

1

2

3

4

口服药物胃 pH 依赖性药物相互作用

5

评价技术指导原则

6

(征求意见稿)

7

8

9

10

11

12

2024 年 10 月

13

目 录

14		
15	一、概述.....	1
16	二、研究时机和一般原则.....	2
17	三、基于药物理化性质和制剂特征的评估.....	3
18	(一) 弱碱性药物常释制剂.....	3
19	(二) 弱酸性药物常释制剂.....	4
20	(三) 调释制剂.....	5
21	四、临床研究设计和实施.....	5
22	(一) 研究人群.....	5
23	(二) 研究设计.....	5
24	(三) 抑制胃酸药物的选择.....	6
25	(四) 给药剂量.....	7
26	(五) 制剂处方.....	7
27	(六) 研究药物的给药频次.....	7
28	(七) 进食条件.....	8
29	(八) 样本采集与数据收集.....	8
30	五、临床研究结果的使用.....	8
31	六、建模与模拟方法.....	10
32	(一) 群体药代动力学方法.....	10
33	(二) 生理药代动力学方法.....	11
34	七、说明书撰写建议.....	11
35	八、其他考虑.....	11
36	参考文献.....	11
37	附录.....	13
38		

口服药物胃 pH 依赖性药物相互作用评价

技术指导原则

一、概述

抑制胃酸药物 (acid-reducing agents, ARA), 如抗酸剂、组胺 H₂ 受体阻断剂 (H₂ 阻断剂) 和质子泵抑制剂 (PPI, 包括钾离子竞争性酸阻断剂) 等, 通过中和胃酸或减少胃酸分泌发挥作用, 临床上常用于治疗急、慢性消化系统酸相关性疾病。

ARA 引起的胃 pH 值升高可能会影响某些口服药物的溶解度和溶出特征, 从而改变这些药物的生物利用度, 进而影响其有效性和安全性 (例如降低弱碱性药物的疗效或增加弱酸性药物的不良反应)。ARA 临床应用广泛, 并且还可通过非处方药途径获得。因此, 临床应用中可能存在口服药物与 ARA 发生临床显著的 pH 依赖性药物相互作用 (DDI) 的风险。

本指导原则旨在为评价口服药物与 ARA 合用的 pH 依赖性 DDI 提出建议。本指导原则未涵盖某些 ARA 的其他 DDI 机制, 例如由于形成螯合物 (如氢氧化铝或氢氧化镁、碳酸钙) 而导致弱酸性药物吸收减少, 以及由于尿液碱化 (如碳酸氢钠) 而导致某些药物肾脏消除减少。必要时, 也建议

60 在药物研发过程中评估上述 DDI 的风险。DDI 研究的一般要
61 求, 建议参照《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》等。

62 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识。随
63 着科学研究的进展, 本指导原则中的相关内容将不断完善与
64 更新。应用本指导原则时, 请同时参考药物临床试验质量管
65 理规范(GCP)、国际人用药品注册技术协调会(ICH)和其
66 他国内外已发布的相关指导原则。

67 二、研究时机和一般原则

68 尽早评价口服药物与 ARA 合用的 pH 依赖性 DDI, 将有
69 助于更好地指导后续临床研究设计(如与 ARA 合用时的剂
70 量选择等), 尤其是对于有较多患者可能服用 ARA 的适应症。

71 通常建议在口服药物研发早期根据其物理化性质和
72 制剂特征等数据, 评估研究药物与 ARA 发生 pH 依赖性 DDI
73 的可能性(见第三章)。若物理化性质和制剂特征提示研究
74 药物具有发生 pH 依赖性 DDI 的可能性, 则建议开展临床研
75 究以表征 ARA 对研究药物药代动力学的影响(见第四章和
76 第五章), 或者基于体外、建模和模拟或临床信息等充分评价
77 pH 依赖性 DDI(见第六章)。最终在说明书中描述相关研究
78 结果, 以及防止 DDI 产生不良结局的措施(即 DDI 防控措
79 施)(见第七章)。

80 三、基于药物理化性质和制剂特征的评估

81 (一) 弱碱性药物常释制剂

82 大多数具有 pH 依赖性 DDI 的药物为弱碱性药物，且固
83 有溶解度低于溶解临床剂量所需的溶解度（即最高治疗剂量
84 除以 250mL）。此类药物与 ARA 发生相互作用的可能性可以
85 首先基于药物活性成份的物理化学性质和药物制剂的溶出
86 曲线，采用逐步递进方式进行评估：

87 (1) 药物活性成份的溶解度在相关生理 pH 范围（pH
88 1.0~6.8）内是否呈现 pH 依赖性；

89 (2) 药物活性成份的溶解度在 pH 6.0~6.8 范围内是否
90 小于溶解临床剂量所需的溶解度；

91 (3) 如适用，药物制剂的溶出曲线在不同介质条件下相
92 似因子 f_2 是否小于 50（例如，对于评估空腹条件，可以在
93 500mL 水性介质中，以 50rpm，比较 pH 1.2 与 pH 6.8 条件下
94 的相似性）；

95 若（1）~（3）中任何一项为否，则与 ARA 发生临床相
96 关 pH 依赖性 DDI 的风险较小；若（1）~（3）三项均为是，
97 则与 ARA 发生 pH 依赖性 DDI 的可能性较大，建议开展 DDI
98 临床研究，进一步明确 DDI 程度。评估流程示例见附录一。

99 采用上述评估方法时，还建议关注以下内容：

100 **溶解度**：建议表征药物活性成份在生理相关 pH 范围（如
101 1.0 至 6.8）的平衡溶解度。建议合理选择测量溶解度的 pH

102 值，以充分表征 pH-溶解度曲线，例如采用均匀间隔（大约
103 一个 pH 单位）的方式。由于研究药物可能会改变用于测量
104 溶解度介质的 pH 值，导致偏离初始值，因此建议在加入药
105 物活性成份后和实验结束时测量并报告介质的 pH 值，以保
106 证在指定 pH 值下测定溶解度。建议采用拟上市的最高治疗
107 剂量计算溶解临床剂量所需的溶解度。

108 **溶出度试验中使用的处方和剂量：** 药物研发早期会获得
109 初始处方的溶出数据，以尽早评估研究药物发生 pH 依赖性
110 DDI 的可能性。除此之外，建议获得拟上市处方在最高治疗
111 剂量下的溶出数据，以评估拟上市处方和剂量下发生 pH 依
112 赖性 DDI 的可能性。

113 **仅在进食状态下服用的药物：** 食物摄入时胃 pH 值升高。
114 因此，对于拟在进食状态下服用的药物，建议通过比较进食
115 状态 pH 条件与 pH 6.0~6.8 条件下的溶解度和溶出曲线来评
116 估胃 pH 变化的影响。例如，pH 4~5 大约对应摄入高脂高热
117 量餐食后的 pH 条件，pH 2~3 大约对应摄入清淡餐食后的 pH
118 条件。但是，除了升高 pH 外，食物摄入还刺激胆汁酸分泌，
119 从而可能增加药物在胃肠道中的溶解度，因此仅基于体外
120 pH-溶解度曲线和溶出曲线评估 pH 依赖性 DDI 风险可能存
121 在不确定性。

122 （二）弱酸性药物常释制剂

123 与弱碱性药物相比，目前评估 pH 依赖性 DDI 对弱酸性

124 药物影响的经验较少。弱酸性药物在 pH 1~2 时溶解度低，在
125 pH 升高时溶解度增加，与 PPI 或组胺 H₂ 受体阻断剂合用可
126 能提高弱酸性药物的吸收速度或吸收程度（C_{max} 或 AUC）。
127 但是，基于目前已获批弱酸性药物的数据，弱酸性药物发生
128 pH 依赖性 DDI 的程度通常较小。是否开展 DDI 临床研究取
129 决于弱酸性药物的安全性特征或剂量/暴露量-安全性关系。

130 （三）调释制剂

131 具有 pH 敏感释放机制的缓释或迟释制剂可能与 ARA 发
132 生 pH 依赖性 DDI。此类制剂的体内释放机制较为复杂，对于
133 此类制剂与 ARA 的 DDI 评估，建议结合制剂特点综合考量。

134 四、临床研究设计和实施

135 （一）研究人群

136 通常可以在健康受试者中进行独立的 DDI 研究以表征
137 研究药物与 ARA 发生相互作用的可能性。出于安全性考虑，
138 某些不宜在健康受试者中开展研究的药物（如细胞毒性药
139 物），建议在研究药物拟适用的患者中开展。建议纳入足够数
140 量的受试者以可靠评估相互作用的程度和变异。

141 （二）研究设计

142 建议采用交叉设计（固定序列或随机交叉设计）以减少
143 个体间变异。对于消除半衰期较长的药物，也可采用平行组
144 设计。

145 (三) 抑制胃酸药物的选择

146 建议根据 DDI 研究目的（如表征最大相互作用，或者确
147 定错时给药等适当的 DDI 防控措施）选择 ARA 和相应给药
148 方案。与抗酸剂和 H₂ 阻断剂相比，PPI 对胃 pH 的作用较为
149 持久。因此推荐采用 PPI 开展研究或者至少在研究中包括 PPI。
150 其他类别 ARA 可以根据需要进行评估。具体考虑如下：

151 **PPI:** 在研究药物给药前，需要预先给予 PPI 数天（如 4
152 至 7 天）以达到 PPI 的药效学稳态。PPI 对胃 pH 值作用持
153 久，因此研究药物与 PPI 错时用药预期不会降低 DDI 风险。
154 PPI 对胃 pH 的作用（如 24 小时平均 pH 值、24 小时内 pH
155 值≥4 的时间百分比）取决于具体 PPI 及其剂量和给药频次。
156 建议优先选择预期对 pH 升高产生最大作用的 PPI 及其剂量
157 和给药频次。

158 **H₂ 阻断剂:** 通常在研究药物之前（如 2 小时）单次或多
159 次给予 H₂ 阻断剂可以使 pH 值升高作用最大化。与 PPI 相
160 比，H₂ 阻断剂产生 pH 升高作用的持续时间较短，因此采用
161 与 H₂ 阻断剂错时用药的方式，可能降低或避免 pH 依赖性
162 DDI 的风险。例如，在 H₂ 阻断剂给药前 2 小时和给药后 10
163 至 12 小时使用研究药物可能降低风险。错时用药策略建议
164 通过临床研究确证。

165 **抗酸剂:** 抗酸剂通过直接中和胃酸发挥作用，因此可以
166 与研究药物同时单次给予抗酸剂。

167 其他考虑：为 DDI 研究选择 ARA 时，建议关注是否存在
168 在改变胃 pH 值以外的其他相互作用机制。例如奥美拉唑是
169 一种已知的 CYP2C19 抑制剂，西咪替丁抑制多种 CYP 酶和
170 转运体（如 CYP2D6、CYP3A4、MATE1 和 MATE2/K）。建
171 议优先选择不具有其他相互作用机制的 ARA。此外，若预期
172 研究药物会影响 ARA 的药代动力学特征，则不建议在 DDI
173 研究中使用该 ARA。

174 （四）给药剂量

175 对于 ARA，建议选择临床实践中常用的最高剂量开展
176 DDI 研究，以表征最大相互作用。对于研究药物，建议采用
177 拟定的最大推荐治疗剂量开展 DDI 研究，因为该剂量更容易
178 受到 pH 依赖性 DDI 的影响。若采用其他剂量或给药方案，
179 建议充分论证合理性。

180 （五）制剂处方

181 pH 依赖性 DDI 可能与制剂处方相关，因此建议采用研
182 究药物拟上市处方开展独立研究。在药物研发早期可能尚无
183 法确定拟上市处方。若采用早期处方开展研究，建议提供 pH
184 依赖性 DDI 可以外推至拟上市处方的充分证据。

185 （六）研究药物的给药频次

186 通常研究药物采用单次给药方式。若多次给药后药物吸
187 收发生改变，或者必须采用患者开展研究且单次给药对需要
188 持续治疗的患者没有获益，则建议考虑采用多次给药方式。

189 (七) 进食条件

190 若研究药物拟在空腹状态下服用，则建议在空腹条件下
191 开展研究。若研究药物拟定服药方式不受食物限制，则建议
192 在空腹条件下开展研究，因为空腹条件更有可能反映最大相
193 互作用。若研究药物拟与食物同服，则建议在与后续临床试
194 验一致的进食条件下开展研究。相对于其他类型餐食，药物
195 与高脂餐同服可能会低估与 ARA 发生的 pH 依赖性 DDI，因
196 为高脂餐会产生更高的胃 pH 值，并刺激更多的胆汁酸分泌
197 促进药物溶解。

198 (八) 样本采集与数据收集

199 建议药代动力学采样时间点足以充分表征研究药物单
200 独给药和与 ARA 合用时的 AUC_{0-inf} (或多次给药研究的稳态
201 AUC_{0-tau})、 C_{max} 、 T_{max} 。若具有临床相关性，还建议表征 C_{min}
202 或部分 AUC。若代谢产物影响研究药物的有效性或安全性，
203 还建议检测活性代谢产物的浓度。

204 五、临床研究结果的使用

205 一般而言，独立 DDI 研究观察到的研究药物与一种 ARA
206 的 DDI 可以外推至同一类别的其他 ARA (例如，在产生相
207 似胃 pH 升高作用的相应剂量下，从一种 PPI 外推至其他 PPI)。

208 若用以开展独立 DDI 研究的 ARA 除改变胃 pH 值之外
209 还具有多种相互作用机制，则将该 ARA 的结果外推至其他
210 ARA 时可能会导致偏差。

211 可通过如下方式，外推独立 DDI 研究结果以支持说明书
212 撰写：

213 （1）一般而言，PPI 对胃 pH 的作用较为持久，PPI 基
214 本反映了 pH 依赖性 DDI 的最大相互作用。因此，若使用 PPI
215 开展的独立研究显示研究药物的暴露量未发生具有临床意
216 义的改变，则表明研究药物不存在 pH 依赖性 DDI。建议基
217 于研究药物有效性或安全性方面的暴露-效应关系等确定药
218 代动力学结果是否具有临床意义。DDI 研究结果解读的一般
219 要求，建议参照《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》
220 等。

221 （2）若研究药物与 PPI 的 DDI 研究证明研究药物的暴
222 露量发生具有临床意义的改变，则建议从以下方面考虑 DDI
223 防控措施以及使用研究药物开展额外研究以优化 DDI 防控
224 措施：

225 **PPI:** 避免与 PPI 合用。或者可以考虑开展额外研究评估
226 较低剂量 PPI 的影响。

227 **H₂ 阻断剂:** 避免与 H₂ 阻断剂合用。或者可以开展额外
228 研究评估一种或多种错时给药方案，以确定临床可行的减轻
229 pH 依赖性 DDI 风险的给药方案。

230 **抗酸剂:** 抗酸剂的作用时间较短，因此可以与抗酸剂错
231 时用药（例如在使用抗酸剂 2 小时前或 2 小时后用药）。若
232 有必要，可以开展研究评估研究药物与抗酸剂更短间隔的错

233 时用药。

234 外推示例见附录二。

235 六、建模与模拟方法

236 (一) 群体药代动力学方法

237 可以在临床试验中使用群体药代动力学方法对研究药
238 物与 ARA 发生的 DDI 进行评估。群体药代动力学研究的一
239 般要求，建议参照《群体药代动力学研究技术指导原则》等。

240 除此之外，还建议关注以下内容：

241 **给药信息记录：**pH 依赖性 DDI 受研究药物与 ARA（如
242 H₂ 阻断剂或抗酸剂）给药间隔时间的影响，也受 ARA 剂量
243 和食物摄入的影响。因此，建议制订前瞻性研究方案以确保
244 准确获取相关信息，例如研究药物和 ARA 的给药剂量、给
245 药时间和给药持续时间，以及食物摄入量和组成（如空腹、
246 高脂、正常或清淡餐食）。

247 **样本采集：**pH 依赖性 DDI 预计会影响药物吸收。因此，
248 建议在研究药物的吸收相充分采集血样，以更好地表征潜在
249 的 DDI。

250 **数据分析：**PPI、H₂ 阻断剂和抗酸剂等不同 ARA 的胃 pH
251 值升高作用持续时间不同，因此建议按类别分别评估 ARA
252 （例如将 PPI、H₂ 阻断剂和抗酸剂作为三个独立协变量）。如
253 果可行，比较试验期间一直服用 ARA 与偶尔服用 ARA 患者
254 的全身暴露量也可提供更多有用信息。

255 (二) 生理药代动力学方法

256 对于弱碱性药物常释制剂，在基于药物理化性质和溶出
257 特征的评估基础上，PBPK 模拟可以进一步评估 pH 依赖性
258 DDI 的可能性。PBPK 方法也有助于为临床研究设计提供支
259 持性信息。生物相关介质的溶出数据有助于评估研究药物在
260 胃肠道的吸收特征，提高 PBPK 方法的预测力。若采用 PBPK
261 方法，建议有足够数据充分评价所建模型的可靠性和稳健性，
262 具体可参考国内外相关指导原则。

263 七、说明书撰写建议

264 说明书应当总结安全有效用药所需的关键 DDI 信息，具
265 体参照《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》
266 和《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》等。若有必要
267 并且有足够信息支持，建议在说明书中适当描述 pH 依赖性
268 DDI 的防控措施。

269 八、其他考虑

270 若 pH 依赖性 DDI 的评估策略和评估方法存在特殊情况，
271 或者采用本指导原则以外其他评估策略和评估方法时，可事
272 先与监管机构沟通。

273 参考文献

- 274 1. 国家药品监督管理局. 药物相互作用研究技术指导
275 原则（试行）. 2021 年 1 月.
- 276 2. 国家药品监督管理局. 创新药临床药理学研究技术

277 指导原则.2021 年 12 月.

278 3. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指
279 导原则.2020 年 12 月.

280 4. 国家药品监督管理局. 化学药品及生物制品说明书
281 通用格式和撰写指南.2022 年 5 月.

282 5. Internationalcouncil For Harmonisationof Technical
283 Requirements For Pharmaceuticals For Human Use. M9:
284 Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers.
285 2019.11.

286 6. U.S. Food and Drug Administration. Evaluation of
287 Gastric pH-Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing
288 Agents:Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications.
289 2023.5.

290 7. U.S. Food and Drug Administration. Physiologically
291 Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content
292 Guidance for Industry. 2018.8.

293 8. European Medicines Agency. Guideline on the
294 investigation of drug interactions. 2012.7.

295

296

297

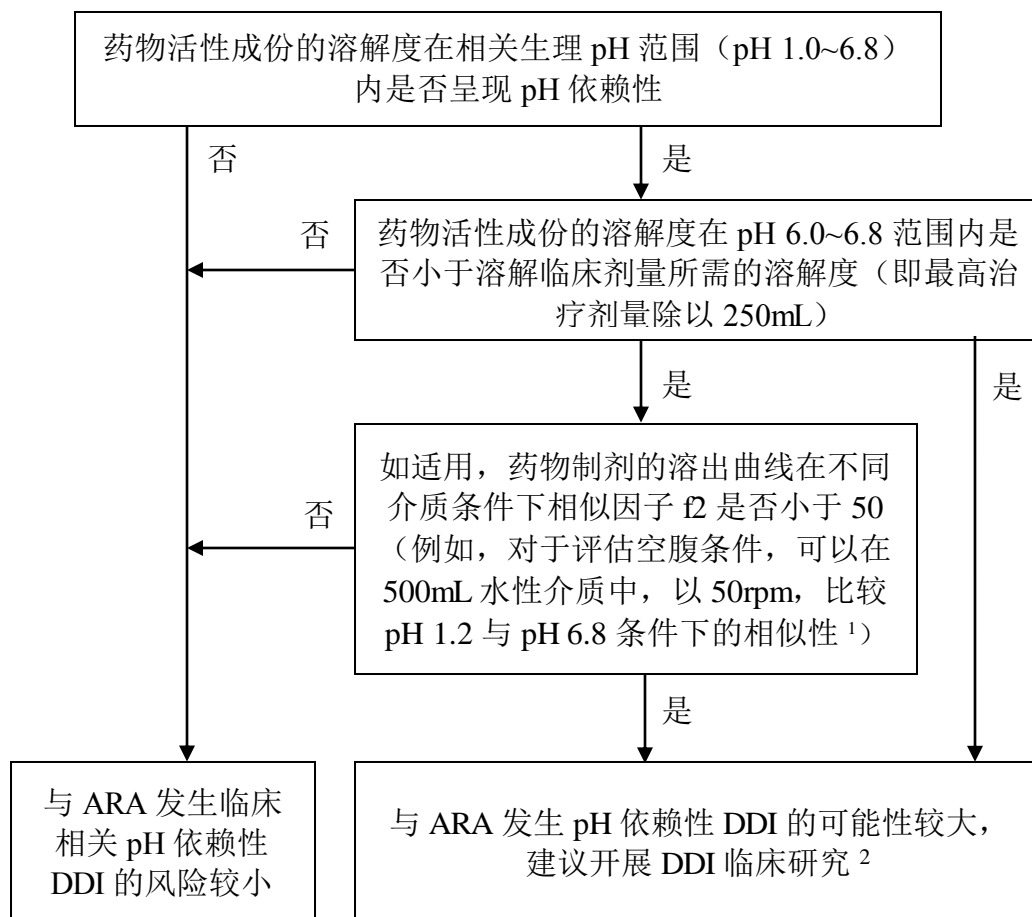
附录

298

(一) 弱碱性常释制剂与 ARA 合用的临床 DDI 风险评

299

估流程示例



300

301

rpm – 每分钟转数

302

f_2 – 相似因子

303

¹ 适当情况下, 经充分论证, 可以基于药物活性成份和制剂特点, 选择其他溶出参数 (例如装置、转速等) 和生物相关介质。

305

² 可以考虑其他方法 (例如群体药代动力学或生理药动学模型)。

306

(二) 弱碱性常释制剂 DDI 临床研究结果外推示例

