

《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》与 ICH S3B 指导原则的对比研究及实施建议

唐晓闻, 吕鹏, 董田甜, 田心*

正大天晴药业集团股份有限公司, 江苏 南京 210023

摘要: 对比了《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》和 ICH S3B, 包括组织分布开展条件、研究设计和实施等内容, 分析了我国指导原则和 ICH S3B 的内容差异和技术差异, 并为 S3B 的具体实施提出建议。

关键词: 药动学; 组织分布; 重复给药; ICH; S3B

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-2142-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.062

Comparison and suggestion for implementation of “Guidance for Nonclinical Pharmacokinetics of Medicinal Products” and ICH S3B guidance

TANG Xiao-wen, LÜ Peng, DONG Tian-tian, TIAN Xin

Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd, Nanjing 210023, China

Abstract: “Guidance for Nonclinical Pharmacokinetics of Medicinal Products” and ICH S3B were compared, including the conditions for the development of tissue distribution, study design and implementation, and the differences in contents and technology between China's guidance and ICH S3B were analyzed. The suggestion for implementation of S3B were also made in this paper.

Key words: pharmacokinetics; tissue distribution; repeat dose; ICH; S3B

药物代谢动力学(药动学)是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律,并运用数学原理和方法阐述血药浓度随时间变化规律的一门学科,分为临床药动学和非临床药动学。非临床药动学是指通过体外和动物体内的研究方法,揭示药物在体内的动态变化规律,获得药物的基本药动学参数,阐明药物吸收、分布、代谢和排泄的过程和特征。非临床药动学通常在药物研发早期进行研究,针对体外模型和动物模型,得到相应药代参数,为后续临床试验的合理设计和安全控制提供了有力的数据支持^[1]。

组织分布试验指研究给药后药物在体内的主要分布组织和器官,以了解药物在药效靶组织或毒性靶组织中的分布情况,提示药物浓度高、蓄积时间

长的组织和器官,必要时建立血药浓度和组织药物浓度的关系^[2]。非临床组织分布试验通常采用大鼠或小鼠进行试验,必要时也可采用非啮齿动物(如犬)。通常将组织匀浆后,利用有机试剂提取并采用液质方法进行检测,也可采用放射性同位素方法进行检测。

本文旨在对比 ICH S3B^[3]和 CFDA 发布的《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》^[4]中组织分布部分的相应内容,对二者差异进行分析,并对 ICH S3B 在我国的实施可行性进行评价。

1 指导原则的介绍

1.1 ICH 指导原则的名称及介绍

ICH S3B 中文名称为药动学:重复给药的组织分布研究指导原则(以下简称 S3B),1993年10月

收稿日期: 2018-05-16

作者简介: 唐晓闻,男,中级工程师,研究方向为药理学。E-mail: txw_work@163.com

*通信作者 田心,男,研究方向为非临床药理毒理。E-mail: zdtqtx@163.com

27日被批准公开,1994年10月27日进入第4阶段,目前为第4阶段(被推荐给ICH三方的管理部门采用)。S3B主要为何时需考虑进行重复给药的分布研究以及如何进行这些研究提供指导。

1.2 我国对应指导原则

我国食品药品监督管理局(CFDA)于2017年8月23日(药品审批中心网站发布日期,下同)颁布了《化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则》,后于2014年5月13日颁布了更新版本《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》(以下简称药代指导原则),目前现行版本为2014年版。该指导原则对非临床药代动力学研究的基本原则、试验设计、数据处理和结果评价都做出了相应指导,是一份非临床药代研究的综合性指南,其中也对重复给药的分布研究进行了相应要求。

2 我国指导原则与ICH指导原则的差异

2.1 总体差异

2.1.1 内容完整性差异的总体评价 药代指导原则基本涵盖了S3B中重复给药组织分布研究的技术要点,但仍有部分缺失。如S3B对稳态水平和开展重复给药组织分布研究的关系,以及对重复给药的分布研究具体设计和实施均予以说明,而我国药代指导原则未对此进行说明。

2.1.2 技术要求差异的总体评价 S3B对重复给药组织分布的检测手段、剂量、种属选择、给药周期、检测物质均给出相应的建议,而上述部分内容在药代指导原则中未提及。

2.2 具体差异

2.2.1 内容完整性差异方面的具体体现 S3B中提出:“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分布研究”,而药代指导原则未对该情况作出指导说明。

对于重复给药的分布研究设计与实施,S3B提供了检测方法、剂量和种属选择、给药周期以及检测物质的建议,而药代指导原则并未给予说明。

2.2.2 技术要求差异方面的具体体现 对于检测手段,S3B提出:“可使用放射性标记化合物或选择足够灵敏和特异的方法。”药代指导原则未做建议。

对于剂量和种属选择,S3B提出:“应从引起考虑进行重复给药分布研究的问题入手。”药代指导原则未做建议。

对于给药周期,S3B提出:“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3周。”药代指导原则未做建议。

对于检测物质,S3B提出:“当器官和组织中原形化合物和/或代谢产物广泛蓄积时,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。”药代指导原则未做建议。

3 ICH指导原则在我国实施的可行性

3.1 存在的技术方面的困难

S3B中提出:“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分布研究”。对于S3B的该项要求,我国目前新药开发水平是可以达到的,但S3B对“明显高于”没有具体的量化标准。我国指导原则对重复给药的分布研究开展情况通常有着较为明确的判断标准,如“药物/代谢产物在组织中的半衰期明显超过其血浆消除半衰期,并超过毒性研究给药间隔的两倍”,这对指导研发人员何时开展重复给药分布研究有着重要的参考意义。如果药代指导原则加入该项要求,则对研发人员及审批人员的判断尺度有较大的挑战。

对于重复给药的分布研究设计与实施中的给药说明,我国可以依照S3B进行具体试验实施。但需要注意的是,S3B仅提到给药周期,而未提及给药频次,在涉及到具体给药方案时,需要结合化合物自身特点进行设计,必要时研发人员应与审评机构沟通。

S3B提到“当器官和组织中原形化合物和/或代谢产物广泛蓄积时,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”,本条说明何时应该考虑测定组织或器官内的原形或代谢物,但该部分属于具体实施建议,S3B整个指导原则均围绕组织分布进行阐述,测定组织或器官内的原形或代谢物应为组织分布研究中必然会实施的项目,否则就不属于组织分布研究的范畴。本条意在说明何时应测原形化合物或代谢产物或二者均测,但原文表述不够明确。

3.2 法规方面的障碍

S3B所提及的重复给药分布研究的设计和 implementation 等内容,并未与我国现行法规冲突^[5-6]。

4 建议

本文系统对比了《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》与 ICH S3B 指导原则, 包括研究实施条件和设计开展的细则。结果显示药代指导原则确有部分内容缺失, 如检测手段、剂量和种属选择、给药周期、检测物质等方面, 研发人员在研究具体开展过程中可参考 S3B 的相应部分。

对于技术要求差异之处, 国内尚无足够的实践经验, 而 ICH S3B 有部分内容要求不够明确, 如“稳态水平明显高于单次给药动力学所预期的水平”需要有量化标准。

国内完全实施 ICH S3B 尚存在一定困难, 研发人员在参考 S3B 的同时, 还需根据所研发化合物自身特点设计方案, 必要时积极和审评机构沟通, 确保研究开展的科学性和合理性。

志谢: 本研究源自亦弘商学院组织开展的“我国参与制定并转化实施 ICH 技术指导原则整体策略研究课题”的研究过程。该课题由国家食品药品监

督管理总局药化注册司委托。

参考文献

- [1] 杨宝峰. 药理学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] Distribution (pharmacology) [OL]. [2018-04-04] [https://en.wikipedia.org/wiki/Distribution_\(pharmacology\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Distribution_(pharmacology)).
- [3] ICH. Pharmacokinetics: guidance for repeated dose tissue distribution studies [DB/OL]. (1994-10-20) [2018-04-04]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3B/Step4/S3B_Guideline.pdf.
- [4] CDE. 药物非临床药代动力学研究技术指导原则. [DB/OL]. (2014-05-13) [2018-04-04]. <http://www.cde.org.cn/attachmentout.do?mothed=list&id=5264>.
- [5] 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10) [2018-04-04]. <http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [6] 总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告(2016年第80号) [EB/OL]. (2016-05-04) [2018-04-04]. <http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/151985.html>.