

附件 2

《重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草背景和目的

胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide 1, GLP-1）受体激动剂通过与 GLP-1 受体结合，发挥广泛的生物学作用。目前临床已用于糖尿病、肥胖症等的治疗，并在心脑血管疾病获益及治疗等领域体现出巨大潜力，掀起了 GLP-1 受体激动剂的研发热潮。

GLP-1 受体激动剂从产品设计、生产工艺、处方开发、质量研究和控制等方面均面临诸多挑战。产品的开发从起始物料、工艺开发到质量控制均可能会涉及化学和生物学等多学科参与。其分子结构复杂多样，虽然 GLP-1 序列本身保守程度高，但不同的分子设计会在药代动力学、生物学活性、临床安全有效性等方面出现显著差异。不同分子设计的 GLP-1 受体激动剂的生产工艺和控制策略各有其特点。

目前，国内外尚无针对重组 GLP-1 受体激动剂药学研究与评价的技术指导原则。考虑到重组 GLP-1 受体激动剂类别的复杂性、使用的特殊性以及当前的研究现状，为了规范和指导重组 GLP-1 受体激动剂研发与申报，制定本指导原则。起草小组结合既往国内已上市重组 GLP-1 受体激动剂的审

评技术要求的基础上，基于当前的技术发展和科学的认知，针对重组 GLP-1 受体激动剂申报上市阶段的药学研究提出建议性技术要求，后续随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，将逐步完善本指导原则。

二、起草过程

2024 年 2 月-5 月：在前期调研阶段，面向在研企业收集重组 GLP-1 受体激动剂药学研发和申报过程中存在的共性问题，并提出相关意见和建议。

2024 年 5 月-9 月：在前期广泛调研国内外相关指导原则以及重组 GLP-1 受体激动剂相关文献，结合既往国内已申报重组 GLP-1 受体激动剂的审评技术要求，综合前期收到的相关研究单位意见的基础上，形成《重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂药学研究与评价技术指导原则》初稿。

2024 年 10 月-12 月：部门内召开专业讨论会和部门技术委员会就本指导原则的整体框架和具体细节进行多次深入探讨，经修改后形成本次征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则主要适用于重组 DNA 技术生产的 GLP-1 受体激动剂上市申请阶段的药学考虑，适用于创新药和生物类似药。重组 GLP-1 受体激动剂的研发首先应遵循一般药物的研发原则及规律，但在产品结构、生产工艺、质量研究与控制等方面存在特殊性，因此在产品的开发中有其特殊的考虑

要点。

本指导原则主体内容包括八个章节，分别为“前言”、“适用范围”、“一般原则”、“原液生产工艺”、“制剂处方和生产工艺”、“质量研究与质量控制”、“包装系统”、“稳定性研究”。前三个章节从本指导原则起草背景、主要适用的产品类型、该类产品研发的一般原则等方面展开说明，后五个章节涵盖了重组 GLP-1 受体激动剂生产和质量控制的各个环节，针对性的阐述此类产品在药学研发中应关注的内容。

考虑到重组 GLP-1 受体激动剂的分子类别较为复杂，本指导原则按照生产工艺中是否有化学分子连接步骤，大致将其划分为了化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂和与其他蛋白序列融合的 GLP-1 受体激动剂两类。在生产工艺和质量控制部分分类别进行阐述。

重组 GLP-1 受体激动剂通常需要长期用药，且与传统生物制品注射剂相比，多开发为多种特殊剂型，如多剂量皮下注射剂、复方制剂、口服制剂等。因此本指导原则特别关注了该类产品的杂质研究、处方开发和制剂质量控制。在相应章节予以阐述。