



# 評估胃 pH 值依賴型藥品與制酸劑併用之交互作用指導原則 草案

若對此指導原則(草案)有任何建議，歡迎來信至 [feedbackbox@cde.org.tw](mailto:feedbackbox@cde.org.tw)  
收集至 115 年 06 月 30 日止，後續將公布正式版

中 華 民 國 1 1 5 年 6 月  
財團法人醫藥品查驗中心

# 序言

在藥物開發過程中，評估藥品與併用藥物之交互作用為確保藥品療效及安全性之重要環節。其中，胃內酸鹼值 (pH) 之變化可能影響部分口服藥品之溶解度與吸收特性，進而改變其體內暴露量。因此，對於其吸收可能受胃內 pH 值影響之口服藥品與制酸劑 (acid-reducing agents, ARA) 併用時，應適當評估其藥物交互作用風險，以確保藥品之療效與安全性。

本指導原則係參考 USFDA 發布之「Evaluation of Gastric pH-Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing Agents: Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications」進行編撰，說明於評估此類交互作用時應考量之相關原則，包括臨床試驗之執行時機、試驗設計、替代評估方法 (如建模與模擬)，以及試驗結果之解讀與臨床應用等，以供業者於藥物開發時參考。

## 【撰寫團隊】

李采燕、徐立峰、王亞蕾、陳筱筠、賴怡君、陳可欣、徐麗娟、劉明勳

## 目錄 (Table of Contents)

1	前言 .....	3
2	何時應進行與制酸劑藥品 (ARA)相關的臨床 DDI 試驗 .....	3
	2.1 弱鹼性藥物的速放製劑 (Immediate-Release Products of Weak-Base Drugs).....	4
	2.2 弱酸性藥物的速放製劑 (Immediate-Release Products of Weak-Acid Drugs).....	5
	2.3 控釋製劑 (Modified-Release Products).....	5
3	DDI 試驗的設計與執行.....	5
4	評估 pH-依賴性 DDI 的替代方法.....	7
5	臨床 DDI 試驗結果之外推.....	7
6	參考文獻 .....	8

本指導原則(草案)係參考「Evaluation of Gastric pH-Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing Agents: Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications (USFDA final version, 2023)」之規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則(草案)非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則(草案)有任何疑問，歡迎來信至 [feedbackbox@cde.org.tw](mailto:feedbackbox@cde.org.tw)

## 1 前言

制酸劑藥品 (acid-reducing agents, ARA)造成的胃酸 pH 值升高可能會影響部分口服藥物的溶解度與溶離特性。因此，若與 ARA 伴隨用藥可能會改變藥物的生體可用率，可能導致弱鹼性藥物療效降低或弱酸性藥物不良事件增加的風險。ARA，例如：制酸劑 (antacids)、組織胺 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑 (histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists, H<sub>2</sub> blocker)及氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitors, PPI)被廣泛使用，且這些藥品除可透過處方取得之外，亦可於各藥局與藥妝店以非處方方式購買。因此，與抑酸劑伴隨用藥可能會導致藥物交互作用 (drug-drug interactions, DDIs)的風險增加。因此，在藥物開發早期，應及早評估新藥是否容易受到胃酸變化而導致藥物交互作用影響 (以下稱為「pH-依賴性 DDI」);必要時，可透過臨床試驗確認其影響程度，並在藥品仿單中說明相關結果及可採取的因應措施。

本指導原則將會針對於以下事項提出建議:(1)何時需要進行與 ARA 相關的臨床 DDI 試驗;(2)此類臨床 DDI 試驗的設計;(3)如何解讀這些試驗結果;以及 (4)如何於藥品仿單中傳達相關資訊。

本指導原則未涵蓋部分 ARA 造成的其他 DDI 機制，例如：因形成螯合複合物 [例如：氫氧化鋁或氫氧化鎂 (aluminum or magnesium hydroxides)或碳酸鈣 (calcium carbonate)]導致弱酸性藥物吸收下降，以及因尿液鹼化 [例如：碳酸氫鈉 (sodium bicarbonate)]導致部分藥物腎排泄量減少的情況。在適當情況下，廠商應在藥物開發過程中評估這些 DDI 的臨床意義。

## 2 何時應進行與制酸劑藥品 (ARA)相關的臨床 DDI 試驗

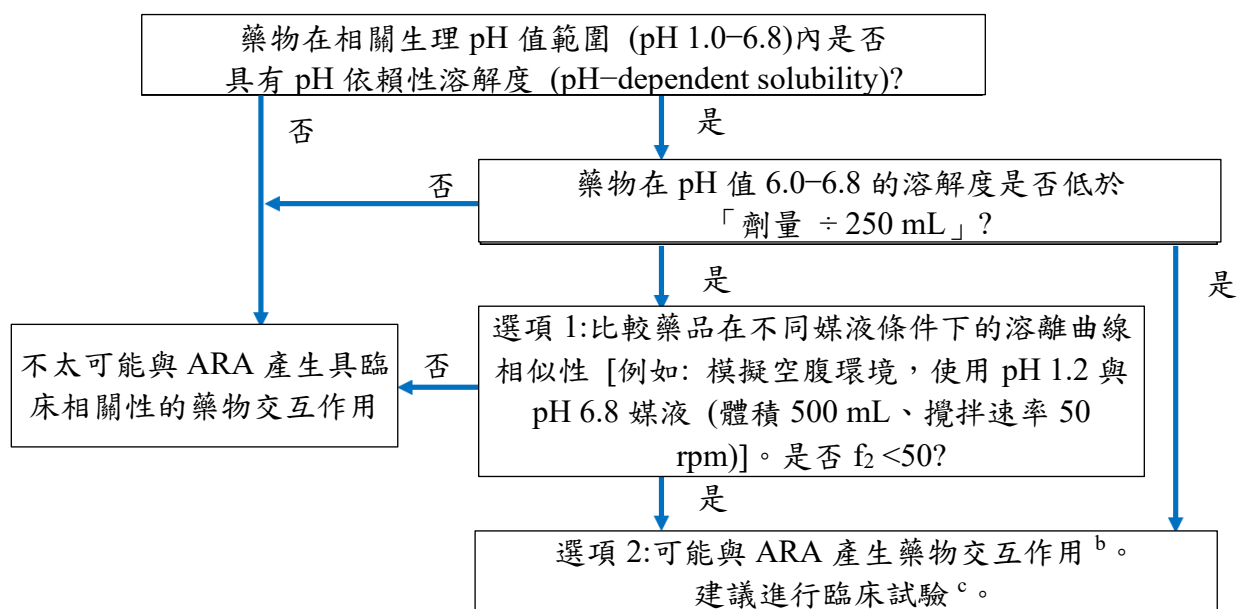
廠商應於藥物開發的早期階段即評估該藥物是否可能發生「pH-依賴性 DDI」，以利在後續臨床試驗中更妥善地說明與 ARA 併用的劑量，尤其是對於可能有相當比例病患會使用 ARA 的適應症。一般而言，若藥物被判定具有發生「pH-依賴性 DDI」的可能性，廠商應進行臨床試驗以說明 ARA 對試驗藥品之藥動學的影響 (請參閱第三節)，或根據體外 (*in vitro*)、電腦模擬 (*in silico*)或臨床資料，提供科學性的論述說明該藥品不會發生「pH-依賴性 DDI」。

## 2.1 弱鹼性藥物的速放製劑 (Immediate-Release Products of Weak-Base Drugs)

大多數已證實會產生「pH-依賴性 DDI」的藥物，通常為弱鹼性化合物，其水溶性 (intrinsic aqueous solubility) 較低，且低於能完全溶解臨床劑量所需的溶解度 (即最高治療劑量除以 250 ml 所得之濃度)。一個試驗藥物與 ARA 是否可能產生交互作用，可依據藥物本身的物化特性以及製劑的溶離 (dissolution) 特性，採逐步方式進行評估。

下圖 (圖一) 所示之範例架構，可用於評估臨床上與 ARA 產生 DDI 之風險。若廠商欲採用其他替代策略評估「pH-依賴性 DDI」，則應進一步與法規單位進行討論。

圖一 評估弱鹼性藥物的速放製劑與 ARA 之 DDI 風險的評估架構



rpm-每分鐘轉速

f<sub>2</sub>-溶離相似性因子

<sup>a</sup> 在適當且有充分理由的情況下，可依據藥物本身及其製劑特性，選擇不同的溶離試驗條件 (例如: 改變溶離試驗裝置與轉速)，並採用更接近生理環境 (biorelevant) 的溶離媒液進行評估

<sup>b</sup> 在合併使用 ARA 的情況下，預期試驗藥物的平均 AUC 或 C<sub>max</sub> 會下降 25% 或以上。該暴露量下降是否具臨床重要性，應依據各個藥物的劑量/暴露量-療效關聯性 (dose/exposure-efficacy relationship) 來判定

<sup>c</sup> 可考慮採用其他替代方法 [例如: 群體藥動學 (population PK) 或以生理學為基礎之藥動學 (physiologically based PK, PBPK) 模型]，請參閱第四節)

在評估時應納入以下額外考量:

- **溶解度:** 建議在接近生理環境的 pH 範圍內 (例如: 1.0-6.8) 建立活性成分 (drug substance) 的水性平衡溶解度曲線 (aqueous equilibrium solubility profile)。溶解度測定之 pH 值建議

以約 1 個單位之等距方式選取，以確保任何溶解度變化的轉折點都能被清楚描繪。由於測試藥物可能影響媒液的 pH 值，使其偏離初始設定，故應實際測量並記錄最終媒液的 pH。在計算溶解度時應使用擬上市的最高治療劑量（亦即，「劑量÷250 ml」）。

- **用於溶離試驗中的配方和劑量：**藥品開發初期可利用早期配方進行溶離試驗，以取得溶離數據並初步評估研究藥物是否可能產生「pH-依賴性 DDI」。同時，也應針對最終擬上市配方 (to-be-marketed formulation)，在最高治療劑量下執行溶離試驗並完成報告，以作為正式評估依據。
- **對於僅建議在進食狀態下服用的藥物：**食物攝取會導致胃部 pH 值升高。因此，對於建議應在進食狀態下使用的藥物，應將模擬進食狀態之 pH 條件與 pH 6–6.8 進行溶解度及溶離曲線比較，以評估胃內 pH 改變之影響。例如：pH 4–5 約略代表高脂及高熱量餐後的胃酸 pH 條件，而 pH 2–3 則反映輕食 (light meal) 後的胃酸 pH 條件。然而，由於食物除了會提高 pH 外，也會刺激膽汁分泌並可能增加藥物溶解度，使得單純依賴體外 pH – 溶解度與溶離資料來評估「pH-依賴性 DDI」風險變得較為困難。在此情況下，建議廠商應與法規單位進行討論。

## 2.2 弱酸性藥物的速放製劑 (Immediate-Release Products of Weak-Acid Drugs)

相較於弱鹼性藥物，弱酸性藥物的「pH-依賴性 DDI」影響評估經驗較少。理論上，對於弱酸性藥物（亦即：在強酸環境 (pH 1–2) 溶解度較低、但在較高 pH 下溶解度較佳的藥物）而言，當與 PPI 或 H<sub>2</sub> blocker 併用時，可能會導致吸收速率或吸收程度 [最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) 和濃度-時間曲線下面積 (AUC)] 增加。然而，依據目前已核准之弱酸性藥物資料顯示，此類「pH-依賴性 DDI」的影響通常有限。是否需要進一步進行臨床試驗，則需視該藥物本身的安全性特性，或其劑量/暴露量-安全關聯性 (dose/exposure-safety relationship) 而定。

## 2.3 控釋製劑 (Modified-Release Products)

若延釋 (extended-release) 與遲釋 (delayed-release) 製劑採用 pH 敏感性的釋放機轉 (pH-sensitive release mechanisms)，則可能會因為 ARA 改變胃腸道 pH，而產生藥物交互作用。目前對這類控釋製劑的評估經驗仍十分有限。因此，對於可能具有「pH-依賴性 DDI」風險的藥品，建議廠商應事先與法規單位進行討論。

## 3 DDI 試驗的設計與執行

- **試驗族群：**通常可在健康受試者族群中進行 DDI 試驗。然而，若因安全性因素不適合以健康受試者進行試驗（例如：藥物具有細胞毒性），則應在該藥物預計治療的病人族群中進行研究。此外，試驗納入的人數也應足夠，以便可靠評估交互作用的程度及個體間差異。

- **試驗設計:**建議採取交叉設計試驗 (固定順序或隨機), 以降低受試者之間的變異性。若藥物具有較長的半衰期, 可考慮採用平行試驗設計。
- **ARA 的藥物選擇:**DDI 試驗中應使用何種 ARA 及其劑量設計, 取決於研究目的, 例如: 是要評估最不利情境下 (worst-case scenario) 的交互作用風險, 或尋找降低風險的方法 (例如: 將兩藥錯開服用)。在目前核准的 ARA 中, PPI 對胃內 pH 的影響時間較長, 因此建議試驗至少應包含 PPI。其他類別之 ARA, 則可視需要作為替代方案進行評估。詳細考量如下所述:
  - **PPI:**若要評估試驗藥物與 PPI 的交互作用, 通常需先讓受試者連續服用 PPI 數天 (例如: 4 至 7 天), 使其藥效達到穩定狀態後, 再給予試驗藥物。由於 PPI 抑制胃酸效果維持時間長, 即使將兩者錯開服用, 通常也無法有效避免 DDI 風險 (有關 PPI 的藥物選擇, 應進一步參考以下「額外考量」)。  
PPI 對胃內 pH 的影響程度 (例如: 24 小時平均 pH, 或 24 小時內 pH  $\geq$  4 的時間比例) 會受到 PPI 藥品種類及劑量影響。建議選用具有最強抑制胃酸效果的 PPI 與劑量作為試驗條件。
  - **H<sub>2</sub> blocker:** 一般而言, 於給予試驗藥物前先投與單次或多次 H<sub>2</sub> blocker (例如: 提前 2 小時), 可使其提升胃酸 pH 的效果較明顯。由於 H<sub>2</sub> blocker 造成胃內 pH 上升之持續時間較 PPI 短, 因此對於某些藥物而言, 透過錯開給藥方式可降低或避免「pH-依賴性 DDI」風險。舉例而言: 可於 H<sub>2</sub> blocker 給藥前 2 小時, 或給藥後 10 至 12 小時投與試驗藥物, 以降低交互作用風險。然而, 此類策略仍應透過臨床試驗加以確認。
  - **制酸劑:**由於制酸劑可直接中和胃酸, 因此可透過與試驗藥物同時給予單次劑量的方式, 用來評估交互作用風險。
  - **額外考量:**在選擇用於試驗的 ARA 時, 除了胃酸 pH 值變化外也應考量其他交互作用機制。舉例而言: omeprazole 已知為 CYP2C19 抑制劑, cimetidine 則可抑制多種 CYP 酵素和轉運蛋白 (例如: CYP2D6、CYP3A4、MATE1 與 MATE2/K)。建議選擇不具其他交互作用機制的 ARA。此外, 若預期試驗藥物可能影響該 ARA 之藥動學特性, 則不應於 DDI 試驗中使用該 ARA。
- **劑量:**為評估最不利情境下的交互作用風險, 建議應在 DDI 試驗中選用臨床實務中的最高劑量 ARA (例如: 40 mg esomeprazole、40 mg omeprazole 或 40 mg pantoprazole)。試驗藥物方面, 也建議使用其最高治療劑量, 因為高劑量通常更容易顯現「pH-依賴性 DDI」的影響。若欲採用不同劑量或其他給藥方式, 則應提出合理依據。
- **配方:**「pH-依賴性 DDI」的影響可能會因不同配方而改變, 因此最理想的方式是使用最終擬上市配方進行試驗。然而, 在開發初期最終藥品可能尚未完成。因此若使用早期配方進行研究, 應提供充分理由, 說明為何其結果可推論至擬上市藥品。
- **試驗藥物的投藥頻率:**除下列情況外, 試驗藥物採單次給藥進行試驗通常可被接受: (1) 多次給藥後藥物吸收發生變化; 或 (2) 試驗必須在病患身上進行, 而單次給藥對需要持續治療的患者並無臨床效益, 此時則應考慮多次給藥設計。
- **食物攝取:**若試驗藥物規定需空腹服用, 試驗就應在空腹條件下進行。若試驗藥物可在空腹或進食狀態下服用, 建議試驗仍採空腹條件, 因為這通常較能代表最不利情境。若

試驗藥物需要在進食狀態下服用，則試驗條件應與後期臨床試驗所採用的進食條件一致。相較於其他類型食物，高脂餐點可能低估 ARA 所造成之 pH-依賴性 DDI 影響，因高脂餐點本身會提高胃部 pH，並刺激膽汁分泌，進一步幫助藥物溶解。

- **藥動學採樣與資料收集:**藥動學 (PK) 採樣時間應足以充分說明試驗藥物單獨給藥以及與 ARA 合併給藥時的  $AUC_{0-1NF}$  (或多次給藥試驗的穩定狀態  $AUC_{0-TAU}$ )、 $C_{max}$ 、達到  $C_{max}$  的時間 ( $T_{max}$ )。若必要時，最低濃度 ( $C_{min}$ ) 或部分曲線下面積 (partial AUC) 亦應一併評估。若代謝物對於療效或安全性有所貢獻時，也應測量活性代謝物濃度。

#### 4 評估 pH-依賴性 DDI 的替代方法

- **群體藥動學 (population PK):** 與 ARA 相關之 DDI 可於臨床試驗中透過群體藥動學分析進行評估。以下說明與 ARA 相關的一些特定考量：
  - **給藥資訊紀錄:** 「pH-依賴性 DDI」的結果往往會受到試驗藥物與 ARA 的服藥時間差影響，尤其是  $H_2$  blocker 或制酸劑；此外，ARA 劑量及食物也可能改變結果。因此，試驗開始前就應規劃好資料收集方式，完整記錄藥物劑量、服藥時間、使用天數，以及受試者的進食狀況與餐食類型 (例如:空腹、高脂餐點、正常或輕食餐點)。
  - **PK 採樣:**此類交互作用主要影響吸收階段;因此，因此應於研究藥物的吸收期間設計足夠的採樣時間點，以利評估可能的 DDI 效應。
  - **資料分析:**由於 PPI、 $H_2$  blocker 及制酸劑的胃酸 pH 值升高作用持續時間不同，因此應依類別分別評估這些 ARA (例如:將 PPI、 $H_2$  blocker 及制酸劑作為三個獨立共變數)。如可行，亦可比較全程使用 ARA 與間歇性使用 ARA 病人之系統性暴露差異。
- **以生理學為基礎之藥動學 (physiologically based PK, PBPK) 的模擬:** 結合圖一所示的評估架構，有時也可以利用 PBPK 模型進一步評估藥物是否可能發生「pH-依賴性 DDI」的可能性。PBPK 方法對於提供臨床試驗設計也可能相當實用。不過，由於 PBPK 的應用仍在持續發展，其適用性仍在持續評估之中。若廠商欲採用 PBPK 模擬方法評估「pH-依賴性 DDI」，建議廠商應事先與法規單位進行討論。

#### 5 臨床 DDI 試驗結果之外推

- 一般而言，於 DDI 試驗中觀察到試驗藥物與某一種 ARA 的作用，通常可外推至同一類別之其他 ARA (例如:若以某一種 PPI 進行試驗，則可推論至其他具有相似提升胃內 pH 效果的 PPI)。
- 若所使用的 ARA 除了改變胃酸 pH 值的作用之外，還具有其他交互作用機轉，則外推至同類 ARA 時可能會受到影響。
- 以下係以弱鹼性藥物速放製劑與 PPI 的情境為例，說明如何將試驗結果外推並用於仿單標示 (圖二)。如果廠商想用不同方法來評估這類交互作用，應先與法規單位進行討論。
- 一般來說，因為 PPI 的作用時間較長，因此通常可視為最不利情境。如果在 PPI 試驗中沒有觀察到交互作用，通常可推論該藥物不太可能有「pH-依賴性 DDI」。然而，PK 差

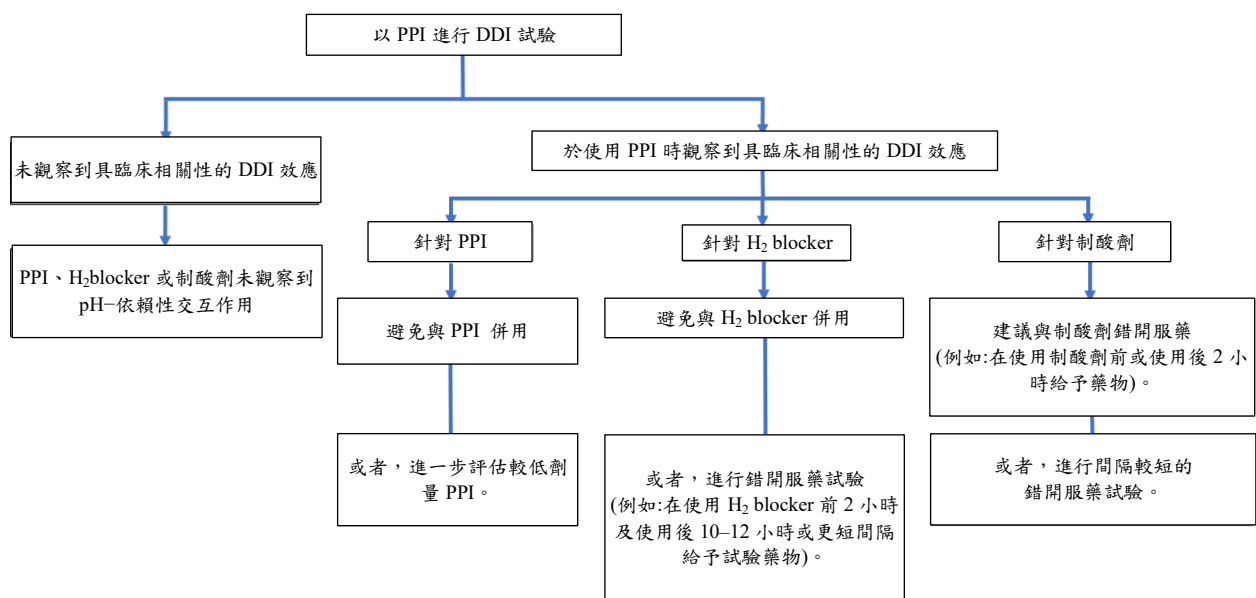
異是否具臨床意義，仍須視暴露量-安全或療效的關聯性進行判斷。

- 如果研究結果顯示，藥物與 PPI 合併使用會明顯改變其體內暴露量且具有臨床意義，對於風險緩解策略及進一步研究之建議如下：

- **PPI**: 應避免併用 PPI; 或可進一步評估較低劑量 PPI 對藥物暴露量之影響。
- **H<sub>2</sub> blocker**: 應避免併用 H<sub>2</sub> blocker。或者可以進一步測試不同的錯開服藥方式 (staggered dosing schedules)，進而建立具臨床上可行的給藥方式，藉此降低「pH-依賴性 DDI」的風險。
- **制酸劑**: 由於制酸劑作用時間短，因此可將藥物與制酸劑錯開給藥 (例如: 在使用制酸劑前 2 小時或使用後 2 小時給予藥物)。如有需要，必要時，可進一步評估更短間隔之錯開服藥方式。

上述風險緩解策略應明確標示於仿單中。

圖二 臨床 DDI 試驗結果的推論及對弱鹼性藥物的立即釋放藥品的意涵



## 6 參考文獻

1. Zhang L, F Wu, SC Lee, H Zhao, and L Zhang, 2014, pH-Dependent Drug-Drug Interactions for Weak Base Drugs: Potential Implications for New Drug Development, Clin Pharmacol Ther, 96(2):266-277..
2. Miao L, F Wu, X Yang, YM Mousa, A Ramamoorthy, SC Lee, K Raines, L Zhang, and P Seo, 2022, Application of Solubility and Dissolution Profile Comparison for Prediction of Gastric pH-Mediated Drug-Drug Interactions, AAPS J, 24(35):<https://doi.org/10.1208/s12248-022-00684-3>.
3. Markopoulos C, CJ Andreas, M Vertzoni, J Dressman, C Reppas, 2015, In Vitro Simulation of Luminal Conditions for Evaluation of Performance of Oral Drug Products: Choosing the Appropriate Test Media, Eur J Pharm Biopharm, 93:173-82..

4. Mann J, J Dressman, K Rosenblatt, L Ashworth, U Muenster, K Frank, P Hutchins, J Williams, L Klumpp, K Wielockx, P Berben, P Augustijns, R Holm, M Hofmann, S Patel, S Beato, K Ojala, I Tomaszewska, J Bruel, J Bulter, 2017, Validation of Dissolution Testing With Biorelevant Media: An OrBiTo Study, *Mol Pharm*, 14(12):4192-4201.
5. Dressman JB, M Vertzoni, K Goumas, C Reppas, 2007, Estimating Drug Solubility in the Gastrointestinal Tract, 2007, *Adv Drug Deliv Rev*, 59(7):591-602.
6. Segregur D, T Flanagan, J Mann, A Moir, EM Karlsson, M Hoch, D Carlile, S Sayah-Jeanne, J Dressman, 2019, Impact of Acid-Reducing Agents on Gastrointestinal Physiology and Design of Biorelevant Dissolution Test to Reflect These Changes, *J Pharm Sci*, 108(11):3461-3477
7. Surofchy DD, LA Frassetto, and LZ Benet, 2019, Food, Acid Supplementation and Drug Absorption-A Complicated Gastric Mix: A Randomized Control Trial, *Pharm Res*, 36(11):155.
8. Koziol M, F Schneider, M Grimm, C Mode, A Seekamp, T Roustom, W Siegmund, and W Weitschies, Intragastric pH and Pressure Profiles After Intake of the High-Caloric, High-Fat Meal as Used for Food-Effect Studies, 2015, *J Control Release*, 220(Pt A):71-78.
9. Simonian HP, L Vo, S Doma, RS Fisher, and HP Parkman, 2005, Regional Postprandial Differences in pH Within the Stomach and Gastroesophageal Junction, *Dig Dis Sci*, 50(12):2276-2285.
10. Kirchheiner J, S Glatt, U Fuhr, U Klotz, I Meineke, T Seufferlein, J Brockmüller, 2009, Relative Potency of Proton-Pump Inhibitors-Comparison of Effects on Intragastric pH, *Eur J Clin Pharmacol*, 65(1):9-31.
11. Hedenström H, C Alm, M Kraft, A Grahnén, 1997, Intragastric pH After Oral Administration of Single Doses of Ranitidine Effervescent Tablets, Omeprazole Capsules and Famotidine Fast-Dissolving Tablets to Fasting Healthy Volunteers, *Aliment Pharmacol Ther*, 11(6):1137-41.
12. Miner Jr, PB, LD Allgood, JM Grender, 2007, Comparison of Gastric pH with Omeprazole Magnesium 20.6 mg (Prilosec OTC) o.m. Famotidine 10 mg (Pepcid AC) b.d. and Famotidine 20 mg b.d. Over 14 Days of Treatment, *Aliment Pharmacol Ther*, 25(1):103-9
13. Lin, MS, P Sun, HY Yu, 1998, Evaluation of Buffering Capacity and Acid Neutralizing-pH Time Profile of Antacids, *J Formos Med Assoc*, 97(10):704-10