

药物毒代动力学研究技术指导原则

一、概述

毒代动力学研究目的是获知受试物在毒性试验中不同剂量水平下的全身暴露程度和持续时间，预测受试物在人体暴露时的潜在风险（注释1）。毒代动力学是非临床毒性试验的重要研究内容之一，其研究重点是解释毒性试验结果和预测人体安全性，而不是简单描述受试物的基本动力学参数特征。

毒代动力学研究在安全性评价中的主要价值体现在：

（一）阐述毒性试验中受试物和/或其代谢物的全身暴露及其与毒性反应的剂量和时间关系；评价受试物和/或其代谢物在不同动物种属、性别、年龄、机体状态（如妊娠状态）的毒性反应；评价非临床毒性研究的动物种属选择和用药方案的合理性。

（二）提高动物毒性试验结果对临床安全性评价的预测价值。依据暴露量来评价受试物蓄积引起的靶部位毒性（如肝脏或肾脏毒性），有助于为后续安全性评价提供量化的安全性信息。

（三）综合药效及其暴露量和毒性及其暴露信息来指导人体试验设计，如起始剂量、安全范围评价等，并根据暴露程度来指导临床安全监测。

本指导原则适用于中药、天然药物和化学药物。生物制品的毒代动力学研究可参考本指导原则（注释2）。

二、基本原则

毒代动力学研究需执行《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)(注释 3)。

毒代动力学试验通常伴随毒性试验进行,常被称为伴随毒代动力学试验。开展研究时可在所有动物或有代表性的亚组或卫星组动物中进行,以获得相应的毒代动力学数据(注释 4)。

三、基本内容

(一) 暴露量评估

毒代动力学试验的基本目的是评估受试物和/或其代谢物的全身暴露量,常通过适当数量的动物和剂量组来开展研究。伴随毒代动力学研究所用动物数量应保证能获得足够的毒代动力学数据。由于毒性试验中通常采用两种性别动物,暴露测定也应包括两种性别的动物。选择单性别动物时应说明理由(注释 5)。

暴露评估应考虑以下因素(注释 6): 血浆蛋白质结合、组织摄取、受体性质和代谢特征的种属差异、代谢物的药理活性、免疫原性和毒理学作用。在血浆药物浓度相对较低时,特殊的组织或器官也可能会有较高水平的受试物和/或其代谢物。对于血浆蛋白结合率高的化合物,用游离(未结合)浓度来表示暴露更为合适。

暴露评估中需关注血浆或体液中代谢物浓度的情况有: 1) 受试物为“前体化合物”且其转化生成的代谢物为主要活性成分; 2) 受试物可被代谢为一种或多种具有药理或毒理活性代谢物,且代谢物可导致明显的组织/器官反应; 3) 受试物在体内被广泛代谢,毒性试验仅可通过测定血浆或组织中的代谢物浓度来进行暴露评估。

(二) 毒代动力学参数

毒代动力学研究是通过测定合适时间点的样品浓度来计算动力学参数的。暴露程度可用原型化合物和/或其代谢物的血浆（血清或全血）浓度或 AUC 来表示。某些情况下，可选择测定组织中的受试物浓度（见注释 7）。

用于评估的毒代动力学参数通常有： AUC_{0-T} 、 C_{max} 、 $C_{(time)}$ 。某些试验可考虑仅开展毒代动力学的监测或特征的研究（注释 8）。

(三) 给药方案

毒代动力学试验的给药方案设计应完全参照毒性试验研究方案，包括给药剂量、途径、动物种属选择和给药频率、周期等。为达到毒性反应的最大暴露，应评估高剂量水平下受试物和/或其代谢物的暴露程度（注释 9）。

某些情况下，非临床试验中可能会采用与临床拟用药方式不同的给药方式（如不同的给药途径、不同制剂）开展毒性试验，此时应依据暴露量评估全身暴露是否充分。

(四) 样品采集

伴随毒代动力学研究中，样品采集的时间点应尽量达到暴露评价所需的频度，但不可过于频繁，避免干扰毒性试验的正常进行并引起动物过度的生理应激反应。每项研究中的时间点数量应满足暴露评价的要求，时间点的确定应以早期毒性试验、预试验或剂量探索毒性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获得的动力学数据为基础。

应该考虑样品是从所有的实验动物采集，还是从具有一定代表性的亚组或卫星组动物采集。通常情况下，在大动物的毒性试验中毒代动力学数据从主研究实验动物收集，而啮齿类动物的毒性试验中毒代动力学数据可从卫星组实验动物收集。

采集血样的前提是受试物在血浆中的暴露量与作用靶点或毒性靶点的受试物浓度存在动态平衡关系，并且受试物容易进入动物和人的全身系统。若血液中受试物暴露量无法反映靶组织或器官的毒性反应时，则可能需要考虑采用尿液、其他体液、靶组织或器官来测定受试物浓度。

(五) 分析方法

毒代动力学研究的分析方法应基于早期建立的分析物和生物基质（生物体液或组织）的分析方法，且要根据代谢和种属差异而定。分析方法应具有特异性，并且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。分析物和生物基质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。

如果分析物是消旋体或对映异构体的混合物，应予以说明。

生物样品分析方法的具体技术要求可参考《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》中的相应内容。

(六) 数据统计与评价

暴露评价的数据需有代表性。由于动力学参数多存在个体差异，且毒代动力学资料多来源于小样本的动物，因此通常难以进行高精度的统计学处理。统计分析时应注意求算平均值或中位数并评估变异情况。某些情况下，个体动物的数据比经整理、统计分析过的成组数据更为重要。

如果进行了数据转换（如对数转换），应提供理由。

在评估连续给药是否引起体内蓄积时，不仅要观察是否出现蓄积现象，还要结合受试物半衰期长短、受试物暴露对关键代谢酶或转运体的影响等方面进行分析，并注意种属差异。

(七) 报告

完整的毒代动力学资料应包括对毒代动力学研究结果的自身评价和对毒性反应的相关解释，并报告分析方法，说明分析中所选生物基质和分析物的理由。毒代动力学的结果分析中，应比较分析受试物和/或其代谢物的药效、毒性、药代和临床拟定用药的暴露量，采用暴露量来评估受试物的安全范围。

四、毒代动力学在不同毒性试验中的应用

毒代动力学研究在不同毒性试验中的内容，如暴露监测和特征描述的频度，可根据研究需要有所增减。不同毒性试验的毒代动力学研究考虑如下：

(一) 单次给药毒性试验

单次给药毒性试验的毒代动力学研究结果有助于评价和预测剂型选择和给药后暴露速率和持续时间，也有助于后续研究中选择合适剂量水平。

(二) 重复给药毒性试验

毒代动力学研究内容一般应纳入重复给药毒性试验设计中，它包括首次给药到给药结束全过程的定期暴露监测和特征研究。后续毒性试验所采用的方案可依据前期试验的毒代研究结果修订或调整。当早期毒性试验出现难以解释的毒性问题时，可能需要延长或缩短对该受试物的毒性监测和特征研究的时间，或修订研究内容。

(三) 遗传毒性试验

当体内遗传毒性试验结果为阴性时，需结合暴露量数据来评估遗传毒性风险，尤其是当体外试验显示为明确的阳性结果或未进行体外哺乳动物细胞试验时。

体内暴露的评估应采用与遗传毒性试验相同的动物种属、品系和给药途径，在最高剂量或其他相关剂量中进行。体内暴露可通过试验中所显示的体内细胞毒性（如微核试验中所检测组织的未成熟红细胞占红细胞总数的比例发生显著变化）或暴露情况（测定血液或血浆中的受试物和/或其代谢物的暴露，或直接测定靶组织中的受试物和/或其代谢物的暴露）来证明。

若体外遗传毒性试验结果为阴性，可采用上述方法或者为其他目的进行的啮类齿动物药代/毒代试验结果，结合体内暴露进行评估。

(四) 生殖毒性试验

生殖毒性毒代动力学研究主要目的在于分析生殖毒性试验的结果，有助于确定生殖毒性试验中不同阶段的不同剂量是否达到了充分暴露。应考虑妊娠期与非妊娠期动物的动力学特征的可能差异。

毒代动力学数据可以来自生殖毒性试验的全部动物，也可以来自部分动物。毒代动力学数据应包括胎仔/幼仔数据，以评价受试物和/或代谢产物能否通过胎盘屏障和/或乳汁分泌。

(五) 致癌性试验

1. 剂量探索研究

为获得有助于主研究的毒代动力学资料, 剂量探索研究中需适当开展毒代动力学的监测或特征描述, 尤其应注意在早期毒性试验中未采用的动物种属、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情况下获得的毒代动力学数据。应根据受试动物和人可能达到的全身暴露量来确定致癌性试验中的合适的最高剂量。致癌性试验所选择剂量产生的全身暴露量应超过人用最大治疗剂量时暴露量的若干倍。

2. 主研究

试验方案、动物种属及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来考虑。

建议通过监测来确保主研究中的暴露与独立的或特定的剂量探索研究所获得的动力学特征描述相一致。这种动力学监测可在试验中的某些时间点即可, 超过6个月的监测通常无必要。

五、参考文献

1. 国家食品药品监督管理局药品注册管理办法, 附件 2: 第四项:(二) 说明: 第 8 条, 2007.

2. ICH Guideline S3B, Pharmacokinetics: repeated dose tissue distribution studies, 1995.

3. ICH Guideline S3A , Toxicokinetics: A guidance for assessing systemic exposure in toxicology studies, 1995.

4. OECD Guideline: Toxicokinetics (draft), 2008.

六、注释

注释 1: 通常情况下, 受试物的药理作用与作用部位受试物浓度的相关性比与给药剂量的相关性好。同样, 受试物的毒性反应与特定毒性靶器官或组织的受试物浓度相关性较好。如果受试物在靶部位是高渗透性的, 该部位的受试物浓度应该与血液中的受试物呈动态平衡和一定比率, 可以采用测定血浆或血液中受试物浓度来反映靶部位的受试物暴露量。但有时受试物的系统暴露量与毒性反应缺乏很好的相关性, 这时应进行慎重分析, 一般有两种情况: 1) 所选择的分析物不正确, 它不是毒性产生的物质基础; 2) 全身的系统暴露量与毒性靶器官或器官暴露量之间的变化不平行。此时需测定靶部位的暴露量来评价其毒性或借助于数学模型来揭示全身暴露量与毒性靶器官的暴露量之间的关系, 利用这种关系来间接反映全身暴露量与毒性之间的关系。

注释 2: 关于中药的适用性, 可参考相关非临床安全性评价的技术指导原则和非临床药代研究技术指导原则, 在此不再阐述。生物制品中的大分子治疗用蛋白、抗体等通常需要进行毒代动力学研究, 可参考该指导原则。

注释 3: 毒代动力学研究中的动物试验和样品分析工作有的是在非临床研究机构中完成; 也有的是在非临床研究机构中完成动物给药和采样, 而在生物分析试验室中完成样品分析和数据处理。无论何种情况, 毒代动力学的样品分析和数据处理工作除需遵守《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》的技术要求外, 还需严格遵循 GLP。

注释 4: 毒性试验最好采用伴随的动物暴露量数据来解释毒性反应、种属差异、预测人体毒性等。但是, 当毒代动力学的样品收集可能会影响毒性试验结果时, 需考虑采用卫星组动物研究。

注释 5: 毒性试验中应采用合适的动物数和剂量组数对全身暴露量进行估计。一般情况下，建议受试物的每个剂量组至少每性别 4 只动物。若有证据提示受试物在性别间有明显毒性差异，试验中可选择敏感性别的动物。

注释 6: 为了更好地用“受试物体内暴露”在“给药剂量”与“受试物毒性”之间搭建桥梁，在讨论毒代动力学结果时，应了解：受试物的毒性反应是因其药效作用随剂量升高而产生的，还是来自与药效作用机制不同的其他机制；受试物的毒性反应是来自受试物化合物本身，还是来自其代谢物；血浆蛋白结合与受试物毒性反应的关系；受试物的血药浓度与其在产生毒性反应的脏器中浓度之间的关联性等。

注释 7: 测定组织中受试物暴露量的可能情况有：长半衰期受试物；不完全清除；出现非预期的毒性靶器官等。

注释 8: 监测 (monitor) 是指在给药间期内采血 1~3 时间点，用以估算 $C_{(time)}$ 或 C_{max} ，常在给药开始和结束时取样，单剂量毒性给药试验或较短期的重复给药毒性试验可考虑开展暴露量监测。特征 (profile) 是指在给药间期采血样 4~8 时间点，用以估算 C_{max} 和/或 $C_{(time)}$ 和 AUC。

注释 9: 当毒代动力学数据表明受试物的吸收特性限制了原型受试物化合物和/或代谢物暴露，且无其他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。当增加剂量导致非线性动力学时，应特别注意其与毒性研究中毒性反应的关联性，非线性动力学并不意味着剂量不可以递增，也不意味着不会有新毒性反应出现。