

国际人用药品注册技术协调会

ICH 三方协调指导原则

毒代动力学指导原则说明：毒性研究中的全身暴露量评价

S3A

现行第 4 阶段版本

1994 年 10 月 27 日

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已向监管机构征求意见。在进程的第 4 阶段，建议欧盟、日本和美国的监管机构采纳最终草案。

毒代动力学指导原则说明：毒性研究中的全身暴露量评价

S3A

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
S3A	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见	1993年10月27日	S3A

现行第四阶段版本

S3A	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的管理机构采纳	1994年10月27日	S3A
-----	----------------------------------	-------------	-----

毒代动力学指导原则说明：毒性研究中的全身暴露量评价

ICH 三方协调指导原则

在 1994 年 10 月 27 日 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。

目录

1.前言	1
2.毒代动力学研究目的和测定参数	2
3.一般原则	3
3.1 前言	3
3.2 暴露量的定量	3
3.3 样品采集时间点的确定	4
3.4 达到足够暴露的给药剂量设置	4
3.4.1 低剂量	4
3.4.2 中剂量	5
3.4.3 高剂量	5
3.5 毒性试验中暴露评估的程度	5
3.6 影响暴露量分析的复杂因素	6
3.7 给药途径	6
3.8 代谢产物的测定	7
3.9 数据的统计学评价	7
3.10 分析方法	8
3.11 报告	8
4.不同毒性试验中的毒代动力学研究-特殊考虑	9
4.1 前言	9

4.2 单次给药毒性试验	9
4.3 重复给药毒性试验	9
4.4 遗传毒性试验	10
4.5 致癌性（致瘤性）试验 ¹	10
4.5.1 预试验或剂量探索试验	10
4.5.2 主试验	11
4.6 生殖毒性试验 ²	11
4.6.1 前言	11
4.6.2 生育力试验	12
4.6.3 妊娠期和哺乳期试验	12
5.注释	12
6.参考文献	15

毒代动力学指导原则说明：毒性研究中的全身暴露量评价

1.前言

本指导原则所涉及的毒代动力学仅适用人用药品的开发。

毒代动力学是药代动力学在全身暴露评价中的延伸，为非临床毒性研究的组成部分，或为某一特殊设计的支持性研究，以评估药物的全身暴露情况。研究结果用于阐明毒理学发现及其与临床安全性问题的相关性（文中其他术语的定义见注释 1）。

制定本指导原则旨在理解毒代动力学的意义和应用，指导毒代动力学的试验设计。本指导原则强调毒性试验与药代动力学相结合，这将有助于解释毒理学发现和制定合理的试验设计。

毒代动力学测定通常结合于毒性研究中，故又被称为伴随毒代动力学（注释 1）。另外，模拟毒性试验的支持性研究也可获得相应的毒代动力学数据。

毒代动力学研究有助于提供一种获得受试动物多次给药药代动力学数据的方式，若监测了合适的参数，可避免重复进行多次给药的药代动力学研究；在数据收集中优化试验设计可减少所需要的试验动物数。

非临床药代动力学和代谢过程的多个要素对解释毒理学发现可能有价值。但毒代动力学数据侧重于新药毒性研究中的动力学过程。

因此，毒代动力学是非临床试验计划的组成部分，在理解毒性

试验结果和与临床数据比较方面，作为评估人体风险和安全性时的部分内容，可提高毒理学数据的价值。基于毒代动力学与毒性试验的整合及其作为非临床和临床研究桥梁的特性，其重点是解释毒性试验结果，而不是描述受试物的基本药代动力学参数特征。

药品开发是在非临床和临床研究间不断反馈的动态过程，因此对毒代动力学应用无严格详细的试验程序推荐。并非必须在所有研究中获取毒代动力学数据，应该科学地判断何时可能需要这些数据。在考虑某个毒性试验是否需要获取毒代动力学数据和评估暴露量时，应基于一种灵活的逐步递进和具体问题具体分析决策过程，以获得风险评估和安全性分析的足够信息。

2.毒代动力学研究目的和测定参数

毒代动力学研究主要目的：

描述动物的全身暴露及其与毒性研究剂量、时间的关系。

次要目的：

阐述毒性研究所达到的暴露量与毒性发现的相关性，以评价这些结果与临床安全性之间的相关性。

支持非临床毒性研究的动物种属选择和给药方案设计（注释 1）。

结合毒性研究结果，提供有助于设计后续非临床毒性研究的信息。

要达到上述目的，可在某项研究过程中通过选择合适时间点进行采样测定，获得一个或多个药代动力学参数（注释 2）。这些

测定通常包括血浆（全血或血清）的原形化合物和/或代谢产物的浓度，应根据具体情况进行选择。用于评价毒代动力学研究中暴露量的常用参数有血浆（全血或血清）AUC、C_{max} 和 C(time)（注释 2）。对于某些化合物，以未与血浆蛋白结合的游离浓度计算暴露量更为合适。

毒代动力学数据可从单个毒性试验的全部动物获得，也可从具有一定代表性的亚组或卫星组获得（见 3.5 和注释 1），或从单独设计的研究中获得。

毒代动力学信息可有效支持的毒性试验包括单次和重复给药毒性、生殖毒性、遗传毒性和致癌性试验。毒代动力学信息对拟改变临床给药途径的评价也有一定价值。

3.一般原则

3.1 前言

以下章节介绍了各单项试验中应考虑的一般原则。

遵循 GLP 要求的毒性研究，其伴随毒代动力学亦应符合 GLP 要求。在严格模拟毒性试验条件下产生特定数据的回顾性设计的毒代动力学研究也应遵循安全性评价所必需的 GLP 要求。

3.2 暴露量的定量

全身暴露量可用来评价动物对受试物的负荷量，并有助于解释动物种属、剂量组和性别间毒性的相似性和差异性。暴露量可用原形化合物和/或其代谢产物的血浆（全血或血清）浓度或 AUC 表示，某些情况下，也可测定组织中的药物浓度。在进行动物毒性试

验设计时，为使动物毒性研究的剂量能达到相应的暴露水平，应考虑人体治疗剂量（预期的或已确认的）的整体暴露量和剂量相关性及受试物的药效学（定性的或定量的）可能存在的种属差异。

药效学作用或毒性也可为暴露提供支持性证据，某些情况下可替代药代动力学参数。

毒理学研究中的毒代动力学监测或特征描述应确定研究过程中达到何种暴露水平，也有助于毒理学家对可能已发生的非线性、剂量相关性的暴露量改变（注释 3）引起警觉。毒代动力学信息可用于种属间的毒性比较，这优于简单以剂量/体重（或体表面积）进行的比较。

3.3 样品采集时间点的确定

伴随毒代动力学研究中，采集体液的时间点应尽量达到所需的频度，但不可过于频繁而干扰正常研究，或引起动物过度的生理应激反应（注释 4）。每项研究中时间点的数量应满足暴露量评价的要求（见 3.2）。时间点的确定应以早期毒性研究、预试验或剂量探索试验以及在相同动物模型或可以合理外推的其它动物模型上进行的独立试验中获得的动力学数据为基础。

3.4 达到足够暴露的给药剂量设置

毒性试验的剂量设置主要依据受试动物的毒理学发现和药效反应确定。下列毒代动力学原则将有助于剂量的设置。

3.4.1 低剂量

低剂量最好是无毒性反应剂量（注释 5），任何毒性试验中低

剂量的动物暴露水平，理想状态下应等同或略高于患者拟用（或已知）的最高剂量。但该理想状态并非总是可以达到，故低剂量通常视毒理学考虑而定。无论如何应进行全身暴露量测定。

3.4.2 中剂量

根据毒性试验目的，中剂量的暴露通常是低剂量的适当倍数或高剂量的适当分数。

3.4.3 高剂量

毒性试验中高剂量通常依毒理学的要求而定，但所用剂量应达到可评价的暴露水平。

当毒代动力学数据表明化合物的吸收限制了原形化合物和/或代谢产物暴露（注释 6），且无其它剂量限制因素存在时，化合物能达到最大暴露的最低剂量被视为可采用的最高剂量（注释 7）。

当选择的剂量呈非线性动力学时（注释 3），应特别注意对毒性研究中毒理学发现的解释。但是，非线性动力学不一定用作毒性研究剂量限制的依据或依此否定毒理学发现的价值。此情况下，毒代动力学研究将有助于评价剂量与暴露量间的相关性。

3.5 毒性试验中暴露评估的程度

在毒性试验中，应通过适当数量的动物和剂量组（注释 8）评估全身暴露量，为风险评价提供依据。

伴随毒代动力学既可在主试验组也可在特定卫星组所有动物或有代表性的部分动物上进行（注释 1,5）。通常，使用大动物时毒代动力学数据样本从主试验组的动物采集，而当使用较小动物种

属（啮齿类）时，则需要从卫星组动物采集。

动物数量应采用可产生足够毒代动力学数据的最小值。在主试验组中使用雌雄两种性别动物时，除非有特殊理由，暴露量的测定通常包括两种性别的动物。

如果给药方案基本不变，可不必在不同给药期限的每项研究中获取毒代动力学数据（见 4.3）。

3.6 影响暴露量分析的复杂因素

暴露量评估有助于解释毒性研究结果及与人体暴露进行比较，但应注意以下几点：

应考虑因种属差异导致的蛋白结合、组织摄取、受体性质和代谢特点的不同。例如，对蛋白结合率高的化合物，用游离（未结合）浓度来表示暴露量可能更为合适。此外，代谢产物的药理活性及其毒理学作用和生物制品的免疫原性也可能是需要考虑的复杂因素。在血浆浓度相对较低时，某些特定组织或器官也可能会有较高水平的受试物和/或代谢产物。

3.7 给药途径

改变给药途径（如吸入、局部或非肠道给药）的毒代动力学方案，应基于受试物在拟定给药途径下的药代动力学性质。

有时会根据某药品的临床给药途径设计方案，例如原作为口服制剂开发的某种产品后来被开发为静脉给药制剂。在此类情况下，需明确临床给药途径的改变是否会明显缩小安全范围。

改变给药途径时，需比较现有的和拟用给药途径下原形化合

物和/或其代谢产物的全身暴露 (AUC 和 C_{max})。如果新途径导致 AUC 和/或 C_{max} 增加或代谢途径改变, 应重新考虑继续对动物毒理学和动力学所获得的安全性进行确认。如果拟用的新途径与现有途径相比, 药物暴露量无显著增加或改变, 则附加的非临床毒性研究可侧重于局部毒性研究。

3.8 代谢产物的测定

毒代动力学的主要研究目的是描述受试物在毒性研究动物种属中的全身暴露情况。然而在下列情况中, 测定血浆或其他体液中的代谢产物浓度对毒代动力学的实施特别重要 (注释 9)。

- 受试物为“前药”且其代谢产物已知为主要活性成分。
- 受试物可被代谢为一种或多种具有药理或毒理活性的代谢产物, 且代谢产物导致明显的组织/器官反应。
- 受试物在体内被广泛代谢, 毒性研究仅可以通过测定血浆或组织中的某一主要代谢产物浓度进行暴露评估 (注释 10)。

3.9 数据的统计学评价

暴露评价的数据需要有代表性。然而, 由于动力学参数大多存在较大的个体内和个体间的差异, 且获得毒代动力学数据的动物样本量较小, 因此通常不需要高度精确的统计学处理。应注意求算平均值或中位数并评估变异情况, 但某些情况下, 个体动物的数据可能比经严密统计分析的成组数据更为重要。

若进行数据转换 (如 对数转换), 应提供转换理由。

3.10 分析方法

将药代动力学整合到毒性试验意味着分析方法的早期建立，该方法的分析物和基质的选择应在收集到代谢和种属差异的信息后继续评估。

毒代动力学研究使用的分析方法应是对待测物具有特异性，且有足够的准确度和精密度。定量限应满足毒代动力学研究预期的浓度范围。

应说明如何选择待测分析物和基质（生物体液或组织），并对每个种属的每种样本中的可能引起干扰的内源性物质进行研究。通常选择血浆、血清或全血（各种属）作为毒代动力学研究的基质。

如果药物是消旋体或对映异构体的混合物，应对分析物（消旋体或对映异构体）的选择进行附加说明。

理想情况下，非临床研究中检测的分析物和基质应与临床研究一致。如果在非临床和临床研究中应用了不同的分析方法，所有方法均应进行合理的验证。

3.11 报告

应提供对所获得的毒代动力学数据的综合评估，包括对结果的评价和对解释毒理学发现的意义。

应报告或引用分析方法概要。另外，应说明选择检测基质和分析物的理由（见 3.8 和 3.10）。

报告在申报资料中的位置取决于其数据是针对某一项毒性试验，还是用来支持所有的毒性试验。

4.不同毒性试验中的毒代动力学研究-特殊考虑

4.1 前言

根据前述毒代动力学原则，针对各项毒性试验有如下特殊考虑。暴露监测或特征描述的频率可根据需要增减。

有时仅从某些个体动物取样可能是合适的，这可能有助于解释这些动物的毒理学发现。

4.2 单次给药毒性试验

该试验通常是在生物分析方法建立前的药物研发早期进行，因此在这些研究中进行毒代动力学监测通常是不可能的。如有必要，可采集血浆样本贮存以待后期分析。此时需提供分析物在样本基质中的稳定性数据。

为解释在单次给药毒性试验中出现的特殊问题，可在试验完成后进行附加的毒代动力学研究。

单次给药动力学试验结果有助于制剂选择和给药间隔内药物暴露速率及暴露持续时间的预测。这也有助于在后续研究中选择合适的给药剂量。

4.3 重复给药毒性试验

给药方案（注释 11）和种属的选择应尽可能与药效学和药代动力学原则相符。但在既无动物也无人体药代动力学数据可借鉴的研究初期，此要求或许难以达到。

毒代动力学应适当纳入毒性研究的设计中，包括合适剂量下首次重复给药毒性试验，从给药开始到结束期间暴露的特征描述

或监测（注释 1,12）。后续研究所采用的方案将依据首次试验结果及给药方案的变化而定。当早期毒性研究出现难以解释的问题时，可能需要延长、缩短或改变对特定化合物监测和特征描述。

4.4 遗传毒性试验

当体内遗传毒性研究出现阴性结果时，可能需要说明所用动物种属的全身暴露情况或标志性组织中的暴露特征。

4.5 致癌性（致瘤性）试验¹

4.5.1 预试验或剂量探索试验

在这些试验中应进行适当的监测或特征描述以获得毒代动力学数据，其有助于主试验的设计（见 4.5.2）。应特别关注之前的毒性研究中未曾使用过的动物种属和品系，以及首次采用的给药途径和给药方法。

当掺食给药时，应特别注意确立合适的毒代动力学数据（注释 13）。

当已有临床暴露量的信息以及非线性动力学（注释 3）可能使研究的解释复杂化的情况下，毒代动力学数据可能有助于剂量选择。

原则上，理想的试验设计应确保致癌性试验剂量下所产生的全身暴露量范围超过人体最大治疗暴露量的若干倍。但由于理想的剂量选择难免受到种属特异性问题的影响，因此，本指导原则的重点在于在合适的剂量下和致癌性试验的不同阶段评估原形化合物和/或代谢产物全身暴露量的必要性，以便使研究结果能用于动

物模型和人体暴露量的比较。

基于受试动物种属和人体可能达到的全身暴露量而确定的最高剂量可以作为潜在致癌性试验可接受的终点。在以往的研究中，经常用毒性终点选择最高剂量。

4.5.2 主试验

给药方案和动物种属、品系的选择应尽可能根据已有的药代动力学和毒代动力学信息确定。实际上，大多数研究采用大鼠和小鼠进行。

如本章前言所述，建议通过监测确保主试验中的药物暴露与独立或特定剂量探索试验所获得的动力学特征一致。这种监测在试验中的某些情况下是合适的，但超过 6 个月则无必要再继续监测。

4.6 生殖毒性试验²

4.6.1 前言

开始生殖毒性试验前最好获得一定的药代动力学信息，这可以提示是否需要调整动物种属选择、试验设计和给药时间表。此时这些信息不需要过于复杂或来源于妊娠或哺乳期动物。在对研究进行评价时则需要依据研究结果获得的妊娠和哺乳期动物药代动力学的进一步信息。

生殖毒性试验中暴露的限度通常取决于母体毒性。因此，尽管在某些情况下在生殖毒性试验中进行毒代动力学监测是有价值的（尤其是对低毒性化合物），但并非对所有化合物都是必需的。

当由于未见药理学反应或毒性作用而怀疑是否达到足够的全身暴露量时，毒代动力学原则可有效地用于确定生殖过程不同阶段给药所达到的暴露量。

可用雌性动物卫星组收集毒代动力学数据。

4.6.2 生育力试验

一般原则同重复给药毒性试验（见 4.3）。是否需要在这些研究中监测毒代动力学取决于给药方案和所用动物种属在前期研究中已获得的信息。

4.6.3 妊娠期和哺乳期试验

暴露期间的试验方案应根据毒理学发现、药代动力学和毒代动力学原则来选择。

应考虑妊娠动物与非妊娠动物的动力学可能不同。

毒代动力学研究包括对特定时间的母体、胚胎、胎仔或幼仔的暴露量评估（注释 14）。可评估乳汁中的排泄以确定其在幼仔中的暴露。在某些情况下，研究胚胎/胎仔的转运以及乳汁排泄是必要的或适当的。

对于化合物胎盘转运不明确的动物种属，解释其生殖毒性试验结果时应予以考虑。

5. 注释

注释 1: 本“指导原则”出现词句的定义。

分析物：生物样品中被测定的化学实体。

基质：选定作为分析对象的全血、血浆、尿、血清或其它体液

或组织。伴随毒代动力学：毒性研究中进行的毒代动力学测定，可在所有动物或有代表性的亚组或卫星组进行测定。

暴露：用药代动力学参数对暴露进行描述，这些参数反映了动物局部或全身所负载的受试物和/或其代谢产物。最常用的参数有：药物浓度-时间曲线下面积（AUC）和/或预期达峰时间测定的浓度 C_{\max} ；或在某些其他选定时间的浓度 $C_{(\text{time})}$ 。在特殊情况下，其它参数可能更合适。

监测：给药期间采集少量的基质样本（如 1-3 个）以评估 $C_{(\text{time})}$ 或 C_{\max} 。

特征描述：给药期间采集基质样本（如 4-8 个）以评估 C_{\max} 和/或者 $C_{(\text{time})}$ 以及药物浓度-时间曲线下面积（AUC）。

卫星组：包括在毒性研究设计和实施中的动物组，其处理和饲养条件与主研究的动物相同，主要用于毒代动力学研究。

支持：在毒性研究中，从药代动力学和代谢原理角度来证实或确认毒性试验的设计。该过程包括两个不同步骤：

a) 确认应用了毒代动力学原则，受试物（见 3.4）和/或其代谢产物在动物中达到了适当的全身暴露。

b) 确认所用动物种属的代谢特征是可接受的，其支持数据通常可从动物和人的代谢研究中得到。

验证：在分析方法中-根据待测生物基质和需定量的分析物确认分析方法的准确度、精密度、重现性、响应函数和特异性。

注释 2: 符号和定义依据美国临床药理学学会药代动力学命名委

员会于 1982 年 5 月出版的《药代动力学符号、公式和定义手册》一书。

C_{\max} : 最大（峰）浓度。

$C_{(\text{time})}$: 给药后特定时间的最大浓度。

t_{\max} : 给药后达到峰值或最大浓度的时间。

$AUC_{(0-t)}$: 从零时到 t 时的浓度-时间曲线下面积。应注意 $AUC_{(0-\infty)}$ 是 $AUC_{(0-t)}$ 的一个特例。

其它测定，如尿排泄可能更适合于某些化合物。其它导出参数，如生物利用度、半衰期、游离型药物的比例和分布容积对解释毒代动力学数据也可能是有价值的。因此，必须按照第 3 章概述的一般原则，根据不同情况选择参数和时间点。

注释 3: 由于清除过程饱和所导致的非线性动力学可引起非预期的暴露增加，此增加也可能发生于血浆半衰期特别长的化合物。还应密切关注在给药间隔内相对较短时间内达到高 C_{\max} 的化合物。反之，代谢酶的自身诱导可能会导致研究过程中出现非预期的低暴露。

注释 4: 如果样本采自主试验的动物，应考虑是否需要从所有给药和对照组的动物取样，以采取同样的方式处理研究中的所有动物，或是否需要从相同样本量的有代表性的亚组中采样。

注释 5: 本文中“无毒性反应剂量”（被认为等同于“未见不良反应剂量”）定义为：在该剂量下，可能观察到某些药理学作用，但未见不良反应。

注释 6: 在这些情况下，应明确吸收是速率限制步骤、药物暴露量的受限不是由于清除率增加导致的。

注释 7: 相对无毒化合物以溶液或混悬液形式经口给药时，动物可接受的给药体积限度可能会限制能达到的给药剂量。

注释 8: 通常认为没有必要分析对照组样本，但如果认为其有助于解释毒性结果或确证分析方法，则可采集样本并进行分析。

注释 9: 为了证实人体代谢产物有足够的毒性研究，在非临床毒性试验中需要获得这些代谢产物的暴露数据时，代谢产物浓度的测定可能是非常重要的。

注释 10: 代谢产物测定作为毒代动力学评价的一部分仅能提供暴露的评价，而不能证明可能的活性中间产物。

注释 11: 给药方案包括剂量、制剂、给药途径和给药频率。

注释 12: 每种动物种属伴随毒代动力学的首次重复给药毒性试验期限通常为 14 天或更长。

注释 13: 为了比较受试物掺食给药、灌胃给药或非临床拟用途径给药后的暴露，可能需要进行附加的研究。

注释 14: 需注意的是，尽管受试物转运进入胚胎-胎仔是需要考虑的重要问题，但事实上胎仔暴露量是最常评估的参数，通常在单独研究试验中检测，并以“胎盘转运”表示。

6.参考文献

1.Code S 1C Carcinogenicity: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals.

2.Code S 5A Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal
Products.