

# 国际人用药品注册技术协调会

## ICH 三方协调指导原则

### 药代动力学： 重复给药的组织分布研究指导原则

#### S3B

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。*

## S3B 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
S3B	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	S3B

### 现行第四阶段版本

S3B	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	S3B
-----	----------------------------------	-------------	-----

# 药代动力学：重复给药的组织分布研究指导原则

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。

## 前言

对一个化合物的吸收、分布、代谢和排泄的全面认知，对阐述药理学和毒理学研究是很重要的。组织分布研究对于提供化合物和/或代谢产物的分布和蓄积的信息至关重要，特别是与潜在作用部位的相关性；该信息可能有助于毒理学和药理学研究的设计及试验结果的解释。

在欧盟、美国和日本，将单次给药的组织分布研究作为非临床研究的一部分已得到普遍认可。这些研究通常可提供足够的有关组织分布信息。

对于重复给药的组织分布试验尚无统一的要求。但可能存在重复给药后的评估可提供重要信息的情况。

本文为何时需考虑进行重复给药的组织分布研究以及如何进行这些研究提供指导。

## 应考虑进行重复给药的组织分布研究的情况：

- 1.当单次给药的组织分布研究提示，受试物(和/或代谢物)在器官或组织的表观半衰期明显超过其血浆消除相的表观半衰期，同时超过毒性研究给药间隔的两倍，可能进行重复给药的组织分布研究是合适的。

- 2.在重复给药的药代动力学或毒代动力学研究中，如果循环中

的化合物/代谢产物的稳态水平明显高于单次给药动力学所预测的水平，则应考虑进行重复给药的组织分布研究。

3.当观察到对受试物的安全性评价有重要意义的组织病理学改变，而这些改变又可能无法从短期毒性研究、单次给药的组织分布研究和药理学研究预测，重复给药的组织分布可能有助于解释这些发现。那些病变部位的器官或组织应是研究的重点。

4.当开发定位靶向释放的药物时，可能进行重复给药的组织分布研究是合适的。

### **重复给药的组织分布研究设计与实施**

可使用放射性标记化合物或具有足够灵敏度和特异性的替代方法达到该研究的目的。

应选择合适的剂量和动物种属来解决导致考虑进行重复给药组织分布研究的问题。

应根据之前的药代动力学和毒代动力学研究信息选择重复给药组织分布研究的给药周期。通常最小给药周期为一周。当化合物和/或其代谢产物的血液/血浆浓度未达到稳态时，应选择更长的给药周期。通常认为给药不必超过三周。

当发生广泛蓄积或认为相关数据可阐明器官毒性的机制时，应考虑测定器官和组织中的原形化合物和/或代谢产物。

### **小结**

组织分布研究是非临床动力学研究的重要组成部分。对大多数化合物而言，具有足够灵敏度和特异性的单次给药组织分布研

究预计能够提供对组织分布和潜在蓄积的充分评估。因此，并非所有化合物都一律需要进行重复给药的组织分布研究,仅当其它来源得不到合适数据时才需进行。根据单次给药组织分布研究、毒性和毒代动力学研究结果，在某种情况下进行重复给药组织分布试验可能是合适的。对于具有明显长半衰期、消除不完全或发现非预期器官毒性的化合物，这些研究可能是最恰当的。重复给药组织分布研究的试验设计和开展时机的确定应具体情况具体分析。