

**ICH M12：藥物交互作用研究指引
問答集
(Drug Interaction Studies Questions and Answers)**

**衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 115 年 9 月**

前言

為促進 ICH M12 指引之一致解讀與實務應用，國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)發布 M12 問答集，針對關鍵技術議題與常見問題提供補充說明，以提升試驗規劃與審查判斷之一致性。

問答集涵蓋試驗適用時機、結果整合判讀及建模模擬應用等重點，協助釐清實務執行疑義並強化溝通效率。依循其內容，有助於提升指引之可操作性與整體評估品質。

目錄

1. 簡介-----	3
2. 體外試驗評估-----	3
3. 臨床評估-----	4
4. 臨床 DDI 研究結果之報告和解读-----	5
5. 附錄-----	5

ICH M12 指引各章節／附錄之問答

問答集

章節／附錄標題

1. 簡介

#	核准日期	問題	回答
1.1	2024 年 5 月	關於通常建議在開始第 3 期臨床試驗之前取得之質量平衡研究結果之說明，請提供關於 DDI 評估開展質量平衡研究的時機提供更具體建議。	質量平衡研究有助於確認試驗藥物之主要排除途徑。本指引提出一般情境，即基於質量平衡研究和體外研究獲得試驗藥物的藥物動力學特徵，以進一步評估 DDI 之策略。可於獲得質量平衡研究結果前，依據體外研究之結果，進行臨床 DDI 研究。本指引並不限制 DDI 評估之質量平衡研究時機，且如主文所指，應依據試驗藥物之特點保持靈活性。

2. 體外試驗評估

#	核准日期	問題	回答
2.1	2024 年 5 月	建議使用多個供應者之混合微粒體和肝細胞進行體外代謝評估（受質和抑制劑評估）。在哪些用途上可接受單一供應者的資料？	通常建議使用多個供應者之混合微粒體和肝細胞進行體外代謝評估（受質和抑制劑評估），以能更好地說明整個群體之代謝酵素表達。 單一供應者之微粒體和肝細胞批次，可用於機轉研究（例如，評估多型性對體外代謝之影響）。單一批次之肝細胞或微粒體的代謝酵素活性，應藉由探針受質進行完整表徵。
2.2	2024 年 5 月	當試驗藥物之體外誘導倍數小於兩倍時，能否排除體內誘導之可能性嗎？	若與試驗藥物於臨界濃度或更高濃度下培養，代謝酵素 mRNA 未增加或增加小於 2 倍，但陽性對照之誘導反應大於或等於 6 倍時，則該酵素體外誘導研究結果視為陰性。 惟，某些藥物代謝酵素（例如，CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19（有時候包括 CYP2B6））誘導性較差，陽性對照之 mRNA 增加通常低於 6 倍。於此情形下，就使 CYP 酵素 mRNA 增加小於陰性對照的 2 倍、但高於陽性對照反應的 20% 且具有濃度依賴關係之研究藥物，無法排除其誘導可

			能性。 <u>1：若誘導無法排除：試驗藥物劑量依賴性地增加 mRNA，但最大增加倍率為 1.8 倍，陽性對照的 mRNA 增加 3 倍，即試驗藥物之誘導可能性為陽性對照之 40%（40% = (試驗藥物 mRNA 增加倍數 1.8 倍-1) / (陽性對照增加 mRNA 3 倍-1) *100%）。即使試驗藥物之誘導反應小於 2 倍，但大於陽性對照之 20%；因此，建議需進一步進行評估。</u> <u>2：若誘導可能性不大：試驗藥物劑量依賴性地增加 mRNA，但最大增加倍率為 1.8 倍，陽性對照的 mRNA 增加 5.1 倍，試驗藥物之誘導可能性為陽性對照之 19.5%（19.5% = (試驗藥物 mRNA 增加倍數 1.8 倍-1) / (陽性對照增加 mRNA 5.1 倍-1) *100%）。於此情形下，由於試驗藥物之誘導反應小於 2 倍，且小於陽性對照反應之 20%，因此不需要進一步研究。因此，其體內誘導之可能性低。</u>
2.3	2024 年 5 月	為什麼原型藥物和代謝產物之間極性的比較，不是代謝產物作為 DDI 影響藥品之選擇標準？	代謝產物之極性通常大於原型藥物。惟，最近一篇文獻報導提及一些代謝產物和原型藥物之極性比與抑制能力間，並無明確之關係（Steinbronn 等，2021 CPT，110:452-463）。因此，極性不列為評估代謝產物作為 DDI 影響藥品之選擇標準。
2.4	2024 年 5 月	表 1 中未列出之轉運蛋白抑制劑的臨界值是多少？	表 1 中列出的轉運蛋白，已基於體外-體內外推法（IVIVE）分析提出該臨界值，但尚未建立其它轉運蛋白（例如，OCT1、MRP2）之 IVIVE 標準。轉運蛋白所在之器官和細胞位置，係理解轉運蛋白表達部位抑制劑濃度相關性之重要因子。因此，考慮到轉運蛋白在器官和細胞位置之相似性，可自表 1 中列出之轉運蛋白臨界值，導出表 1 中未列出之轉運蛋白臨界值。

3. 臨床評估

#	核准日期	問題	回答
3.1	2024 年 5 月	於評估試驗藥物對避孕類固醇之影響時，有關 DDI 評估有哪些獨特的考量？	ICH M12 說明之科學原則，基本適用於試驗藥物對避孕類固醇之影響的藥物交互作用評估。惟，若試驗藥物將用於具有生育能力之婦女，應考慮與具有致畸可能性之避孕類固醇藥物發生 DDI 之風險。更多相關資訊，請參考可適用之區域性指引或連絡相關法規單位。

4. 臨床 DDI 研究結果之報告和解读

#	核准日期	問題	回答
4.1	2024 年 5 月	如何決定 DDI 研究之受試者人數？	如本指引所說明，DDI 研究之受試者人數應足以對可能之交互作用之程度和變異性，提供可靠之評估。於確定樣本量時，於應考量之因素，包括預期之變異性、預期之交互作用程度，以及數據之用途（例如，用於排除交互作用、量化交互作用與支持劑量調整）。一般而言，臨床 DDI 研究納入大約 12-20 位受試者，但當變異性較高或有特定研究目的時，可能需要更大型之研究。

5. 附錄

7.3 基於代謝產物之 DDI 的體外評估

#	核准日期	問題	回答
7.1	2024 年 5 月	鼓勵試驗申請人在體外誘導試驗肝細胞培養的最後一天，測量培養液中原型藥物之濃度之目的為何？	當試驗藥物在培養液中之實際濃度低於理論濃度時，其誘導的強度可能會被低估。需要討論濃度降低之可能原因。 就被廣泛代謝或轉運之試驗藥物，由於藥物會被肝細胞攝取和／或代謝，可預期其在培養液中之濃度會降低。在此種情形下，可預期藥物濃度係隨時間推移而降低。由於此反映體內情況，因此無須對培養液中之濃度降低進行校正。濃度降低亦可能是因為試驗藥物在培養液中之不穩定性。於此情形下，亦可預期在沒有肝細胞之培養液中亦可能發生濃度降低。因此應考慮因不穩定性做校正或更頻繁地更新培養液。至於其他體外檢測，試驗藥物與試驗材料或細胞及抑制劑之非特異性結合，可能亦為藥物在培養液中的游離濃度低於理論濃度之理由。特別是對高蛋白結合之藥物，此情境是需考量的問題。申請人應討論此種差異對數據解釋之可能影響，且校正此些非藥物代謝／藥物運轉之干擾因素。
7.2	2024 年 5 月	為什麼試驗藥物的回收率，在體外實驗被認為很重要？	針對體外實驗，優良規範包括評估試驗藥物在測試系統之回收率，以及測量或計算在培養液中的試驗藥物游離濃度。就定量目的，例如，測定 $K_{i,u}$ 或 $IC_{50,u}$，高回收率係較理想的。另一方面，就定性目的（例如，是／否為受質），較低的回收率不會妨礙得到確切的結論。 應調查導致回收率下降影響因素的性質和程度。應考慮以下因素：

			- 藥物於試驗期間之（代謝）穩定性； - 藥物與細胞／試驗裝置之非特異性結合效應； - 藥物之溶解度。 需討論差異對數據解讀之潛在影響。
--	--	--	---