



临床药物代谢动力学研究室
Clinical Pharmacokinetics Laboratory



临床药物相互作用的评价研究 —指导原则及在新药创制中的应用

卢 杨

中国药科大学 基础医学与临床药学学院
临床药物代谢动力学实验室

手机：13951934007

Email: heryonline@163.com

临床药物代谢动力学研究室



Triple Quad 6500+



Triple TOF 5600+



NexION 2000 ICP-MS

应用型研究：

- 仿制药的生物等效性
- 新药临床试验
- 新药临床前药代动力学
- 药代动力学新模型

特色研究：

- 代谢酶与转运体研究
- 金属类药物的药代动力学
- 生物大分子的药代动力学

位置



目 录

1 药物相互作用概述

2 指导原则中的建议

3 新药报批中的应用

药物的相互作用可导致药物撤市

由于DDI撤市的药物：

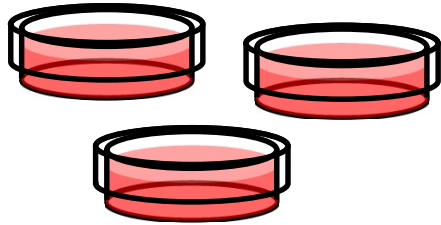
- CYP3A4 底物：特非那定（1985-1998）、阿司咪唑（1988-1999）、西沙比利（1993-2000）等.....

与CYP3A抑制剂合用时（大环内酯类抗生素，唑类抗真菌药等），导致代谢受阻，发生严重不良反应

- CYP3A抑制剂：米贝地尔（1997-1998）等.....

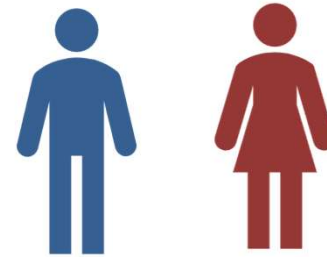
药物相互作用概述

In Vitro



理化性质引起的配伍变化

In Vivo



药效学DDI、药动学DDI

重点

发生在吸收 (Absorption)、分布 (Distribution)、代谢 (Metabolism)、排泄 (Elimination) 过程中的DDI

Absorption

转运体、pH值、胃肠蠕动、络合作用、吸附等

Distribution

血浆蛋白结合、组织血流量、血管通透性、体液pH、药物与组织的亲和力等

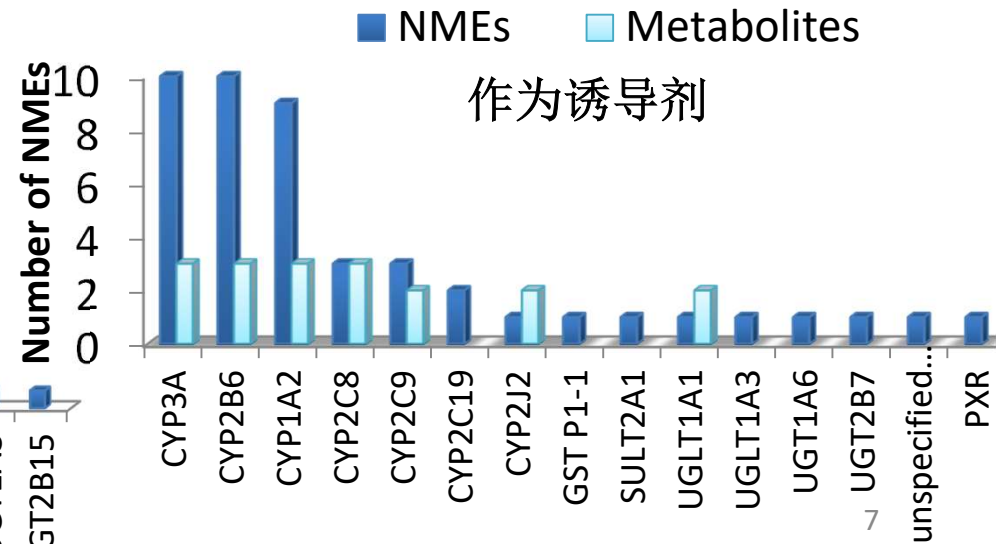
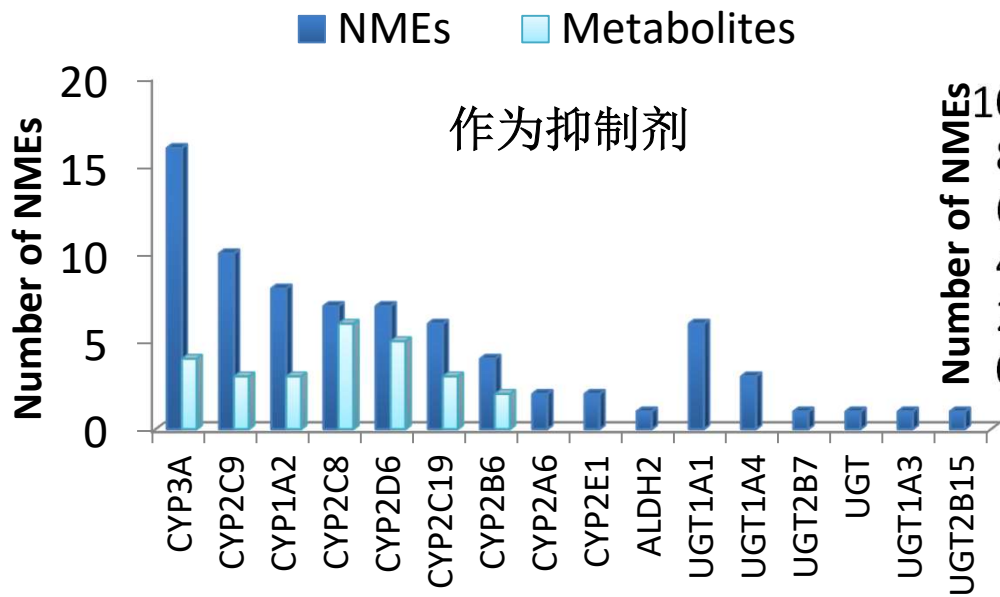
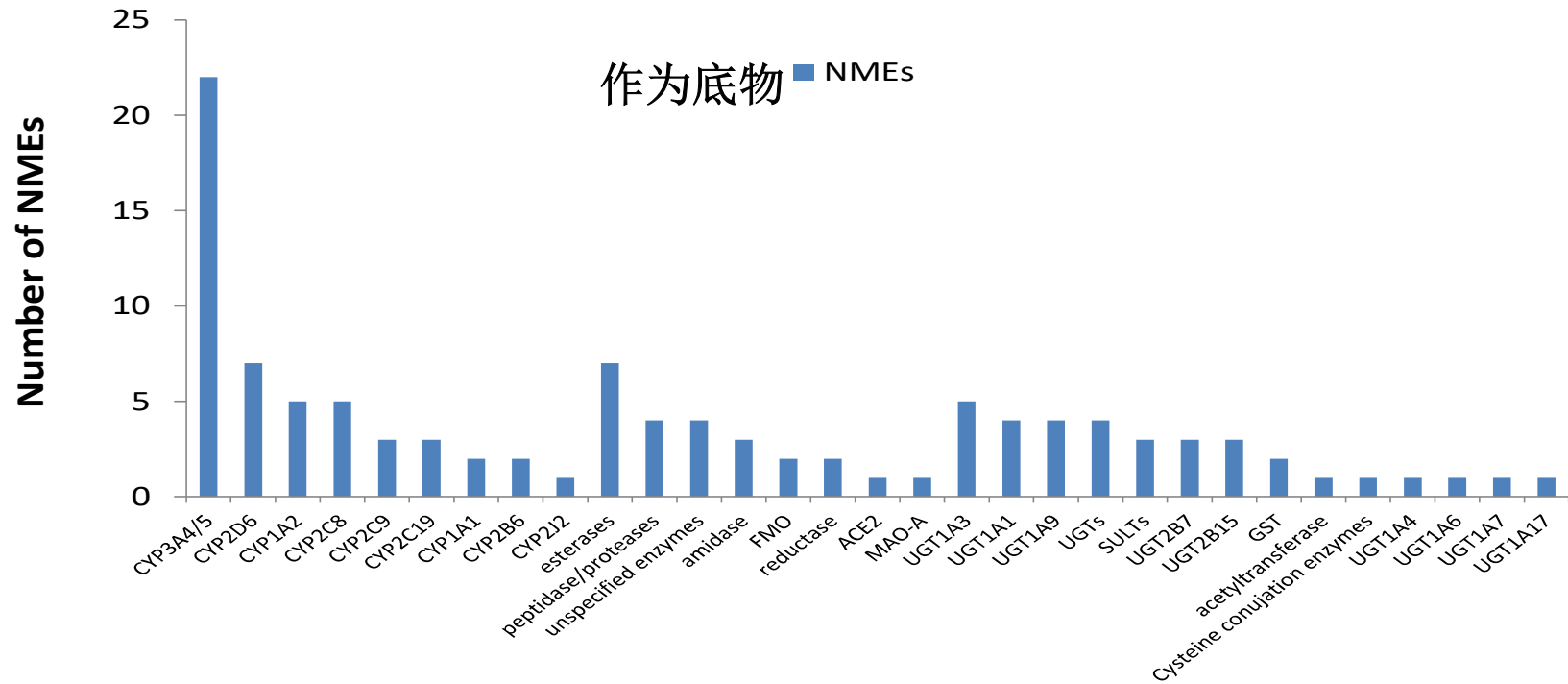
Metabolism

I相代谢酶、II相代谢UGT酶等的诱导与抑制

Elimination

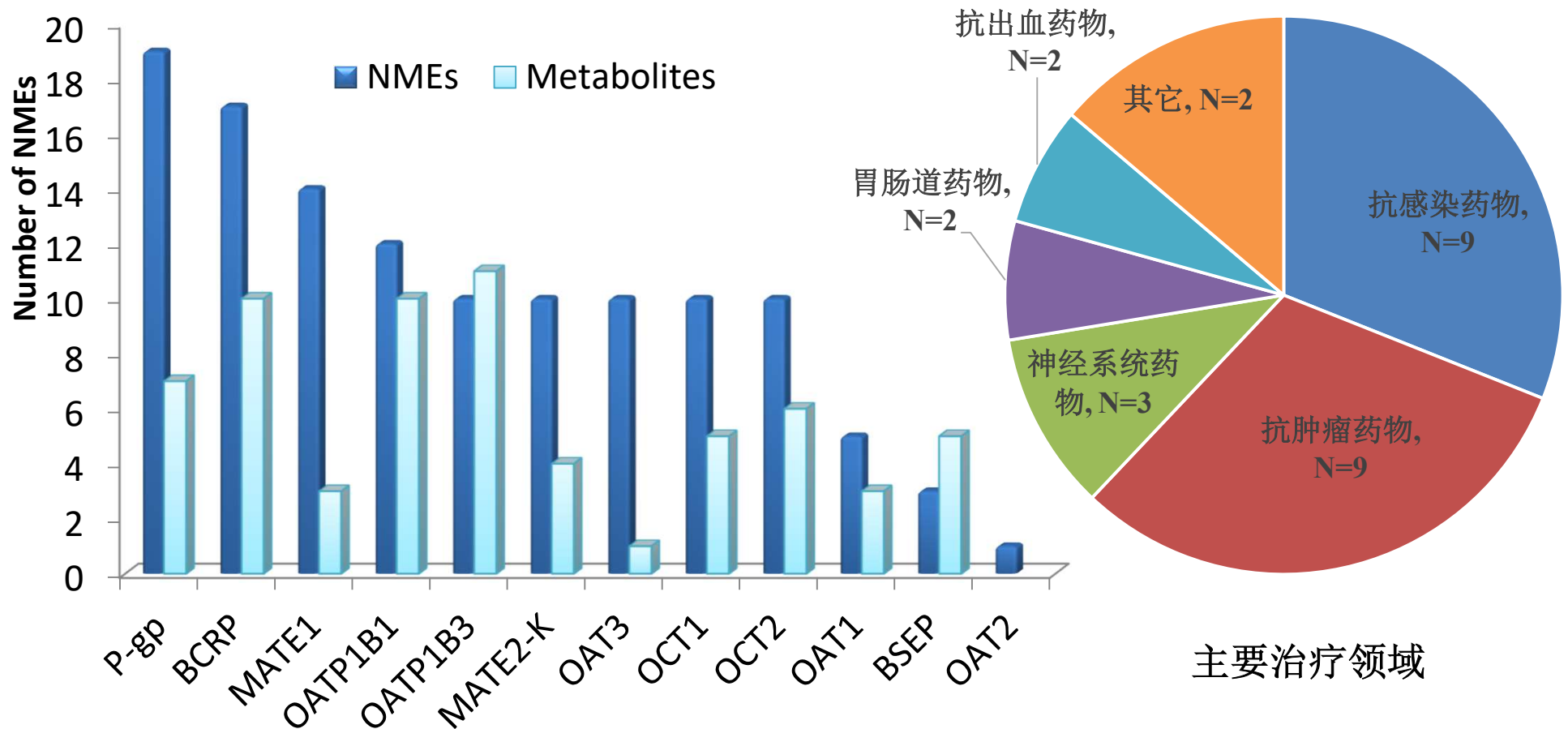
肾小球滤过、肾小管重吸收、主动分泌 (转运体)

2017年FDA批准的药物：代谢酶介导的DDI



2018年FDA批准的药物中转运体抑制剂的数量

42个新化合物上市，其中29个化合物的原药可抑制至少一种转运体



2018年FDA批准的药物中为转运体抑制剂的数量

新药创制中的DDI研究

早期：根据构效关系初步筛选



In vitro实验：新药是否是代谢酶/转运体的底物/抑制剂/诱导剂



临床**DDI**研究：确定是否存在可能对新药申报产生影响的重要**DDI**

药物相互作用指导原则

2012年 欧盟EMA 颁布药物相互作用指导原则

2017年 美国FDA 颁布药物相互作用指导原则草稿

2018年 日本PMDA 颁布药物相互作用指导原则

2020年 美国FDA 颁布药物相互作用指导原则终稿

2020年9月中国NMPA颁布药物相互作用指导原则征求意见稿



21 June 2012
CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Guideline on the investigation of drug interactions

Discussion in the Efficacy Working Party (EWP)	June/October 1996 February 1997
Transmission to the CPMP	March 1997
Transmission to interested parties	March 1997
Deadline for comments	September 1997
Re-submission to the EWP	December 1997
Approval by the CPMP	December 1997
Date for coming into operation	June 1998
Draft Rev. 1 Agreed by the EWP	April 2010
Adoption Rev. 1 by CHMP for release for consultation	22 April 2010
End of consultation Rev. 1 (deadline for comments)	31 October 2010
Agreed by Pharmacokinetics Working Party	February 2012
Adopted by CHMP	21 June 2012
Date for coming into effect	1 January 2013

This guideline replaces guideline CPMP/EWP/560/95.

Keywords Interaction, guideline, metabolism, inhibition, induction, transport, enzyme, transport protein, transporter, absorption, food, distribution, PBPk, herbal, SmPC

* The correction concerns section 5.3.4.1 (p. 26) and the corresponding decision tree no. 6 (p. 61) to read "if the observed k_0 value is lower or equal to $k_{0,7}$ ". Appendix VII, Table 5 to read "See section 5.4.2.1" Decision tree 4.

Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

January 2020
Clinical Pharmacology

厚生労働省 0723 第 4 号
平成 30 年 7 月 23 日

都道府県
各保健所設置市
特別区
衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公印省略)

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」
について

医薬品の相互作用の検討方法については、薬物相互作用の検討を行う際の参考とすべき資料として「薬物相互作用の検討方法について」(平成 13 年 6 月 4 日付け医薬品第 813 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知、以下「旧通知」という。)が示されており、その後「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」の公表について」(平成 26 年 7 月 8 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)によりガイドライン案を公表したところです。

今般、国内外の最新の動向を踏まえ、同最終案を見直し、別添のとおり「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(以下「本ガイドライン」という。))」をとりまとめました。

つきましては、貴管下の関係業者に周知を宜しくお願いします。

なお、本ガイドラインでは、本文で示しているとおり、医薬品の開発時における薬物間相互作用の評価に当たり、現時点において科学的に妥当である一般的な方法を提示しています。

そのため、本ガイドラインに示される検討方法を参考にした上で、対象となる医薬品の特性を踏まえ、学問や科学技術の進歩に基づいて開発された新しい検討方法等も積極的に評価した上で、適切な検討方法を採用していただきますよう、御留意願います。

また、本通知の発出に当たり、旧通知は廃止します。これに伴い、他の通知又は事務連絡中、旧通知を参照する箇所については、本通知を御参照ください。

FDA指导原则建议的DDI研究方法

➤ ***In vitro*** : 对发生DDI的潜在可能性进行大规模体外筛选;

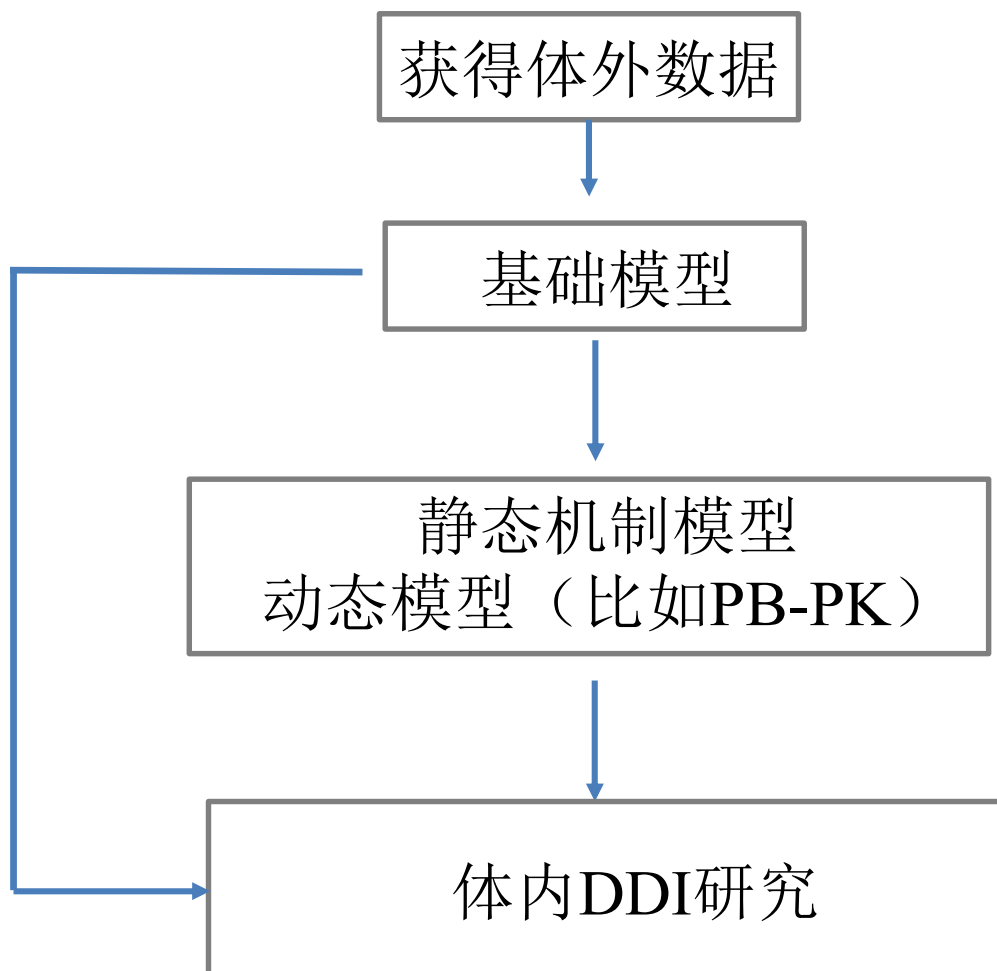
➤ ***In vivo*** :

1. 若药物设计时就需要与其他药物联用发挥药效, 则需要在用于患者前完成研究;
2. 若药物设计为单药使用, 则在临床使用过程中遇到联合用药的情况前完成研究。

- Assess clinical DDIs before the product is administered to patients likely to take medications that could interact
 - Reduce exclusion criteria in clinical trials

➤ ***In silico***: 利用计算机、使用软件对可能发生DDI的药物进行体内情况模拟, 或将对体内试验进行豁免。

DDI的研究路线



DDI研究方法：体外研究（代谢酶）

根据体外结果进行判断——基础模型的临界值

- **抑制剂：**
 1. 可逆抑制
(竞争性 or 非竞争性)
 2. 时间依赖性抑制

$$R = 1 + \frac{[I]}{K_i} \geq \begin{cases} 1.02 \text{ (肝脏)} \\ 11 \text{ (肠道)} \end{cases}$$

$$R = \frac{k_{deg} + \frac{k_{inact} \times [I]}{K_I + [I]}}{K_{deg}} \geq 1.25$$

- **诱导剂：**
 1. mRNA倍增法

a) mRNA随药物浓度表达增加

b) 在预期肝脏药物浓度下，mRNA增加为空白组2倍以上

* 预期肝脏药物浓度：血浆游离最大药物浓度的特定倍数，e.g. 30倍。

2. 基础模型

$$R = \frac{1}{1 + \frac{d \times E_{max} \times [I]}{EC_{50} + [I]}} \leq 0.8$$

DDI研究方法：体外研究（转运体）

根据体外结果进行判断——基础模型的临界值

• 抑制剂：

1. P-gp/BCRP: $\frac{I_{\text{gut}}}{IC_{50}} \geq 10$ (Oral drug)

2. OATP1B1/OATP1B3: $1 + \frac{I_{\text{unbound,inlet,max}}}{IC_{50}} \geq 1.1$

3. OAT1/OAT3: $\frac{I_{\text{unbound,max}}}{IC_{50}} \geq 0.1$

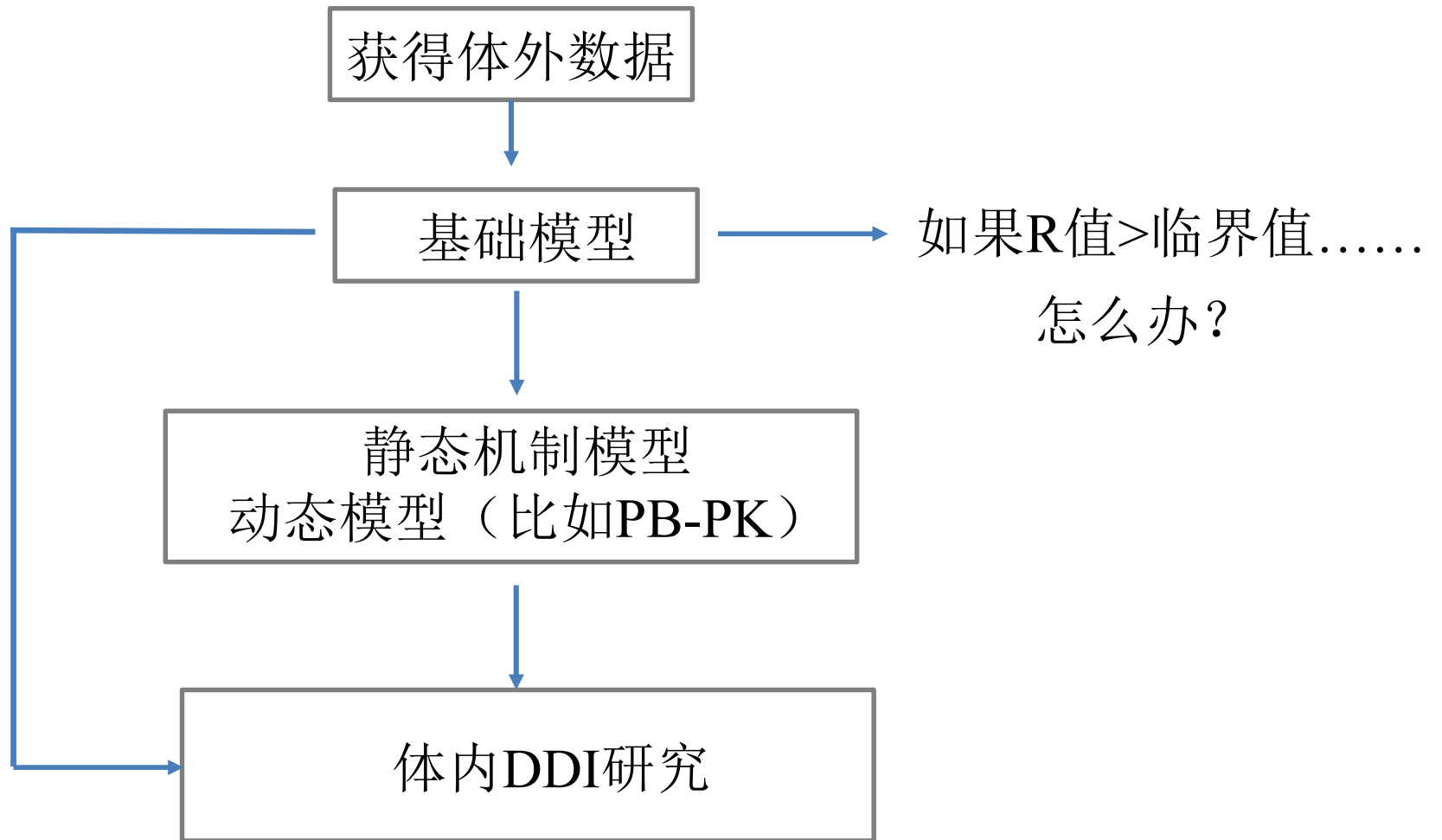
4. OCT2/MATE1/MATE2-K: $\frac{I_{\text{unbound,max}}}{IC_{50}} \geq 0.1$

$$I_{\text{gut}} = \text{抑制剂剂量} / 250 \text{ mL}$$

$$I_{\text{unbound,inlet,max}} = f_{u,p} \times \left(I_{\text{max}} + \frac{F_a \times F_g \times k_a \times \text{Dose}}{Q_h \times R_B} \right)$$

$I_{\text{unbound,max}}$: 稳态时最高血浆游离药物浓度

DDI研究的综合考量

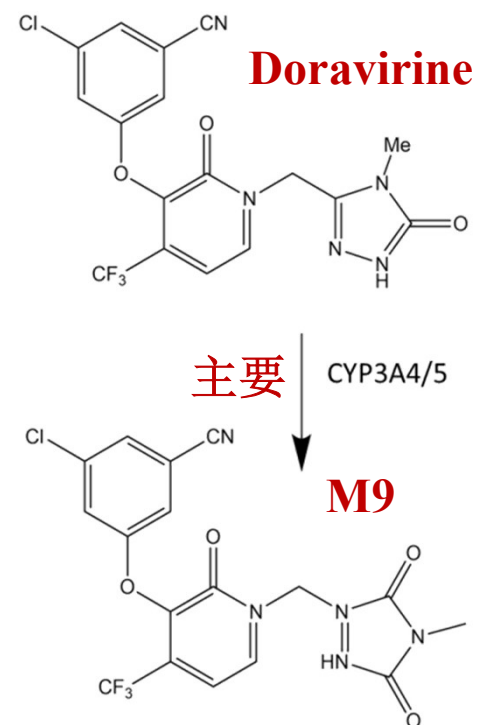


案例：多拉韦林 Doravirine

- 商品名为Pifeltro（沛卓），是一种吡啶酮非核苷类逆转录酶抑制剂
- 与其他抗逆转录病毒药物联合用于治疗HIV-1原发性患者
- 给药频率1次/天
- 2018年美国FDA批准上市



于**2020年11月24日**，通过国家药品监督管理局批准上市

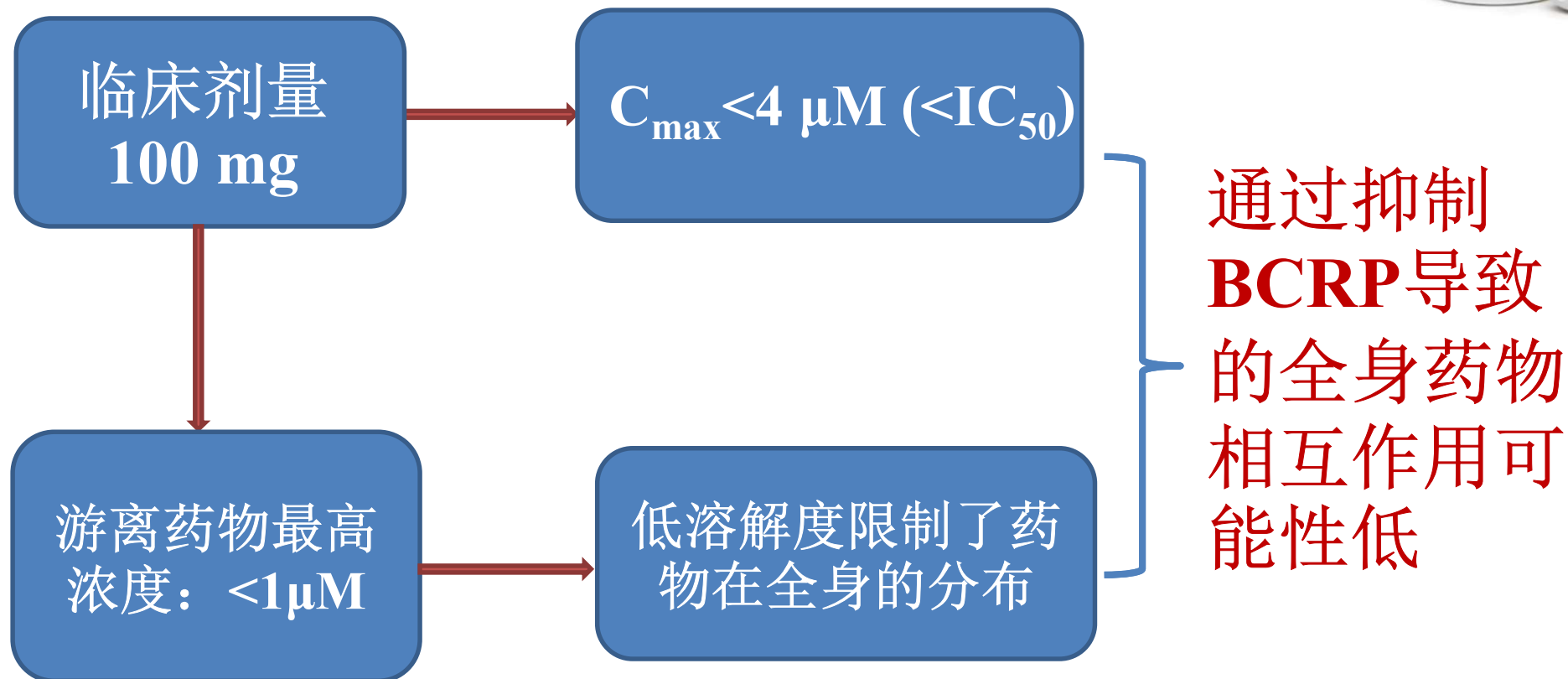


多拉韦林对转运体活性的影响

转运体	IC ₅₀ (μM)	Maximum Concentration Tested (μM)	R值
P-gp	> 100 (0%)	100	>10
BCRP	51 ± 4	75	18.4
BSEP	>50 (2%)	50	N/A
OATP1B1/3	39 ± 2/31 ± 4	75	<1.1
OAT1/3	>75 (13%) /16 ± 0.7	75	<0.1
OCT2	67 ± 9	75	<0.1
MATE1/2	>50 (28%/39%)	50	< 0.02

BCRP介导的DDI

BCRP的 IC_{50} 为 $51 \mu M$



过度预测（Over Prediction）

根据FDA药物相互作用指导原则（2020）， $R=I_{\text{gut}}/IC_{50}>10$

（ I_{gut} =抑制剂剂量/250mL）时，应考虑继续开展临床DDI研究。

多拉韦林的理论肠腔浓度为 $100\text{mg}/250\text{mL}/425.7\text{g/mol}=\mathbf{940\ \mu\text{M}}\ (\mathbf{400\ \mu\text{g/mL}})$ 。然而，其溶解度是有限的。

在体外，多拉韦林溶解度仅为 $\mathbf{282\ \mu\text{M}}\ (\mathbf{120\ \mu\text{g/mL}})$ 。

多拉韦林的实际肠腔浓度不会超过体外溶解度，**无需开展临床DDI研究。**

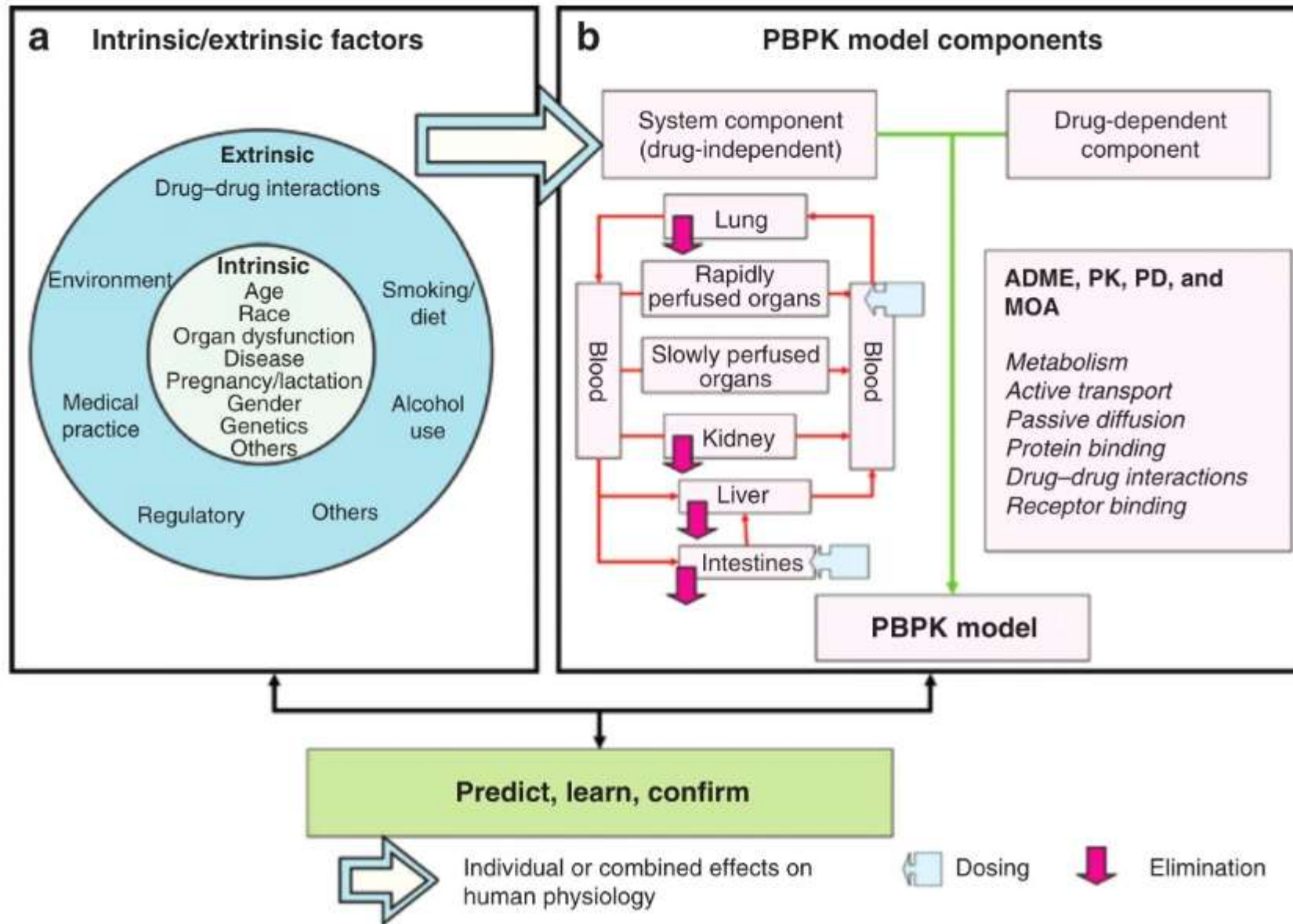
因此，药物溶解度低，可能导致过度预测

P-gp介导的DDI

P-gp: Inhibition of intestinal P-gp was not adequately tested. Attempts to test MK-1439 inhibition of P-gp at 300 μM in vitro resulted in 8.7% inhibition; however, MK-1439 precipitated in the assay media. Thus, although inhibition of gut P-gp cannot be excluded, it is likely to be limited by MK-1439's solubility (282 μM) and be of no clinical relevance.

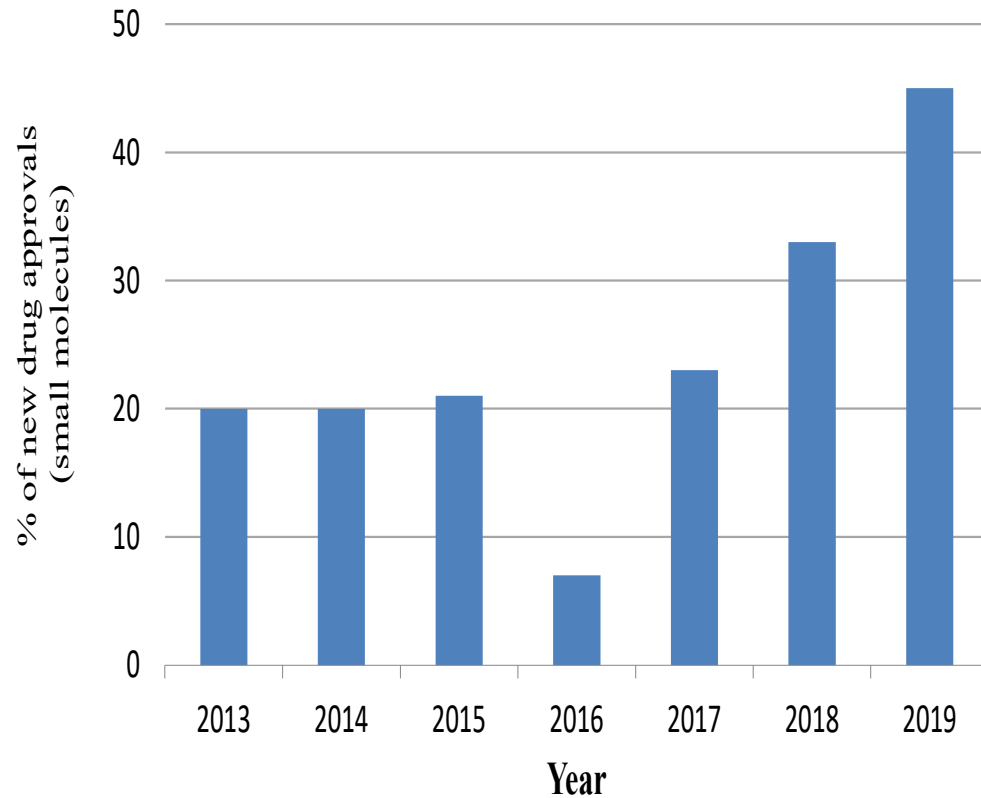
- 多拉韦林虽然可能是P-gp的抑制剂，但FDA认为，由于其低溶解度限制，临床上不太可能抑制P-gp，因此**无需开展临床DDI研究。**

DDI研究方法: *in silico*

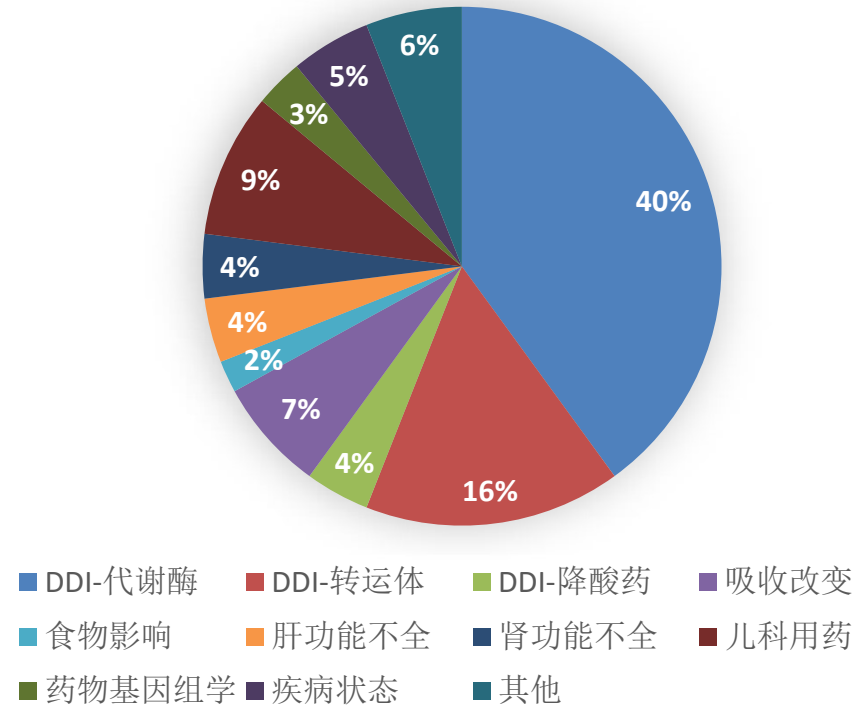


含有PB-PK模型的新药申请

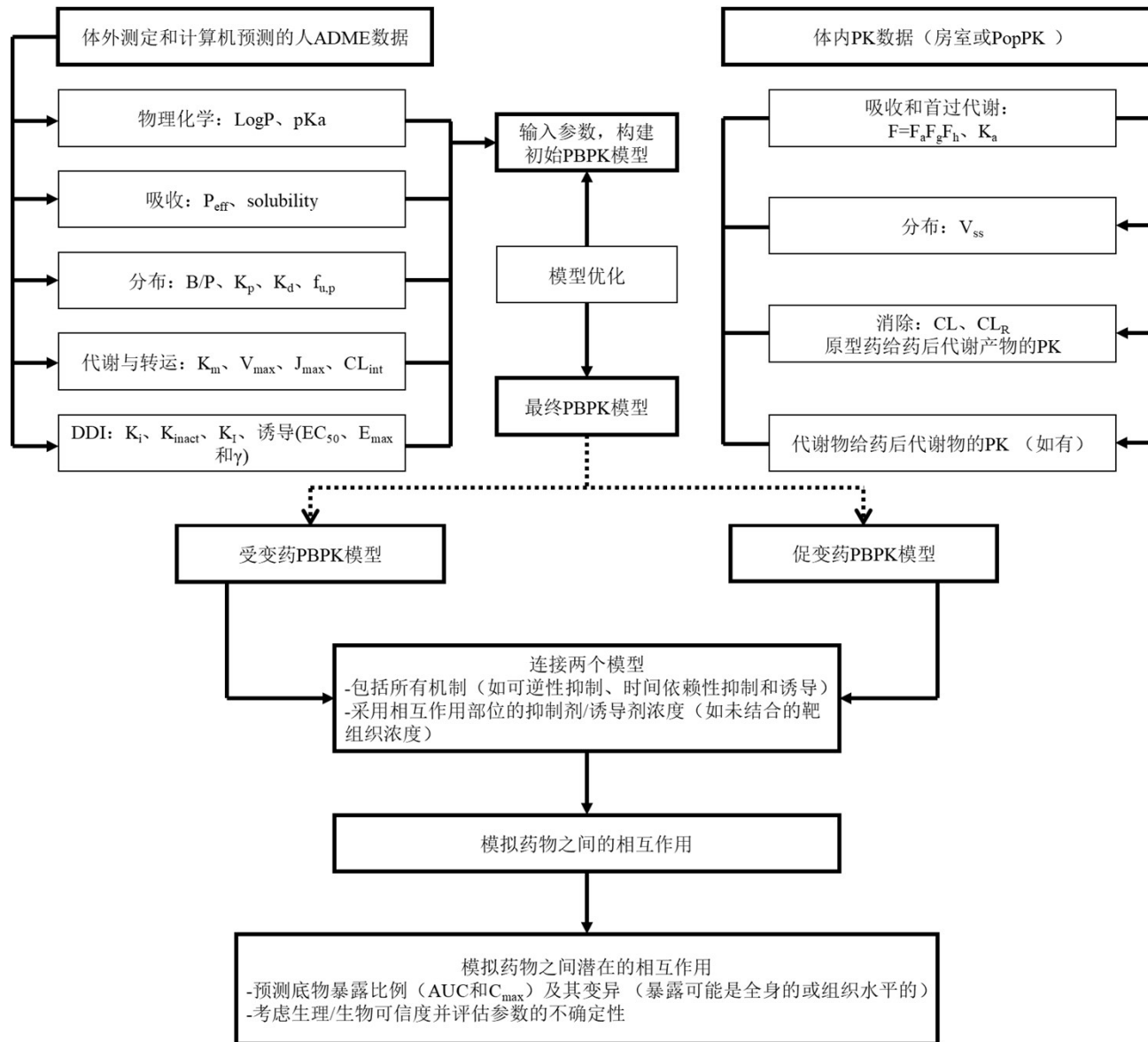
FDA 新药数据:



2018-2019年, N=116



PB-PK模型示意图

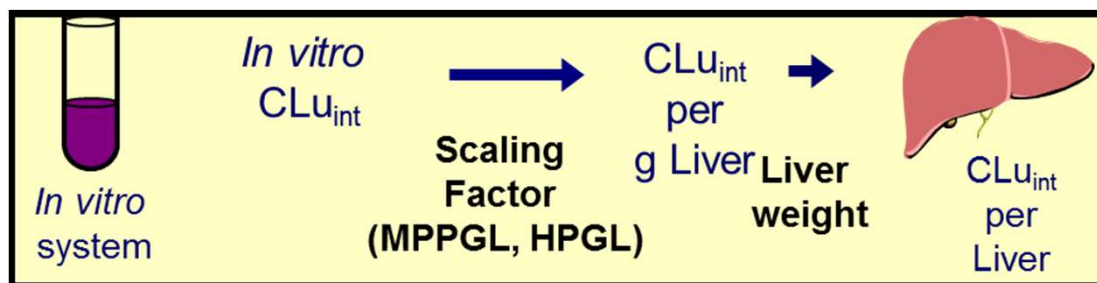


PB-PK模型可代替部分临床DDI研究

比如：

1. 弱或中等CYP2D6和CYP3A4抑制剂的影响
2. 弱或中等CYP3A4诱导剂的影响

在强抑制剂/诱导剂的情况下，比较临床试验结果与PBPK模拟结果



案例1: 基于体外抑制数据的临床相互作用研究

卡巴他赛 (Cabazitaxel)

- 用于治疗激素难治性转移性前列腺癌
 - CYP3A 抑制剂 (体外数据)
 - 通过静脉给药
 - 半衰期短
- PB-PK模型证明: 卡巴他赛对咪达唑仑体内暴露量无明显影响
 - 是否需要开展临床DDI试验?

“模拟结果免除了FDA要求进行上市后评价研究以评估人体中卡巴他赛和CYP3A底物之间可能的相互作用。”

案例2: 外推至未开展的DDI研究

弗斯特落定 (FESOTERODINE)

- 前药, 体内代谢成活性形式5-羟甲基托特罗定 (5-HMT)
 - 用于治疗膀胱过度活动症
 - 主要通过CYP3A4、CYP2D6代谢, 肾脏排泄
- 不能与CYP3A4强抑制剂 (酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素) 合用或用于肾功能不全患者
 - 在不同CYP2D6基因型的不同人群中与CYP3A4中等强度抑制剂合用时, 是否需要剂量调整?

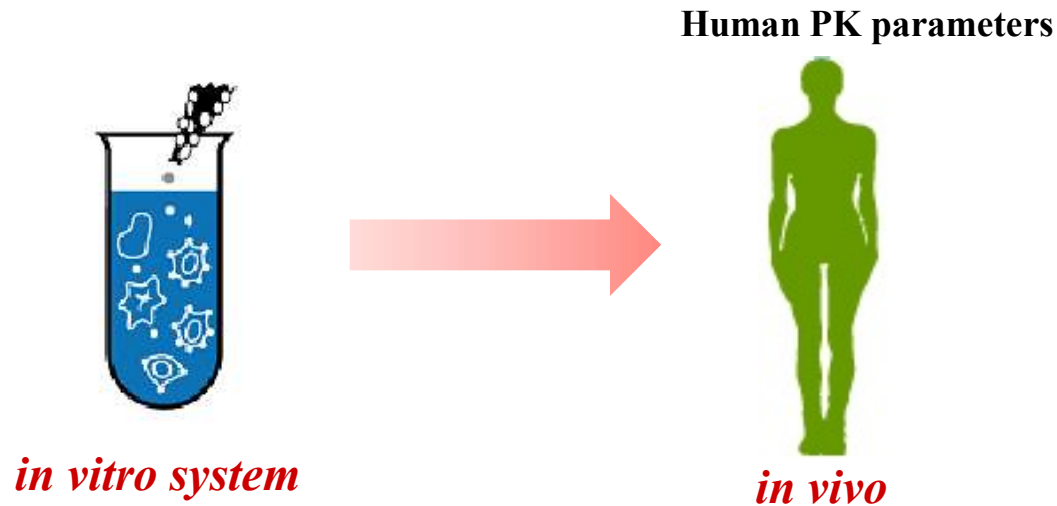
	AUC Ratio of 5-HMT	
	Observed	Predicted
EM with/without ketoconazole	2.3	1.9
PM with/without ketoconazole	2.5	3.3
PM/EM	2.3	1.6
PM with ketoconazole/EM without ketoconazole	5.7	5.4
EM with/without fluconazole	1.3	1.3
PM with fluconazole/EM without fluconazole	–	2.6

Labelling: “中等强度CYP3A抑制剂对fesoterodine的药代动力学没有临床相关影响”

in vitro → *in vivo* 挑战

1. 非CYP代谢途径：表达水平和比例因子尚不清楚
2. 肠道代谢预测不成熟
3. 预测细胞内浓度的挑战比例因子理解不足
4. 代谢物可为抑制剂
5. 有多个转运体参与DDI

.....



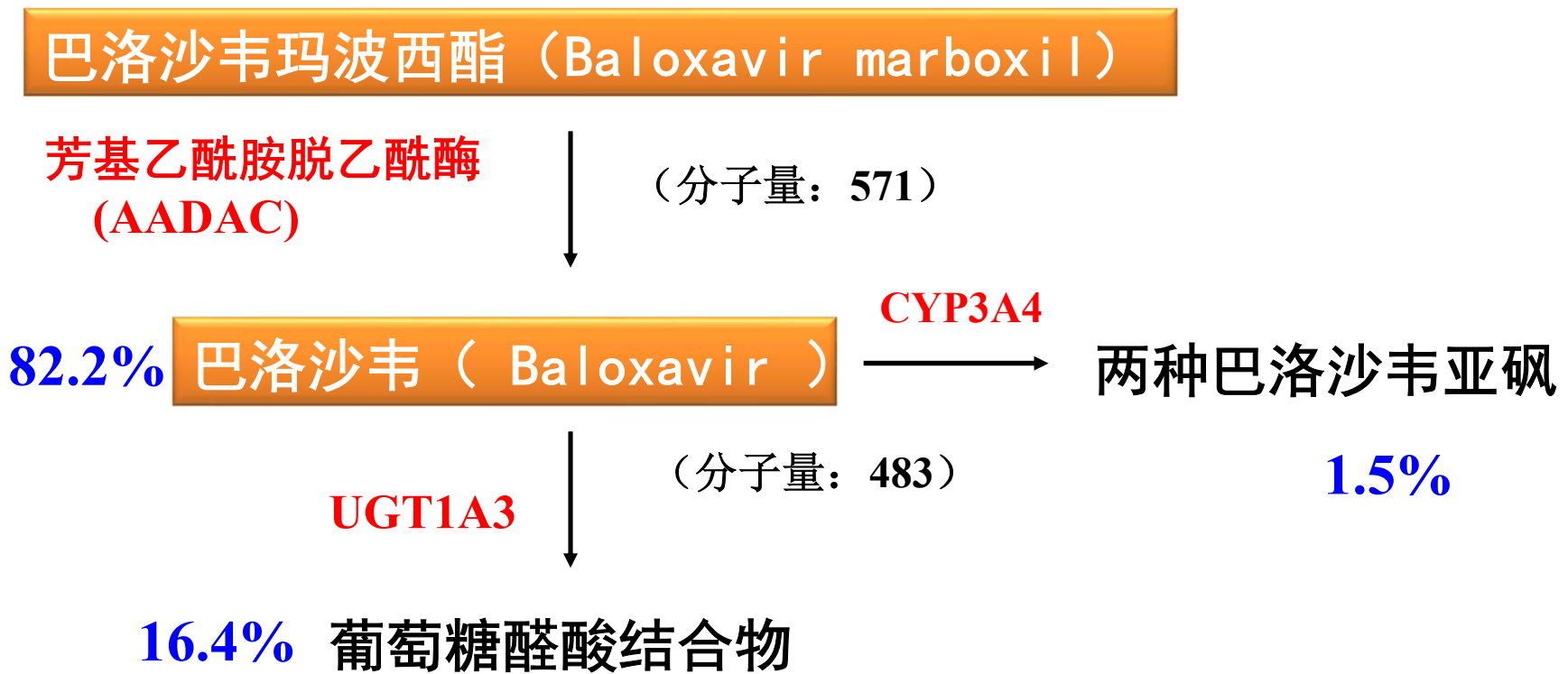
巴洛沙韦玛波西酯（Baloxavir marboxil）

- 前药，在体内迅速代谢成其活性形式巴洛沙韦（S-033447）。
- 巴洛沙韦是聚合酶酸性蛋白的核酸内切酶活性抑制剂。聚合酶酸性蛋白是复制流感病毒所需的病毒RNA聚合酶复合物中的流感病毒特异性酶。
- 巴洛沙韦适应症是对有症状的不超过48小时的12岁及以上患者的急性单纯性流感的治疗，是世上少数可以抑制流感病毒增殖的新药。

给药剂量：

体重（kg）	推荐口服剂量
40 kg—80 kg	单剂量 40 mg
≥ 80 kg	单剂量 80 mg

代谢途径



体外试验

	转运体	IC ₅₀ (μM)	预测值R
巴洛沙韦玛波西酯	P-gp	8.75	$=80/250/571/8.75 \times 10^6=64$
	BCRP	>78.1	$=80/250/571/78.1 \times 10^6 < 10$
巴洛沙韦	P-gp	>20.9	$=80 \times 82.2\%/250/483/20.9 \times 10^6 < 26$
	BCRP	7.10	$=80 \times 82.2\%/250/483/7.10 \times 10^6 = 76$

巴洛沙韦玛波西酯抑制P-gp，而其代谢物巴洛沙韦抑制P-gp和BCRP。

$R > \text{Cutoff}$



进一步进行临床DDI试验

临床试验



单独使用地高辛和与单剂量80 mg巴洛沙韦玛波西酯共同给药后的PK参数评价

Parameter	N	Geometric LC Mean ^a	Ratio	
			Geometric LC MeanRatio ^a	90%Ci ^{a, b}
C_{max} (ng/mL)				
地高辛+巴洛沙韦玛波西酯	12	0.998	0.9973	0.8061, 1.2339
地高辛	12	1.00		
AUC_{0-last} (ng · hr/mL)				
地高辛+巴洛沙韦玛波西酯	12	12.30	0.8450	0.6970, 1.0245
地高辛	12	14.56		
AUC_{0-inf} (ng · hr/mL)				
地高辛+巴洛沙韦玛波西酯	12	13.54	0.8593	0.7320, 1.0087
地高辛	12	15.75		
AUC₀₋₁₆₈ (ng · hr/mL)				
地高辛+巴洛沙韦玛波西酯	12	12.55	0.8549	0.7204, 1.0145
地高辛	12	14.68		

单独使用瑞舒伐他汀和与单剂量80mg巴洛沙韦玛波西酯共同给药后的PK参数估计

Parameter	N	Geometric LC Mean ^a	Ratio	
			Geometric LC MeanRatio ^a	90%CI ^{a, b}
C_{max} (ng/mL)				
瑞舒伐他汀+巴洛沙韦玛波西酯	12	3.91	0.8205	0.6886, 0.9778
瑞舒伐他汀	12	4.77		
AUC_{0-last} (ng · hr/mL)				
瑞舒伐他汀+巴洛沙韦玛波西酯	12	45.51	0.8523	0.7413, 0.9799
瑞舒伐他汀	12	53.40		
AUC_{0-inf} (ng · hr/mL)				
瑞舒伐他汀+巴洛沙韦玛波西酯	12	47.37	0.8303	0.7171, 0.9613
瑞舒伐他汀	12	57.05		

审评的意见

The exposures of digoxin and rosuvastatin were decreased by the co-administration of S-033188.

This is not expected to impose a clinically relevant effect.

- 当两种药物与巴洛沙韦玛波西酯合用时，地高辛或瑞舒伐他汀的暴露量下降。
- 不会发生临床相互作用。

小 结

1. **DDI**为新药研发中非常重要的环节
2. **DDI**的指导原则为**DDI**研究的开展提供了参考
3. 模型的应用使得豁免**DDI**成为可能

致谢

1. **FDA** 临床药理部宋鹏飞老师的宝贵建议
2. **Certara**公司 提供部分案例
3. 复旦大学相小强副研究员协助修改
4. 瑞德肝脏疾病研究(上海)有限公司胡卓汉老师的选题
建议

2021 China Pharmacokinetics Boot Camp

A Successful Training Course by Dr. Yuichi Sugiyama

Co-chaired by Dr. Yuichi Sugiyama & Dr. Zhuohan Hu



Shanghai, June 2021