**S3B**

**人用药品注册技术要求国际协调会**(ICH)

**ICH 三方协调指导原则**

**药物代谢动力学（药代动力学）：**

**重复给药的组织分布研究指导原则**

现行ICH程序第4阶段推荐采用

1994年10月27日

根据ICH程序，有关ICH专家工作组起草了该指导原则，并与管理部门

进行了讨论。在ICH程序第4 阶段，最终草案被推荐给欧洲联盟、日本和美

国的管理部门采用。

药代动力学：

重复给药的组织分布研究指导原则

三方协调的ICH指导原则

在ICH指导委员会于1994年10月27日召开的会议上，该指导原则已进入

ICH程序第4阶段，被推荐给ICH三方的管理部门采用。

前言

对一个化合物的吸收、分布、代谢和排泄的全面认知，在阐述药理学和

毒理学研究是很重要的。组织分布研究对化合物和/或代谢产物的分布和蓄

积的信息，尤其在潜在作用部位分布和蓄积的相关性信息是必要的；该信息

可能有助于毒理学和药理学研究的设计及解释这些试验的结果。

在欧洲联盟、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。但是，有些情况下重复

给药评价可能获得重要信息。

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。

以下情况应考虑进行重复给药的组织分布研究：

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,并同时超过毒性研究给药间

隔的两倍，可能需要进行合适的重复给药的组织分布研究。

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期的水平，那么，应考虑进

行重复给药的组织分布研究。

3. 在短期毒性研究、单次给药的组织分布研究和药理学研究观察到未预料

的，而且对评价受试物的安全有重要意义的组织病理学改变，重复给药的组

织分布可能有助于解释这些发现。这些损伤的器官或组织应是该研究的重

点。

4. 开发作为定位靶向释放的药物，可能需要进行合适的重复给药的组织分布

研究。

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选择足够灵敏和特异的方法达到该研究的

目的。

进行剂量和动物种属选择时，应从引起考虑进行重复给药组织分布研究

的问题入手。

已有的药代动力学和毒代动力学研究信息可用于选择重复给药组织分布

试验的给药周期。通常至少给药一周。当化合物和/或其代谢产物的血液/血

浆浓度未达到稳态时，应延长给药周期。通常认为，给药没有必要超过三周。

当在器官和组织中大量蓄积原形化合物和/或代谢产物，或认为组织分布

数据可以阐明器官毒性机理时，应考虑测定组织或器官内的原形化合物和/

或代谢产物。

小结

组织分布研究是非临床动力学试验的重要组成部分。对大多数化合物而

言，有足够灵敏度和特异性的单次给药组织分布研究能满足评价组织分布和

潜在蓄积的需要。因此，重复给药的组织分布研究并不是所有的化合物都需

要的, 仅是当其它来源得不到合适数据时，才需要进行。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

布试验是需要的。对于半衰期明显较长、消除 不完全或发现非预期器官毒性

的化合物，这一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

给药时间的确定应具体情况具体分析。