S3A

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

毒物代谢动力学（毒代动力学）指导原则：

毒性研究中全身暴露的评价

现行 **ICH** 进程第四阶段

1994 年 **10** 月 **27** 日

本指导原则由相应的 **ICH** 专家小组，根据 **ICH** 程序制定，并经各国管理部门协商，已进入第四阶段，被推荐给欧盟、日本和美国管理部门采用

内　　容

1　前言

2　毒代动力学的目的和检测参数

3　一般原则

3.1　引言

3.2　对暴露水平的定量

3.3　采样时间点的确定

3.4　达到适当暴露浓度的给药剂量设置

3.4.1 低剂量

3.4.2 中剂量

3.4.3 高剂量

3.5　毒性研究中暴露评价的范围

3.6　对暴露水平解释中的复杂因素

3.7　给药途径

3.8　代谢产物的测定

3.9　数据的统计学处理

3.10　分析方法

3.11　报告

4　不同毒性试验中的毒代动力学

4.1　引言

4.2　单次给药毒性研究

4.3　重复给药毒性研究

4.4　遗传毒性研究

4.5　致癌性（致瘤性）研究

4.5.1 指标或剂量范围的研究

4.5.2 主研究

4.6　生殖毒性研究

4.6.1 引言

4.6.2 生育力研究

4.6.3 妊娠期和哺乳期研究

5．附注

6．参考文献（其他 ICH 指导原则）

毒代动力学研究：毒性研究中全身暴露的评价

1　前言

本指导原则所涉及的毒物代谢动力学（毒代动力学）仅与拟开发作为人用的药品有关。

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有机组成部分，或为某一特殊设计的支持研究，以评估药物的系统暴露情况。研究结果可用于阐明毒理学发现及其与临床安全性问题的相关性（文中其它术语的定义见注释 1）[1]。

制定该指导原则是为了使人们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需与毒代动力学相结合，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是结合于毒性研究中，故又被称为“伴随毒代动力学[1]”。有时，模拟毒性试验的支持研究也可获得相应的毒代动力学数据。

毒代动力学试验的试验程序有助于获得受试动物多次重复给药的药代动力学数据。如果在试验中测定了合适的指标或参数，可避免重复的毒代动力学研究。获取数据的优化设计可以减少试验动物数。

非临床药代动力学和代谢过程的研究，对解释毒理学的发现可能有价值。但毒代动力学数据侧重于新药毒性研究中的动力学。

因此，毒代动力学是非临床试验设计的组成部分，在理解毒性试验结果和与临床数据比较用于评估人体用药获益风险时可提高毒理学数据的价值。毒代动力学已成为毒性试验的组成部分，成为非临床和临床试验间的桥梁，其研究重点是解释毒性试验结果，而不是为描述受试物的基本药代动力学参数特征。

由于药品开发是在非临床和临床间反馈的动态过程，因此毒代动力学研究无严格的、详细的试验程序，也无必要在全部研究中获取毒代动力学数据，应该科学地判断什么情况下需要进行。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，应灵活地、逐步地和逐例地作出判断，以获得足够资料来评价药物的危险性和安全性。

2 毒代动力学的目的和测定参数

毒代动力学的主要目的是：

- 描述化合物在动物的全身暴露和其与毒性研究剂量水平的关系，以及与毒性研究周期的关系。

次要目的是：

- 了解毒性研究中达到的药物暴露量与毒理学结果之间的关系，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。
- 结合毒性研究结果，提供有助于后续非临床毒性研究的信息。

要达到这些目的，可在某一项研究过程中通过选择合适的时间点进行采样测定而获得一个或多个毒代动力学参数 [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，应根据情况选择。血浆（或全血或血清）AUC，C max 和 C (time) [2] 是毒代动力学研究中评价暴露最常用的参数。对于某些药物，以非血浆蛋白结合（游离型）的药物浓度来评价暴露更为合适。

毒代动力学数据可以从毒性研究的全部动物获得，也可从代表性的组或卫星组，或从单独设计的研究中获得（见 3.5 和注释 [1]）。

毒代动力学信息可来自单次给药毒性、重复给药毒性、生殖毒性、遗传毒性和致癌性的试验研究，它有助于评价毒理学反应。对拟改变临床给药途径的评价，毒代动力学信息也具有价值。

3 一般原则

3.1 引言

下面段落中提出的一般原则在个体研究设计中应予考虑。

必须注意，凡在 GLP 实验室进行的毒性研究，其伴随的毒代动力学也必须符合 GLP 的要求。在模拟毒性研究的条件下，回顾性地设计毒代动力学研究以获得

系列特定必要数据用于安全性评价时，也应执行 GLP。

3.2 暴露的定量

全身暴露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间、剂量组间和性别间的毒性相似性和差异性。暴露程度可用原形化合物或其代谢产物的血浆（血清或全血）浓度或 AUC 表示。某些情况下，可设计测定组织中的药物浓度。在进行动物毒性研究时，为使动物毒性研究的不同剂量能达到相应的暴露水平，应考虑人体治疗剂量（预期的或已采用的）的整体暴露和剂量依赖性，考虑受试物的药效学（定性或定量的）可能存在的种属差异性。

药效作用或毒性也可为暴露提供支持性证据，某些情况下，甚至可替代药代动力学参数。

应确定达到何种暴露程度来进行毒代动力学监测或特征的研究，应警惕引起非线性且剂量相关的动力学改变 [3]。毒代动力学资料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 采样时间点的确定

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，但不可过于频繁以至于干扰正常进行的研究并引起动物过度的生理应激反应 [4]。在每项研究中，时间点的数量应满足暴露评价的要求（见 3.2）。时间点的确定应以早期毒性研究、预试验或剂量范围毒性研究以及在相同动物模型或可以合理外推的其它动物模型上获得的动力学数据为基础。

3.4 达到适当暴露的给药剂量设置

毒性研究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。但下面列举的毒代动力学原则可能有助于剂量水平的设置。

3.4.1 低剂量

低剂量最好是无毒性反应剂量 [5]。任何毒性研究中的动物暴露水平，在理论上应等同于或刚刚超过病人拟用的（或已知的）最高剂量，但这种理想状态并非总是可以达到。低剂量通常依毒理学的考虑而定，但应测定全身暴露量。

3.4.2 中剂量

根据毒性研究目的，中等剂量的暴露通常是低剂量暴露的合适倍数和高剂量暴露的合适分数。

3.4.3 高剂量

在毒性研究中，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。

当毒代动力学数据表明化合物的吸收限制了母体化合物和／或代谢产物暴露时[6]，且无其它剂量限制因素存在时，该化合物能达到最大暴露的最低剂量将被认为是可采用的最高剂量[7]。

当选择的剂量引起非线性动力学时[3]，应特别注意其与所有毒性研究中毒理学发现的关联性。但是，非线性动力学并非必然导致毒性研究中的剂量限制或毒理学发现的无效。此种情况下，毒代动力学研究将非常有助于评价剂量与暴露间的相关性。

3.5 毒性研究中暴露评估的范围

在毒性研究中，全身暴露应通过适当数量的动物和剂量组[8]进行测定，为风险评价提供依据。

伴随毒代动力学既可在主研究也可在特殊卫星组研究的所有动物或有代表性的部分动物上进行[1,5]。毒代动力学数据的样本通常来自主研究所用的动物，因为主研究中的动物包括大动物，而卫星组常为较小的（啮齿类）动物。

所用动物数量至少应能获得足够的毒代动力学数据。在主研究中，应采用雄性和雌性动物。暴露的测定通常应包括两种性别的动物，除非有特殊的理由。

如果剂量方案基本不变（见 4 .3），则不必在不同研究中获取毒代动力学数据。

3.6暴露分析中的复杂因素

如上所述，暴露评估有助于分析毒性发现和对比人体暴露，但应注意以下几点：

暴露评估应考虑蛋白质结合、组织摄取、受体性质和代谢特点上的种属差异。

例如，对于高蛋白结合的化合物，用游离（未结合）浓度来表示暴露则更为合适。此外，代谢产物的药理活性、毒理学作用和生物制品的抗原性也是考虑因素。另外，即使在血浆浓度相对较低时，特殊的组织或器官也会有较高水平的受试物和／或代谢产物的存在。

3.7 给药途径

改变给药途径（例如吸入、局部或非肠道给药）的毒代动力学研究应根据受试物在拟给药途径下的药代动力学性质，需要根据临床给药途径采取合适的非临床给药途径。对某一药品，有时会被改变临床给药途径，例如一种口服剂型开发的产品后来被作为静脉给药途径开发。在此情况下，必须确定改变临床给药途径是否会明显缩小安全范围。

改变给药途径时应该比较现有的和拟定改变的给药途径下母体化合物和／或其相关代谢产物（AUC 和 C max）的全身暴露。如果新途径导致 AUC 和／或 C max 的增加或代谢途径的改变，则应考虑继续进行动物毒理学和动力学研究以保证安全性。如果推荐的新途径与现有途径相比，进入体内的药物无显著增加或改变，则附加的非临床毒性研究可侧重于局部毒性实验。

3.8 代谢产物的测定

毒代动力学的主要目的是了解受试物在产生毒性表现下动物达到的全身暴露情况。然而在下列情况下，毒代动力学试验更需关注血浆或其它体液中代谢产物浓度的测定[9]。

- 受试化合物作为“前体化合物”且其释放的代谢产物为主要的活性成份。
- 化合物可被代谢为一种或多种具有药理或毒理活性代谢产物，且产物可导致明显的组织／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代谢产物浓度来进行暴露评估[9]。

3.9 数据的统计评价

暴露评价的数据需有代表性。由于动力学参数多存在个体内和个体间的差异，

且毒代动力学资料多来源于小样本的动物，因此通常不需要高精度的统计学处理。应注意求算平均值或中位数并评估变异情况，某些情况下，个体动物的数据或许比经整理、统计分析过的成组资料更为重要。

如果进行了数据转换（如对数转换），应提供理由。

3.10 分析方法

将药代动力学结合于毒性试验意味着应早期建立分析物和基质的分析方法，且要根据代谢和种属差异而定。毒代动力学研究使用的分析方法对于被测物应是特异的，而且应有足够的精确度和精密度，检测限应满足毒代动力学研究时预期的浓度范围。分析物和基质（生物体液或组织）分析方法的选择应排除样本中内源性物质可能引起的干扰。通常选择血浆、血清或全血（来自各个种属）作为毒代动力学研究的基质。

如果化合物是消旋体或其它对映异构体的混合物，对所选的分析物（消旋体或对映异构体）应进行附加说明。

非临床研究中检测的分析物和基质，理论上应与临床研究一致。如果在非临床和临床研究中应用了不同的分析方法，应进行合理的认证。

3.11 报告

完整的毒代动力学资料应包括对毒代动力学结果的自身评价和对毒性反应的解释，并报告分析方法。另外，应说明测定所选基质和分析物的理由（见 3.8 和 3.10）。

4. 本报告在申报资料中的位置取决于动力学资料是针对某一毒性研究，还是支持所有的毒性试验。

毒性试验不同领域中的毒代动力学－特殊方面

4.1 引言

根据上述毒代动力学原则，以下特殊考虑是针对毒性试验的某个领域。暴露监测和特征描述的频度可根据需要增减。可仅从某些个别动物取样，这可能有助于解释这些动物的毒理学发现。

4.2　单次给药毒性研究。

这项研究通常是生物分析方法尚未建立前已经进行的早期试验研究，因此不可能在这项研究中进行毒代动力学的监测。如有必要，可在这些研究中采集血浆样本，贮存以待后期分析，但要求提供分析物在样本基质中的稳定性资料。

另外，为了回答在单剂量毒性研究中出现的特殊问题，可在此研究完成后进行附加的毒代动力学研究。

单次给药药代动力学研究结果有助于制剂的选择和给药期后暴露速率和持续时间的预测，这有利于后期研究中选择适宜的剂量水平。

4.3　重复给药毒性研究

试验方案[11]和种属的选择应尽可能与药效学和药代动力学原理相符合，但在既无动物资料也无人体药代动力学资料可借鉴的研究初期，此要求或许难以达到。

毒代动力学应尽可能纳入毒性研究的设计中，它包括在合适剂量水平下首次给药到试验结束全过程的暴露监测和特征研究[1, 12]。对后期研究所采用的程序将依据前期研究结果及试验方案而改变。当早期毒性研究出现难以解释的毒性问题时，可能需要延长、缩短或改变对特定化合物的毒性监测和特征研究。

4.4　遗传毒性研究

体内遗传毒性研究出现阴性结果时，毒代动力学可以较好地描述动物全身暴露情况或标本组织中的特定暴露情况。

4.5　致癌性（致瘤性）研究

4.5.1　指标和剂量范围的研究

为获得有助于主研究（见 4.5.2）的毒代动力学资料，应对这些研究适当地进行监测或特征描述，尤其应注意在早期毒性研究中未观察的动物种属、品系以及首次采用的给药途径和方法等情况。

应特别注意掺食给药[13]情况下获得的毒代动力学数据。

毒代动力学数据可能有助于根据临床暴露资料进行剂量选择，当出现非线性动力学特征时还可以用来解释毒性研究的复杂因素。

理论上，理想化的致癌性研究所选剂量产生的全身暴露值应超过人用最大治疗暴露量的若干倍。但由于这种理想化的剂量选择会不可避免地受到种属特异性问题的困扰，因此，该指导原则强调致癌研究应评价适当剂量时母体化合物及其代谢产物在不同研究阶段达到的全身暴露，以便正确比较动物模型和人的暴露，用于评价毒理学发现。

致癌性试验应根据受试动物和人可能达到的全身暴露（终点指标）来确定最高剂量是可被接受的。在以往研究中，毒性终点指标通常用于高剂量的选择。

4.5.2 主研究

试验方案和动物种属、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资料。实际上，这些研究绝大多数都采用大鼠和小鼠。

如本章引言所述，主张通过监测确保主研究中的暴露与独立的或特定剂量范围研究所获得的动力学特征描述一致。这种监测，在少数研究中是适用的，但超过 6 个月则无必要。

4.6 生殖毒性研究

4.6.1 引言

生殖毒性研究前，最好掌握一些药代动力学资料，可根据这些资料选择动物和调整研究设计及剂量方案。此时并不需要复杂的或是来自孕期或哺乳期动物的资料，但获得的研究结果可能需要进一步结合孕期或哺乳期动物的药代动力学资料进行评价。

生殖毒性中暴露的限度通常由母体毒性确定。毒代动力学数据并非对所有化合物都是需要，某些情况下，毒代动力学监测是有价值的，尤其是对低毒性的化合物。

当试验未出现药效反应或毒性反应时，可能怀疑是否采用了足够的全身暴露量。此时，毒代动力学原理有助于确定生殖过程中不同阶段不同剂量达到的暴露。

雌性动物的卫星组试验也可用于获取毒代动力学资料。

4.6.2 生育力研究

可在重复剂量毒性研究（见 4.3）进行该项研究。是否需要监测这项研究取决于早期研究资料中动物的种属和剂量方案。

4.6.3 妊娠期和哺乳期研究

暴露期间的试验方案应根据毒理学发现以及药代动力学和毒代动力学原理来选择。

应考虑孕期与孕前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、胎儿或新生儿的暴露评估[14]。化合物在乳汁中分泌的评价可用于确定其在新生儿暴露的作用。为了研究胚胎/胎儿的转运以及乳汁分泌，在某些情况下，附加研究是必要的或恰当的。

对生殖毒性试验结果的解释应考虑未被证明的药物胎盘转运因素。

5．附 注（注释说明）

注释 1．“指导原则”出现词句的定义。

分析物：生物样品中被测定的化合物。

基质：选定作为分析对象的全血、血浆、尿、血清或其它体液及组织。

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：基质浓度-时间曲线下面积（AUC）和／或预期峰浓度时间下基质浓度 C max 的测定；或在某些其它确定时间的基质浓度 C (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）以计算 C (time)或 C max。

特征 (profiling)：给药期间采集基质样本（如 4 - 8 个）以测定 C max 和／或 C (time)以及基质浓度一时间曲线下面积（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，但主要用于毒代动力学研究。

支持：毒性研究的关联性—证实或确认毒性研究的设计与药代动力学和代谢的原理有相关性。该过程包括两个不同步骤：

- 应用毒代动力学原理确认受试物（见３.４）和／或其代谢产物在研究动物达到了全身暴露。
- 确认所用动物的代谢特征是可接受的，支持性资料通常可从动物和人的代谢研究中得到。

有效性（validate）：分析方法的关联性—确认拟测定生物基质和定量分析物分析方法的精确度、精密度、重现性、响应系数和特异性。

注释 2.符号和定义来源于美国临床药理学会药代动力学专门术语命名委员会 1982 年 5 月出版的《药代动力学符号、分式和定义手册》一书。

Ｃmax：最大峰浓度。

Ｃ(time)：服用一定剂量后特定时间的最大浓度。

t_{max}：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-∞）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。其它求算参数，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资料也可能是有价值的。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预测不到的暴露增加，此增加可能发生于血浆半衰期特别长的化合物。应密切注意在给药期后很短时间内达到高Ｃmax 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难以预测的低暴露。

注释 4．如果样本采自主研究的动物，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所有动物，或从同等样本数的有代表的亚组采集样本。

注释 5 .本文中“无毒性反应剂量”（认为等同于“未观察到副反应的剂量”）被定义为：在该剂量下，可观察到某些药理作用但未发现副反应的剂量。

注释 6 .当吸收是动力学的限制速率时，受试物的暴露限制并非由于消除的增加所致。

注释 7 .相对无毒化合物可以配制成溶液或混悬液，经口给药时动物有可接受的限度体积，力求达到可行的剂量。

注释 8 .通常认为没有必要监测对照组样本，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 .在非临床毒性研究中，需要获取有关人体代谢产物暴露资料时，为了产生足够代谢产物的毒性试验用结果，代谢产物浓度的测定可能尤其重要。

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.试验方案包括剂量、剂型、给药途径和给药频率。

注释 12.对纳入毒代动力学研究的重复剂量给药毒性研究，其持续时间通常为首次给药后的 1 4 天或更长。

注释 13.为了比较受试物掺食给药、灌胃或非临床途径给药后的暴露，可能需要进行附加的研究。

注释 14.当认为受试物转运进入胚胎-胎儿是一重要问题时，胎儿的暴露参数通常在单独的研究中进行评价，并以“胎盘转运”表示。

6. 参考文献（其他 ICH 指导原则）

- Carcinogenicity: Guidance for Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals. ICH Guideline S1C.
- Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products. ICH Guideline S5A.
- Federal Register. Vol. 60, No. 40, Wednesday, March 1, 1995, pages 11264-11268.

- Harmonisation of Preclinical Pharmacokinetic Data Necessary to Support the Development of Therapeutic Agents. Session 3: Technical Symposium: Safey: in Proceedings of ICH the Second International Conference on Harmonisation, Orlando 1993, 307-339. Editors: P.F.D'Arcy, D.W.J. Harron.