



## 美國 FDA 於 2018 年 8 月發表「經口吸入含尼古丁藥品的非臨床試驗」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：焦玉中

發表時間：2018/08/03

內容歸類：臨床/醫學研究

類別：指引

關鍵字：Inhaled nicotine-containing drug product、nonclinical testing

資料來源：[Nonclinical testing of orally inhaled nicotine-containing drug products](#)

- 重點內容：
1. 本指引提供對於經口吸入含尼古丁藥品所需執行的非臨床試驗的建議，基本的思考重點為：
    - (1) 如果產品所產生的尼古丁曝露量比同類已上市藥品低，或是作為戒菸之用，且尼古丁曝露量仍在市售香菸所產生的範圍之內，不建議執行新的非臨床試驗。
    - (2) 廠商應提供關於產品的完整配方、熱生成物質與不純物的毒性資料，同時必須評估這些物質的局部與全身曝露量。
    - (3) 在評估致癌性時，不能只看與抽菸有關的癌症，要對所有器官都加以評估。
  2. 申請上市審查所需要的非臨床安全性試驗包括：一般毒理試驗、發育與生殖毒性試驗、致癌性試驗以及藥品(毒物)動力學試驗。基因毒性試驗則要看臨床試驗的受試者是否吸菸而定。
  3. FDA 在一般原則上的建議：
    - (1) 需要對使用產品時所產生的氣體中的成分(包括熱生成物質)作完整的分析。
    - (2) 如果尼古丁是唯一的主要有效成分，則不建議針對作用機制執行藥理試驗。



- (3) 可以將藥品配方以適當的方式加熱，將所產生的氣體與香菸氣體作比較。
  - (4) 熱生成物質必須利用定量給藥搭配毒物動力學試驗，分析其中含有的化學物質與其最大曝露量，以評估其安全性。
  - (5) 觀察系統性毒性時，應使用吸入方式給藥，因為其他給藥途徑可能無法忠實呈現藥品在呼吸系統的曝露量。
  - (6) 由於代謝產物可能會影響毒性，因此應依照 ICH M3 (R2) 的建議探討藥品代謝。
  - (7) 廠商應依據相關法規，評估不純物的毒性。尤其當尼古丁是植物來源時，可能夾帶許多具有基因毒性的不純物，這些將會依個案進行審查。
  - (8) 在申請上市審查時，廠商應提供給藥裝置與容器的浸出物及釋出物的毒性評估資料，且必須考慮不同情況下(如過熱時)這些不純物的比例。
4. 對於一般毒理試驗的建議：
- (1) 對於新成分新藥，應執行嚙齒類與非嚙齒類的動物毒理試驗。這兩種動物品系試驗應採用吸入給藥，並且其中至少一種品系動物的系統曝露量資料要能足夠到可與臨床試驗資料作比較程度。對於吸入試驗而言，評估系統毒性時應包含身體的各種組織，而非只限定於呼吸道。
  - (2) 如果吸入給藥不會造成系統性曝露，那麼嚙齒類動物試驗可以使用別的給藥途徑，以觀察系統毒性。非嚙齒類仍建議以經口吸入方式給藥，以模擬臨床使用途徑，且相關的黏膜組織需要進行病理組織觀察。
5. 對於發育與生殖毒性試驗的建議：
- (1) 若其中含有新成分新藥且毒性資料不足時，應執行發育與生殖毒性試驗，試驗所使用的給藥途徑，應能確保藥品會曝露至生殖器官。
  - (2) 廠商應依照本指引的附錄 A 與 ICH M3(R2) 的要求，決定執行試



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

驗的時機，但若是出現新事證顯示生殖系統受到影響，則應提前執行。非臨床生殖毒性試驗有助於降低臨床試驗收納婦女受試者時，無意中使胎兒或嬰幼兒暴露在藥品中的風險。

6. 對於致癌性試驗的建議：

- (1) 對於毒性資料不足的新成分新藥，建議廠商以兩種不同的齧齒類(例如大鼠與小鼠)品系動物執行致癌性試驗，其中一個以吸入方式持續給藥 2 年，另一個使用能產生系統性曝露的給藥途徑，後者可以執行 6 個月~2 年。所有試驗都必須觀察全身器官與組織。
- (2) 對於新成分新藥，並且在慢性吸入毒性試驗中沒有觀察到呼吸道增生或癌化時，可以利用兩種不同的齧齒類品系動物執行致癌性試驗。

7. 對於基因毒性試驗的建議：

- (1) 對於新成分新藥，如果臨床試驗的受試者是現在有吸菸的族群，則不建議執行非臨床基因毒性試驗，因為吸菸族群本身就已經有致癌風險，非臨床基因毒性的資料並不會對致癌性有更多幫助。
- (2) 反之，如果受試者族群是非吸菸者，則建議執行非臨床基因毒性試驗。

8. 各項非臨床試驗的執行時機，請參閱法規草案之附錄 A。