

M12 问答文件

1. 前言

1.1 问题

关于通常推荐在开始 III 期临床试验之前应获得物质平衡研究结果的表述 (xx -xx 行), 请就为 DDI 评估开展物质平衡研究的时间提供更具体的建议。

1.1 回答

物质平衡研究用于确定在研药物的主要清除途径。本指导原则提出了基于物质平衡研究和体外试验获得的在研药物药代动力学特征来进一步评价 DDI 的策略。可以在获得物质平衡研究结果前, 根据体外试验的结果进行临床 DDI 研究。本指导原则并不限制为 DDI 评价开展物质平衡研究的时间, 如正文所述, 应该根据在研药物的特点保证相应的灵活性。

2. 体外评价

2.1 问题

推荐使用多个供体的混合微粒体和肝细胞进行体外代谢评价 (底物和抑制评价)。在什么情况下, 可以接受单个供体的数据?

2.1 回答

通常推荐使用多个供体的混合微粒体和肝细胞进行体外代谢评价 (底物和抑制评价), 以能更好地代表整个人群的代谢酶表达。单个供体多批次的微粒体和肝细胞可用于机制

研究(例如评价多态性对体外代谢的影响)。单批次肝细胞或微粒体的代谢酶活性必须用探针底物进行全面的表征。

2.2 问题

体外诱导试验结果表明在研药物的诱导倍数小于两倍,能否排除体内诱导的可能性?

2.2 回答

如果与在研药物在临界浓度或更高浓度下孵育,代谢酶 mRNA 不增加或增加小于 2 倍,而阳性对照的诱导反应大于等于 6 倍,则该体外诱导试验结果考虑为阴性。

然而有些药物代谢酶(如 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 (有时还包括 CYP2B6))诱导性较差,阳性对照的 mRNA 增加常常低于 6 倍。在这种情况下,在研药物使 CYP 酶 mRNA 增加小于阴性对照的 2 倍,但高于阳性对照的 20%,并具有浓度依赖关系,其诱导可能性不能被排除。

例 1 诱导不能被排除: 在研药物剂量依赖性地增加 mRNA, 但最大诱导倍数为 1.8 倍, 而阳性对照的 mRNA 增加为 3 倍, 即在研药物的诱导能力为阳性对照的 40%。 $(40\% = (在研药物使 mRNA 增加的倍数 1.8 - 1) / (阳性对照使 mRNA 增加的倍数 3 - 1) * 100\%)$ 。即使在研药物的诱导倍数小于 2 倍, 但大于阳性对照的 20%; 因此, 建议进一步的评价研究。

例 2 诱导可能性不大: 在研药物剂量依赖性地增加

mRNA 的表达，但最大诱导倍数为 1.8 倍，而阳性对照的 mRNA 增加为 5.1 倍，即在研药物的诱导能力为阳性对照的 19.5% ($19.5\% = (在研药物使 mRNA 增加的倍数 1.8 - 1) / (阳性对照使 mRNA 增加的倍数 5.1 - 1) * 100\%$)。在这种情况下，由于在研药物的诱导倍数小于 2 倍，且小于阳性对照的 20%，因此其体内诱导的可能性不大，不需要进一步的评价研究。

2.3. 问题

为什么原形药物和代谢产物之间极性的比不是代谢产物作为 DDI 促变药的选择标准？

2.3. 回答

代谢产物的极性通常大于原形药物。但是，最近的一篇文献报道提示一些代谢产物和原形药物的极性与抑制能力之间没有明确的相关关系 (Steinbronn 等, 2021 CPT, 110:452-463)。因此，极性不列为评估代谢产物作为 DDI 促变药的一项选择标准。

2.4. 问题

表 1 中未列出的转运体抑制剂的临界值是多少？

2.4. 回答

表 1 中列出的转运体，已经基于体外-体内外推法 (IVIVE) 分析提出了 DDI 的评价界值，然而还没有建立其它转运体 (如 OCT1, MRP2) 的 IVIVE 的评界值。转运体所在的器官

和细胞定位是理解转运体表达部位抑制剂浓度相关性的重要因素。因此，考虑到转运体在器官和细胞定位的相似性，可以从表 1 中列出的转运体的临界值推导出表 1 中未列出的转运体的临界值。

3 临床评价

3.1. 问题

进行在研药物对类固醇避孕药的 DDI 评价时的特别考虑是什么？

3.1 回答

ICH M12 阐述的科学原则基本适用于在研药物对类固醇避孕药的 DDI 评价研究。但是，如果在研药物将用于具有生育能力的妇女，有致畸风险的在研药物与类固醇避孕药的 DDI 风险需要考虑。更多信息可参考相应的指导原则或联系相关的药监部门。

4 DDI 临床研究的报告和解读

4.1 问题

如何确定 DDI 研究的受试者例数？

4.1 回答

如本指导原则所述，DDI 研究的受试者例数应足够对 DDI 风险的程度和人群变异度提供可靠的评估。在确定样本量时，需要考虑的因素包括预期的人群变异性、预期的 DDI 强度，以及临床研究数据的用途（如，用于排除 DDI 风险，用于定

量 DDI，用于支持剂量调整)。一般而言，临床 DDI 研究纳入大约 12-20 例受试者，但当人群变异性比较大或者有特定的研究目的时，样本量需要增加。

附录

7.1 代谢产物的 DDI 的体外评价研究

7.1 问题

鼓励申办方在体外诱导试验时肝细胞孵育的最后一天检测培养液中原形药物的浓度的目的是什么？

7.1 回答

当在研药物在培养液中的实际浓度低于配置浓度时，其诱导的风险可能被低估。需要讨论浓度降低的潜在原因。

对于被显著代谢或转运的在研药物，由于药物会被肝细胞摄取和/或代谢，可以预期其在培养液中浓度降低。在这种情况下，也可以预期在研药物浓度是随着时间推移而降低的。由于这同样反映了体内的情况，因此不需要对培养液中的浓度降低进行校正。浓度降低也可能是由于在研药物在培养液中不稳定。在这种情况下，可以预期在没有肝细胞的培养液中也会发生浓度降低。因此需要考虑校正不稳定性或者更频繁地更新培养液。至于其他的体外分析，在研药物与试验材料或细胞的非特异性结合，以及促变剂也是在研药物在培养液中的游离浓度低于配置浓度的原因。特别是对高蛋白结合率的药物，这是个需要特别考虑的因素。申报方在数据解释

时，需要讨论在培养液中的实际浓度和配置浓度之间的差异对 DDI 的潜在影响，以及校正这些非药物代谢/药物运转的干扰因素。

7.2 问题

为什么在研药物的回收特性被认为对体外试验很重要？

7.2 回答

对于体外试验，规范的做法包括评价在研药物在测试系统中的回收率，测量或计算在培养液中的游离药物浓度。出于定量的目的，如测定 $K_{i,u}$ 或 $IC_{50,u}$ ，较高的回收率是理想的。而出于定性目的（例如是/否为底物），较低的回收率也不会妨碍得出结论。

需要考察导致回收率降低的作用的性质和程度。

以下因素需要考虑：

- 在研药物在体外试验过程中的（代谢）稳定性
- 在研药物与细胞/试验装置的非特异性结合效应
- 在研药物的溶解度

需要讨论回收率差异对数据解析的潜在影响。