

口服药物胃 pH 依赖性药物相互作用评价

技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 7 月

目 录

一、概述	1
二、研究时机和一般原则	2
三、基于药物理化性质和制剂特征的评估	2
(一) 弱碱性药物常释制剂	2
(二) 弱酸性药物常释制剂	4
(三) 调释制剂	5
四、临床研究设计和实施	5
(一) 研究人群	5
(二) 研究设计	5
(三) 抑制胃酸药物的选择	5
(四) 给药剂量	7
(五) 制剂处方	7
(六) 研究药物的给药频次	7
(七) 进餐条件	7
(八) 样品采集与数据收集	8
五、临床研究结果的使用	8
六、建模与模拟方法	10
(一) 群体药代动力学方法	10
(二) 生理药代动力学方法	10
七、说明书撰写建议	11
八、其他考虑	11
参考文献	11
附录	13

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性或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、碳酸钙等) 而导致弱酸性药物吸收减少, 以及由于尿液碱化 (如碳酸氢钠等) 而导致某些药物肾脏消除减少。必要时, 也建议在药物研发过程中评估上述 DDI 的风险。DDI 研究的

一般要求，建议参照国际人用药品注册技术协调会（ICH）《M12：药物相互作用研究》等。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、研究时机和一般原则

尽早评价口服药物与 ARA 合用的 pH 依赖性 DDI，将有助于更好地指导后续临床研究设计（如与 ARA 合用时的剂量选择等），尤其是对于可能有较多患者会同时服用 ARA 的适应症。

通常建议在口服药物研发早期根据其物理化性质和制剂特征等数据，评估研究药物与 ARA 发生 pH 依赖性 DDI 的可能性（见第三节）。若物理化性质和制剂特征提示研究药物具有发生 pH 依赖性 DDI 的可能性，则建议开展临床研究以表征 ARA 对研究药物药代动力学特征的影响（见第四节和第五节），或者基于体外、建模和模拟或临床等相关信息充分评价 pH 依赖性 DDI（见第六节）。最终在说明书中描述相关研究结果，以及防止可能产生不良后果的 DDI 的相关措施（见第七节）。

三、基于物理化性质和制剂特征的评估

（一）弱碱性药物常释制剂

大多数具有 pH 依赖性 DDI 的药物为弱碱性药物，且溶

解度低于溶解临床剂量所需的溶解度（即最高治疗剂量除以 250mL）。此类药物与 ARA 发生相互作用的可能性可以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曲线，采用逐步递进方式进行评估：

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

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

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

若（1）~（3）中任何一项为否，则与 ARA 发生临床相关 pH 依赖性 DDI 的风险较小；若（1）~（3）三项均为是 [或者（1）~（2）两项为是，同时（3）不适用]，则与 ARA 发生 pH 依赖性 DDI 的可能性较大，建议开展 DDI 临床研究，进一步明确 DDI 程度。评估流程示例见附录一。

采用上述评估方法时，还建议关注以下内容：

溶解度：建议表征药物活性成份在生理相关 pH 范围（如 1.0 至 6.8）的溶解度。建议合理选择测量溶解度的 pH 值，以充分表征 pH-溶解度曲线，例如采用均匀间隔（大约一个 pH 单位）的方式。由于研究药物可能会改变用于测量溶解度

介质的 pH 值，导致偏离初始值，因此建议在加入药物活性成份后和实验结束时测量并报告介质的 pH 值，以确保在指定 pH 值下测定溶解度。建议采用拟上市的最高治疗剂量计算溶解临床剂量所需的溶解度。

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

仅在进餐状态下服用的药物： 摄入食物时胃 pH 值会升高。因此，对于拟在进餐状态下服用的药物，建议通过比较进餐状态 pH 条件与 pH 6.0~6.8 条件下的溶解度和溶出曲线来评估胃 pH 变化的影响。例如，pH 4~5 大约对应摄入高脂高热量餐食后的 pH 条件，pH 2~3 大约对应摄入清淡餐食后的 pH 条件。但是，除了升高 pH 外，摄入食物还会刺激胆汁酸分泌，从而可能增加药物在胃肠道中的溶解度，因此仅基于体外 pH-溶解度曲线和溶出曲线评估 pH 依赖性 DDI 风险可能存在不确定性。

（二）弱酸性药物常释制剂

与弱碱性药物相比，目前对于评估弱酸性药物的 pH 依赖性 DDI 影响的经验较少。弱酸性药物在 pH 1~2 时溶解度低，在 pH 升高时溶解度增加，与 PPI 或组胺 H₂ 受体阻断剂

合用可能提高弱酸性药物的吸收速度或吸收程度（ C_{max} 或 AUC）。但是，基于目前已获批弱酸性药物的数据，弱酸性药物发生 pH 依赖性 DDI 的程度通常较小。是否开展 DDI 临床研究取决于弱酸性药物的安全性特征或剂量/暴露量-安全性关系。

（三）调释制剂

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

四、临床研究设计和实施

（一）研究人群

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

（二）研究设计

建议采用交叉设计（固定序列或随机交叉设计）以减少个体间变异对研究结果的影响。对于消除半衰期较长的药物，也可采用平行组设计。

（三）抑制胃酸药物的选择

建议根据 DDI 研究目的（如表征最大相互作用，或者确

定错时给药等适当的 DDI 防控措施) 选择 ARA 和相应给药方案。与抗酸剂和 H₂ 阻断剂相比, PPI 对胃 pH 的作用较为持久。因此推荐采用 PPI 开展研究或者至少在研究中包括 PPI。此外, 可以根据需要评估其他类别 ARA。具体考虑如下:

PPI: 在研究药物给药前, 需要预先给予 PPI 数天(如 4 至 7 天)以达到 PPI 的药效学稳态。PPI 对胃 pH 值作用持久, 因此研究药物与 PPI 错时用药预期不会降低 DDI 风险。PPI 对胃 pH 的作用(如 24 小时平均 pH 值、24 小时内 pH 值 \geq 4 的时间百分比)取决于具体 PPI 及其剂量和给药频次。建议优先选择预期产生最大 pH 升高作用的 PPI 及其给药方案(给药剂量、给药频次等)。

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

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

其他考虑: 为 DDI 研究选择 ARA 时, 建议关注是否存在改变胃 pH 值以外的其他相互作用机制。例如奥美拉唑是

一种已知的 CYP2C19 抑制剂，西咪替丁抑制多种 CYP 酶和转运体（如 CYP2D6、CYP3A4、MATE1 和 MATE2/K）。建议优先选择不具有其他相互作用机制的 ARA。此外，若预期研究药物会影响 ARA 的药代动力学特征，则不建议在 DDI 研究中使用该 ARA。

（四）给药剂量

对于 ARA，建议选择临床实践中常用的最高剂量开展 DDI 研究，以表征 ARA 对研究药物的最大影响。对于研究药物，建议采用拟定的最大推荐治疗剂量开展 DDI 研究，因为该剂量更容易受到 pH 依赖性 DDI 的影响。若采用其他剂量或给药方案，建议充分论证其合理性。

（五）制剂处方

pH 依赖性 DDI 可能与制剂处方相关，因此建议采用研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法确定拟上市处方。若采用早期处方开展研究，建议提供 pH 依赖性 DDI 可以外推至拟上市处方的充分证据。

（六）研究药物的给药频次

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

（七）进餐条件

若研究药物拟在空腹状态下服用，则建议在空腹条件下

开展研究。若研究药物拟定服药方式不受食物限制，则建议在空腹条件下开展研究，因为空腹条件更有可能反映最大程度的药物相互作用。若研究药物拟与食物同服，则建议在与后续临床试验一致的进餐条件下开展研究。因为相对于其他类型餐食，高脂餐会产生更高的基线胃 pH 值，并刺激更多的胆汁酸分泌促进药物溶解，导致药物与高脂餐同服可能会低估与 ARA 发生的 pH 依赖性 DDI。

(八) 样品采集与数据收集

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

五、临床研究结果的使用

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

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

可通过如下方式，外推独立 DDI 研究结果以支持说明书撰写：

(1) 一般而言，PPI 对胃 pH 的作用较为持久，PPI 基本反映了 pH 依赖性 DDI 的最大相互作用。因此，若使用 PPI 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义的改变，则表明研究药物不存在 pH 依赖性 DDI。建议基于研究药物有效性或安全性方面的暴露-效应关系等确定药代动力学结果是否具有临床意义。DDI 研究结果解读的一般要求，建议参照 ICH 《M12: 药物相互作用研究》等。

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

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

H₂ 阻断剂: 避免与 H₂ 阻断剂合用。或者可以开展额外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 pH 依赖性 DDI 风险的给药方案。

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

弱碱性常释制剂的外推示例见附录二。

六、建模与模拟方法

(一) 群体药代动力学方法

可以在临床试验中使用群体药代动力学方法对研究药物与 ARA 发生的 DDI 进行评估。群体药代动力学研究的一般要求,建议参照《群体药代动力学研究技术指导原则》等。

除此之外,还建议关注以下内容:

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

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

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

(二) 生理药代动力学方法

对于弱碱性药物常释制剂,在基于药物理化性质和溶出

特征的评估基础上，PBPK 模拟可以进一步评估 pH 依赖性 DDI 的可能性。PBPK 方法也有助于为临床研究设计提供支持性信息。生物相关介质的溶出数据有助于评估研究药物在胃肠道的吸收特征，提高 PBPK 方法的预测力。若采用 PBPK 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，具体可参考国内外相关指导原则。

七、说明书撰写建议

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

八、其他考虑

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

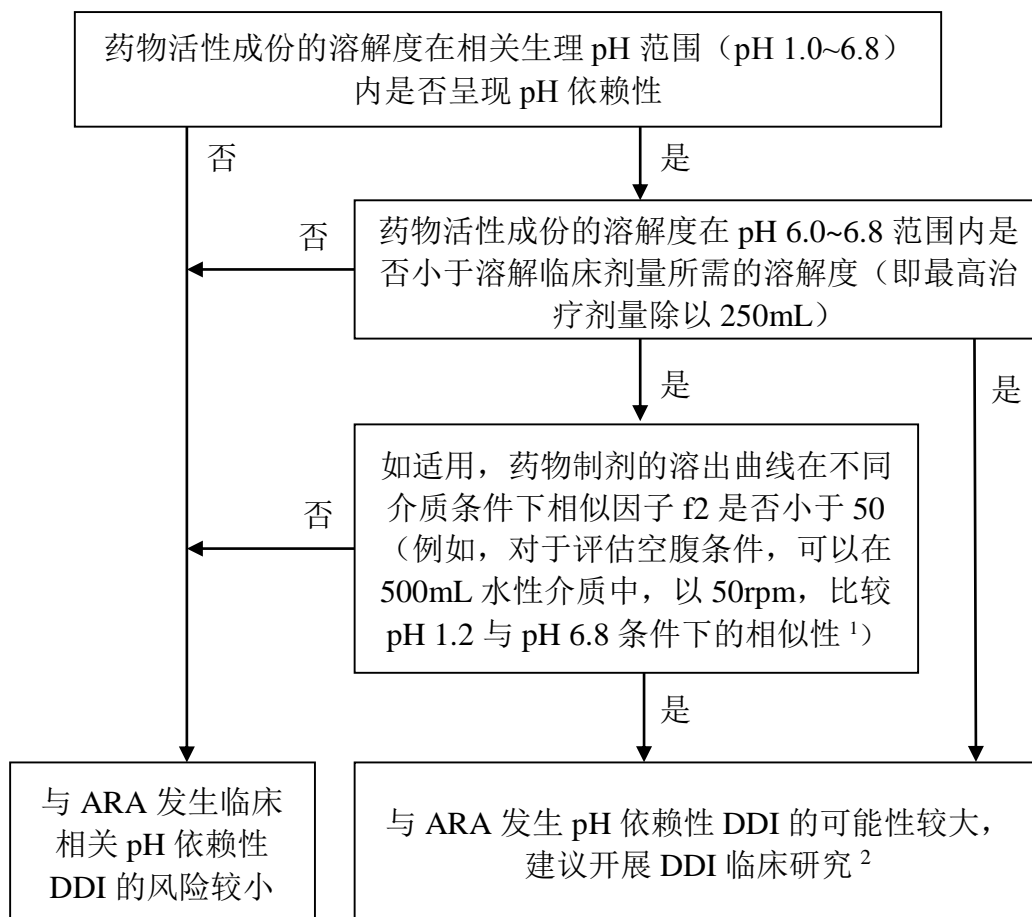
参考文献

1. 国家药品监督管理局. 创新药临床药理学研究技术指导原则. 2021 年 12 月.
2. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指导原则. 2020 年 12 月.

3. 国家药品监督管理局. 化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南. 2022年5月.
4. 国家药品监督管理局. 药物相互作用研究技术指导原则(试行). 2021年1月.
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. M12: Drug Interaction Studies. 2024.5.
6. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. M9: Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers. 2019.11.
7. U.S. Food and Drug Administration. Evaluation of Gastric pH-Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing Agents: Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. 2023.5.
8. U.S. Food and Drug Administration. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry. 2018.8.
9. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012.7.

附录

(一) 弱碱性常释制剂与 ARA 合用的临床 DDI 风险评估流程示例



rpm – 每分钟转数

f₂ – 相似因子

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。

² 可以考虑其他方法 (例如群体药代动力学或生理药动力学模型)。

(二) 弱碱性常释制剂 DDI 临床研究结果外推示例

