

ICH S3B:藥物動力學：
重複劑量組織分佈試驗指引
(草案)

**(Pharmacokinetics: Guidance for Repeated
Dose Tissue Distribution Studies)**

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 113 年 0 月

前言

國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)於 1995 年發布 ICH S3B:藥物動力學：重複劑量組織分佈試驗指引(Pharmacokinetics:Guidance For Repeated Dose Tissue Distribution Studies)指引，提供應考慮進行重複劑量組織分佈試驗的情境與試驗執行的指引。

目錄

一、簡介-----	1
二、應考慮執行重複劑量組織分佈試驗之條件-----	1
三、重複劑量組織分佈試驗之設計與執行-----	2
四、總結-----	2

ICH S3B：藥物動力學：重複劑量組織分佈試驗指引

一、簡介

全面了解一個化合物的吸收、分佈、代謝和排泄，對於解釋藥理學和毒理學試驗至關重要。組織分佈試驗可提供化合物和/或代謝物分佈和累積，特別是與潛在作用部位有關的必要資訊；這些資訊可能有助於設計毒理學和藥理學試驗，並解讀這些實驗的結果。

在歐盟、美國和日本，已經一致同意單劑量組織分佈試驗為非臨床試驗的一部分。這些單劑量試驗通常足夠提供組織分佈的資訊。

對於重複劑量組織分佈試驗，尚未有一致的要求。然而，在某些情況下，重複給藥後的評估可提供重要的資訊。

本文提供應考慮進行重複劑量組織分佈試驗的情境與試驗執行的指引。

二、應考慮執行重複劑量組織分佈試驗之條件

1. 當單劑量組織分佈試驗指出，試驗化合物(及/或其代謝產物)在器官或組織中的半衰期，顯著高於血漿中的排除半衰期，且超過毒性試驗給藥間隔的兩倍時，可能需要進行重複劑量組織分佈試驗。
2. 當在重複劑量藥物動力學或毒理動力學試驗中，化合物/代謝物在循環中的穩定態濃度，明顯高於單劑量動力學試驗所預測的濃度時，應考慮進行重複劑量組織分佈試驗。
3. 當觀察到與試驗物質安全評估密切相關的組織病理學變化，而這些變化無法從短期毒性試驗、單劑量組織分佈試驗，與藥理學試驗中預測時，重複劑量組織分佈試驗有助於解讀這些結果。這些發生病變的器官或組織，應該是試驗的重點。
4. 開發藥品用於特定部位的標靶性給藥時，可適當進行重複劑量組織分佈試驗。

三、 重複劑量組織分佈試驗之設計與執行

這些試驗之目的可以藉由使用放射標記化合物，或具有足夠靈敏度和特異性的替代方法來達成。應選擇藥品劑量和試驗物種，以釐清導致須考慮進行重複劑量組織分佈試驗之問題。

在選擇給藥時程時，應運用先前藥物動力學和毒理動力學試驗的資訊。給藥一週通常被認為是最短期間。當該化合物及(或)其代謝物的血液/血漿濃度，未達到穩定狀態時，應選擇更長的給藥時程。通常無需給藥超過三個星期。

如果在器官和組織中發生大量累積，或想釐清器官毒性的機制時，應考慮測量該器官或組織未改變的化合物和/或代謝物。

四、 總結

組織分佈試驗是非臨床動力學試驗中的重要部分。對於大多數化合物，具有足夠靈敏度和特異性的單劑量組織分佈試驗，預期可提供對組織分佈和累積潛力的充分評估。因此，不應統一要求所有化合物進行重複劑量組織分佈試驗，僅應在無法從其他來源獲得適當數據時才進行。在某些情境下，根據單劑量組織分佈試驗、毒性和毒理動力學試驗的數據，重複劑量試驗可能是適當的，尤其是具有明顯長半衰期、不完全消除，或出現意外器官毒性的化合物。重複劑量組織分佈試驗的設計和時機，應依據個案而定。