

## FDA“慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉:开发治疗药物供企业用的指导原则草案”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:** 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2021 年 12 月发布了“慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉:开发治疗药物供企业用的指导原则草案”, 对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP) 治疗药物临床研究的试验人群、设计、有效性、安全性和统计分析提出了许多建议, 内容具体、详细, 而且便于实际操作。中国目前没有类似的指导原则, 详细介绍 FDA 该指导原则, 期待对我国这类药物的临床研究及其监管有直接的参考价值, 对制定类似的临床研究指导原则有所启迪。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 慢性鼻-鼻窦炎; 鼻息肉; 治疗药物; 临床研究; 指导原则

**中图分类号:** R951      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2022) 03-0405-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.001

## Introduction to FDA's *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment Draft Guidance for Industry*

XIAO Huilai

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

**Abstract:** Food and Drug Administration (FDA) issued the *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment Draft Guidance for Industry* in December 2021. Many suggestions are put forward on the trial population, design, effectiveness, safety and statistical analysis of the clinical research of drugs for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). The content is specific, detailed and convenient for practical operation. At present, there is no similar guidance in China. The guidance of FDA is introduced in detail, which is expected to have direct reference value for the clinical research and supervision of this kind of drugs in China, and also enlighten the formulation of similar guidance for clinical research in China.

**Key words:** Food and Drug Administration (FDA); chronic rhinosinusitis; nasal polyp; therapeutic drug; clinical research; guidance

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2021 年 12 月发布了“慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉:开发治疗药物供企业用的指导原则草案”<sup>[1]</sup>。该指导原则旨在帮助药品注册申请人(简称申请人)开发治疗慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 的药物或生物制品。该指导原则阐述了 FDA 目前对 CRSwNP 治疗药物的试验人群、设计、有效性、统计分析和安全性的建议。

中国目前没有类似的指导原则, 本文详细介绍该指导原则主要内容, 以期对我国这类药物的临床研究及其监管有直接的参考价值, 对制定类似的临床研究指导原则有所启迪。

### 1 该指导原则的前言

该指导原则由 FDA 的药物评价和研究中心的肺、变态反应和危重症监护部与生物制品评价和研究中心合作编制。该指导原则旨在协助申请人开发治疗 CRSwNP 的药物或生物制品。在该指导原则中, 除非另有规定, 所有提及的药物均包括人用药品和治疗用生物制品。对于细胞和基因治疗产品, 可能需要另外考虑。该指导原则阐述 FDA 目前关于正在开发的治疗 CRSwNP 药物的试验人群、设计、有效性、统计分析和安全性的建议。FDA 鼓励申请人在进行临床试验之前, 与其审评部门工作人员讨论与具体药物相关的试验设计细节和具体问题。该指导原则不涉及治疗无鼻息肉的慢性鼻-鼻

收稿日期: 2022-01-28

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

鼻窦炎或慢性变应性真菌性鼻-鼻窦炎药物的临床开发。

该文件的内容不具有法律效力,不以任何方式约束公众,除非明确纳入合同。该文件旨在向公众明确法律规定的现有要求。FDA 指导文件包括该指导原则、应仅视为建议、除非引用了具体的监管或法定要求。在FDA 指导原则中,“should”一词的使用,意味着建议或推荐,但不是规定。

## 2 该指导原则的出台背景

慢性鼻-鼻窦炎的特点是鼻黏膜和副鼻窦的炎症,可再分为伴有鼻息肉和不伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎。鼻息肉是伸入鼻道的炎性增生性生长物。CRSwNP 的症状包括鼻塞、流涕、面部疼痛或压迫感以及嗅觉丧失。成人 CRSwNP 的估计患病率约为 2.5%<sup>[2]</sup>。在儿童中,患病率很难确定。然而,在青少年人群中已有 CRSwNP 病例报告。患病率随年龄增长而增加,并在生命的第 6 个 10 年达到高峰<sup>[3]</sup>。鼻息肉是对日常功能有重大影响的疾病。几项研究表明,患者的生活质量评分受损(如总体健康、情绪功能、日常活动能力、睡眠质量和生产力下降)<sup>[4]</sup>。轻度的可以用鼻内皮质类固醇和盐水冲洗治疗。严重的通常需要短期全身皮质类固醇、单克隆抗体和(或)手术。治疗目标包括减少症状和全身皮质类固醇的使用、避免手术以及提高生活质量。

考虑到鼻和副鼻窦之间的解剖连续性,FDA 支持使用术语慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis),而不是慢性鼻窦炎(chronic sinusitis),作为基于病理生理学的更准确的描述。鼻息肉被认为是慢性鼻-鼻窦炎的一种亚型。由于慢性鼻窦炎伴发和不伴发鼻息肉在自然史和治疗方面的差异,该指导原则专门针对伴发鼻息肉的 CRSwNP。

## 3 开发方案

### 3.1 试验人群

申请人应考虑下列针对 CRSwNP 研究性药物(investigational drug)试验的临床试验人群的一般性建议,旨在提供支持上市申请的安全性和有效性的证据。

(1)纳入和排除标准界定的临床试验人群应反映药物的预期用途。一般来说,作为标准治疗附加的药物将用于疾病严重程度较高的人群。

(2)FDA 鼓励将儿科受试者(年龄大于或至少 12 岁)纳入成人临床试验,这取决于安全数据的可用性和获益设想。

(3)申请人应该招收反映临床人群特征的受试者,包括相关种族和民族,并应考虑包括少数民族和民族比例较高的临床试验场所,以便招募不同的研究人群<sup>[5]</sup>。

纳入和排除标准的一般建议见下文。

**3.1.1 纳入标准** 为了纳入临床试验,申请人应考虑下列问题:(1)双侧鼻息肉。如果申请人选择纳入单侧息肉的受试者,则应提前与审评部门讨论。(2)使用有效的评分系统,对每侧鼻内窥镜息肉评分预先设定最低阈值。(3)对持续鼻塞症状,规定持续时间。申请人还可考虑嗅觉丧失和流涕。

**3.1.2 排除标准** 如果受试者有下列情况,申请人应考虑排除:(1)筛查前规定时间内的鼻窦或鼻内手术或鼻中隔穿孔。(2)筛查前规定时间内的急性鼻窦炎或上呼吸道感染。(3)鼻腔肿瘤(恶性或良性)。(4)真菌性鼻-鼻窦炎的证据。(5)存在与鼻息肉相关的其他诊断[即嗜酸性肉芽肿性多血管炎、肉芽肿性多血管炎、杨氏综合征(Young's syndrome)、原发性纤毛运动障碍、囊性纤维化]。(6)药物性鼻炎。(7)至少阻塞 1 个鼻孔的鼻中隔弯曲。(8)上颌窦后鼻孔息肉。

### 3.2 试验设计

申请人应考虑下列关于 CRSwNP 研究性药物试验的临床试验设计的一般性建议,旨在提供支持上市申请的安全性和有效性的证据。

(1)FDA 建议随机、双盲、安慰剂对照、平行组试验,最好在随机前 2 至 4 周评估症状严重性或合格性。

(2)申请人应在方案中说明确保研究性药物盲法的过程。如果无法进行双盲,申请人应提供理由,并讨论减少或消除偏倚的策略。对于局部用鼻制剂,在方案中应描述有效治疗和安慰剂治疗之间的差异(如制剂装置、气味、味道、特征的差异)有助于确定试验中盲法的充分性。对于插入式鼻支架或鼻腔器,使受试者处于盲态以及将评价人员与插入支架或鼻腔器的人员分开,可能有助于减少偏倚。

(3)试验持续时间和疗效评估的时间应以治疗目标、药物作用机制及其预期起效时间以及预期观察到临床获益的时间框架为指导。由于 CRSwNP 是一种慢性病,FDA 建议试验持续时间至少 24 周,最好 52 周。申请人可考虑局部用皮质类固醇持续时间较短的试验;但是,这应事先与审评部门讨论。申请人应该考虑较长时间的试验,以确定潜在的安

全问题和对疗效的影响,如减少全身皮质类固醇使用、手术和鼻窦肉的复发。

(4) 申请人应允许受试者使用标准治疗,包括鼻内皮质类固醇喷雾剂和抗生素,以及抢救性的全身用皮质类固醇和手术。

### 3.3 对疗效的考虑

申请人应考虑下面 CRSwNP 试验的一般性建议,旨在提供有效性的证据,支持上市申请<sup>[6]</sup>。

**3.3.1 疗效评估** CRSwNP 的疗效评估应包括治疗鼻息肉和慢性鼻-鼻窦炎的疗效。CRSwNP 研究性药物试验的首选并列主要终点是内窥镜鼻息肉评分和使用定义明确且可靠的临床结局评估 (clinical outcome assessment, COA) 方法的 CRSwNP 症状 (患者报告的鼻症状评分)。证明对两个终点的疗效,对支持有效性是必要的。FDA 建议鼻塞采用患者报告结局 (patient-reported outcome, PRO) 的方法,因为这是 CRSwNP 患者经受的最常见的症状<sup>[7]</sup>。这些首选并列主要终点的评估详情如下。

(1) 鼻息肉评分 (nasal polyp score, NPS)。临床试验中使用的常见内窥镜鼻息肉评分系统为 0~4 分制。0 分: 无息肉; 1 分: 中鼻道小息肉不到中鼻甲下缘以下; 2 分: 息肉到达中鼻甲下缘以下; 3 分: 大息肉到达下鼻甲下缘或中鼻甲内侧; 4 分: 大息肉完全阻塞下鼻腔。总分是两侧的总和 (总分为 0~8 分)。

FDA 建议 NPS 按 2 名或 2 名以上经过培训的内科医生审评员审评鼻内窥镜录像的平均分计算,其审评员对受试者治疗分配处于盲态。通常,对于 2 个审评员之间的重大分歧,应执行预先规定的判定程序。

(2) 鼻塞评分 (nasal congestion score, NCS)。对于鼻塞的 PRO 评估, FDA 建议使用反应量表 (包括描述项), 因为缺少描述项可能在这种使用情况下造成解释困难。每个反应选项应明确定义, 代表临床意义的分级, 并测量单个不同的相关概念, 该概念不与另一概念重叠。因此, 使用反应量表, 如视觉模拟量表和 0 到 10 数字评分量表, 可在缺少描述项情况下导致解释困难。申请人应与审评部门讨论是否将鼻塞以外的其他症状作为主要终点。

(3) 临床试验中使用的具有 4 个等级的常见评分量表如下 (通常评分为 0~3 分, 其中 0 分为无症状、3 分为症状严重): 无症状、轻度症状、中度症状、严重症状。

受试者应充分理解 PRO 测量, 并包括完成的明确说明和量表中不同级别的定义。对于每日日记, FDA 建议使用提示语, 以鼓励受试者遵守每日报告。使用电子日志可以提高数据质量, 因为事项带有时间标记, 合规性问题可以及早发现, 并且可以包括提示功能。召回期应适用于概念测量, 如反映过去 24 h 内最严重的情况<sup>[8-10]</sup>。

FDA 建议下列次要终点:

(1) 嗅觉。FDA 建议使用严重程度评分量表 (如 0~3 分) 评估患者报告的嗅觉丧失。FDA 不推荐使用嗅觉识别试验 (如宾夕法尼亚大学嗅觉识别试验) 评估嗅觉丧失或嗅觉障碍, 因为嗅觉识别可受种族或文化背景、性别、年龄和嗅觉经验的影响<sup>[11]</sup>。

(2) 患者报告的症状评分。FDA 建议分析与 CRSwNP 患者相关且重要的个体症状, 这些症状尚未包括在其他疗效评估中 [如前鼻涕或后鼻涕 (使用患者友好的语言定义)、面部疼痛或压迫感], 评分为 0~3 分。FDA 不建议使用鼻腔鼻窦结局测试 (sino-nasal outcome test, SNOT) (SNOT-22 或其他版本的 SNOT) 得出关键研究终点, 以支持监管决策, 因为该 PRO 方法设计固有的可解释性问题 (如包括缺乏相关性或 CRSwNP 患者不完全理解的项目), 以及一些 SNOT-22 项目与用于衍生其他研究终点 (如主要疗效终点) 的个别症状项目的冗余。

(3) 手术和口服类固醇的使用。临床上有意义的次要终点包括减少全身用皮质类固醇的使用和手术。FDA 建议定义什么是外科治疗 (如门诊室息肉切除术、开窗内窥镜鼻窦手术)。对于全身用皮质类固醇等抢救用药, 申请人必须评估全身用皮质类固醇总剂量、全身用皮质类固醇疗程和每个疗程的皮质类固醇给药天数, 并确定不被视为持续治疗的疗程之间的最小间隔天数。

(4) 影像。申请人可考虑把鼻窦影像作为次要疗效终点, 评价预先设定的基线最小阈值评分的受试者。FDA 建议与评审部门讨论影像评分的选择。

**3.3.2 对统计的考虑** 申请人应考虑估计目标、对其他统计的考虑的 2 点建议。

(1) 估计目标

① 申请人应预先规定每个关键终点相关的主要估计目标 (人群、治疗、相关变量、群体水平摘要和伴发事件), 并证明其有意义, 且可通过拟议分析的最小合理假设估计<sup>[12]</sup>。

② 对于每个关键终点, 建议的估计目标应描述

重要伴发事件的处理,包括下列内容:中止治疗,CRSwNP的抢救性外科治疗,CRSwNP或共病条件下使用抢救性全身皮质类固醇,CRSwNP从研究治疗改为另一种药物(如不同的鼻内皮质类固醇喷雾剂(intranasal corticosteroid spray, INCS)或生物疗法)。

③下面是处理伴发事件的不同策略的重要考虑:FDA建议采用治疗方法策略,处理中止治疗。FDA建议综合性的策略处理手术(即申请人应把手术纳入终点,申请人应考虑受试者接受手术有不利后果)。一种合理的方法是为主要终点、NCS和NPS分配可能最差的分值。对于全身用皮质类固醇,申请人应考虑如下:对于评价鼻内用皮质类固醇的试验,FDA建议综合性策略处理全身皮质类固醇的使用;对于评价治疗性生物制品的试验,FDA推荐综合策略处理抢救性全身用皮质类固醇的使用;FDA推荐治疗方法策略处理共病条件下全身用皮质类固醇的使用。FDA推荐综合性策略处理CRSwNP从研究治疗改为另一种药物(如不同的INC或生物疗法)

④为了最大限度地减少重要估计目标评价的缺失数据,方案应区分中止治疗的原因和退出试验的原因,并包括跟踪受试者在中止治疗和使用抢救性疗法后收集相关数据的计划。

⑤申请人可考虑在补充分析中评价替代估计目标(如用不同策略处理伴发事件)。

#### (2)对其他统计的考虑

①由于患者报告的症状可能每天都有变化,FDA建议使用数天或数周的平均评分,确定每个受试者在基线和转折时间点的评分。

②对于2个并列终点,申请人可考虑从基线到转折时间点评分或转折时间点评分的变化。

③为了提高治疗效结论的准确性,FDA建议调整预先规定的预后基线协变量(如结果测量的基线值、哮喘或非甾体抗炎药加重的呼吸道疾病状态、既往手术史)。

④下面是预先规定的疗效终点分析的重要的考虑因素:申请人应对所有随机受试者进行分析;对于用治疗方法策略处理的伴发事件,申请人应继续收集和分析伴发事件后的结果;FDA建议基于回归的方法比较治疗组之间的平均值;申请人应预先规定敏感性分析计划(如探索关于缺失数据的假设),敏感性分析应系统全面地探讨分析假设中潜在偏差对结论的影响。

### 3.4 对安全的考虑

申请人为拟支持上市申请的CRSwNP研究性药物试验的安全性应考虑下列建议:

(1)CRSwNP是一种慢性病;因此,申请人应收集长期控制的安全数据。安全数据库的范围应符合国际协调理事会(International Council for Harmonisation, ICH)E1A《评估临床安全性的人群暴露程度:拟用于长期治疗非危及生命疾病的药物》供企业用的指导原则。FDA建议足够数量的受试者接受拟上市的最高剂量<sup>[13]</sup>。建议在长期安全性试验中,进行疗效终点测量,作为次要评估。

(2)FDA鼓励申请人就其开发方案的适当心脏安全监测与审评部门联系。

(3)对于可能诱发免疫反应药物(如单克隆抗体)的试验,申请人应参考《治疗性蛋白质产品的免疫原性评估》<sup>[14]</sup>和《治疗性蛋白质产品的免疫原性试验-开发和验证抗药抗体检测》供企业用指导原则<sup>[15]</sup>中的建议。

(4)申请人应前瞻性地计划安全性分析,以与治疗组的风险相比(如风险差异、相对风险、比率或风险比),以及所选指标的置信区间,以帮助量化治疗比较中的不确定性。对来自多个研究的综合数据的任何分析都应试验分层。

(5)对于局部用药,考虑到局部毒性的风险,安全监测应包括基线和连续鼻腔检查。评估鼻刺激(如黏膜水肿、红斑、鼻衄)、溃疡和鼻中隔穿孔的预先规定的评分标准可用于记录治疗期间全过程的任何变化。

### 3.5 皮质类固醇特有问题的

申请人应在临床方案中解决的鼻内用皮质类固醇的重要安全问题包括以下3点:

(1)各个药物可能在剂量、给药方案和全身暴露方面存在差异;因此,其适应症可能需要不同的试验程序。FDA鼓励申请人在进行皮质类固醇诱导的下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制评估之前,与审评部门联系。

(2)为了评估外源性给予皮质类固醇是否存在肾上腺抑制,申请人应在试验终点和研究后约6周,使用促肾上腺皮质激素刺激试验或测定24小时尿游离皮质醇水平或综合血浆或血清皮质醇浓度。以少于4周的间隔重复给同一受试者促肾上腺皮质激素可能导致每次连续注射后刺激的皮质醇水平升高,从而导致无效数据。使用促肾上腺皮质激素试验的研究,应至少持续4周。其他检测,如皮质类

固醇血药代动力学试验,可进一步评价受试者全身皮质类固醇的暴露。

(3) 申请人可使用治疗前后监测眼内压,评价纳入的青光眼受试者。虽然众所周知,皮质类固醇可加速白内障形成的进展,长期使用可产生这种效应,因此限制了短期试验中监测的实用性。与其他皮质类固醇药物类似,说明书上应具有加速白内障进展可能性的警告。

### 3.6 对药物装置的考虑

申请人应考虑下列有关药物-器械组合产品的建议:

(1) 对于包含装置的药物(如鼻喷雾剂、鼻窦支架、预填充注射器、自我注射器),整个产品(包括专用释放系统)被视为21 CFR 3.2(e)中定义的药物-器械组合产品。制剂、辅料、装置内制剂流程或装置组件(如规格、结构材料、涂层)的变化可能改变释放特性,并影响组合产品的临床性能和用户界面。因此,FDA建议申请人对即将上市的产品,进行开发方案的所有关键试验,包括剂量范围试验和确证疗效和安全性试验。此外,申请人应提供新释放系统在预期使用期间的性能和可靠性数据。

(2) 可能需要体外和临床桥接数据,支持制剂和释放系统的任何变化。根据改变的性质和程度,改变后的组合产品可能被视为新产品,需要进行单独的开发方案,并进行疗效和安全性试验。FDA建议申请人与审评部门讨论组合产品的任何计划变更。

(3) 针对局部作用的鼻腔用药的桥接研究,特别是混悬状态的药物,可能是重大项目。适用于此类桥接方案的原则概述,可见《局部作用的鼻腔气雾剂和鼻腔喷雾剂生物利用度和生物等效性研究》指导原则草案<sup>[16]</sup>。

## 4 结语

FDA的“慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉:开发治疗药物供企业用的指导原则草案”提出了对CRSwNP治疗药物临床研究的试验人群、设计、有效性、统计分析和安全性的建议,内容具体、详细、便于实际操作。而中国目前尚没有类似的指导原则。该指导原则对我国这类药物的临床研究及其监管有直接的参考价值。对我国制定类似的指导原则也有启迪。其中值得特别关注的内容有如下6点:

(1) 考虑到鼻和鼻窦之间的解剖连续性,FDA支持使用术语慢性鼻-鼻窦炎(chronic

rhinosinusitis),而不是慢性鼻窦炎(chronic sinusitis),作为基于病理生理学的更准确的描述。

(2) 由于CRSwNP是一种慢性病,FDA建议试验持续时间至少24周,最好52周。

(3) 疗效评价首选的并列主要终点是内窥镜鼻息肉评分和患者报告的鼻症状评分。

(4) FDA不推荐使用嗅觉识别试验(如宾夕法尼亚大学嗅觉识别试验)评估嗅觉丧失或嗅觉障碍,因为嗅觉识别可受种族或文化背景、性别、年龄和嗅觉经验的影响。

(5) FDA不建议使用鼻腔鼻窦结局测试得出关键研究终点,以支持监管决策,因为该PRO方法设计固有的可解释性问题,以及一些SNOT-22项目与用于衍生其他研究终点的个别症状项目的冗余。

(6) 各个药物可能在剂量、给药方案和全身暴露方面存在差异;因此,其适应症可能需要不同的试验程序。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] FDA. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-12-09) [2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/154724/download>.
- [2] Fokkens W J, Lund V J, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.
- [3] Stevens W W, Schleimer R P, Kern R C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(4): 565-572.
- [4] About S K, Husain S, Gendeh B S. Evaluation on quality of life in patients with nasal polyposis managed with optimal medical therapy [J]. *Allergy Rhinol*, 2014, 5(1): 2-8.
- [5] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Practices Enrollment, and Trial Designs Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-11-09) [2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/127712/download>.
- [6] FDA. Draft Guidance for Industry *Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products* [EB/OL]. (2019-12-20) [2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/133660/download>.
- [7] Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales national prospective audit [J]. *Clin Otolaryngol*, 2012, 37(4): 276-282.

- [8] FDA. Guidance for Industry *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims* (December 2009) [EB/OL]. (2009-12-09) [2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
- [9] FDA. Guidance for Industry, StaffFDA, and Other Stakeholders *Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input* [EB/OL]. (2020-06-26) [2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/139088/download>.
- [10] FDA. Staff, and Other Stakeholders *Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients* [EB/OL]. (2019-10-01) [2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/131230/download>.
- [11] Hsieh J W, Keller A, Wong M, et al. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(43): 11275-11284.
- [12] ICH. Guidance for Industry *E9 (R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials* [EB/OL]. (2021-05-11)[2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/148473/download>.
- [13] ICH. Guidance for Industry *E1A The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions* [EB/OL]. (1995-03-01)[2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/71180/download>.
- [14] FDA. guidances for industry *Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products* [EB/OL]. (2014-08-14) [2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/85017/download>.
- [15] FDA. guidances for industry *Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection* [EB/OL]. (2019-02-01) [2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/119788/download>.
- [16] FDA. Draft Guidance for Industry *Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action* [EB/OL]. (2003-04-03)[2022-01-23]. <https://www.fda.gov/media/70867/download>.

[责任编辑 李红珠]