对DDI进行确证性评价。

755 **3.2.3 CYP介导的相互作用的注意事项**

756 **3.2.3.1 作为CYP酶底物的在研药物**

757 在评价作为底物的在研药物时，首次临床DDI研究通常应确定
758 强指针抑制剂和强指针诱导剂对在研药物的影响。如果特定酶无强
759 指针抑制剂或诱导剂，则可以使用中等强度指针抑制剂或诱导剂。
760 其中一些抑制剂和诱导剂还可影响其他代谢和/或转运体途径；因
761 此，在选择用于前瞻性DDI研究的指针抑制剂和诱导剂时，应考虑

762 在研药物的所有代谢和转运途径。考虑到第7.5.1节中列出的标准，
763 使用CYP酶的其他强抑制剂和诱导剂进行研究也是适当的。如果在
764 研药物是多种酶和/或转运体的底物，在某些情况下，测量代谢产
765 物有助于解释研究结果和相互作用的机制。

766 如果用强抑制剂或诱导剂进行的DDI研究表明不存在
767 DDI，则无需用相同酶的其他抑制剂或诱导剂进行额外的临床研
768 究。然而，阴性DDI研究结果可能显示，根据体外数据拟定的主要
769 代谢酶对药物消除可能并无贡献，这可能表明应使用替代候选酶的
770 强抑制剂进行进一步的临床研究。

771 如果用强抑制剂或诱导剂进行的DDI研究表明存在临床相
772 关的相互作用，则评价中等强度抑制剂或诱导剂的作用可能有助于
773 充分了解在研药物的DDI可能性。所评价的中等强度抑制剂和诱导
774 剂可能是预期患者人群的预期合并用药。可以在临床相互作用研究
775 中评价其他抑制剂和诱导剂的作用，或者在某些情况下，模型方法
776 可以提供额外的信息（请参见第7.3节）。如果预计应避免与强诱
777 导剂或抑制剂联合给药，那么在初始研究中使用中等强度诱导剂或
778 抑制剂进行DDI研究可能更为适合。

779 如果在研药物通过具有遗传多态性酶发生显著代谢，而此代谢
780 酶具有明确定义的慢代谢表型而导致酶活性的丧失，那么将药物的
781 药代动力学参数在慢代谢表型个体与正常代谢表型个体中进行比
782 较，可以替代该特定途径的相互作用研究（请参见第4.1节）。

783 3.2.3.2 作为CYP酶抑制剂或诱导剂的在研药物

784 当研究在研药物作为CYP酶的潜在抑制剂或诱导剂时，选择用
785 于初始临床研究的指针底物应该对评价的CYP酶的活性或数量的变
786 化敏感（请参见第7.5.1节）。由于有些底物对一种CYP酶无特异
787 性，有时也是转运体的底物，因此应根据现有的体外和临床数据，
788 考虑在研药物的抑制剂/诱导剂特征，选择最合适的底物。其他CYP
789 酶底物也可能适用。如果底物药物由一种以上的酶代谢，测量代谢
790 产物有时可以帮助解释研究结果。

791 如果使用最敏感的指针底物进行的初始研究结果为阴性，则无
792 需使用敏感性更差的酶底物进行研究。如果初始研究确定在研药物
793 抑制或诱导敏感指针底物的代谢，则使用其他底物（例如相关的合
794 并用药）进行进一步研究可能可以提供进一步的信息。应考虑在研
795 药物对敏感指针底物的影响程度，以及与作为相同酶底物的其他药
796 物联合使用的可能性。

797 如果在研药物既是酶的诱导剂，又是酶的抑制剂，则药物对酶
798 功能的净效应可能具有时间依赖性。如果相关，药代动力学终点的
799 时间应允许了解效应随时间的变化（31）。为了解这一点，应在试
800 验期间研究在研药物给药的早期和晚期时间点并对受变药的药代动
801 力学进行评价。可逆性抑制作用在治疗开始时可能更明显，而诱导
802 作用在治疗结束时可能最明显。

803 **3.2.4 评价的UGT介导的相互作用的注意事项**

804 **3.2.4.1 作为UGT底物的在研药物**

805 根据有限的文献证据，通过抑制UGT介导的DDI程度（通过存

806 在与不存在抑制剂时底物的AUC的比值反映而得出)很少超过3
807 倍,通常约为2倍或不到2倍(32)。对于主要通过直接葡萄糖苷酸
808 化消除的在研药物,应考虑药物的安全性特征及其与该UGT同工酶
809 抑制剂联合使用的可能性,根据具体情况开展UGT抑制剂的临床
810 DDI研究(UGT抑制剂的部分示例请参见第7.5.2节的表16)。一些
811 UGT底物也是其他酶或转运体的底物,当UGT抑制剂也影响这些酶
812 或转运体时,与UGT抑制剂的相互作用可能涉及其他机制。因此,
813 除了测量UGT底物本身之外,还测量葡萄糖苷酸结合物浓度可能是
814 有价值的。葡萄糖苷酸代谢产物相对于原形药的变化可能有助于深
815 入了解相互作用的潜在机制。此外,一些葡萄糖苷酸代谢产物具有
816 活性或反应性,可能对药物的疗效或安全性产生影响。在这种情况
817 下,除原形药的浓度外,还应测量葡萄糖苷酸结合物的浓度。

818 据报告,某些UGT酶(例如,UGT1A1、UGT2B7和
819 UGT2B15)的遗传变异导致了由UGT代谢的药物的药代动力学变
820 异。在某些情况下,可比较不同UGT基因型受试者的PK数据来确
821 定UGT途径在体内对于药物消除的重要性,并估计与UGT抑制剂的
822 DDI程度。

823 此外,某些PXR激动剂(例如中等强度CYP3A诱导剂或强
824 CYP3A诱导剂)也可诱导UGT。还应考虑和评价诱导剂对主要由
825 UGT代谢的在研药物的影响,具体取决于其与UGT诱导剂联合使用
826 的可能性以及在研药物的剂量/暴露量-疗效关系。

827 **3.2.4.2 作为UGT抑制剂的在研药物**

828 由于评价UGT同工酶抑制作用的临床DDI研究数据有限，因此
829 尚未确定使用基础模型（如CYP酶模型）来确定DDI风险的临界
830 值。这是一个正在研究的领域，研究期间，申办方可考虑采用与
831 CYP相同的标准（即，比较 $C_{\max,u}/K_{i,u} < 0.02$ ），或提出替代标准并说
832 明理由。决定是否进行临床DDI研究以评价药物作为UGT抑制剂的
833 作用时，还应考虑药物与UGT同工酶（示例请参见第7.5.2节的表
834 15）已知底物联合使用的可能性以及这些底物的安全性特征。

835 3.2.4.3 作为UGT诱导剂的在研药物

836 对UGT的基因表达了解有限。然而，有限的临床DDI研究表
837 明，某些UGT可能由PXR和/或CAR激动剂诱导，这些激动剂也调
838 节CYP3A4的表达。UGT的可诱导性低于CYP3A4。因此，对于体
839 外发现可诱导CYP3A4并在临床DDI研究中进一步评价的药物，该
840 药物对CYP3A4底物的影响可能提示其对UGT的潜在诱导作用。如
841 果一种药物可使CYP3A敏感底物的AUC降低 $\geq 50\%$ ，则可使用该药
842 物和UGT底物进行进一步的临床DDI研究，具体取决于CYP3A底物
843 的暴露量变化幅度、在研药物与UGT底物联合使用的可能性、是否
844 有其他酶/转运体参与UGT底物的药代动力学且也可通过PXR/CAR
845 激动剂进行调节、以及这些UGT底物的剂量或暴露量-疗效关系。
846 值得注意的是，一些CYP3A4诱导剂的诱导作用被其对CYP3A的抑
847 制作用所覆盖。因此，虽然这些药物在临床研究中抑制CYP3A4，
848 但可能对UGT表现出诱导作用。

849 3.2.5 评价转运体介导的相互作用的注意事项

850 3.2.5.1 作为转运体底物的在研药物

851 如果体外研究表明在研药物是转运体底物，则申办方应根据药
852 物的被动渗透性、给药途径、体内吸收和消除、假定作用部位、安
853 全性特征、剂量或暴露-效应（疗效和安全性）关系、以及可能和
854 已知转运体抑制剂或诱导剂的合并用药的可能性来确定是否进行临
855 床DDI研究。对于是体外转运体底物的在研药物，表2中的一般指
856 导原则有助于确定在何时进行临床DDI研究：

857 表2：药物作为转运体底物的临床评价考虑

转运体	通常建议进行临床DDI研究的情况
P-gp和BCRP	当肠道吸收受到限制，或胆汁分泌/肾脏主动分泌是主要消除途径时。
OATP1B1 和 OATP1B3	当肝脏/胆汁消除是在研药物的重要清除途径（ $\geq 25\%$ ）或药物的作用部位在肝脏、且药物的性质支持药物主动摄取进入肝脏的重要性时。
OAT1和OAT3、OCT2、MATE1和MATE2-K	当在研药物发生明显的肾脏主动分泌（即，占全身清除率的 $\geq 25\%$ ）或存在肾脏毒性问题时

858
859 当在转运体介导的DDI中评价在研药物作为受变药时，选择的
860 促变药应为研究中转运体的已知抑制剂。由于转运体介导的途径通
861 常缺乏指针促变药，故通常根据联合用药的可能性来选择转运体促
862 变药（例如，获得可为说明书提供DDI管理信息的临床相关DDI信
863 息）。

864 转运体抑制剂可用于了解DDI的潜在机制或确定预期的最大
865 DDI程度。如果体外研究表明药物是多种转运体的底物，则可以使
866 用多种转运体的广泛抑制剂进行临床研究，以确定预期的最大DDI
867 程度。例如，抑制肠道P-gp和BCRP以及肝脏OATP的环孢素可用作
868 DDI研究中的抑制剂。此类研究的阴性结果可能排除了进一步评价
869 该药物作为任何单个转运体的底物的必要性。如果研究结果为阳
870 性，可使用特定转运体途径中选择性更强的抑制剂进行额外研究，
871 以确定每种转运体的抑制作用对底物药物处置的影响。同样的范例
872 也适用于作为转运体和代谢酶（例如，CYP3A和P-gp）底物的在研
873 药物。

874 如果本研究的目的是确定特定途径在底物药物药代动力学中的
875 作用，以及该途径导致的DDI，则应使用选择性更强的抑制剂。在
876 临床研究中使用这些抑制剂可以提供对转运体介导的DDI的机制理
877 解。一些转运体（包括OATP1B1和BCRP）由遗传多态性基因（分
878 别为SLCO1B1和ABCG2）编码，这些基因存在功能降低的表型。
879 与多态性基因编码的CYP的底物药物相似，可以在转运体基因型不
880 同的受试者中评价特定转运体对研究药物处置的相对作用（请参见
881 第4.1节）。

882 转运体抑制剂的示例见第7.5.3.2节。它们中的许多不仅抑制特
883 定的转运体，而且能够抑制其他的转运体和/或CYP酶。因此，将转
884 运体抑制研究的结果外推至其他药物可能具有挑战性。解释研究结
885 果应考虑对在研药物转运和代谢途径的了解。

886 3.2.5.2 作为转运体抑制剂的在研药物

887 如果体外研究表明在研药物是转运体抑制剂，则确定是否进行
888 临床DDI研究应基于可能的合并用药和安全性考虑。当研究在研药
889 物作为转运体抑制剂的可能性时，首选一种底物药物，其药代动力
890 学特征因与该转运体的已知抑制剂联合给药而发生显著改变，同时
891 也是可能的合并用药。DDI研究中可使用的转运体底物示例见第
892 7.5.3.1节。由于许多药物是多种转运体和/或酶的底物，如果在研药
893 物也是这些途径的抑制剂或诱导剂，则观察到的临床相互作用可能
894 是多种途径调节的结果。因此，将这些研究的结果外推至其他药物
895 可能具有挑战性。底物的选择可根据在研药物的治疗领域和可能作
896 为转运体已知底物的合并用药来确定。

897 在某些情况下，药物转运的改变可能不能仅仅通过血浆浓度的
898 变化来完全反映。因此，应测量代谢产物或药效动力学标志物来反
899 映在转运体表达器官的分布变化的，以解释相互作用的可能性。

900 最近的文献报告表明内源性底物在研究一些药物转运体中的潜
901 在作用（33-37）。在给予在研药物时，评价内源性底物暴露量的
902 变化可提供有关该药物作为转运体抑制剂可能性的信息。

903 **3.2.5.3 作为转运体诱导剂的在研药物**

904 P-gp与CYP3A在调节通路上有重合性，例如通过PXR和/或
905 CAR的激动剂，但P-gp的可诱导性上低于CYP3A（38，39），如果
906 在研药物使CYP3A敏感底物的AUC降低 $\geq 50\%$ （即，作为中等强度
907 诱导剂或强诱导剂），则应考虑以下因素进行进一步的临床研究，
908 以评价药物对P-gp底物的潜在诱导作用：在研药物导致的CYP3A底

909 物AUC的变化幅度、药物与P-gp底物联合使用的可能性、是否有其
910 他酶/转运体参与P-gp底物的药代动力学且也可通过PXR和/或CAR
911 激动剂进行调节、以及P-gp底物的剂量或暴露量-疗效关系。值得注
912 意的是，一些CYP3A4诱导剂的诱导作用被其对CYP3A的抑制作用
913 所覆盖。因此，虽然这些药物在临床研究中抑制CYP3A4，但可能
914 对P-gp表现出诱导作用。申办方还应考虑是否进行临床DDI研究，
915 以评价药物对通过与CYP3A相同的途径调节其他转运体的潜在影
916 响。

917 **3.2.6 鸡尾酒研究-CYP或转运体鸡尾酒研究的注意事项**

918 如果研究设计正确，鸡尾酒方法则可同时评价药物对多种CYP
919 和转运体的抑制或诱导的可能性。鸡尾酒研究的理想条件是：
920 （1）底物对单个CYP酶或转运体具有特异性；（2）底物之间无相
921 互作用；（3）研究在足够数量的受试者中进行。如果不符合前两
922 个条件，则应了解缺乏特异性或底物之间的相互作用，并将其纳入
923 研究结果的解释中。良好开展的鸡尾酒研究的阴性结果可消除对特
924 定CYP酶或转运体进行进一步评价的必要性。包括前瞻性DDI研究
925 的所有要素在内的良好开展的鸡尾酒研究的阳性结果，可以与任何
926 其他良好开展的DDI研究的阳性结果以相同的方式进行解释。应该
927 注意的是，使用微量底物获得的结果不能总是外推至该底物的治疗
928 剂量。

929 **4. 其他专题**

930 4.1 药物遗传学

931 编码药物代谢酶或药物转运体的基因的药物遗传学变异可影响
932 药物的药代动力学，增加药物暴露的个体间变异性，影响安全性或
933 疗效，并改变DDI的程度。重要的药物基因包括编码I相（如
934 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6）和II相（如NAT2、UGT1A1）药
935 物代谢酶的基因以及编码药物转运体的基因（如BCRP、
936 OATP1B1）。代谢酶的多态性可导致酶活性升高、正常、降低或
937 缺失，分别导致超快代谢者（UM）、正常代谢者或快代谢者（NM
938 或EM，以下简称NM）、中间代谢者（IM）和慢代谢者（PM）。
939 药物转运体的多态性可增加或减少药物的跨膜转运。这些药物代谢
940 酶和转运体多态性可影响药物和/或其代谢产物的全身或组织浓
941 度。

942 本节的范围仅限于评价药物遗传学对DDI和DDI评价的影响。
943 虽然下文描述的注意事项以代谢酶为例，但此概念也适用于具有基
944 因多态性的转运体。

945 如果在研药物是一种具有基因多态性的酶的底物/抑制剂，并
946 且为了评价药代动力学变化而使用抑制剂/底物进行了DDI研
947 究，建议描述受试者的潜在的基因型。建议排除PM，以对最大程
948 度的相互作用进行表征。如果未排除PM，则应根据相关情况在不
949 同表型（例如PM、IM和NM）的受试者中分别评价DDI效应。

950 如果在研药物通过具有明确定义的PM表型的酶（例如，
951 CYP2D6、CYP2C19）发生显著代谢，则预计在PM中的暴露量与联
952 合使用该途径强抑制剂的作用相似。比较药物在PM表型个体中的

953 药代动力学参数与NM表型个体中的药代动力学参数，可以替代用
954 强抑制剂对该途径进行DDI研究。同样，可以使用强抑制剂的体内
955 DDI研究结果估计具有PM表型的受试者的暴露量。如果PM和NM
956 表型个体之间的暴露量存在显著差异，则应考虑进行进一步研究，
957 以用特定酶的中等强度抑制剂或诱导剂评价DDI可能性。

958 当多态性基因编码的酶是在研药物的两种主要消除途径之一
959 时，预计抑制其他酶的相互作用效应在多态性酶的不同表型中有所
960 不同。在一项评价其他酶抑制剂影响的DDI研究中，除NM受试者
961 外，对多态性基因功能缺失或降低的受试者进行前瞻性基因分型和
962 富集，有助于评估在各种表型中的相互作用的程度。由于在与其平
963 行途径的抑制剂联合使用时，在多态酶的PM或IM中产生的DDI程
964 度可能会变大，综合考虑在研药物的安全性特征后，可考虑在这些
965 受试者中使用不同的剂量。PBPK模型可用于补充此类研究或外推
966 不同基因型中的相互作用的程度（请参见第7.3.2节）。

967 回顾性药物遗传学分析有助于阐明DDI研究中出现高变异性的
968 原因。当研究入组不是基于多态性代谢酶或转运体的基因型时，对
969 关注的代谢酶或转运体进行回顾性分析有助于表征不同基因型组中
970 DDI程度的差异，并解释为什么一些受试者的药物浓度出现非预期
971 增加或减少。

972 关于前瞻性和回顾性药物遗传学分析的DNA样本采集指南见其
973 他文件（40，41）。由于某些药物遗传学变异的频率可能因人群而
974 异，因此在进行药物遗传学分析时，应考虑个体的人种/种族。此
975 外，需要遵循关于人源性材料取样和分析的地区法规。

976 4.2 治疗用蛋白药物的DDI

977 一般而言，蛋白质的药代动力学DDI风险较低。适用于小分子
978 的体外试验通常不适用于蛋白质。

979 在评价单克隆抗体与小分子之间或单克隆抗体之间发生DDI的
980 可能性时，应考虑潜在DDI的机制，同时考虑单克隆抗体的药理学
981 和清除途径、以及在患者人群中的可能使用的合并用药。

982 4.2.1 促炎细胞因子相关机制

983 某些治疗用蛋白药物可能对CYP酶的表达产生间接影响，从而
984 影响小分子的药代动力学。治疗用蛋白药物是促炎细胞因子（例
985 如，聚乙二醇干扰素）或可增加细胞因子水平时，可下调CYP酶的
986 表达，从而减少作为CYP底物的药物的代谢，增加其暴露水平。药
987 物治疗导致的细胞因子水平升高可能是短暂的，也可能是持续的；
988 申办方在确定是否进行DDI研究以及该研究的设计时应考虑这种暴
989 露水平增加的可能性。

990 相反，治疗用蛋白药物降低升高的细胞因子水平时（例如，肿
991 瘤坏死因子抑制剂），可缓解炎症环境（例如，类风湿性关节炎）
992 对CYP的下调作用，从而增加CYP的表达和活性，并减少CYP底物
993 的暴露水平。

994 如果在研药物是细胞因子或细胞因子调节剂，则申办方应考虑
995 是否进行临床DDI研究，以评价研究性治疗用蛋白药物对CYP酶敏
996 感底物的影响。在确定是否进行临床研究时，应考虑已知在炎症负
997 荷相似或更高的疾病状态下药物对代谢的影响、健康受试者与适应

998 症人群患者中敏感CYP底物暴露水平的差异、以及药物对细胞因子
999 水平的影响程度。在某些情况下，应在相关适应症人群中进行DDI
1000 研究，以进一步指导药物的使用说明。重要的设计方面的考虑包括
1001 纳入患者的疾病类型和严重程度，以及促变药的剂量和治疗时间。

1002 **4.2.2 抗体药物偶联物**

1003 对于抗体-药物偶联物（ADC），与抗体成分结合的小分子药
1004 物成分能够以非结合形式释放。因此，应考虑抗体和小分子药物成
1005 分的DDI的可能性。一般而言，对于小分子成分，抑制或诱导酶和
1006 转运体的可能性应根据本指导原则其他部分的描述进行讨论。然
1007 而，在许多情况下，游离药物的全身浓度可能太低，无法在体内作
1008 为促变药。

1009 了解小分子的形成、分布和消除动力学以及评估ADC小分子药
1010 物成分的全身暴露量非常重要。可能有必要评价小分子成分（作为
1011 ADC给药）作为受变药时DDI，特别是当小分子游离药物水平升高
1012 可能带来安全性隐患时。了解各种分子形式的暴露-效应关系对于
1013 确定是否需要进行DDI研究及其意义非常重要。

1014 **5. 临床DDI研究结果的报告和解释**

1015 DDI研究报告应纳入研究设计和数据分析方法，并根据已知的
1016 DDI机制以及促变药和受变药的PK特性进行论证。药代动力学参数
1017 （以及药效动力学参数，如相关）的数据分析应包括具有可评价
1018 PK和/或药效动力学数据的所有入组研究的受试者。如果受试者在

1019 治疗期间退出研究或血浆浓度采样不完整，应考虑此结果是否由相
1020 互作用引起的可能性。如有说明，应列出在排除和不排除此受试者
1021 的情况下的相互作用效应。

1022 **5.1 药代动力学数据分析**

1023 **5.1.1 非房室分析（NCA）**

1024 应确定每例受试者的以下暴露指标： AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-t}
1025 至 AUC_{0-inf} 的外推百分数、 C_{max} 以及达到 C_{max} 的时间（ T_{max} ）。对于
1026 多剂量研究，还应当报告稳态时的 C_{max} 、 C_{min} 、 AUC_{TAU} 。清除率、
1027 半衰期和分布容积等其他参数有助于解释PK结果。如果测定了代
1028 谢产物，相应的参数也应提供。NCA可用于评价DDI研究中评价
1029 在研药物是否为受变药或促变药。

1030 **5.1.2 群体PK分析**

1031 通常应使用群体PK方法对嵌套DDI研究中收集的PK数据进行
1032 评价。应使用PK模型中所有合理的结构参数（例如，清除率（CL
1033 或CL/F）、相对生物利用度、吸收速率）对DDI进行评价。群体PK
1034 分析应得出适合于研究设计和药物PK特性的PK参数，例如AUC和
1035 C_{max} 。对于多剂量研究，还应当报告稳态时的 C_{max} 、 C_{min} 和 AUC_{0-}
1036 TAU。

1037 **5.2 DDI结果的报告**

1038 DDI研究的典型药代动力学终点应包括受变药的药物暴露参数
1039 变化，如AUC、 $C_{\max}$ 和某些情况下的 $C_{\min}$ 。DDI研究的药代动力学
1040 结果应报告为有和无促变药时观察到的药代动力学暴露指标的几何
1041 均值比和相应的90%置信区间。应报告观察到的相互作用变异性指
1042 标，例如交叉研究中个体间的AUC或 $C_{\max}$ 比值范围。还应以图形方
1043 式，例如意大利面条图，对有和无合并用药的个体药代动力学参数
1044 进行比较。

1045 如果在DDI研究中还评估了药效动力学终点，则应报告并总结
1046 结果。

1047 5.3 DDI研究结果的解释

1048 5.3.1 作为DDI受变药的在研药物：确定无效应边界

1049 应根据受变药的无效应边界解释DDI研究的结果。无效应边界
1050 表示全身暴露量指标改变的临床意义不足以采取临床措施（例如，
1051 禁止联合给药、用药剂量或方案调整或者其他治疗监测）的边界范
1052 围。

1053 根据临床试验得出的暴露-效应关系以及受变药的其他相关信
1054 息（例如，安全性数据和最大耐受剂量）是确定无效应边界的首选
1055 方法。充分理解预期及非预期药物效应的暴露-效应关系，以及了
1056 解适应症人群在暴露量方面的变异性可能有助于解释数据。

1057 一般而言，受变药在有和无促变药的情况下暴露量比值的点估
1058 计值可用于评价相互作用的程度，并确定是否应考虑干预措施（如
1059 剂量调整）。申办方还应考虑相互作用的变异性。如3.2.1.1所示，

1060 研究中纳入的受试者人数应足以对相互作用的程度和变异性进行可
1061 靠的评估。如果DDI研究中所测得全身暴露量变化的90%置信区间
1062 完全落在所选择的无效应边界范围之内，则可认为不会出现临床相
1063 关DDI。但是，由于DDI研究通常无法保证90%置信区间落在选择
1064 的无效应边界内，因此对DDI研究的结果进行严格的统计学解释可
1065 能并不适用。确定超出无效应边界的受试者比例的方法也可用于解
1066 释结果。

1067 如果DDI研究中所测得全身暴露量变化的90%置信区间落在80-
1068 125%的范围内，则可将研究解释为阴性，除非受变药的安全性或
1069 疗效受到暴露量微小变化的影响。由于该范围通常过于保守，因此
1070 在大多数情况下，其不是选定的无效应边界。在未明确暴露-效应
1071 关系的情况下，确定DDI的临床影响时应考虑全部已有的证据链。

1072 **5.3.2 作为DDI促变药的在研药物：分类系统**

1073 分类系统有助于将DDI研究结果外推至临床DDI研究中尚未评
1074 价的药物。

1075 如果在研药物为CYP抑制剂，则可根据其对指针CYP底物的效
1076 应将其分为强效、中效或者弱效抑制剂。按照以下方式对CYP抑制
1077 进行分类：

- 1078 • 强效抑制剂可使某一敏感性CYP指针底物的AUC升高 ≥ 5 倍。
- 1079 • 中效抑制剂可使某一敏感性CYP指针底物的AUC升高 ≥ 2 倍且
1080 < 5 倍。
- 1081 • 弱效抑制剂可使某一敏感性CYP指针底物的AUC升高 ≥ 1.25

1082 倍且 <2 倍。

1083 如果在研药物为CYP诱导剂，则可根据其对指针CYP底物的效
1084 应将其分为强效、中效或者弱效诱导剂。按照以下方式对CYP诱导
1085 进行分类：

1086 • 强效诱导剂可使某一敏感性CYP指针底物的AUC下降
1087 $\geq 80\%$ 。

1088 • 中效诱导剂可使某一敏感性CYP指针底物的AUC下降 $\geq 50\%$
1089 且 $< 80\%$ 。

1090 • 弱效诱导剂可使某一敏感性CYP指针底物的AUC下降 $\geq 20\%$
1091 且 $< 50\%$ 。

1092 上述分类信息通常描述了在研药物在治疗剂量范围/给药方案
1093 内以最高临床剂量和最短给药间隔给药时的效应。需要注意的是，
1094 一些抑制剂或诱导剂的效应具有剂量依赖性。

1095 尽管CYP抑制剂和诱导剂的分类通常基于使用指针底物进行的
1096 DDI研究，但如果充分了解敏感底物的代谢特性，则可以根据使用
1097 替代底物的研究对在研药物进行分类。

1098 目前，尚无转运体或非CYP酶的分类系统，因为转运体或非
1099 CYP酶（例如UGT）介导的DDI的程度范围更有限。这些途径的抑
1100 制通常导致AUC增加约3倍或更少，而且相互作用机制可能涉及其
1101 他转运体和/或酶，使得使用与CYP酶相同的标准对抑制剂进行分类
1102 具有挑战性。

1103 5.3.3 研究结果的外推

1104 对在研药物与所有可能的合用药物均进行临床DDI评价并不可
1105 行。在可能的情况下应当将DDI研究的结果外推至其他药物和临床
1106 情景中。指针药物DDI研究的结果通常代表特定机制的最大相互作
1107 用幅度，可用于预测相同机制的其他相互作用程度。CYP抑制剂和
1108 诱导剂的分类系统有助于研究结果的外推。例如，如果在与强效
1109 CYP3A指针抑制剂联合给药的情况下在研药物的暴露量无影响，则
1110 通常可以推断其他强效、中效或者弱效CYP3A4抑制剂与在研药物
1111 联合给药时对其暴露量无影响。如果强效CYP2D6指针抑制剂可显
1112 著性提高在研药物的暴露量，则可将此类结果直接外推到其他强效
1113 CYP2D6抑制剂。在某些情况下，可使用机制模型将阳性结果外推
1114 而得出其与中效和弱效抑制剂合用时可能的相互作用。

1115 由于缺乏特异性的转运体底物和抑制剂，并且可能影响代谢过
1116 程，因此将评价转运体介导的DDI或转运体-代谢相互作用的DDI研
1117 究结果从一种药物外推至其他药物通常具有挑战性。然而，如果对
1118 在研药物和潜在合并用药的ADME特性有充分的了解，则可以估计
1119 转运体介导的与其他合并用药的相互作用。

1120 **5.3.3.1 复杂情景的外推**

1121 大多数DDI研究评价了两种药物之间的相互作用，并考虑了对
1122 单一转运体或酶的影响。然而，一种特定药物的DDI可能由多种机
1123 制共同导致，患者可能接受两种以上潜在相互作用的药物。由此产
1124 生的一些“复杂DDI情景”如下：

- 1125 • 药物对酶和转运体的同时抑制作用。

- 1126 • 同时抑制和诱导的药物代谢途径，涉及一种或多种酶。
- 1127 • 通过使用一种以上药物代谢酶的抑制剂增强对药物消除
- 1128 的抑制作用。
- 1129 • 在慢代谢者中，服用由两种酶代谢的底物，对基因多态
- 1130 性酶以外的酶的抑制作用。
- 1131 • 酶/转运体抑制剂在药物消除器官（如肝脏或肾脏）存在
- 1132 不同程度受损的受试者中的作用。
- 1133 • 两种药物相互影响PK（既是促变药，也是受变药）。

1134 当存在多种因素影响在研药物的吸收和分布以及DDI的多种机
1135 制时，申办方应考虑评价机制和/或个体因素组合对药物暴露的影
1136 响。可以通过整合相关体外和临床研究的知识对复杂情景进行评
1137 价。PBPK模型可用于：（1）整合多项研究的信息；（2）确定临
1138 床研究是否可提供信息；（3）为临床研究的设计提供信息。

1139

1140 6. 风险评估和管理

1141 风险评估应该为DDI管理策略的使用提供信息。如果合并用药
1142 安全性、疗效或耐受性方面的问题超过了药物单独给药时存在的问
1143 题，则DDI具有临床相关性。

1144 DDI防控和风险最小化策略通常应当将受变药的药物浓度控制
1145 在无效应边界范围之内。风险评估和风险最小化策略的制定应考虑
1146 以下因素：

- 1147 • 安全性和疗效的暴露-效应关系。

- 1148 • 观察到的DDI数据的变异性（如可用）。
- 1149 • 合并用药的预期疗程（例如，急性期、短期或长期使用
- 1150 一种或两种药物）。
- 1151 • 引入合并用药的预期时间。
- 1152 • 发生DDI的机制（例如，可逆性或时间依赖性抑制作用
- 1153 诱导作用、合并抑制和诱导作用）。
- 1154 • 监测参数的可行性（例如，治疗药物监测、实验室检
- 1155 验）。
- 1156 • 中断在研药物或合并相互作用药物的能力以及任一药物
- 1157 的其他治疗选择的可行性。
- 1158 • 相关不良结局相对于药物临床获益的临床意义。

1159 除上述考虑外，DDI风险最小化和防控策略可包括以下内容：

1160 （请注意，说明书中的建议措辞可能存在地区法规差异。）

- 1161 • 合并用药禁忌或避免合并用药。
- 1162 • 暂时停用其中一种相互作用药物。
- 1163 • 调整其中一种药物的剂量。
- 1164 • 错时给药（例如，在不同于合并用药的时间给予在研药
- 1165 物）。
- 1166 • 实施专门的监测策略（例如，治疗药物监测、实验室检
- 1167 验）。
- 1168 • 用一种预计不会发生相互作用的药物替代其中一种相互
- 1169 作用的药物

1170 7. 附录

1171 7.1 基于代谢的DDI的体外评价

1172 7.1.1 体外系统

1173 各种肝脏体外系统可用于评价在研药物的酶介导的相互作用的
1174 风险，包括：

- 1175 • 人肝组织的亚细胞组分，如微粒体系统（人肝微粒体
1176 （HLM）；含CYP450和UGT酶）、肝组织匀浆9000 g
1177 离心后的上清液（S9；含微粒体以及胞浆酶，如硫酸转
1178 移酶、谷胱甘肽转移酶、醛脱氢酶、醛氧化酶和醇脱氢
1179 酶）和胞浆（适当时加入辅酶因子）。建议使用至少有
1180 10个供体的混合HLM。
- 1181 • 重组人CYP和UGT酶。这些系统通常只表达一种酶。
- 1182 • 人肝组织，包括新鲜制备或冷冻保存的肝细胞，其可保
1183 存酶结构，并含有完整的I相和II相药物代谢酶。对于表
1184 型和抑制试验，建议使用至少10个供体的混合肝细胞，
1185 而对于诱导试验，通常应使用至少3个单独供体的肝细
1186 胞。

1187 体外测试系统应可靠且可重现。

1188 应尽量降低微粒体蛋白浓度，并应使用标准化试验条件（例
1189 如，缓冲液强度、类型和pH值）。建议采用能线性生成代谢产物
1190 （以代谢产物形成的初始速率）的孵育时间和酶量。

1191 对于表型试验，应使用体外探针底物对系统进行表征，以证明
1192 每种酶的活性。一般而言，探针底物应具有选择性（例如，主要由

1193 单一酶代谢)，或探针底物的特定代谢产物主要由单一酶形成。探
1194 针底物及其标记物反应的示例列表和文献报告的 K_m 值见第7.4.1.1节
1195 的表4。对于时间依赖性抑制或诱导研究，应纳入适当的抑制剂或
1196 诱导剂作为阳性对照（更多细节请参见第7.4.1节）。

1197 对于酶抑制研究，如果在研药物在孵育过程中被存在的酶代
1198 谢，则探针底物的代谢率应明显快于在研药物（如可能），以最大
1199 程度地减少在研药物代谢（浓度降低）对抑制参数计算的影响。

1200 应使用可靠的分析方法来定量表型试验中的在研药物及其相关
1201 代谢产物，以及抑制和诱导试验中的探针底物和/或其相关代谢产
1202 物（当测量酶活性时）。不需要按照药物非临床研究质量管理规范
1203 （GLP）标准，但应提供所用分析方法的完整描述，包括分析参数
1204 的验证（42）。

1205 众所周知，由于水溶性差或细胞毒性，在某些情况下可能无法
1206 在酶抑制或诱导的体外研究中获得较高的药物浓度。如果受到溶解
1207 度的限制，可使用助溶剂以达到可能的最高浓度。应使用低浓度的
1208 有机溶剂（<1%体积/体积，优选<0.5%），因为一些溶剂可以抑制
1209 或激活酶。试验应包括溶剂（载体）对照，适当时还应包括无溶剂
1210 对照，以评价溶剂对酶反应的潜在影响。目前，当无法检测足够高
1211 的浓度时，如何解释体外抑制和诱导数据存在很大的不确定性；因
1212 此，除非体外试验有充分的依据，否则一般建议是在体内评估这些
1213 化合物发生的DDI可能性。

1214 在孵育过程中，药物稳定性有限或非特异性结合（例如，使用
1215 装置、微粒体或肝细胞）也可能在酶抑制或诱导的体外研究中产生

1216 试验挑战。通常将体外结果外推至体内情况下，应使用体外系统中
1217 药物的实际游离浓度（例如，孵育培养基）。当发生非特异性结合
1218 或代谢不稳定性时，申办方在解释数据（例如，从 K_i 推导 $K_{i,u}$ ）时
1219 应考虑是否需要调整试验条件或校正非特异性结合或不稳定性。非
1220 特异性结合可以通过试验测定（例如，使用平衡透析法或超滤法）
1221 或使用计算机方法预测（43，44）。对于高亲脂性药物，首选通过
1222 试验测定非特异性结合（45）。

1223 对于诱导试验，建议申办方在药物与肝细胞孵育的最后一天测
1224 定培养基中原形药的浓度，同时还应考虑蛋白结合。当测得的浓度
1225 显著低于理论浓度时，申办方应讨论该差异对数据解释的潜在影响
1226 （46，47）。

1227 **7.1.2 在研药物作为酶底物：反应表型**

1228 药物代谢酶鉴定研究，通常被称为反应表型研究，用于确定有
1229 助于药物主要消除途径的特定酶。体外表型数据通常与其他信息
1230 （例如体内药代动力学、物质平衡研究、药物遗传学数据或可用的
1231 DDI数据）一起，用于定性和定量在研药物的消除途径。

1232 尽管本指导原则的主要重点是肝脏CYP酶参与的代谢，但为了
1233 确定单个在研药物的代谢途径，对于某些药物，也应考虑非CYP酶
1234 介导的代谢以及发生在肝外组织中的代谢。

1235 **7.1.2.1 代谢途径鉴定**

1236 应在药物开发早期进行代谢途径鉴定试验，以鉴定药物代谢时

1237 形成的代谢产物的数量和结构，并确定代谢途径是平行的还是连续
1238 的。这些试验使用HLM、完整的人肝脏系统（例如肝细胞）或重组
1239 酶系统。从代谢途径鉴定试验中获得的数据有助于确定是否以及如何
1240 如何进行反应表型研究。

1241 7.1.2.2 代谢酶鉴定

1242 在HLM或肝细胞中使用选择性酶抑制剂（化学品或抗体）或使
1243 用人重组酶进行反应表型分析。当使用单独的人源重组酶时，应考
1244 虑重组CYP酶系统和人肝脏之间CYP的量和酶活性的差别。只要条
1245 件允许，所有试验均应在与临床环境相关的药物浓度和初始速率条
1246 件下（例如，代谢产物生成速率与时间和酶浓度的线性）进行。

1247 可通过测定原形药的消耗或代谢产物的形成，检查检测单个酶
1248 对在研药物整体代谢的贡献。对于后一种方法，应在代谢产物形成
1249 试验中对所有主要代谢产物进行定性和定量。使用放射性标记的药
1250 物底物是有利的，因为可以使用液相色谱法与放射性检测器和质谱
1251 仪分析样品联用，从而定性和定量药物相关物质。当了解每种异构
1252 体的不同处置特性很重要时（例如，两种异构体具有不同的药理活
1253 性时），建议分别评价外消旋药物的各异构体。

1254 一些化学抑制剂对单个CYP酶无特异性。抑制剂的选择性和抑
1255 制能力应在相同试验条件下使用单个CYP酶的探针底物进行验证
1256 （更多细节请参见第7.4.1.1节）。如果使用特异性抗体而不是抑制
1257 剂，则应在足够低和足够高的浓度下检测抗体对CYP酶的抑制作
1258 用，以建立滴定曲线并确保对特定途径的最大抑制作用（理想情况

1259 下，抑制率大于80%）。应在相同试验条件下使用每种CYP同工酶
1260 的探针底物验证抗体的作用。

1261 对于UGT酶，体外研究最常使用HLM或重组UGT酶作为酶
1262 源。当HLM用作酶源时，需要加入丙甲菌素或超声处理以激活
1263 HLM（1）。由于缺乏选择性抑制剂、结果因试验条件而异、以及
1264 物质平衡研究中粪便中葡萄糖醛酸代谢产物的不稳定性，确定每种
1265 UGT同工酶对整体消除的贡献有时具有挑战性（48）。

1266 7.1.3 在研药物作为酶抑制剂

1267 通常使用选择性探针底物研究在研药物抑制CYP酶的可能性，
1268 以确定抑制类型（例如，可逆性抑制或时间依赖性抑制（TDI））
1269 和抑制效力（例如，可逆性抑制的 K_i 、TDI的 K_I 和 k_{inact} ）。用于这
1270 些研究的体外系统包括混合HLM、从重组CYP表达系统获得的微粒
1271 体或混合人肝细胞。

1272 对于可逆性抑制，可首先使用高浓度的受试药物进行试验，以
1273 研究其对特定酶的抑制可能性（例如， $50 \times C_{max,u}$ 或 $0.1 \times$ 剂量
1274 /250 mL，请参见第2.1.2.1节）。如果在高浓度下不能排除临床相互
1275 作用，则应检测较低的药物浓度以估计药物的 IC_{50} 或 K_i 值；建议检
1276 测至少4个不同浓度的在研药物。应检测不同浓度的抑制剂和底物
1277 （涵盖范围高于和低于底物 K_m 值），从而确定抑制剂的 K_i 。对于竞
1278 争性抑制或非竞争性抑制，如果孵育过程中的底物浓度与其 K_m 值相
1279 同，则 $IC_{50}/2$ 可作为 K_i 的估计值（49）。如果底物浓度远小于 K_m
1280 值，则 IC_{50} 值将接近竞争性抑制剂的 K_i 值。可使用Cheng-Prusoff方

1281 程根据 IC_{50} 值更准确地估算 K_i 值（50）。对于非竞争性抑制，无论
1282 使用何种底物浓度， K_i 值均等于 IC_{50} （51）。因此， $IC_{50}/2$ 仍可作为
1283 一个保守的估计值。

1284 有多种检测方法可用来确定CYP酶的TDI。例如，可通过评估
1285 含和不含烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）预孵育生成的 IC_{50}
1286 曲线的差异（即 IC_{50} 偏移）、酶活性降低（假一级速率常数 k_{obs} 的测
1287 量）或灭活剂随时间变化的活性损失百分比（也称为标准稀释法）
1288 检测TDI。在 IC_{50} 偏移试验中，混合HLM通常应与在研药物预孵育
1289 30分钟，浓度约为含或不含NADPH时可逆抑制 IC_{50} 值的10倍（或更
1290 高，取决于稀释因子）。然后将预孵育样本稀释（10倍或以上）
1291 至含有探针底物（浓度约为反应时的 K_m ）和NADPH的孵育液中。
1292 用NADPH预孵育的样本与未用NADPH预孵育的样本相比， IC_{50} 曲
1293 线左移（例如， ≥ 1.5 或2倍），表明在研药物有可能使酶失活。确
1294 定阳性结果的倍数偏移程度将取决于用于检测已知TDI化合物的试
1295 验系统的灵敏度，尤其是至少有一种倍数偏移较低的化合物（例如
1296 利托那韦）（52）。

1297 为了排除TDI，还可在单个在研药物浓度下评价CYP酶活性随
1298 时间的降低（例如， k_{obs} 或活性损失百分比）。当使用这种方法
1299 时，通常将供试化合物与含和不含NADPH的混合HLM预孵育30分
1300 钟，然后将反应体系适当稀释（10倍或以上，以稀释供试化合
1301 物）。应纳入空白溶剂对照，以校正研究期间潜在的酶活性损失。
1302 应通过测定选定的CYP探针底物代谢来测定剩余的CYP活性（在这
1303 种情况下，可以使用高浓度的底物来帮助稀释供试化合物）。CYP

1304 酶活性的降低大于预先定义的测定阈值（例如，活性降低>20%或
1305 k_{obs} 值>0.01 min⁻¹）可用于定义阳性结果。

1306 如上所述，当药物被确定为TDI后，且应进行明确的体外研
1307 究，以获得混合HLM中的TDI参数（即 k_{inact} 和 K_{I} ），用于DDI预测
1308 （4）。此外，也可考虑采用人肝细胞和rhCYP进行TDI评估。

1309 **7.1.4 在研药物作为酶诱导剂**

1310 通常在可铺板的、冷冻保存或新鲜分离的人肝细胞中研究在研
1311 药物作为CYP酶诱导剂的可能性。可以使用其他体外系统，例如永
1312 生化肝细胞系和细胞受体试验，但是这些研究的结果通常被认为是
1313 支持性的，而不是确定性的。如果使用其他的体外系统作为主要方
1314 法，申办方应提供理由解释采用体外系统适当性以及数据解释。

1315 建议在mRNA水平上评估酶诱导的程度。还可以测量酶活性，
1316 通常不建议仅测量酶活性，因为当同时存在抑制作用时，可能会掩
1317 盖诱导作用。对于CYP2C19，应测量酶活性，因为即使对阳性对照
1318 作出反应，其mRNA的变化通常也是有限的（53）。

1319 无论选择哪种体外系统和检测指标，均应对系统进行验证，以
1320 证明所有主要的CYP酶均具有功能且可被阳性对照药物诱导。
1321 CYP1A2、2B6和3A4阳性对照的响应值（mRNA倍数变化）至少增
1322 加6倍的肝细胞批次的灵敏度通常比较合适（请参见第2.1.4.1节）
1323 （54）。对于其他一些可诱导性较低的酶（如CYP2C8、CYP2C9、
1324 CYP2C19），要想获得令人满意的肝细胞敏感性则更为困难（11，
1325 12）。与阳性对照（例如利福平）相比，这些酶的mRNA增加倍数

1326 有限，这对获得结果的结论性解释提出了挑战。

1327 在研药物一般需孵育48-72小时，以达到对酶的完全诱导。应
1328 对孵育时间的缩短给出合理的说明。孵育通常包括每天添加在研药
1329 物，并应定期更换含有药物的培养基。如果药物的稳定性较低，可
1330 以考虑更频繁地添加药物。最佳孵育时间为既能检测到酶诱导而又
1331 不引起细胞毒性。如果出现细胞毒性，如果可以证明检测具有足够
1332 的灵敏度，则可以缩短孵育时间。

1333 培养质量应通过细胞形态学和生物化学试验进行验证和记录。
1334 通常在孵育期之前和结束时进行适当的活性评估，以证明细胞毒性
1335 不会影响诱导反应。如果观察到毒性/活性丧失，应在研究报告中
1336 讨论对研究结果的影响，并考虑体内研究。

1337 如果来自供体的肝细胞（a）对阳性诱导对照的反应不理想，
1338 （b）孵育开始时显示活性<80%，或（c）孵育结束时显示活性明
1339 显偏离试验开始时的活性，则可以来自新供体的肝细胞替换该细
1340 胞。

1341 为了排除在研药物是体外诱导剂的可能性，诱导试验要包含3
1342 个供体肝细胞，3-5个浓度，浓度范围包含 $15 \times C_{\max,u}$ 至少三份重复样
1343 本。基于上述标准（请参见第2.1.4.1节），可使用基本的mRNA倍
1344 数变化法评价体内诱导的可能性。

1345 如果存在诱导信号，申办方可以进一步使用相关性方法或静态
1346 机制模型来预测在研药物的临床诱导效应的程度。这些方法使用完
1347 整的诱导浓度-效应曲线，以估计在研药物的 $E_{\max}$ 和 EC_{50} 。此外，使
1348 用这些方法之前，应对一批肝细胞进行“校正”（13）。对于相关

1349 性方法，建议使用大量一系列诱导剂（ $n \geq 8$ ）进行校正，这些诱导
1350 剂涵盖了体内诱导的全部效力范围，并且至少包括2种弱诱导剂。
1351 测定所有诱导剂的 E_{max} 和 EC_{50} ，并确定特定基质（结合诱导剂的
1352 E_{max} 和/或 EC_{50} 和临床浓度）与每种诱导剂的特定酶的敏感底物（例
1353 如，咪达唑仑为CYP3A的探针底物）AUC的体内变化之间的相关
1354 性。对于机制方法，应测定肝细胞批次的一个经验校正因子“d”
1355 因子，以实现体外至体内的诱导缩放。可以通过关联一组已知诱导
1356 剂的预测和观察到的诱导效应（即，特定酶的敏感底物的AUC比
1357 值），并进行线性回归以确定可使预测误差最小化的“d”值，来
1358 估计“d”因子（20）。如果未估算“d”因子，则应将其设定为默
1359 认值1。

1360 对于相关性或静态机制方法，申办方可以只使用一个肝细胞供
1361 体。该批次肝细胞的校正只需建立一次，而无需在每次试验中进行
1362 校正。当进行评价在研药物诱导可能性的体外研究时，应建立检测
1363 变异性的可接受标准。应纳入校正集的至少2种诱导剂（弱和强）
1364 作为对照，其响应值应在规定的检测变异性范围内，以便使用该肝
1365 细胞批次的校正集。如果使用这种方法，应同时提交校正数据集/
1366 校正报告和试验用新药的数据。

1367 7.2 基于转运体的DDI体外评价

1368 7.2.1 体外系统

1369 可使用多种体外转运体试验评价在研药物发生转运体介导的相
1370 互作用的风险。体外模型的选择可能取决于研究目的和需要解决的

1371 问题。可用的体外系统包括：

1372 • 膜囊泡

1373 使用转运体转染细胞内外膜囊泡的体外系统可用于评价在研药物是否是外排转运体（如P-gp或BCRP）的底物或抑制剂，但可能无法确定高渗透性药物或非特异性结合药物是否为底物。囊泡也可用于MATE转运体的评价。

1377 使用膜囊泡的P-gp和BCRP试验应直接测定三磷酸腺苷（ATP）依赖性、转运体介导的药物摄取，并与对照（非转染）囊泡进行比较。

1380 • 基于细胞的双向转运试验系统

1381 双向转运试验可用于评价在研药物是否是外排转运体（如P-gp或BCRP）的底物或抑制剂。

1383 应当在两个方向上研究药物的渗透性，优选在漏槽条件下（受体侧的浓度小于供体侧浓度的10%），除非漏槽条件的缺失在计算中得到补偿。可计算药物在AP→BL（吸收：顶侧至基底侧）和BL→AP（外排：基底侧至顶侧）方向上的表观渗透率（ P_{app} ），以及BL→AP至AP→BL的外排率（ER）。

$$ER = \frac{P_{app,BL-AP}}{P_{app,AP-AP}}$$

1390 当使用转染细胞系时，应将转染细胞系的外排率与适当的对照条件进行比较，以说明内源性转运体活性和非特异性结合。一种方法是比较转染细胞系与亲代或空白载体转染细胞系的外排率。

$$\text{净ER} = \frac{ER_{\text{传染}}}{ER_{\text{亲代}}}$$

1394
1395 应在试验前后通过测量跨上皮/跨内皮电阻（TEER）
1396 值或细胞旁路标记物的渗透性是否在预定的可接受范围内
1397 来确定单层膜的完整性。

1398 • 基于细胞的摄取试验系统

1399 摄取试验可用于评价在研药物是否是溶质载体
1400 （SLC）转运体（如OCT、OAT、OATP和MATE）的底物
1401 或抑制剂，但也可用于研究外排转运体。

1402 当使用转染细胞系评价药物是否是转运体的底物时，
1403 应将转染细胞系中的药物摄取与亲代或空白载体转染细胞
1404 系进行比较，或应比较有或无转运体抑制剂时的摄取。当
1405 评估药物是否转运体抑制剂时，仅使用转运体转染的细胞
1406 系评价已知探针底物的摄取便已足够。除转染细胞外，还
1407 可以使用悬浮或平板培养的人肝细胞或肝细胞系。

1408 应对模型系统和试验条件进行验证，包括培养和转运试验条
1409 件。转运研究应在线性转运速率条件下进行（所用的探针底物浓度
1410 通常小于其转运体的 K_m 值）。试验研究中应包括适当的阳性对照，
1411 以确保研究结果的可信性。应对试验方法进行优化，以确保转运体
1412 功能（例如，摄取、外排）与对照试验（例如，底物/抑制剂的阳
1413 性和阴性对照（一些示例参见第7.4.3节的表10和11）、非转染对照
1414 细胞）一致。在适用情况下，应考虑以下条件：膜囊泡或细胞的来
1415 源、细胞培养条件（例如，细胞传代次数、接种密度、单层细胞年
1416 龄）、探针底物/抑制剂浓度、孵育时间、缓冲液/pH条件、采样间

1417 隔以及估计 IC_{50} 、 K_i 和 K_m 等参数的方法。此外，向培养基中添加血
1418 清或血浆蛋白也可能影响转运活性。

1419 应建立研究结果的实验室可接受标准（例如，单层细胞完整
1420 性、被动渗透性、探针底物的外排或摄取、探针底物的 K_m 、探针抑
1421 制剂的 IC_{50} ）。探针底物的 K_m 值或探针抑制剂的 IC_{50} 值应与文献报
1422 告的值相当。

1423 底物应易于测量，且不受检测基质的干扰。

1424 因为某些溶剂会影响细胞完整性或转运体功能，所以应使用尽
1425 可能低浓度的有机溶剂（ $<1\%$ 体积/体积，优选 $<0.5\%$ ）。试验应包
1426 括溶剂（载体）对照，适当时还应包括无溶剂对照。

1427 对于底物和抑制剂研究，申办方应证明药物有足够的总回收率
1428 （例如， 80% （ 55 ））。

1429 **7.2.2 药物作为转运体底物**

1430 在研药物的浓度范围应与转运部位相关，并应基于预期的临床
1431 浓度范围。对于在多个器官中表达的转运体（例如P-gp、
1432 BCRP），申办方应提供选择浓度的依据，同时考虑到转运体可能
1433 在药物处置中发挥作用的部位。当一系列药物浓度具有相关性时，
1434 确保包括低浓度至关重要，因为高浓度可能会使在较低药物浓度下
1435 仍有活性的转运体饱和。

1436 如果体外系统表达多种转运体（例如Caco-2细胞、肝细胞），
1437 申办方应进行额外的试验，以使用两种或更多种已知的强效抑制剂
1438 （包括对单个转运体具有相对特异性的抑制剂）来证实研究结果。

1439 如果得出主动转运的结论，为了判断转运体的临床重要性，则
1440 在不存在转运体的情况下，被动渗透性是需考虑的因素之一。对于
1441 肠道转运体，如果在不存在转运体的情况下渗透性较高（≥高渗透
1442 性对照药物的渗透性常数），则这些转运体的作用是有限。在这种
1443 情况下，与药物的被动、浓度梯度驱动的吸收相比，主动药物转运
1444 的影响可以忽略不计。为了判断在不存在转运体的情况下估计药物
1445 的渗透性，对于双向试验（例如Caco-2细胞），例如，可以在足以
1446 完全饱和转运体的高浓度下测定渗透性常数（评定作为ER比值0.5-
1447 2）。如果使用这种方法，应确定细胞单层不受影响。或者，可以
1448 使用转运体的泛抑制剂下，测量药物的渗透性。该研究应包括一个
1449 经过充分验证的高渗透性和低渗透性参比物质（例如，美托洛尔和
1450 甘露醇；参见（55））。

1451 7.2.3 药物作为转运体抑制剂

1452 通常，转运体抑制的研究从检测高浓度的受试药物开始，例
1453 如，OAT1/3和OCT2为 $10 \times C_{\max,u}$ ，MATE为 $50 \times C_{\max,u}$ ，OATP1B1/3
1454 为 $10 \times$ 肝入口处的 $C_{\max,u}$ ，口服P-gp或BCRP抑制剂为 $0.1 \times$ 最高治疗剂
1455 量/250 mL。然而，药物浓度不应超过药物的溶解度极限或在细胞
1456 中引起有害作用（例如，细胞毒性）。目前，当无法检测足够高的
1457 浓度时，如何将体外结果外推至体内存在很大的不确定性，因此，
1458 除非体外结果有充分的依据，否则一般建议是检测这些化合物在体
1459 内的DDI可能性。

1460 一些因素可能导致体外试验中的实际药物浓度偏离标称浓度，

1461 包括水溶性差、非特异性结合和不稳定性。解释数据时，应进行结
1462 合或稳定性或溶解度因素的校正。建议申办方测量培养基中未结合
1463 药物的浓度。

1464 如果受试药物在推荐的临界浓度下表现出抑制活性，则申办方
1465 应检测其他浓度以确定 IC_{50} 或 K_i 值。申办方应使用探针底物在至少
1466 四种浓度评价在研药物。然后，申办方可以将 IC_{50} 或 K_i 值与药物的
1467 临床血浆或估算肠道浓度进行比较，以预测DDI的可能性。

1468 对于一些转运体（例如OATP1B1和OATP1B3）和试验系统，
1469 与被研究药物预孵育后，测定的 IC_{50} 或 K_i 可能相关，因为一些抑制
1470 剂在预孵育后显示出更强的抑制效力（56-60）。这是一个新的研
1471 究发现，鼓励申办方跟踪最新的文献，以获得关注的转运体和相关
1472 实验方案的信息。

1473 7.3 预测模型

1474 本节描述了如何使用模型方法：（1）探究发生DDI的可能
1475 性，（2）明确是否需要专门开展临床DDI研究，以及（3）在没有
1476 临床DDI研究的情况下临床用药建议。涉及的模型方法分为静态机
1477 制模型和动态机制模型（也称为PBPK模型）。

1478 各种数学和机制模型方法将有助于基于体外试验结果预测潜在
1479 的临床DDI。在某些情况下，体外和早期临床研究的结果，结合基
1480 于模型的预测，可用于确定是否应对药物作为受变药或促变药（存
1481 在CYP酶或转运体介导的相互作用）的DDI可能性进行初步或额外
1482 的临床研究。

1483 本指导原则的第3节描述了体外代谢和转运体研究的评价，以
1484 确定是否应进一步评价药物是否为CYP酶或转运体介导的相互作用
1485 的受变药或促变药。如果这些评估表明应进行进一步评价，则可以
1486 使用静态机制模型或PBPK模型（如果有足够如下所述的数据可用
1487 于建模）进行预测或直接开展临床DDI研究进行考察。对于每个药
1488 物开发项目，采用多种方法评估DDI风险可能是可行的。

1489 根据静态机制模型或PBPK模型的结果，可能需要后续开展临
1490 床DDI研究。

1491 采用正确的体外试验条件对于任何用于定量预测的模型都至关
1492 重要。

1493 **7.3.1 使用静态机制模型进行DDI预测**

1494 静态机制模型整合了促变药和底受变药的详细处置和相互作用
1495 机制（61，62）。该模型包括可逆性和时间依赖性酶抑制、以及酶
1496 诱导效应。因此，该模型可以估算几种相互作用过程的效果。促变
1497 药对受变药的总体影响可以用AUCR（存在和不存在促变药时受变
1498 药的AUC比值）来表示，并按下式计算。

1499 **7.3.1.1 在研药物作为DDI促变药的评价**

1500 对于既是酶抑制剂又是酶诱导剂的药物，除了抑制和诱导的综
1501 合效应之外，还应考察单有酶抑制时的效应（仅A和B，假设C在以
1502 下公式中等于1）和单有酶诱导时的效应（仅C，假设A和B在以下
1503 公式中等于1）。如果抑制的效应被过度预测，同时预测抑制和诱

1504 导可能导致出现假阴性的预测，从而掩盖诱导效应（63）。如果诱
1505 导效应被过度预测，抑制和诱导的同时预测将掩盖抑制效应。

1506 7.3.1.2 在研药物作为CYP介导DDI的受变药的评价

1507 原则上，在使用指针促变药验证了静态机制模型后，该模型可
1508 用于预测抑制作用较弱的促变药的DDI效应。

1509 7.3.1.3 转运体介导的DDI的可能性评价

1510 尽管范例较少，但如果有足够的关于涉及的转运体和药物在各
1511 种组织中转运比例（ft）的数据，可使用下文和表3所示的静态机制
1512 模型评价转运体介导的DDI（64-68）。下文P列出的PBPK模型潜在
1513 应用和注意事项（请参见第7.3.2.2节）也与静态机制模型相关。

1514 计算底物药物AUCR的公式（AUC₊在研药物/AUC₋在研药物）

$$1515 \quad AUCR = \left(\frac{1}{[A_g \times B_g \times C_g] \times (1 - F_g) + F_g} \right) \times \left(\frac{1}{[A_h \times B_h \times C_h] \times f_m + (1 - f_m)} \right)$$

1516 该公式假设药物的肝外清除率可以忽略不计。

1517 **A**是可逆性抑制的效应。

1518 **B**是TDI的效应。

1519 **C**是诱导的效应。

1520 **F_g**是肠道代谢后剩余的分数。

1521 **f_m**是受抑制/诱导的CYP酶介导的底物的肝清除分数。

1522 下标 '**h**' 表示肝脏。

1523 下标 '**g**' 表示肠道。

1524 表3: 计算底物药物AUCR可逆性和时间依赖性抑制的公式

	肠道	肝脏
可逆性抑制	$A_g = \frac{1}{1 + \frac{[I]_g}{K_i}}$	$A_h = \frac{1}{1 + \frac{[I]_h}{K_i}}$
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	$C_g = 1 + \frac{d \times E_{max} \times [I]_g}{[I]_g + EC_{50}}$	$C_h = 1 + \frac{d \times E_{max} \times [I]_h}{[I]_h + EC_{50}}$

1525 每个值都可以分别用以下公式估算：

1526 $[I]_h = f_{u,p} \times (C_{max} + (Fa \times F_g \times k_a \times \text{剂量}) / Q_h / R_B)$ (69)。

1527 $[I]_g = Fa \times k_a \times \text{剂量} / Q_{en}$ (70)。

1528 $f_{u,p}$ 是药物在血浆中的游离分数。

1529 如果试验测定结果<1%，则应将 $f_{u,p}$ 设定为1%（同样参见第2.1.2.1
1530 节）。

1531 由于 $f_{u,p}$ 对DDI预测的潜在影响很大，因此应针对高蛋白结合药物提
1532 供 $f_{u,p}$ 的敏感性分析。

1533 C_{max} 是稳态时血浆中最大抑制剂总浓度（游离部分加上结合部
1534 分）。

1535 F_a 是口服后的吸收分数；当数据无法获得时，应取1。

1536 F_g 是经肠代谢后的药物分数；当数据无法获得时，应取1。

1537 k_a 是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}
1538 (69)。

1539 Q_{en} 是肠上皮细胞的血流量（如，18 L/hr/70 kg (71)）。

1540 Q_h 是肝血流量（如，97 L/hr/70 kg (72)）。

1541 R_B 是全血-血浆浓度比。

1542 **d**是在基于阳性对照诱导剂的校正肝细胞批次中确定的比例因子
1543 (20, 61, 63)。如果未确定, 可以假设为1 (20, 63)。如果之
1544 前利用该系统做过的试验支持其他数值, 也可采用 (18)。

1545 建模操作和预测结果的报告应表明建模参数是基于试验数据和
1546 /或参考文献。

1547 如果该模型估计AUCR在0.80至1.25之间, 则有临床意义的相
1548 互作用风险较低, 无需对药物作为研究酶的促变药进行额外评价。
1549 如果AUCR超出0.80至1.25范围, 则应进行进一步评价以定量效
1550 应。如果不计划进行进一步评估, 则申办方应提供充分的依据。

1551 静态机制模型目前用于确定是否可以排除DDI的可能性。这种
1552 方法, 包括目前用于肠道和肝脏中药物浓度的公式 (见上文), 可
1553 能过于保守, 从而导致假阳性结果。业界也正在努力确定肠道和肝
1554 脏中最相关的药物浓度 (6, 62)。经过这些努力, 可能使用静态
1555 机制模型能够对CYP和/或转运体引起的相互作用进行定量估计。如
1556 果更多的研究支持以更定量的方式使用模型, 结果报告应包括系统
1557 和药物依赖性参数的采用依据以及相关的敏感性分析。

1558 **7.3.2 使用PBPK模型预测酶或转运体介导的DDI**

1559 PBPK模型有助于评价在研药物和/或代谢产物作为受变药或促
1560 变药 (存在酶或转运体介导的相互作用) 的发生DDI的可能性。与
1561 静态机制模型相比, 由于PBPK模型考虑到浓度随时间的变化, 因
1562 此可以更详细地获得关于时间依赖性相互作用的信息。在将PBPK
1563 模型用于支持药物开发和监管决策时, 证明模型假设、模型的生理

1564 和生物化学合理性、变异性和不确定性指标至关重要。PBPK分析
1565 报告应包括模型使用背景的描述、模型结构和构建计划、系统和药
1566 物依赖性参数的来源和依据，以及充分的敏感性分析计划。当使用
1567 市售软件的预定义模型（结构和误差）时，应描述软件版本和与预
1568 定义模型的任何偏差（73）。在一些情况下，可以使用来自可靠
1569 PBPK模型的模拟数据推断在研药物的DDI可能性，而不是基于专
1570 门的临床DDI研究。

1571 一般而言，与PBPK模型验证、确认和结果报告的广泛建议超
1572 出了本指导原则的范围（有关这些主题的指南，请参见（74-
1573 78））。相反，本指导原则描述了PBPK模型在DDI评价中的实用
1574 性，并理解模型应该被证明为“符合目的”。下文还描述了使用
1575 PBPK模型评价DDI的具体最佳做法考虑。

1576 **7.3.2.1 PBPK在评价CYP介导的DDI中的潜在应用：**

1577 与评价CYP介导的DDI相关，PBPK模型有助于选择开发项目的
1578 关键DDI研究，并支持临床DDI研究的研究设计。它们也可用于解
1579 释PK观察结果，例如观察到的由遗传多态性引起的PK差异。

1580 当评价药物是否作为存在CYP介导的DDI的潜在受变药时，在
1581 使用指针促变药验证模型后，可使用PBPK模型预测弱效促变药的
1582 DDI效应。这些模型还可以预测临床相关的DDI情况，例如，在临
1583 床DDI研究中如果仅评价单剂量给药，则受变药多剂量给药后的效
1584 应也可以进行预测。

1585 在评价药物是否作为CYP介导DDI的潜在促变药时，可使用

1586 PBPK模型证明不存在临床DDI的可能性，并在使用指针底物验证
1587 模型后预测不同给药方案下的DDI效应。

1588 7.3.2.1.1 模型考虑-PBPK评价药物作为底物时的CYP相互 1589 作用

1590 在使用PBPK模型预测在研药物（包括临床相关代谢产物）作
1591 为CYP酶底物发生DDI可能性时，申办方应考虑以下因素：

- 1592 • 在研药物的基础PBPK模型应描述使用不同给药方案（例
1593 如，剂量比例研究、多次给药）和不同给药途径（例如，静
1594 脉注射或口服）获得的临床PK数据。
- 1595 • 根据现有体外和临床数据，应在在研药物的模型中定量分配
1596 主要代谢和其他消除途径。
- 1597 • 应使用敏感性分析评估PBPK模型参数的不确定性。例如，
1598 由于 $f_{u,p}$ 对DDI预测的潜在影响较大，因此需要对高蛋白结合
1599 药物进行 $f_{u,p}$ 的敏感性分析。
- 1600 • 指针促变药模型应描述使用不同给药方案（例如，比例化剂
1601 量反应关系研究）和不同给药途径（例如，静脉注射或口
1602 服）获得的临床PK数据。
- 1603 • 指针促变药模型的可接受性应被独立验证其对人体敏感酶底
1604 物PK调节作用。
- 1605 • 如果预期存在复杂的代谢和转运机制，则底物和促变药模型
1606 应纳入相关的处置和相互作用机制，并应被视为符合目的。

1607 7.3.2.1.2 模型考虑-PBPK评价药物作为促变药的CYP相互 1608 作用

1609 在使用PBPK模型预测在研药物（包括临床相关代谢产物）作
1610 为CYP酶促变药引起DDI可能性时，申办方应考虑以下因素：

1611 • 试验用促变药（及其代谢产物，如相关）的基础PBPK模型
1612 应描述使用不同给药方案（例如，比例化剂量反应关系研
1613 究、多次给药）和不同给药途径（例如，静脉注射或口服）
1614 获得的临床PK数据。

1615 • 根据现有体外和临床数据（例如，临床DDI研究），应在促
1616 变药的模型中设定DDI参数。

1617 • 对于同时表现出抑制和诱导的促变药，除了同时预测抑制和
1618 诱导之外，还应分别考虑抑制和诱导机制，来保守预测体内
1619 酶抑制或诱导。在大多数情况下，所关注的临床相关效应是
1620 联合效应。

1621 • 指针底物模型应描述使用不同给药方案（例如，比例化剂量
1622 反应关系研究）和不同给药途径（例如，静脉注射或口服）
1623 （如适用）获得的临床PK数据。

1624 • 敏感指针底物模型应独立证实强效指针促变药介导的酶活性
1625 改变对其在人体中PK的影响。

1626 • 该模拟应纳入在研药物的最高临床剂量和最短给药间隔。在
1627 用于模拟之前，应确认最高剂量的PK和调节作用。

1628 • 应对呈现出高度不确定性的参数进行敏感性分析。

1629 **7.3.2.2 PBPK在评价转运体介导的DDI中的潜在应用**

1630 与转运体介导的DDI评价相关，当确定DDI可能性时，可使用
1631 PBPK模型支持临床DDI研究的初始研究设计。

1632 当评价药物是否作为存在转运体介导的DDI的潜在受变药时，
1633 可使用PBPK模型解释PK观察结果，例如由于遗传多态性（例如
1634 OATP1B1）导致的PK差异。PBPK模型也可用于探索药物ADME中
1635 特定转运体的参与情况。

1636 当评价药物作为存在转运体介导的DDI的潜在抑制剂时，当该
1637 药物是基底外侧摄取转运体的体外抑制剂时，PBPK模型可以支持
1638 DDI阴性预测。这些模型也可用于评价在研药物对具有充分表征途
1639 径的转运体底物PK的影响。

1640 **7.3.2.2.1 模型考虑-药物作为转运体底物**

1641 一般而言，定量确认特定转运体参与相关器官的模型具有挑战
1642 性。定量模型确认应进行全面的模型探索和/或临床研究。

1643 **7.3.2.2.2 模型考虑-药物作为转运体抑制剂**

1644 一般而言，当使用PBPK模型评价作为转运体抑制剂的药物
1645 时，应确认相关转运体的底物模型。此外，分析报告应包括抑制常
1646 数的敏感性分析。

1647 **7.4 可用于体外研究的药物列表**

1648 7.4.1 CYP酶

1649 7.4.1.1 用于体外研究的CYP酶底物

1650 探针底物用于测定候选药物针对单个CYP酶（底物示例见表
1651 4）的受变药特性。底物应该具有选择性，或者形成的特定代谢产
1652 物对CYP酶具有选择性。底物的浓度应等于或低于其反应 K_m 。

1653 表4: CYP酶的探针底物示例 (体外研究)

CYP酶	探针底物	标记物反应
CYP1A2	非那西丁 (Phenacetin) 7-乙氧基试卤灵 (7-Ethoxyresorufin)	非那西丁O-去乙基化反应 7-乙氧基试卤灵-O-去乙基化反应
CYP2B6	安非他酮 (Bupropion) 依法韦仑 (Efavirenz)	安非他酮羟化反应 依法韦仑羟化反应
CYP2C8	紫杉醇 (Paclitaxel) 阿莫地喹 (Amodiaquine)	紫杉醇6 α -羟化反应 阿莫地喹N-去乙基化反应
CYP2C9	S-华法林 (S-warfarin) 双氯芬酸 (Diclofenac)	S-华法林7-羟化反应 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) 右美沙芬 (Dextromethorphan)	丁呋洛尔1'-羟化反应 右美沙芬O-去甲基化反应
CYP3A (建议使用 两种结构不 同的底物)	咪达唑仑 (Midazolam) 睾酮 (Testosterone)	咪达唑仑1'-羟化反应 睾酮6 β -羟化反应

1654 7.4.1.2 用于体外研究的CYP酶促变药

1655 酶抑制剂和诱导剂用于在体外对参与候选药物代谢的单个CYP

1656 酶进行表型分析。一般而言，抑制剂/诱导剂在所用浓度下应具有
 1657 选择性。提供以下表格以帮助申办方设计体外研究并评价潜在相互
 1658 作用（表5-7）。这些表格并不详尽，申办方可在提供适当依据的
 1659 情况下使用其他抑制剂/诱导剂。

1660 表5: CYP酶抑制剂示例（体外研究）

CYP酶	抑制剂
CYP1A2	α -奈黄酮（ α -Naphthoflavone），呋拉茶碱（Furafylline） *
CYP2B6	氯吡格雷（Clopidogrel）*、噻氯匹定（Ticlopidine）*、 塞替派（Thiotepa）*
CYP2C8	吉非贝齐葡萄糖苷酸（Gemfibrozil glucuronide）*、孟鲁司 特（Montelukast）、苯乙肼（Phenelzine）*
CYP2C9	磺胺苯吡唑（Sulfaphenazole）、替尼酸（Tienilic acid）*
CYP2C19	氯雷他定（Loratadine）、噻氯匹定（Ticlopidine）*
CYP2D6	帕罗西汀（Paroxetine）*、奎尼丁（Quinidine）
CYP3A	阿扎莫林（Azamulin）*、伊曲康唑（Itraconazole）、酮 康唑（Ketoconazole）、竹桃霉素（Troleandomycin）*

1661 *指定为时间依赖性抑制剂。使用时，这些抑制剂应与试验系统一
 1662 起预孵育。

1663 表6: 主要CYP酶的转换率常数（ K_{deg} ）和半衰期（ $t_{1/2}$ ），以辅助
 1664 评估时间依赖性抑制

酶（肝）	$t_{1/2}$ (hr)	K_{deg} (/min)
CYP1A2 (79)	38	0.00030

CYP2B (80)	32	0.00036
CYP2C8 (81)	22	0.00053
CYP2C9 (80)	104	0.00011
CYP2C19 (80)	26	0.00044
CYP2D6 (82, 83)	51	0.00023
CYP3A4 (10)	36	0.00032
CYP3A4 (肠道) (84, 85)	24	0.00048

1665

1666 表7: CYP酶诱导剂示例 (体外研究)

CYP酶	诱导剂
CYP1A2	奥美拉唑 (Omeprazole)
CYP2B6	苯巴比妥 (Phenobarbital)
CYP2C8	利福平 (Rifampicin)
CYP2C9	利福平 (Rifampicin)
CYP2C19	利福平 (Rifampicin)
CYP3A4	利福平 (Rifampicin)

1667 7.4.2 UGT

1668 7.4.2.1 体外研究中的UGT底物

1669 表8中提供的列表并不详尽, 申办方可在提供适当依据的情况
1670 下使用其他底物。

1671 表8: UGT底物示例 (体外研究)

UGT酶	底物
UGT1A1	β -雌二醇 (β -Estradiol)、PF-06409577
UGT1A3	替米沙坦 (Telmisartan)
UGT1A4	三氟拉嗪 (Trifluoperazine)、1'-羟基咪达唑仑 (1'-Hydroxymidazolam)
UGT1A6	去铁酮 (Deferiprone)、5-羟色胺醇 (5-Hydroxytryptophol)、血清素 (Serotonin)
UGT1A9	麦考酚酸 (Mycophenolic acid)、丙泊酚 (Propofol)
UGT2B7	吗啡 (Morphine)、齐多夫定 (Zidovudine)
UGT2B10	可替宁 (Cotinine), RO5263397
UGT2B15	S-奥沙西洋 (S-Oxazepam)
UGT2B17	睾酮素 (Testosterone)

1672 7.4.2.2 体外研究中的UGT抑制剂

1673 UGT1A3、UGT1A6、UGT2B7和UGT2B15缺乏相对选择性抑
1674 制剂。在缺乏选择性抑制剂的情况下,可以采用多种方法的组合,
1675 包括使用重组UGT同工酶、表达基因多态性UGT同工酶的HLM
1676 (如适用)、相对活性因子(RAF)或相对表达因子(REF)方法
1677 以及活性相关性方法。多种抑制剂的比较研究也可能有助于评估特
1678 定亚型的参与。当使用单个重组酶制剂时,应考虑重组酶系统和人
1679 肝脏之间UGT的量和酶活性的差异。

1680 表9中提供的列表并不详尽,申办方可在提供适当依据的情况

1681 下使用其他抑制剂。

1682 **表9: UGT抑制剂示例 (体外研究)**

UGT酶	抑制剂
UGT1A1	尼洛替尼 (Nilotinib)、瑞戈非尼 (Regorafenib)
UGT1A3	-
UGT1A4	海柯吉宁 (Hecogenin)
UGT1A6	-
UGT1A9	厚朴酚 (Magnolol)、氟尼酸 (Niflumic acid)
UGT2B7	16 α -和16 β -苯基长叶酚 (16 α -和16 β -Phenyllongifolol) *、氟康唑 (fluconazole) **
UGT2B10	地氯雷他定 (Desloratadine)
UGT2B15	-
UGT2B17	伊马替尼 (Imatinib)

1683 *16 α -和16 β -苯基长叶酚也可抑制UGT2B4。尚不清楚其对UGT2B10

1684 的影响。

1685 **氟康唑也可抑制UGT2B10和UGT2B17。

1686 **7.4.3 转运体**

1687 一些底物对单个转运体无特异性。当使用表达多种转运体的试
1688 验系统时, 优选特异性更高的底物。下表提供了用于体外研究的转
1689 运体底物和抑制剂示例 (表10和11)。

1690 表10: 转运体底物示例 (体外研究)

转运体	底物
P-gp	地高辛 (Digoxin)、N-甲基奎尼丁 (NMQ)、奎尼丁 (Quinidine)、长春碱 (Vinblastine)
BCRP	雌酮-3-硫酸酯 (Estrone-3-sulfate)、2-氨基-1-甲基-6-苯基咪唑并 [4,5-b] 吡啶 (PhIP)、哌唑嗪 (Prazosin)、瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin)、柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine)、荧光黄 (Lucifer Yellow 囊泡体系)
OATP1B1, OATP1B3	八肽胆囊收缩素 (CCK-8, 对 OATP1B3 具有选择性)、雌二醇-17 β -葡萄糖苷酸 (Estradiol-17 β -glucuronide)、匹伐他汀 (Pitavastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin)
OAT1	阿德福韦 (Adefovir)、西多福韦 (Cidofovir)、对氨基马尿酸 (PAH)、替诺福韦 (Tenofovir)
OAT3	苄甲青霉素 (Benzylpenicillin)、雌酮-3-硫酸酯 (Estrone-3-sulfate)、甲氨蝶呤 (Methotrexate)
MATE1, MATE2-K	肌酐 (Creatinine)、二甲双胍 (Metformin)、1-甲基-4-苄基吡啶 (MPP ⁺)、四乙基氯化铵 (TEA)
OCT2	肌酐 (Creatinine)、二甲双胍 (Metformin)、四乙基氯化铵 (TEA)

1691

1692 表11: 转运体抑制剂示例 (体外研究)

转运体	抑制剂
P-gp	GF120918 (双 P-gp/BCRP 抑制剂) 、 维拉帕米 (Verapamil) 、 伐司扑达 (Valspodar, PSC833) 、 唑喹达 (Zosuquidar , LY335979) 、 环孢素 (Cyclosporine)
BCRP	烟曲霉毒素C (Fumitremorgin C) , GF120918 (双P-gp/BCRP抑制剂) , Ko143, 新生霉素 (Novobiocin)
OATP1B1, OATP1B3	磺溴酞钠 (BSP) 、 环孢素 (Cyclosporine) 、 利福平 (Rifampin) 、 利福霉素SV (Rifamycin SV)
OAT1, OAT3	苄甲青霉素 (Benzylpenicillin) * 、 丙磺舒 (Probenecid)
MATE1, MATE2-K	西咪替丁 (Cimetidine) 、 乙胺嘧啶 (Pyrimethamine) 、 奎尼丁 (Quinidine)
OCT2	西咪替丁 (Cimetidine) , 可乐定 (Clonidine)

1693 *OAT3的相对选择性抑制剂。

1694 7.5 可用于临床研究的药物列表

1695 7.5.1 CYP酶

1696 7.5.1.1 用于临床研究的CYP酶底物

1697 理想情况下, 药物选择应基于敏感性、特异性、安全性特征和
 1698 报告的抑制剂临床DDI研究, 并且无研究表明该药物不符合标准。

- 1699 • 由于抑制了给定的代谢途径，预测指针底物的暴露量会增加，结果可从前瞻性临床DDI研究中获得。这些药物可以与
1700 潜在抑制剂一起安全给药，有时需减少剂量。
1701
- 1702 • 敏感指针底物是指在临床DDI研究中，使用给定代谢途径的
1703 强效指针抑制剂的情况下，经证实使AUC增加 ≥ 5 倍的指针
1704 药物。
- 1705 • 中度敏感底物是指在临床DDI研究中，使用给定代谢途径的
1706 强效指针抑制剂的情况下，经证实使AUC增加 ≥ 2 倍且 < 5 倍
1707 的药物。

1708 鼓励申办方在设计DDI研究时考虑每种药物的独特特征。例
1709 如，一种药物可能是多种CYP或CYP+转运体的底物。在这种情况
1710 下，选择研究的指针药物时应考虑对潜在促变药（可能抑制的酶和
1711 /或转运体）的了解。

1712 下表12中列出的药物已被确定为临床DDI研究的适当指针底
1713 物。考虑到上述标准，可以建议使用其他药物。

1714 **表12: CYP酶的指针底物示例（临床研究）**

CYP酶	敏感指针底物 (除非另有说明)	备注
CYP1A2	咖啡因 (Caffeine)	
CYP2B6	安非他酮 (Bupropion)	安非他酮通过CYP2B6和非CYP酶代谢。因此，其本身不是敏感底物。 还应测量羟基安非他酮，因

		为其主要由CYP2B6形成。在确定临床意义时，应考虑羟基安非他酮浓度的变化，因为它是主要的活性部分。
CYP2C8	瑞格列奈（Repaglinide）	也通过CYP3A代谢，但程度较轻。由OATP1B1转运。
CYP2C9	S-华法林（S-warfarin）、 氟比洛芬（Flurbiprofen）	中度敏感底物
CYP2C19	奥美拉唑（Omeprazole）	也通过CYP3A代谢，但程度较轻。当涉及多个相互作用机制时，应考虑测量代谢产物浓度。
CYP2D6	地昔帕明 （Desipramine）、右美沙芬（Dextromethorphan）、 奈必洛尔（Nebivolol）	
CYP3A	咪达唑仑（Midazolam）、 三唑仑（Triazolam）	

1715 7.5.1.2 用于临床研究的CYP酶抑制剂

1716 预测指针抑制剂通过给定途径抑制代谢，其结果可从前瞻性临
1717 床DDI研究中获得。强效和中等强度抑制剂是使给定代谢途径的敏
1718 感指数底物的AUC分别增加 ≥ 5 倍和 ≥ 2 倍且 < 5 倍的药物。

1719 理想情况下，应根据抑制效力和选择性、安全性特征以及报告
 1720 的不同体内底物的临床DDI研究的可用性选择指针抑制剂，并且无
 1721 研究表明该药物不符合标准。

1722 鼓励申办方在设计DDI研究时考虑每种药物的独特特征。例
 1723 如，一种药物可能抑制多种CYP或CYP加转运体。申办方应根据对
 1724 参与底物处置的潜在CYP和转运体的了解，为研究选择指针抑制
 1725 剂。

1726 下表13中列出的药物已被确定为临床DDI研究的适当指针抑制
 1727 剂。考虑到上述标准，可以建议使用其他药物。

1728 **表13: CYP酶的指针抑制剂示例（临床研究）**

CYP酶	强效指针抑制剂	备注
CYP1A2	氟伏沙明（Fluvoxamine）	也是CYP2C19的强效抑制剂；CYP3A的中等强度抑制剂；CYP2C9和CYP2D6的弱效抑制剂。
CYP2B6		噻氯匹定可用作CYP2B6抑制剂。可使羟基安非他酮的形成减少80%以上。
CYP2C8	吉非贝齐（Gemfibrozil）	也抑制OATP1B1和OAT3。
CYP2C9	氟康唑（Fluconazole，中等强度抑制剂）	也是CYP2C19的强效抑制剂；中等强度CYP3A抑制剂。
CYP2C19	氟伏沙明（Fluvoxamine）	氟伏沙明：也是CYP1A2的

	氟康唑 (Fluconazole)	强抑制剂； CYP3A 的抑制剂； CYP2C9和CYP2D6的弱效抑制剂 氟康唑：中等强度也是 CYP2C9和CYP3A 的中等强度抑制剂。
CYP2D6	氟西汀 (Fluoxetine) 帕罗西汀 (Paroxetine)	氟西汀：也是CYP 2C19的强效抑制剂。
CYP3A	克拉霉素 (Clarithromycin) 伊曲康唑 (Itraconazole)	克拉霉素和伊曲康唑均可抑制P-gp。

1729 7.5.1.3 用于临床研究的CYP酶诱导剂

1730 下表14中列出的诱导剂是根据诱导效力、安全性特征和不同临
1731 床底物的临床DDI研究的有效性选择的。由于诱导机制，诱导物通
1732 常可调节多种酶和转运体的表达。

1733 强效和中等强度诱导剂分别使给定代谢途径的敏感指针底物的
1734 AUC降低 $\geq 80\%$ 和 $\geq 50\%$ 且 $< 80\%$ 。

1735 表14: CYP酶诱导剂示例 (临床研究) -该列表并不详尽, 可使用
1736 其他诱导剂

CYP酶	强效诱导剂	中等强度诱导剂
CYP1A2*		苯妥因 (Phenytoin)、 利福平 (Rifampin)、

		吸烟
CYP2B6	卡马西平 (Carbamazepine)	利福平 (Rifampin)、 依法韦仑 (Efavirenz)
CYP2C8		利福平 (Rifampin)
CYP2C9		利福平 (Rifampin)
CYP2C19	利福平 (Rifampin)	
CYP3A	卡马西平 (Carbamazepine)、 苯妥因 (Phenytoin)、利福平 (Rifampin)、	依法韦仑 (Efavirenz)

1737 *CYP1A2: 根据对咖啡因、替扎尼定和茶碱进行的有限数量的临床
1738 DDI研究, 苯妥因、利福平和吸烟是弱效至中等强度诱导剂。

1739 7.5.2 UGT

1740 可用于临床DDI研究的UGT底物和促变药如下 (表15-17)。这
1741 些列表并不详尽, 可在适当的理由下使用其他底物/促变药。

1742 表15: UGT底物示例 (临床研究)

UGT酶	底物
UGT1A1	比克替拉韦 (Bictegravir)、卡博特韦 (Cabotegravir)、多替拉韦 (Dolutegravir)、SN-38 (伊立替康的活性代谢产物)
UGT1A4	拉莫三嗪 (Lamotrigine, 也通过UGT2B7)、培西达 替尼 (Pexidartinib)
UGT1A9	卡格列净 (Canagliflozin)、达格列净

	(Dapagliflozin)、埃格列净 (Ertugliflozin)
UGT2B7	苯丙酸 (Bempedoic acid)、吲哚美辛 (Indomethacin)、萘普生 (Naproxen)、齐多夫定 (Zidovudine)
UGT2B15	劳拉西泮 (Lorazepam)、奥沙西泮 (Oxazepam)

1743

1744 表16: UGT抑制剂示例 (临床研究)

UGT酶	抑制剂
UGT1A1	阿扎那韦 (Atazanavir) *
UGT1A4	丙磺舒 (Probenecid) **、丙戊酸 (Valproic acid, 也抑制UGT2B7)
UGT1A9	甲芬那酸 (Mefenamic Acid)
UGT2B7	丙磺舒 (Probenecid)
UGT2B15	丙磺舒 (Probenecid)

1745 *阿扎那韦也是CYP3A的抑制剂。

1746 **丙磺舒是OAT1和OAT3转运体的抑制剂。

1747 表17: UGT诱导剂示例 (临床研究)

UGT酶	诱导剂
UGT1A1	卡马西平 (Carbamazepine)、卡马西平 (Efavirenz)、苯巴比妥 (Phenobarbital)、利福平 (Rifampin)、圣约翰草 (St. John's wort)、替拉那韦 (Tipranavir) 联合利托那韦 (ritonavir)
UGT1A4	卡马西平 (Carbamazepine)、洛匹那韦 (Lopinavir)

	联合利托那韦（ritonavir）、苯巴比妥（Phenobarbital）、苯妥因（Phenytoin）、利福平（Rifampin）
UGT1A9	利福平（Rifampin）
UGT2B7	利福平（Rifampin）
UGT2B15	利福平（Rifampin），苯妥英（Phenytoin）

1748 7.5.3 转运体

1749 7.5.3.1 用于临床研究的转运体底物

1750 下表18列出了可用于临床DDI研究的转运体底物。其中许多是
1751 多种转运体和/或酶的底物。因此，如前所述（参见正文），将这
1752 些研究的结果外推至其他药物可能具有挑战性，指针底物不可用于
1753 转运体。解释研究结果时应考虑对在研药物的转运体抑制特性及其
1754 对代谢酶影响的了解。最有用的方法是选择一种转运体底物，这种
1755 底物可能用于在研药物的预期患者人群。

1756 列出的底物在与转运体的已知抑制剂联合给药后显示PK特征
1757 显著改变，符合以下标准。此外，它们在临床DDI研究中使用通常
1758 是安全的。

1759 标准

1760 使用以下标准选择DDI研究中使用的推荐转运体底物，以表征
1761 药物的转运体抑制特性。使用临床相关剂量的研究结果选择药物。
1762 在可能的情况下，选择与全球药物开发计划最相关的药物。

- 1763 • P-gp: (1) 与伊曲康唑、奎尼丁或维拉帕米联合给药时,
 1764 AUC增加倍数 ≥ 2 倍, (2) 通过P-gp表达系统进行体外转
 1765 运, 以及(3) 在体内没有广泛代谢。
- 1766 • BCRP: (1) 随着ABCG2的遗传药理学改变, AUC的增加
 1767 倍数 ≥ 2 倍(421C>A), 以及(2) 通过BCRP表达系统进行
 1768 体外转运。
- 1769 • OATP1B1/OATP1B3: (1) 与利福平(单次给药)或环孢
 1770 素联合给药时, AUC增加倍数 ≥ 2 倍, 或SLCO1B1的药物遗
 1771 传学改变(521T>C), 以及(2) 通过OATP1B1或
 1772 OATP1B3表达系统进行体外转运。
- 1773 • OAT1/OAT3: (1) 与丙磺舒联合给药时, AUC增加倍数 ≥ 2
 1774 倍, (2) 以原型药形式经尿液排泄的分数 ≥ 0.5 , 以及(3)
 1775 通过OAT1和/或OAT3表达系统进行体外转运。
- 1776 • OCT2/MATE: (1) 多替拉韦或乙胺嘧啶的AUC增加倍数
 1777 ≥ 2 倍; (2) 以原型药形式经尿液排泄的分数 ≥ 0.5 , 以及
 1778 (3) 通过OCT2和/或MATE表达系统进行体外转运。

1779 注: 该列表并不详尽, 如果已充分了解药物的转运特性, 且与
 1780 上述标准相似, 则申办方可以使用表中未列出的底物。

1781 表18: 转运体底物示例(临床研究)

转运体	底物	备注*
P-gp	达比加群酯(Dabigatran etexilate)	达比加群酯**-仅受肠道P-gp 影响。
	地高辛(Digoxin)	非索非那定-也是

	非索非那定 (Fexofenadine)	OATP1B1、1B3和2B1的底物。
BCRP	瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin) 柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine)	瑞舒伐他汀 - 也是OATP1B1、1B3、2B1和OAT3的底物。 柳氮磺吡啶-仅受肠道BCRP影响。
OATP1B1, OATP1B3	阿托伐他汀 (Atorvastatin) 波生坦 (Bosentan) 匹伐他汀 (Pitavastatin) 普伐他汀 (Pravastatin) 瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin) 辛伐他汀酸 (Simvastatin acid)	阿托伐他汀-也是BCRP、P-gp和CYP3A的底物。 普伐他汀 - 也是 MRP2 和OAT3的底物。 瑞舒伐他汀也是 BCRP、OAT3和OATP2B1的底物。 辛伐他汀-也是CYP3A的底物。
OAT1 OAT3	阿德福韦 (Adefovir) 巴瑞克替尼 (Baricitinib) 头孢克洛 (Cefaclor) 呋塞米 (Furosemide) 奥司他韦羧酸盐 (Oseltamivir	阿德福韦-OAT1底物含量大于OAT3。 巴瑞克替尼、头孢克洛和青霉素G - OAT3底物含量大于OAT1。 呋塞米 - 是OAT1/OAT3的双重底物，也是 BCRP、

	carboxylate)	OATP2B1和UGT的底物。
MATE1 , MATE2- K, OCT2	二甲双胍 (Metformin)	

1782 *由于理解的演变性质，表中列出的一些药物可能是此处未列出的
1783 其他转运体的底物。

1784 **达比加群酯是一种前药，通过羧酸酯酶（CES）转化为达比加
1785 群，达比加群是被测部分（达比加群不是P-gp的底物）。因此，为
1786 了正确解释临床DDI结果，应考虑预先评估在研药物对CES活性的
1787 抑制作用。

1788 ***阿德福韦是其前药阿德福韦酯的活性部分，阿德福韦酯是P-gp的
1789 底物。

1790 7.5.3.2 用于临床研究的转运体抑制剂

1791 下表19列出了可用于临床DDI研究的转运体抑制剂。其中许多
1792 许多不仅抑制特定的转运体，而且还抑制一些其他的转运体和/或
1793 CYP酶。因此，如前所述（参见正文），将这些研究的结果外推至
1794 其他药物可能具有挑战性，指针抑制剂不可用于转运体。。解释研
1795 究结果时应考虑对在研药物的转运和代谢/消除途径的了解。最有
1796 用的方法是选择一种转运体抑制剂，这种抑制剂很可能用于在研药
1797 物的预期患者群体。

1798 列出的抑制剂导致联合给药后转运体已知底物的PK特征显著
1799 改变，符合以下标准。此外，它们在临床DDI研究中使用通常是安

1800 全的。

1801 标准

1802 使用以下标准选择DDI研究中使用的推荐转运体抑制剂，以表
1803 征药物作为转运体底物的特性。使用临床相关剂量的研究结果选择
1804 药物。在可能的情况下，选择与全球药物开发计划最相关的药物。

1805 • P-gp: (1) 与地高辛、达比加群酯或非索非那定联合给药
1806 时，AUC增加倍数 ≥ 2 倍，以及(2)体外抑制剂。

1807 • BCRP: (1) 与瑞舒伐他汀联合给药时，AUC增加倍数 ≥ 2
1808 倍或接近2倍，以及(2)体外抑制剂。

1809 • OATP1B1/OATP1B3: (1) 联合给药时，至少一种临床底
1810 物的AUC增加倍数 ≥ 2 倍，以及(2)体外抑制剂。

1811 • OAT1/OAT3: (1) 联合给药时，至少一种临床底物的AUC
1812 增加倍数 ≥ 2 倍，以及(2)体外抑制剂。

1813 • OCT2/MATE: (1) 与二甲双胍联合给药时，AUC增加倍
1814 数 ≥ 2 倍，以及(2)体外抑制剂。

1815 注：该列表并不详尽，如果已充分了解药物的转运体抑制特
1816 性，且与上述标准相似，则申办方可以使用表中未列出的抑制剂。

1817 **表19: 转运体抑制剂示例（临床研究）**

转运体	抑制剂	备注
P-gp	伊曲康唑 (Itraconazole) 奎尼丁 (Quinidine) 维拉帕米 (Verapamil)	伊曲康唑-也抑制BCRP和 CYP3A 维拉帕米-也抑制CYP3A
BCRP	环孢霉素 (Cyclosporine)	环孢素-也抑制OATP1B1、

	达罗他胺 (Darolutamide) 福坦替尼 (Fostamatinib)	1B3、MRP2和P-gp。 福坦替尼-也抑制P-gp
OATP1B1, OATP1B3	利福平 (Rifampin, 单次 给药) 环孢素 (Cyclosporine)	利福平-也抑制P-gp 环孢素-也抑制MRP2、P- gp和BCRP
OAT1 , OAT3	丙磺舒 (Probenecid)	丙磺舒-也抑制OATP1B1。
MATE1 , MATE2- K, OCT2	多替拉韦 (Dolutegravir) 乙胺嘧啶 (Pyrimethamine)	多替拉韦 - OCT2的相对特 异性抑制剂 乙胺嘧啶 - MATE的相对特 异性抑制剂

1818 8. 参考文献

- 1819 1. Miners JO, Rowland A, Novak JJ, Lapham K, Goosen TC.
1820 Evidence-based strategies for the characterisation of human drug and
1821 chemical glucuronidation in vitro and UDP-glucuronosyltransferase
1822 reaction phenotyping. *Pharmacol Ther.* 2021;218:107689.
- 1823 2. Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Houston JB, Tremaine
1824 LM. In vitro cytochrome P450 inhibition data and the prediction of
1825 drug-drug interactions: qualitative relationships, quantitative predictions,
1826 and the rank-order approach. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(6):582-92.
- 1827 3. Rodrigues AD. Prioritization of clinical drug interaction studies
1828 using in vitro cytochrome P450 data: proposed refinement and
1829 expansion of the “rank order” approach. *Drug Metab Lett.* 2007;1(1):31-
1830 5.

- 1831 4. Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, He K, Lim HK, Ling KH, et al.
1832 The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of
1833 drug-metabolizing enzymes: a perspective of the pharmaceutical
1834 research and manufacturers of America. *Drug Metab Dispos.*
1835 2009;37(7):1355-70.
- 1836 5. Vieira ML, Kirby B, Ragueneau-Majlessi I, Galetin A, Chien JY,
1837 Einolf HJ, et al. Evaluation of various static in vitro-in vivo
1838 extrapolation models for risk assessment of the CYP3A inhibition
1839 potential of an investigational drug. *Clin Pharmacol Ther.*
1840 2014;95(2):189-98.
- 1841 6. Tseng E, Eng H, Lin J, Cerny MA, Tess DA, Goosen TC, et al.
1842 Static and Dynamic Projections of Drug- Drug Interactions Caused by
1843 Cytochrome P450 3A Time-Dependent Inhibitors Measured in Human
1844 Liver Microsomes and Hepatocytes. *Drug Metab Dispos.*
1845 2021;49(10):947-60.
- 1846 7. Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, et al.
1847 Cytochrome p450 turnover: regulation of synthesis and degradation,
1848 methods for determining rates, and implications for the prediction of
1849 drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9(5):384-94.
- 1850 8. Wang YH. Confidence assessment of the Simcyp time-based
1851 approach and a static mathematical model in predicting clinical drug-
1852 drug interactions for mechanism-based CYP3A inhibitors. *Drug Metab*
1853 *Dispos.* 2010;38(7):1094-104.
- 1854 9. Prueksaritanont T, Chu X, Gibson C, Cui D, Yee KL, Ballard J, et
1855 al. Drug-drug interaction studies: regulatory guidance and an industry
1856 perspective. *Aaps j.* 2013;15(3):629-45.

- 1857 10. Rowland Yeo K, Walsky RL, Jamei M, Rostami-Hodjegan A,
1858 Tucker GT. Prediction of time-dependent CYP3A4 drug-drug
1859 interactions by physiologically based pharmacokinetic modelling:
1860 impact of inactivation parameters and enzyme turnover. *Eur J Pharm Sci.*
1861 2011;43(3):160-73.
- 1862 11. Hariparsad N, Ramsden D, Palamanda J, Dekeyser JG, Fahmi OA,
1863 Kenny JR, et al. Considerations from the IQ Induction Working Group
1864 in Response to Drug-Drug Interaction Guidance from Regulatory
1865 Agencies: Focus on Downregulation, CYP2C Induction, and CYP2B6
1866 Positive Control. *Drug Metab Dispos.* 2017;45(10):1049-59.
- 1867 12. Yajima K, Uno Y, Murayama N, Uehara S, Shimizu M, Nakamura
1868 C, et al. Evaluation of 23 lots of commercially available cryopreserved
1869 hepatocytes for induction assays of human cytochromes P450. *Drug*
1870 *Metab Dispos.* 2014;42(5):867-71.
- 1871 13. Fahmi OA, Ripp SL. Evaluation of models for predicting drug-
1872 drug interactions due to induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*
1873 2010;6(11):1399-416.
- 1874 14. Fahmi OA, Boldt S, Kish M, Obach RS, Tremaine LM. Prediction
1875 of drug-drug interactions from in vitro induction data: application of the
1876 relative induction score approach using cryopreserved human
1877 hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(9):1971-4.
- 1878 15. Zuo R, Li F, Parikh S, Cao L, Cooper KL, Hong Y, et al.
1879 Evaluation of a Novel Renewable Hepatic Cell Model for Prediction of
1880 Clinical CYP3A4 Induction Using a Correlation-Based Relative
1881 Induction Score Approach. *Drug Metab Dispos.* 2017;45(2):198-207.
- 1882 16. Zhang JG, Ho T, Callendrello AL, Clark RJ, Santone EA, Kinsman

1883 S, et al. Evaluation of calibration curve-based approaches to predict
1884 clinical inducers and noninducers of CYP3A4 with plated human
1885 hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(9):1379-91.

1886 17. Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, et al.
1887 Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug
1888 interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of
1889 compounds as precipitants of interaction. *Drug Metab Dispos.*
1890 2009;37(8):1658-66.

1891 18. Kenny JR, Ramsden D, Buckley DB, Dallas S, Fung C, Mohutsky
1892 M, et al. Considerations from the Innovation and Quality Induction
1893 Working Group in Response to Drug-Drug Interaction Guidances from
1894 Regulatory Agencies: Focus on CYP3A4 mRNA In Vitro Response
1895 Thresholds, Variability, and Clinical Relevance. *Drug Metab Dispos.*
1896 2018;46(9):1285-303.

1897 19. Ramsden D, Fullenwider CL. Characterization of Correction
1898 Factors to Enable Assessment of Clinical Risk from In Vitro CYP3A4
1899 Induction Data and Basic Drug-Drug Interaction Models. *Eur J Drug*
1900 *Metab Pharmacokinet.* 2022.

1901 20. Vermet H, Raoust N, Ngo R, Esserm éant L, Klieber S, Fabre G, et
1902 al. Evaluation of Normalization Methods To Predict CYP3A4 Induction
1903 in Six Fully Characterized Cryopreserved Human Hepatocyte
1904 Preparations and HepaRG Cells. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(1):50-60.

1905 21. Varma MV, El-Kattan AF, Feng B, Steyn SJ, Maurer TS, Scott DO,
1906 et al. Extended Clearance Classification System (ECCS) informed
1907 approach for evaluating investigational drugs as substrates of drug
1908 transporters. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):33-6.

- 1909 22. Zhou T, Arya V, Zhang L. Comparing Various In Vitro Prediction
1910 Methods to Assess the Potential of a Drug to Inhibit P-glycoprotein (P-
1911 gp) Transporter In Vivo. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(8):1049-60.
- 1912 23. Vaidyanathan J, Yoshida K, Arya V, Zhang L. Comparing Various
1913 In Vitro Prediction Criteria to Assess the Potential of a New Molecular
1914 Entity to Inhibit Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1. *J Clin*
1915 *Pharmacol*. 2016;56 Suppl 7:S59-72.
- 1916 24. Lee SC, Arya V, Yang X, Volpe DA, Zhang L. Evaluation of
1917 transporters in drug development: Current status and contemporary
1918 issues. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;116:100-18.
- 1919 25. Durk MR, Jones NS, Liu J, Nagapudi K, Mao C, Plise EG, et al.
1920 Understanding the Effect of Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin on
1921 Fenebrutinib Absorption in an Itraconazole-Fenebrutinib Drug-Drug
1922 Interaction Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(6):1224-32.
- 1923 26. Chen Y, Ma F, Jones NS, Yoshida K, Chiang PC, Durk MR, et al.
1924 Physiologically-Based Pharmacokinetic Model-Informed Drug
1925 Development for Fenebrutinib: Understanding Complex Drug- Drug
1926 Interactions. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020;9(6):332-41.
- 1927 27. Liu L, Bello A, Dresser MJ, Heald D, Komjathy SF, O'Mara E, et
1928 al. Best practices for the use of itraconazole as a replacement for
1929 ketoconazole in drug-drug interaction studies. *J Clin Pharmacol*.
1930 2016;56(2):143-51.
- 1931 28. Huppertz A, Ott C, Bruckner T, Foerster KI, Burhenne J, Weiss J,
1932 et al. Prolonged-Release Tacrolimus Is Less Susceptible to Interaction
1933 With the Strong CYP3A Inhibitor Voriconazole in Healthy Volunteers.
1934 *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1290-8.

- 1935 29. Rekić D, Reynolds KS, Zhao P, Zhang L, Yoshida K, Sachar M, et
1936 al. Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and
1937 Enable Drug Access. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2214-8.
- 1938 30. Bonate PL, Ahamadi M, Budha N, de la Peña A, Earp JC, Hong Y,
1939 et al. Methods and strategies for assessing uncontrolled drug-drug
1940 interactions in population pharmacokinetic analyses: results from the
1941 International Society of Pharmacometrics (ISOP) Working Group. *J*
1942 *Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016;43(2):123-35.
- 1943 31. Ramsden D, Fung C, Hariparsad N, Kenny JR, Mohutsky M,
1944 Parrott NJ, et al. Perspectives from the Innovation and Quality
1945 Consortium Induction Working Group on Factors Impacting Clinical
1946 Drug-Drug Interactions Resulting from Induction: Focus on Cytochrome
1947 3A Substrates. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(10):1206-21.
- 1948 32. Yang X, Fan J, Zhang L. How Science Is Driving Regulatory
1949 Guidances. *Methods Mol Biol.* 2021;2342:595-629.
- 1950 33. Chu X, Liao M, Shen H, Yoshida K, Zur AA, Arya V, et al.
1951 Clinical Probes and Endogenous Biomarkers as Substrates for
1952 Transporter Drug-Drug Interaction Evaluation: Perspectives From the
1953 International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther.*
1954 2018;104(5):836-64.
- 1955 34. Yee SW, Giacomini MM, Shen H, Humphreys WG, Horng H,
1956 Brian W, et al. Organic Anion Transporter Polypeptide 1B1
1957 Polymorphism Modulates the Extent of Drug-Drug Interaction and
1958 Associated Biomarker Levels in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci.*
1959 2019;12(4):388-99.
- 1960 35. Mori D, Kimoto E, Rago B, Kondo Y, King-Ahmad A,

1961 Ramanathan R, et al. Dose-Dependent Inhibition of OATP1B by
1962 Rifampicin in Healthy Volunteers: Comprehensive Evaluation of
1963 Candidate Biomarkers and OATP1B Probe Drugs. *Clin Pharmacol Ther.*
1964 2020;107(4):1004-13.

1965 36. Miyake T, Kimoto E, Luo L, Mathialagan S, Horlbogen LM,
1966 Ramanathan R, et al. Identification of Appropriate Endogenous
1967 Biomarker for Risk Assessment of Multidrug and Toxin Extrusion
1968 Protein-Mediated Drug-Drug Interactions in Healthy Volunteers. *Clin*
1969 *Pharmacol Ther.* 2021;109(2):507-16.

1970 37. Willemin ME, Van Der Made TK, Pijpers I, Dillen L, Kunze A,
1971 Jonkers S, et al. Clinical Investigation on Endogenous Biomarkers to
1972 Predict Strong OAT-Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin*
1973 *Pharmacokinet.* 2021;60(9):1187-99.

1974 38. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-
1975 glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of
1976 Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet.*
1977 2020;59(6):699-714.

1978 39. Zamek-Gliszczyński MJ, Patel M, Yang X, Lutz JD, Chu X,
1979 Brouwer KLR, et al. Intestinal P-gp and Putative Hepatic OATP1B
1980 Induction: International Transporter Consortium Perspective on Drug
1981 Development Implications. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(1):55-64.

1982 40. E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics,
1983 pharmacogenetics, genomic data, and sample coding categories.
1984 (Guidance for Industry). *Biotechnology law report.* 2008;27(4):359.

1985 41. International Council for Harmonisation of Technical
1986 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E18 Genomic

1987 Sampling and Management of Genomic Data Guideline. 3 August 2017.
1988 Available from: <https://ich.org/page/efficacy-guidelines>

1989 42. International Council for Harmonisation of Technical
1990 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH M10
1991 Bioanalytical Method Validation Draft Guideline. 26 February 2019.
1992 Available at: <https://ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>

1993 43. Hallifax D, Houston JB. Binding of drugs to hepatic microsomes:
1994 comment and assessment of current prediction methodology with
1995 recommendation for improvement. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(4):724-
1996 6; author reply 7.

1997 44. Kilford PJ, Gertz M, Houston JB, Galetin A. Hepatocellular
1998 binding of drugs: correction for unbound fraction in hepatocyte
1999 incubations using microsomal binding or drug lipophilicity data. *Drug*
2000 *Metab Dispos.* 2008;36(7):1194-7.

2001 45. Winiwarter S, Chang G, Desai P, Menzel K, Faller B, Arimoto R,
2002 et al. Prediction of Fraction Unbound in Microsomal and Hepatocyte
2003 Incubations: A Comparison of Methods across Industry Datasets. *Mol*
2004 *Pharm.* 2019;16(9):4077-85.

2005 46. Sun Y, Chothe PP, Sager JE, Tsao H, Moore A, Laitinen L, et al.
2006 Quantitative Prediction of CYP3A4 Induction: Impact of Measured,
2007 Free, and Intracellular Perpetrator Concentrations from Human
2008 Hepatocyte Induction Studies on Drug-Drug Interaction Predictions.
2009 *Drug Metab Dispos.* 2017;45(6):692- 705.

2010 47. Chang C, Yang X, Fahmi OA, Riccardi KA, Di L, Obach RS. An
2011 exposure-response analysis based on rifampin suggests CYP3A4
2012 induction is driven by AUC: an in vitro investigation. *Xenobiotica.*

2013 2017;47(8):673-81.

2014 48. Zhou J, Argikar UA, Miners JO. Enzyme Kinetics of Uridine
2015 Diphosphate Glucuronosyltransferases (UGTs). *Methods Mol Biol.*
2016 2021;2342:301-38.

2017 49. Haupt LJ, Kazmi F, Ogilvie BW, Buckley DB, Smith BD,
2018 Leatherman S, et al. The Reliability of Estimating Ki Values for Direct,
2019 Reversible Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes from
2020 Corresponding IC50 Values: A Retrospective Analysis of 343
2021 Experiments. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(11):1744-50.

2022 50. Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition
2023 constant (K1) and the concentration of inhibitor which causes 50 per
2024 cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.*
2025 1973;22(23):3099-108.

2026 51. Cer RZ, Mudunuri U, Stephens R, Lebeda FJ. IC50-to-Ki: a web-
2027 based tool for converting IC50 to Ki values for inhibitors of enzyme
2028 activity and ligand binding. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Web Server
2029 issue):W441-5.

2030 52. Berry LM, Zhao Z. An examination of IC50 and IC50-shift
2031 experiments in assessing time-dependent inhibition of CYP3A4,
2032 CYP2D6 and CYP2C9 in human liver microsomes. *Drug Metab Lett.*
2033 2008;2(1):51-9.

2034 53. Wong SG, Ramsden D, Dallas S, Fung C, Einolf HJ, Palamanda J,
2035 et al. Considerations from the Innovation and Quality Induction
2036 Working Group in Response to Drug-Drug Interaction Guidance from
2037 Regulatory Agencies: Guidelines on Model Fitting and
2038 Recommendations on Time Course for In Vitro Cytochrome P450

2039 Induction Studies Including Impact on Drug Interaction Risk
2040 Assessment. *Drug Metab Dispos.* 2021;49(1):94-110.

2041 54. Chu V, Einolf HJ, Evers R, Kumar G, Moore D, Ripp S, et al. In
2042 vitro and in vivo induction of cytochrome p450: a survey of the current
2043 practices and recommendations: a pharmaceutical research and
2044 manufacturers of america perspective. *Drug Metab Dispos.*
2045 2009;37(7):1339-54.

2046 55. M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers;
2047 International Council for Harmonisation; Guidance for Industry;
2048 Availability. Washington: Federal Information & News Dispatch, LLC;
2049 2021. p. 26054.

2050 56. Tárai P, Schweigler P, Poller B, Domange N, de Wilde R, Hanna I,
2051 et al. A Systematic In Vitro Investigation of the Inhibitor Preincubation
2052 Effect on Multiple Classes of Clinically Relevant Transporters. *Drug*
2053 *Metab Dispos.* 2019;47(7):768-78.

2054 57. Zurth C, Koskinen M, Fricke R, Prien O, Korjamo T, Graudenz K,
2055 et al. Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and
2056 Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(6):747- 59.

2057 58. Izumi S, Nozaki Y, Maeda K, Komori T, Takenaka O, Kusuhara H,
2058 et al. Investigation of the impact of substrate selection on in vitro
2059 organic anion transporting polypeptide 1B1 inhibition profiles for the
2060 prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.*
2061 2015;43(2):235-47.

2062 59. Farasyn T, Pahwa S, Xu C, Yue W. Pre-incubation with OATP1B1
2063 and OATP1B3 inhibitors potentiates inhibitory effects in physiologically
2064 relevant sandwich-cultured primary human hepatocytes. *Eur J Pharm Sci.*

2065 2021;165:105951.

2066 60. Gertz M, Cartwright CM, Hobbs MJ, Kenworthy KE, Rowland M,
2067 Houston JB, et al. Cyclosporine inhibition of hepatic and intestinal
2068 CYP3A4, uptake and efflux transporters: application of PBPK modeling
2069 in the assessment of drug-drug interaction potential. *Pharm Res.*
2070 2013;30(3):761-80.

2071 61. Fahmi OA, Maurer TS, Kish M, Cardenas E, Boldt S, Nettleton D.
2072 A combined model for predicting CYP3A4 clinical net drug-drug
2073 interaction based on CYP3A4 inhibition, inactivation, and induction
2074 determined in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(8):1698-708.

2075 62. Ramsden D, Perloff ES, Witcher-Johnstone A, Ho T, Patel R,
2076 Kozminski KD, et al. Predictive In Vitro-In Vivo Extrapolation for Time
2077 Dependent Inhibition of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and
2078 CYP2D6 Using Pooled Human Hepatocytes, Human Liver Microsomes,
2079 and a Simple Mechanistic Static Model. *Drug Metab Dispos.* 2021.

2080 63. Einolf HJ, Chen L, Fahmi OA, Gibson CR, Obach RS, Shebley M,
2081 et al. Evaluation of various static and dynamic modeling methods to
2082 predict clinical CYP3A induction using in vitro CYP3A4 mRNA
2083 induction data. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(2):179-88.

2084 64. Sane R, Cheung KWK, Kovács P, Farasyn T, Li R, Bui A, et al.
2085 Calibrating the In Vitro-In Vivo Correlation for OATP-Mediated Drug-
2086 Drug Interactions with Rosuvastatin Using Static and PBPK Models.
2087 *Drug Metab Dispos.* 2020;48(12):1264-70.

2088 65. Varma MV, Bi YA, Kimoto E, Lin J. Quantitative prediction of
2089 transporter- and enzyme-mediated clinical drug-drug interactions of
2090 organic anion-transporting polypeptide 1B1 substrates using a

2091 mechanistic net-effect model. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(1):214-
2092 23.

2093 66. Yoshida K, Maeda K, Sugiyama Y. Transporter-mediated drug--
2094 drug interactions involving OATP substrates: predictions based on in
2095 vitro inhibition studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(6):1053-64.

2096 67. Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical
2097 disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk
2098 during drug development: it's not just about OATP1B1. *Clin Pharmacol*
2099 *Ther.* 2012;92(5):584-98.

2100 68. Feng B, Varma MV. Evaluation and Quantitative Prediction of
2101 Renal Transporter-Mediated Drug- Drug Interactions. *J Clin Pharmacol.*
2102 2016;56 Suppl 7:S110-21.

2103 69. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y.
2104 Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug
2105 interactions: metabolic interaction in the liver. *Pharmacol Rev.*
2106 1998;50(3):387-412.

2107 70. Rostami-Hodjegan A, Tucker G. 'In silico' simulations to assess the
2108 'in vivo' consequences of 'in vitro' metabolic drug-drug interactions.
2109 *Drug Discov Today Technol.* 2004;1(4):441-8.

2110 71. Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT.
2111 Misuse of the well-stirred model of hepatic drug clearance. *Drug Metab*
2112 *Dispos.* 2007;35(3):501-2.

2113 72. Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A.
2114 Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. *Curr Drug Metab.*
2115 2007;8(7):676-84.

2116 73. Zhao P, Rowland M, Huang SM. Best practice in the use of

2117 physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation to
2118 address clinical pharmacology regulatory questions. Clin Pharmacol
2119 Ther. 2012;92(1):17-20.

2120 74. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses- Format and
2121 Content Guidance for industry In: US Department of Health and Human
2122 Services FDA, editor. 2018.

2123 75. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses-
2124 Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development,
2125 Manufacturing Changes, and Controls. Guidance for Industry. In: Us
2126 Department of Health and Human Services FDA, editor. 2020.

2127 76. Guidelines for Analysis Reports Involving Physiologically based
2128 Pharmacokinetic Models. In: MHLW/PMDA J, editor. 2020.

2129 77. Reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK)
2130 modeling and simulation In: EC E, editor. 2018.

2131 78. OECD. Guidance document on the characterisation, validation and
2132 reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory
2133 purposes. 2021.

2134 79. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2
2135 activity on cessation of heavy smoking. Clin Pharmacol Ther.
2136 2004;76(2):178-84.

2137 80. Renwick AB, Watts PS, Edwards RJ, Barton PT, Guyonnet I, Price
2138 RJ, et al. Differential maintenance of cytochrome P450 enzymes in
2139 cultured precision-cut human liver slices. Drug Metab Dispos.
2140 2000;28(10):1202-9.

2141 81. Backman JT, Honkalammi J, Neuvonen M, Kurkinen KJ, Tornio A,
2142 Niemi M, et al. CYP2C8 activity recovers within 96 hours after

2143 gemfibrozil dosing: estimation of CYP2C8 half-life using repaglinide as
2144 an in vivo probe. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(12):2359-66.

2145 82. Liston HL, DeVane CL, Boulton DW, Risch SC, Markowitz JS,
2146 Goldman J. Differential time course of cytochrome P450 2D6 enzyme
2147 inhibition by fluoxetine, sertraline, and paroxetine in healthy volunteers.
2148 *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(2):169-73.

2149 83. Venkatakrisnan K, Obach RS. In vitro-in vivo extrapolation of
2150 CYP2D6 inactivation by paroxetine: prediction of nonstationary
2151 pharmacokinetics and drug interaction magnitude. *Drug Metab Dispos.*
2152 2005;33(6):845-52.

2153 84. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Chen G, Weemhoff JL,
2154 Jen C, et al. Time course of recovery of cytochrome p450 3A function
2155 after single doses of grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.*
2156 2003;74(2):121-9.

2157 85. Darwich AS, Aslam U, Ashcroft DM, Rostami-Hodjegan A. Meta-
2158 analysis of the turnover of intestinal epithelia in preclinical animal
2159 species and humans. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(12):2016-22.