

ICH M12：藥物交互作用研究指引 (Drug Interaction Studies)

**衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 115 年 9 月**

前言

國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)致力於推動藥品研發與評估標準之國際一致化，以確保藥品之品質、安全性與有效性。ICH發布之M12 藥物交互作用研究(Drug Interaction Studies)指引，旨在提供藥物交互作用評估之科學原則與技術架構，涵蓋試驗設計、執行及結果詮釋，作為各國法規與實務運作之重要依據，協助預測與評估藥物交互作用風險，並支持臨床用藥建議之制定，助於提升評估一致性與開發效率，並保障病人用藥安全。

本指引係參考ICH M12內容撰擬，作為我國推動相關指引之參考依據，俾供產官學研各界於實務應用時參酌。

● 本指引為中文翻譯本，供我國指引推行參考之用，最終仍以ICH公告之英文文本為準

目錄

第一章、簡介-----	7
1.1、目的-----	7
1.2、背景-----	7
1.3、適用範圍-----	7
1.4、一般原則-----	8
第二章、體外試驗評估-----	9
2.1、代謝媒介之交互作用評估-----	9
2.1.1、藥物作為代謝酵素之受質-----	9
2.1.2、藥物作為 CYP 酵素抑制劑-----	9
2.1.2.1、可逆性抑制-----	10
2.1.2.2、時間依賴性抑制-----	10
2.1.3、藥物作為 UGT 抑制劑-----	11
2.1.4、藥物作為 CYP 酵素之誘導劑-----	11
2.1.4.1、基礎「mRNA 倍數變化」方法-----	12
2.1.4.2、相關性方法-----	12
2.1.4.3、基礎動力學模型-----	13
2.1.4.4、與誘導相關的其他考量因素-----	13
2.2、轉運蛋白媒介之交互作用評估-----	13
2.2.1、藥物作為轉運蛋白之受質-----	13
2.2.1.1、資料分析和解釋-----	14
2.2.2、藥物作為轉運蛋白抑制劑-----	14
2.2.3、藥物作為轉運蛋白誘導劑-----	15
2.3、代謝產物之 DDI 潛在風險-----	15

2.3.1、作為受質之代謝產物-----	15
2.3.2、作為抑制劑之代謝產物-----	16
2.3.3、作為誘導劑之代謝產物-----	16
第三章、臨床評估-----	16
3.1、臨床 DDI 研究之類型（術語）-----	16
3.1.1、獨立和巢式 DDI 研究-----	17
3.1.2、指標影響藥品和指標受質的 DDI 研究-----	17
3.1.3、預期合併用藥的 DDI 研究-----	17
3.1.4、雞尾酒法-----	18
3.1.5、生物標誌物法-----	18
3.2、臨床 DDI 研究之研究規劃和考量因素-----	18
3.2.1、研究設計-----	18
3.2.1.1、研究族群和受試者人數-----	18
3.2.1.2、劑量-----	18
3.2.1.3、單次或多次劑量-----	19
3.2.1.4、給藥途徑和製劑-----	19
3.2.1.5、平行與交叉試驗設計-----	19
3.2.1.6、給藥時機-----	20
3.2.1.7、合併用藥和其他影響 DDI 的外部因子-----	20
3.2.1.8、樣本與資料收集-----	20
3.2.2、巢式 DDI 研究的特定考量因素-----	21
3.2.3、CYP 酵素媒介的交互作用之考量因素-----	21
3.2.3.1、試驗藥物作為 CYP 酵素之受質-----	21
3.2.3.2、試驗藥物作為 CYP 酵素抑制劑或誘導劑-----	22
3.2.4、UGT 媒介的交互作用之考量因素-----	22

3.2.4.1、試驗藥物作為 UGTs 之受質-----	22
3.2.4.2、試驗藥物作為 UGT 抑制劑-----	23
3.2.4.3、試驗藥物作為 UGT 誘導劑-----	23
3.2.5、轉運蛋白媒介的交互作用之考量因素-----	23
3.2.5.1、試驗藥物作為轉運蛋白之受質-----	23
3.2.5.2、試驗藥物作為轉運蛋白抑制劑-----	24
3.2.5.3、試驗藥物作為轉運蛋白誘導劑-----	25
3.2.6、雞尾酒法 - CYP 酵素或轉運蛋白雞尾酒法的考量因素-----	25
3.2.7、生物標誌物法之考量因素-----	25
3.2.7.1、試驗藥物作為肝 OATP1B 抑制劑-----	25
第四章、其他專題-----	26
4.1、藥物遺傳學-----	26
4.2、治療性蛋白藥物的 DDI-----	27
4.2.1、促炎性細胞激素相關機轉-----	27
4.2.2、抗體藥物複合體-----	27
第五章、臨床 DDI 研究結果之報告和解讀-----	28
5.1、藥物動力學資料分析-----	28
5.1.1、非房室模型資料分析 (NCA) -----	28
5.1.2、群體藥物動力學 分析-----	28
5.2、DDI 結果的報告-----	28
5.3、DDI 研究結果之解讀-----	28
5.3.1、無效應邊界之訂定-----	28
5.3.2、試驗藥物作為 DDI 影響藥品：分類系統-----	29
5.3.3、研究結果的外推-----	29
5.3.3.1、複雜情境的外推-----	30

第六章、風險評估和管理-----	30
第七章、附錄-----	31
7.1、專有詞彙-----	31
7.2、蛋白結合-----	34
7.3、基於代謝的 DDI 之體外評估-----	34
7.3.1、體外系統-----	34
7.3.2、試驗藥物作為酵素受質：反應表現型-----	35
7.3.2.1、代謝途徑鑑定-----	35
7.3.2.2、代謝酵素鑑定-----	35
7.3.3、試驗藥物作為酵素抑制劑-----	36
7.3.4、試驗藥物作為酵素誘導劑-----	37
7.4、基於轉運蛋白的 DDI 之體外評估-----	38
7.4.1、體外系統-----	38
7.4.2、試驗藥物作為轉運蛋白受質-----	39
7.4.3、試驗藥物作為轉運蛋白抑制劑-----	40
7.5、預測模型-----	40
7.5.1、使用靜態機轉模型進行 DDI 預測-----	41
7.5.1.1、試驗藥物作為 CYP 酵素媒介 DDI 之 影響藥品的評估-----	41
7.5.1.2、試驗藥物作為 CYP 媒介 DDI 之受影響藥品的評估-----	41
7.5.1.3、轉運蛋白媒介 DDI 的潛在風險評估-----	42
7.5.2、使用 PBPK 模型預測酵素或轉運蛋白媒介的 DDI-----	42
7.5.2.1、PBPK 在評估 CYP 媒介的 DDI 中的潛在應用-----	43
7.5.2.1.1、模型考量 - PBPK 評估藥物作為受質時的 CYP 交互作用-----	43
7.5.2.1.2、模型考量 - PBPK 評估藥物作為影響藥品的 CYP 交互作用-----	43
7.5.2.2、PBPK 在評估轉運蛋白媒介的 DDI 中的潛在應用-----	44

7.5.2.2.1、模型考量- 藥物作為轉運蛋白受質-----	44
7.5.2.2.2、模型考量- 藥物作為轉運蛋白抑制劑-----	44
7.6、可用於體外研究之藥物清單-----	45
7.6.1、CYP 酵素-----	45
7.6.1.1、用於體外研究的 CYP 酵素受質-----	45
7.6.1.2、用於體外研究的 CYP 酵素抑制劑和誘導劑-----	45
7.6.2、UGTs-----	46
7.6.2.1、用於體外研究的 UGT 受質-----	46
7.6.2.2、用於體外研究的 UGT 抑制劑-----	46
7.6.3、轉運蛋白-----	47
7.7、可用於臨床研究之藥物清單-----	48
7.7.1、CYP 酵素-----	48
7.7.1.1、用於臨床研究的 CYP 酵素受質-----	48
7.7.1.2、用於臨床研究的 CYP 酵素抑制劑-----	49
7.7.1.3、用於臨床研究的 CYP 酵素誘導劑-----	49
7.7.2、UGTs-----	50
7.7.3、轉運蛋白-----	51
7.7.3.1、用於臨床研究的轉運蛋白受質-----	51
7.7.3.2、用於臨床研究的轉運蛋白抑制劑-----	52
第八章、參考文獻-----	53

第一章、簡介

1.1、目的

本指引目的為促進於治療藥物開發期間，對酵素或轉運蛋白媒介之體外和臨床藥物交互作用（DDI）研究的設計、執行和解釋採用一致作法，提供了建議。一致的作法將減少製藥產業於滿足多個法規單位要求時面臨之不確定性，且使資源能更有效地利用。另，本指引將使同時服用多種藥物之患者獲得有效和安全之治療。

1.2、背景

臨床上常為患者開立超過一種藥物之處方，此作法可能導致發生 DDI。某些患者，尤其是脆弱的老年患者或存在嚴重或多種健康問題的患者，可能會被開立大量不同藥物之處方（即多重用藥）。發生 DDI 係常見臨床問題，該問題可能增加發生不良反應之風險，有時甚至會導致住院。或者，某些 DDI 可能減少或加強療效。因此，考量試驗藥物與其他藥物發生交互作用之潛在風險很重要。

DDI 研究之地區性指引已有數十年之歷史，且隨著科學的進步，已歷經數次更新。一般而言，各地區對試驗藥物交互作用潛在風險的評估方法相似，但儘管採取協和措施，仍然存在某些差異。本 ICH 指引旨在協和對 DDI 體外和臨床評估之建議。

本指引就如何評估試驗藥物的 DDI 潛在風險，提供一般性建議。一般認為 DDI 評估通常是依據特定藥物、預期患者群體和治療背景量身訂製。若替代方式經適當證明，亦可適用。本指引主要適用於新藥開發過程，但若在藥物核准後獲得關於 DDI 潛在風險之新的科學資訊，則應考慮進行額外之 DDI 評估。

1.3、適用範圍

本指引之適用範圍僅限於藥物動力學交互作用，著重於代謝酵素和轉運蛋白媒介之交互作用。一般而言，該方面適用於化學小分子之開發。僅簡要介紹生物製劑之 DDI 評估，著重於單株抗體和抗體藥物複合體。本指引提供了體外和體內（本文中「體內」和「臨床」可交換使用）代謝酵素或轉運蛋白媒介之抑制或誘導交互作用的研究方法，以及如何將研究結果轉化為適當之治療建議。本指引亦包括如何評估代謝產物媒介之交互作用的建議，同時，亦涵蓋採用基於模型方法之資料評估和 DDI 預測。

其他治療技術之開發和出現，如寡核苷酸、小干擾核糖核酸和胜肽，獲得認可。但該模式超出本指引之範圍。若適用者，應參考地區性指引。

其他類型的藥物動力學交互作用，例如對吸收的影響（如，胃 pH 值變化、胃動力變化、形成螯合物或錯合物等）、食物影響，或蛋白結合置換，不屬於本文件之範圍，建議參照地區性指引。同樣，藥效動力學交互作用導致之 DDI，亦超出本指引之範圍。

1.4、一般原則

於藥物開發期間，應逐步研究試驗藥物引起 DDI 之潛在風險。應評估試驗藥物作為受影響藥品 (object) (其他藥物對試驗藥物之影響) 和作為影響藥品 (precipitant) (試驗藥物對併用藥物之影響) 引起藥物動力學交互作用之潛在風險。下文提到的所有方面將於本文後續進一步擴展和討論。值得注意的是，某些地區曾經使用「受害者 (victim)」替代「受影響藥品」，以及「加害者 (perpetrator)」替代「影響藥品」。因為 DDI 之受影響藥品係代謝酵素和／或轉運蛋白之受質，因此本指引中「受質」可能係指 DDI 受影響藥品。

評估試驗藥物作為代謝酵素或轉運蛋白媒介之 DDI 受影響藥品之潛在風險，涉及到藥物排除主要途徑之確認。對不是主要以未變更原型藥物形式經尿液排除之藥物或不是主要經由非特異性分解代謝排除之生物製劑藥物，確定主要排除途徑之關鍵，在於進行良好之臨床質量平衡研究 (clinical mass balance study)。於某些情況下，例如，若於糞便中發現大部分以原型藥形式存在，則絕對生體可用率研究亦可幫助補充解釋主要排除途徑。使用質量平衡研究之數據，應依據特定途徑以主要和次要代謝產物形式外排之藥量，估算不同排除途徑之定量貢獻。就定量重要之排除途徑，應執行體外和臨床研究以確認參與該排除途徑之主要酵素和／或轉運蛋白。預測影響試驗藥物交互作用的能力，取決於對這些蛋白的鑑定結果。

評估試驗藥物作為影響藥品之 DDI 潛在風險，包括描述藥物對酵素和轉運蛋白之影響。該評估過程通常從體外實驗開始，以闡明潛在之 DDI 機轉。之後，於確定 DDI 可能的風險後，應依據機轉進行臨床 DDI 研究，並將研究結果轉化為藥物作為 DDI 影響藥品之適當臨床管理建議。

DDI 評估結果為患者之臨床試驗計畫書提供關於合併用藥的資訊。於藥物開發時，應儘早獲得潛在交互作用之資訊，以確保安全性，在試驗中可避免不必要之合併用藥限制和／或排除需要合併用藥之患者。非臨床和臨床研究之執行時間取決於產品之背景和類型；下文提供一般性的建議。預測模型（見第 7.5 節）亦有助於評估 DDI 潛在風險。

- 通常建議在患者臨床研究開始前獲得試驗藥物作為代謝酵素受質之體外研究資料，以評估代謝穩定性且確定主要代謝途徑和代謝試驗藥物之酵素（反應表現型試驗）。若體外研究表示可能與代謝酵素的抑制劑或誘導劑發生具有臨床意義之交互作用，則可能需要於患者臨床研究之前採取額外措施（例如，臨床 DDI 研究）。於採取額外研究之前，可能需要採取保守策略，例如，排除接受某些抑制劑和／或誘導劑合併用藥之患者。
- ADME（吸收、分佈、代謝和排泄）特性決定是否應收集試驗藥物作為轉運蛋白受質之體外資料。若藥物之吸收有限或預期會以原型藥的形式發生顯著之肝臟主動攝入、膽汁分泌或腎臟主動分泌，則在對患者開始臨床研究前，應在體外確認相關的轉運蛋白，以避免試驗計畫書之合併用藥受限制。
- 在患者開始進行大規模試驗前，應提供試驗藥物作為影響藥品對主要細胞色素 P450（CYP）酵素和轉運蛋白是否造成影響之體外資料。
- 一般建議於第 3 期臨床試驗開始前，提供質量平衡研究之結果。依據質量平衡研究和體外研究之結果，應考慮使用指標酵素強效抑制劑和誘導劑進行臨床研究，以確認和量化主要之代謝途徑，並確認具有臨床顯著影響之 DDI 風險。

- 建議對血漿暴露量高或具藥理活性之代謝產物，應與原型藥相似地考量其藥物動力學 DDI 潛在風險（請參閱第 2.3 節），該研究通常可於開發晚期完成，此時已有更多關於代謝產物暴露量和活性之資訊可供利用。

第二章、體外試驗評估

2.1、代謝媒介之交互作用評估

體外研究是通過對藥物代謝酵素的抑制或誘導作用，確認藥物作為 DDI 受影響藥品或影響藥品風險的第一個重要步驟。

2.1.1、藥物作為代謝酵素之受質

通常，於藥物開發早期進行體外篩選，以確認參與新藥代謝之主要代謝酵素。若氧化代謝很重要，關於酵素催化的確認，首先以體外表現型試驗，確認試驗藥物是否為參與藥物代謝常見 CYP 酵素 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A（CYP3A4 和 CYP3A5）之受質。若未發現藥物通過該主要 CYP 酵素媒介代謝，則可研究其他代謝酵素。其他酵素包括但不限於：

- 其他 CYP 酵素，包括 CYP2A6、CYP2E1、CYP2J2 和 CYP4F2，以及其他一相代謝酶，包括 alcohol/aldehyde dehydrogenase（ADH/ALDH）、aldehyde oxidase（AO）、carboxylesterase（CES）、flavin monooxygenase（FMO）、monoamine oxidase（MAO）和 xanthine oxidase（XO）。
- 二相代謝酶：常被評估之二相代謝酶，即 Uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases（UGT），負責藥物和代謝產物之葡萄糖醛酸結合反應。體外試驗主要 UGT 包括：UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 和 2B17。
- 其他二相代謝酶，包括 glutathione S-transferases（GST）、N-acetyltransferases（NAT）和 sulfotransferases（SULT）。

關於確認酵素催化主要排除路徑參與酵素的體外試驗實驗設計細節，請參閱第 7.3.1 節和第 7.3.2 節。

體外表現型分析、代謝物圖譜分析和質量平衡研究常被用在確認和量化藥物的排除路徑。對於貢獻 $\geq 25\%$ 總排除藥量之代謝酵素，通常需要執行額外的臨床研究，以量化試驗藥物作為該酵素受質可能發生 DDI 之風險。通常會以可取得之指標酵素強效抑制劑（請參見第 3.2.3.1 節）執行臨床 DDI 研究。對某些酵素而言，藥物基因體學研究可替代指標酵素強效抑制劑之臨床 DDI 研究（請參見第 4.1 節）。由於誘導劑可正調控多種代謝酵素和轉運蛋白之蛋白表現（CYP2D6 除外，因其通常被認為不能被藥物所誘導），因此使用強效抑制劑進行臨床研究以完整描述 DDI 風險是必要的（請參見第 3.2.3.1 節）。

2.1.2、藥物作為 CYP 酵素抑制劑

應評估試驗藥物以可逆性方式和時間依賴性方式（time-dependent manner, TDI）抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A 之潛在風險。

2.1.2.1、可逆性抑制

於可逆性抑制試驗中，通常通過試驗測定或使用達最大抑制效應一半時游離(unbound)藥物濃度 (IC_{50}) 估算 $K_{i,u}$ (抑制常數) (請參見第 7.3.3 節)。若使用足夠高之試驗藥物濃度的試驗結果表明 $K_{i,u}$ 顯著高於給定之臨界值 (見下文)，則通常可排除臨床抑制之風險，無需其他數據。

若滿足下列條件，則可依據體外數據 (「基礎方法」) 排除可逆性酵素抑制之風險：

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

$K_{i,u}$ 係游離抑制常數。

$C_{max,u}$ 係給予最高建議劑量達穩定狀態之游離 C_{max} 。

計算游離藥物濃度時，若已證實蛋白結合測定方法之準確度和精密度，測得的 $f_{u,p}$ (血漿中游離藥物分數) 適用於所有藥物，包括高蛋白結合藥物 (即蛋白結合率 >99%)。應確認包括蛋白結合測定方法之完整確效資料，包括生物樣品分析方法和使用適當的陽性對照組 (即，與相關血漿蛋白高度結合之藥物)。若藥物 $f_{u,p}$ 測量值可信度 <0.01 無法獲得證實，則應採用血漿中游離藥物分數預設值 1% (即 $f_{u,p}=0.01$) (詳情請參見第 7.2 節)。對 $f_{u,p}$ 之考量亦適用於其他情況，其中的基礎方法、靜態機轉模型和動態機轉模型 (通常稱為生理藥物動力學 (PBPK) 模型) 可用於解釋酵素和轉運蛋白抑制/誘導實驗之體外結果。

針對口服給藥之 CYP3A 抑制劑，若符合下列條件，則可排除腸道 CYP3A 抑制之風險：

$$K_{i,u} > 0.1 \times \frac{\text{maximum clinical dose}}{250 \text{ mL}} \left(i. e., \frac{\text{Dose}/250 \text{ mL}}{K_{i,u}} < 10 \right)$$

若使用該基礎方法無法排除臨床抑制風險，可使用靜態機轉模型和/或 PBPK 模型解釋體外實驗結果 (請參見第 7.5 節)。若體外數據和模型無法排除臨床相關抑制風險，則應使用敏感指標受質進行臨床 DDI 研究。

若臨床研究使用一種酵素之受質，該酵素於體外試驗被低 $K_{i,u}$ 的試驗藥物抑制，若臨床結果顯示缺乏抑制作用，則可排除其他具有較大 $K_{i,u}$ 之酵素發生臨床抑制的風險。該推論僅適合於酵素代謝在相同位點且在同一批次的人肝微粒體 (HLM) / 肝細胞中測定對酵素抑制潛在風險 (等級排列法) (1)。值得注意的是，除肝代謝酵素外，口服給藥亦可抑制腸道代謝酵素 (例如 CYP3A)。於該情況下，即使基於其他 CYP 酵素之陰性臨床研究結果，使用等級排列法排除 CYP3A 之全身性抑制，亦應考慮胃腸道 (GI) 中對 CYP3A 抑制之風險。若試驗藥物之代謝產物對酵素有抑制作用，當使用等級排列法決定是否應進行臨床研究時，亦應考量其代謝產物之貢獻。

2.1.2.2、時間依賴性抑制

若體外試驗 (請參見第 7.3.3 節) 顯示藥物前置培養可增加酵素抑制強度，於獲得抑制動力學參數 (K_i 和 k_{inact}) 後，下列公式可作為評估 TDI 風險之基礎方法 (2)。若符合下列條件，則可依據體外數據排除臨床抑制之風險：

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

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

k_{obs} 係受影響酵素的表觀一級失活速率常數。

k_{deg} 係受影響酵素的表觀一級降解速率常數（請參見表 6）。

$K_{I,u}$ 係造成最大失活一半之游離抑制劑濃度。

k_{inact} 係最大失活速率常數。

$C_{max,u}$ 係穩定狀態時血漿中游離抑制劑最高濃度。若無法證實 $f_{u,p}$ 測量值可信度 $< 1\%$ ，則 $f_{u,p}$ 設定為 1% （亦請參見第 2.1.2.1 節）。

註： $C_{max,u}$ 和 $K_{I,u}$ 應以相同單位表示（例如，摩爾濃度單位）。

若上述比率 ≥ 1.25 ，可使用靜態機轉模型和／或 PBPK 模型解釋體外實驗結果（請參見第 7.5 節）。若體外數據和模型無法排除臨床抑制風險，則應使用敏感指標受質進行臨床 DDI 研究。上述可逆性抑制劑的等級排列法，不適用於 TDI。

2.1.3、藥物作為 UGT 抑制劑

人們認可非酵素受質之藥物，仍可能是抑制劑。惟，考慮到通常 UGT 抑制媒介 DDI 之程度有限，(3)，可能無須對試驗藥物抑制 UGT 作用進行例行性評估。若葡萄糖醛酸化代謝係試驗藥物之主要排除途徑，則建議以體外研究確認試驗藥物是否能夠抑制 UGT。應研究之可能 UGT，包括 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 和 UGT2B15。通常使用具有相對選擇性受質之重組 UGT 或人肝微粒體（HLM）進行評估（受質範例，請參見第 7.6.2.1 節表 8）(4)。若試驗藥物常與經葡萄糖醛酸化代謝為主要排除途徑的藥物合併使用，則建議以體外試驗評估試驗藥物對排除其他藥物之 UGT 亞型的潛在抑制作用進行評估。

由於臨床 DDI 研究中評估 UGT 抑制作用的資料有限，尚未制定類似於 CYP 酵素使用基礎模型確定 DDI 風險之臨界值。此為進行中之研究領域，於此同時，申請人可考慮適用於 CYP 的相同標準（即 $C_{max,u}/K_{I,u} < 0.02$ ）或提出有依據之替代標準。

2.1.4、藥物作為 CYP 酵素之誘導劑

應評估試驗藥物透過活化細胞核受體 pregnane X receptor (PXR)、constitutive androstane receptor (CAR)、aryl hydrocarbon receptor (AhR) 以及其他相關的藥物調節途徑以誘導酵素的潛在風險。實驗之技術建議，請參見第 7.3.4 節。

為評估藥物作為誘導劑之 DDI 可能性，應至少在 3 位個人供應者的人肝細胞中進行研究，且應測定酵素誘導 mRNA 的程度。通常以 PXR/CAR（CYP3A4 和 CYP2B6）和 AhR（CYP1A2）作為 CYP3A4、CYP2B6 和 CYP1A2 酵素之誘導標誌物。酵素 CYP3A4 和 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 均經由 PXR 活化所誘導。一般而言，相較 CYP3A4，藥物對 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 的誘導作用較低。因此，若臨床研究證實試驗藥物是 CYP3A4 的誘導劑，則應以體內和／或體外方式評估試驗藥物誘導 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 之潛在風險。以 CYP3A4 敏感性受質臨床研究獲得誘導作用的陰性結果，可用於排除試驗藥物誘導 CYP2C8、CYP2C9 和

CYP2C19 酵素之潛在風險；惟，可排除試驗藥物及其主要代謝物抑制 CYP3A4 之潛在風險。當評估 CYP2C19 之體外誘導作用時，通常 mRNA 對誘導劑之反應有限，因此應採用以探針受質評估試驗藥物對 CYP2C19 誘導作用潛在風險的方式測量其活性（請參見第 7.3.4 節）。

如下所述，有數種方法可用於解釋體外誘導試驗的 mRNA 數據，並評估藥物於體內誘導酵素之潛在風險。建議首先採用基礎定性方法（mRNA 倍數變化）。若基礎方法表明有誘導潛在風險，則可繼續使用更多定量方法（例如，相關性方法）進行評估；惟，可用較大濃度範圍研究試驗藥物，以確定誘導參數（例如， E_{max} 和 EC_{50} ）。就更多定量方式，只需使用一個合格批次之肝細胞即可。基礎方法僅使用試驗藥物之體外數據，而相關性方法則可將藥物之誘導反應與多種臨床已證實之目標酵素誘導劑的誘導反應進行比較。

另，亦可使用靜態機轉模型或 PBPK 模型（請參見第 7.5 節）。若依據體外數據和模型無法排除誘導之風險，則應對目標酵素敏感性受質進行臨床研究。

2.1.4.1、基礎「mRNA 倍數變化」方法

應對每個供應者之誘導結果進行單獨評估。mRNA 水平應與對照組（溶劑）培養結果進行比較，並計算相對於溶劑對照組之倍數變化。若來自至少一位供應者肝細胞內之藥物同時符合下列標準，則無法排除其體內誘導潛在風險，且應進一步評估其誘導潛在風險：

- 以濃度依賴性方式增加 CYP 酵素之 mRNA 表現；和
- 在濃度 $\leq 50 \times C_{max,u}$ 條件下，CYP mRNA 表現之倍數變化 ≥ 2 倍。

如陽性對照組之 mRNA 變化倍數 < 6 倍，且試驗藥物使 CYP 酵素 mRNA 增加小於溶劑對照的 2 倍但高於陽性對照反應的 20%，則無法排除其誘導潛在風險。若無法獲得確定性結果，則建議做進一步評估（請參見第 7.3.4 節和 ICH M12 問答文件）。

計算相對陽性對照藥物的百分比，應使用下列公式：

$$\% \text{ of positive control} = \frac{(\text{mRNA fold increase of test drug treated cells} - 1)}{(\text{mRNA fold increase of positive control} - 1)} \times 100$$

2.1.4.2、相關性方法

相關性方法可比較試驗藥物與已確定之體內目標酵素誘導劑之誘導作用 (5)。依據相關誘導評分（relative induction scores, RIS，請參閱下列公式）的檢量線或 $C_{max,u}/EC_{50,u}$ 與一組已知相同酵素誘導劑的體內誘導效應，可預測試驗藥物之體內誘導效應的程度（例如，在有和無誘導劑的情況下，敏感性受質之曲線下面積 (AUC) 比率）（亦請參閱第 7.3.4 節）。若預測之 AUC 比率 > 0.8 ，則可排除體內誘導之風險。

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

$EC_{50,u}$ 指造成最大效應一半之游離濃度。

E_{max} 指最大誘導效應。

$C_{max,u}$ 指穩定狀態時血漿最大游離濃度。若無法證實 $f_{u,p}$ 測量值可信度 $< 1\%$ ，則 $f_{u,p}$ 設定為 1% （亦請參見第 2.1.2.1 節）。

有時，由於體外誘導曲線不完整（例如，測試藥物之溶解度或細胞毒性的限制），不能獲得 E_{max} 或 $EC_{50,u}$ ，可使用確效過的相關性方法作為替代 (6)。

2.1.4.3、基礎動力學模型

機轉模型已用於系統化預測全身以及胃腸道中不同交互作用過程（可逆性抑制、TDI、誘導）之綜合效應。該方式於第 7.5 節中進一步討論。

該方式之有限版本如下所說明。如若 $R > 0.8$ ，則此分析可用於排除體內誘導之風險。

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

R 指預測之有和無誘導劑時敏感性酵素受質 AUC 比率。

$C_{max,u}$ 指血漿中最大游離濃度。若其可信度為 0.01，且無法證實 $f_{u,p}$ 測量值可信度 $< 1\%$ ，則 $f_{u,p}$ 設定為 1%（亦請參見第 2.1.2.1 節）。

d 指比例因子 (7)。若於校正後之人肝微粒體批次內尚未測定比例因子（請參見第 7.1.4 節），則應採用 $d=1$ 。

若上述方法指明試驗藥物對代謝酵素具有潛在的誘導作用（使用上述或由不同實驗室針對這些方法開發之特定臨界值），則應使用敏感性指標受質或機轉模型進行臨床 DDI 研究，以進一步研究試驗藥物對代謝酵素之誘導潛在風險（請參見第 7.5 節）。

2.1.4.4、與誘導相關的其他考量因素

目前，尚未建立良好之能夠評估 UGT 誘導的體外試驗方法。若有研究顯示試驗藥物是通過活化細胞核受體如 PXR 或 CAR 去誘導 CYP 酵素，則通過這些受體調節的 UGT 將會被誘導。第 3.2.4.3 節將說明由誘導 UGT 所媒介的臨床 DDI 研究之更多考量因素。

體外誘導研究亦可檢測到代謝酵素下調。惟，目前對這方面的研究十分有限，這些效應背後之機轉仍不明確。若體外試驗觀察到這種下調是濃度依賴性（ $< 50\%$ 對照組的 mRNA 反應），且與細胞毒性無關，則可考慮進行額外之體外或臨床研究，以瞭解潛在之臨床後果。

2.2、轉運蛋白媒介之交互作用評估

2.2.1、藥物作為轉運蛋白之受質

P-糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌耐藥蛋白 (BCRP) 是表達在胃腸道中的外排轉運蛋白，可能影響藥物的口服生體可用率。因此，通常採用體外研究評估口服試驗藥物是否為 P-gp 和/或 BCRP 的受質。由於這兩種蛋白也在肝臟 (P-gp, BCRP) 和腎臟 (P-gp) 中表達，所以若膽汁排泄或腎臟主動分泌是藥物的主要排除途徑，則應考慮對藥物進行體外研究。另，評估 P-gp 和 BCRP 媒介之轉運，可能有助於評估藥物之腦滲透性。

有機陰離子轉運多肽 (OATP)1B1 和 OATP1B3 是重要的肝臟攝入轉運蛋白。若藥物通過肝臟代謝或膽汁排泄在藥物的排除中占比 $\geq 25\%$ ，或者藥物的藥理作用目標為肝臟，則應檢測試驗藥物是否為 OATP1B1 和 1B3 的受質。

腎臟攝入轉運蛋白（有機陰離子轉運蛋白 (OAT)1，OAT3，以及有機陽離子轉運蛋白 (OCT)2）和腎臟外排轉運蛋白（多重藥物及毒素外排轉運蛋白 (MATE)1 和 MATE2-K），通常參與腎臟之主動分泌。若藥物的腎主動分泌清除率 $\geq$ 全身清除率的 25%，則應考慮對藥物進行體外研究，評估藥物是否為這些轉運蛋白之受質。假設無再吸收（例如，被動再吸收等於被動分泌，且無主動再吸收），則可通過 $(CL_r - (f_{u,p} \times GFR))$ 計算腎主動分泌清除率，GFR 為腎小球過濾率，CL_r 為腎臟清除率。若無法獲得靜脈給藥後的藥物動力學數據，則可以用擬似總清除率乘以估算之生體可用率計算全身清除率。

除上述轉運蛋白之外，隨著新資訊的出現和認識的深化，可依據具體情況，對藥物是否為其他轉運蛋白的受質進行體外評估。例如，多藥耐藥蛋白 2 (MRP2) 亦是外排轉運蛋白，與 P-gp 和 BCRP 的分佈位置相似；OATP2B1 是攝入轉運蛋白，位於肝臟和腸道中，參與某些藥物的吸收；OCT1 是肝臟轉運蛋白，媒介某些藥物的肝臟攝入。是否需要評估其他轉運蛋白，可將藥物作用部位、被動滲透性以及藥物吸收和排除途徑的資訊納入考量。

2.2.1.1、資料分析和解釋

當檢測試驗藥物是否為轉運蛋白的受質時，體外研究應使用轉運蛋白活性經探針受質和抑制劑驗證的實驗系統（部分例子請參見第 7.6.3 節，表 10 和 11）。第 7.4.1 節和第 7.4.2 節說明進行體外研究的其他考量因素。

就攝入研究，若相對於空白載體轉殖細胞，受試藥物在表達轉運蛋白的細胞中有明顯攝入（例如，是對照組的 2 倍及以上），並且在表達轉運蛋白的細胞中攝入能被該轉運蛋白的已知抑制劑抑制 50% 以上，則可認為受試藥物是轉運蛋白的受質。

對於雙向轉運研究，若表達轉運蛋白的細胞對受試藥物存在明顯的單向轉運，若與未轉殖的細胞或親代細胞相比(如，淨外排率 ≥ 2)，或與 Caco-2 細胞相比(如，外排率 ≥ 2)，且該轉運蛋白的已知抑制劑可以抑制外排超過 50%，則可認為受試藥物是轉運蛋白的受質。

若之前使用細胞系統的經驗，已證明替代方法的合理性，可以使用 2 以外的臨界值或與陽性對照組的特定相對比率。申請人亦可依據過去經驗和內部資料，提出載體分析法之標準。

若體外研究表明藥物是轉運蛋白的受質，應考慮進行臨床研究。其他詳情請參閱第 3.2.5.1 節。

2.2.2、藥物作為轉運蛋白抑制劑

應進行研究評估試驗藥物是否為 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 的抑制劑。必要時，申請人可考慮評估藥物對其他轉運蛋白的抑制潛在風險。若共用之藥物是其他轉運蛋白的受質，則可考慮評估該轉運蛋白。體外研究應使用轉運蛋白活性經探針受質和抑制劑驗證之實驗系統（請參見第 7.6.3 節）。關於如何進行體外研究的考量，請參見第 7.4.1 節和第 7.4.3 節。

使用表 1 中列出的基本方法和標準獲得體外試驗資料，可排除試驗藥物對人體轉運蛋白抑制的風險。亦應考慮藥物代謝產物對轉運蛋白抑制的貢獻（請參見第 2.3.2 節）。

表 1：藥物作為轉運蛋白抑制劑之建議比率和臨界值

P-gp 或 BCRP	口服藥物， $IC_{50,u}^* > 0.1 \times (\text{劑量}/250 \text{ mL})$ (i.e. (劑量/250 mL))
-------------	--

	$\neg IC_{50,u} < 10$)
OATP1B1 或 OATP1B3	$IC_{50,u} > 10 \times C_{\max, \text{inlet}, u}^{\#}$ (i.e., $C_{\max, \text{inlet}, u} / IC_{50,u} < 0.1$)
OAT1, OAT3, OCT2	$IC_{50,u} > 10 \times C_{\max, u}$ (i.e., $C_{\max, u} / IC_{50,u} < 0.1$)
MATE1/MATE2-K	$IC_{50,u} > 50 \times C_{\max, u}$ (i.e., $C_{\max, u} / IC_{50,u} < 0.02$)

$C_{\max, u}$ 指抑制劑在治療劑量下達穩定狀態時，血漿游離藥物最高濃度。

*假定競爭性抑制，當受質濃度遠低於 K_m 時，抑制劑的 $K_{i,u}$ 接近 $IC_{50,u}$ (8)。

$C_{\max, \text{inlet}, u}$ 指估計之抑制劑在肝臟入口處的血漿游離藥物最高濃度。

$C_{\max, \text{inlet}, u} = f_{u,p} \times (C_{\max} + (F_a \times F_g \times k_a \times \text{劑量}) / Q_h / R_B)$ (36)。若未測定，可採用 $F_a=1$ 、 $F_g=1$ 和 $k=0.1/\text{min}$ 為最壞情況估計。若無法證實 $f_{u,p}$ 測量值可信度 $<1\%$ ，則 $f_{u,p}$ 設定為 1% （亦請參見第 2.1.2.1 節）。

對 P-gp 或 BCRP 的建議比率和臨界值，適用於口服藥物。若試驗藥物為腸道外給藥，或吸收後生成的代謝產物會抑制 P-gp 或 BCRP，可以使用 $IC_{50,u} > 50 \times C_{\max, u}$ （即， $C_{\max, u} / IC_{50,u} < 0.02$ ）作為判定依據。

表 1 中的臨界值是基於體外到體內的外推分析確定的，主要使用 IC_{50} 並基於有限的文獻資料。若基於體外到體內的外推，以及使用該轉運蛋白系統的已知抑制劑和非抑制劑對特定體外系統進行校正，亦可建議不同的臨界值。

若上述分析表明藥物是某個轉運蛋白的抑制劑，則應依據目標患者族群可能合併使用的藥物是否為被抑制的轉運蛋白的已知受質及該受質之安全性，考慮進行臨床試驗。或者，可使用靜態機轉模型、PBPK 模型或內源性生物標誌物，評估藥物之抑制潛在風險。就該方式，應提交證據以支持其有效性。

2.2.3、藥物作為轉運蛋白誘導劑

目前，評估對轉運蛋白誘導的體外方法仍不完善。若試驗藥物通過活化細胞核受體（如 PXR 或 CAR）作為 CYP 酵素的誘導劑，通過這些受體調控的轉運蛋白很可能被誘導，如 P-gp。有關更多考量因素，請參見第 3.2.5 節對進行轉運蛋白媒介的臨床 DDI 研究之說明。

2.3、代謝產物之 DDI 潛在風險

試驗藥物代謝產物的 DDI 潛在風險評估通常從體外試驗開始，其策略通常與原型藥相同。如下所述，應基於藥理活性或血漿暴露量，考慮是否需要對代謝產物的 DDI 潛在風險進行評估。

2.3.1、作為受質之代謝產物

若非臨床或臨床研究數據表明代謝產物暴露量的變化可導致藥物療效或安全性發生有臨床意義的變化（「標靶」和「脫靶」效應），則應研究代謝產物形成或排除的改變而產生 DDI 的風險。若代謝產物對體內標靶效應的貢獻程度與原型藥相似或高於原型藥，則應在體外鑑定導致代謝產物形成和排除的酵素。應通過考慮人體中的游離代謝產物和原型藥暴露量（例如，以摩爾單位表示的 AUC）、藥理效力（例如，受體結合親和力、酵素抑制效力）以及與標靶組織分佈相

關的數據（若有），評估代謝產物對療效的貢獻。鑑定參與活性代謝產物形成和排除的酵素，應採用與鑑定參與原型藥排除的酵素相同的研究策略。若代謝產物的血漿蛋白結合率較高，且蛋白結合率的測定方法已經完成準確度和精密度的驗證，則可以使用測定的 $f_{u,p}$ （請參見第 7.2 節）。同樣地，若依據現有非臨床或臨床資訊懷疑代謝產物可引起明顯的不良反應，則應鑑定參與該代謝產物形成和排除的主要酵素。與原型藥的代謝表現型研究一樣，參與代謝產物形成和代謝的酵素的表徵也應從主要的 CYP 酵素開始，並在適當時檢測其他酵素。

考慮到轉運蛋白媒介的分佈或排除與代謝產物處置的相關性，上述一般原則也可用於描述作為主要轉運蛋白受質的代謝產物。

是否應使用酵素或轉運蛋白的抑制劑或誘導劑進行臨床 DDI 研究，取決於酵素或轉運蛋白媒介的代謝產物形成或排除的估計比例、代謝產物對臨床效應的貢獻程度、代謝產物的暴露-效應關係（若已知者）和可能影響酵素或轉運蛋白的合併用藥。

2.3.2、作為抑制劑之代謝產物

即使體外評估表明原型藥本身不會抑制主要的 CYP 酵素／轉運蛋白，或預期在臨床上不會抑制酵素／轉運蛋白，仍然可能由代謝產物作為抑制劑導致 DDI。作為一項實用規則，建議對總 $AUC_{\text{代謝產物}} \geq 25\% AUC_{\text{原型藥}}$ ，且至少占血液循環中藥物相關物質的 10%（視為主要代謝物，通常根據放射性資料確定）之代謝物的 CYP 酵素和轉運蛋白潛在抑制作用進行研究。

若體外評估表明原型藥抑制主要的 CYP 酵素和轉運蛋白，且計畫進行臨床 DDI 研究，則可能不需要對代謝產物進行酵素或轉運蛋白抑制劑的體外評估。代謝產物潛在的抑制作用將與原型藥一併反映於臨床 DDI 研究中，除非臨床 DDI 研究中不能充分體現代謝產物的臨床相關暴露量（例如，研究持續時間不夠代謝產物蓄積），則不在此限。值得注意的是，代謝產物的體外評估可有助於解釋 DDI 研究的結果。

依據代謝產物的體外 DDI 評估結果，遵循與原型藥相同的方法確定是否需進行臨床 DDI 研究。通常，代謝產物可能與腸道 CYP 或轉運蛋白抑制評估不相關，除非它們在腸道或腸細胞中大量形成，則不在此限。若基礎方法表明代謝產物具有體內 DDI 潛在風險，且隨後使用靜態機轉模型或 PBPK 模型評估藥物的 DDI 風險，則應將代謝產物納入該模型中。

2.3.3、作為誘導劑之代謝產物

當代謝產物可誘導 CYP 酵素時，以原型藥作為潛在誘導劑的體外評估亦可反映代謝產物的誘導作用，因為在原型藥與肝細胞培養過程中，可生成代謝產物。惟，當藥物是前驅藥或代謝產物主要在肝外形成時，若代謝產物是主要代謝產物， $AUC_{\text{代謝產物}}/AUC_{\text{原型藥}} \geq 25\%$ ，且至少占血液循環中藥物相關物質的 10%，則建議體外評估代謝產物對 CYP 酵素的潛在誘導作用。依據代謝產物的體外評估結果，遵循與原型藥相同的方法確定是否需進行臨床 DDI 研究。

第三章、臨床評估

3.1、臨床 DDI 研究之類型（術語）

有多種研究類型可用於評估臨床 DDI 發生之潛在風險及其嚴重程度。本節所說明之研究類型不會並不衝突。在進行 DDI 研究時，應依據研究之具體目的，選擇適當之研究類型。

通常基於針對評估 DDI 設計的前瞻性研究，進行監管決策。對非單純用於評估 DDI 之回溯性藥物濃度評估，很少能提供足夠的準確性和精密度以進行適當之評估。使用回溯性研究鑑定或排除之 DDI 有可能需要使用前瞻性研究進行再次確認。

於某些情況下，可基於體外試驗結果使用預測模型方法（靜態機轉模型或 PBPK 模型）預測潛在的臨床 DDI，而無須進行額外之臨床 DDI 研究。有關使用情境和最佳實務考量因素，如第 7.5 節說明。

3.1.1、獨立和巢式 DDI 研究

獨立 DDI 研究的主要目的是確定是否存在臨床 DDI 及其嚴重程度。或者，巢式 DDI 研究則是選取大規模臨床試驗（例如，第 2/3 期）中的一個亞組進行評估，此時 DDI 評估非其主要目的。巢式 DDI 研究需要預先規劃和適當設計（詳情請參閱第 3.2.2 節）。

3.1.2、指標影響藥品和指標受質的 DDI 研究

「指標藥物」係依據其抑制、誘導能力或代謝途徑，可對其藥物動力學和 DDI 特徵進行充分理解和預測的影響藥品（抑制劑或誘導劑）和受影響藥品（受質）。指標藥物 DDI 研究最常見的目的是評估特定代謝途徑媒介的最大交互作用程度。對於 DDI 受影響藥品，最大程度的交互作用通常來自於與該藥物代謝途徑的強效指標抑制劑或誘導劑之合併用藥。對於 DDI 影響藥品，最大程度的交互作用通常是由該藥物與敏感性指標受質合併用藥所致。

指標藥物研究的一個顯著特徵是，其研究結果通常可以外推至與其他藥物的合併用藥。在使用指標抑制劑進行研究後，可假設對於該代謝途徑具有相同抑制強度的其他藥物也具有相似的 DDI 效應。另，若合併使用強效指標抑制劑後藥物暴露量的變化不具有臨床意義，則對該代謝途徑媒介的其他抑制劑可得到相同的結果，不需進行額外的研究。用指標影響藥品或受質得到的 DDI 研究結果，亦有助於目標族群中試驗藥物與常用合併用藥的 DDI 研究設計。

指標藥物（受質、抑制劑或誘導劑）之清單，請參見第 7.7.1 節。

目前，轉運蛋白和某些代謝酵素（例如，CYP2B6、UGT）的指標受質或影響藥品尚未確定。缺乏指標受質或影響藥品，主要歸因於選擇性問題。惟，對於這些代謝途徑，能夠提供與指標受質或影響藥品研究類似的資訊（即，特定途徑產生 DDI 的潛在風險）亦十分重要。儘管尚未確定指標受質或影響藥品，但第 7.7.2 節和第 7.7.3 節亦列出可用於該途徑 DDI 研究之藥物，該藥物亦可提供資訊豐富的結果，並有助於解釋試驗藥物的臨床問題。惟，該研究結果的外推可能比指標藥物的外推更困難。

3.1.3、預期合併用藥的 DDI 研究

除上述針對指標藥物的 DDI 研究外，試驗藥物與目標族群可能服用藥物之間的 DDI 研究亦可能具有臨床參考意義。當試驗藥物用作其他療法的輔助治療或作為固定給藥組合的一部分時，亦需考慮與其固定聯合用藥進行 DDI 研究。在選擇此類 DDI 研究中擬評估的藥物時，申請人應基於指標藥物之體外研究和臨床研究結果，深入理解試驗藥物與預期合併用藥的潛在 DDI 機轉，並考慮合併用藥的頻率。另，由於轉運蛋白和某些代謝酵素（例如，UGT；CYP2B6）缺乏指標受質或影響藥品，因此通常基於合併用藥的可能性進行 DDI 評估。

預期合併用藥的 DDI 研究可指導提供試驗藥物和／或合併用藥的具體劑量調整資訊，以及對不良反應或療效降低情況的監測策略。惟，儘管該研究可為患者和醫護人員提供合併用藥的資訊，其結果可能難以外推至其他藥物

3.1.4、雞尾酒法

雞尾酒法可同時給予受試者多種代謝酵素和／或轉運蛋白的受質。若試驗之設計和執行適當，雞尾酒法可同時評估藥物對多種代謝酵素和轉運蛋白的抑制或誘導潛在風險（詳情請參見第 3.2.6 節）。

3.1.5、生物標誌物法

DDI 風險評估的一種新興方法是使用內源性生物標誌物作為藥物代謝和轉運的受質。該方法為測量試驗藥物給藥前後血漿和／或尿液中的內源性生物標誌物水平。在臨床研究中，通過監測內源性生物標誌物，可提供藥物作為特定途徑的影響藥品產生 DDI 潛在風險的早期指證（詳情請見第 3.2.7 節）。

3.2、臨床 DDI 研究之研究規劃和考量因素

臨床 DDI 研究一般以存在和不存在影響藥品時受質藥物暴露量（例如，AUC 比率）的比率作為評估指標。於設計前瞻性臨床 DDI 研究以決定該比率時，以下考量因素至關重要。

3.2.1、研究設計

3.2.1.1、研究族群和受試者人數

若假設健康受試者的 DDI 研究結果可以準確外推至預期患者族群，那麼 DDI 臨床研究可在健康受試者中進行。惟，出於安全性考慮，某些藥物之 DDI 研究可能無法使用健康受試者。而對於某些藥物，除藥動終點外，在 DDI 研究中使用預期患者群體亦可評估在健康受試者中無法研究之藥效終點。

DDI 研究中納入的受試者人數，應足以提供交互作用的程度和變異性的可信評估（請參閱 ICH M12 問答文件）。

3.2.1.2、劑量

對於旨在確定最大程度 DDI 的研究，DDI 研究中使用的影響藥品劑量應儘可能保證發現 DDI 的潛在風險。因此，通常應使用影響藥品在臨床建議給藥方案中的最大劑量和最短給藥間隔。

若受質藥物具有與劑量成比例的藥物動力學特性，則申請人可以研究藥物暴露量以與劑量成比例的方式增加的範圍內的任何劑量。若受質藥物不具有與劑量成比例的藥物動力學特性，則應使用最有可能證實發生 DDI 的治療劑量。當存在安全性隱患時，亦可使用較低劑量，包括低於治療劑量的劑量。

就已完成的體外或臨床 DDI 資訊，若預期會發生具有臨床意義的 DDI，在研究中可對受影響藥品進行劑量調整，以確定臨床實踐中合併用藥的劑量。於該情境，應使用影響藥品之臨床相關劑量。

3.2.1.3、單次或多次劑量

在臨床 DDI 研究中，影響藥品通常採用多次劑量給藥的方式，但若 DDI 僅發生在藥物吸收環節（例如，抑制腸道 P-gp 或 BCRP），則申請人可以採單次給予影響藥品的方式進行評估。

另，若單次給藥後影響藥品的暴露量可代表其穩定狀態暴露量，且影響藥品不是潛在的誘導劑或時間依賴性抑制劑時，可採用單次給藥進行 DDI 研究。單次給藥的劑量可以是治療劑量，亦可以是更高的劑量，視累積情況而定。於進行研究前，需瞭解影響藥品在更高劑量的安全性。當使用半衰期較長的受質進行研究時，可能需要多次給予影響藥品，以涵蓋受質暴露的整個時長。考慮到抑制劑存在的情況下，受質半衰期可能會延長，因此影響藥品給藥時長應足夠長，至少能覆蓋受質之血漿濃度-時間曲線之 90%。惟，若受質的半衰期過長致影響藥品給藥無法覆蓋整個血漿濃度-時間曲線，亦可使用群體藥物動力學或 PBPK 分析估算此 DDI 對受質暴露量之最大影響。

若影響藥品的代謝產物具有較長的半衰期，或者對 DDI 研究中評估的代謝酵素表現出時間依賴性抑制作用，則原型藥物的給藥持續時間，應足以使原型藥物和代謝產物引起的酵素抑制作用達到穩定狀態。

應多次給予誘導劑，以確保對特定途徑的最大誘導作用。給藥時長應考慮誘導劑達到穩定狀態的時間、目標代謝酵素或轉運蛋白的轉換時間以及受質的半衰期。典型的前處理持續時間為 7 至 14 天。

當特定影響藥品存在多種 DDI 機轉時，在某些情況下適合單次給藥（例如，評估 rifampin 作為 OATP1B1 抑制劑），而在其他情況下適合多次給藥（例如，評估 rifampin 作為 CYP3A 誘導劑）。

若受質具有時間依賴性藥物動力學特徵(清除率隨時間變化)，則受質藥物和影響藥品均應採用多次給藥。若受質不具有時間依賴性藥物動力學特徵，則受質可以單次給藥，其暴露量的增加可外推至穩定狀態。

3.2.1.4、給藥途徑和製劑

DDI 研究中，試驗藥物的給藥途徑通常應與臨床治療給藥途徑一致。當有多種給藥途徑時，應基於 DDI 的可能機轉和經不同途徑給藥後原型藥物和代謝產物相應濃度-時間曲線的相似性，來選擇 DDI 研究的給藥途徑。

製劑相關的 DDI 亦可能發生（9，10）。當外推製劑間的交互作用結果時，應考慮潛在的交互作用在製劑間存在差異的可能性。一般而言，通過比較製劑的吸收速率和程度，可以推斷出存在製劑相關 DDI 的可能性。

3.2.1.5、平行與交叉試驗設計

為減少變異性，交叉試驗設計（單序列或隨機）優於平行試驗設計。洗除期間應基於受質和影響藥品的藥物動力學特徵、對受質半衰期的預期影響、以及代謝酵素或轉運蛋白活性恢復至基線水平或潛在藥效動力學效應，恢復至用藥前水平所需的時間（若亦對藥效動力學效應進行評估）。於某些情況下，額外的交叉設計可提供有用的資訊。例如，評估去除誘導劑或時間依賴

性抑制劑後酵素活性恢復至基線水平所需時長、評估可能相互影響的兩種藥物（每種藥物單獨給藥和聯合用藥）、或評估某種藥物急性治療和慢性治療後的影響。

當交叉研究設計不可行時，如其中一種藥物（或主要活性代謝物，如適用）的半衰期較長，可考慮使用平行、雙臂研究設計。通常，平行研究比交叉研究需要更大的樣本量，以平衡可能影響受試者藥物動力學的外部及內部因素。

3.2.1.6、給藥時機

於多數 DDI 研究中，影響藥品和受影響藥品可同時給藥。惟，若影響藥品同時為抑制劑和誘導劑，則給藥時機至關重要。於該情境下，給藥時機和藥物動力學採樣時間應考慮 DDI 研究之目的。對於指標研究，為確保最大的誘導效應，建議影響藥品和受影響藥品採錯時給藥，以防止抑制效應掩蓋誘導效應。若研究目的係評估合併用藥，則應使用預期的臨床用藥情境。

若大部分交互作用發生在吸收或首渡效應期間，則可考慮交錯給藥方案（臨床研究或 PBPK），以瞭解該方法是否為一種可行的 DDI 緩解策略。

於擬評估 DDI 的藥物需要不同進食條件以達到最佳吸收效果時，應調整給藥時間，以觀察到最大 DDI 的程度（即指標研究）和／或反映臨床進食條件（即與潛在合併使用藥物的 DDI 研究）。

3.2.1.7、合併用藥和其他影響 DDI 的外部因子

為降低 DDI 程度的變異性，在 DDI 研究期間應盡可能避免使用以下藥物：可能會影響代謝酵素和轉運蛋白表達或功能的其他藥物、膳食／營養補充劑、草本補充劑、菸草、抽煙、酒精、食物和果汁。該排除情形應於受試者入組前足夠長的時間內開始，且於整個研究期間維持。

3.2.1.8、樣本與資料收集

藥物動力學評估的採樣時間應足以描述單獨給藥和合併用藥條件下受質藥物的 AUC_{0-inf} （適用於單劑量研究）或 AUC_{0-tau} （適用於多劑量研究）和 C_{max} 。應依據擬定適應症之藥物動力學或藥理意義收集額外的藥物動力學參數（例如，最低濃度（ C_{min} ）、部分 AUC）數據。單劑量研究的採樣時間需考慮到 DDI 可能導致的半衰期延長，應使 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 之間的平均差異小於 20%。採集的樣本應包含解讀研究結果所需的藥物分子，在多數情況下，解讀結果所需的藥物分子為原型藥。若代謝產物數據有助於理解 DDI 對試驗藥物安全性或療效的影響或涉及的 DDI 機轉，亦應測定代謝產物的濃度。例如，當對通過多種途徑發生 DDI 的藥物進行臨床 DDI 評估時，代謝產物的檢測可能有助於確定導致 DDI 的代謝酵素和／或轉運蛋白。除採集樣本進行試驗藥物的藥物動力學評估外，亦可選擇性地收集少量稀疏的抑制劑或誘導劑樣本，以確保抑制劑或誘導劑的血漿濃度在預期範圍內。另，亦可收集尿液樣本以瞭解涉及腎臟轉運蛋白的 DDI。

當體外數據提供合理之 DDI 機轉，但卻無法通過全身藥物暴露量進行評估時，收集和分析藥效動力學數據可提供相關資訊。一種可能的情境，為轉運蛋白抑制改變藥物進入特定器官或組織的途徑。在該情境下，臨床結果（例如，受質藥物組織分佈改變導致的療效改變或毒性增加）可作為藥效動力學終點進行測量，而藥物 DDI 潛在風險的體外證據可支持數據解讀。

3.2.2、巢式 DDI 研究的特定考量因素

巢式 DDI 研究將臨床 DDI 評估作為其他研究（例如，第 2/3 期）之一部分，此時 DDI 評估並非其主要目的。惟，該研究被設計對 DDI 進行前瞻性研究，將其作為探索性或次要目的。巢式 DDI 研究通常用於評估藥物是否為合併用藥的受影響藥品，有時亦可用於評估藥物是否為影響藥品。若臨床研究設計得當，能夠檢測出 DDI 引起藥物暴露量的顯著變化，那麼該分析的結果可提供有用的資訊，有時甚至是結論性資訊。巢式 DDI 研究的一個優點是其在患者族群中進行，更能代表預期的臨床環境。惟，巢式 DDI 研究也具有一定挑戰，因為其往往需要有針對性的研究設計和數據收集。於某些情況下，PBPK 模型可協助設計巢式 DDI 研究（請參見第 7.5.2 節）。

巢式 DDI 研究可評估在整個臨床試驗期間使用的合併用藥或在試驗期間針對患者狀況添加之合併用藥的影響；需要預先確定要評估的合併藥物。通常，選擇該藥物係因為預測存在交互作用機制。同時，亦需考慮這些藥物在患者群體中之相關性。研究設計可以依據機轉（例如，強效 CYP3A 抑制劑）指定單個藥物或進行分組研究。惟，採取分組評估時，必須謹慎考慮組內不同藥物之間可能存在的效應差異，以及這種差異對數據分析和結果解讀可能產生的影響（11）。

模擬可用於確定適當的藥物動力學樣本數量，並協助選擇採樣時間。亦可進行功效分析，以估計在給定的患者數量和伴隨藥物使用情況下，研究能夠檢測到的最小效應規模，且確保該效應規模具有可接受之精密度。

為確保研究結果的正確解讀，收集以下資訊至關重要：給藥時間（試驗藥物和合併用藥）、藥物劑量、相對於進食的時間（若相關）、其他合併用藥以及藥動採樣日期和時間（實際採樣時間，非計畫採樣時間）。記錄合併用藥的起始日期、停藥日期與觀察到 DDI 的時間亦很重要，特別是當合併用藥是誘導劑或時間依賴性抑制劑時。

巢式 DDI 研究通常使用群體藥物動力學進行評估，該評估應基於科學實踐中廣泛建立的模型，確保模型之穩健性和適用性。於進行研究前，應制定針對 DDI 評估的群體藥物動力學分析之樣本收集計畫。一般而言，標準分析方法為將合併用藥作為分類協變量的二元評估。申請人應考慮其選擇的分析方法是否能在 DDI 評估中提供所需的精密度。無論採用何種分析方法，均應說明所有的假設。

於某些情況下，為解釋臨床研究結果，於亦會對第 2/3 階段試驗中的潛在 DDI 進行非計畫內的分析，例如某一組患者中的安全性或療效問題，或篩選出在試驗設計時未預計到之潛在 DDI。若收集之數據符合本節說明之標準，則可得出是否存在 DDI 的結論。若資料不足以準確評估 DDI，則需要對 DDI 潛在風險進行進一步評估。

3.2.3、CYP 酵素媒介的交互作用之考量因素

3.2.3.1、試驗藥物作為 CYP 酵素之受質

評估試驗藥物作為受質時，首次臨床 DDI 研究通常應確定強效指標抑制劑和誘導劑對試驗藥物的影響。若特定 CYP 酵素無強效指標抑制劑或誘導劑，則可使用中效指標抑制劑或誘導劑。某些 CYP 酵素的抑制劑和誘導劑可能影響其他 CYP 酵素和／或轉運蛋白途徑，因此在選擇用於前瞻性 DDI 研究的指標抑制劑和誘導劑時，應考慮試驗藥物的所有代謝和轉運途徑。依據第 7.7.1 節中列出之標準，亦可使用其他 CYP 酵素的強效抑制劑和誘導劑。若試驗藥物是多種 CYP 酵素和／或轉運蛋白的受質，於某些情況下，檢測代謝產物有助於解釋研究結果和 DDI 機轉。

若用強效指標抑制劑或誘導劑進行的 DDI 研究表明不存在 DDI，則無需使用相同 CYP 酵素的其他抑制劑或誘導劑進行額外的臨床評估。惟，DDI 研究結果可能顯示基於體外數據擬定的主要 CYP 酵素對藥物排除並無貢獻，此時應考慮進一步研究其他代謝途徑。

若用強效指標抑制劑或誘導劑進行的 DDI 研究表明存在臨床意義的 DDI，則評估中效抑制劑或誘導劑的影響可能有助於全面瞭解試驗藥物的 DDI 潛在風險。所評估的中效抑制劑和誘導劑可能是預期患者族群的合併用藥。可於臨床 DDI 研究中評估其他抑制劑和誘導劑的作用，或者於某些情況下，基於模型的方法可以提供額外的資訊（請參見第 7.5 節）。若預計應避免與強效誘導劑或抑制劑合併用藥，則於初始研究中使用中效誘導劑或抑制劑進行 DDI 研究可能更為適合。

若試驗藥物通過具有基因多型性的 CYP 酵素發生顯著代謝，該 CYP 酵素具有明確定義的慢代謝表現型而導致酵素活性的喪失，則將藥物的藥物動力學參數在慢代謝表現型個體與正常代謝表現型個體中進行比較，可替代該特定代謝途徑的 DDI 研究（請參見第 4.1 節）。

3.2.3.2、試驗藥物作為 CYP 酵素抑制劑或誘導劑

當試驗藥物作為 CYP 酵素的潛在抑制劑或誘導劑時，選擇用於初始臨床研究的指標受質應對擬評估 CYP 酵素的活性或數量的變化敏感（請參見第 7.7.1 節）。由於某些受質並非一種 CYP 酵素的特異性受質，有時亦可能是轉運蛋白的受質，因此應依據現有之體外和臨床數據，結合試驗藥物的抑制／誘導特徵，選擇最適合之受質。其他 CYP 酵素受質亦可能適用。若受質藥物由多種 CYP 酵素代謝，檢測代謝產物有時亦有助於解釋研究結果。

若使用最敏感之指標受質進行的初步研究結果為陰性，則無需使用敏感性更低的代謝酵素受質進行研究。若初始研究確定試驗藥物抑制或誘導敏感指標受質的代謝，則使用其他受質（例如，相關的合併用藥）進行進一步研究可能會有所幫助。應考慮試驗藥物對敏感指標受質之影響程度，以及與同為該代謝酵素受質的其他藥物合併用藥的可能性。

若試驗藥物既是代謝酵素的誘導劑，又是代謝酵素的抑制劑，則藥物對代謝酵素功能的淨效應可能具有時間依賴性。若相關者，藥物動力學終點之測定時間應有助於瞭解效應隨時間之變化。為達到此理解，測試期間應在試驗藥物給藥的早期和晚期時間點評估受質藥物的藥物動力學。可逆性抑制作用在治療開始時可能更明顯，而誘導作用可能在治療結束後最為顯著。

3.2.4、UGT 媒介的交互作用之考量因素

3.2.4.1、試驗藥物作為 UGTs 之受質

依據有限之文獻證據，抑制 UGT 媒介的 DDI（通過存在與不存在抑制劑時受質的 AUC 比值反映）幅度通常小於抑制 CYP 酵素所觀察到的幅度⁽³⁾。對於主要通過葡萄糖醛酸化直接排除的試驗藥物，應考慮藥物的安全性特徵及其與該 UGT 同工酶抑制劑合併使用之可能性，依據具體情況開展 UGT 抑制劑的臨床 DDI 研究（UGT 抑制劑的部分範例，請參見第 7.7.2 節之表 16）。某些 UGT 受質亦是其他代謝酵素或轉運蛋白的受質，當 UGT 抑制劑亦影響該代謝酵素或轉運蛋白時，與 UGT 抑制劑的 DDI 可能涉及其他機轉。因此，除了檢測 UGT 受質本身之外，葡萄糖醛酸結合物的濃度測定亦可能有價值。葡萄糖醛酸代謝產物相對於原型藥物的變化可能有助於深入瞭解 DDI 的潛在機轉。另，一些葡萄糖醛酸代謝產物具有活性或反應性，可能對藥物的療效或安全性產生影響。於此種情況下，除原型藥物的濃度外，還應測量葡萄糖醛酸結合物的濃度。

已報導某些 UGT 酵素（如 UGT1A1、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15 和 UGT2B17）的基因變異，會導致經 UGT 代謝藥物的藥物動力學發生變異。於某些情況下，可比較不同 UGT 基因型受試者的藥動數據來確定 UGT 代謝途徑在體內對於藥物排除的重要性，並估計與 UGT 抑制劑的 DDI 程度。

另，例如，某些 PXR 致效劑（如中效或強效 CYP3A 誘導劑）亦可誘導 UGT。對於主要由 UGT 代謝的試驗藥物，還應根據其與 UGT 誘導劑合併用藥之可能性，以及試驗藥物的劑量／暴露量-效應關係，考量和評估誘導劑的影響。

3.2.4.2、試驗藥物作為 UGT 抑制劑

如第 2.1.3 節所說明，考慮到 UGT 抑制媒介的 DDI 程度通常有限，可能不需要對試驗藥物的 UGT 抑制作用進行例行性評估。於進行第 2.1.3 節所說明之體外評估後，決定是否進行臨床 DDI 研究以評估藥物作為 UGT 抑制劑的作用時，亦應考慮該藥物與已知 UGT 同工酶（請參見第 7.7.2 節表 15 之範例）受質合併用藥的可能性以及該受質之安全性特徵。

3.2.4.3、試驗藥物作為 UGT 誘導劑

目前對 UGT 的基因表達之瞭解有限。惟，有限之臨床 DDI 研究表明，某些 UGT 可能由 PXR 和／或 CAR 致效劑所誘導，該致效劑亦調節 CYP3A4 之表達。UGT 的可誘導性低於 CYP3A4。因此，對於體外發現可誘導 CYP3A4 並在臨床 DDI 研究中進一步評估的藥物，該藥物對 CYP3A4 受質的影響可能提示其對 UGT 的潛在誘導作用。若一種藥物可使 CYP3A 敏感受質的 AUC 降低 $\geq 50\%$ ，則可使用該藥物和 UGT 受質進行進一步的臨床 DDI 研究，具體取決於 CYP3A 受質的暴露量變化幅度、試驗藥物與 UGT 受質合併使用的可能性、是否有其他代謝酵素／轉運蛋白參與 UGT 受質的藥物動力學，亦可通過 PXR／CAR 致效劑進行調節、以及這些 UGT 受質的劑量或暴露量-療效關係。值得注意的是，某些 CYP3A4 誘導劑的誘導作用被其對 CYP3A 的抑制作用掩蓋。因此，雖然這些藥物在臨床研究中抑制 CYP3A4，但可能對 UGT 表現出誘導作用。

3.2.5、轉運蛋白媒介的交互作用之考量因素

3.2.5.1、試驗藥物作為轉運蛋白之受質

若體外研究表明試驗藥物是轉運蛋白受質，則申請人應根據藥物的被動滲透性、給藥途徑、體內吸收和排除特徵、理論作用部位、安全性特徵、劑量或暴露量-效應（療效和安全性）關係以及和已知轉運蛋白抑制劑或誘導劑合併用藥的可能性，以確定是否進行臨床 DDI 研究。對於是體外轉運蛋白受質的試驗藥物，表 2 中的一般指導原則有助於確定在何時進行臨床 DDI 研究：

表 2：藥物作為轉運蛋白受質之臨床評估考量因素

轉運蛋白	應考量進行臨床 DDI 研究之時機
P-gp 和 BCRP	當腸道吸收受到限制，或膽汁分泌／腎臟主動分泌是主要排除途徑時。
OATP1B1 和 OATP1B3	當肝臟（代謝／膽汁）排除是試驗藥物的重要排除途徑（ $\geq 25\%$ ），或藥物的作用部位在肝臟，且藥物的性質支持藥物肝臟主動攝入的重要性時。
OAT1 和 OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K	當試驗藥物發生明顯的腎臟主動分泌（即占全身清除率 $\geq 25\%$ ）時。

當試驗藥物為轉運蛋白受質時，選擇的影響藥品應為相關轉運蛋白的已知抑制劑。由於轉運蛋白媒介的途徑通常缺乏指標影響藥品，故通常根據合併用藥的可能性來選擇轉運蛋白影響藥品（例如，獲取臨床相關之 DDI 資訊，以提供仿單關於 DDI 調整之資訊）。第 7.7.3.2 節表 19 提供一些範例。

轉運蛋白抑制劑可用於瞭解 DDI 的潛在機轉或確定預期之最大 DDI 程度。若體外研究結果表明藥物是多種轉運蛋白的受質，則可以使用多種轉運蛋白的廣泛抑制劑進行臨床研究，以確定預期的最大 DDI 程度。例如，cyclosporine 可以抑制腸道 P-gp、BCRP 以及肝臟 OATP，可用作 DDI 研究中的廣泛抑制劑。該研究之陰性結果可排除將藥物作為任何單個轉運蛋白受質進行進一步評估的必要性。若研究結果為陽性，則可使用對特定轉運蛋白更具選擇性的抑制劑進行額外研究，以認定抑制每種轉運蛋白對受質藥物處置的影響。同樣之範例亦適用於同時作為轉運蛋白和代謝酵素（例如，CYP3A 和 P-gp）受質的試驗藥物。

若研究的目的是確定特定代謝途徑在受質藥物藥物動力學中的作用以及由此產生的 DDI，應使用選擇性更強的抑制劑，在臨床研究中使用這些抑制劑可提供機轉理解轉運蛋白媒介的 DDI。某些轉運蛋白（包括 OATP1B1 和 BCRP）由基因多型性基因（分別為 SLCO1B1 和 ABCG2）編碼，存在功能降低的表現型。與多型性基因多型性的 CYP 酵素受質藥物相似，如果存在無功能表現型，則可在具有不同轉運蛋白基因型的受試者中評估特定轉運蛋白對試驗藥物處置的相對貢獻（請參見第 4.1 節）。

轉運蛋白抑制劑的範例，請見第 7.7.3.2 節。其中許多抑制劑不僅抑制特定的轉運蛋白，還可能抑制其他轉運蛋白和／或 CYP 酵素。因此，將轉運蛋白抑制研究的結果外推至其他藥物可能具有挑戰性，應基於對試驗藥物轉運和代謝途徑的知識，進行結果解讀。

3.2.5.2、試驗藥物作為轉運蛋白抑制劑

若體外研究表明試驗藥物是轉運蛋白抑制劑，應基於可能的合併用藥和安全性考慮決定是否進行臨床 DDI 研究。當研究試驗藥物作為轉運蛋白抑制劑的潛在風險時，應優先選擇那些藥物動力學特徵在合併使用已知轉運蛋白抑制劑時會發生顯著改變，且同時可能會合併用藥之受質藥物。DDI 研究中可使用之轉運蛋白受質之範例，請見第 7.7.3.1 節。由於許多藥物是多種轉運蛋白和／或代謝酵素的受質，若試驗藥物亦是這些途徑的抑制劑或誘導劑，則觀察到的臨床 DDI 可能是多種途徑作用的結果。因此，將這些研究的結果外推至其他藥物可能具有挑戰性。受質之選擇，可依據試驗藥物的治療領域和可能的合併用藥來確定。

於某些情況下，僅靠原型藥物血漿濃度的變化可能無法完全反映藥物轉運的改變。因此，可考慮同時檢測代謝產物或藥效動力學標誌物來反映藥物在轉運蛋白表達器官的分佈變化，從而有助於解釋潛在的 DDI。

最近的文獻表明，某些藥物轉運蛋白的內源性受質具有潛在的用途（請見第 3.2.7.1 節）。評估試驗藥物給藥時內源性受質暴露量的變化，可以提供試驗藥物作為轉運蛋白抑制劑潛在風險的資訊。

3.2.5.3、試驗藥物作為轉運蛋白誘導劑

對於 P-gp 與 CYP3A 共同調節之情況，例如，通過 PXR 和／或 CAR 致效劑進行共同調節，但 P-gp 的誘導性低於 CYP3A (12,13)，若試驗藥物使 CYP3A 敏感受質的 AUC 降低 $\geq 50\%$ （即，作為中效或強效誘導劑），則應考慮下列因素進行進一步的臨床研究，以評估藥物對 P-gp 受質的潛在誘導作用：此按個案之情形應將下列因子納入考量：試驗藥物對 CYP3A 受質 AUC 的改變程度、藥物與 P-gp 受質合併用藥的潛在風險、是否有其他代謝酵素／轉運蛋白參與 P-gp 受質的藥物動力學且也可能受 PXR 和／或 CAR 激動劑的調節，以及 P-gp 受質的劑量或暴露量-療效關係。值得注意的是，某些 CYP3A4 誘導劑的誘導作用被其對 CYP3A 的抑制作用掩蓋。因此，雖然這些藥物在臨床研究中抑制 CYP3A4，但可能對 P-gp 表現出誘導效用。申請人亦應考慮是否進行臨床 DDI 研究，以評估藥物對其他通過相同途徑（例如，CYP3A）調節的轉運蛋白之潛在影響。

3.2.6、雞尾酒法 - CYP 酵素或轉運蛋白雞尾酒法的考量因素

若研究設計適當，雞尾酒法可同時評估藥物對多種 CYP 酵素和轉運蛋白的抑制或誘導潛在風險。雞尾酒法包括前瞻性 DDI 研究的所有要素，其結果可視同任何其他設計良好之 DDI 研究結果般進行解釋（請見第 3.2.1.1 條至第 3.2.1.8 條）。雞尾酒藥物的選擇標準包括：（a）受質對特定 CYP 酵素或轉運蛋白具有特異性；（b）受質之間無交互作用。若不符合以上標準，則應瞭解受質缺乏特異性及受質間的交互作用，並將其納入研究結果的解釋中。需要注意的是，使用微劑量獲得的結果並不一定可以外推至該受質的治療劑量。

3.2.7、生物標誌物法之考量因素

另一種評估試驗藥物作為影響藥品潛在風險的方法，係評估一種經過充分表徵的內源性受質暴露量的變化。應進行充分的分析方法確效，以確保足夠的品質水準和一致性，從而能夠對結果進行可靠的解釋。已報導的生物標誌物範例，包括但不限於，血漿 coproporphyrin I（肝臟 OATP1B1/3），血漿和尿液 N1-methylnicotinamide 和 N1-methyladenosine（腎 OCT2，MATE1，MATE2K），血漿 pyridoxic acid（腎 OAT1/3）以及血漿 4 β -hydroxycholesterol/cholesterol 比值和尿液 6 β -hydroxycortisol/cortisol 比值（CYP3A）（14, 15, 16, 17）。值得注意的是，並非所有內源性生物標誌物均經過確效和表徵以評估其性能特徵，包括靈敏度、選擇性、特異性、動態範圍、與探針藥物藥物動力學參數之相關性，以及由飲食、年齡、運動、晝夜變化和疾病狀態等因素引起的變異性等（18, 19）。該數據之可用性可以使申請人與法規單位基於內源性生物標誌物的 DDI 評估的優先順序、需求和設計，進行溝通。

3.2.7.1、試驗藥物作為肝 OATP1B 抑制劑

例如，最近的文獻報導支持使用血漿 coproporphyrin I（CPI）對肝臟 OATP1B 的抑制潛在風險進行評估。血漿 CPI 的監測可以納入早期人體健康受試者藥物動力學研究中，如第 1 期單劑量或多劑量遞增研究。試驗藥物給藥前測定的血漿 CPI 代表基線濃度和基線 AUC_{0-t}（基線 AUC_{0-t} = 基線 CPI $\times$ t）。試驗藥物給藥後連續採集的血漿 CPI 樣本將用於確定 CPI 的 C_{max} 和 AUC。目標指標是給予試驗藥物後 CPI C_{max} 和 AUC_{0-t} 與基線值的比值。若該比值小於 1.25，則表示通過 OATP1B 抑制發生臨床 DDI 的潛在風險較低（20）。

第四章、其他專題

4.1、藥物遺傳學

基因編碼藥物代謝酵素或轉運蛋白的基因發生變異時可影響藥物的藥物動力學，增加藥物暴露量的個體間變異影響安全性或療效，並改變 DDI 的程度。重要的藥物基因包括編碼一相（如 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6）和二相（如 NAT2、UGT1A1）藥物代謝酵素的基因以及編碼藥物轉運蛋白的基因（如 BCRP、OATP1B1）。代謝酵素的多型性可導致酵素活性升高、正常、降低或缺失，分別導致超快代謝者（UM）、正常代謝者或快代謝者（NM 或 EM，以下簡稱 NM）、中間代謝者（IM）和不良代謝者（PM）。藥物轉運蛋白的多型性可增加或減少藥物的跨膜轉運。該存在多型性的藥物代謝酵素和轉運蛋白可影響藥物和／或其代謝產物的全身或組織濃度。

本節之範圍僅限於評估藥物遺傳學對 DDI 和 DDI 評估的影響。雖然下文說明之考量因素以代謝酵素為例，但此概念也適用於具有基因多型性的轉運蛋白。

若試驗藥物係一種具有基因多型性的酵素的受質／抑制劑，且為了評估指標抑制劑／受質對該試驗藥物藥物動力學的影響而進行之 DDI 研究，建議事先描述受試者的基因型。建議排除 PM 表現型受試者，以評估交互作用的最大程度。若未排除 PM，則應依據相關情況於不同表現型（例如 PM、IM 和 NM）的受試者中分別評估 DDI 效應。

若試驗藥物通過具有明確定義的 PM 表現型的酵素（例如，CYP2D6、CYP2C19）發生顯著代謝，則預計在 PM 中的暴露量與聯合使用該代謝酵素的強效抑制劑作用效果相似。可採用強效抑制劑的 DDI 研究來替代藥物在 PM 表現型中的研究，並將 DDI 的研究結果與 NM 表現型個體中的藥物動力學參數進行比較。同樣地，亦可使用強效抑制劑的體內 DDI 研究結果估計具有 PM 表現型的受試者的暴露量。若 PM 和 NM 表現型個體之間的暴露量存在顯著差異，則應考慮進一步研究，以特定酵素的中效抑制劑或誘導劑評估 DDI 潛在風險。

當試驗藥物存在兩種排除途徑，且其一為存在基因多型性的代謝酵素時，不同基因表現型可能會影響抑制劑對另一代謝酵素的抑制效果。於評估其他酵素抑制劑影響之 DDI 研究中，除 NM 受試者外，增加前瞻性基因分型和多型性基因缺失或功能降低之受試者，亦有助於評估各種表現型中之交互作用效應。由於結合使用其他代謝酵素之抑制劑，故在 PM 或 IM 中 DDI 的程度可能會變大；綜合考慮試驗藥物的安全性特徵後，可考慮於該受試者中使用不同的劑量。PBPK 模型可用於補充此類研究或外推不同基因型中的交互作用的程度（請參見第 7.5.2 節）。

進行之藥物遺傳學回溯性分析，有助於闡明 DDI 研究中出現高變異性的原因。當研究的受試者並非基於代謝酵素轉運蛋白基因多型性進行分類入組時，對目標代謝酵素或轉運蛋白進行回溯性分析有助於描述不同基因型組中 DDI 程度的差異，並解釋為何某些受試者之藥物濃度出現非預期增加或減少。

關於前瞻性和回溯性藥物遺傳學分析的 DNA 樣本採集，請見其他文件（40，41）。由於某些藥物遺傳學變異的頻率可能因族群而異，因此在進行藥物遺傳學分析時，應考慮個體的人種／種族。另，需要遵循關於人源性樣本取樣和分析的地區法規。

4.2、治療性蛋白藥物的 DDI

一般而言，治療性蛋白藥物的藥物動力學 DDI 風險較低。適用於小分子的體外檢測通常不適用於治療性蛋白藥物。

於評估治療性蛋白藥物與小分子之間或治療性蛋白藥物之間發生 DDI 的潛在風險時，應考慮潛在 DDI 的作用機轉，同時考慮治療性蛋白藥物的藥理特徵和清除途徑、以及在患者族群中可能使用的合併用藥。

寡核苷酸、小分子干擾核糖核酸、經修飾的核糖核酸和肽類藥物的 DDI 風險評估，不納入本指引之闡述範圍。

4.2.1、促炎性細胞激素相關機轉

特定治療用蛋白藥物可能對 CYP 酵素的表達產生間接影響，從而影響小分子藥物成分的藥物動力學。治療用蛋白藥物是促炎性細胞激素（例如，peginterferon）或可增加細胞激素水平時，可下調 CYP 酵素之表達，從而減少以 CYP 酵素為受質的藥物代謝且增加其暴露水平。治療性蛋白藥物導致的細胞激素水平增加可能是短暫的，亦可能為持續性。申請人於確定是否進行 DDI 研究以及該研究的設計時，應考慮該暴露水平增加之潛在風險。

相反，治療性蛋白藥物在降低體內偏高的細胞激素水平時，（例如，腫瘤壞死因數抑制劑），可緩解炎症環境（例如，類風濕性關節炎）對 CYP 的下調作用，從而增加 CYP 的表達和活性，進而減少以 CYP 為受質的藥物暴露水平。

若試驗藥物是細胞激素或細胞激素調節劑，則申請人應考慮是否進行臨床 DDI 研究，以評估所研究的治療性蛋白藥物對 CYP 酵素敏感受質的影響。在認定是否進行臨床研究時，應考慮在促炎性反應程度相似或更高促炎性反應程度下藥物對代謝的影響、CYP 酵素敏感受質在健康受試者與目標患者族群中的暴露量差異、以及試驗藥物對細胞激素之影響程度。於某些情況下，應在相關適應症族群中進行 DDI 研究，以進一步提供仿單有關藥物使用之說明。在研究設計上的考慮重點包括入組患者的疾病類型和嚴重程度，以及影響藥品的劑量及給藥時間。

4.2.2、抗體藥物複合體

對於小分子藥物與抗體藥物結合的抗體藥物複合體，一般以非結合形式進行釋放。因此，應同時考慮抗體和小分子藥物成分之 DDI 潛在風險。一般而言，就小分子藥物成分，其對於代謝酵素和轉運蛋白的抑制或誘導應依據本指引其他部分之說明，進行討論。惟，於多數情況下，小分子藥物成分在體內的濃度可能太低以至於不太表現為代謝酵素或轉運蛋白的影響藥品。

瞭解 ADC 藥物中小分子藥物成分的形成、分佈和排除過程並評估其在體內的全身暴露量，是非常重要之事。必要時，需評估小分子藥物成分作為受影響藥品時的 DDI（作為 ADC 藥物給藥時），尤其當小分子游離藥物濃度升高存在潛在之安全性隱患時。瞭解 ADC 藥物中各成分的暴露-效應關係，對於是否進行 DDI 研究及其研究意義非常重要。

第五章、臨床 DDI 研究結果之報告和解讀

DDI 研究報告應根據已知的 DDI 機轉以及影響藥品和受影響藥品的 PK 特性納入並論證相應的研究設計和數據分析方法。藥物動力學參數（以及相關的藥效動力學參數）的數據分析應包括具有可評估 PK 和／或 PD 數據所有入組研究的受試者。若受試者在研究期間退出或血漿濃度採樣不完整，應考慮此結果是否由藥物交互作用所致。當有指明時，報告應依據需要分別呈現包含與不包含被排除受試者之藥物交互作用效應，且應提供有關每一位被排除者的簡要說明。

5.1、藥物動力學資料分析

5.1.1、非房室模型資料分析（NCA）

NCA 分析應確定每例受試者的以下暴露指標： AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-t} 至 AUC_{0-inf} 的外推百分比、 C_{max} 以及達到 C_{max} 的時間（ T_{max} ）。對於多次給藥研究，亦應報告穩定狀態時之 C_{max} 、 C_{min} 、 AUC_{TAU} 。其他參數，即清除率（CL 或 CL/F）、半衰期和分佈體積，有助於解釋藥動結果。若檢測代謝產物，應報告相應之代謝產物參數。NCA 適用於試驗藥物作為受影響藥品或影響藥品之獨立 DDI 研究。

5.1.2、群體藥物動力學 分析

群體藥物動力學方法通常用於評估巢式 DDI 研究中收集的 PK 數據。評估 DDI 時，應使用群體藥物動力學模型中所有合理之結構參數，如清除率（CL 或 CL/F）、相對生體可用率、吸收速率等。群體藥物動力學分析應得出適合研究設計和藥物藥動特性的藥動參數，例如，AUC 和 C_{max} 。對於多次給藥研究，應報告穩定狀態時之 C_{max} 、 C_{min} 和 AUC_{0-TAU} 。

5.2、DDI 結果的報告

DDI 研究的典型藥物動力學終點應包括受影響藥品的暴露量參數變化，如 AUC、 C_{max} ，以及（若適用者） C_{min} （請參見第 5.1.1 節）。藥物動力學結果報告應以幾何平均值比值和相應 90% 信賴區間之形式呈現，並比較有和無影響藥品情況下的藥物動力學暴露量指標。還應報告 DDI 研究中觀察到的交互作用之變異性指標，如交叉研究中個體內 AUC 或 C_{max} 的比值範圍。

DDI 研究的數據呈現有多種方法，申請人可依據數據和具體情況選擇最適當的方法。數據可以圖形化，例如，使用森林圖。個別藥物動力學參數在有和無合併用藥情況下之比較，亦可以圖形化（例如，義大利麵條圖或單一比值圖）。亦可提出暴露範圍超出無影響邊界之個體比例（請見第 5.3.1 節）。

若 DDI 研究中有評估藥效動力學終點，應報告且彙總其結果。

5.3、DDI 研究結果之解讀

5.3.1、無效應邊界之訂定

DDI 研究之結果應依據受影響藥品之無效應邊界進行解讀。無效應邊界表示全身暴露量指標改變的臨床意義不足以引起臨床措施（例如，避免合併用藥、劑量或方案調整，或額外的治療監測）的邊界範圍。

無效應邊界最好是根據臨床試驗得出的暴露-效應關係，以及受質藥物之其他相關資料（例如，安全性資料和最大耐受劑量）予以認定。充分理解預期及非預期藥物效應的暴露-效應關係，以及在適應症族群中暴露量方面的變異性有助於數據的解讀。在無明確之暴露-效應關係時，應考慮利用所有證據以認定 DDI 對臨床之影響。有時候，建議預設無效應界限為 80%-125% 的 90% 信賴區間。該邊界一般來說是可接受的，但因為暴露量之微小變化不太可能產生臨床意義，對於大多數藥物而言，該邊界過於保守。

一般而言，受影響藥品在有和無影響藥品的情況下，暴露量比值估計值可用於評估交互作用之程度，且確定是否應考慮劑量調整等干預措施。申請人亦應考慮交互作用之變異性。DDI 研究中納入之受試者人數，應足以提供交互作用的幅度和變異性的可靠估計（請參閱 ICH M12 問答文件）。

5.3.2、試驗藥物作為 DDI 影響藥品：分類系統

分類系統有助於將 DDI 研究結果外推至尚未在臨床 DDI 研究中評估的藥物。

若試驗藥物為 CYP 抑制劑，可依據其對敏感 CYP 指標受質之效應將其分類為強效、中效或弱效抑制劑。CYP 抑制的分類慣例，如下所示：

- 強效抑制劑可使敏感 CYP 指標受質之 AUC 增加 ≥ 5 倍。
- 中效抑制劑可使敏感 CYP 指標受質的 AUC 增加 ≥ 2 倍至 < 5 倍。
- 弱效抑制劑可使敏感 CYP 指標受質的 AUC 增加 ≥ 1.25 倍至 < 2 倍。

若試驗藥物為 CYP 誘導劑，則可依據其對敏感 CYP 指標受質的效應將其分為強效、中效或弱效誘導劑。CYP 誘導的分類慣例，如下所示：

- 強效誘導劑可使敏感 CYP 指標受質的 AUC 減少 $\geq 80\%$ 。
- 中效誘導劑可使敏感 CYP 指標受質的 AUC 減少 $\geq 50\%$ 至 $< 80\%$ 。
- 弱效誘導劑可使敏感 CYP 指標受質的 AUC 減少 $\geq 20\%$ 至 $< 50\%$ 。

上述分類資訊通常說明試驗藥物在治療劑量範圍／給藥方案內，以最高臨床劑量和最短給藥間隔之效應。需要注意的是，一些抑制劑或誘導劑的效應具有劑量依賴性。

儘管 CYP 抑制劑和誘導劑的分類通常基於使用敏感指標受質進行的 DDI 研究，但若充分了解其他敏感受質的代謝特性，則可依據使用替代受質之 DDI 研究，對試驗藥物進行分類。

目前，尚無用於轉運蛋白或非 CYP 酵素之分類系統。由於交互作用機轉可能涉及其他轉運蛋白和／或酵素，難以採用與 CYP 酵素相同的標準進行分類。另外，相對 CYP 酵素，轉運蛋白或非 CYP 酵素（例如，UGT）媒介 DDI 之強度較弱。

5.3.3、研究結果的外推

試驗藥物與所有可能的合併用藥均進行臨床 DDI 評估係不可行的。若可能，應當將 DDI 研究結果外推至其他合併用藥和臨床場景。使用指標藥物之 DDI 研究結果，通常代表特定機轉交互作

用之最大幅度，並可用於預測相同機轉其他藥物交互作用之幅度。CYP 抑制劑和誘導劑的分類系統，有助於研究結果之外推。例如，若在與強效 CYP3A 指標抑制劑合併用藥之情況下，對試驗藥物的暴露量無影響，則通常可推斷其他強效、中效或者弱效 CYP3A4 抑制劑與試驗藥物合併用藥時對其暴露量無影響。若強效 CYP2D6 指標抑制劑可顯著性提高試驗藥物的暴露量，則可將此類結果直接外推到其他強效 CYP2D6 抑制劑。於某些情況下，可使用機轉模型將陽性結果外推到中效和弱效抑制劑（請見第 7.5 節）。

由於缺乏特異性轉運蛋白受質和抑制劑，以及與代謝過程之間可能之交互作用，通常難以評估轉運蛋白媒介的 DDI 或難以將轉運蛋白-代謝交互作用的 DDI 研究結果自一種藥物外推至其他藥物。若對試驗藥物和潛在合併用藥的 ADME 特性充分了解，則有可能將轉運蛋白媒介之交互作用外推至其他合併用藥。

5.3.3.1、複雜情境的外推

大多數 DDI 研究評估兩種藥物之間的交互作用和考慮對單一轉運蛋白或酵素的影響。惟，特定藥物之 DDI 可能由多種機轉共同導致，患者可能服用兩種以上具潛在交互作用之藥物，且交互作用的幅度可能因不同族群而異。由此產生之「複雜 DDI 情境」，如下所示：

- 一種或以上藥物同時抑制酵素和轉運蛋白；
- 一種或以上藥物同時抑制多個轉運蛋白；
- 同時抑制和誘導藥物代謝途徑，涉及一種或以上之酵素；
- 通過使用一種以上藥物代謝酵素之抑制劑，增強對藥物排除之抑制作用；
- 不良代謝者服用由兩種酵素代謝之受質，抑制除基因多型性酵素以外的酵素；
- 在藥物排除器官（例如，肝臟或腎臟）不同程度受損之受試者中，酵素／轉運蛋白抑制劑之效應；
- 兩種藥物交互影響 PK（同時為影響藥品和受影響藥品）。

當存在多種因素影響試驗藥物的吸收和分佈以及多種 DDI 機轉時，申請人在進行風險評估時，應綜合考慮多種機轉和／或個體因子之組合對藥物暴露量的影響且提供建議。可通過整合相關體外和臨床研究以及內源性生物標誌物數據，對複雜情境進行評估。預測模型有時可用來判斷臨床研究是否產生預期的資訊或為臨床研究設計提供參考。

第六章、風險評估和管理

風險評估應該提供有關 DDI 管理策略（例如，DDI 預防和風險最小化策略）使用之資訊。若合併用藥比單獨用藥導致更大之安全性、有效性或耐受性方面問題，則 DDI 具有臨床相關性。

DDI 管理策略通常應當將受影響藥品之藥物濃度控制在無效應邊界範圍之內。風險評估和風險最小化策略之制定，應考慮下列因子：

- 安全性和療效的暴露-效應關係；

- 觀察到之 DDI 資料的變異性（若適用者）；
- 合併用藥之預期療程（例如，急性、短期或慢性使用一種或兩種藥物）；
- 引進合併用藥之預期時機；
- 發生 DDI 的機轉（例如，可逆性或時間依賴性抑制作用、誘導作用、合併抑制和誘導作用）；
- 監測參數之可行性（例如，治療藥物監測、實驗室檢測）；
- 中斷試驗藥物或產生交互作用的合併藥物之能力，以及換用其他治療方案之可行性；
- 相關不良結果相對於藥物臨床獲益之臨床意義；

除上述考慮外，DDI 管理策略亦可包括下列內容：（請注意，建議之措辭可能存在地區性監管的差異。）

- 禁止或避免合併使用；
- 暫時停用其中一種交互作用之藥物；
- 調整其中一種藥物之給藥方案；
- 錯時用藥（例如，在不同於合併用藥之時間服用試驗藥物）；
- 實施特定之監測策略（例如，治療藥物監測、實驗室測試）；
- 用一種預計不會發生交互作用之藥物，替代其中一種交互作用的藥物。

第七章、附錄

7.1、專有詞彙

ADC：抗體藥物複合體

ADME：吸收、分佈、代謝和／或排泄

AUC：藥物血中濃度對比時間曲線下總面積

AUC_{0-inf}：時間零至無限大之 AUC

AUC_{0-t}：時間零至最終採血點時間 (t) 之 AUC

AUC_{0- tau}：穩定狀態時一個服藥間隔之 AUC

AUCR：在有和無影響藥品存在下受質（受影響藥品）藥物之 AUC 比值

BCRP：乳腺癌耐藥蛋白

CAR：組成型雄甾烷受體

C_{max}：血漿藥物最高濃度

C_{max,u}：血漿游離藥物最高濃度

C_{max,inlet,u}：估計之抑制劑在肝臟入口處的游離血漿最高濃度。

C_{min}：穩定狀態時一個給藥間隔內之最低濃度

CYP：細胞色素 P450

DDI：藥物-藥物交互作用

EC₅₀：達最大效應 50% 時之濃度

E_{max}：最大誘導效應

fm：受誘導劑或抑制劑影響之 CYP 酵素媒介的受質清除，於全身清除中所占之比例

f_{u,p}：血漿中游離藥物分數

HLM：人肝微粒體

IC₅₀：達最大抑制效應 50% 時之濃度

IC_{50,u}：達最大抑制效應 50% 時之游離濃度

指標影響藥品：建議用於獨立臨床 DDI 研究之藥物，其具有完備之效力和選擇性特徵，當與敏感和特異性受質合用時，能給出預定之對特定的代謝途徑產生抑制或誘導效應。

指標受質：建議用於獨立臨床 DDI 研究中用作受質之藥物，其具有完備之靈敏度和特異性特徵，當與針對該特定排除途徑之強效抑制劑或誘導劑合用時，其暴露量會產生預定程度之變化。

試驗藥物：研究是否影響其他藥物或受其他藥物影響之醫藥產品或正在研發的藥物

k_{deg}：受影響酵素的表觀一級降解速率常數

K_i：造成最大失活 50% 之抑制常數

K_{I,u}：造成最大失活 50% 之游離抑制劑常數

k_{inact}：最大失活速率常數

K_m：米氏常數

K_{obs}：受影響酵素的表觀一級失活速率常數

MATE：多重藥物及毒素外排轉運蛋白

MRP：多藥耐藥相關蛋白

NADPH：煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（還原型）

巢式 DDI 研究：將臨床 DDI 評估作為其他研究（例如，第 2/3 期）之一部分的一種研究方式，此時 DDI 評估並非其主要目的。

無效應邊界：全身暴露量指標改變的臨床意義不足以採取臨床措施（例如，用藥劑量或時間表調整或其他治療監測、避免使用）之區間範圍

OAT：有機陰離子轉運蛋白

OATP：有機陰離子轉運多肽

受影響藥品：酵素或轉運蛋白之受質

OCT：有機陽離子轉運蛋白

pAUC：部分 AUC。兩個特定時間點間之濃度相較時間曲線圖下之面積

PBPK：生理藥物動力學

P-gp：P-糖蛋白

影響藥品：可誘導或抑制任一種酵素或轉運蛋白之藥物。

探針受質：在體外研究中用於檢測試驗藥物對某個酵素的抑制或誘導特性的藥物。探針受質應具備選擇性，或其特定代謝物之形成對所評估的酵素具有選擇性。

PXR：孕烷 X 受體

獨立 DDI 研究：一項 DDI 研究，其主要目的為確定是否存在臨床 DDI 及其嚴重程度。

指標影響藥品和指標受質的研究：使用指標影響藥品或指標受質進行之臨床 DDI 研究，目的是研究其所在研究途徑所媒介的和試驗藥物的最大交互作用程度，且其結果可被外推至與其他藥物組合。

TDI：時間依賴性抑制

T_{max}：達到 C_{max} 之時間

t_{1/2}：排除半衰期

UGT：尿苷二磷酸（UDP）-葡萄糖醛酸轉移酶

7.2、蛋白結合

預測試驗藥物作為影響藥品之 DDI 風險的一個關鍵參數是血漿蛋白結合。歷年以來，考慮到高度結合之藥物的蛋白質結合測量的不確定性，法規單位建議將 $f_{u,p}$ （血漿中游離藥物分數）設定為 0.01（即 1%）。採用此保守方法，在於防止 DDI 預測之假陰性。近年之來檢測之進步使得準確和精密地測量高蛋白質結合藥物的蛋白結合率成為可能。於選擇蛋白結合檢測方法時，確保為試驗藥物提供一個適合之方法非常重要。下一步是證實蛋白結合檢測之準確度和精密度。該證實應包括蛋白結合檢測之完整確效數據，包括適當的陽性對照（即，與相關血漿蛋白高度結合之化合物範圍）。該實驗中使用之生物分析方法應具備規定之靈敏度範圍所需之適當精密度和準確度（即檢量線和品管樣品為 15%；最低定量極限為 20%）。已證明具有該特性之分析方法可用於確定試驗藥物的蛋白結合率（21）。當建立全新之蛋白結合檢測方法時，應與先前建立且被接受用於測定一系列高蛋白結合化合物之方法進行比較（22）。

值得注意的是，試驗藥物之蛋白結合實驗應始終包括檢測方法先前已被確效的陽性對照，以確保試驗結果之可靠性。應證實陽性對照在經蛋白結合檢測方法鑑定之平均 $f_{u,p}$ 值的 3 倍以內。

7.3、基於代謝的 DDI 之體外評估

7.3.1、體外系統

各種肝臟體外系統可用於評估試驗藥物的酵素媒介的交互作用的風險，包括：

- 人肝組織之亞細胞組分，例如，微粒體系統（人肝微粒體（HLM）；包含 CYP450 和 UGT 酵素）、肝組織勻漿 9000 g 離心後的上清液（S9；含微粒體以及胞漿酵素，例如，硫酸轉移酵素、谷胱甘肽轉移酵素、醛脫氫酵素、醛氧化酵素和醇脫氫酵素）和胞漿（於適當時加入輔酶因子）。針對 HLM，建議使用至少 10 個供應者之組合。
- 重組，例如人類 CYP 和 UGT 酵素。這些系統通常只表達一種酵素。
- 人肝組織，包括新鮮製備或冷凍保存的肝細胞，其可保存酵素結構，並含有完整一相和二相藥物代謝酵素。對於表現型和抑制實驗，建議使用至少 10 個供應者之混合肝細胞，而對於誘導實驗，通常應使用至少 3 個單獨供應者之肝細胞。

體外測試系統應具有穩定性和可重複性。

應儘量降低微粒體蛋白濃度，並應使用標準化檢測條件（例如，緩衝液強度和 pH 值）。建議採用能線性生成代謝產物（以代謝產物形成的初始速率）的培養時間和酵素量。

對於表現型實驗，應使用體外探針受質對系統進行表徵，以證明各種酵素之活性。一般而言，探針受質應具有選擇性（例如，主要由單一酵素代謝），或探針受質的特定代謝產物主要由單一酵素形成。探針受質及其標誌物反應之範例，請見第 7.6.1.1 節之表 4。對於時間依賴性抑制或誘導研究，應納入適當的抑制劑或誘導劑作為陽性對照（請參見第 7.6.1 節）。

就酵素抑制研究，若試驗藥物於培養過程中被存在的酵素代謝，則探針受質的代謝率應明顯快於試驗藥物（如可能），以儘量減少試驗藥物代謝（濃度降低）對抑制參數計算之影響。

應使用可靠的分析方法來定量表現型實驗中之試驗藥物及其相關代謝產物，以及抑制和誘導實驗中之探針受質和／或其相關代謝產物（當測量酵素活性時）。無須遵循藥物非臨床研究品質管制規範（GLP）標準，但應提供所採用之分析方法的完整說明。

人們認可由於水溶性差或細胞毒性，在某些情況下可能無法在酵素抑制或誘導的體外研究中達到較高之藥物濃度。若受到溶解度之限制，可使用助溶劑以達到可能之最高濃度。應使用低濃度的有機溶劑（<1% 體積／體積，<0.5% 為最佳），因為某些溶劑可抑制或活化酵素。實驗應包括溶劑（載體）對照，適當時亦應包括無溶劑對照，以評估溶劑對酵素反應之潛在影響。目前，當無法檢測足夠高之濃度時，如何解釋試驗藥物的體外抑制和誘導資料存在很大的不確定性；因此，在無法依據試驗藥物的藥物動力學特性（例如，溶解度限制吸收、劑量和時間依賴性）用其它方法計算抑制和誘導參數時，建議進行臨床試驗評估試驗藥物之臨床 DDI 潛在風險。

在培養中之藥物不穩定性或非特異性結合（例如與實驗材料、微粒體或肝細胞之結合），亦會在酵素抑制或誘導的體外研究中帶來實驗挑戰。通常應使用體外系統中藥物的實際游離濃度（例如，培養基）將體外結果外推至臨床情境。非特異性結合可通過實驗（例如，使用平衡透析法）測定或使用電腦模擬方法預測。對於高親脂性藥物，建議通過實驗測定非特異性結合（23）。

對於誘導實驗，鼓勵在與肝細胞培養之最後一天測定培養基中原型藥之濃度，並考慮非特異性結合。當培養基中的測量濃度由於非代謝／轉運蛋白相關因素導致小於理論濃度之 80% 時，應與法規單位討論該差異對資料解釋之潛在影響（24，25）。

7.3.2、試驗藥物作為酵素受質：反應表現型

藥物代謝酵素鑑定研究，通常被稱為反應表現型研究，用於確定參與藥物主要排除途徑之特定代謝酵素。與其他資訊（例如臨床藥物動力學、質量平衡研究、藥物遺傳學數據或可用的 DDI 資料）一起，體外代謝表現型數據通常用於定性和定量評估試驗藥物之排除途徑。

儘管本指引之主要重點是肝臟 CYP 酵素參與的代謝，但為了確定具體試驗藥物之代謝途徑，對於某些藥物，亦應考慮非 CYP 酵素媒介的代謝和發生在肝外組織中之代謝。

7.3.2.1、代謝途徑鑑定

應在藥物開發早期進行代謝途徑鑑定試驗，以鑑定藥物代謝時形成的代謝產物的數量和結構，且確定代謝途徑係平行或按次序。該實驗可以使用人肝微粒體、完整的人肝臟系統（例如肝細胞）或重組酵素系統。從代謝途徑鑑定試驗中獲得的資料有助於確定是否及如何進行反應表現型研究。

7.3.2.2、代謝酵素鑑定

可使用選擇性酵素抑制劑在人肝微粒體或肝細胞和／或人重組酵素中進行反應表現型鑑定。當使用單獨的人源重組酵素時，應考慮重組 CYP 酵素系統和人肝臟之間 CYP 酵素表達量和酵素活性的差異。在可能的情況下，所有試驗都應使用與臨床劑量相關的藥物濃度，並在初始速率條件下（例如，代謝產物生成速率與時間和酵素濃度的呈線性關係範圍內）進行。

可通過測定原型藥的消耗或代謝產物的形成，檢測個別酵素對試驗藥物整體代謝的貢獻。就後者方法，應在代謝產物形成實驗中對所有主要代謝產物進行定性和定量。使用放射性標記之藥

物受質是有利的，因為可以使用液相層析法與放射性檢測器和質譜儀分析樣品聯用，從而定性和定量藥物相關物質。當瞭解每種異構物的不同處置特性很重要時（例如，兩種異構物具有不同的藥理活性），建議分別評估外消旋藥物的個別異構物。

某些化學抑制劑對個別 CYP 酵素無特異性。抑制劑之選擇性和抑制能力，應在相同實驗條件下使用個別 CYP 酵素的探針受質進行驗證（請參見第 7.6.1.1 節）。若使用特定抗體而不是抑制劑，則應在足夠低和足夠高的濃度下檢測抗體對 CYP 酵素的抑制作用，以建立滴定曲線且確保對特定途徑之最大抑制作用（理想情況下，抑制率大於 80%）。應在相同實驗條件下，使用每種 CYP 同工酶之探針受質驗證抗體的作用。

就 UGT 酵素，體外研究最常使用人肝微粒體或重組 UGT。當使用人肝微粒體時，需要加入 alamethicin 或超音波處理以啟動人肝微粒體，並添加 BSA 以防止長鏈脂肪酸的抑制 (4)。由於缺乏選擇性抑制劑、結果因實驗條件而異、以及質量平衡研究中葡萄糖醛酸代謝產物在生物基質中不穩定等原因，確定每種 UGT 同工酶對整體代謝清楚的貢獻具有挑戰性。

7.3.3、試驗藥物作為酵素抑制劑

通常使用選擇性探針受質評估試驗藥物抑制 CYP 酵素的潛力，以確定抑制機轉（如可逆性抑制或時間依賴性抑制（TDI））和抑制強度（例如，可逆性抑制 $K_{i,u}$ 、TDI 之 K_u 及 k_{inact} ）。用於該研究的體外系統包括混合 HLM 之人肝微粒體、從重組 CYP 表達系統獲得的微粒體或混合人類肝細胞。

對可逆性抑制，可先使用高濃度（例如， $50 \times C_{max,u}$ 或 $0.1 \times \text{劑量}/250 \text{ mL}$ ，請參見第 2.1.2.1 節）的試驗藥物進行實驗，以研究其對特定酵素之抑制潛力。若在高濃度下不能排除潛在的臨床交互作用風險，則應測試較低的藥物濃度以估計藥物的 $IC_{50,u}$ 或 $K_{i,u}$ 值；建議檢測試驗藥物至少 4 個不同濃度。測定抑制作用的 $K_{i,u}$ 值時，應測試抑制劑和受質之不同濃度，以覆蓋受質 K_m 以上和以下之範圍。對於競爭性抑制或反競爭性抑制，若培養體系中的受質濃度與其 K_m 值相同，則 $IC_{50,u}/2$ 可作為 $K_{i,u}$ 的估計值 (26)。若受質濃度遠小於 K_m 值，則 $IC_{50,u}$ 值將接近競爭性抑制劑的 $K_{i,u}$ 值。可使用 Cheng-Prusoff 方程式，依據 $IC_{50,u}$ 值更準確地估算 $K_{i,u}$ 值 (8)。對於非競爭性抑制，無論使用何種受質濃度， $K_{i,u}$ 值均等於 $IC_{50,u}$ (27)。因此， $IC_{50,u}/2$ 可作為一個保守估計值。

評估試驗藥物的體外 TDI 潛在風險包括兩個步驟。第一步是通過篩選確定 CYP 酵素的 TDI 潛力，第二步測定抑制強度。有多種測定方法可以識別 CYP 酵素的 TDI 潛力。例如，可通過評估含和不含煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）前置培養時產生之 IC_{50} 曲線的差異（即 IC_{50} 偏移）、酵素活性降低（偽一級速率常數 k_{obs} 之測量），或失活劑隨時間變化之活性損失百分比來檢測 TDI。於 IC_{50} 偏移試驗中，混合人肝微粒體通常應與含或不含 NADPH 的試驗藥物前置培養 30 分鐘。與不含 NADPH 前置培養之樣品相比，含 NADPH 前置培養之樣品的 IC_{50} 曲線左移（例如， ≥ 1.5 倍或 2 倍），表明試驗藥物可能使酵素失活。應納入已知的 TDI 作為陽性對照，且結果應在可接受的歷史範圍內，以證明試驗系統的靈敏度，否則應重複測定。 IC_{50} 位移測定可採用稀釋和非稀釋方法。稀釋測定對於篩選目的可能更敏感，因為酵素的失活發生在試驗藥物濃度較高的情況下，而非稀釋方法在藥物溶解度差或代謝不穩定的情況下可能有用。

為排除 TDI，還可在試驗藥物的單一濃度下評估 CYP 酵素活性隨時間的降低（例如， k_{obs} 或活性損失百分比）。CYP 酵素活性的降低大於預先定義的閾值（例如，活性降低 >20% 或 k_{obs} 值 >0.01 min⁻¹）可用於定義陽性結果。

當試驗藥物用上述方法被確定為 TDI 時，應在混合人肝微粒體中進行確定性體外研究，以獲得 TDI 參數，例如， k_{inact} 及 $K_{I,u}$ ），用於 DDI 預測。亦可考慮採用人肝細胞和 rhCYP 進行 TDI 評估。

7.3.4、試驗藥物作為酵素誘導劑

通常使用冷凍保存或新鮮分離的貼盤人肝細胞研究試驗藥物誘導 CYP 酵素的潛力。亦可以使用其他體外系統，例如，永生化肝細胞系和細胞受體試驗，但是該研究之結果通常被認為是支持性的，而非確定性的。若使用其他的體外系統作為主要方法，申請人應提供採用體外系統的適當性理由以及數據解釋。

建議在 mRNA 表達水平上評估酵素誘導的程度。亦可測量酵素活性，但通常不建議僅測量酵素活性，因為當試驗藥物同時存在抑制作用時，可能會掩蓋誘導作用。惟，於評估 CYP2C19 的體外誘導時，應測量酵素活性，因為即使在陽性對照組，其 mRNA 表達水平的變化通常也是有限的（28）。

無論選擇哪種體外系統和檢測指標，均應對系統進行驗證，以證明所有主要的 CYP 酵素有功能且可被陽性對照藥物誘導。陽性對照組之反應（以 mRNA 倍數變化衡量）通常針對 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 至少增加 6 倍，被認為表明肝細胞批次具有令人滿意之靈敏度（參見第 2.1.4.1 節）（29）。CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 的體外誘導潛力亦可測量，但即使在陽性對照（例如，rifampicin）作用下，其 mRNA 表達水平的變化亦有限。因此，陽性對照回應值增加 6 倍非確保該酵素靈敏度之強制要求。由於該酵素於陽性對照作用下 mRNA 表達水平增加倍數有限，因此對獲得結果的結論性解釋通常具有挑戰性。

試驗藥物一般需培養 48-72 小時，以達到對酵素之完全誘導。若縮短培養時間，應提供合理之說明（28）。培養通常包括每天添加試驗藥物，且應定期更換含有藥物之培養基。若藥物的穩定性較差，可考慮更頻繁地添加藥物。最佳培養時間指應能檢測到酵素誘導但不會引起細胞毒性之時間。當發現細胞毒性時，若可證明檢測具有足夠的靈敏度，則可縮短培養時間。

培養的肝細胞的品質和活性，應通過細胞形態學和生化試驗進行驗證和記錄。通常在培養前和結束時進行適當的活性評估，以證明細胞毒性不會影響誘導反應。若觀察到毒性／活性喪失，應在研究報告中討論對研究結果的影響，於臨床研究時亦會考慮其影響。

若一個供應者之肝細胞表現為：（a）對陽性誘導對照的反應不理想，（b）試驗藥物培養開始時顯示活性 <80%，或（c）與溶劑（載體）對照相比，在培養結束時活性 <70%，則應使用新供應者的肝細胞替換該細胞。

為排除試驗藥物是體外誘導劑的潛在風險，誘導試驗要納入 3 個供應者之肝細胞，評估 3-5 個不同濃度，濃度範圍包含 $50 \times C_{max,u}$ ，每個濃度至少三份重複樣本。可以前文描述的 mRNA 倍數變化法評估臨床誘導潛力（請參見第 2.1.4.1 節）。

當存在誘導信號時，建議使用 5-8 個濃度進行試驗以準確測定 $E_{\max}$ 和 $EC_{50,u}$ 。可進一步使用相關性方法或靜態機轉模型預測試驗藥物之臨床誘導效應的強度。該方法使用完整的誘導濃度-效應曲線，以估算試驗藥物的 $E_{\max}$ 和 $EC_{50,u}$ 。另，使用該方法之前，應對一批肝細胞進行「校正」(5)。就相關性方法，建議使用大量一系列誘導劑 ($n \geq 8$) 進行校正，該誘導劑應涵蓋體內誘導之全部效力範圍，且至少包括 2 種弱誘導劑。測定所有誘導劑的 $E_{\max}$ 和 $EC_{50,u}$ ，且確定特定受質（結合誘導劑的 $E_{\max}$ 和／或 $EC_{50,u}$ 和臨床濃度）與每種誘導劑的特定酵素之敏感受質（例如，midazolam 為 CYP3A 的探針受質）AUC 的臨床變化之間的相關性。就機轉方法，應測定肝細胞批次的一個經驗校正因數「d」因子，以實現體外至體內之誘導縮放。可通過一組已知誘導劑的預測和觀察到的誘導效應（即，特定酵素之敏感受質的 AUC 比率），且進行線性迴歸以確定可使預測誤差最小化的「d」值，以估計「d」因子 (7)。若未估算「d」因子，則應將其設定為預設值 1。

對於相關性或靜態機轉方法，可僅採用來源為同一個供應者之肝細胞。可對該批次肝細胞進行一次校正，無需對試驗藥物的每個實驗進行多次校正。當進行評估試驗藥物誘導潛力的體外研究時，應建立可接受之檢測變異性標準。為確認實驗系統之性能和感度，校正應包括至少 2 個誘導劑（弱和強）作為對照。對照組的反應值應在規定的檢測變異性標準範圍內，以利使用該肝細胞批次的校正。若使用該方法，應同時提交校正數據／校正報告和試驗藥物的數據。

7.4、基於轉運蛋白的 DDI 之體外評估

7.4.1、體外系統

多種體外轉運蛋白試驗可用於評估試驗藥物經轉運蛋白媒介的藥物交互作用的風險。可視研究目的和應解決之問題而定，選擇體外模型。可使用之體外系統包括：

- 膜狀囊泡

轉殖轉運蛋白的細胞的外翻膜囊泡體外系統可用於評估試驗藥物是否為外排轉運蛋白（例如，P-gp 或 BCRP）的受質或抑制劑，但可能無法確定高滲透性藥物或高度的非特异性結合藥物是否為其受質。

採用膜狀囊泡法測定 P-gp 和 BCRP 時，應直接測定三磷酸腺苷（ATP）依賴的、轉運蛋白媒介的藥物攝入。對於轉運蛋白受質的評估試驗，應設置對照組，例如，單磷酸腺苷（AMP）處理的囊泡組或非轉殖囊泡組。

- 基於細胞之雙向轉運試驗

細胞雙向轉運試驗可用於評估試驗藥物是否為外排轉運蛋白（如 P-gp 或 BCRP）的受質或抑制劑。

需進行雙向轉運試驗評估受質的滲透性，並在線性轉運的條件下進行。計算藥物在 AP→BL（吸收：頂側 apical 至基底側 basolateral）和 BL→AP（外排：基底側至頂側）兩個方向的表觀滲透率（ P_{app} ），以及 BL→AP 至 AP→BL 的外排率（ER）。

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

使用轉殖細胞時，將轉殖細胞的外排率與適當的對照條件下的外排率進行比較，以解釋內源性轉運蛋白活性和非特異性結合。一種方法是比較轉殖細胞與親代或空載體轉殖細胞的外排率。

$$Net\ ER = \frac{ER_{transfected}}{ER_{parental}}$$

應在試驗前後，通過測量跨上皮／跨內皮電阻（TEER）值或細胞旁路標記物的滲透性是否在提前設定的可接受範圍內，以確定單層膜的完整性。

- 基於細胞之攝入試驗系統

攝入試驗可用於評估試驗藥物是否為溶質載體（SLC）轉運蛋白（如 OCTs、OATs、OATPs 和 MATEs）的受質或抑制劑，但不得用於研究外排轉運蛋白。

當使用轉殖細胞評估藥物是否為轉運蛋白之受質時，應將轉殖細胞中的藥物攝入與親代或空載體轉殖細胞進行比較，且應比較有或無轉運蛋白抑制劑時之藥物攝入。當評估藥物是否為轉運蛋白抑制劑時，僅使用轉運蛋白轉殖的細胞評估已知探針受質之攝入，即已足夠。除轉殖細胞外，亦可使用懸浮或貼盤培養的人肝細胞或肝細胞。

應對模型系統和實驗條件進行確效，包括培養和轉運檢測之條件。轉運試驗應在線性轉運速率條件下進行（所用的探針受質濃度通常應小於其對應轉運蛋白的 K_m 值）。測試研究中應包含適合之陽性對照，以確保研究結果的有效性。應對檢測方法進行優化，以確保符合轉運蛋白的功能（例如，攝入、外排）與對照實驗（例如，受質／抑制劑的陽性和陰性對照（請參見第 7.6.3 節之表 10 和 11）、非轉殖對照細胞）一致。於適用情況下，應考慮下列條件：膜狀囊泡或細胞來源、細胞培養條件（例如，細胞代數、種植密度、單層細胞培養天數）、探針受質／抑制劑濃度、培養時間、緩衝液／pH 條件、採樣間隔時間以及估算 IC_{50} 、 K_i 和 K_m 等參數的方法。另，在轉運緩衝液中添加血清或血漿蛋白亦可能影響轉運活性。

應建立實驗室對研究結果的可接受標準（例如，單層細胞完整性、被動轉運滲透性、探針受質的外排或攝入、探針受質的 K_m 、探針抑制劑的 IC_{50} ）。探針受質的 K_m 值或探針抑制劑的 IC_{50} 值應與文獻報導之值相當。

受質應易於測量，且不受分析基質之干擾。

應僅使用低濃度的有機溶劑（<1% 體積/體積，<0.5% 較適當），因為某些溶劑可影響細胞完整性或轉運蛋白功能。實驗應包括溶劑（載體）對照，適當時（若使用非常用的溶劑）亦應包括無溶劑對照組，評估溶劑對轉運蛋白功能之潛在影響。

數個因素可能導致體外檢測中的實際藥物濃度偏離理論濃度，包括水溶性差、非特異性結合和不穩定性。鼓勵申請人測量培養基中之藥物濃度，並在解釋數據時考慮校正試驗藥物的結合、穩定性或溶解度等問題。

7.4.2、試驗藥物作為轉運蛋白受質

試驗藥物之濃度範圍應與轉運部位相關，且應基於預期之臨床濃度範圍。對於在多個器官中表達之轉運蛋白（例如 P-gp、BCRP），應考慮轉運蛋白可能在藥物處置中發揮作用的部位，提

供濃度選擇的依據。當一系列藥物濃度具有相關性時，確保包括低濃度，係非常重要之事，因為高濃度可能會使在較低藥物濃度下仍活化之轉運蛋白呈現飽和。

若體外系統表達多種轉運蛋白（例如，Caco-2 細胞、肝細胞），申請人應進行額外的實驗，如使用兩種或以上已知強效抑制劑（包括對單一轉運蛋白具有相對特異性之抑制劑），以確認研究結果。

若判斷為主動轉運，那麼在不存在轉運蛋白的情況下，為判斷轉運蛋白的臨床重要性，被動滲透性係需考慮的因子之一。對於腸道轉運蛋白，若在不存在轉運蛋白的情況下滲透性較高（ $\geq$ 高滲透對照藥物的滲透性常數），則該轉運蛋白之作用有限。在此情形下，與被動擴散、濃度梯度驅動之吸收相較之下，藥物之主動轉運影響可以忽略。為在不存在轉運蛋白的情況下評估藥物之滲透性，對於雙向轉運試驗（例如 Caco-2 細胞），可在足以完全飽和轉運蛋白的高濃度下測定滲透性常數（以 ER 值 0.5-2 為標準）。若使用該方法，應確保細胞單層不受影響。或者，可在廣泛轉運抑制劑存在之條件下，測量藥物之滲透性。該研究應包括一個經充分確效之高滲透性和低滲透性參考物質（例如，metoprolol 和 mannitol；詳情請參見 ICH M9 指引）。

7.4.3、試驗藥物作為轉運蛋白抑制劑

通常，轉運蛋白抑制的研究從測試高濃度的受試藥物開始，例如，OAT1/3 和 OCT2 為 10 倍的 $C_{max,u}$ ，MATE1/2-K 為 50 倍的 $C_{max,u}$ ，OATP1B1/3 為 10 倍的肝入口處的 $C_{max,u}$ ，口服 P-gp 或 BCRP 抑制劑為 0.1 倍之最高治療劑量/250 mL。惟，藥物濃度不應超過其溶解度極限或在細胞中引起有害作用（例如，細胞毒性）。目前，當無法檢測足夠高之濃度時，如何將體外結果外推至體內仍存在很多不確定性。因此，除非體外結果被充分證明係合理者，否則一般建議體內測試該化合物之 DDI 潛在風險。

若受試藥物證實在建議的臨界濃度下具抑制活性，則應測試額外之濃度以估計 IC_{50} 或 K_i 值。申請人應使用探針受質評估至少四個濃度的試驗藥物。之後，將 IC_{50} 或 K_i 值與藥物的臨床血漿或估算之腸道濃度進行比較，以預測 DDI 之潛在風險。

就某些轉運蛋白（例如 OATP1B1 和 OATP1B3）和試驗系統， IC_{50} 或 K_i 的測定可能與試驗藥物在試驗系統中的前置培養有關，因為一些抑制劑在前置培養後顯示出更強的抑制效力（30, 31, 32）。此為一個新興之研究領域，鼓勵申請人關注最新文獻，以獲取有關相關轉運蛋白和實驗方案的資訊。

7.5、預測模型

本節說明如何使用機轉模型方法：（1）探究發生 DDI 的潛在風險，（2）指明是否需要專門進行臨床 DDI 研究，以及（3）在無臨床 DDI 研究之情況下證明臨床建議。此涉及之模型方法，分為靜態機轉模型和動態機轉模型（亦稱為 PBPK 模型）。

各種數學和機轉模型方法結合體外和早期臨床研究結果，將有助於基於體外試驗結果預測潛在之臨床 DDI。

本指引第 2 節說明對體外代謝和轉運蛋白研究的評估，用以確定是否有必要進一步評估藥物為 CYP 酵素或轉運蛋白媒介之交互作用的受影響藥品或影響藥品。若該評估表明應進行進一步評

估，則可按第 7.5.1 條和第 7.5.2 條所介紹，使用靜態機轉模型或 PBPK 模型進行評估。對於某些藥物開發專案，採用多種方法評估 DDI 風險是可行的。

根據靜態機轉模型或 PBPK 模型的結果，後續可能需要進行臨床 DDI 研究。

採用正確之體外實驗條件對於任何用於定量預測之模型而言，均至關重要。

7.5.1、使用靜態機轉模型進行 DDI 預測

靜態機轉模型整合影響藥品和受影響藥品之詳細處置和交互作用機轉 (2, 33, 34)。該模型包括可逆性和時間依賴性酵素抑制、以及酵素誘導之效應。因此，該模型可以估算幾種交互作用過程的效果。影響藥品對受影響藥品的總體影響可用 AUCR（存在和不存在影響藥品時受影響藥品之 AUC 比率）表示，且按下列公式計算。輸入參數必須有充分的資料和／或文獻予以證明。

7.5.1.1、試驗藥物作為 CYP 酵素媒介 DDI 之影響藥品的評估

針對同時是酵素抑制劑和酵素誘導劑之藥物，除了抑制和誘導的綜合效應之外，亦應研究單有酵素抑制時之效應（僅 A 和 B，假設 C 在以下公式中等於 1）和單有酵素誘導時的效應（僅 C，假設 A 和 B 在以下公式中等於 1）。若抑制潛在風險被過度預測，同時納入預測可能導致出現假陰性之預測結果，從而掩蓋誘導效應 (35)。若誘導潛在風險被過度預測，將掩蓋抑制效應。

7.5.1.2、試驗藥物作為 CYP 媒介 DDI 之受影響藥品的評估

原則上，在使用指標影響藥品驗證靜態機轉模型後，該模型可用於預測抑制作用較弱之影響藥品的 DDI 效應。

計算受質藥物 AUCR 的公式（AUC + 試驗藥物／AUC - 試驗藥物）

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

該公式假設藥物的肝外清除率可以忽略。

A 指可逆性抑制的效應。

B 指 TDI 的效應。

C 指誘導的效應。

F_g 指腸道代謝後剩餘之分數。

f_m 指受抑制／誘導的 CYP 酵素媒介的受質的肝清除分數。

下標‘h’表示肝臟。

下標‘g’表示腸。

表 3：計算受質藥物 AUCR 可逆性和時間依賴性抑制的公式

	腸道	肝臟
可逆性抑制	$A_g = \frac{1}{1 + \frac{[I]_g}{K_i}}$	$A_h = \frac{1}{1 + \frac{[I]_h}{K_i}}$

時間依賴性抑制	$B_g = \frac{k_{deg,g}}{k_{deg,g} + \frac{[I]_g \times k_{inact}}{[I]_g + K_I}}$	$B_h = \frac{k_{deg,h}}{k_{deg,h} + \frac{[I]_h \times k_{inact}}{[I]_h + K_I}}$
誘導	$C_g = 1 + \frac{d \times E_{max} \times [I]_g}{[I]_g + EC_{5.0}}$	$C_h = 1 + \frac{d \times E_{max} \times [I]_h}{[I]_h + EC_{5.0}}$

各值均可以分別按下列公式估算：

$$[I]_h = f_{u,p} \times (C_{max} + (Fa \times Fg \times ka \times \text{劑量}) / Qh / R_B) \quad (36)。$$

$$[I]_g = Fa \times ka \times \text{劑量} / Q_{en} \quad (35)。$$

$f_{u,p}$ 指血漿中游離藥物分數。若無法證實 $f_{u,p}$ 測量值可信度 <1%，則 $f_{u,p}$ 設定為 1%（亦請參見第 2.1.2.1 節）。

由於 $f_{u,p}$ 對 DDI 預測的潛在影響很大，因此應針對高蛋白結合藥物提供 $f_{u,p}$ 的靈敏度分析。

C_{max} 指穩定狀態時血漿中最大抑制劑總濃度（游離部分加上結合部分）。

Fa 指口服後的吸收分數；當資料無法獲得時，應取 1。

Fg 指經腸代謝後剩餘之藥物分數；當資料無法獲得時，應取 1。

ka 指體內一級吸收速率常數；當資料無法獲得時，可取值 0.1 min⁻¹ (36)。

Q_{en} 指腸上皮細胞的血流量（例如，18 L/hr/70 kg (37)）。

Qh 指肝血流量（如，97 L/hr/70 kg (38)）。

R_B 指全血-血漿濃度比。

d 指在基於陽性對照誘導劑的校正肝細胞批次中確定的比例因子 (7, 33)。若未確定，可以假設為 1。若之前利用該系統做過的試驗證實其他數值，亦可採用。

模擬過程和預測結果的報告應表明模擬參數係基於試驗數據和／或科學文獻。

若該模型估計 AUCR 在 0.80 至 1.25 之間，則有臨床意義之交互作用風險較低，無需對藥物作為所研究酵素之影響藥品進行額外評估。若 AUCR 超出 0.80 至 1.25 範圍，則應進行進一步評估以定量 DDI 之程度。或者，若未規劃其他評估，則申請人應提供充分之證明理由。

靜態機轉模型目前用於確定是否可以排除 DDI 的潛在風險。這種方法，包括目前用於計算腸道和肝臟中藥物濃度的公式（見上文），可能過於保守，從而導致假陽性結果。惟，若能採用更相關之腸道和肝臟中藥物濃度，靜態機轉模型或許可對 DDI 進行定量估計 (2, 34)。

對於交互作用的定量評估，研究報告應包括系統和藥物依賴性參數的選用依據以及相關的靈敏度分析，以彌補模型參數之不確定度。

7.5.1.3、轉運蛋白媒介 DDI 的潛在風險評估

儘管例子較少，但當從臨床數據中得出與目標轉運蛋白相關組織中運輸的受質藥物分數(f_T)時，可使用靜態機轉模型評估轉運蛋白媒介之 DDI。為評估一種藥物作為抑制劑的作用，應透過與其他抑制劑的臨床 DDI 研究來確認受質的 f_T 。下文列出的 PBPK 模型潛在應用和考量因素（請參見第 7.5.2.2 節）也與靜態機轉模型相關。

7.5.2、使用 PBPK 模型預測酵素或轉運蛋白媒介的 DDI

PBPK 模型有助於評估試驗藥物和／或代謝產物作為受影響藥品或影響藥品引發酵素或轉運蛋白媒介之 DDI 潛在風險。在將 PBPK 模型用於支持藥物開發和監管決策時，證明模型假設、模

型的生理學和生物化學合理性、變異性和不確定性指標，均至關重要。PBPK 分析報告應包括模型使用背景的描述、模型結構和建模計畫、系統和藥物特異性參數的來源和合理性，以及充分的靈敏度分析計畫。當使用事先定義模型（結構和誤差）時，應說明軟體版本和事先定義模型之偏差。

一般而言，與 PBPK 模型驗證、確認和結果報告的廣泛建議超出本指引之範圍（若有，可參考地區性指引）。相反，本指引說明 PBPK 模型在 DDI 評估中之實用性，同時瞭解模型應該被證明為「符合目的」。下列亦說明使用 PBPK 模型評估 DDI 之特定最佳實務考量因素。

7.5.2.1、PBPK 在評估 CYP 媒介的 DDI 中的潛在應用

與評估 CYP 媒介之 DDI 評估相關，PBPK 模型有助於選擇開發專案的關鍵 DDI 研究，且提供有關臨床 DDI 研究設計之資訊。其亦可用於解釋藥動學觀察結果，例如，觀察到的由基因多型性引起之藥動差異。

當評估藥物是否為 CYP 媒介 DDI 的潛在受影響藥品時，在使用指標影響藥品驗證模型後，可使用 PBPK 模型預測弱效影響藥品之 DDI 效應。該模型亦可預測臨床相關的 DDI 情境，例如，在臨床 DDI 研究中若僅評估單次給藥，則受影響藥品多次給藥後之 DDI 程度，亦可進行預測。

於評估藥物是否作為 CYP 媒介 DDI 的潛在影響藥品時，可使用 PBPK 模型證明不發生臨床 DDI 潛在風險，並在使用敏感指標受質驗證模型後預測不同給藥方案下之 DDI 效應。

7.5.2.1.1、模型考量 - PBPK 評估藥物作為受質時的 CYP 交互作用

在使用 PBPK 模型預測試驗藥物（包括臨床相關代謝產物）作為 CYP 酵素受質發生 DDI 潛在風險時，申請人應考慮以下因素：

- 試驗藥品之基礎 PBPK 模型應說明使用不同給藥方案（例如，劑量比例研究、多次給藥）和不同給藥途徑（例如，靜脈注射或口服）獲得之臨床藥物動力學資料。
- 依據現有體外和臨床資料，應在試驗藥物的模型中定量設定所有相關器官組織中的主要代謝和其他排除途徑。
- 應使用靈敏度分析評估 PBPK 模型參數的不確定性。
- 指標影響藥品模型應說明使用不同給藥方案（例如，劑量比例研究）和不同給藥途徑（例如，靜脈注射或口服）獲得之臨床藥物動力學資料。
- 應該依據其對人體敏感酵素受質的藥動調節作用，獨立驗證指標影響藥品模型之可接受性。
- 若預期存在複雜的代謝和轉運機轉，則受質和影響藥品模型應納入相關的處置和交互作用機轉，並應被視為符合目的。

7.5.2.1.2、模型考量 - PBPK 評估藥物作為影響藥品的 CYP 交互作用

在使用 PBPK 模型預測試驗藥物（包括臨床相關代謝產物）作為 CYP 酵素影響藥品引起 DDI 潛在風險時，申請人應考慮以下因素：

- 試驗藥物作為影響藥品（及其代謝產物，若相關者）之基礎 PBPK 模型應說明使用不同給藥方案（例如，劑量比例研究、多次給藥）和不同給藥途徑（例如，靜脈注射或口服）獲得的臨床藥物動力學資料。
- 依據現有體外和臨床資料（例如臨床 DDI 研究），應在影響藥品的模型中設定 DDI 參數。
- 對於同時表現出抑制和誘導的影響藥品，除了同時預測抑制和誘導之外，亦應分別考慮抑制和誘導機轉，以保守預測體內酵素抑制或誘導作用。於大多數情況下，臨床相關效應係合併效應。
- 指標受質模型應說明使用不同給藥方案（例如，劑量比例研究）和不同給藥途徑（例如，靜脈注射或口服）（若適用者）獲得的臨床藥物動力學資料。
- 應單獨確認敏感指標受質模型強效指標影響藥品媒介的酵素活性改變對其在人體藥動的影響。
- 該模擬應納入影響藥品的最高臨床劑量和最短給藥間隔。在進行模擬之前，應確認最高劑量的藥動和調節作用。
- 應對呈現出高度不確定性的參數進行靈敏度分析。例如，由於 $f_{u,p}$ 對 DDI 預測的潛在影響較大，因此需要對高蛋白結合藥物進行 $f_{u,p}$ 的靈敏度分析。

7.5.2.2、PBPK 在評估轉運蛋白媒介的 DDI 中的潛在應用

當評估轉運蛋白媒介之 DDI 時，若確定 DDI 可能發生，可使用 PBPK 模型支持臨床 DDI 研究的初始研究設計。

當評估藥物是否作為轉運蛋白媒介的 DDI 的潛在受影響藥品時，可使用 PBPK 模型解釋藥動觀察結果，例如，由於基因多型性（例如 OATP1B1）導致的藥動差異。PBPK 模型亦可用於探索藥物 ADME 和 DDI 中特定轉運蛋白的參與情況。

當評估藥物作為轉運蛋白媒介的 DDI 的潛在抑制劑時，若該藥物是位在基底外側攝入型轉運蛋白之體外抑制劑，PBPK 模型可支持 DDI 之陰性預測（例如，OAT1/3）。該模型亦可用於評估試驗藥物對已知途徑的轉運蛋白受質藥動的影響。

7.5.2.2.1、模型考量- 藥物作為轉運蛋白受質

一般而言，定量確認特定轉運蛋白參與相關器官的模型具有挑戰性。定量模型的確認應進行全面的模型探索和／或臨床研究。

7.5.2.2.2、模型考量- 藥物作為轉運蛋白抑制劑

一般而言，當使用 PBPK 模型評估作為轉運蛋白抑制劑的藥物時，應確認相關轉運蛋白的受質模型。另，分析報告應包括靈敏度分析，說明影響藥品抑制常數和 DDI 相關濃度的不確定性。

7.6、可用於體外研究之藥物清單

7.6.1、CYP 酵素

7.6.1.1、用於體外研究的 CYP 酵素受質

探針受質用於測量候選藥物針對單個 CYP 酵素的抑制或誘導特性（有關受質範例，請參見表 4；該清單並非詳盡清單，若有合理理由，申請人可使用其他受質／代謝物）。探針受質應具備選擇性，或其特定代謝物之形成對所評估的酵素具有選擇性。受質的濃度應等於或低於其反應 K_m 。

表 4：CYP 酵素的探針受質範例（體外研究）

CYP 酵素	探針受質	標誌物反應
CYP1A2	Phenacetin 7-Ethoxyresorufin	Phenacetin O-deethylation 7-Ethoxyresorufin-O-deethylation
CYP2B6	Bupropion Efavirenz	Bupropion hydroxylation Efavirenz hydroxylation
CYP2C8	Paclitaxel Amodiaquine	Paclitaxel 6 α -hydroxylation Amodiaquine N-deethylation
CYP2C9	S-warfarin Diclofenac	S-warfarin 7-hydroxylation Diclofenac 4'-hydroxylation
CYP2C19	S-Mephenytoin	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation
CYP2D6	Bufuralol Dextromethorphan	Bufuralol 1'-hydroxylation Dextromethorphan O-demethylation
CYP3A (建議使用兩種結構 不同之受質)	Midazolam Testosterone	Midazolam 1'-hydroxylation Testosterone 6 β -hydroxylation

7.6.1.2、用於體外研究的 CYP 酵素抑制劑和誘導劑

酵素抑制劑和誘導劑用於在體外對參與候選藥物代謝之單個 CYP 酵素進行表現型分析。一般而言，抑制劑／誘導劑在所用濃度下應具有選擇性。提供下列表格以協助申請人設計體外研究且評估潛在交互作用（表 5-7）。該表格非詳盡表格，且若有合理理由，申請人可在其他抑制劑／誘導劑。

表 5：CYP 酵素抑制劑範例（體外研究）

CYP 酵素	抑制劑
CYP1A2	α -Naphthoflavone, Furafylline*
CYP2B6	Clopidogrel*, Ticlopidine*, Thiotepa*
CYP2C8	Gemfibrozil glucuronide*, Montelukast, Phenelzine*
CYP2C9	Sulfaphenazole, Tienilic acid*
CYP2C19	Loratadine, Ticlopidine*
CYP2D6	Paroxetine*, Quinidine
CYP3A	Azamulin*, Itraconazole, Ketoconazole, Troleandomycin*

*指定為時間依賴性抑制劑。使用時，該抑制劑應與實驗系統一併前置培養。

表 6：主要 CYP 酵素之轉換率常數 (K_{deg}) 和半衰期 ($t_{1/2}$)，以輔助評估時間依賴性抑制

酵素 (肝)	t1/2 (小時)	Kdeg (/分鐘)
CYP1A2	38	0.00030
CYP2B6	32	0.00036
CYP2C8	22	0.00053
CYP2C9	104	0.00011
CYP2C19	26	0.00044
CYP2D6	51	0.00023
CYP3A4	36	0.00032
CYP3A4 (腸道)	24	0.00048

表 7：CYP 酵素誘導劑範例（體外研究）

CYP 酵素	誘導劑
CYP1A2	Omeprazole
CYP2B6	Phenobarbital
CYP2C8	Rifampicin
CYP2C9	Rifampicin
CYP2C19	Rifampicin
CYP3A4	Rifampicin

7.6.2、UGTs

7.6.2.1、用於體外研究的 UGT 受質

表 8 中提供的表格非詳盡表格，且若有合理理由，申請人可使用其他受質。

表 8：UGT 受質範例（體外研究）

UGT 酵素	受質
UGT1A1	β-Estradiol, PF-06409577
UGT1A3	Telmisartan
UGT1A4	Trifluoperazine, 1'-Hydroxymidazolam
UGT1A6	Deferiprone, 5-Hydroxytryptophol, Serotonin
UGT1A9	Mycophenolic acid, Propofol
UGT2B7	Morphine, Zidovudine
UGT2B10	Cotinine, RO5263397
UGT2B15	S-Oxazepam
UGT2B17	Testosterone

7.6.2.2、用於體外研究的 UGT 抑制劑

UGT1A3、UGT1A6、UGT2B7 和 UGT2B15 缺乏相對選擇性抑制劑。在缺乏選擇性抑制劑的情況下，可採用多種方法之組合，包括使用重組 UGT 同工酶、表達基因多型性 UGT 同工酶的 HLM（如適用者）、相對活性因數（RAF）或相對表達因數（REF）方法以及活性相關性方法。多種抑制劑的比較研究亦可能有助於評估特定亞型之參與。當使用個別重組酵素製劑時，應考慮重組酵素系統和人肝臟之間 UGT 的量和酵素活性的差異。

表 9 中提供的表格非詳盡表格，且若有合理理由，申請人可使用其他抑制劑。

表 9：UGT 抑制劑範例（體外研究）

UGT 酵素	抑制劑
UGT1A1	Nilotinib, Regorafenib
UGT1A3	-
UGT1A4	Hecogenin
UGT1A6	-
UGT1A9	Magnolol, Niflumic acid
UGT2B7	16 α - and 16 β -Phenyllogifolol*, fluconazole**
UGT2B10	Desloratadine
UGT2B15	-
UGT2B17	Imatinib

*16 α - 和 16 β -Phenyllogifolol 也可抑制 UGT2B4。其對 UGT2B10 之影響仍未知。

**Fluconazole 亦可抑制 UGT2B10 和 UGT2B17。

7.6.3、轉運蛋白

一些受質對個別轉運蛋白無特異性。當使用表達多種轉運蛋白的實驗系統時，優選特異性更高的受質。下表提供了用於體外研究的轉運蛋白受質和抑制劑範例（表 10 和 11）。

表 10：轉運蛋白受質範例（體外研究）

轉運蛋白	受質
P-gp	Digoxin, <i>N</i> -methyl-quinidine (NMQ), Quinidine, Vinblastine
BCRP	Estrone-3-sulfate, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP), Prazosin, Rosuvastatin, Sulfasalazine
OATP1B1、OATP1B3	Cholecystokinin octapeptide (CCK-8, selective for OATP1B3), Estradiol-17 β -glucuronide, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin
OAT1	Adefovir, Cidofovir, <i>p</i> -aminohippurate (PAH), Tenofovir
OAT3	Benzylpenicillin, Estrone-3-sulfate, Methotrexate
MATE1、MATE2-K	Creatinine, Metformin, 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+), Tetraethylammonium (TEA)
OCT2	Creatinine, Metformin, Tetraethylammonium (TEA)

表 11：轉運蛋白抑制劑範例（體外研究）

轉運蛋白	抑制劑
P-gp	GF120918 (dual P-gp/BCRP inhibitor), Verapamil, Valspodar (PSC833), Zosuquidar (LY335979)
BCRP	Fumitremorgin C, GF120918 (dual P-gp/BCRP inhibitor), Ko143, Novobiocin
OATP1B1、OATP1B3	Bromosulphophthalein (BSP), Cyclosporine, Rifampin, Rifamycin SV
OAT1、OAT3	Benzylpenicillin*, Probenecid
MATE1、MATE2-K	Cimetidine, Pyrimethamine, Quinidine
OCT2	Cimetidine, Clonidine, Pyrimethamine, Verapamil

* OAT3 的相對選擇性抑制劑。

7.7、可用於臨床研究之藥物清單

7.7.1、CYP 酵素

7.7.1.1、用於臨床研究的 CYP 酵素受質

理想的情況為藥物選擇應基於靈敏度、特異性、安全性特徵和已報告的使用抑制劑的臨床 DDI 研究，且無研究指明該藥物不符合下述標準。

- 由於抑制某個代謝途徑，預測指標受質的暴露量會增加，結果可從前瞻性臨床 DDI 研究中獲得。該藥物可安全地與潛在抑制劑同時使用，有時需減少劑量。
- 敏感指標受質是指在臨床 DDI 研究中，與某個代謝途徑的強效指標抑制劑同時使用時，表現出 AUC 增加 ≥ 5 倍的指標藥物。
- 中度敏感受質是指在臨床 DDI 研究中，與某個代謝途徑的強效指標抑制劑同時使用時，表現出 AUC 增加 ≥ 2 倍但 < 5 倍的藥物。

鼓勵申請人在設計 DDI 研究時，考慮每種藥物的特徵。例如，一種藥物可能是多種 CYP 或 CYP 加轉運蛋白之受質。於該情形下，選擇研究之指標藥物時應考慮指標藥物作為潛在影響藥品（可能抑制酵素和／或轉運蛋白）的可能性。表 12 中列出的藥物已被確定為臨床 DDI 研究的適當指標受質。考量上述標準，亦可建議使用其他藥物。

表 12：CYP 酵素的指標受質範例（臨床研究）

CYP 酵素	敏感指標受質（除非另有說明）	備註
CYP1A2	Caffeine	
CYP2B6	Bupropion	Bupropion 通過 CYP2B6 和非 CYP 酵素代謝。因此，其本身不是敏感受質。 還應測定 Hydroxybupropion，因為其主要由 CYP2B6 生成。在確定臨床意義時，應考慮 Hydroxybupropion 濃度的變化，因為它是主要的活性分子。
CYP2C8	Repaglinide	亦通過 CYP3A 代謝，但程度較輕。由 OATP1B1 轉運。
CYP2C9	S-warfarin, Flurbiprofen, Tolbutamide	中度敏感受質
CYP2C19	Omeprazole	亦通過 CYP3A 代謝，但程度較輕。當涉及多個交互作用機轉時，應考慮測量代謝產物濃度。
CYP2D6	Desipramine, Dextromethorphan, Nebivolol	Dextromethorphan 亦由 CYP3A 代謝，但程度較輕。
CYP3A	Midazolam, Triazolam	

7.7.1.2、用於臨床研究的 CYP 酵素抑制劑

預測指標抑制劑通過特定途徑抑制代謝，其結果可從前瞻性臨床 DDI 研究中獲得。強效和中效強度抑制劑是使特定代謝途徑的敏感指標受質的 AUC 分別增加 ≥ 5 倍和 ≥ 2 倍但 < 5 倍的藥物。

理想的情況為指標抑制劑應基於抑制之可能性和選擇性、安全性特徵和已報告的使用不同臨床受質之臨床 DDI 研究來篩選，且無研究指明該藥物不符合下述標準。

鼓勵申請人在設計 DDI 研究時，考慮每種藥物的特徵。例如，一種藥物可能抑制多種 CYP 或 CYP 加轉運蛋白。申請人應依據對參與受質處置的潛在 CYP 和轉運蛋白的瞭解，為研究選擇指標抑制劑。

下表 13 中列出的藥物已被確定為適合臨床 DDI 研究的指標抑制劑。考慮到上述標準，可以建議使用其他藥物。

表 13：CYP 酵素的指標抑制劑範例（臨床研究）

CYP 酵素	強效指標抑制劑	意見
CYP1A2	Fluvoxamine	亦是 CYP2C19 的強效抑制劑；CYP2C9、CYP2D6 和 CYP3A 的弱效抑制劑。
CYP2B6	無針對 CYP2B6 的強效指標抑制劑可供利用。	Ticlopidine 可用作 CYP2B6 抑制劑。它可使 hydroxybupropion 的生成減少 80% 以上。Ticlopidine 也是 CYP2C19 的強效抑制劑。
CYP2C8	Gemfibrozil	亦可抑制 OATP1B1 和 OAT3。
CYP2C9	Fluconazole（中效抑制劑）	亦為 CYP2C19 之強效抑制劑；CYP3A 的中效抑制劑。
CYP2C19	Fluvoxamine Fluconazole	Fluvoxamine：亦是 CYP1A2 的強效抑制劑；CYP2C9、CYP2D6 和 CYP3A 的弱效抑制劑。 Fluconazole：亦是 CYP2C9 和 CYP3A 的中效抑制劑。
CYP2D6	Fluoxetine Paroxetine	Fluoxetine：亦是 CYP 2C19 的強效抑制劑。
CYP3A	Clarithromycin Itraconazole	Clarithromycin 和 itraconazole 可抑制 P-gp。Itraconazole 還能抑制 BCRP。

7.7.1.3、用於臨床研究的 CYP 酵素誘導劑

表 14 列出之誘導劑係依據誘導強度、安全性特徵和應用不同臨床受質的臨床 DDI 研究來選擇。依據誘導機轉，誘導劑通常可調節多種酵素和轉運蛋白之表達。

強效和中效誘導劑分別使特定代謝途徑之敏感指標受質的 AUC 降低 $\geq 80\%$ 和 $\geq 50\%$ 至 $< 80\%$ 。

表 14：CYP 酵素誘導劑範例（臨床研究）- 該列表非詳盡表格，可使用其他誘導劑

CYP 酵素	強效誘導劑	中效強度誘導劑
CYP1A2*		Phenytoin, Rifampin, 抽煙
CYP2B6	Carbamazepine	Rifampin, Efavirenz

CYP2C8		Rifampin
CYP2C9		Rifampin
CYP2C19	Rifampin	
CYP3A	Carbamazepine, Phenytoin, Rifampin	Efavirenz

*CYP1A2：依據對 *caffeine*、*tizanidine* 及 *theophylline* 進行的有限數量的臨床 DDI 研究，*Phenytoin*、*rifampin* 和抽煙是弱效至中效誘導劑。

7.7.2、UGTs

可用於臨床 DDI 研究的 UGT 受質和抑制劑／誘導劑如下所示（表 15-17）。UGT 受質、抑制劑和誘導劑尚未制定完善（請參閱第 3.2.4 節）。若有適當理由，可使用其他受質／抑制劑／誘導劑。

表 15：UGT 受質範例（臨床研究）

UGT 酵素	受質	意見
UGT1A1	Bictegravir Cabotegravir Dolutegravir SN-38	亦被 CYP3A 代謝 亦被 UGT1A9 葡萄糖醛酸化 亦被 CYP3A 代謝且被 UGT1A3 和 UGT1A9 葡萄糖醛酸化 irinotecan 的活性代謝產物。亦被 UGT1A9 葡萄糖醛酸化
UGT1A4	Lamotrigine Pexidartinib	亦被 UGT2B7 葡萄糖醛酸化 亦被 CYP3A 代謝
UGT1A9	Dapagliflozin Ertugliflozin Sotagliflozin	亦被 CYPs 代謝 亦被 UGT2B4 和 UGT2B7 葡萄糖醛酸化 亦被 CYP3A 代謝
UGT2B7	Indomethacin S-Naproxen Zidovudine	Indomethacin and naproxen 形成不穩定之鹽基葡萄糖醛酸酯。鹽基葡萄糖醛酸酯有可能通過 OAT1/3 轉運。若與 OAT1/3 抑制劑合用，可考慮採用其他方案 亦被 UGT2B4 葡萄糖醛酸化
UGT2B15	Lorazepam Oxazepam	S-lorazepam 和 S-oxazepam 均被 UGT2B15 代謝。R-異構物亦被其他 UGT2B 和 UGT1A9 代謝

表 16：UGT 抑制劑範例（臨床研究）

UGT 酵素	抑制劑	意見
UGT1A1	Atazanavir	亦是 CYP3A 的抑制劑
UGT1A4	Probenecid	亦是 OAT1 和 OAT3 的抑制劑
UGT1A9	Mefenamic Acid	亦是 UGT2B7 的抑制劑
UGT2B7	Probenecid	亦是 OAT1 和 OAT3 的抑制劑
UGT2B15	Probenecid	亦是 OAT1 和 OAT3 的抑制劑

表 17：UGT 誘導劑範例（體外研究）

UGT 酵素	誘導劑
UGT1A1	Carbamazepine, Efavirenz, Phenobarbital, Rifampin, St. John's wort, Tipranavir combined with ritonavir
UGT1A4	Carbamazepine, Lopinavir combined with ritonavir, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin
UGT1A9	Rifampin
UGT2B7	Rifampin
UGT2B15	Rifampin, Phenytoin

7.7.3、轉運蛋白

7.7.3.1、用於臨床研究的轉運蛋白受質

可用於臨床 DDI 研究的轉運蛋白受質列於下表 18 中。其多半為多個轉運蛋白受質和／或酵素。如前所述（請參見第 3.2.5 節），目前尚無轉運蛋白之指標受質，因此，將該研究之結果外推至其他藥物可能具有挑戰性。解釋研究結果時，應考慮對試驗藥物的轉運蛋白抑制特性及其對代謝酵素的影響。最有用的方法是選擇一種轉運蛋白受質，該受質可能用於試驗藥物的預期患者群體。在與轉運蛋白的已知抑制劑合併用藥後，所列受質之藥動特徵會顯著改變，且符合下列標準。另，一般而言，於臨床 DDI 研究中使用通常是安全的。

標準

依據下列標準選擇建議之轉運蛋白受質可用於 DDI 研究，以描述藥物之轉運蛋白抑制特性。選擇藥物時應採用臨床相關劑量之研究結果。若可能者，可選擇與全球藥物開發計畫高度相關之藥物。

- P-gp：（1）與 itraconazole、quinidine 或 verapamil 合併用藥時，AUC 增加倍數 ≥ 2 倍，（2）通過 P-gp 表達系統進行體外轉運，以及（3）在體內無廣泛代謝。
- BCRP：（1）隨著 ABCG2 的遺傳藥理改變，AUC 的增加倍數 ≥ 2 倍（421C>A），以及（2）通過 BCRP 表達系統進行體外轉運。
- OATP1B1/OATP1B3：（1）與 rifampin（單次給藥）或 cyclosporine 合併用藥或 SLCO1B1 的藥物遺傳學改變（521T>C），AUC 增加倍數 ≥ 2 倍，以及（2）通過 OATP1B1 或 OATP1B3 表達系統進行體外轉運。
- OAT1/OAT3：（1）與 probenecid 合併用藥時，AUC 增加倍數 ≥ 2 倍，（2）以原型藥形式經尿液排泄的分數 ≥ 0.5 ，以及（3）通過 OAT1 和／或 OAT3 表達系統進行體外轉運。
- OCT2/MATEs：（1）與 dolutegravir 或 pyrimethamine 合用時，AUC 增加倍數 ≥ 2 倍；（2）以原型藥形式經尿液排泄的分數 ≥ 0.5 ，以及（3）通過 OCT2 和／或 MATE 表達系統進行體外轉運。

註：該列表並不詳盡，如果已充分瞭解藥物的轉運特性，且與上述標準相似，則申請人可以使用表中未列出的受質。

表 18：轉運蛋白受質範例（臨床研究）

轉運蛋白	受質	意見*
------	----	-----

P-gp	Dabigatran etexilate Digoxin*** Fexofenadine	Dabigatran etexilate** - 僅受腸道 P-gp 影響。 Fexofenadine - 亦為 OATP1B1、1B3 和 2B1 之受質。
BCRP	Rosuvastatin Sulfasalazine	Rosuvastatin - 亦為 OATP1B1、1B3、2B1 和 OAT3 之受質。 Sulfasalazine - 僅受腸道 BCRP 影響。
OATP1B1 、 OATP1B3	Atorvastatin Bosentan Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin acid	Atorvastatin - 亦為 BCRP、P-gp 和 CYP3A 的受質。 Pravastatin - 亦為 MRP2 和 OAT3 的受質。 Rosuvastatin - 亦為 BCRP、OAT3 和 OATP2B1 之受質。 Simvastatin - 亦為 CYP3A 的受質。
OAT1 OAT3	Adefovir Baricitinib Cefaclor Furosemide Oseltamivir carboxylate Penicillin G	Adefovir**** - OAT1 的貢獻大於 OAT3。 Baricitinib、cefaclor 及 Penicillin G - OAT3 的貢獻大於 OAT1。 Furosemide - 是 OAT1/OAT3 之雙重受質，亦為 BCRP、OATP2B1 和 UGT 的受質。
MATE1、MATE2-K、OCT2	Metformin	

*由於瞭解之演變性質，表中列出之一些藥物可能是此處未列出的其他轉運蛋白之受質。

**Dabigatran etexilate 是一種前驅藥，通過羧酸酯酵素（CES）轉化為 dabigatran，該群係被測定之分子（dabigatran 非 P-gp 之受質）。因此，為正確解釋臨床 DDI 結果，應考慮預先評估試驗藥物對 CES 活性之抑制作用。

***對於 P-gp，可通過 digoxin 的腎清除率來確定腎臟抑制作用。

****Adefovir dipivoxil 是一種前驅藥，通過羧酸酯酵素（CES）轉化為 adefovir，後者是 OAT1 和 OAT3 之受質。adefovir 是在 DDI 研究中檢測的分子。因此，為正確解釋臨床 DDI 結果，應考慮預先評估試驗藥物對 CES 活性的抑制作用。Adefovir dipivoxil 阿德福韋酯係 P-gp 之受質。

7.7.3.2、用於臨床研究的轉運蛋白抑制劑

可用於臨床 DDI 研究的轉運蛋白抑制劑列於下表 19 中。其中許多抑制劑不僅抑制特定的轉運蛋白，還抑制其他轉運蛋白和／或 CYP 酵素。如前所述（請參見第 3.2.5 節），目前尚無轉運蛋白之指標抑制劑，因此，將該研究之結果外推至其他藥物可能具有挑戰性。應基於對試驗藥物轉運和代謝／消除途徑的知識，進行結果解讀。最有用的方法是選擇一種轉運蛋白抑制劑，該抑制劑可能用於試驗藥物的預期患者群體。

列出的抑制劑可導致合併用藥後轉運蛋白已知受質的藥動特徵顯著改變，符合以下標準。另，一般而言，於臨床 DDI 研究中使用通常是安全的。

標準

依據下列標準選擇建議之轉運蛋白抑制劑可用於 DDI 研究，以描述藥物之轉運蛋白受質屬性。選擇藥物時應採用臨床相關劑量之研究結果。若可能者，可選擇與全球藥物開發計畫高度相關之藥物。

- P-gp：（1）與 digoxin、dabigatran 或 fexofenadine 合併用藥時，AUC 增加 ≥ 2 倍，以及（2）體外抑制劑。
- BCRP：（1）與 rosuvastatin 合併用藥時，AUC 增加 ≥ 2 倍或接近 2 倍，以及（2）體外抑制劑。
- OATP1B1/OATP1B3：（1）合併用藥時，至少一種臨床受質的 AUC 增加 ≥ 2 倍，以及（2）體外抑制劑。
- OAT1/OAT3：（1）合併用藥時，至少一種臨床受質的 AUC 增加 ≥ 2 倍，以及（2）體外抑制劑。
- OCT2/MATE：（1）與 metformin 合併用藥時，AUC 增加 ≥ 2 倍，以及（2）體外抑制劑。

註：該列表並不詳盡，如果已充分瞭解藥物的轉運蛋白抑制屬性，且與上述標準相似，則申請人可以使用表中未列出的抑制劑。

表 19：轉運蛋白抑制劑範例（臨床研究）

轉運蛋白	抑制劑	意見
P-gp	Itraconazole Quinidine Verapamil	Itraconazole - 亦抑制 BCRP 和 CYP3A Verapamil - 亦抑制 CYP3A
BCRP	Cyclosporine Darolutamide Fostamatinib	Cyclosporine - 亦抑制 CYP3A、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、和 P-gp。 Fostamatinib - 亦抑制 P-gp
OATP1B1、 OATP1B3	Rifampin (single dose) Cyclosporine（單次給藥）	Rifampin - 亦抑制 P-gp Cyclosporine - 亦抑制 CYP3A、MRP2、P-gp 和 BCRP
OAT1、OAT3	Probenecid	Probenecid - 亦抑制 OATP1B1。
MATE1、MATE2-K、OCT2	Dolutegravir Pyrimethamine	Dolutegravir – 通常對 OCT2 的抑制比對 MATEs 更強 Pyrimethamine - MATE 之相對特定抑制劑。

第八章、參考文獻

1. Rodrigues AD. Prioritization of clinical drug interaction studies using *in vitro* cytochrome P450 data: proposed refinement and expansion of the "rank order" approach. Drug Metab Lett. 2007;1(1):31-5.

2. Tseng E, Eng H, Lin J, Cerny MA, Tess DA, Goosen TC, et al. Static and dynamic projections of drug-drug interactions caused by cytochrome P450 3A time-dependent inhibitors measured in human liver microsomes and hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2021;49(10):947-60.
3. Miners JO, Polasek TM, Hulin JA, Rowland A, Meech R. Drug-drug interactions that alter the exposure of glucuronidated drugs: Scope, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzyme selectivity, mechanisms (inhibition and induction), and clinical significance. *Pharmacol Ther.* 2023;248:108459.
4. Miners JO, Rowland A, Novak JJ, Lapham K, Goosen TC. Evidence-based strategies for the characterization of human drug and chemical glucuronidation *in vitro* and UDP-glucuronosyltransferase reaction phenotyping. *Pharmacol Ther.* 2021;218:107689.
5. Fahmi OA, Ripp SL. Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(11):1399-416.
6. Zhang JG, Ho T, Callendrello AL, Clark RJ, Santone EA, Kinsman S, et al. Evaluation of calibration curve-based approaches to predict clinical inducers and noninducers of CYP3A4 with plated human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(9):1379-91.
7. Vermet H, Raoust N, Ngo R, Esserméant L, Klieber S, Fabre G, et al. Evaluation of normalization methods to predict CYP3A4 induction in six fully characterized cryopreserved human hepatocyte preparations and HepaRG cells. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(1):50-60.
8. Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* 1973;22(23):3099-108.
9. Durk MR, Jones NS, Liu J, Nagapudi K, Mao C, Plise EG, et al. Understanding the effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on fenebrutinib absorption in an itraconazole-fenebrutinib drug-drug interaction study. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(6):1224-32.
10. Huppertz A, Ott C, Bruckner T, Foerster KI, Burhenne J, Weiss J, et al. Prolonged-release tacrolimus is less susceptible to interaction with the strong CYP3A inhibitor voriconazole in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(6):1290-8.
11. Bonate PL, Ahamadi M, Budha N, de la Peña A, Earp JC, Hong Y, et al. Methods and strategies for assessing uncontrolled drug-drug interactions in population pharmacokinetic analyses: results from the International Society of Pharmacometrics (ISOP) Working Group. *J Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2016;43(2):123-35.
12. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of P-gp substrates: Review of clinical drug-drug interaction studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(6):699-714.
13. Zamek-Gliszczynski MJ, Patel M, Yang X, Lutz JD, Chu X, Brouwer KLR, et al. Intestinal P-gp and putative hepatic OATP1B induction: International Transporter Consortium perspective on drug development implications. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(1):55-64.

14. Chu X, Liao M, Shen H, Yoshida K, Zur AA, Arya V, et al. Clinical probes and endogenous biomarkers as substrates for transporter drug-drug interaction evaluation: Perspectives from the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(5):836-64.
15. Willemin ME, Van Der Made TK, Pijpers I, Dillen L, Kunze A, Jonkers S, et al. Clinical Investigation on Endogenous Biomarkers to Predict Strong OAT-Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(9):1187-1199.
16. Mao, J., Martin, I., McLeod, J., Nolan, G., van Horn, R., Vourvahis, M., et al. Perspective: 4 β -hydroxycholesterol as an emerging endogenous biomarker of hepatic CYP3A. *Drug Metab Rev,* 2017;49(1):18–34
17. Galteau, MM, and Shamsa F. Urinary 6 β -hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and in animals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(10): 713-33.
18. Gass RJ, Gal J, Fogle PW, Detmar-Hanna D, Gerber JG. Neither dapsone hydroxylation nor cortisol 6 β -hydroxylation detects the inhibition of CYP3A4 by HIV-1 protease inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54: 741-747.
19. 19 . Rodrigues AD, Taskar KS, Kusuvara H, Sugiyama Y. Endogenous probes for drug transporters: balancing vision with reality. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(3), 434–448.
20. Kikuchi R, Chothe PP, Chu X, Huth F, Ishida K, Ishiguro N, et al. Utilization of OATP1B biomarker coproporphyrin-I to guide drug–drug interaction risk assessment: Evaluation by the pharmaceutical industry. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(6):1170-1183.
21. Di, L., Breen, C., Chambers, R., Eckley, ST., Fricke, R., Ghosh, A., et al. Industry perspective on contemporary protein-binding methodologies: considerations for regulatory drug-drug interaction and related guidelines on highly bound drugs. *J Pharm Sci.* 2017;106(12):3442–3452.
22. Ryu, S., Riccardi, K., Patel, R., Zueva, L., Burchett, W., Di, L.. Applying two orthogonal methods to assess accuracy of plasma protein binding measurements for highly bound compounds. *J Pharm Sci.* 2019;108(11):3745–3749.
23. Winiwarter S, Chang G, Desai P, Menzel K, Faller B, Arimoto R, et al. Prediction of fraction unbound in microsomal and hepatocyte incubations: A comparison of methods across industry datasets. *Mol Pharm.* 2019;16(9):4077-85.
24. Sun Y, Chothe PP, Sager JE, Tsao H, Moore A, Laitinen L, et al. Quantitative prediction of CYP3A4 induction: Impact of measured, free, and intracellular perpetrator concentrations from human hepatocyte induction studies on drug-drug interaction predictions. *Drug Metab Dispos.* 2017;45(6):692-705.
25. Chang C, Yang X, Fahmi OA, Riccardi KA, Di L, Obach RS. An exposure-response analysis based on rifampin suggests CYP3A4 induction is driven by AUC: an *in vitro* investigation. *Xenobiotica.* 2017;47(8):673-81.
26. Haupt LJ, Kazmi F, Ogilvie BW, Buckley DB, Smith BD, Leatherman S, et al. The reliability of estimating K_i values for direct, reversible inhibition of cytochrome P450 enzymes from

corresponding IC₅₀ values: A Retrospective Analysis of 343 Experiments. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(11):1744-50.

27. Cer RZ, Mudunuri U, Stephens R, Lebeda FJ. IC₅₀-to-K_i: a web-based tool for converting IC₅₀ to K_i values for inhibitors of enzyme activity and ligand binding. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Web Server issue):W441-5.
28. Wong SG, Ramsden D, Dallas S, Fung C, Einolf HJ, Palamanda J, et al. Considerations from the Innovation and Quality Induction Working Group in response to drug-drug interaction guidance from regulatory agencies: guidelines on model fitting and recommendations on time course for *in vitro* cytochrome P450 induction studies including impact on drug interaction risk assessment. *Drug Metab Dispos.* 2021;49(1):94-110.
29. Chu V, Einolf HJ, Evers R, Kumar G, Moore D, Ripp S, et al. *In vitro* and *in vivo* induction of cytochrome P450: A survey of the current practices and recommendations: A Pharmaceutical Research and Manufacturers of America perspective. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(7):1339-54.
30. Tátrai P, Schweigler P, Poller B, Domange N, de Wilde R, Hanna I, et al. A systematic *in vitro* investigation of the inhibitor preincubation effect on multiple classes of clinically relevant transporters. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(7):768-78.
31. Farasyn T, Pahwa S, Xu C, Yue W. Pre-incubation with OATP1B1 and OATP1B3 inhibitors potentiates inhibitory effects in physiologically relevant sandwich-cultured primary human hepatocytes. *Eur J Pharm Sci.* 2021;165:105951.
32. Gertz M, Cartwright CM, Hobbs MJ, Kenworthy KE, Rowland M, Houston JB, et al. Cyclosporine inhibition of hepatic and intestinal CYP3A4, uptake and efflux transporters: application of PBPK modeling in the assessment of drug-drug interaction potential. *Pharm Res.* 2013;30(3):761-80.
33. Fahmi OA, Maurer TS, Kish M, Cardenas E, Boldt S, Nettleton D. A combined model for predicting CYP3A4 clinical net drug-drug interaction based on CYP3A4 inhibition, inactivation, and induction determined *in vitro*. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(8):1698-708.
34. Ramsden D, Perloff ES, Whitcher-Johnstone A, Ho T, Patel R, Kozminski KD, et al. Predictive *in vitro-in vivo* extrapolation for time dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 using pooled human hepatocytes, human liver microsomes, and a simple mechanistic static model. *Drug Metab Dispos.* 2022;50(2):114-127.
35. Einolf HJ, Chen L, Fahmi OA, Gibson CR, Obach RS, Shebley M, et al. Evaluation of various static and dynamic modeling methods to predict clinical CYP3A induction using *in vitro* CYP3A4 mRNA induction data. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(2):179-88.
36. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y. Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. *Pharmacol Rev.* 1998;50(3):387-412.
37. Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. *Curr Drug Metab.* 2007;8(7):676-84.

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