

# AVIS

Notre Référence: 02-122028-691

## **Retrait des *Essais de toxicité* et rediffusion des lignes directrices de l'ICH<sup>1</sup> sur la innocuité**

Les *Essais de toxicité* (révisées en 1996) sont supprimés à la suite d'un examen interne effectué par un groupe de travail formé de spécialistes de l'innocuité, qui a conclu que ces lignes directrices ne reflétaient plus les méthodes actuelles dans le domaine de la toxicologie. Par ailleurs, l'examen a permis de constater d'importants chevauchements et de nombreuses incohérences entre ces lignes directrices et celles qui ont été adoptées récemment par l'ICH. .

Les lignes directrices suivantes de l'ICH sur l'innocuité (non clinique), qui avaient été adoptées par Santé Canada et qui faisaient auparavant partie des lignes directrices *Essais de toxicité*, sont diffusées à nouveau sur une base individuelle. :

1. Nécessité des études sur la carcinogénicité des produits pharmaceutiques - ICH thème S1A
2. Essais réglementaires de génotoxicité des produits pharmaceutiques: Aspects particuliers - ICH thème S2A
3. Ligne directrice de toxicocinétique: Évaluation de l'exposition systémique dans les études de toxicité - ICH thème S3A
4. Pharmacocinétique: Ligne directrice sur les études de diffusion tissulaire à doses répétées - ICH thème S3B
5. La détection de la toxicité pour la reproduction de produits médicaux - ICH thème S5A

Ces lignes directrices de l'ICH ont été élaborées par un groupe d'experts de l'ICH et ont fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH a approuvé l'ébauche finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis d'Amérique.

---

<sup>1</sup> *l'ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

En adoptant ces lignes directrices de l'ICH, Santé Canada, qui est un observateur de l'ICH, appuie les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ces documents doivent être lus en parallèle avec la présente avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables de Santé Canada.

Ces lignes directrices et d'autres documents d'orientation sont actuellement accessibles sur le site Web de la **Direction des produits thérapeutiques** et de la **Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques** (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut>). Pour accéder à la liste des documents d'orientation offerts en copies papier, veuillez consulter le bon de commande des publications et des lignes directrices (accessible dans le site Web de la DPT/DPBTG) ou communiquer avec le coordonnateur des publications<sup>2</sup>.

Si vous avez des questions concernant cette lignes directrice, veuillez communiquer avec

Colette F. Strnad, B. Sc., Ph.D.  
Titre: Conseillère Principale Scientifique  
Bureau de la science  
Direction des produits thérapeutiques  
Holland Cross, Tour "B",  
2ième étage, I.A. 3102C3  
1600 rue Scott  
(Ottawa) Ontario  
K1A 1B6  
téléphone: (613) 941-3693  
télécopieur: (613) 941-5035  
Courriel: colette\_strnad@hc-sc.gc.ca

---

<sup>2</sup> *Téléphone : (613) 954-6466*  
*Courriel : publications\_coordinator@hc-sc-gc.ca*



# LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Pharmacocinétique: Ligne directrice sur les études de  
diffusion tissulaire à doses répétées

ICH thème S3B

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

1994

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

<p>Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;</li> <li>• et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.</li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
--	--

**LE SITE WEB DE LA DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES / DIRECTION DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES THÉRAPIES GÉNÉTIQUES**

**LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!**

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

**le site web de la direction des produits thérapeutiques / direction des produits biologiques et des thérapies génétiques**

à

[www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut)

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 1994

Disponible au Canada par l'entremise de  
Santé Canada - Publications  
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A  
Pré Tunney  
OTTAWA (Ontario)  
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995  
télécopieur : (613) 941-5366

*also available in English under the following Title:* Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies

## AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

## TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION .....	<a href="#">1</a>
2.	CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES ON DEVRAIT ENVISAGER UNE ÉTUDE DE DIFFUSION TISSULAIRE À DOSES RÉPÉTÉES .....	<a href="#">1</a>
3.	ÉLABORATION ET CONDUITE DE L'ÉTUDE DE DIFFUSION TISSULAIRE À DOSES RÉPÉTÉES .....	<a href="#">2</a>
4.	SOMMAIRE .....	<a href="#">2</a>

## 1. INTRODUCTION

Il est important d'avoir une connaissance complète de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination d'une substance pour interpréter les études de réaction potentiels; ces renseignements peuvent jouer un rôle utile dans l'élaboration des études de toxicologie et de pharmacologie et dans l'interprétation de leurs résultats.

La CE, les États-Unis et le Japon sont d'avis que des études de diffusion tissulaire à dose unique doivent être menées dans le cadre du programme non clinique. Ces études permettent souvent d'obtenir suffisamment de renseignements sur la distribution du médicament dans les tissus.

Il n'y a pas d'exigences uniformes en ce qui concerne les études de diffusion tissulaire à doses répétées. Toutefois, il peut y avoir des cas où les évaluations effectuées après l'administration de doses multiples peuvent fournir des données importantes.

Le présent document précise les cas où des études de diffusion tissulaire à doses répétées devraient être envisagées et de quelle façon ces études devraient être menées.

## 2. CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES ON DEVRAIT ENVISAGER UNE ÉTUDE DE DIFFUSION TISSULAIRE À DOSES RÉPÉTÉES

1. Lorsque l'étude de diffusion tissulaire à dose unique donne à penser que la demi-vie apparente de la substance d'épreuve (ou des métabolites) dans les organes ou les tissus excède de manière importante la demi-vie apparente de la phase d'élimination dans le plasma et qu'elle équivaut à plus du double de l'intervalle d'administration dans les études de toxicité, une étude de diffusion tissulaire à doses répétées pourrait être indiquée.
2. Lorsque les concentrations à l'état d'équilibre d'une substance/d'un métabolites dans la circulation, déterminées dans une étude de pharmacocinétique ou de toxicocinétique à doses répétées, sont nettement supérieures à celles prédites à partir des études cinétiques à dose unique, il faudrait envisager une étude de diffusion tissulaire à doses répétées.
3. Lorsque sont observées des modifications histopathologiques critiques pour l'évaluation de l'innocuité de la substance d'épreuve, modifications qui ne seraient pas prédites à partir d'études de toxicité à court terme, d'études de diffusion tissulaire à dose unique et d'études pharmacologiques, une étude de diffusion tissulaire à doses répétées pourrait être utile à l'interprétation de ces observations. Cette étude devrait porter principalement sur les organes ou les tissus où se sont produites les lésions.

4. Lorsque la substance pharmaceutique est mise au point pour être libérée dans un site déterminé, une étude de diffusion tissulaire à doses répétées pourrait être indiquée.

### **3. ÉLABORATION ET CONDUITE DE L'ÉTUDE DE DIFFUSION TISSULAIRE À DOSES RÉPÉTÉES**

Les objectifs de l'étude peuvent être réalisés à l'aide de substances radiomarquées ou par l'utilisation d'une autre méthode suffisamment sensible et spécifique.

La ou les doses et l'espèce devraient être choisies en fonction du problème qui a mené à envisager la réalisation d'une telle étude.

Les données issues des études pharmacocinétiques et toxicocinétiques antérieures devraient être utilisées pour déterminer la durée d'administration des doses dans l'étude de diffusion tissulaire à doses répétées. L'administration des doses sur une période d'une semaine est habituellement considérée comme un minimum. Il faudrait choisir une période plus longue lorsque la concentration sanguine/plasmaticque de la substance et/ou de ses métabolites n'atteint pas l'état d'équilibre. Une période d'administration supérieure à trois semaines est habituellement considérée comme non nécessaire.

Il faudrait envisager de mesurer la substance et/ou ses métabolites à l'état inchangé dans les organes et les tissus où se produit une accumulation importante ou si l'on estime que les données ainsi recueillies pourraient élucider les mécanismes de la toxicité organique.

### **4. SOMMAIRE**

L'étude de diffusion tissulaire est un volet important du programme d'études cinétiques non cliniques. Pour la plupart des substances, une étude de diffusion tissulaire à dose unique suffisamment sensible et spécifique devrait permettre une évaluation adéquate de la diffusion tissulaire et des possibilités d'accumulation. Par conséquent, l'étude de diffusion tissulaire à doses répétées ne devrait pas être une exigence systématique pour toutes les substances; elle ne devrait être effectuée que lorsqu'on ne peut obtenir les données appropriées d'une autre façon. Les études à doses répétées peuvent être indiquées dans certains cas, en fonction des données provenant des études à dose simple et des études de toxicité et de toxicocinétique. Elles semblent particulièrement indiquées dans le cas des substances qui affichent une demi-vie apparemment longue, une élimination incomplète ou une toxicité imprévue pour un organe. La méthodologie de ces études et le moment propice pour les exécuter devraient être déterminés cas par cas.