

【审评规范】

FDA“肽类药物产品临床药理学的考虑的供企业用的指导原则草案”及其启示

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2023年9月发布了“肽类药物产品临床药理学的考虑的供企业用的指导原则草案”。该指导原则描述了FDA对肽类药物产品开发方案的临床药理学的建议,包括肝损害、药物-药物相互作用评估、心电图按心率校正的QT间期(QTc)延长风险评估以及免疫原性风险及其对药动学、安全性和有效性评估的影响。详细介绍FDA该指导原则的主要内容,期望对我国肽类药物产品临床药理学研究和监管有所启示。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 肽类药物产品; 临床药理学; 免疫原性风险; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)04-0673-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.001

FDA's *Clinical Pharmacology Considerations for Peptide Drug Products Draft Guidance for Industry* and its enlightenments

XIAO Huilai

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

Abstract: Food and Drug Administration (FDA) released the *Clinical Pharmacology Considerations for Peptide Drug Products Draft Guidance for Industry* in September 2023. This guidance describes FDA's recommendations regarding clinical pharmacology considerations for peptide drug product development programs, including hepatic impairment, drug-drug interactions, assessing QTc prolongation risk, and immunogenicity risk and impact on the pharmacokinetics (PK), safety, and efficacy assessment. A detailed introduction to the FDA's Guidance is expected to provide inspiration for clinical pharmacology research and regulation of peptide drug products in China.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); peptide drug product; clinical pharmacology; immunogenicity risk; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年9月发布了“肽类药物产品临床药理学的考虑的供企业用的指导原则草案”^[1]。该指导原则由美国FDA药物评价与研究中心临床药理学办公室编制,描述了FDA对肽类药物产品开发方案的临床药理学考虑的建议,包括肝损害、药物-药物相互作用(DDI),心电图按心率校正的QT间期(QTc)延长风险评估以及免疫原性风险及其对药动学(PK)、安全性和有效性评估的影响。该指导原则草案定稿后,旨在协助企业实施这些开发方案。我国目前还没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则,期望

对我国肽类药物产品临床药理学研究和监管以及相关使用说明书的撰写有帮助。

1 该指导原则的前言

该指导原则提供了帮助企业开发肽类药物产品的建议。具体而言,该指导原则最终确定后,将描述FDA对临床药理学影响考虑的当前看法,包括肝损害、DDI、QTc延长风险评估和免疫原性风险及其对肽类药物产品的PK、安全性和有效性的影响。

该指导原则特别概述了根据“联邦食品、药品和化妆品法”(FD&C Act)第505(b)条,在新药申

收稿日期: 2024-03-08

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

请(NDA)中,提交的拟肽类药物产品开发方案的临床药理学的考虑,并在适当时参考其他相关指导原则。就该指导原则而言,术语“肽”是指由40个或更少氨基酸组成的任何聚合物。通常,如果一种肽符合药物的定义,并且在其他方面不符合“生物制品”或“器械”的法定定义,则它将根据FD&C Act作为药物监管,并遵守FD&C Act和FDA法规下的所有“药物”要求,包括新药在州际商业中上市前必须根据FD&C Act第505(c)条获得批准的要求。然而,肽类药物产品的产品特性在某些方面可能与生物制品相似,因此,该指导原则包括参考FDA关于生物制品的其他指导原则,这些指导原则讨论了同样适用于肽类药物产品的科学原则。

肽可以从动物组织中分离、合成或通过重组表达产生,并且通常用作许多生理功能的信号分子。最近的药物开发活动集中在改善天然肽的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特性上,如提高口服生物利用度、延长半衰期、降低一般疏水性和增加构象柔性,以提高预期靶点的选择性。为了在患者中获得更有利的ADME特性,正在开发的肽类药物产品包括,对肽结构的某些改变和(或)引入新的制剂策略(如脂质体)。这些结构改变可以包括环化、伪肽键、非天然氨基酸和肽偶联[如聚乙二醇(PEG)化]。因此,肽类药物产品可以表现出小分子和大分子特征的不同组合。因此,肽类药物产品在化学、药理学、PK处置和药效学(PD)方面,可以表现出小分子和大分子特征的不同组合。值得注意的是,该指导原则并不侧重于任何特定肽类药物产品的开发。任何关于特定肽类药物产品监管要求的问题,都应向适当的FDA审评部门提出。

一般来说,FDA的指导原则文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述了该机构目前对某一主题的看法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为“建议”。在FDA指导原则中使用“should”一词意思是“建议”或“推荐”某些事物,但不是“规定”。

2 临床药理学的考虑

鉴于肽类药物产品可能具有与小分子药物和生物制品相似的产品特征,评估肽类药物产品的临床药理学,通常包括药物产品和生物制品开发方案的各个方面,下文将对此进行讨论。

然而,FDA的指导原则已经存在一些临床药理学题目,因为它与肽类药物产品的开发有关,例如以下3个题目。

生物分析方法:所有生物分析方法都应按照FDA题为“生物分析方法验证”的指导原则^[2](2018年5月)的建议,验证和报告。

放射性标记的质量平衡研究:除非临床问题另有说明,否则在某些情况下,可能不建议人体放射性标记的物质平衡研究,例如基于基础药理学和非临床毒物动力学(ADME)信息的已知代谢和消除途径的药物^[3]。

肾功能损害:建议对相对分子质量小于 6.9×10^7 的治疗性蛋白质和肽,表征肾损伤对PK影响的研究^[4]。

2.1 评估免疫原性的考虑

2.1.1 进行免疫原性风险评估 大多数肽类药物产品具有潜在的免疫原性;因此,申请人通常应该评估所有肽类药物产品的免疫原性风险。评估肽类药物产品的免疫原性风险类似于治疗性蛋白质,涉及了解某些产品特异性因素(如分子大小和结构)、过程特异性因素(如宿主细胞蛋白)、受试者特异性因素(如疾病状态)以及与研究设计和产品使用相关的因素(如给药方案、给药途径以及合并用药)。与肽免疫原性风险相关的因素应符合FDA题为“治疗性蛋白质产品免疫原性评估”的供企业用的指导原则^[5](2014年8月)中概述的科学原则。一般来说,少于8个氨基酸的肽类药物产品预计没有免疫原性,除非产品杂质或聚合物存在免疫原性风险。

鼓励申请人在开发方案早期,与FDA讨论他们对产品免疫原性风险的评估(如免疫原性风险评估)以及这种风险将如何影响它们对抗药物抗体(ADA)发生率、滴度和中和活性的评估,以及它们对PK、PD、疗效和安全性的影响(如临床免疫原性评估)。

2.1.2 进行临床免疫原性评估 肽类药物产品的多层临床免疫原性评估,应根据免疫原性风险评估获得,并以符合FDA“治疗性蛋白质产品免疫原性评估”^[5](2014年8月)和“治疗性蛋白质产品的免疫原性检测——抗药物抗体检测的开发和验证分析”^[6](2019年1月)指导原则中,所述科学原则的方式进行。对于具有多个结构域的肽类药物产品,可能适合开发多种测定方法,测量对不同结构域的免疫反应。对于与内源性蛋白质或肽对应物,具有序列同源性的肽产品,可能还适合开发一种测定方法,测量肽类药物产品和内源性对应物之间ADAs的交叉反应性。这些检测的需求和设计应根据免

疫原性风险和临床问题确定,并应与FDA讨论。

2.1.3 进行免疫原性临床影响分析 临床免疫原性评估,应旨在评估ADAs对肽类药物产品PK、PD、疗效和安全性的临床影响。具体而言,应评估受试者之间(即ADA检测呈阳性的受试者和ADA检测为阴性的受试人之间)和受试者内部的比较(即在ADA阳性之前和ADA阳性之后)。对于ADA检测呈阳性的所有个体受试者,应进一步评价抗体滴度和中和抗体对肽类药物产品PK、PD、疗效和安全性的影响。

2.2 描述肝损害的影响

肽通常由内肽酶代谢,然后由外肽酶进一步降解为氨基酸。由于蛋白酶和肽酶在全身普遍存在,许多肽的蛋白水解降解是快速的,并且不限于通常与药物消除相关的器官,如肝脏。因此,肝脏代谢很少在肽的清除中发挥重要作用。然而,暴露的证据表明,在某些情况下,表征肝损害对某些肽类药物产品PK的影响可能很重要。

可能导致肝损害评估建议(如进行专门的肝损害研究)的特征有6个方面:(1)根据非临床模型,发现被肝酶基本代谢的肽类药物产品(大于全身可用药物的20%),可能因肝损害而增加血浆暴露量。(2)由某些修饰产生的肽类药物产品,如环肽(如环孢菌素和伏环孢素),可能使其容易被肝酶大量代谢。(3)根据基础药理学和非临床ADME研究(即胆管插管动物模型)确定,通过胆汁排泄基本消除的肽类药物产品(大于20%的全身可用药物或活性代谢产物,在胆汁中以不变的形式消除),可能因肝损害而增加血浆暴露量,即使肝脏代谢不明显。(4)与脂质基团(如脂肪酸或胆固醇)结合的肽类药物产品,可能与血清白蛋白和脂质大量结合,其清除率可能受血清白蛋白和血脂水平的影响。慢性肝病患者,由于血清白蛋白水平可能较低,可能提高某些类型的肽类药物产品(例如烷基化或酰化肽)的清除率。(5)正在开发的用于以肝脏为靶器官的适应症的肽类药物产品,或者在肽类药物产品可以表征为靶向肝脏的情况下[如分子中的N-乙酰化半乳糖胺(GalNAc)残基],可能受到肝脏损害的影响。由于肝功能的变化,可能导致与全身药动学变化无关的药效学变化,因此在适当和可行的情况下,应包括药效学评估。(6)受靶向介导药物处置影响的肽类药物产品,可能因靶向表达的变化而改变了肝损害患者的PK。在适当和可行的情况下,应包括药效学评估。

不管上述特征如何,当开发肽类药物产品用于肝脏损害常见的肝脏疾病时,可能有特殊考虑^[7]。对于为该人群开发的肽类药物产品,申请人应评估进行肝损害评估的必要性,并为不进行基于肽类药物产品特征的评估,提供充分的理由。

鼓励申请人在开发初期与FDA讨论肝损害评估,以确定最合适的方法。描述肝损害评估设计的建议,可在FDA题为“肝功能受损患者的药理学:研究设计、数据分析和对给药和说明书的影响”^[8](2003年5月)和“群体药理学”^[9](2022年2月)的供企业用的指导原则中找到。

2.3 评估药物相互作用的考虑

2.3.1 药动学相互作用 该内容又分为2个方面。

(1)作为细胞色素P450(CYP)酶和转运蛋白底物的肽类药物产品,通常肽类药物主要由蛋白水解酶或水解酶(如内肽酶、氨肽酶和羧肽酶)代谢,或经化学修饰以抵抗降解,而不由CYP酶代谢。因此,肽类药物产品的处置预计不受CYP酶抑制剂或诱导剂的影响。与此相似,外排转运体,如P-糖蛋白(P-gp)和血清C反应蛋白(BCRP),或肝摄取转运体,如有机阴离子转运多肽(OATP)1B1和OATP1B3,或肾摄取或外排转运体,如有机阴离子转运蛋白1(OAT1)、OAT3、有机阳离子转运蛋白2(OCT2)、多药及毒素外排转运蛋白1(MATE1)和MATE2/K的调节,通常预计对肽类药物产品的PK没有显著影响。在某些情况下,肽类药物产品可能是某些肽转运蛋白或氨基酸转运蛋白的底物,并可能受到药物相互作用的影响。

然而,肽类药物产品存在结构修饰,如环肽(环孢素和伏环孢素),可能使它们对CYP酶介导的代谢和转运蛋白介导的处置敏感。当肝脏和(或)胆汁排泄占总清除量的20%以上和(或)药物的靶器官是肝脏时,与CYP和转运蛋白相关的体外实验可能在科学上是合适的。有关更多信息,请参阅FDA题为“体外药物相互作用研究——细胞色素P450酶和转运蛋白介导的药物相互作用的供企业用的指导原则”^[10](2020年1月)。此外,评估药物作为肾转运蛋白底物的体外实验,可能适用于肾主动分泌占药物全身清除率超过25%的药物和(或)具有肾毒性的药物。申请人应在开发初期提供他们的计划和理由,以评估肽类药物产品是否是CYP酶和药物转运蛋白的底物。

(2)作为CYP酶和转运蛋白抑制剂和诱导剂的肽类药物产品一般来说,肽类药物产品预计,不明

显调节CYP酶和药物转运蛋白。然而,肽类药物产品存在结构修饰(如环孢素和伏环孢素),可能导致CYP酶和药物转运蛋白的调节。此外,也有肽类药物间接影响CYP酶或转运蛋白的情况。1个例子是生长抑素类似物(如兰瑞肽和奥曲肽),其通过调节CYP酶的表达,间接降低或疑似降低合并用药的清除率。根据FDA题为“体外药物相互作用研究——细胞色素P450酶和转运蛋白介导的药物相互作用供企业用的指导原则”^[10](2020年1月)的建议,对于每个开发项目,申请人应提供评估肽类药物产品药物相互作用可能性的计划。关于DDI的临床评估建议,请参阅FDA题为“临床药物相互作用研究——细胞色素P450酶和转运蛋白介导的药物相互作用供企业用的指导原则”^[11](2020年1月)。

此外,由于其作用机制,某些肽类药品可能改变合并用药的PK。例如,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂(艾塞那肽和利拉鲁肽)可延迟合并口服药物的胃排空。此外,在肽类药品的作用机制可能影响合并用药PK的情况下,申请人应将肽类药物产品作为不良反应因素进行评价。

2.3.2 药效学相互作用 当一种药物的药理作用被另一种药物改变时,肽类药物产品可以与合并用药表现出药效学相互作用(加压素和儿茶酚胺合用可能导致平均动脉压和其他血液动力学参数的相加作用)。鼓励申请人就药效学药物相互作用的评估,咨询FDA。

2.4 QT间期延长的特征

仅由天然氨基酸组成的肽,直接离子通道相互作用的可能性很低,除非根据机制考虑或临床或非临床研究的数据表明可能存在致心律失常风险,否则全面的QT研究通常没有科学依据。

如有必要,应提交QTc延长风险评估和拟议的QTc评估计划,如下列FDA指导原则所述:题为“E14非抗心律失常药物QT/QTc间期延长和致心律失常可能性的临床评估”^[12](2012年10月),“非抗心律失常药物的E14 QT/QTc间期延长和致心律失常可能性的临床评估问答(R3)”^[13](2017年6月)以及“E14和S7B QT/QTc间期延长和致心律失常可能性的临床和非临床评估——问答”^[14](2022年8月)。QTc评估计划中的所有提议都应包含理由,并与FDA讨论。临床QTc评估的时间和范围取决于肽类药物产品的总体风险或获益特征。

3 对说明书的考虑

对于所有处方药产品,说明书必须包含安全有

效使用该产品所需的必要的科学信息的摘要,并且说明书必须是信息丰富的、准确的,既不是宣传性的,也不是虚假的或误导性的。

处方信息必须包括肽类药物产品的PK和PD信息,以告知医疗保健提供者安全有效地使用^[15]。肽类药物产品(主要通过蛋白水解酶或水解酶代谢)的说明书应在临床药理学部分的PK小节的“消除”标题下的“代谢”小标题下包括下列(或类似)描述:预计[插入药物名称]通过分解代谢途径代谢成小肽。

没有必要在临床药理学部分,包括肽类药物产品与CYP抑制剂或CYP诱导剂,没有临床意义的药物相互作用的描述,因为预计肽类的分解代谢,可被医疗保健提供者理解;因此,安全有效地使用这类药品不需要这些信息^[16]。

鉴于通常与给予肽类药物产品相关的潜在的免疫原性,这类产品的说明书应包括免疫原性信息,并符合FDA“人用处方治疗蛋白和选择药物产品说明书中的免疫原性信息——内容和格式的指导原则草案”^[16](2022年2月)。一般来说,少于8个氨基酸且不考虑杂质和(或)聚集体的肽类药品的说明书,不需要包括免疫原性信息,因为免疫原性评估可能与药物的安全性和有效性评估无关。

其他药品处方信息指导原则中的建议,通常适用于肽类药品,而其他生物制品处方信息指导原则,也可能相关^[15,17-19]。有关其他人用处方药说明书指导文件,请参阅FDA的人用处方药说明书资源网站。

4 结语

多肽药物是介于小分子和蛋白质药物之间的一类药物,具有活性强、特异性高、安全性好等特点。与小分子药物相比,其研发周期短、通过率高。多肽药物可用于多种疾病的预防、诊断和治疗,包括罕见病、肿瘤、糖尿病、免疫系统疾病、抗感染、胃肠道、骨科、心血管疾病等。近年来,多肽药物已成为全球药物研发的热点之一。中国多肽药物研发也在稳步向前,但多肽药物市场起步较晚,其创新药研发仍处于起步阶段。国家积极支持多肽药物产业的发展。2016年国务院办公厅发布的《关于促进医药产业健康发展的指导意见》在“推动重大药物产业化”部分,明确提出“重点开发具有靶向性、高选择性、新作用机制的治疗药物,重点仿制市场潜力大、临床急需的国外专利到期药品,加快新型抗体、蛋白及多肽等生物药研发和产业化”。FDA

的“肽类药物产品临床药理学的考虑的供企业用的指导原则草案”,对促进中国肽类药物产品的开发有下列2方面的启示。

4.1 我国应制定有关肽类药品临床药理学研究的指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心发布了针对多肽药物的药学技术指导原则:“化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行)”^[20]和“多肽疫苗生产及质控技术指导原则”^[21]。虽然在国家药品监督管理局药品审评中心发布的“利拉鲁肽注射液生物类似药临床研试验设计指导原则”^[22]中提及“免疫原性研究”,但中国目前还没有专门针对多肽药物的通用的临床药理学研究的技术指导原则。建议我国制定专门针对多肽药物的通用的临床药理学研究的技术指导原则,为多肽药物临床药理学研究提供规范的研究方案,以便加速多肽药物的研发和加强其科学监管。

4.2 肽类药物产品临床药理学研究中应特别关注的事项

中国专门针对多肽药物的临床药理学研究的技术指导原则出台之前,多肽药物的临床药理学研究者,可把本文介绍的FDA指导原则中的建议作为研究的参考。在这些建议中值得特别关注的有下列5点内容,但不限于此。

4.2.1 临床药理学研究内容 多肽药物的临床药理学研究应考虑,包括肝损害、药物-药物相互作用、QTc延长风险评估和免疫原性风险及其对肽类药物产品的PK、安全性和有效性的影响。

4.2.2 免疫原性 大多数肽类药物产品具有潜在的免疫原性,通常应该评估所有肽类药物产品的免疫原性风险。但是,一般来说少于8个氨基酸的肽类药物产品预计没有免疫原性。应评估这种风险对抗药物抗体发生率、滴度和中和活性的影响,以及它们对PK、PD、疗效和安全性的影响。

4.2.3 肝损害的评估 肝脏代谢很少在肽的清除中发挥重要作用。然而在某些情况下,表征肝损害对某些肽类药物产品PK的影响可能很重要。当开发肽类药物产品用于肝脏损害常见的肝脏疾病时,应评估进行肝损害评估的必要性。

4.2.4 药物相互作用 在某些情况下,肽类药物产品可能是某些肽转运蛋白或氨基酸转运蛋白的底物,并可能受到药物相互作用的影响。

4.2.5 致心律失常的风险很小 仅由天然氨基酸组成的肽,直接离子通道相互作用的可能性很低,

除非根据药理机制考虑或临床或非临床研究的数据表明,可能存在致心律失常风险,否则全面的QT研究通常没有科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Clinical Pharmacology Considerations for Peptide Drug Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-09-11) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/171901/download>.
- [2] FDA. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-05-22) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/70858/download>.
- [3] FDA. Clinical Pharmacology Considerations for Human Radiolabeled Mass Balance Studies Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-05-04) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/158178/download>.
- [4] FDA. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-09-03) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/78573/download>.
- [5] FDA. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2014-08-14) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/85017/download>.
- [6] FDA. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-02-01) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/119788/download>.
- [7] FDA. Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis: Developing Drugs for Treatment Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-12-04) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/119044/download>.
- [8] FDA. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling Guidance for Industry [EB/OL]. (2003-05-30) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/71311/download>.
- [9] FDA. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-02-03) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/128793/download>.
- [10] FDA. In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-01-23) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/134582/download>.

- [11] FDA. Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-01-23) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/134581/download>.
- [12] FDA. ICH E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Guidance for Industry [EB/OL]. (2012-10-11) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/71372/download>.
- [13] FDA. ICH E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions and Answers (R3) Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-06-28) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/71379/download>.
- [14] FDA. ICH E14 and S7B Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential — Questions and Answers (August 2022). Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-08-26) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/161198/download>.
- [15] FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-12-05) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/74346/download>.
- [16] FDA. Immunogenicity Information in Human Prescription Therapeutic Protein and Select Drug Product Labeling — Content and Format Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-02-03) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/155871/download>.
- [17] FDA. Dosage and Administration Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-01-12) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/72142/download>.
- [18] FDA. Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2011-10-12) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/71866/download>.
- [19] FDA. Patient Counseling Information Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format Guidance for Industry [EB/OL]. (2014-12-10) [2023-09-20]. <https://www.fda.gov/media/86734/download>.
- [20] 国家药品监督管理局, 药品审评中心. 化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2023-02-21) [2023-09-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=2d2b48997c87eed1f9fad395b4e6d154>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Guidance for Pharmaceutical Research of Chemically Synthesized Peptide Drugs (Trial) [EB/OL]. (2023-02-21) [2023-09-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=2d2b48997c87eed1f9fad395b4e6d154>.
- [21] 国家药品监督管理局, 药品审评中心. 多肽疫苗生产及质控技术指导原则 [EB/OL]. (2005-10-14) [2023-09-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=47033ece8720feb3289e49d60e67bae6>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Guidance for peptide vaccine production and quality control [EB/OL]. (2005-10-14) [2023-09-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=47033ece8720feb3289e49d60e67bae6>.
- [22] 国家药品监督管理局, 药品审评中心. 利拉鲁肽注射液生物类似药临床试验设计指导原则 [EB/OL]. (2020-05-28) [2023-09-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d25fa0b76abfd60ff936f30cbb03591>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for Clinical Trial Design of Liraglutide Injection Biomimetic Drugs [EB/OL]. (2020-05-28) [2023-09-20]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d25fa0b76abfd60ff936f30cbb03591>.

[责任编辑 李红珠]