

药物相互作用临床研究策略及基于生理的药动学模型应用进展

李 丽, 杨进波

国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038

摘要 药物-药物相互作用(DDI)会引起不良事件或导致疗效降低,是药物治疗常见的问题之一,因此创新药需对DDI进行研究。本文将对临床DDI研究的总体思路和研究类型进行综述性介绍。数学模型,尤其是基于生理的药动学模型(PBPK)在DDI研究中的作用日益广泛,其可以整合人体生理系统参数、药物理化性质和机理性药动学数据以提早预测人体内的药物药动学特征,PBPK模型逐渐成为辅助甚至替代部分DDI研究的重要研究方法。目前,PBPK已经在美国、欧盟的临床DDI研究中得到广泛应用,并有相关指南出台指导应用,但我国相关指南尚未颁布。因此,从药物研发的实效性考虑,本文也将综述PBPK在临床DDI研究的策略选择、试验设计、试验豁免及临床用药方面的应用进展,并简要介绍其预测力评价标准以及研究报告内容,以期PBPK在我国创新药DDI临床开发的科学应用提供支持。

关键词 药物-药物相互作用;基于生理的药动学模型;临床研究

中图分类号: R969.1

2019-09-02 收稿 2019-10-12 修回

本文仅代表作者个人认识,不代表药审中心审评观点。

重大新药创制《药物一致性评价关键技术与标准研究》(2017zx09101001)

李丽,女,硕士,主管药师,主要从事临床药理学相关审评工作。

Tel:010-85243178 E-mail:lil@cde.org.cn

杨进波,通信作者,男,博士,主任药师,主要从事临床和药理学相关审评工作。

Tel:010-85243210 E-mail:yangjb@cde.org.cn

文献标志码: A

文章编号:1009-2501(2019)10-1085-07

doi:10.12092/j.issn.1009-2501.2019.10.002

在临床实践或临床试验中患者有可能同时服用多种药物,此时药物会产生相互作用,报道显示10%~20%的不良反应都由药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)引起^[1],严重情况下,药物循环体系浓度可以增加10倍以上,若不进行剂量调整则可能引起致命不良反应。在新药临床开发阶段常规进行药物相互作用之前,药物相互作用引起的不良反应曾经成为药物撤市的一个重要原因^[2]。目前,欧美日等先进监管机构均已出台本国的药物相互作用指导原则,ICH也已成立相应专题讨论组,我国作为ICH成员国,正积极参与该议题的技术要求协调工作中。药物相互作用按照作用环节可分为药代动力学相互作用^[3]和药效动力学相互作用^[4],本文主要对药代动力学相互作用进行介绍。药代动力学相互作用研究主要是因为药物及/或其代谢产物在吸收、分布、代谢或排泄过程中发生相互作用而引起血药浓度或组织分布的改变,其中代谢酶或转运体介导的药动学相互作用最常见^[2]。

在进行临床药物相互作用整体研究之前、临床药物相互作用试验设计时以及后期是否可以豁免临床药物相互作用试验时,数学模型都能起到重要作用。基于生理的药动学模型(physiologically based pharmacokinetic model, PBPK)是以解剖学、生理学、生物化学和物理化学为基础,由血液循环连接一系列具有明确生理意义的组织室构成的能够模拟药物在体内处置过程的数学模型^[5-6],与其他数学模型相比更加全面地考虑了药

物分布以及特定组织的代谢和转运情况。因此,随着计算机软件的开发和药物体外吸收、代谢和转运研究技术的发展,PBPK模型近年来在DDI研究领域的模拟和预测中发挥越来越重要的作用。本文将首先介绍DDI临床研究的总体思路 and 具体临床试验研究类型,进而对PBPK模型在DDI临床研究中的应用进行详细综述,最后对PBPK模型的评价标准和注意事项进行简介,希望能够更加科学地促进我国药物相互作用临床研究的发展。大分子药物在某些情况下(如改变疾病状态)可间接引起相互作用^[7],但因为PBPK应用尚不成熟,所以本文将主要针对PBPK在小分子药物DDI评价的应用进行综述。

1 临床DDI研究

DDI研究在创新药临床开发过程中具有十分重要的作用,其直接关系到适应症人群的用药选择、治疗方案的优化以及风险获益比的评估,其主要研究内容^[8]包括:(1)研究药物是否对合并使用的其他药物药代动力学行为产生影响;(2)合并使用的其他药物是否对研究药物的药代动力学行为产生影响;(3)存在影响时,药物动力学行为的变化程度如何;(4)试验结果及预测的DDI的临床意义;(5)对于存在临床意义的DDI,给药方案的调整该如何进行^[9]。

DDI研究总体思路 DDI研究通常分为两部分:体外实验和体内临床试验。体外实验的研究目的是全面了解在研药物药动学/药效学(Pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)特征,以初步估计药动学/药效学相互作用机制以及相互作用的大小,为体内临床DDI试验的研究内容提供策略支持。DDI主要通过代谢酶或转运体介导,而待研究的药物既可能是代谢酶或转运体的底物(作为受害药,Victim,受其抑制剂或诱导剂的影响),又可能影响代谢酶或转运体的活性(作为施害药,Perpetrator,从而影响其底物),所以体外实验既需要评价待研究药物作为受害药可能受到其抑制剂/诱导剂的影响,也需要评价待研究药物作为施害药可能对代谢酶/转运体的影响。为准确估计其影响,体外研究需要全面地理解待研究药物的消除机制(如是否是重要代谢酶或转运体的底物)以及可能对重要代谢酶或转运体的影

响。作为受害药,美国FDA指南建议如果某代谢酶对药物消除的贡献(fm, fraction of metabolism)大于或等于25%,则应该进行临床DDI评价。如果原药经肝代谢、经胆汁排泄或经肾主动分泌的量超过清除的25%时,美国FDA指南建议进行相应转运体体外研究,以确定该药物是否为相关转运体的底物,并结合临床潜在合并用药情况确定是否需要临床DDI试验^[10-11]。作为施害药,则应该使用数学模型依据临床前实验数据预测新药对其他药物的影响,进而依据影响结果判断是否需要临床DDI试验^[12]。

临床DDI试验一般是在上述体外实验研究结果的基础上,针对重要代谢酶/转运体(作为受害药或施害药)进行的临床试验。该试验可以是真实的临床试验,也可能是计算机模拟的临床试验(需要对该模型的预测力进行临床体内试验验证),其结果常被用来指导临床DDI计划。对于某一特定代谢酶的底物,如果新药为某一代谢酶或转运体的诱导剂或抑制剂,在进行临床DDI试验之前,新药的剂量选择非常重要,此时需要数学模型提前预测大致影响程度,从而支持剂量选择。在未评价DDI程度就直接进行DDI临床试验时,受试者可能会发生严重不良事件,如吉非罗齐可增加西伐他汀AUC达10倍,产生横纹肌溶解的严重不良事件^[13]。因此,研究者应该在进行DDI试验或进行可能有复杂临床合并用药之前进行DDI的程度评价,尽可能从试验设计角度避免DDI引起的严重不良事件的发生。

除了重要代谢酶/转运体介导的临床DDI研究以外,鉴于不能穷尽所有代谢酶/转运体进行体外实验,研究者还可能需要对目标适应症治疗时常见的药物与合并用药(常常为II/III期临床试验规定用的伴随用药)之间的相互作用进行评价。一个典型案例就是创新降糖药在进行临床III期试验(验证创新药与二甲双胍合用的有效性与安全性)之前需要进行与二甲双胍的相互作用试验设计^[14]。二甲双胍药效和药代动力学特征受转运其进入肝细胞的OCT1和外排其进入尿液的肾OCT2转运体影响,均不易通过二甲双胍血药浓度进行评价。因此,国外专家建议该相互作用试验除了研究两者血浆药物浓度改变以外,还应该分别以口服糖耐量试验中的血糖和尿二甲双

肌排泄量为指标,以更准确全面地评价新药对二甲双胍药代药效动力学影响,支持其 III 期临床试验设计。

在临床 DDI 试验完成之后,研究者还可以使用该数据对已建立的数学模型(如 PBPK)进行验证,如果 PBPK 模型的特定消除通路介导的与强抑制剂/诱导剂之间 DDI 的定量预测得到人体内数据验证,则该特定消除通路介导的中等和弱抑制剂/诱导剂对新药的影响可有效预测。

1.1 临床 DDI 研究类型 临床研究根据研究方式不同可大致分为四类,研究者可以依据新药的具体研发数据以及新药的药代动力学/药效动力学特征选择合适的方法进行研究^[6]。四类研究类型简述如下:

(1) 前瞻性或回顾性研究:前瞻性试验是特地为评价 DDI 而设计的,既可以是独立研究,也可以是临床大规模试验中的一部分或者是临床多扩展队列试验中的一个扩展试验。前者多为密集采样,后者常常是稀疏采样,可用群体药代动力学方法进行研究。回顾性研究因其研究的目的并不单纯是进行药物相互作用研究而常常不能为药物相互作用提供足够的评价证据。

(2) 与指针药物进行药物相互作用研究:以特定酶/转运体的特异性抑制剂和诱导剂或底物为指针药物,研究试验药物与该类代谢酶/转运体的抑制剂、诱导剂或底物合并用药的药动学改变,以评价可能的特定代谢酶/转运体诱导剂对试验药物的影响(作为受害药)或试验药物(作为施害药)对特定代谢酶/转运体活性的影响,从而对临床可能同时使用的这一类药的用药方案给出调整建议。

(3) 针对治疗目标适应症时的常见合并用药品种进行其与新药的临床相互作用研究:此类研究需要同时考虑药代动力学及可能的药效动力学甚至安全性的相互影响。上文叙述的创新降糖药与二甲双胍的相互作用研究就属于此类研究。

(4) 计算机模拟临床试验^[15]:由于无法通过临床试验获取所有可能的联合用药情形下的 DDI,因此通过建模与模拟的手段预测未知 DDI 的存在和程度显得尤为重要。FDA 等多个监管部门的审评案例中,PBPK 模型预测也越来越多地被用于支持 DDI 临床试验设计甚至取代部分体内 DDI

临床试验。

2 PBPK 模型在 DDI 临床试验中的应用进展

数学模型可被用于预测不同机制引起的药物间相互作用,其中比较常用的模型包括基础模型、静态机制模型以及 PBPK 模型^[6]。基础模型对于数据的要求最少,也最简单,但只能预测单一机制下酶或者转运体调节剂对底物的影响。静态机制模型对于体内和体外数据的要求都有所提高,其考虑了更为详细的底物处置过程,可预测不同机制下酶调节剂对底物的影响。但因为其不能整合药物在体内的其他过程,因此多被用来预测单纯基于酶的药物相互作用,对于抑制与诱导作用同时存在、其他非酶代谢步骤为体内药动学限速步骤、肝外清除、转运体介导等情况,静态机制模型则不易准确估计药物相互作用。PBPK 模型对数据量的要求最高,并且往往需要临床试验数据用于验证模型的可靠性,然而因为它能够整合尽可能多的信息,因而可具备预测复杂情况下的药物间相互作用,比如饱和消除特征、口服生物利用度不清等情况。此时,研究者使用 PBPK 研究方法可以从机制上更准确全面地理解药物在体内的吸收和处置特征,获得上述评价,从而更准确地进行体外实验或体内 DDI 试验的研究策略设计。

PBPK 模型的概念是由 Teorell 在 1937 年首次提出,目前作为一种为临床研究策略提供信息的工具越来越被监管机构所接受,已成为药物开发的重要工具^[16-17]。PBPK 模型在创新药开发领域主要应用于预测临床前/临床 PK 特征、确定口服吸收特性(包括食物影响和制剂因素)、预测首次人体试验剂量、预测临床 DDI 和预测儿童、老年、孕妇等特殊人群的 PK 特征。自 2000 年以来,PBPK 模型在药物临床开发领域的应用几乎呈指数级增长^[18]。PBPK 建模方法已在肝损伤、儿科、药物相互作用、药物基因组学等方面作为指导临床研究设计和注册审评决策的一种手段被纳入多国监管指南^[19]。根据 FDA 收到的 2013 年 PBPK 递交案例统计,其中主要的应用领域为预测 DDI(60%)、儿科(21%)和吸收(6%)。因为 DDI 作用机制多样,每种机制均有可能要求进行临床试验以定量评价 DDI 的风险和程度,支持其药品说明书撰写和指导具体临床用药。因此 DDI

研究可能给临床研究带来很大负担。而 PBPK 作为预测 DDI 的重要工具,在确定 DDI 试验策略、设计 DDI 临床试验、豁免部分 DDI 临床试验以及指导临床用药实践方面都发挥着十分重要的作用,下文将对各方面的应用分别阐述。

2.1 PBPK 在 DDI 研究策略选择的应用进展

DDI 的研究策略分为是否需要开展 DDI、开展 DDI 研究的时机以及如何开展 DDI 三个层面。而制定合理高效的研究策略需要对研究药物 DDI 的机制信息进行充分论证,首先需要确证研究药物的体内主要清除途径,进而鉴别代谢酶和转运体对药物体内处置过程的影响以及阐述研究药物对代谢酶和转运体的影响。尽管静态模型对预测药物在机体的整体暴露或总体 DDI 风险方面具有重要的作用,但因其依靠稳态假设,故无法预测代谢酶或转运体随药时曲线变化而变化的动态规律^[1-2]。尤其对于具备饱和消除特征、口服生物利用度不清、具备复杂处置情况(如肝肠循环)的药物或在药物体内结果不一致时,与静态模型相比,PBPK 研究方法可以从机制上更准确全面地理解药物在体内的吸收和处置特征,获得上述评价,从而更准确地进行体外实验或体内 DDI 试验的研究策略^[19]。

为了使用 PBPK 方法预测代谢酶抑制剂和代谢酶诱导剂对创新药 PK 特征的影响,并能够支持其注册,FDA 推荐了如下策略^[20]:

- (1)使用体外实验数据和人体单次给药 PK 数据建立模型,并使用其他 PK 数据验证该模型(整合可能发生 DDI 的酶动力学数据);
- (2)使用体现 DDI 机制的数据建立抑制剂模型,并使用已知探针药物的 DDI 体内数据验证该模型;
- (3)预测 DDI 特征,并优化和辅助设计关键临床试验(如强抑制试验);
- (4)根据关键 DDI 临床试验 PK 数据验证并优化底物模型;
- (5)模拟虚拟人 PBPK 试验,支持其他 DDI 情况下的剂量调整。

该策略允许研究者依据药物机制优化 PBPK 模型参数,且优化后的参数在某些情况下需要额外临床试验数据验证。

若试验药物为施害药,FDA 认为可使用 PB-

PK 模型预测试验药是否抑制酶的活性,但需要额外的试验验证 PBPK 模型的预测效力。另外,预测时间依赖的药物药物相互作用和肠 CYP 酶介导的 DDI 对研究者的挑战仍然很大。对于转运体介导的 DDI 预测,因为体内生理参数不足,其体外内外推仍然不很成熟,特别是同时存在代谢酶和转运体相互影响的预测,挑战更大,需要进一步研究^[21]。

2.2 PBPK 在 DDI 试验设计的应用 前瞻性 DDI 研究设计中,底物的剂量选择尤为重要。FDA 建议,DDI 临床试验应该将发现药物相互作用的可能性最大化,因此,研究者应选择最高剂量和最短给药频率进行试验^[10]。如果新药呈现线性药动学特征,则线性范围内任一剂量即可;若呈现非线性特征,且进行药物相互作用时有安全性风险时,研究者则可以使用 PBPK 模型进行剂量选择,确定安全剂量范围内最大剂量进行研究。此外,PBPK 模型还可以考虑个体间变异,如年龄、性别、种族和遗传多态性等变量引起的变异,进而评估个体 PK 的变异性,以最终预测相应变量的虚拟人群中 DDI 的风险和程度^[22]。

2.3 PBPK 在 DDI 试验豁免的应用 DDI 试验豁免在 FDA 等监管部门的审评案例中多为部分豁免,PBPK 可整合临床前研究和临床 PK 数据而具有较强的预测效力,故成为 DDI 试验豁免的有力工具。目前 PBPK 应用于 DDI 豁免最常见的案例为创新药作为主要经某一代谢酶代谢消除且为该代谢酶的底物,在人体试验开展前利用非临床数据建立 PBPK 模型以预测 I 期临床试验 PK 数据,并根据 I 期数据优化模型以预测 DDI 的可能,而后应合并使用该代谢酶的强抑制剂和强诱导剂(施害药)开展 DDI 试验来验证模型的可靠性,然后外推至合并使用该代谢酶的中等和弱抑制剂及诱导剂的情况,从而豁免部分 DDI,这种策略已经在美国 FDA 审批过程中多次被成功应用^[23]。

PBPK 也已被应用于将健康人群 DDI 结果外推到无法进行临床试验的情形预测中,如具有伦理学问题或临床试验操作具有挑战性的疾病^[24]、器官衰竭的、老年人群的预测或某些代谢酶存在基因多态性等亚组人群的预测研究中,以支持药品说明书中关于该类人群的用药方案调整^[25]。

2.4 PBPK 模拟在临床用药 DDI 管理中的应用进展 在临床治疗过程中,通过构建 PBPK 模型回顾性分析既往 DDI 临床数据为患者剂量优化提供有力的佐证^[26-27]。新药注册申请的 DDI 研究通常在健康受试者中进行,但实际临床实践中,合并用药患者常合并多种疾病,如肝损伤、肾损伤等,使得 DDI 情况更为复杂。目前使用 PBPK 模型为评估这些药物的暴露水平提供了一种新的可能。这对后续展开相关临床研究提供数据参考,也为复杂临床情景的剂量优化提供方向。

3 PBPK 模型进行 DDI 研究的预测力评价以及报告要求

在使用 PBPK 模型研究药物相互作用前,应该先充分验证这个 PBPK 模型的预测力。当研究者使用 PBPK 模型来研究药物相互作用时,为了保证模型的预测力,PBPK 模型需要经过一些临床数据的验证。因为 PBPK 模型的构成包含大量不依赖在研药物的系统参数,PBPK 模型的验证要综合考虑研究目的,PBPK 分析在整个 DDI 评估中起到的作用以及 PBPK 针对特定 DDI 研究目的的预测能力。因此,申办方应在 PBPK 分析计划书和分析报告中明确阐述验证 PBPK 模型模拟以及结果应用的评价标准,并提供使用该评价标准的科学依据。当使用 PBPK 模型预测临床 DDI 程度以及判断是否有临床显著性的药物相互作用时,可以在采用生物等效性的评估方法的基础上,结合药物治疗窗综合考虑药代动力学及药效动力学分析,进行是否有临床意义的评价。

如本课题组之前发表的 PBPK 综述所总结^[6],FDA 曾总结了酶抑制剂与试验药的 DDI 案例,发现 95% 以上的例子,PBPK 预测的底物 CL 在观测值的 2 倍以内,超过 83% 的例子,PBPK 预测的 DDI 的 AUC 或 C_{max} 比值在实际观测的比值的(0.8,1.25)之间。虽然 FDA 去年发布了 PBPK 研究指南^[28],但仍然未对验证标准进行推荐。因此,本文仍然推荐参考上述的标准进行 PBPK 模型验证,只有经过临床数据验证后的 PBPK 模型才会被接受进行模拟虚拟人试验。如需进行豁免部分临床试验或进行剂量推荐,则需要结合新药的安全窗来综合评价。

为了规范 PBPK 研究,更科学地发挥 PBPK

作用,FDA 去年颁布了 PBPK 分析报告指南^[28]。该指南建议,研究者需要就建模与模拟方法(包括建模策略、建模参数、模拟场景)和模拟结果(包括模型验证和修正、模型应用)进行详细描述,尤其在模型验证和修正一节,明确要求研究者清晰说明所建 PBPK 模型可用于解决特定问题的原理及假设,并且该结果即使受到其他不确定因素的干扰也具有较高的可重复性;对于修改的系统参数,研究者需说明该修改的必要性。若模型参数修改或模型模拟存在一定假设,并且该假设无法被确认,进一步的验证过程也应该被列入 PBPK 分析报告中,递交给药政部门,供药政部门判断。

4 DDI 研究与 PBPK 模型

鉴于药物相互作用会引起 10% ~ 20% 的不良事件,本文首先综述了 DDI 研究的总体思路和研究类型。作为新方法,数学模型在 DDI 研究中的作用日益增加。目前,由于计算机科学的进步和越来越多临床前研究数据的挖掘,特别是药物吸收、分布、代谢及排泄的体外数据,机体生理学参数挖掘以及操作便捷的软件普及,PBPK 建模正迅速成为预测人体 PK 的强大工具,广泛应用于 DDI 研究领域^[28]。由于 PBPK 建模需要大量的参数,而一些人体参数目前常常难以获取,模型的预测力可能会因参数缺乏而受到影响,目前基于 CYP3A4 和 CYP2D6 的 DDI 预测可靠性较高,但复杂机制的 DDI 案例较少,仍需不断完善机体系统特异性参数。随着系统生物学、生理学和药动学的研究和知识积累,PBPK 模型必将在 DDI 研究甚至创新药物研发中发挥越来越重要的作用。本文对这些研究的最新进展进行综述,希望可为我国创新药的临床研发提供支持,助力我国创新药的临床开发。

参考文献

- [1] Kannan B, Nagella AB, Sathia PA, et al. Incidence of potential drug-drug interactions in a limited and stereotyped prescription setting-comparison of two free online pharmacopoeias [J]. *Cureus*, 2016, 8 (11) : e886.
- [2] Tornio A, Filppula AM, Niemi M, et al. Clinical studies on drug-drug Interactions involving metabolism

- and transport: methodology, pitfalls and interpretation [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105 (6) : 1345-1361.
- [3] Fuhr U, Hsin CH, Li X, et al. Assessment of pharmacokinetic drug-drug interactions in humans: in vivo probe substrates for drug metabolism and drug transport revisited [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2019, 59:507-536.
- [4] Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic drug-drug interactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105 (6) : 1395-1406.
- [5] 李丽, 杨进波. 基于生理的口服吸收模型在仿制药研发中的应用进展 [J]. 中国临床药理与治疗学, 2017, 22 (9) : 961.
- [6] 李丽, 杨进波. 基于生理的药代动力学模型在创新药临床研发中的应用进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (17) : 1728-1732.
- [7] Schrieber SJ, Pfuma-Fletcher E, Wang X, et al. Considerations for biologic product drug-drug interactions: A regulatory perspective [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105 (6) : 1332-1334.
- [8] Venkatakrishnan K, Rostami-Hodjegan A. Come dance with me: transformative changes in the science and practice of drug-drug interactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105 (6) : 1272-1278.
- [9] Rekie D, Reynolds KS, Zhao P, et al. Clinical drug-drug interaction evaluations to inform drug use and enable drug access [J]. J Pharm Sci, 2017, 106 (9) : 2214-2218.
- [10] FDA. Clinical drug interaction studies - study design, data analysis, and clinical implications guidance for industry, 2017 [EB/OL]. [2017-10-25]. <https://www.fda.gov/media/82734/download>
- [11] FDA. In vitro metabolism- and transporter-mediated drug-drug interaction studies guidance for industry, 2017 [EB/OL]. [2017-10-25]. <https://www.fda.gov/media/108130/download>
- [12] Yoshida K, Zhao P, Zhang L, et al. In vitro-in vivo extrapolation of metabolism- and transporter-mediated drug-drug interactions-overview of basic prediction methods [J]. J Pharm Sci, 2017, 106 (9) : 2209-2213.
- [13] Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, et al. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin [J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 72 (6) : 685-691.
- [14] Zamek-Gliszczynski MJ, Chu X, Cook JA, et al. ITC commentary on metformin clinical drug-drug interaction study design that enables an efficacy- and safety-based dose adjustment decision [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 104 (5) : 781-784.
- [15] Ai N, Fan X, Ekins S. In silico methods for predicting drug-drug interactions with cytochrome P-450s, transporters and beyond [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 86 : 46-60.
- [16] Grimstein M, Yang Y, Zhang X, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in regulatory science: an update from the u. s. food and drug administration's office of clinical pharmacology [J]. J Pharm Sci, 2019, 108 (1) : 21-25.
- [17] Wang YH, Chen D, Hartmann G, et al. PBPK modeling strategy for predicting complex drug interactions of lettermovir as a perpetrator in support of product labeling [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105 (2) : 515-523.
- [18] Jamei M. Recent advances in development and application of physiologically-based pharmacokinetic (pbpk) models: a transition from academic curiosity to regulatory acceptance [J]. Curr Pharmacol Rep, 2016, 2:161-169.
- [19] Sager JE, Yu J, Ragueneau-Majlessi I, et al. Physiologically based pharmacokinetic (pbpk) modeling and simulation approaches: a systematic review of published models, applications, and model verification [J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43 (11) : 1823-1837.
- [20] Wagner C, Pan Y, Hsu V, et al. Predicting the effect of cytochrome P450 inhibitors on substrate drugs: analysis of physiologically based pharmacokinetic modeling submissions to the US Food and Drug Administration [J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54 (1) : 117-127.
- [21] Freise KJ, Shebley M, Salem AH. Quantitative prediction of the effect of CYP3A inhibitors and inducers on venetoclax pharmacokinetics using a physiologically based pharmacokinetic model [J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57 (6) : 796-804.
- [22] Tsamandouras N, Dickinson G, Guo Y, et al. Development and application of a mechanistic pharmacokinetic model for simvastatin and its active metabolite simvastatin acid using an integrated population PBPK approach [J]. Pharm Res, 2015, 32 (6) : 1864-1883.
- [23] Shebley M, Einolf HJ. Practical assessment of clinical drug-drug interactions in drug development using physiologically based pharmacokinetics modeling [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105 (6) : 1326-1328.
- [24] Boetsch C, Parrott N, Fowler S, et al. Effects of cytochrome P450 3A4 inhibitors-ketoconazole and erythromycin-on bitopertin pharmacokinetics and comparison

- with physiologically based modelling predictions [J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(2):237-247.
- [25] Schlender JF, Meyer M, Thelen K, et al. Development of a whole-body physiologically based pharmacokinetic approach to assess the pharmacokinetics of drugs in elderly individuals[J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(12):1573-1589.
- [26] Hartmanshenn C, Scherholz M, Androulakis IP. Physiologically-based pharmacokinetic models: approaches for enabling personalized medicine[J]. J Pharmacokinetic Pharmacodyn, 2016, 43(5):481-504.
- [27] Shebley M. Interaction of dasabuvir with clopidogrel: did predictions by physiologically based pharmacokinetics modeling pass the test? [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 105(2):320-321.
- [28] FDA. Physiologically based pharmacokinetic analyses-format and content guidance for industry, 2018. [EB/OL]. [2018-9-4]. <https://www.fda.gov/media/101469/download>

Strategies of clinical drug-drug interaction studies and application progress of physiologically-based pharmacokinetic model

LI Li, YANG Jinbo

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100038, China

ABSTRACT Drug-drug interaction (DDI) might cause reduced efficacy, even induce severe safety issues of drugs, which might be one of the most common concerns in clinical therapy. Therefore, clinical DDI should be investigated during new drug development before marketing. This paper reviewed the overall research strategy and types of DDI studies. Regarding various mathematical models, physiologically-based pharmacokinetics model (PBPK) had become an important tool to assist or even partially replace DDI studies by integrating human physiological parameters, drug chemical/physical data, and drug mechanistic pharmacokinetic data to predict pharmacokinetic characteristics. Recently, PBPK analyses had been extensively applied in DDI studies in America and Europe, where relevant guidance

documents had been released to direct such studies, whereas Chinese guidance on PBPK was absent. By seeing the power of model informed drug development to improve new drug research efficiency, in this review, we introduced the application of PBPK model in study design, waiver of DDI studies, and so on. How to evaluate the prediction accuracy and report PBPK study results was briefly summarized as well. Hopefully this paper could update knowledge and support new drug development in China.

KEYWORDS drug-drug interaction; physiologically-based pharmacokinetic model; clinical development

本文编辑:李娟