



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2018 年 10 月發表「雄性生殖毒性：新藥研發期間之評估」指引

發表單位：美國 FDA

摘要整理：何昆瑾

發表時間：2018/10/24

內容歸類：非臨床藥毒理

類別：指引

關鍵字：Testicular toxicity

資料來源：[Testicular Toxicity: Evaluation During Drug Development Guidance for Industry](#)

重點內容：本文針對非臨床評估部分進行內容摘要如下：

1. 在新藥研發過程中，雄性生殖毒性(testicular toxicity)通常由下列試驗之結果進行非臨床評估：
 - (1) 兩物種（若僅有一最適物種則可僅於一物種中執行）之 2-4 週重複劑量毒理試驗結果
 - (2) 啮齒類之雄性生殖力評估（若適用）
 - (3) 各階段生殖毒理學試驗之結果，以及出生前、新生與幼年動物暴露之生殖力評估
 - (4) 已知的同類藥品效應(class effect)和 / 或潛在與目標相關之效應
2. 在執行雄性生殖毒性之非臨床試驗時，應說明藥品劑量與暴露時間，以及動物物種與年齡等參數之選擇依據。
3. 評估動物之雄性生殖損傷時，性成熟動物的生殖器官組織病理學評估被認為是適當且敏感之指標。毒理學研究應包括對睪丸進行適當的固定和染色後之睪丸、精囊、附睪和前列腺的組織病理學檢查。
4. 毒理學試驗之恢復期應有足夠的時間使精子生成(spermatogenesis)得以恢復或重建，且不良效應(adverse effects)的持續性與可逆性為風險評估的重要考量。
5. 一般而言，在雄性動物中觀察到與生育力受損的生殖毒性結果，包括但不限於：睪丸的萎縮、變性、壞死或細胞數量過少(hypocellularity)；



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

生精小管(seminiferous tubule)變性增加或壞死增加，生殖細胞減少或消失；或其他可能表明生殖功能受損病理學。此外，其他相關的雄性生殖器官（例如前列腺、精囊與附睪）的發現可能暗示具有雄性生殖毒性。

6. 非臨床試驗之結果可做為雄性生殖力評估之考量要點如下：
 - (1) 在與臨床相近或小倍數的藥品暴露量中觀察到的毒性反應
 - (2) 發生在多個物種中的毒性反應
 - (3) 隨著暴露持續時間的增加而發生率和嚴重程度增加的毒性反應
 - (4) 在一次或兩次精子生成週期後或在最後一次給藥之五個半衰期後，未恢復或部分恢復的毒性反應
 - (5) 在成對器官中雙側均發生的毒性反應
 - (6) 在未接受藥品的健康動物中很少見的毒性反應
 - (7) 與不良組織學相關之生殖器官重量變化
 - (8) 雄性生育能力下降和交配行為受損
 - (9) 精子品質受到嚴重影響
 - (10) 性荷爾蒙受到影響的訊號
7. 當觀察到雄性生殖毒性時，應思考是否為干擾因子所造成的現象，以及應考慮是否須以額外的非臨床試驗進行深入探討。