

## FDA“经口吸入含尼古丁药物产品的非临床试验”供企业用的指导原则介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 在美国用于疾病防治的烟草制品或其衍生产品不属于烟草产品, 按照药品或药械管理, 其适应症包括尼古丁成瘾、预防复发或缓解其戒断症状。经口吸入含尼古丁的药物产品, 包括用于防治疾病的电子烟都归属药品管理。为了支持经口吸入含尼古丁药物产品的开发和准入, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2020年10月发布了“经口吸入含尼古丁药物产品的非临床试验”供企业用的指导原则, 提出了对这类产品的非临床信息的建议, 主要对其非临床毒理学研究的试验特点、一般原则和需要特别注意的问题做了详细地阐述。我国目前在法律上对电子烟监管的归属还不明确, 也没有类似的非临床研究的技术指导原则。详细介绍FDA该指导原则, 期待对我国尼古丁电子烟的监管归属和经口吸入含尼古丁药物产品的非临床研究和监管有所启迪。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 经口吸入含尼古丁的药物产品; 非临床毒理学研究; 电子烟; 药品监管; 指导原则

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)12-2527-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.001

### Introduction to FDA's *Nonclinical Testing of Orally Inhaled Nicotine-Containing Drug Products* guidance for industry

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** Tobacco products or their derivatives used for disease control in the United States belong to drug or device regulation, and their indications include nicotine addiction, relapse prevention, or relief of nicotine withdrawal symptoms. Such products do not belong to tobacco product regulation. Orally inhaled nicotine-containing Drug Products, including nicotine-containing e-cigarettes for disease prevention and treatment, belongs to drug regulation. In order to support the development and approval of orally inhaled nicotine-containing drug products, FDA issued the *Nonclinical Testing of Orally Inhaled Nicotine-Containing Drug Products* guidance for industry in October 2020. The guidance provides suggestions on the nonclinical information of such products, mainly elaborating the test characteristics, general principles and problems needing special attention of nonclinical toxicology research. At present, the legal ownership of e-cigarette regulation in China is not clear, and there is no similar technical guidance of nonclinical research. The guidance of FDA is introduced in detail, and it is expected to enlighten the regulatory attribution of nicotine-containing e-cigarettes and the non clinical research and regulation of orally inhaled nicotine-containing drug products in China.

**Key words:** FDA; orally inhaled nicotine-containing drug product; nonclinical toxicology research; e-cigarette; drug regulation; guidance

在美国用于疾病防治的烟草制品或其衍生产品属于药品或药械管理, 其适应症包括尼古丁成瘾、预防复发或缓解其戒断症状。这类产品不属于烟草产品管理, 具有这种特点的电子烟就属于药品管理。为了支持经口吸入含尼古丁药物产品的开发和批准, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug

Administration, FDA)于2020年10月发布了“经口吸入含尼古丁药物产品的非临床试验”供企业用的指导原则<sup>[1]</sup>。该指导原则提出了对这类产品的非临床信息的建议。

我国目前在法律上对电子烟监管的归属还不明确, 也没有类似的非临床研究的技术指导原则。

收稿日期: 2021-10-02

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

本文详细介绍FDA该指导原则,期待对我国尼古丁电子烟的监管归属和经口吸入含尼古丁药物产品的非临床研究和监管有所启迪。

## 1 该指导原则的前言

该指导原则由美国FDA药物评价和研究中心非处方药办公室编写。该指导原则为申请人提供了关于非临床信息的建议,以支持经口吸入含尼古丁药物产品的开发和批准,包括拟用于戒烟和相关慢性适应症的尼古丁电子输送系统(delivery system)。根据预期用途,经口吸入含尼古丁的产品可作为医疗产品或烟草产品监管。

“美国联邦法规(Code of Federal Regulations, CFR)第21篇1100.5部(21 CFR 1100.5)烟草法规的除外条款”<sup>[2]</sup>规定“如果拟用于人类消费的由烟草制成或衍生的产品拟用于本节(a)或(b)段所述的任何目的,则该产品不是《联邦食品、药品和化妆品法》第201(rr)节中定义的烟草产品,并将作为药品、器械或组合产品监管。(a)该产品拟用于诊断疾病或其他情况,或用于消除、缓解、治疗或预防疾病,包括用于消除或治疗尼古丁成瘾(如戒烟)、预防复发或缓解尼古丁戒断症状;(b)该产品旨在以2000年3月21日之前在香烟和无烟烟草产品营销中通常合法声称的与尼古丁相关作用不同的任何方式,影响身体的结构或任何功能。”

该指导原则重点是药物制剂(drug product formulation)的新化学药物(novel chemical)、通过输送系统从药物制剂的任何化学药物产生的新化学药物[如发热产生的(heat-generated)化学药物(chemical)]以及来自药物制剂和输送系统的新杂质。该指导原则不涉及器械和放射健康中心可能要求的支持输送系统使用的非临床毒性研究(如生物相容性研究)。

在该指导原则中,药品制剂中的新化学药物一词是指故意添加到药物制剂中的活性和非活性成分,这些成分未经FDA批准,在药物中以相同或更大的剂量,相同或更长的使用时间,或通过相应的给药途径给予,足以经局部和全身暴露产生毒性。该指导原则所述产品(product)通常是具有药物为主要作用方式的药品和器械组合产品。

充分的非临床毒性评估,可能涉及经口吸入含尼古丁药物产品(drug product)的化学药物的潜在毒性。其中一些产品已经与毒性问题有关<sup>[3-6]</sup>。

经口吸入含有尼古丁的药物产品,开发用于成人人群处方或非处方使用的戒烟和相关的慢性适

应症,预计需要持续使用或长期间歇性使用,导致一生6个月或更长时间的暴露。该指导原则的非临床毒性评估建议,旨在支持成人人群处方或非处方使用的戒烟和相关慢性适应症。

开发尼古丁替代疗法(nicotine replacement therapy, NRT)药物产品可用于下列慢性适应症:戒烟和降低复发风险。最初证明有效戒烟或降低复发风险的NRT药物产品,也可以通过证明下列次要终点的有效性,在说明书中包括额外信息:减少吸烟冲动,缓解线索诱导的前吸烟者渴求,以及缓解与停止尝试无关的戒断症状。见“戒烟和相关适应症:开发尼古丁替代疗法药物产品”供企业用的指导原则(草案)<sup>[7]</sup>。

这些经口吸入含尼古丁药物产品的非临床试验的建议,是基于FDA对长期使用经口吸入药物产品毒性评价的当前科学认识。此外,这些建议旨在补充“ICH M3(R2)药品进行人体临床试验和药品上市批准的非临床安全性研究”供企业用的指导原则<sup>[8]</sup>和FDA“药用辅料安全性评价的非临床研究”供企业用的指导原则<sup>[9]</sup>中,药品非临床毒性评价的建议。

FDA将考虑显示新化学药物安全性特征的现有的临床和非临床信息,在何种程度上反映了当前的科学水平和申请人拥有或有权参考这些数据。在这种情况下,这类数据应充分提供FDA建议研究的毒性信息(见本文“非临床开发建议”部分)。鼓励申请人在开始研究之前与FDA会面,讨论药物开发计划<sup>[10]</sup>。

一般来说,FDA的指导原则文件不是规定法律上强制执行的责任。相反,指导原则描述了FDA当前对某一论题的看法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则应仅将其视为建议。FDA指导原则中使用“should”一词是建议或推荐,而不是要求。

## 2 对非临床开发的重要考虑

全面的非临床毒性评估是经口吸入含尼古丁药物的获益-风险评估的组成部分。申请人应考虑下列4点。

### 2.1 如果下列情况之一适用,FDA不建议使用新的非临床数据,单独描述尼古丁的毒性

申请人可以考虑用于戒烟,尼古丁的暴露是否在合法销售的可燃烟草产品的预期暴露范围内。这种暴露范围是基于拟议的经口吸入含尼古丁药物产品相关的局部和全身暴露。

申请人可以通过简化批准途径,依据已批准上市药品的暴露,说明非临床毒性评价。如果申请人

依赖于FDA对批准的上市药品的安全性发现,考虑说明书中建议的使用条件,批准上市药品的暴露应等于或高于建议的经口吸入含尼古丁药物产品的预期暴露。例如,相关批准药品的使用条件类似于拟议的经口吸入含尼古丁药物产品,包括剂量、给药持续时间、给药途径和适用人群。新吸入产品的药动学参数(例如达峰浓度、达峰时间、曲线下面积)应与所依据的上市药品比较。

## 2.2 申请人应提交药品制剂中所有的化学药物、发热产生的产物和杂质的毒性信息,以支持临床使用

在许多情况下,输送系统的使用可改变制剂或器械中的化学药物,产生新的化学药物(如发热产生的产物)。如果提出除尼古丁之外的活性成分,申请人应参考国际人用药品注册技术协调会(ICH) M3(R2)中建议的非临床开发,以补充下列建议。

## 2.3 申请人应准确描述经口吸入含尼古丁药物产品的风险

经口吸入含尼古丁的药物产品可通过吸入、口腔和口服给药途径,导致局部和全身暴露于尼古丁和其他化学药物,包括发热产生的化学药物。有些化学药物可能是新的,在相关的、先前批准的药品中没有发现,或者可能没有提供足够的毒性信息。非临床毒性评估应涉及局部和全身暴露。如皮下给药的化学药物的非临床毒性研究没有涉及口腔或呼吸道组织中的局部效应。因此,可能需要与这些组织相关的附加信息。

## 2.4 所有药物都有风险

FDA将权衡与拟议的适应症和患者群相关的

获益和风险<sup>[11-12]</sup>。

## 3 对非临床开发的建议

适于上市批准的非临床毒性评估应包括,一般毒性研究、发育和生殖毒性研究、致癌潜力评估以及支持两种性别的毒代动力学和非临床药动学研究<sup>[13]</sup>见表1,需要说明的是:(1)本文第“3.1”项提出了关于杂质评估的其他建议,包括任何容器或密封系统的输送系统的可提取物和可浸出物的评估;(2)相关要求见ICH M3(R2);(3)代谢物特点研究的时间安排,应遵循ICH M3(R2)中的建议。另外,是否应进行遗传非临床毒性研究,取决于临床试验受试者的烟草使用和吸烟状况。

在可行的情况下,FDA支持动物试验中使用的3R(reduce、refine、replace,即减少、优化、替代)原则。FDA鼓励申请人在考虑认为非动物试验方法是合适、充分、有效和可行时,与审评部门协商。FDA将考虑评估这种替代方法是否等同于与动物试验方法。

### 3.1 一般原则

下面9点内容是FDA适用于开发经口吸入含尼古丁药物产品的一般原则的建议。

(1)FDA建议用建议的输送系统,全面化学分析气溶胶特征,包括发热产生的化学药物,以确定经口吸入含尼古丁药物产品可能产生的物质。应充分说明用于产生气溶胶的器械和系统,包括使用的装置。

(2)如果尼古丁是唯一的活性成分,FDA不建议阐明其作用机制的药理学研究。FDA建议申请

表1 建议新化学药物的非临床毒性研究的重要阶段及其关键的研究

Table 1 Milestones and pivotal nonclinical toxicity studies recommended for novel chemicals

| 重要阶段和<br>毒性研究 | 药物开发阶段                      |                                    |  |                      |
|---------------|-----------------------------|------------------------------------|--|----------------------|
|               | 1期                          | 2期                                 | 3期   | 4期                   |
| 临床特征          | 受试者数量少,治疗持续时间较短             | 患者数量较多,治疗持续时间较长                    | 患者数量较多,长期持续治疗                                | 患者数量多,剂量和持续时间有限控制    |
| 一般毒性          | 啮齿动物和非啮齿动物的短期研究(适当的剂量或持续时间) | 啮齿动物最多6个月,非啮齿动物最多9个月的研究(适当剂量或持续时间) | 长期研究(啮齿动物6个月,非啮齿动物9个月)                       | 毒性特定机制研究(如建议)        |
| 发育和生殖<br>毒性   | 没必要                         | 没必要                                | 对生育力和早期胚胎发育(啮齿动物研究)以及胚胎胎儿发育(啮齿动物和非啮齿动物研究)的影响 | 对产前和产后发育的影响(啮齿动物研究)  |
| 致癌性           | 没必要                         | 没必要                                | 没必要  | 致癌性评估(如两种啮齿动物的致癌性研究) |
| 遗传毒性          | 取决于临床试验受试者的烟草使用/吸烟状况        | 取决于临床试验受试者的烟草使用/吸烟状况               | 取决于临床试验受试者的烟草使用/吸烟状况                         | 如有建议,请在开发早期提及        |

人提供任何提议的非活性成分不具有药理活性的理由。如果提议增加其他活性成分,申请人应按照ICH M3(R2)中的建议描述其药理学特性。

(3)为了告知获益-风险评估,非临床毒性研究可受益于,与暴露于香烟烟雾中的对照试验组相比的暴露于拟定制剂或在相关输送系统中加热的制剂中的气溶胶的试验组。所有研究中应包括足够的阴性对照组(如假空气对照组、辅料对照组)见本文第“3.1”和“3.2”项。

(4)非临床毒性研究中,应将发热产生的化学药物作为混合物评价。在非临床毒性研究中,应通过定量给药分析(quantitative dosing analysis)和暴露测定(如毒动学),确定新化学药物(如发热产生的产物)和安全问题的化学药物。非临床毒性研究中的定量给药分析应测定给动物的化学药物水平。例如,在非临床吸入研究中,在给药部位(如大鼠的鼻子)测定剂量。由此产生的全身暴露,根据毒代动力学数据确定。

(5)一般而言,FDA建议以吸入研究支持使用新化学药物,因为通过其他途径的全身毒性研究,不能充分模拟经口吸入暴露后,药物在肺部(即支气管、细支气管和肺泡)的沉积。申请人应使用拟定的输送系统产生的气溶胶,进行吸入研究。

(6)毒动学测定通常在进行中的非临床毒性研究中获得,而不是通过单独的研究获得。

(7)FDA认识到代谢可能影响毒性。申请人应在非临床毒性研究中收集活性成分的毒动学信息。关于尼古丁,由于已有信息,通常不需要对其吸收、分布、代谢和排泄(ADME)全面描述。然而,对于其他活性成分,申请人应按照ICH M3(R2)和“药物代谢物安全试验”供企业用的指导原则<sup>[14]</sup>中的建议,进行完整的ADME描述。辅料的ADME,应按照“药用辅料安全性评价非临床研究”供企业用的指导原则中的描述,说明辅料的ADME。申请人还应根据上述辅料指导原则和药物代谢物指导原则中的原则,描述由发热产生的化学药物的代谢物的安全性。

(8)申请人应遵循可获得的评估药物和药物产品杂质的指导原则<sup>[15-19]</sup>,并考虑来自植物性产品的尼古丁是否可能与遗传毒性杂质有关。如果杂质超过ICH建议的相关限值,考虑到给药途径、人群、剂量和持续时间,则应关注尼古丁特定杂质的含量高于批准药品中的含量。FDA将根据具体情况评估这些杂质。

(9)为了支持上市批准,申请人应提交输送系统和任何容器或密封系统的可提取物和可浸出物的非临床毒性评估。申请人应考虑这些杂质在不同条件下的水平,包括当发生过热时产生的干烟。

### 3.2 一般毒性研究

下面是FDA对一般毒性评估的建议:对于新化学药物的一般毒性研究,FDA建议,啮齿和非啮齿两种动物的研究(表1),这与国际药物开发标准一致[见ICH M3(R2)]。FDA特别建议,通过吸入途径给这两种动物药物,前提是这种给药途径导致至少在一种动物全身暴露,这样足以评估与预期临床全身暴露相比的毒性。吸入研究应包括足够的对照组(如假空气对照组、溶媒对照组)和一整套组织,而不仅仅是呼吸道组织,以描述途径依赖性的全身毒性。有关暴露于香烟烟雾中的阳性对照组的信息,见本文“3.1”项。

如果吸入后全身暴露不足,FDA建议:(1)啮齿类动物可通过非吸入途径给药,进行全身毒性评估。啮齿动物主要用鼻呼吸,不可能获得口腔或经口暴露于与临床使用经口吸入含尼古丁的药品有关的药物。(2)相比之下,由于非啮齿动物并非唯一用鼻呼吸的动物,因此应使用允许经口和经鼻吸入化学药物的暴露吸入途径(如面罩)给动物药物,从而导致口腔和经口暴露于药物,以模拟人体的经口吸入。(3)相关黏膜肉眼和显微镜下评价。

### 3.3 发育和生殖毒理学

FDA建议没有足够毒性数据的新化学药物,进行发育和生殖毒性研究<sup>[20]</sup>。申请人应使用导致全身暴露和生殖器官暴露的给药途径,进行这些研究。下面是FDA对发育和生殖毒性评估的建议:(1)申请人应考虑FDA的一般建议(表1),关于发育和生殖毒性研究时间的更具体的建议,请参考ICH M3(R2)。(2)发育和生殖毒性研究的时间也可能受到引起关注的结果的影响(如在一般毒性研究中将雄性生殖器官确定为靶器官时)。(3)ICH M3(R2)还描述了在临床试验中将具有生育潜力的妇女包括在内时,为尽量减少意外暴露于胚胎或胎儿的风险,建议的非临床数据。

### 3.4 致癌性

申请人对没有足够毒性数据的新化学药物,在两种啮齿类动物进行致癌性研究,这与药物开发的国际标准一致<sup>[21]</sup>。申请人应进行致癌性研究,包括通过吸入途径。给小鼠或大鼠新化学药物2年。申请人还应通过产生足够全身暴露的途径,进行另外

的致癌性研究。这项研究可以是1项为期2年的研究,也可以是FDA认可的较短(通常为6个月)的替代致癌性模型,但这两项研究均应在与吸入致癌性研究的不同动物中进行<sup>[22]</sup>。因此,至少1种动物应通过吸入途径给药,另1种动物应该有充分评估全身毒性的全身暴露。无论采用何种给药途径,所有致癌性研究都应有一组完整的组织<sup>[23]</sup>。关于足够的阴性对照组(如假空气对照组、溶剂对照组),见第本文第“3.1”和“3.2”项。

在长期吸入毒性研究中,未观察到呼吸道增殖性或癌前病变,并且证明经口服途径,局部口腔和气道暴露充分时,经口服途径对两种不同啮齿类动物(如小鼠和大鼠)进行致癌性研究就足够了(即无需吸入致癌性研究)<sup>[24]</sup>。

### 3.5 遗传毒理学

下面是FDA对遗传毒理学评估的建议:FDA对新化学药物遗传毒性研究的建议,取决于拟议临床试验中受试者的烟草使用和吸烟状况,因为这些人患癌症风险不同。

(1)FDA建议如果在非当前吸烟的受试者中进行临床试验,则按照ICH M3(R2)中所述的遗传毒性研究,评估新化学药物的毒性。(2)总的来说,FDA不建议支持目前吸烟者临床试验的遗传毒性研究,因为这一人群已经有患癌症的风险,而且遗传毒性研究也不能提供与当前吸烟者相关的器官特异性癌症风险评估。

## 4 结语

FDA“经口吸入含尼古丁药物产品的非临床试验”供企业用的指导原则,指出了经口吸入含尼古丁药物产品的非临床试验,特别是非临床毒理学研究的试验特点、一般原则和需要特别注意的问题。其中对我国这类药物研究和监管值得特别关注的内容包括下列6个方面。

### 4.1 用于疾病防治的烟草制品或衍生产品在美国属于药品监管

美国法律上规定“如果拟用于人类消费的由烟草制成或衍生的产品”“拟用于诊断疾病或其他情况,或用于消除、缓解、治疗或预防疾病,包括用于消除或治疗尼古丁成瘾(如戒烟)、预防复发或缓解尼古丁戒断症状”以及“与尼古丁相关作用不同的任何方式,影响身体的结构或任何功能”,则“该产品不是烟草产品”“并将作为药物、器械或组合产品监管”。

目前电子烟在中国法律上的监管归属尚不明

确<sup>[25]</sup>。美国有关烟草制成品或衍生产品监管的这一法律规定,对我国用于疾病防治的尼古丁电子烟的监管在法律层面的归属有参考价值。

### 4.2 对经口吸入含尼古丁药物产品的药理学研究要分别对待

该指导原则指出,如果尼古丁是唯一的活性成分,FDA不建议阐明其作用机制的药理学研究。如果增加其他活性成分,应按照ICH M3(R2)的建议描述其药理学特性。FDA还建议提供任何非活性成分不具有药理活性的理由。

### 4.3 应提交这类产品所含所有化学药物和杂质的毒性信息

FDA建议申请人提交这类药品制剂中所有的化学药物、发热产生的产物和杂质的毒性信息。FDA指出,在许多情况下,输送系统的使用可改变制剂或器械中的化学药物,产生新的化学药物(如发热产生的产物)。FDA还建议申请人应提交输送系统和任何容器或密封系统的可提取物和可浸出物的非临床毒性评估。

### 4.4 这类药物的非临床毒性研究要设足够的对照组

FDA建议在这类药物的非临床毒性研究中,要设置充分的对照组,如与暴露于香烟烟雾中的参照试验组和阴性对照(如假空气对照组、辅料对照组)

### 4.5 这类药物的非临床毒性研究一般采用吸入给药途径

FDA建议,这类药物的非临床毒性研究一般采用吸入给药途径。因为通过其他途径的全身毒性研究,不能充分模拟经口吸入暴露后,药物在肺部(即支气管、细支气管和肺泡)的沉积。

### 4.6 这类药物遗传毒性研究取决于受试者的烟草使用和吸烟状况

FDA指出这类药物中新化学药物遗传毒性研究,取决于拟议临床试验中受试者,因为这些人患癌症风险不同。FDA建议,如果在非当前吸烟的受试者中进行临床试验,应按照ICH M3(R2)中所述的遗传毒性研究,评估新化学药物的毒性。而不建议,支持目前吸烟者临床试验的遗传毒性研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] FDA. Nonclinical Testing of Orally Inhaled Nicotine-Containing Drug Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-10-28) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/115150/download>.

- [2] 21 CFR 1100.5 Exclusion from tobacco regulation [EB/OL]. (2017-01-09)[2021-09-24]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=1100&showFR=1>.
- [3] Madsen L R, Vinther Krarup N H, Bergmann T K, et al. A Cancer that went up in smoke: Pulmonary reaction to e-cigarettes imitating metastatic cancer [J]. *Chest*, 2016, 149(3): e65-e67.
- [4] Ghosh A, Coakley R C, Mascenik T, et al. Chronic e-cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, doi: 10.1164/rccm.201710-2033OC.
- [5] Olmedo P, Goessler W, Tanda S, et al. Metal concentrations in e-cigarette liquid and aerosol samples: The contribution of metallic coils [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(2): doi: 10.1289/EHP2175.
- [6] Rubinstein M L, Delucchi K, Benowitz N L, et al. Adolescent exposure to toxic volatile organic chemicals from e-cigarettes [J]. *Pediatrics*, 2018, doi: 10.1542/peds.2017-3557.
- [7] FDA. Draft Guidance for Industry Smoking Cessation and Related Indications: Developing Nicotine Replacement Therapy Drug [EB/OL]. (2019-02-22)[2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/121308/download>.
- [8] ICH Guidance for Industry M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals [EB/OL]. (2010-01-21) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/71542/download>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients [EB/OL]. (2005-05-19) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/72260/download>.
- [10] FDA. Draft Guidance for industry Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products [EB/OL]. (2017-12-29) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/109951/download>.
- [11] FDA. Guidance for Industry Premarketing Risk Assessment [EB/OL]. (2005-03-29)[2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/71650/download>.
- [12] FDA. Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making [EB/OL]. (2018-03-30) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/112570/download>.
- [13] ICH Guidance for Industry S3A Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies [EB/OL]. (1995-03-01) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/71990/download>.
- [14] FDA. Guidance for Industry Safety Testing of Drug Metabolites [EB/OL]. (2016-11-22)[2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/72279/download>.
- [15] ICH Guidances for Industry Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances [EB/OL]. (2008-06-06) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/71727/download>.
- [16] ICH. Guidances for Industry Q3B(R2) Impurities in New Drug Products [EB/OL]. (2006-08-04) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/71733/download>.
- [17] ICH. Guidances for Industry M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk [EB/OL]. (2018-03-14) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/85885/download>.
- [18] ICH. Guidances for Industry Q3C Impurities: Residual Solvents [EB/OL]. (1997-12-24) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/71736/download>.
- [19] ICH. Guidances for Industry Q3D(R1) Elemental Impurities [EB/OL]. (2018-07-13) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/135956/download>.
- [20] ICH Guidance for Industry S5 (R3) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals [EB/OL]. (2021-05-11) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/148475/download>.
- [21] ICH Guidance for Industry S1A The Need for Long-Term Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals [EB/OL]. (1996-03-01) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/71921/download>.
- [22] ICH. Guidance for Industry S1B Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals [EB/OL]. (1998-02-23) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/71935/download>.
- [23] FDA. Guidance for Industry Carcinogenicity Study Protocol Submissions [EB/OL]. (2002-05-23) [2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/72270/download>.
- [24] FDA. Guidance for Industry and review staff Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route [EB/OL]. (2015-10-28)[2021-09-24]. <https://www.fda.gov/media/72246/download>.
- [25] 蒋若静, 李泽伟, 武文娟. 电子烟处于法律模糊地带"无法可依"导致"监管难" [J]. *青春期健康*, 2021, 19(13): 44-45.
- Jiang R J, Li Z W, Wu W J. E-cigarette is in a legal fuzzy zone. It is "impossible to rely on" leading to "difficult supervision" [J]. *Adolescent Health*, 2021, 19(13): 44-45.

[责任编辑 李红珠]