

【 国内外药物相互作用临床评价技术与方法 】

药物相互作用指南在药物研发和临床管理中的应用及启示

袁如月¹, 杨秋波^{2#}, 杨天绎³, 张 力^{4*}, 赵志刚⁵, 李新辰⁵, 李皎月⁶, 黄举凯⁶, 杨晓晖^{6*}

1. 东城退休干部休养所, 北京 100120
2. 威海市文登区中西医结合医院, 山东 威海 264400
3. 罗格斯大学, 美国 新泽西州 新布朗斯维克 08901
4. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078
5. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070
6. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

摘要: 目的 系统梳理中国、美国、欧洲、日本药品监管机构、非监管机构发布的药物相互作用 (DDI) 指南, 分析其在药物开发和临床管理中的应用, 为我国 DDI 研究及监管提供建议。方法 检索 PubMed、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP), 补充检索国家药品监督管理局 (NMPA)、美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA)、英国药监机构 (MRHA)、日本药品和医疗器械管理局 (PMDA)、人用药品技术要求国际协调理事会 (ICH)、国际医学科学组织理事会 (CIOMS)、美国国立指南文库 (NGC)、MedSci、医脉通网站等, 收集中国、美国、欧洲、日本公开发布的 DDI 指南, 检索时限均为建库至 2023 年 5 月 31 日。结果 共筛选出 32 部 DDI 指南, 其中药品监管机构发布 16 部, 非监管机构发布 16 部。结论 DDI 研究贯穿药品非临床研究、临床研究及上市后评价等整个生命周期。现已发布的 DDI 指南涵盖了 DDI 体外实验、临床研究的各个方面, 为药品研发和临床合理用药管理提供实质技术指导与核心信息。未来药物研发阶段需按照指南严格进行 DDI 体内、体外评估; 在临床应用阶段, 指南可帮助临床医师了解药物联用的 DDI 机制、潜在后果及管理建议, 以提高联合用药疗效、减少风险; 对于上市后再评价, 各国应出台相应 DDI 指南规范上市后新药的 DDI 监测流程, 以建立健全 DDI 安全性监管体系。

关键词: 药物相互作用; 指南; 药物开发; 临床管理; 启示

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)03-0545-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.001

Application and enlightenment of drug-drug interaction guidelines in drug development and clinical management

YUAN Ruyue¹, YANG Qiubo², YANG Tianyi³, ZHANG Li⁴, ZHAO Zhigang⁵, LI Xincheng⁵, LI Jiaoyue⁶, HUANG Jukai⁶, YANG Xiaohui⁶

1. Dongcheng Retired Cadre Recuperation Center, Beijing 100120, China
2. Weihai Wendeng District Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Weihai 264400, China
3. Rutgers University, New Brunswick, NJ 08901, USA
4. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China
5. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China
6. Dongzhimeng Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

收稿日期: 2024-07-30

基金项目: 中国药品监督管理局研究会研究课题 (2024-Y-Y-006); 临床研究和成果转化能力提升试点项目 (DZMG-ZJXY-23002)

作者简介: 袁如月 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病。E-mail: 15194181006@163.com

#共同第一作者: 杨秋波 (1980—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为中医学。E-mail: xiaotian388941@163.com

*通信作者: 张 力, 医学博士, 研究员, 研究方向为临床评价与药物警戒。E-mail: yty0616@hotmail.com

杨晓晖, 医学博士, 教授、主任医师、博士生导师, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病、中药临床评价。E-mail: yxh0616@126.com

Abstract: Objective To conduct a comprehensive review of the guidelines on drug-drug interactions (DDI) issued by pharmaceutical regulatory agencies and non-regulatory agencies in China, the United States, Europe and Japan. By analyzing the application of these guidelines in drug development and clinical management, the study aims to provide recommendations for DDI research and regulation in China. **Methods** Retrieval PubMed, CNKI, Wanfang and VIP database. Additionally, searches will be performed on NMPA, FDA, EMA, MHRA, PMDA, ICH, CIOMS, NGC, MedSci and the Yimaitong website. Available DDI guidelines from China, the United States, Europe and Japan were collected publicly. The search period for all databases was from the establishment of the database to May 31, 2023. **Results** A total of 32 DDI guidelines were selected, including 16 guidelines issued by pharmaceutical regulatory institutions and 16 guidelines issued by non-regulatory institutions. **Conclusion** DDI research spans the entire lifecycle of pharmaceuticals, including non-clinical trials, clinical trials and post-marketing evaluation. The currently available DDI guidelines cover various aspects of *in vitro* studies and clinical research, providing substantial technical guidance and core information for drug development and rational drug use management. In future stages of drug development, it is imperative to adhere to guidelines for rigorous *in vitro* and *in vivo* assessment of DDI. During the clinical application phase, these guidelines can assist healthcare professionals in understanding the DDI mechanisms, potential consequences, and management recommendations for drug combinations, thereby enhancing therapeutic efficacy and reducing risks associated with concomitant medication use. For post-marketing reassessment, it is recommended that each country implement corresponding DDI guidelines to regulate the DDI monitoring process for newly approved drugs. This will contribute to the establishment of a robust regulatory system ensuring the safety of DDI.

Key words: drug-drug interaction; guidelines; drug development; clinical management; enlightenment

药物相互作用 (DDI) 研究是创新药物研发、上市和临床使用过程中不可忽视的评估要素, 贯穿于药品非临床研究、临床研究及上市后评价等整个生命周期^[1]。现已发布的 DDI 指南涵盖了 DDI 体外实验、临床研究的各个方面, 为药品研发和临床合理用药管理提供实质技术指导与核心信息^[2-3], 从而在临床联合用药过程中增加疗效、减少风险, 但目前尚未有研究对各国 DDI 指南进行对比分析。本研究旨在系统梳理中国、美国、欧洲、日本药品监管机构、非监管机构发布的 DDI 指南, 分析其在药物开发和临床管理中的应用, 为我国 DDI 研究及监管提供建议与参考。

1 方法

1.1 检索策略

检索 PubMed、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP), 补充检索国家药品监督管理局 (NMPA)、美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA)、英国药监机构 (MRHA)、日本药品和医疗器械管理局 (PMDA)、人用药品技术要求国际协调理事会 (ICH)、国际医学科学组织理事会 (IOMS)、美国国立指南文库 (NGC)、MedSci、医脉通等网站, 收集中国、美国、欧洲、日本公开发表的 DDI 指南。检索时限均为建库至 2023 年 5 月 31 日。中文检索词包括“药物相互作用”“指南”等, 英文检索词包括“drug interaction”“guidelines”等, PubMed 检索策略示例如下:

```
#1 "Guidelines as Topic"[Mesh:NoExp] OR  
"Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline  
Adherence"[Mesh] OR "Advance Directive  
Adherence"[Mesh] OR (guideline* [tiab] AND  
(adher* [tiab] OR complian* [tiab] OR nonadher* [tiab]  
OR non-adher* [tiab] OR noncompliant* [tiab] OR non-  
compliant* [tiab])) OR Texas medication algorithm  
project [tiab] OR treatment algorithm [tiab] OR  
professional standard* [tiab] OR protocol compliance*  
[tiab]
```

```
#2 "drug interaction*" [tiab] OR "drug to drug  
interaction*" [tiab]
```

```
#3 #1 AND #2
```

```
#4 #1 AND #2 AND "English" [language]
```

1.2 纳入标准

(1) 符合指南定义的全文研究; (2) 主题内容与 DDI 相关; (3) 发布国家为中国、美国、欧洲、日本; (4) 发表语种为中文或英文。

1.3 排除标准

(1) 指南摘要; (2) 书目指南; (3) 重复发表的指南。

1.4 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者独自浏览每 1 篇文献的标题和摘要, 初步筛选出符合纳入标准的研究, 再对其全文进行详细阅读, 如遇分歧, 则由第 3 位研究者协助判断, 最终确定是否纳入。根据指南发布机构将 DDI 指南分为药品监管机构与非监管机构发布的 DDI

指南。对符合要求的文献进行数据提取，提取内容包括：指南中英文名称、国家、发布机构、发布年份、指南类型、主要内容等。

2 结果

2.1 药品监管机构发布的 DDI 指南

美国、欧洲、日本、中国药品监管机构共发布 16 部 DDI 指南，自 1997 年美国 FDA 发布首个 DDI 研究指南至今，美国共发布 8 部 DDI 相关指南，欧洲发布 2 部，日本和中国各发布 3 部。指南内容涉及体外研究和临床研究技术与方法，其中针对体外研究的有 3 部，针对临床研究（体内研究）的有 2 部，既包含体内又包含体外研究的有 11 部。各国药品监管机构发布的 DDI 指南见表 1。

2.2 非监管机构发布的 DDI 指南

美国、欧洲、中国非监管机构共发布 16 部 DDI 指南，其中临床相关 DDI 指南共 9 部，7 部

非临床相关指南中的 6 部由美国发布，与体外研究和临床研究技术与方法密切相关，该类指南是协会、联盟等组织对药品监管机构指南的补充和扩展，其中 5 部指南针对代谢酶介导的 DDI 研究。

9 部临床指南涉及他汀类药物、抗肿瘤药物、抗逆转录病毒药物、避孕药、抗真菌类药物、奈玛特韦/利托那韦组合等，内容涵盖 DDI 机制、分类、影响、作用分级、管理建议、证据等级等。其中 4 部对数据来源进行说明，包含科学文献、数据库及药品监管机构；7 部对所研究药物的药效学和药动学相互作用机制进行概述；9 部对所研究药物常见的 DDI 进行列举；4 部阐述决策路线/管理流程；7 部阐述 DDI 影响；4 部阐述 DDI 作用分级；9 部阐述 DDI 管理建议。各国非监管机构发布的 DDI 指南见表 2。

表 1 药品监管机构发布的 DDI 指南
Table 1 DDI guidelines issued by drug regulatory agencies

国家或地区	指南名称（中文名称）	发布机构	年份	主要内容及目的
美国（FDA）	Guidance for Industry, Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies <i>In Vitro</i> ^[2] （工业指南；药物开发过程中药代动力学/药物相互作用研究：体外研究指南）	CDER ^a	1997	旨在指导制药公司在药物开发过程中进行体外药动学/药物相互作用研究
	Guidance for Industry, <i>In Vivo</i> Drug Metabolism/Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling ^[2] （工业指南；药物开发过程中药代动力学/药物相互作用研究：体内研究设计、数据分析及剂量和标签推荐指南）	CDER	1999	旨在提供关于体内药动学/药物相互作用研究的设计、数据分析、剂量和标签建议的指导
	Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling ^[2] （药物相互作用研究——研究设计、数据分析和剂量和标签的影响）	CDER	2006	该指南是前一个指南的更新版本，为药物开发过程中药物代谢-转运体相互作用的评估提供了行业建议；包括体外和体内研究的一般策略，剂量和研究终点的选择，样本量和数据分析考虑因素，以及研究结果的标签含义
	Guidance for Industry, Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. (DRAFT GUIDANCE This guidance document is being distributed for comment purposes only) ^[3] [工业指南；药物相互作用研究-研究设计，数据分析，对剂量的影响和标签建议（草案，本指南文件仅供评论之用）]	CDER	2012	这是一份草案指南，仅用于评论目的，旨在为药物开发人员提供关于 DDI 研究的设计、数据分析、剂量和标签建议的指导

表 1 (续)

国家	指南名称 (中文名称)	发布机构	年份	主要内容及目的
	Guidance for Industry; <i>In Vitro</i> Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies, Guidance for Industry, Draft Guidance ^[4] (工业指南; 药物相互作用体外代谢和转运介导药物相互作用研究指南, 草案)	CDER	2017	旨在为制药公司提供在体外进行药物代谢和转运介导的 DDI 研究的指导
	Guidance for Industry; Clinical Drug Interactions Studies-Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications, Guidance for Industry, Draft Guidance ^[4] (工业指南; 临床药物相互作用研究-研究设计、数据分析和临床意义, 草案)	CDER ^b	2017	主要关注临床 DDI 研究的设计、数据分析和临床意义, 包括如何设计和实施临床试验、如何收集和分析数据以及如何评估 DDI 的临床意义
	Guidance for Industry; Clinical Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme and Transporter-Mediated Drug Interactions ^[5] (工业指南; 临床药物相互作用研究-细胞色素 P450 酶和转运体介导的药物相互作用)	CDER	2020	主要关注细胞色素 P450 酶和转运介导的药物相互作用的体内研究; 涵盖了临床 DDI 研究的时间、设计、实施、报告和标签建议
	Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry; <i>In vitro</i> Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme and Transporter-Mediated Drug Interactions ^[6] (工业指南; 体外药物相互作用研究-细胞色素 P450 酶和转运体介导的药物相互作用)	CDER	2020	主要关注细胞色素 P450 酶和转运介导的 DDI 体外研究
欧洲 (EMA)	Note for Guidance on the Investigation on Drug Interactions ^[3] (药物相互作用研究的指导意见)	EMA	1997	提供关于如何评估 DDI 的指导, 包括药物代谢酶和转运体的影响、临床试验设计和研究报告等方面
	Guideline on the Investigation of Drug Interactions ^[7] (药物相互作用研究指南)	EMA	2012 ^c	提供了药动学和药效学药物-药物相互作用研究以及食物-药物相互作用研究的建议, 包括研究设计, 研究结果的呈现以及将研究结果转化为药物标签中的治疗建议
日本 (PMDA)	Methods of Drug Interaction Studies, Notification No.813 ^[8] [药物相互作用研究方法 (Notification No.813)]	日本厚生劳动省	2001	旨在规范 DDI 研究的设计和实施, 以确保药物的安全性和有效性
	Guideline on Drug Interaction for Drug Development and Appropriate Provision of Information (Final Draft), Office Communication ^[8] [药物相互作用指南: 药物开发和信息提供的适当性 (最终草案)]	日本厚生劳动省	2014	旨在为药物研发和审评工作提供详细的指导, 以确保 DDI 的充分评估和适当的信息传递
	Guideline on Drug Interaction for Drug Development and Appropriate Provision of Information, Notification No.07234 ^[9] [药物相互作用指南: 药物开发和信息提供的适当性 (Notification No.07234)]	日本厚生劳动省	2018	为研究结果的解释提供一般方法、判断标准和一般指南, 并提供有关非临床研究的信息, 旨在预测 DDI 的可能性和判断实施临床研究的必要性; 它还旨在提供有关临床研究的信息, 以确认 DDI 是否存在及其程度

表 1 (续)

国家	指南名称 (中文名称)	发布机构	年份	主要内容及目的
中国	药物相互作用研究指导原则 ^[10]	CDE ^d	2012	旨在规范 DDI 研究技术, 包括药物代谢酶和转运体相互作用的评价等方面
	药物相互作用研究技术指导原则 (征求意见稿) ^[11]	CDE	2020	该指导原则征求了各方意见和建议, 并在之后的版本中进行了修订和完善
	药物相互作用研究技术指导原则 (试行版) ^[12]	CDE	2021	是规范 DDI 研究技术的指导文件, 主要内容包括 DDI 的分类、评价方法、评价标准等方面, 以及在药物临床试验中进行 DDI 研究的方法和要求等

^a 药品评价和研究中心; ^b 生物制品评价和研究中心; ^c 1998 年出版, 2010 年修订, 2013 年 1 月生效; ^d 国家药品监督管理局药品审评中心 (Center For Drug Evaluation, CDE)。

^aCenter for Drug Evaluation and Research (CDER); ^bCenter for Biologics Evaluation and Research (CBER); ^cpublished in 1998, revised in 2010, effective in January 2013; ^dCenter For Drug Evaluation (CDE)。

表 2 非监管机构发布的 DDI 指南

Table 2 DDI guidance issued by non-regulatory agencies

领域	指南 (中文名称)	机构	类型	国家	年份	主要内容
非临床指南	The Conduct of <i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> Drug-Drug Interaction Studies: A PhRMA Perspective ^[13] (体外和体内药物相互作用研究的进行: PhRMA 的观点)	美国药品研究和制造商协会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA)	协会	美国	2003	以开发为目标, 为体外和体内药动学 DDI 研究定义一个最佳实践
	<i>In Vitro</i> and <i>in Vivo</i> Induction of Cytochrome P450: A Survey of the Current Practices and Recommendations: A Pharmaceutical Research and Manufacturers of America Perspective ^[14] (体外和体内诱导细胞色素 P450: 当前实践和建议的调查: 美国制药研究和制造商的观点)	PhRMA	协会	美国	2009	对当前体外和体内研究方法进行回顾, 包括该领域的建模工作、关于进行 P450 诱导研究的常见方法的共识建议
	Critical Review of Preclinical Approaches to Investigate Cytochrome p450-Mediated Therapeutic Protein Drug-Drug Interactions and Recommendations for Best Practices: A White Paper ^[15] (对研究细胞色素 p450 介导的治疗性蛋白质药物相互作用的临床前方法的批判性审查和最佳实践建议: 白皮书)	TP-DDI 指导委员会 (TP-DDI Steering Committee)	工业与监管机构联合工作组	美国	2013	体外人肝细胞研究对于预测临床 TP-DDI 治疗蛋白与小分子药物间的 DDI 的价值观察和建议
	Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical Drug-Drug Interactions: Considerations from the IQ Consortium Induction Working Group—An Industry Perspective ^[16] (CYP2B6 诱导的评价和临床药物-药物相互作用的预测: 来自 IQ 联盟诱导工作组的考虑-行业视角)	国际药物开发创新与质量联盟 (Consortium for Innovation and Quality Pharmaceutical Development, Consortium)	制药和生物技术公司联盟	美国	2016	描述体外和临床研究中 CYP2B6 与 CYP3A4 诱导效力的评估, 依非韦伦与安非他酮作为 CYP2B6 诱导的临床探针底物的可靠性, 以及各种数据分析方法预测 CYP2B6 酶诱导介导的 DDI 临床结果的性能

表 2 (续)

领域	指南 (中文名称)	机构	类型	国家	年份	主要内容
	Considerations from the IQ Induction Working Group in Response to Drug-Drug Interaction Guidance from Regulatory Agencies: Focus on Downregulation, CYP2C Induction, and CYP2B6 Positive Control ^[17] (IQ 诱导工作组响应监管机构药物相互作用指导的考虑:关注下调、CYP2C 诱导和 CYP2B6 阳性控制)	国际药物开发创新与质量联盟代谢和生物技 术公 司联 盟 and Quality Consortium, Induction Working Group, IQ IWG)	制药 和生 物技 术公 司联 盟	美国	2017	收集有关进行人类肝细胞诱导的研究, IQ 联盟成员中的制药公司对所得数据信息的解读,以及关于下调的评估、CYP2C 诱导和 CYP2B6 阳性控制的共识建议
	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 <i>In Vitro</i> Cytochrome P450 Induction Studies Including Impact on Drug Interaction Risk Assessment ^[18] (创新和质量诱导工作组响应监管机构药物-药物相互作用指南的考虑:模型拟合指南和体外细胞色素 P450 诱导研究的时间过程建议,包括对药物相互作用风险评估的影响)	转化和 ADME 领导小 组 (Translational and ADME Sciences Leadership Group Induction Working Group)	协会	美国	2021	主要目的是表征 CYP450 诱导人肝细胞经过原型诱导剂处理后的时间过程,并确定诱导 DDI 风险评估的最佳孵育时间
	Industry Perspective on Therapeutic Peptide Drug-Drug Interaction Assessments During Drug Development: A European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations White Paper ^[19] (药物开发过程中治疗性多肽-药物相互作用评估的行业观点:欧洲制药工业协会联合会白皮书)	欧洲制药工业协 会联合 会 (A 工业 European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)	制药 工业 组织	欧洲	2021	(1) 调查参与多肽药物开发的相关公司,以更好地了解此类治疗药物通常进行的 DDI 研究的类型和时间;(2) 建立一个数据库,其中包含 2008 年 1 月—2021 年 8 月期间批准的多肽药物提交包中的体外和临床 DDI 数据
临床指南	Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease ^[20] (2016 AHA 科学声明:他汀类和选择性应用心血管疾病的药物之间相互作用的管理建议)	美国心脏协 会 (American Heart Association, AHA)	协会	美国	2016	回顾了基本药物 DDI, 各种他汀类药物的药理作用以及他汀类药物与选择用于治疗心血管疾病药物之间重要的 DDI, 针对这些 DDI 的临床管理提出建议
	ART Drug-Drug Interactions ^[21] (2021 NYSDOH AI 指南: ART 药物-药物相互作用)	纽约州卫生 部艾 滋 研 究 所 (The New York State Department of Health AIDS Institute, NYSDOH AI)	研究	美国	2021	提供涉及抗逆转录病毒 (ARV) 药物的 DDI 主要信息来源,协助医疗保健提供者预防或管理可能对患者健康产生负面或危险影响的 DDI,平衡所指出的 DDI 风险和获益,以确定应该或必须避免及可以管理以减轻不良后果的 DDI

表 2 (续)

领域	指南 (中文名称)	机构	类型	国家	年份	主要内容
	Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement from the American Heart Association ^[22] (2022 AHA 科学声明: 心脏肿瘤药物的相互作用)	AHA	协会	美国	2022	主要介绍了心脏肿瘤药物的相互作用, 为临床医生提供了使用常见心血管和癌症治疗药物的癌症患者的药效学和药理学相关作用概述
	Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception ^[23] (2017 FSRH 临床指南: 激素避孕法的药物相互作用)	性与生殖健康委员 (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, FSRH)	英国医疗服务体系旗下组织	英国	2017	针对激素避孕法和其他药物之间 DDI 提供临床指导
	Evidence- and Consensus-Based Guidelines for Drug-Drug Interactions with Anticancer Drugs; A Practical and Universal Tool for Management ^[24] (2022 循证共识指南: 药物与抗癌药物的相互作用)	荷兰多学科专家组	专家组织	荷兰	2022	由荷兰多学科专家组评估了 DDI 在肿瘤学中的意义, 并针对这些 DDI 的管理提供指导建议
	Management of Drug-Drug Interactions with Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients Treated for COVID-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT) ^[25] (2022 SFPT 指南: 应用奈玛特韦片/利托那韦片治疗 COVID-19 患者的药物相互作用管理)	法国药理学和治疗学学会 (French Society of Pharmacology and Therapeutics, SFPT)	学会	法国	2022	奈玛特韦片/利托那韦片治疗 COVID-19 时有一定的 DDI 风险, 主要针对与奈玛特韦片/利托那韦片存在相关作用的药物管理
	Antifungal Prophylaxis in Adult Patients with Acute Myeloid Leukaemia Treated with Novel Targeted Therapies: A Systematic Review and Expert Consensus Recommendation from the European Hematology Association ^[26] (2022 EHA 共识建议: 成人急性髓系白血病新型靶向治疗的抗真菌预防)	欧洲血液学协会 (European Haematology Association, EHA)	协会	欧洲	2022	制定关于抗真菌预防作用的最新建议, 以及三唑类抗真菌药的药理学 DDI 管理, 根据 Cochrane 方法进行了系统的文献综述, 使用推荐等级制定推荐评估、开发和评估决策框架的证据
	Consensus on Management of Drug-Drug Interaction with Direct-Acting Antiviral Agents in Chronic Hepatitis C ^[27] (丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识)	中国肝炎防治基金会、中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会	学会	中国	2018	归纳总结中国目前已上市和即将上市直接抗病毒药物治疗方案可能出现的 DDI 相关问题和解决方案
	Practical Pharmacological Advice on the Drug-Drug Interactions of Nirmatrelvir/Ritonavir Tablets with Cardiovascular Drugs ^[28] (奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药理学建议)	《奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药理学建议》编写组	北京药学会联合北京安贞医院	中国	2023	涉及奈玛特韦/利托那韦片与临床常用心血管药物间 DDI 作用机制、结果、级别和实用药理学建议

3 讨论

本研究系统检索了中国、美国、欧洲、日本发布的 DDI 相关指南, 共筛选出 32 部 DDI 指南。按

照发布机构分类, 药品监管机构发布 16 部, 非监管机构发布 16 部。按照指南内容分类, 与体内外研究技术方法相关 23 部, 与临床应用管理相关 9 部。

现对 DDI 指南发展概况及其在药物开发与临床管理中的应用进行分析和讨论。

3.1 DDI 指南发展概况

近年来,中国、美国、欧洲、日本药品监管机构发布的 DDI 指南都在不断更新和完善,以反映最新的科学研究和临床实践。这些指南提供了详细的 DDI 信息,包括可能的作用机制、相互作用类型、药物代谢和清除的影响、DDI 风险的评估和管理、药物不良反应的监测等。虽然各国都有 DDI 评估和研究的相关技术指南,但各自监管要求和风险评估方法不同,尚无国际统一的指南。我国在 2021 年 1 月正式发布和实施最新版的《药物相互作用研究技术指导原则》^[12],根据我国实际研究情况,充分借鉴和参考了欧美等监管机构的已有经验。DDI 指南的发布和更新,对于制药和医疗保健领域的发展和患者用药安全具有重要意义。

3.2 药品监管机构与非监管机构发布 DDI 指南的区别与联系

药品监管机构出台的指南多针对药物开发阶段,与 DDI 体外、体内实验的技术和方法密切相关。临床相关 DDI 指南大多出自协会、研究所等非监管机构。其原因可能在于,DDI 研究主要在药物研发阶段开展,药品监管机构由于资源、资金等限制,无法逐一进行大型循证医学研究,故出台指南多局限于体外、体内实验方法。由于这类指南大都基于理论而非证据或数据,因此预测的 DDI 与体内药动学之间往往存在不完全的相关性。而新药上市后随着药品前沿信息的发布及临床适应证的扩展,上市许可持有人在药品研发的整个生命周期内根据需要开展和报告 DDI 研究,故临床相关 DDI 指南多在新药上市后,由医院、药企或协会开展循证医学研究后撰写。

3.3 DDI 指南在药品研发与临床管理中的应用

3.3.1 药品研发 DDI 研究是药品研发中必不可少的考察要素,在药物申请上市许可时就被研究。本研究对比各药品监管机构出台的 DDI 指南发现,该类指南主要为 DDI 体外研究和临床研究提供一般研究方法、常见评价指标和研究结果解读的通用指导,为新药开发提供科学指导。相较于欧洲、日本、中国,美国发布的 DDI 指南更加系统、全面、深入,分别出台体外研究和体内研究相关指南,其余国家大多合并阐述。

(1) 体外研究:美国、欧洲、日本、中国均出

台 DDI 体外研究指南,体外研究目的包括证实消除的主要途径、评估相关代谢酶和转运体对药物处置过程中的贡献和 DDI 机制,具体可分为代谢酶介导的 DDI 研究、转运体介导的 DDI 研究、代谢产物的 DDI 研究,其结果将提示 DDI 体内研究(临床研究)的性质和范围。

代谢酶介导的 DDI 研究:DDI 最常见机制是影响细胞色素 P450 (CYP450) 酶系统,CYP450 酶是参与药物代谢的主要酶,药物抑制或诱导 CYP450 酶均可导致 DDI。FDA、EMA、PMDA、NMPA 均建议研究人员评估代谢酶与研究药物是否存在潜在 DDI:即研究药物是否是代谢酶的底物、抑制剂、诱导剂。

转运体介导的 DDI 研究:药物转运体是药物的药动学、安全性和有效性的重要决定因素。研究药物作为转运体的底物、抑制剂或诱导剂,是毒性增加或疗效改变的重要原因,可为后续临床试验提供参考。每个转运体体外评估的时机可能因在研药物的适应证/目标人群而异(如若目标人群可能使用他汀类药物,则应在开始对患者进行的临床研究前评估在研药物与 OATP1B1/1B3 是否存在潜在的相互作用)^[12]。FDA、PMDA、NMPA 出台指南均给出 9 种转运体列表:P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K。EMA 除了上述 9 个转运体外,还要求申办方包括对胆汁排泄相关转运体 BSEP(最好考虑)的评价研究,以及对肝脏摄入性转运体 OCT1(值得考虑)的评价研究,特别是针对胆汁排泄或有显著肝脏积蓄、肝代谢、肝毒性的药物,需要考虑对这些转运体的评价。

代谢产物的 DDI 研究:可采用风险评估法,综合安全窗、可能合用的药物及适应证等因素,评价代谢产物可能产生的 DDI 对药物安全性和疗效的影响。FDA、EMA、PMDA、NMPA 均提出体内暴露量高或药理活性显著的代谢产物可能需要评估其发生代谢酶或转运体介导的 DDI 的风险,但各指南在评估方案上有所差异。2020 年 FDA 指南中增加了 1 项新声明^[6],即如果基本模型表明代谢产物可能在体内具有 DDI 风险,则应将代谢产物的信息纳入用于评估 DDI 风险的静态或动态模型中。2021 年 NMPA 出台的《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》^[12]中同样明确,如果基础模型提示代谢产物可能参与体内 DDI,且采用静态或动态机制模型

(如 PBPK)对在研药物的 DDI 进行评估,则这些模型也应包括代谢产物。但 EMA 及 PMDA 指南中并未提到相关内容,考虑其原因可能为代谢产物与在研药物的性质很难区分,既往也少有项目开展此类研究;另一方面,对于某些活性或下游代谢产物,常规分析方法可能检测不到,具有一定难度。

(2)临床研究:临床研究的目的是为了确认人体中发生 DDI 的可能性及其程度,作为新药申请人对研究药物的利益-风险评估的一部分,并对具有临床意义的 DDI 制定管理策略。临床研究根据临床研究设计,分为前瞻性和回顾性 DDI 临床试验。依据研究方法可分为基于指针药物的 DDI 研究、基于临床常见合并用药品种的 DDI 研究和 DDI 临床试验模拟研究。

DDI 指南为临床研究提供技术指导,包括研究人群选择及样本量确定、平行或交叉试验设计、给药方案(剂量、频次、给药途径、给药时机)、样本与数据的收集、药效动力学终点等。体内试验(临床研究)为临床 DDI 管理策略提供参考^[1]:例如指针药物 DDI 研究可指导临床合并用药时的剂量方案调整,临床合并用药的 DDI 研究将会支持后期临床试验中合并用药的给药方案设计和临床治疗实践中合并用药给药方案的制定。

综上,在新药研发过程中需要对 DDI 进行识别和评估,体外研究和体内研究共同组成 DDI 研究,两者是综合评价且逐步递进的过程,整体研究应兼具计划性和系统性,因此制定专业的 DDI 研究技术指导指南十分重要。

3.3.2 临床管理与上市后再评价 DDI 在临床用药中十分常见,临床相关 DDI 指南可以帮助临床医师了解目标药品联用的 DDI 机制和潜在后果,权衡药物的风险与获益,以提高临床联合用药疗效、减少风险,并提供临床管理建议。

本研究通过对比各临床相关 DDI 指南发现,该类指南更侧重介绍临床常见的 DDI、合并疾病、合并药物、临床管理建议及药物不良反应处理,药物范围包含他汀类药物、抗肿瘤药物、抗逆转录病毒药物、避孕药、抗真菌类药物、奈玛特韦/利托那韦组合等,为广大临床医生决策提供参考意见。与国内相比,国外临床相关 DDI 指南在结构上更加清晰条理,内容更加科学丰富,与临床联系更加密切,涵盖 DDI 机制、分类、影响、作用分级、管理建议、证据等级等内容。但本研究发现仅 1 部指南提及证

据等级^[24],不同指南的作用分级标准也具有差异。2016 AHA 科学声明^[20]中作用分级的标准为基于药时曲线下面积(AUC)的 DDI 程度增加:1.25<轻微<2,2≤中度≤4.9,重度≥5;《奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药理学建议》^[28]中提到 NIH 指南、Waterloo 指南、Liverpool 数据库对 DDI 分级标准各不相同,该指南参考以上 3 个指南的分级,将奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物 DDI 分为 5 级。因此未来应注重指南中作用分级及证据等级的统一化、标准化,以确保指南信息的权威性和实用性。

此外,新药上市后因 DDI 出现严重药物不良反应而撤回的事件时有发生,所以应重视药品全生命周期的 DDI 的关注,目前少有指南涉及上市后新药的 DDI 监测规范与流程,建议出台相关 DDI 指南以建立健全上市后 DDI 安全性监管体系,定期对药品获益-风险特征有影响的相关新安全性信息进行汇总和分析,及时跟踪分析可疑药品不良反应事件,识别风险,为监管机构采取针对性的风险控制措施提供依据。

4 结语

DDI 贯穿药品非临床研究、临床研究及上市后评价等整个生命周期,DDI 指南可为药品研发和临床合理用药管理提供实质技术指导与核心信息,目前各国都有对 DDI 研究和监管发布相关技术指南,但尚无国际上公认的指南。未来药物研发阶段需按照指南严格进行 DDI 体内、体外评估;在临床应用阶段,指南可帮助临床医师了解药物联用的 DDI 机制、潜在后果及管理建议,以提高联合用药疗效、减少风险;对于上市后再评价,各国应出台相应 DDI 指南规范上市后新药的 DDI 监测流程,以建立健全 DDI 安全性监管体系,加强对药品全生命周期 DDI 研究,提高药品监管机构的参与和指导,制定和完善 DDI 相关指南;提升公众对 DDI 的认知,重视医务人员的培训和宣传,关注老年患者等高风险人群用药及中西药相互作用,共同推进我国 DDI 研究的发展,为保障患者用药安全和提高医疗卫生水平做出贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙搏,付淑军,陈桂良,等. 药物相互作用研究在新药研发和审评决策中的应用 [J]. 中国临床药理学与治疗学

- 疗学, 2021, 26(10): 1095-1102.
- Sun B, Fu S J, Chen G L, et al. Application of drug interaction research in new drug development and review decision making [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26(10): 1095-1102.
- [2] Huang S M, Strong J M, Zhang L, et al. New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process [J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(6): 662-670.
- [3] Prueksaritanont T, Chu X, Gibson C, et al. Drug-drug interaction studies: Regulatory guidance and an industry perspective [J]. AAPS J, 2013, 15(3): 629-645.
- [4] Sudsakorn S, Bahadduri P, Fretland J, et al. 2020 FDA drug-drug interaction guidance: A comparison analysis and action plan by pharmaceutical industrial scientists [J]. Current Drug Metabol, 2020, 21(6): 403-426.
- [5] FDA. *In Vitro* Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-01) [2023-04-05]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions>.
- [6] FDA. Clinical Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-01) [2023-04-05]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions>.
- [7] Committee for human medicinal products (CHMP) of the European Medicines agency (EMA). Guideline on the Investigation of Drug Interactions. [EB/OL]. (2012-06-21) [2023-04-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf.
- [8] Ishiguro A, Sato R, Nagai N. Development of a new Japanese guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information [J]. Drug Metabol Pharmacok, 2020, 35(1): 12-17.
- [9] PMDA. Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information [EB/OL]. (2019-02-08) [2023-04-05]. <http://www.pmda.go.jp/files/000228122.pdf>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物相互作用研究指导原则 [EB/OL]. (2012-05-15) [2023-04-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdC ODE=fce50a6645e5d87c6aaa467c6c83594f>.
- Center For Drug Evaluation, NMPA. Guidelines for drug interaction research [EB/OL]. (2012-05-15) [2023-04-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdC ODE=fce50a6645e5d87c6aaa467c6c83594f>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物相互作用研究技术指导原则（征求意见稿） [EB/OL]. (2020-09-11)[2023-04-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5a15b727e605482c1cf594c689bb994b>.
- Center For Drug Evaluation, NMPA. Technical Guidelines for Drug Interaction Research (Draft) [EB/OL]. (2020-09-11) [2023-04-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5a15b727e605482c1cf594c689bb994b>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物相互作用研究技术指导原则（试行） [EB/OL]. (2021-01-25) [2023-04-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5a15b727e605482c1cf594c689bb994b>.
- Center For Drug Evaluation, NMPA. Technical Guidelines for Drug Interaction Research (Trial) [EB/OL]. (2021-01-25) [2023-04-05]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/97372c503b10b905f36c256bcb471edb>.
- [13] Bjornsson T D, Callaghan J T, Einolf H J, et al. The conduct of *in vitro* and *in vivo* drug-drug interaction studies: a PhRMA perspective [J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(5): 443-469.
- [14] Chu V, Einolf H J, Evers R, 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 [J]. Drug Metabol Disp, 2009, 37(7): 1339-1354.
- [15] Evers R, Dallas S, Dickmann L J, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: A white paper [J]. Drug Metabol Disp, 2013, 41(9): 1598-1609.
- [16] Fahmi O A, Shebley M, Palamanda J, et al. Evaluation of CYP2B6 induction and prediction of clinical drug-drug interactions: Considerations from the IQ consortium induction working group—an industry perspective [J]. Drug Metabol Disp, 2016, 44(10): 1720-1730.
- [17] Hariparsad N, Ramsden D, Palamanda J, et al. Considerations from the IQ induction working group in response to drug-drug interaction guidance from regulatory agencies: focus on downregulation, CYP2C induction, and CYP2B6 positive control [J]. Drug Metabol Disp, 2017, 45(10): 1049-1059.
- [18] Kenny J R, Ramsden D, Buckley D B, et al. Considerations from the innovation and quality induction working group in response to drug-drug interaction guidances from

- regulatory agencies: focus on CYP3A4 mRNA *in vitro* response thresholds, variability, and clinical relevance [J]. *Drug Metabol Disp*, 2018, 46(9): 1285-1303.
- [19] Säll C, Argikar U, Fonseca K, et al. Industry perspective on therapeutic peptide drug-drug interaction assessments during drug development: A European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations White Paper [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 113(6): 1199-1216.
- [20] Wiggins B S, Saseen J J, Page R L, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 134(21): e468-e495.
- [21] NYSDOH AI. ART Drug-Drug Interactions [EB/OL]. (2021-07) [2023-07-01]. https://www.medscl.cn/guideline/show_article.do?id=8fdd61c002668102.
- [22] Beavers C J, Rodgers J E, Bagnola A J, et al. Cardio-oncology drug interactions: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2022, 145(15): e811-e838.
- [23] Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception [EB/OL]. (2017-11) [2023-07-01]. <https://guide.medlive.cn/guideline/14725>.
- [24] van Leeuwen R W F, le Comte M, Reyners A K L, et al. Evidence-and consensus-based guidelines for drug-drug interactions with anticancer drugs; A practical and universal tool for management [J]. *Sem Oncol*, 2022, 49(2): 119-129.
- [25] Lemaitre F, Grégoire M, Monchaud C, et al. Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT) [J]. *Therapies*, 2022, 77(5): 509-521.
- [26] Stemler J, de Jonge N, Skoetz N, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: A systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association [J]. *The Lancet Haematol*, 2022, 9(5): e361-e373.
- [27] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(9): 1855-1861.
- Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control, Chinese Society of Hepatology Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases Chinese Medical Association. Consensus on management of drug-drug interaction with direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(9): 1855-1861.
- [28] 方振威. 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(1): 1-9.
- Fang Z W. Practical pharmacological advice on the drug-drug interactions of nirmatrelvir/ritonavir tablets with cardiovascular drugs [J]. *Clin Med J*, 2023, 21(1): 1-9.

[责任编辑 刘东博]