

**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（试行）**

**国家药品监督管理局药品审评中心**

**2025 年 9 月**

# 目 录

一、前言 .....	1
二、适用范围 .....	1
三、一般原则 .....	2
(一) 研发策略 .....	2
(二) 全生命周期管理 .....	3
(三) 杂质研究 .....	3
四、原液生产工艺 .....	3
(一) 生产用原材料 .....	3
(二) 化学分子修饰剂 .....	5
(三) 重组 GLP-1 短肽的表达和修饰 .....	6
(四) 与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂 .....	8
五、制剂处方和生产工艺 .....	8
(一) 制剂处方 .....	8
(二) 制剂生产工艺 .....	10
六、质量研究与质量控制 .....	11
(一) 化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂的质量研究 .....	11

(二) 与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂的质量研究.....	17
(三) 需特殊关注的制剂质量研究.....	19
(四) 质量控制 .....	20
七、包装系统.....	21
八、稳定性研究.....	21
九、参考文献.....	22

## 一、前言

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide -1, GLP-1) 是人体中通过与胰高血糖素样肽-1 受体 (GLP-1 受体) 结合发挥生物学功能的一种肽类激素。天然 GLP-1 以及其他以天然 GLP-1 序列为基础的、经改造的 GLP-1 类似物, 通过激活 GLP-1 受体发挥生物活性, 统称为 GLP-1 受体激动剂, 其已经在临床上广泛应用于血糖控制和体重管理。

本指导原则主要针对重组 GLP-1 受体激动剂的特点, 提出此类产品申报上市时需重点关注的研究内容。对于与重组蛋白类药物共通的技术要求, 可参考相关的技术指导原则, 本指导原则不再重复阐述。

本指导原则基于当前的科学认知和审评认识, 不能涵盖在这类药物药学研发中遇到的所有情况, 申请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方法开展符合药物研发规律的药学研究, 并及时与药审中心进行沟通交流。随着技术的发展、认知的深入和经验的积累, 本指导原则的相关内容将逐步完善和更新。

## 二、适用范围

本指导原则所述 GLP-1 受体激动剂是指采用重组 DNA 技术生产的, 结构中包含天然或改造的 GLP-1 序列, 依靠与 GLP-1 受体结合发挥生物学功能的重组蛋白类药物。根据分

子结构和生产工艺中是否包含与化学分子的连接工艺，本指导原则将 GLP-1 受体激动剂分为 3 类：

第一类是 GLP-1 短肽及其突变体(后文统称为 GLP-1 短肽)，已上市产品分子如贝那鲁肽等。

第二类是化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂，已上市产品分子如利拉鲁肽、司美格鲁肽等。

第三类是与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂，包括与其他蛋白序列融合后共同表达，或分别表达后再通过化学反应连接的分子。如与 Fc 段融合表达、或与白蛋白/其他多肽序列连接等，已上市产品分子如度拉糖肽等。

本指导原则适用于创新药和生物类似药。采用化学合成法制备的 GLP-1 受体激动剂，不包括在本指导原则范围内。

### **三、一般原则**

重组 GLP-1 受体激动剂的分子设计、工艺开发、质量研究、质量控制等，均应基于质量源于设计的理念开展。在此基础上，关注以下内容：

#### **(一) 研发策略**

不同开发路径药物的研发思路不同。

对于按照创新药研发的 GLP-1 受体激动剂，须符合重组蛋白类药物开发的一般原则，遵循创新药物研发的一般规律，循序渐进地开展药学相关研究。

对于按照生物类似药研发的 GLP-1 受体激动剂，须参考生物类似药相关的指导原则开展研究，证明候选药与参照药的相似性。

## **(二) 全生命周期管理**

申请人应明确产品的质量概况，确定产品的关键质量属性。通过对工艺表征的深入研究，建立工艺与产品质量的关系，明确关键工艺参数、重要工艺参数或一般工艺参数。

在药品的生命周期中，变更常有发生。对产品质量和工艺的深入理解是变更实施的基础。申请人应根据质量管理体系的要求，对变更的风险进行充分的评估，制定合理的变更控制策略。

## **(三) 杂质研究**

产品结构、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。GLP-1 受体激动剂通常用药频率高、周期长，其杂质和有关物质的研究和控制应更加受关注。在开展此类药物的研发和生产时，应特别关注杂质的来源或引入的步骤、去除的过程以及残留量的分析。在充分的研究和风险评估的基础上，制定杂质的整体控制策略。

# **四、原液生产工艺**

## **(一) 生产用原材料**

生产用原材料可能会影响产品质量。应在对生产用原材

料进行风险评估的基础上，按照风险等级进行分类管控，建立符合现行版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)要求的整体控制策略，并明确关键物料属性与产品关键质量属性的联系。对于 GLP-1 受体激动剂类药物，还需特别关注以下内容：

## 1. 种子批/细胞库

对天然 GLP-1 序列进行长效化的手段应有明确的科学依据，需明确改构的位点和理由，避免对活性位点的关键氨基酸进行突变或提供充分的研究数据说明合理性。应明确融合蛋白（含双受体或三受体激动剂）结构设计的依据。在结构确证时应确认分子改造和设计可以达到预期的目的。

生产用种子批/细胞库，应符合现行版《中国药典》和 ICH 相关指导原则的要求。

为保证种子批单克隆性和批间质量的一致性，主种子批和工作种子批建库过程中应避免挑取单克隆的操作。对于原核表达系统，应加强各级种子批及生产全过程噬菌体及其他外源因子的检测及控制。

## 2. 生产用蛋白酶

生产过程中，蛋白酶通常用于对 GLP-1 前体的酶切，为关键生产用原材料，建议尽量避免使用动物来源蛋白酶。

申请人应深入了解生产过程中使用蛋白酶的质量情况，

并对其质量负责。应结合蛋白酶在生产工艺中的作用及对产品质量的影响，制定其质量控制策略（含内控质量标准等）。原则上，蛋白酶的内控质量标准应包括鉴别、比活性、微生物安全性及至少两种不同原理的纯度检测项目等。结合蛋白酶生产过程，关注内/外源病毒因子、产品和工艺相关杂质的安全性风险，基于风险评估设定相应的控制项目。应开展蛋白酶的稳定性研究，并拟定相应的储存条件和使用时限。

蛋白酶来源或生产工艺等发生变更时，需参考变更相关指导原则开展变更前后蛋白酶的可比性研究。同时应基于变更的风险，评估变更对原液质量的潜在影响，必要时开展原液和/或制剂的可比性研究。

蛋白酶可能为自行生产或购买等，但均应遵循相同的技术要求。

## （二）化学分子修饰剂

化学分子修饰剂及可能用到的连接子参与最终活性物质的组成，在化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂的生产过程中，应被视为关键中间体。如连接子分子结构简单，在提供充足资料支持的前提下，可视为起始物料。可参考化学原料药的相关技术要求，如 ICH Q11 等，开展化学分子修饰剂及连接子的药学研究。

GLP-1 受体激动剂中常用的化学分子修饰剂包括脂肪酸

侧链、聚乙二醇（PEG）等。化学分子修饰剂应作为关键中间体，其生产和管理均应符合 GMP 要求，并建立工艺和质量的整体控制策略，确保其工艺稳健性和质量可控性。需重点关注修饰剂的杂质控制（如具有反应活性的杂质、降解产物、异构体、遗传毒性杂质、有机溶剂和元素杂质等）。

化学分子修饰剂在发生变更时，需参考变更相关指导原则开展研究，基于变更的风险、结合产品开发的阶段，充分评估变更对终产品的质量影响和安全性风险，科学合理的制定原液和/或制剂的可比性研究策略，进行充分的可比性研究。考虑到不同工艺路线引入杂质（种类、数量、含量等）的不同，尽量避免化学分子修饰剂生产工艺路线的变更，如不可避免，需在充分质量研究的基础上，判断不同杂质引入的风险，必要时需进行非临床/临床的桥接研究。

### **（三）重组 GLP-1 短肽的表达和修饰**

重组 GLP-1 短肽的生产工艺开发遵循重组蛋白类药物生产工艺开发的一般规律，工艺开发、工艺表征、工艺验证要求同重组蛋白类药物。

申请人应基于质量源于设计的理念，结合分子特性进行生产工艺设计。对于以 GLP-1 前体表达的 GLP-1 短肽，生产工艺中通常需引入酶切步骤。在开展酶切步骤的表征研究时，应重点关注酶的添加比例、反应温度、反应体系组成、反应

时间等工艺参数对工艺性能和产品质量的影响，建立产品质量和工艺的相关性。

在 GLP-1 短肽的修饰步骤中，GLP-1 短肽的纯度会影响最终修饰反应杂质的复杂程度，此时应将其作为关键中间产物进行质量控制，拟定相应的质量控制策略。

对于修饰步骤，申请人应确定化学分子（如脂肪酸、PEG 等）与重组 GLP-1 短肽的连接反应的反应机理，结合反应机理，说明在拟定的反应条件下，是否可能发生其它杂质与重组 GLP-1 短肽的连接反应；分析可能得到的副产物及副反应产物。应采用科学的方法进行工艺表征，明确反应参数（如反应温度、反应时间、pH、蛋白/化学分子投料比例、物料浓度、投料顺序、投料速率及是否需搅拌（搅拌转速）、放置等）、工艺性能（如修饰反应率、副产物、蛋白回收率等）对目标产品质量的影响。申请人应对工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的研究，明确生产工艺的关键工艺参数，合理设置过程控制项目及可接受标准。

在原液生产过程中，不能立即投入下一步使用的中间产物，均应开展必要的稳定性研究，以支持其暂存条件和时间。考察项目应能反映中间产物质量的变化情况，内容通常涵盖物理、化学和微生物安全性等特性，包括但不限于纯度、微生物限度、细菌内毒素等。同时应结合实际生产情况评估多

个中间产物累积放置的可能性，如必要，还需评估多个步骤的中间产物连续暂存对原液质量和稳定性的潜在影响，并制定相应的风险控制措施。

#### **（四）与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂**

与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂的生产工艺开发遵循重组蛋白药物开发的一般规律，其工艺开发、工艺表征、工艺验证要求同重组蛋白类药物。

### **五、制剂处方和生产工艺**

#### **（一）制剂处方**

制剂处方是支持药物稳定性、影响药物临床使用安全性和患者顺应性的关键。重组 GLP-1 受体激动剂可开发为单剂量或多剂量制剂、注射液或口服制剂、单方制剂或复方制剂等。申请人应开展充分的制剂处方筛选与开发研究，为辅料选择和处方的制定提供依据。制剂中所用辅料应符合现行版《中国药典》的相关要求；对于《中国药典》中未收载的辅料，可以参考其他国家药典或根据其与制剂质量属性的关系建立相关标准，对辅料质量进行有效的控制。若制剂中使用了新型辅料，需参照《新药用辅料非临床安全性评价指导原则》等相关技术指导原则进行研究，应明确其功能特性，并提供全面的药学研究资料。

对于多剂量注射剂，在首次开封后，包材的密封完整性

被破坏，理论上具有微生物污染的风险。为了保证多剂量注射剂使用过程中的微生物安全性，在充分风险评估基础上，可在多剂量制剂中添加抑菌剂，抑菌剂种类和添加量的选择，应符合现行版《中国药典》要求。原则上，应采用使制剂抑菌效力达到《中国药典》规定的 A 级标准的最小添加量的抑菌剂。但考虑到不同产品的特异性，如抑菌剂添加量会对产品质量产生不良影响，可调整抑菌剂的用量，但应提供充足的支持性研究资料。抑菌剂的添加量应能保证在制剂有效期末期使用过程中的微生物安全性。对于生物类似药，候选药的制剂处方原则上应与参照药保持一致，候选药抑菌效力应不低于参照药。

对于口服制剂，制剂处方开发时，应选择合适的指标进行处方筛选，包括目标蛋白质量属性、中间产物颗粒的粒度、粉体学特性（如总混粉的休止角、堆密度、振实密度等）、制剂溶出度等。若含有吸收促进剂，应研究吸收促进剂对制剂关键质量属性的影响程度，如评价其对溶出度和生物利用度的影响。可参考化学药物口服制剂相关技术要求以及 ICH 相关指导原则开展研究。

对于复方制剂，需在结合临床实际应用的基础上，明确不同活性组分的比例和制剂规格设定的合理性。提供制剂处方开发研究资料，开展两种或多种组分之间、不同组分与辅

料之间的相互作用研究，明确是否会对各组分的质量和稳定性产生影响。

## （二）制剂生产工艺

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

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

制剂不同包装形式的考虑：如预充式注射器、预填充注射笔等。考虑到预填充注射笔的组装工艺会影响制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分的工艺确认研究，应考虑组装前笔芯已储存时间、转运时间、转运温度、转运过程是否避光及组装过程可能对产品质量的影响。工艺确认应覆盖拟定的单次最大组装批量。

复方制剂的考虑：应基于对活性组分之间、以及活性组分与辅料的相容性考察，对原液、抑菌剂（如涉及）、其他辅料等的添加顺序、混合均一性等进行充分研究。

口服制剂的考虑：相比较常规的注射剂生产工艺，口服制剂生产工艺相对复杂，通常包括粉碎、过筛配料、混合、制粒、压片/填充、包装等步骤。在工艺开发时，应特别关注生物制品光热不稳定等特性，结合产品质量和稳定性特性，合理选择生产工艺。特别关注口服固体制剂生产工艺中可能会对制剂的有效剂量、溶出度、脆碎度等关键质量属性产生影响的步骤和关键工艺参数；合理设置过程控制项目及可接受标准。固体制剂的混合均匀度对生产工艺提出了更多的挑战，可参考化学药品口服固体制剂相关技术指导原则开展充分的研究。

## **六、质量研究与质量控制**

GLP-1 受体激动剂的质量研究与质量控制应遵循重组蛋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基础上，基于质量源于设计的原则，结合产品分子结构和作用机制开展有针对性的研究。

### **（一）化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂的质量研究**

目前上市的化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂多采用脂肪酸链修饰，因此本指导原则以脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激动剂为例，提出化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂的质量研究一般考虑。其他化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂或重组 GLP-1 短肽可酌情参考。

## 1. 结构与理化特性

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

**结构确证：**采用科学、先进的方法对分子的一级结构和高级结构进行确证。

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

可采用圆二色谱（近紫外和远紫外圆二色谱）、红外光谱、紫外吸收光谱、荧光光谱、动态和静态光散射等确证分子的二级和高级结构，采用差示扫描量热法（DSC）或差示扫描荧光法（DSF）确证热稳定性。鼓励采用核磁共振波谱法、X射线单晶衍射法等对化学分子修饰的GLP-1受体激动剂进行结构确证，如有位置异构体和手性异构体应进行充分的鉴别和研究，以提高对产品的认知和质量控制能力。

特别关注化学分子修饰的GLP-1受体激动剂高级结构

的确证。如在体内亲水环境中，脂肪酰多肽可自发组成超分子结构的多聚物可能是此类产品延长半衰期的关键作用机制。可采用分析超速离心（AUC）、分子排阻-多角度静态光散射（SEC-MALS）或其他先进的分析方法对多聚体结构进行确证。另外，由于肽的低物理稳定性可能导致淀粉样蛋白的原纤维形成，从而使溶液中存在丝状大分子结构或形成凝胶。应采用适当标准品，选择代表性批次样品，开展硫黄素T 试验和荧光强度检测，或其他类似的纤维化鉴别试验，对分子的纤维化程度开展研究。应能证明制剂中不存在显著的纤维化组分，若未充分证明，则应考虑在质量标准中增加对纤维化的控制。

## 2. 杂质研究

脂肪酸修饰 GLP-1 的修饰位点一般较为明确，异质性较低，可以得到定点修饰的单一、确定的组分，但在其生产过程中仍可能会产生多种杂质。在此情况下，应通过工艺和质量研究，结合杂质特性，明确杂质的种类，及引入、去除或转化的过程，并采用灵敏、先进、稳定的分析方法开展杂质研究。在风险评估及杂质分析方法充分验证的基础上，结合实际检测数据，证明生产工艺能够将产品相关杂质去除至可接受限度范围内，并提供支持限度拟定合理性的依据。

通常根据来源不同，将杂质分为工艺相关杂质和产品相

关杂质。

## 2.1 工艺相关杂质

工艺相关杂质是指生产过程中引入的杂质。需结合现行版《中国药典》相关质控限度、人体暴露量和毒理学安全阈值等多方面综合进行安全性风险评估并制定适当的质量控制策略。

重组 GLP-1 短肽引入的工艺相关杂质通常包括：宿主细胞相关残留，如宿主细胞蛋白质残留量（HCP）、宿主细胞 DNA 残留量（HCD）；培养过程中使用的添加物，如胰岛素、消泡剂、筛选试剂/抗生素等；纯化过程中可能使用到的蛋白酶、有机溶剂等。

脂肪酸侧链可能引入的工艺相关杂质通常包括：生产反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构体等。

修饰反应过程中引入的工艺相关杂质通常包括：有机试剂以及可能用到的保护基团等。若提供充分的研究资料证明在中间步骤即可控制到安全限度的小分子工艺相关杂质，可在相应的过程控制中拟定质控策略。

应针对生产过程中需要特殊关注化合物（如 N-亚硝胺类、多环芳烃类和 2-巯基苯并噻唑（2-MBT）等）开展研究和/或风险评估。

## 2.2 产品相关杂质

在临床试验期间，应完成产品相关杂质的全面表征研究。在确证组成和结构的基础上，结合非临床和临床研究数据，明确其对产品质量、临床安全性和有效性的影响，并制定合适的质量控制策略。

产品相关杂质因在结构与理化性质上与目标活性分子接近，导致其去除难度更高，且存在影响产品生物学活性、临床安全性和有效性的风险。重组 GLP-1 短肽的产品相关杂质可能包括截短、氧化、磷酸化、脱酰胺等翻译后修饰组分。修饰反应中引入的产品相关杂质包括未反应的脂肪酸链分子、未修饰的 GLP-1、生产过程中存在的 GLP-1 前体；还包括重组 GLP-1 短肽与非目标个数的脂肪酸侧链连接形成的杂质产物，如双修饰物、二肽连接产物等。鼓励对检测到的产品相关杂质均进行充分的研究和鉴定，必要时明确其对生物活性及临床安全有效性的影响。考虑到实际产品特异性、杂质性质等，对于不同研究路径的产品，可参考以下限度开展研究：

对于创新药中检出结果高于 0.10% 的肽相关杂质，需对其进行定性鉴定，明确组成；对于检出结果超出 0.50% 的单一的肽相关杂质，除需开展结构表征外，还应明确其对产品生物活性、临床安全有效性的影响。结合临床研究结果，明

确杂质的控制策略。

对于生物类似药，建议将代表性批次候选药和参照药放置在可明显观察到制剂降解趋势的条件下获得杂质比对研究样品。通过表征，获得不同降解条件（包括但不限于高温、光照、氧化、酸碱、振荡、反复冻融等）下产品的杂质谱。如在比对研究中，候选药中出现参照药中没有的产品相关杂质，或候选药中同种类的杂质含量超出了根据参照药检测结果拟定的相似性评价标准，则应进行充分的风险评估。对于在候选药中新发现的含量低于 0.10%、且在长期稳定性研究中不会增加的杂质，通常认为其安全性风险较低；对于新增的含量在 0.10%-0.50%之间、且在长期稳定性研究中不会增加的杂质，需对其进行定性鉴定；对于新增的含量高于 0.50%、或会在长期稳定性研究中增加的单一产品相关杂质，在定性表征的基础上，应明确其对生物活性以及临床安全有效性的影响。

### 3. 生物学活性

生物学活性是反应生物制品有效性的关键质量属性，需特别关注生物学活性的研究与确证。与 GLP-1 受体的结合是 GLP-1 受体激动剂发挥生物学功能的关键机制。可采用表面等离子体共振（SPR）、或生物层干涉（BLI）等技术方法测定 GLP-1 与其受体的亲和力、酶联免疫吸附法（ELISA）等

测定受体结合活性、基于受体结合建立的细胞法进行生物活性测定等；如有其他灵敏的、先进的方法，亦可用于生物学功能的表征研究。脂肪酸链与白蛋白的结合是脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激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能力进行确证。

对于脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激动剂，鼓励建立准确度和精密度更好的理化分析方法代替细胞活性方法进行质量控制。质量单位和效价单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-效应关系研究。在未建立含量与活性显著相关性的情况下，应建立细胞法进行 GLP-1 的活性测定，并纳入日常质量控制。如将 GLP-1 受体和 cAMP 反应元件（CRE）荧光素酶报告基因同时导入 CHO-K1 细胞或其他合适的细胞系中，通过检测荧光素酶表达量来测定生物学活性。在充分的研究数据积累的基础上，基于对临床前和临床药效学研究成果的总结和综合评估，合理制定质量单位和效价单位的具体转换系数。

## **（二）与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂的质量研究**

### **1. 结构与杂质研究**

与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂，可参考重组蛋白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构确证、杂质研究和活性确证。在开展结构确证时，需特别

关注对突变位点、连接位点（如涉及连接反应）的确证，并应确证突变达到了预期的目的。

应结合表达体系特点和产品特性，开展杂质研究。需关注 GLP-1 短肽的产品相关杂质，如截短、氧化等翻译后修饰组分。可采用代表性批次的强制降解样品，对显著影响 GLP-1 活性的杂质，如 N 端 H 或 HG 缺失，关键活性位点的氧化、甲酰化等，聚体等，进行表征并明确其对 GLP-1 活性以及临床安全有效性的影响。若为关键质量属性，应考虑作为特定杂质纳入放行质量标准进行控制。

## 2. 生物学活性

在进行生物学活性确证时，除需关注 GLP-1 与受体的亲和力及结合活性、GLP-1 的细胞生物学活性外，对于不同结构的分子，需结合其分子特点和活性功能开展研究。

对于双受体或三受体激动剂，如可同时激活 GLP-1 受体、胰高血糖素受体（GCGR）、或葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体（GIPR）的受体激动剂，或靶向其他位点的活性功能区域，需对其与多种受体/靶点的亲和力和结合活性分别开展研究，并开发与其作用机制相关的细胞生物学活性测定方法。

对于与抗体或抗体 Fc 段融合的 GLP-1 受体激动剂，还应应对 Fc 段的功能进行确证，如与 Fc 相关受体（FcRn、FcγRI、FcγRII、FcγRIII、C1q）的亲和力、ADCC 活性、ADCP 活性、

CDC 活性等。

对于与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂，如与有活性功能的蛋白融合，则需对其生物学活性开展研究，明确融合对不同结构域的生物学活性的影响。如与白蛋白融合，需考察白蛋白对典型药物的结合力，以评价其作为药物载体的作用活性。

### **（三）需特殊关注的制剂质量研究**

GLP-1 受体激动剂制剂类型具有多样性，应有针对性的开展制剂关键质量属性的研究。

对于多剂量注射剂，应关注剂量准确度、抑菌效力的研究。

对于复方制剂，应基于活性成分之间及其与辅料的相容性研究结果进行处方开发。明确制剂中是否会出现原液中没有的新杂质，并根据杂质特性进行分类评估。复方制剂中不应出现对预期产品安全性有效性产生不良影响的新杂质。对于复方制剂的生物类似药，需充分评估采用复方制剂开展相似性研究是否能够全面反映各组分质量的相似性。

对于口服固体制剂，应特别关注制剂溶出度或释放度，可参考普通口服固体制剂的相关技术指导原则开展研究。为保证临床给药剂量的准确性，还应关注单位剂量均匀性的研究。对于按照生物类似药开发的口服制剂，需特别关注溶出

曲线、溶出度等制剂质量属性与参照药的相似性。

对于预填充注射笔包装的注射剂，应结合不同类型注射笔的特点，开展针对性的性能研究：如剂量准确度、启动力、注射时间等。

#### **（四）质量控制**

重组 GLP-1 受体激动剂的质量控制应符合重组蛋白类产品的一般要求。原液和制剂质量标准中应包括鉴别、检查、含量、纯度/杂质控制、活性测定、微生物安全性等检项，并符合现行版《中国药典》的相关要求。

应特别关注该类产品质量标准中对杂质的控制，结合质量研究和稳定性研究情况，制定杂质的控制策略。对于稳定性研究中有变化的产品相关杂质，如 GLP-1 短肽、脱落的脂肪酸链、脂肪酸链降解产物等，以及可能对产品生物活性产生影响的特定产品相关杂质，应在风险评估的基础上在质量标准中有针对性的进行控制或结合分析方法对杂质进行分类控制。另外，质量标准中还应包括对杂质总量的控制。

分析方法是杂质控制策略有效实施的基础。应选择灵敏、先进的分析方法进行杂质的测定，并选择具有代表性的，可充分反映杂质谱的样品开展分析方法验证。在验证时，需特别关注方法检测限、定量限、准确度、精密度、线性以及范围的验证。原则上，杂质分析范围需涵盖定量限至规定限度

的 120%。应结合杂质峰的特征情况，评估分析方法对杂质的检出能力。对于脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激动剂，通常使用分子排阻高效液相色谱法（SEC-HPLC）、反相高效液相色谱法（RP-HPLC）开展产品相关杂质的测定。SEC-HPLC 可实现高分子蛋白和目的蛋白的有效分离，RP-HPLC 可实现亲水、疏水杂质的有效分离。结合产品特性，如有其它灵敏的分析方法也可应用于产品的质量控制在。

对于预填充注射笔包装的注射剂，应在质量标准中对剂量准确度进行控制。

## **七、包装系统**

包装系统会对产品质量和稳定性产生重要影响，应参考相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给药功能开展研究。

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

对于需要用户自行购买并安装针头的注射笔，应在说明书中说明适配针头的型号及规格要求，并完成对应针头和注射笔兼容性的研究。

## **八、稳定性研究**

稳定性研究贯穿产品全生命周期，为产品的储存、运输

和使用提供支持，为产品有效期和使用方法的制定提供依据。

GLP-1 受体激动剂的稳定性研究，可参照稳定性研究相关指导原则的技术要求开展研究。

对于多剂量注射剂，应考察有效期末期制剂使用过程中的稳定性，以支持制剂的临床应用；如采用其他研究方案需提供充足数据支持。在设计模拟使用稳定性研究方案时，应采用临床实际的最差使用条件开展研究，如最高使用频率、最差放置条件等。研究过程中，除关注外观、不溶性微粒、纯度、微生物限度、细菌内毒素、生物活性、抑菌剂含量等项目外，还应考察使用末期的抑菌效力，应能保证在制剂使用过程中的微生物安全性。

## 九、参考文献

[1] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》(2025 年版). 2025.

[2] 国家药品监督管理局. 化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行). 2023.

[3] ICH Q7. Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients. 2000.

[4] ICH Q8. Pharmaceutical Development. 2009.

[5] ICH Q9. Quality Risk Management. 2005.

[6] ICH Q11. Development and Manufacture of Drug

Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). 2011.

[7] ICH Q12. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. 2019.