

《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则

（征求意见稿）起草说明

一、起草目的

化学合成多肽药物是指采用化学合成方法制备的多肽药物，其在制备方法、结构确证、质量研究等方面均存在自身特性，不能简单的将其归属于小分子化学药物或生物制品。同时，许多国内外指导性文件均明确不包含多肽类药物。我中心于 2007 年发布了《合成多肽药物药学研究技术指导原则》，随着药品研发理念的更新和技术水平的提升，需进一步完善相关技术文件。结合目前国内外对多肽药物研究和评价的实践经验，起草了本指导原则，提出化学合成多肽药物药学研究的一般性技术要求，以便更好地指导企业研发及统一监管。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

本指导原则在起草初期，调研了 FDA、EMA 及国内相关的指导原则和文献，包括合成多肽药物药学研究技术指导原则、合成多肽药物的质量属性(USP-NF)、个药指南(FDA)、国外监管机构人员发表的文章等。参考上述指导原则和文献，在充分考虑了我国研究现状的基础上制定本指导原则。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则为 2022 年药品审评中心指导原则工作计划之一。起草工作自 2022 年 1 月启动,2022 年 6 月形成初稿。化药药学二部技术委员会于 2022 年 8 月中旬对本指导原则进行了讨论,根据技术委员会意见形成了专家上会讨论稿。邀请多肽药物合成、结构确证、质量研究方面的 16 名学术界及工业界专家,参加了 2022 年 9 月中旬召开的专家研讨会,对初稿的相关问题进行了探讨并完成了修订,形成了本指导原则的征求意见稿。

三、起草思路

随着质量源于设计(QbD)理念的深入、研发水平的提升、技术设备的变革,国内 07 版指导原则对化学合成多肽原料药和制剂的控制要求亟需进一步完善。本指导原则起草的主要思路是针对化学合成多肽原料药及制剂,结合国内外最新的技术要求和国内研发实际情况,对制备工艺、结构确证、质量研究等内容制定相对统一的技术要求,满足企业研究需求和监管部门监管需求。本指导原则起草时充分借鉴了 FDA、EMA 及国内相关的指导原则。

四、主要内容

本指导原则的主要内容包括前言、原料药制备工艺、结构确证、制剂处方工艺、质量研究与控制、稳定性研究六个部分。

前言部分:对化学合成多肽药物的特点及本指导原则的

适用范围进行了明确。

原料药制备工艺部分：主要对多肽原料药合成工艺的选择、起始物料和工艺过程控制等进行了阐述。明确了合成策略的选择、起始物料的定义、各步骤反应终点的控制方法、中间体控制策略等，并对各种保护氨基酸、肽段以及树脂的关键质控项目进行了说明。

结构确证部分：对化学合成多肽药物一级结构、高级结构的确证要求和常用方法进行了阐述。

制剂处方工艺部分：明确了化学合成多肽药物的剂型选择、处方筛选及工艺开发的主要研究思路及关注点。化学合成多肽药物的稳定性一般较差，在制剂研究时需兼顾理化性质和稳定性特征等。

质量研究与控制部分：分别对化学合成多肽原料药和制剂的质量研究的技术要求进行了阐述。明确了原料药质量标准中应设定的考察项目，如氨基酸组成分析、反离子含量等，明确了一些关键质控项目的常见方法及验证要求；制剂需重点研究降解杂质、制剂工艺相关杂质等。

稳定性研究部分：明确了化学合成多肽原料药和制剂稳定性研究应重点关注药物开发过程中发现的药物不稳定性因素。