1 重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂

2 药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）

3

4 一、前言

5 胰高血糖素样肽 1（glucagon-like peptide 1, GLP-1）是
6 天然存在于人体中的一种肽类激素，在体内通过与胰高血糖
7 素样肽-1 受体结合发挥生物学功能。通过激活 GLP-1 受体发
8 挥生物活性的天然 GLP-1 以及其他以天然 GLP-1 序列为基
9 础的、经改造的 GLP-1 类似物，统称为 GLP-1 受体激动剂，
10 已经在临床上广泛应用于血糖控制和体重管理。

11 本指导原则主要针对 GLP-1 受体激动剂申报上市阶段
12 的药学研究提出的技术要求，是基于当前的科学认知和审评
13 认识，不能涵盖在这类药物药研发中遇到的所有情况，申请
14 人亦可基于药物研发的实际情况，采用其他更有效的技术和
15 方法进行相关的研究，但应符合药物研发的规律，并及时与
16 药审中心进行沟通和交流。同时，随着技术的发展、认知的
17 深入和经验的积累，本指导原则的相关内容将逐步完善和更
18 新。

19 二、适用范围

20 本指导原则适用于创新药和生物类似药，主要针对 GLP-
21 1 受体激动剂的特点，提出针对性、需特殊关注的研究内容，
22 对于与重组蛋白类药物共通的技术要求，可参考相关的技术

1 指导原则，本指导原则不再重复阐述。

2 本指导原则所述 GLP-1 受体激动剂是指采用重组 DNA
3 技术生产的，结构中包含天然或改造的 GLP-1 序列，依靠与
4 GLP-1 受体结合发挥生物学功能的重组蛋白类药物。根据分
5 子结构和生产工艺中是否包含与化学分子的连接工艺，本指
6 导原则将 GLP-1 受体激动剂分为 3 类：

7 第一类是 GLP-1 短肽突变体，已上市产品分子如贝那鲁
8 肽。

9 第二类是化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂，已上市产
10 品分子如利拉鲁肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽等。

11 第三类是与其他蛋白偶联的或融合表达的 GLP-1 受体
12 激动剂，如与抗体或 Fc 段、白蛋白偶联或其他多肽/蛋白序
13 列偶联等，已上市产品分子如度拉糖肽等。

14 采用化学合成法制备的 GLP-1 受体激动剂，不包括在本
15 指导原则范围内。

16 三、一般原则

17 1、研发策略

18 目前已有多种 GLP-1 受体激动剂及其生物类似药获批
19 上市，还有多种 GLP-1 受体激动剂在研。不同开发路径的药
20 物的研发思路不同。

21 对于按照创新药开发的 GLP-1 受体激动剂，需符合重组
22 蛋白类药物开发的一般原则。应基于质量源于设计的理念，

1 遵循创新药物研发的一般规律，循序渐进的开展相关药学研究
2 究。对于按照生物类似药开发的 GLP-1 受体激动剂，除产品
3 本身药学研究外，还需参考生物类似药相关的指导原则开展
4 研究，证明候选药与原研药的相似性。

5 **2、全生命周期管理**

6 在药品的生命周期中，变更是不可避免的，申请人应根据
7 质量管理体系的要求，对变更的风险进行充分的评估，制
8 定合理的变更控制策略。

9 申请人应基于质量源于设计的理念，明确产品的质量概
10 况，确定产品的关键质量属性。通过对工艺表征的深入研究，
11 建立工艺与产品质量的关系，明确关键工艺参数、重要工艺
12 参数或一般工艺参数。对药品的特性、质量、处方和工艺以
13 及关键原材料相关性的深入研究是变更顺利实施的基础

14 **3、杂质研究**

15 由于GLP-1受体激动剂类药物通常用药频率高、周期长，
16 其杂质和有关物质的研究和控制应更加受关注。产品结构、
17 生产工艺以及使用的原辅料均会对产品杂质产生重要影响。
18 在开展此类药物的研发和生产时，应基于质量源于设计的理
19 念，对杂质的来源或引入的步骤、去除的过程以及残留量等
20 进行分析。在充分的研究和风险评估的基础上，制定杂质的
21 整体控制策略，并考虑是否纳入放行质量标准。

1 四、原液生产工艺

2 1、生产用原材料

3 生产用原材料是生物制品生产的起始物料，其关键物料
4 属性会对产品关键质量属性产生影响。应在对生产用原材料
5 进行风险评估的基础上，按照风险等级进行分类管控，建立
6 符合现行版《中国药典》要求的整体控制策略。对于 GLP-1
7 受体激动剂类药物，还需特别关注以下内容：

8 1.1 种子批/细胞库

9 为保证 GLP-1 的生物活性不受显著影响，在序列改造时，
10 应避免对活性位点的关键氨基酸进行突变。对天然 GLP-1 序
11 列进行长效化的手段应有明确的科学依据，需明确对天然的
12 GLP-1 序列改造的位点和理由，在结构确证时应确认分子改
13 造是否达到了预期的目的。

14 生产用种子批/细胞库，应符合 ICH Q5B、Q5D 和现行
15 版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）的相关
16 要求。对于大肠杆菌表达系统，为保证种子库/细胞库单克隆
17 性和种子库间的一致性，应在工作细胞库建库过程中避免挑
18 取单克隆的操作。

19 1.2 生产用蛋白酶

20 蛋白酶通常用于对 GLP-1 前体的酶切。应避免使用动物
21 来源蛋白酶，鼓励使用自制的重组蛋白酶。蛋白酶生产应避
22 免引起污染或引入其他杂质。

1 对于购买的蛋白酶，申请人应进行严格的供应商审计，
2 并制定内控质量标准。对于自制的蛋白酶，应明确对工艺和
3 质量的整体控制策略，特别注意关键质量属性（如蛋白酶纯
4 度和比活度）的批间一致性，提供酶的全套药学研究资料。
5 在蛋白酶来源或生产工艺变更时，应基于风险，评估变更对
6 最终原料药质量的潜在影响，必要时开展原液的可比性研究。
7 应证明变更不会对最终目的蛋白的质量产生不良影响。

8 **2、化学分子修饰剂**

9 化学分子修饰剂是最终分子结构的一部分，在该类产品的
10 的生产中，应被视为关键中间体进行控制。

11 **GLP-1** 受体激动剂中常用的化学分子修饰剂包括脂肪酸
12 侧链、聚乙二醇（**PEG**）等。化学分子修饰剂可能为自制、
13 委托生产或购买商业化产品等。无论何种来源，均应对质量
14 进行全过程控制，保证其工艺的稳健和质量可控性。重点关
15 注修饰剂的杂质控制（如，活性杂质、降解产物、异构体、
16 遗传毒性杂质、有机溶剂和元素杂质等）。可参考化学原料
17 药的相关技术要求开展化学分子修饰剂的药学研究。

18 化学分子修饰剂在发生相关的变更时，需参考变更相关
19 指导原则开展相关的研究，基于变更的风险、结合产品开发
20 不同阶段，充分评估变更对终产品的质量影响和风险，科学
21 合理的制订原液和/或制剂的可比性研究策略，进行可比性研
22 究。考虑到不同工艺路线引入杂质（种类、数量等）的不同，

1 尽量避免化学分子修饰剂的工艺路线的变更，如不可避免，
2 需在充分的质量研究的基础上，判断不同杂质引入的风险，
3 必要时需要进行非临床的研究，变更不得对终产品质量产生
4 不良影响。

5 **3、重组 GLP-1 短肽的表达和修饰**

6 重组 GLP-1 短肽及其化学分子修饰物的生产工艺开发
7 遵循重组蛋白类药物生产工艺开发的一般规律，其工艺开发、
8 工艺表征、工艺验证要求同重组蛋白类药物。

9 申请人应基于质量源于设计的理念，结合分子特性进行
10 生产工艺设计。对于以 GLP-1 前体表达的 GLP-1，生产工艺
11 中通常需引入酶切步骤，通过酶切获得活性 GLP-1。在开展
12 酶切步骤的表征研究时，应重点关注酶的添加比例、反应温
13 度、反应体系组成、反应时间等工艺参数对工艺性能和产品
14 质量的影响，建立产品质量和工艺的关系。

15 GLP-1 短肽的纯度会影响最终修饰反应杂质的复杂程度，
16 因此应将未修饰的 GLP-1 短肽作为关键中间体进行质量控
17 制，拟定相应的质量控制策略。

18 申请人应确定化学分子（如脂肪酸、PEG）与 GLP-1 的
19 连接反应的反应机理，保证反应的可行性和合理性；关注在
20 拟定的反应条件下，其它杂质是否可能发生与多肽的连接反
21 应，明确可能引入的副产物，采用科学的方法进行工艺表征，
22 明确修饰反应各参数（如反应温度、时间、pH、蛋白/化学分

1 子投料比例、物料浓度、投料顺序、投料速率及是否需搅拌
2 （搅拌转速）、放置等），对工艺性能（如修饰反应率、副产
3 物、蛋白回收率、产物纯度等）和对产品质量的影响。对工
4 艺参数与产品关键质量属性之间的相关性进行完整及全面
5 的研究，明确生产工艺的关键工艺参数和性能参数。

6 在原料药生产过程中，开展暂存中间体的稳定性研究是
7 必要的，用以支持中间体的暂存条件和时间。同时，应评估
8 多个中间体累积放置可能对原料药质量和稳定性的影响。

9 **4、与其他蛋白融合表达生产的 GLP-1 受体激动剂**

10 与其他蛋白融合表达的 GLP-1 受体激动剂，通常不涉及
11 蛋白表达后的酶切和连接步骤，其生产工艺开发遵循重组蛋
12 白药物的一般规律。

13 **五、制剂处方和生产工艺**

14 **1、制剂处方**

15 这类产品的剂型相对较多，常见剂型有：多剂量皮下注
16 射剂、复方制剂、口服制剂等。制剂处方是支持药物稳定性、
17 影响药物临床使用安全性和患者顺应性的关键。申请人应开
18 展充分的制剂处方研究，为辅料选择和处方的制定提供依据。
19 制剂中所用辅料应符合现行版《中国药典》的相关要求。

20 对于多剂量注射剂，在首次开封后，包材的密封完整性被
21 破坏，理论上具有微生物污染的风险。为了保证多剂量注射
22 剂使用过程中的微生物安全性，在充分风险评估基础上，可

1 在多剂量制剂中添加抑菌剂，抑菌剂种类和添加量的选择，
2 应符合现行版《中国药典》要求。应对抑菌剂的最小添加量
3 进行研究，在制剂处方中使用能够达到相应抑菌效力的最小
4 用量的抑菌剂。在抑菌效力研究时，原则上其抑菌效力应达
5 到药典 A 级标准；或提供数据证明，在制剂有效期末期仍能
6 达到药典规定的 B 级标准。对于生物类似药，候选药的制剂
7 处方原则上应与原研药保持一致，候选药加入相同量的抑菌
8 剂所达到的抑菌效力不应低于原研药。

9 对于复方制剂，需在结合临床实际应用的基础上，明确
10 不同活性组分的比例和制剂规格设定的合理性，提供制剂处
11 方开发研究资料，证明两种或多种组分之间，以及不同组分
12 与辅料之间的相容性。对于复方制剂的生物类似药，如制剂
13 中包含的组分有对应的单方制剂，应采用单方制剂原研药开
14 展单一组分的结构和杂质相似性研究后，再对复方制剂开展
15 整体相似性评价。

16 对于口服制剂，若含有吸收促进剂，应研究吸收促进剂
17 对制剂 CQA 的影响程度，如评价其对溶出度和生物利用度
18 的影响。若制剂中使用了新型辅料，需参照《新药用辅料非
19 临床安全性评价指导原则》进行研究，并提供全面的研究资
20 料。在口服制剂处方开发时，应选择合适的制剂质量属性作
21 为处方筛选的关键考察指标，除目标蛋白质量外，还需特别
22 关注中间体颗粒的粒度、粉体学特性（如总混粉的休止角、

1 堆密度、振实密度等)、溶出度等制剂关键质量属性。可参考
2 《化学药物制剂研究基本技术指导原则》以及 ICH 相关指导
3 原则。原则上,对于按照生物类似药开发的口服制剂,需特
4 别关注溶出曲线、溶出度等制剂质量属性与参比品的相似性
5 评价。

6 **2、制剂生产工艺**

7 **GLP-1 受体激动剂制剂生产工艺的开发、表征和验证,**
8 遵循重组治疗类生物制品的一般要求,特别关注以下方面:

9 制剂规模与原液的匹配性:对于生产工艺过程中的任何
10 需要多批原料药/原液混批操作,均应开展相应的验证研究
11 (应包括混合批次的数量、混合总量、混合批次中使用的原
12 料药/原液及混合批次后获得工艺中间体的质量要求等),并
13 提供涉及混批的代表性批次原料药/原液完整的质量研究(包
14 括一般质量属性和扩展质量属性)及稳定性研究数据,以支
15 持最终混批策略的制定。

16 不同包装形式的制剂考虑:如预充式注射针、预充式自
17 动注射笔等,考虑到预充式自动注射笔的组装工艺会影响制
18 剂剂量准确度等关键质量属性,因此其组装工艺也应经过充
19 分的工艺确认研究,工艺确认应覆盖拟定的最大生产批量。

20 复方制剂的考虑:应基于原料药/原液与辅料的相容性研
21 究结果,对原料药/原液、抑菌剂(如涉及)、其他辅料等的添
22 加顺序、混合均一性等进行充分研究。

1 口服制剂的工艺：相比较常规的注射剂生产工艺，口服
2 制剂生产工艺相对复杂，通常包括原料药粉碎、过筛配料、
3 混合、制粒、压片/填充、包装等步骤。在工艺开发时，应特
4 别关注生物制品热不稳定等特性，结合产品质量和稳定性特
5 性，合理选择生产工艺。应提供充分的工艺开发资料，支持
6 关键生产工艺、关键工艺参数的拟定，合理设置过程控制项
7 目及可接受标准。可议参考 ICH Q8-Q11 等相关指导原则，
8 对制剂生产工艺进行表征研究。

9 关注口服固体制剂生产工艺中可能会对制剂的有效剂
10 量、溶出度、脆碎度等关键质量属性产生影响的步骤，通过
11 表征研究明确各工艺参数对制剂关键质量属性的影响。固体
12 制剂的混合均匀度对生产工艺提出了更多的挑战，可参考
13 《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研
14 究技术指导原则（试行）》开展充分的研究验证。

15 六、质量研究与质量控制

16 GLP-1 受体激动剂的质量研究与质量控制应遵循重组蛋
17 白类药物的一般原则。在参考重组蛋白相关技术指导原则的
18 基础上，基于质量源于设计的原则，基于产品分子结构和作
19 用机制开展有针对性的研究。

20 1、化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂

21 目前上市的化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂多采用
22 脂肪酸链修饰，因此本指导原则以脂肪酸链修饰的 GLP-1 受

1 体激动剂为例，提出化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂的质
2 量研究一般考虑。其他化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂可
3 酌情参考。

4 **1.1 结构与理化特性**

5 **理化特性：**通常包括产品的性状、pH、等电点、消光系
6 数等，如为固体原料药，应明确其溶解度、引湿性、比旋度、
7 晶型、干燥失重等。

8 **结构确证：**采用科学、先进的方法对分子的一级结构和
9 高级结构进行确证。

10 一级结构主要包括：质谱分子量、肽图、氨基酸序列覆
11 盖率（二级质谱法）、N 端序列、C 端序列、翻译后修饰等；
12 如采用酵母表达系统，还需增加对糖基化位点、糖型分布等
13 的确证。GLP-1 天然序列本身不包含半胱氨酸和二硫键，但
14 如果对 GLP-1 序列进行了位点突变，应结合突变后的序列性
15 质，增加相应的确证项目，如二硫键、游离巯基等。应对化
16 学分子的修饰位点、连接方式进行确证。

17 采用圆二色谱（近紫外和远紫外圆二色谱）、红外光谱、
18 紫外吸收光谱、荧光光谱、X 射线单晶衍射、动态和静态光
19 散射等对分子的二级和高级结构进行确证，采用 DSC 或 DSF
20 法对热稳定性的确证。鼓励采用核磁共振波谱法对化学分子
21 修饰的 GLP-1 受体激动剂进行结构确证，并对其侧链脂肪链
22 及间隔子、位置异构体和手性异构体进行充分的鉴别和研究，

1 以提高对产品和质量控制能力的认识。

2 特别关注化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂高级结构的
3 的确证。如在体内亲水环境中，脂肪酰多肽可自发组成超分
4 子结构的多聚物是此类产品延长半衰期的关键机制。可采用
5 分析超速离心（AUC）、分子排阻-多角度静态光散射（SEC-
6 MALS）或其他先进的分析方法对多聚体结构进行确证。另
7 外，由于肽的低物理稳定性可能导致淀粉样蛋白的原纤维形
8 成，从而使溶液中存在丝状大分子结构或形成凝胶。应采用
9 适当标准品，选择代表性批次样品，开展 MFI 和硫磺素 T 试
10 验或其他类似的纤维化鉴别试验，对分子的纤维化程度开展
11 研究。应能证明制剂中不存在显著的纤维化组分，若未证明
12 明显不存在纤维化，则应考虑在质量标准中增加纤维化试验。

13 **1.2 杂质研究**

14 脂肪酸修饰 GLP-1 的修饰位点一般较为明确，异质性较
15 低，可以得到定点修饰的单一、确定的组分，但在其生产过
16 程中仍会产生多种杂质和异构体。应对杂质开展全面的分析，
17 明确杂质来源；并采用灵敏、先进、稳定的分析方法开展杂
18 质研究、对杂质进行控制。

19 通常根据来源不同，将杂质分为工艺相关杂质和产品相
20 关杂质。

21 **1.2.1 工艺相关杂质**

22 工艺相关杂质是指生产过程中引入的杂质。需结合现行

1 版《中国药典》相关控制限度、人体暴露量和毒理学安全阈
2 值等多方面进行安全性评估。

3 未修饰多肽引入的工艺相关杂质通常包括：宿主细胞相
4 关残留，如宿主细胞蛋白（HCP）、宿主细胞 DNA（HCD）；
5 培养基中使用的特殊物质，如胰岛素、消泡剂、可能有的筛
6 选试剂/抗生素等；纯化过程中使用到的蛋白酶、有机溶剂等。

7 脂肪酸侧链可能引入的工艺相关杂质通常包括：生产反
8 应过程中的副产物和衍生物、残留溶剂以及脂肪酸链立体异
9 构体等。修饰反应过程中引入的工艺相关杂质通常包括：有
10 机试剂以及可能用到的保护基团等。

11 对于最终制剂，应对生产过程中接触的一次性组件开展相
12 容性评价。结合可提取物研究数据开展风险评估，必要时进
13 行规范的相容性研究，保证生产过程中接触的一次性组件不
14 会对产品质量和安全性产生不良影响。应参考 ICH Q3D，开
15 展生产过程中元素杂质和特殊需要关注化合物（如 14 种 N-
16 亚硝胺类、18 种多环芳烃类和 2-巯基苯并噻唑（2-MBT））
17 的检测和风险评估。

18 **1.2.2 产品相关杂质**

19 产品相关杂质和有关物质的全面表征应在临床期间完
20 成。在确证组成和结构的基础上，结合非临床和临床研究数
21 据，明确产品相关杂质和有关物质对产品质量、临床安全性和
22 有效性的影响。应结合表征研究结果以及杂质在稳定性研

1 究中的变化情况进行风险评估，明确产品相关杂质/有关物质
2 的控制策略。

3 产品相关杂质理论上均为目标分子的组成部分或衍生
4 物。GLP-1 序列本身带来的产品相关杂质包括截短、氧化、
5 磷酸化、脱酰胺等翻译后修饰组分。修饰反应中引入的产品
6 相关杂质包括：未反应的脂肪酸链分子、未修饰的 GLP-1、
7 生产过程中存在的目的蛋白前体；还包括具有反应活性的蛋
8 白与非目标个数的脂肪酸侧链的连接形成的杂质分子，如双
9 修饰物、二肽连接分子等。这些异构体因在结构与理化性质
10 上与目标活性分子接近，导致其去除难度更高，且存在影响
11 产品生物学活性、临床安全性和有效性的风险。

12 通过工艺和质量研究，应明确杂质的种类、引入和去除
13 的过程。在风险评估的基础上，结合实际检测数据，证明生
14 产工艺能够将其去除至可接受限度范围内，并提供依据支持
15 杂质可接受限度拟定的合理性。在提供充分的研究资料证明
16 在中间体中即可控制到极低限度的小分子工艺相关杂质，可
17 在拟定相应的过程控制策略的基础上，不在后续步骤持续关注
18 注。

19 对于未修饰的 GLP-1、脱落的或未完全反应的脂肪酸链，
20 以及可能对产品生物活性产生影响的产品相关杂质，如 N 端
21 截短的 GLP-1，应在质量标准中对其进行单独的控制，并在
22 稳定性研究中予以考察。对于可能影响安全性的工艺相关杂

1 质，应纳入质量标准。

2 对于生物类似药，建议将代表性批次候选药和原研药放置
3 在可明显观察到制剂降解趋势的条件下获得研究样品。通过
4 杂质表征，获得不同降解条件下产品的杂质谱。如在比对研
5 究中，出现原研药中没有的产品相关杂质，或候选药中同种
6 类的杂质含量超出了根据原研药检测结果拟定的相似性评
7 价标准，则应进行充分的风险评估，结合非临床和临床数据，
8 明确是否会对产品的安全性和有效性产生不良影响。对于新
9 发现的，含量低于 0.1%，且在稳定性研究中不会增加的杂质，
10 通常认为其安全性风险较低；对于新增的含量高于 0.5%，或
11 会在稳定性研究中增加的产品相关杂质，在定性表征的基础
12 上，应明确其对生物活性以及临床安全有效性的影响。

13 **1.2.3 分析方法及方法学验证**

14 分析方法是杂质控制策略有效实施的基础。选择灵敏、先
15 进的分析方法进行产品相关杂质/有关物质的测定，并选择具
16 有代表性的，可充分反映杂质谱的样品开展分析方法验证。

17 在验证时，需特别关注方法检测限、定量限、以及线性范
18 围的验证。原则上，线性范围应能覆盖正常情况下相关杂质
19 /有关物质的报告值。应对分析方法检出的各峰进行表征，以
20 支持分析方法对相关杂质/有关物质的检出能力。对于检出结
21 果高于 0.5%的杂质，需对其进行定性鉴定，明确组成；对于
22 检出结果超出 1.0%的杂质，除需开展结构表征外，还应明确

1 其对产品生物活性、临床安全有效性的影响。

2 对于脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激动剂，通常使用分子
3 排阻高效液相色谱法（SEC-HPLC）、反向高效液相色谱法
4 （RP-HPLC）法开展产品相关杂质的测定。SEC-HPLC 可实
5 现高分子蛋白和目的蛋白的有效分离，RP-HPLC 可实现亲水
6 疏水杂质的有效分离。结合产品特性，如有其它灵敏的分析
7 方法也可应用于产品的质量控制。

8 **1.3 生物学活性**

9 生物学活性是反应生物制品有效性的关键质量属性，需
10 特别关注生物学活性的确证。与 GLP-1 受体的结合是 GLP-
11 1 受体激动剂发挥生物学功能的关键机制。可采用 SPR 或
12 BLI 技术测定 GLP-1 与其受体的亲和力、ELISA 法测定受体
13 结合活性、基于受体结合建立的细胞法进行生物活性测定等。
14 脂肪酸链与白蛋白的结合是脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激
15 动剂延长半衰期的关键机制，应对该类分子与白蛋白的结合
16 能力进行确证。

17 对于脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激动剂，在未建立含量
18 与活性显著相关性的情况下，应建立细胞法进行 GLP-1 的活
19 性测定。如将 GLP-1 受体和 cAMP 反应元件（CRE）荧光素
20 酶报告基因同时导入 CHO-K1 细胞或其他合适的细胞系中，
21 通过检测荧光素酶表达量来测定生物学活性。鼓励在产品生
22 命周期内，探索其活性与含量的定量关系，确定比活性。在

1 充分的研究数据积累的基础上，通过总结临床前和临床药效
2 学研究结果进行评估，并合理制定系数。质量单位和效价单
3 位的具体转换应基于产品特性进行充分的质量比较和剂量-
4 效应关系研究。鼓励建立准确度和精密度更好的理化分析方
5 法代替细胞活性方法。

6 **2、与其他蛋白偶联的 GLP-1 受体激动剂**

7 与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂，可参考重组蛋白
8 类产品的相关指导原则开展质量研究，结合产品特点开展结
9 构确证、杂质研究和活性确证。在开展结构确证时，需特别
10 关注对突变位点的确证，并应确证突变是否达到了预期的目
11 的。

12 在开展产品相关杂质/有关物质研究时，需特别关注
13 GLP-1 本身稳定性较差带来的产品相关杂质，如截短、氧化
14 等翻译后修饰组分。可采用代表性批次的强制降解样品，对
15 显著影响 GLP-1 活性的 N 端缺失 H 或 HG 的截短异构体，
16 关键活性位点的氧化、甲酰化、磷酸化等异构体进行表征，
17 明确是否会显著影响 GLP-1 活性，明确其对临床安全有效性的
18 影响。若为关键质量属性，应考虑纳入放行质量标准进行
19 控制。

20 在进行生物活性确证时，除需关注 GLP-1 与受体的亲和
21 力、GLP-1 的活性外，对于不同结构的分子，需结合其分子
22 特点和活性功能开展研究。对于双受体或三受体激动剂，如

1 可同时激活 GLP-1 受体、胰高血糖素受体 (GCGR), 或葡萄
2 糖依赖性促胰岛素多肽受体 (GIPR) 的受体激动剂, 或靶向
3 其他位点的活性功能区域, 需对其与多种受体/靶点的亲和力
4 和结合活性分别开展研究, 并开发与其作用机制相关的生物
5 学活性测定方法确证其生物学活性。

6 对于与抗体或抗体 Fc 段偶联的 GLP-1 受体激动剂, 还应
7 对 Fc 段的功能进行确证, 如与 Fc 相关受体 (FcRn、FcγRII、
8 FcγRIII、C1q) 的亲和力、ADCC 活性、ADCP 活性、CDC
9 活性等。

10 对于与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂, 如融合伴侣
11 是有活性功能的蛋白, 还需对融合伴侣的生物活性开展研究,
12 明确融合表达对不同结构域的生物活性的影响。如融合了白
13 蛋白, 需考察白蛋白对典型药物的结合力, 以评价其作为药
14 物载体的作用活性。

15 **3、需特殊关注的制剂质量属性**

16 GLP-1 受体激动剂制剂类型具有多样性, 可能有不同给
17 药途径, 如口服给药、皮下注射给药、静脉注射给药等; 多
18 组分制剂配方, 如单方制剂、复方制剂等; 或特殊包装形式,
19 如预充式注射笔、笔芯等。应有针对性的开展制剂关键质量
20 属性的研究。

21 对于多剂量注射剂, 应关注剂量准确度、抑菌效力的研
22 究。

1 对于复方制剂，应基于对不同组分的相容性研究的结果，
2 明确制剂中是否会出现新的杂质。原则上，对于混合后会产生
3 新杂质的组分，应避免开发为复方制剂。

4 对于口服固体制剂，应特别关注制剂溶出度或释放度，
5 可参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》开展
6 研究。为保证临床给药剂量的准确性，还应关注单位剂量均
7 匀性的研究。

8 对于自动注射笔包装的注射剂，应对自动注射笔的功能
9 进行质量控制，包括在制剂质量标准中增加剂量准确度检项，
10 并增加推动力、滑动力等检项作为生产过程中的内控项目。

11 七、 包装系统

12 包装系统会对产品质量和稳定性产生重要影响，应参考相
13 关指导原则对包装系统的密封完整性、与产品的相容性及其
14 给药功能开展研究。

15 对于使用预充式包装的制剂，应关注预充式制剂与其配套
16 使用的给药装置的适配性，从器械设计、预期用途、使用者、
17 使用环境和标签等各方面，对其使用的风险进行评估。

18 八、 稳定性研究

19 稳定性研究贯穿产品全生命周期，为产品的储存、运输和
20 使用提供支持，为产品有效期和使用方法的制定提供依据。

21 GLP-1 受体激动剂的稳定性研究，可参照《生物制品稳定
22 性研究技术指导原则（试行）》和 ICH Q5C、ICH Q1A 等指

1 导原则的相关要求开展研究。

2 对于多剂量注射剂，应考察有效期末期制剂使用过程中的
3 稳定性，以支持制剂的临床应用。在设计模拟使用稳定性研
4 究方案时，应采用临床实际的最差使用条件开展研究，如最
5 高使用频率、最差放置条件等。研究过程中，除关注外观、
6 不溶性微粒、纯度等项目外，还应考察使用末期的抑菌效力，
7 原则上抑菌效力不得低于现行版《中国药典》中规定的抑菌
8 效力 B 级标准。

9

10 九、参考文献

11 [1] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》(2020 年版).
12 2020.

13 [2] CDE. 人用单克隆抗体质量控制技术指导原则. 2003.

14 [3] CDE. 人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则.
15 2003.

16 [4] CDE. 生物制品稳定性研究技术指导原则. 2015.

17 [5] CDE. 化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指
18 导原则. 2005.

19 [6] CDE. 化学药物杂质研究技术指导原则. 2005.

20 [7] ICH Q7. Good Manufacturing Practice for Active
21 Pharmaceutical Ingredients. 2000.

22 [8] ICH Q8. Pharmaceutical Development. 2009.

- 1 [9] ICH Q9. Quality Risk Management. 2005.
- 2 [10] ICH Q11. Development and Manufacture of Drug
- 3 Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological
- 4 Entities). 2011.