

美國 FDA 於 2026 年 4 月發佈《抗生素不純物規格之建立》指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：李俊儀

發表時間：2026/04

內容歸類：化學製造管制 (CMC)

類別：DRAFT GUIDANCE

關鍵字：Antibiotics, Fermentation, Semi-synthesis, Impurity

資料來源：[Establishing Impurity Specifications for Antibiotics](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案提供以發酵 (fermentation) 及半合成 (semi-synthesis) 製備之抗生素建立不純物規格的建議，適用於新藥申請 (New Drug Applications, NDAs)、學名藥申請 (Abbreviated New Drug Applications, ANDAs) 及其所引用之第二類原料藥主檔案 (Type II Drug Master Files, DMFs)、非處方抗生素 (Nonprescription Antibiotic Drugs) 與藥品臨床試驗申請 (Investigational New Drug Applications, INDs)。
 2. 本指引草案不具追溯適用性，惟藥品進行重大變更或為符合現行藥品優良製造規範 (Current Good Manufacturing Practice, CGMP) 要求時，建議依本指引草案更新不純物規格。
 3. 本指引草案不涵蓋外來污染物 (extraneous contaminants)、微生物管制 (microbiological control)、發酵製程產生之細胞基質衍生不純物 (cell substrate-derived impurities)、殘留溶劑 (residual solvents)、元素不純物 (elemental impurities) 及由容器封蓋系統 (container closure system) 或製造設備所產生之可滲出物

(leachables)。

4. 發酵或半合成製備之抗生素原料藥，通常包含活性成分及不純物混合物，其中，活性成分通常由多種結構相關且具生物活性的類似物組成，因此，應對此類混合物進行完整特徵解析，以鑑別原料藥中的不純物及抗生素相關類似物，以及成品中的降解產物。
5. 對於以發酵及半合成方式製造之抗生素，應視適用情況遵循 ICH Q3A(R2)、ICH Q3B(R2) 及 ICH M7(R2) 原則。若抗生素藥品已收載於美國藥典 (United States Pharmacopeia, USP) 個論 (monograph)，則其原料藥及成品應符合相對應的 USP 個論之要求。
6. 美國 FDA 對不同申請類型之不純物及降解產物允收標準建立，提出以下建議：
 - (1) 新藥申請：允收標準應依臨床及非臨床資料，並參考 ICH 相關原則建立。對於低於驗證閾值 (qualification thresholds) 且無毒理疑慮之不純物，可視為適當；若超過相關閾值，則應提供安全性評估資料。對於依循 505(b)(2) 路徑申請，可依藥典個論或擬定藥品 (proposed drug product) 與上市藥品 (listed drug) 之批次比較分析建立允收標準。建議申請人於提出申請前與美國 FDA 討論不純物管制相關策略。
 - (2) 學名藥與第二類原料藥主檔案：允收標準可依藥典個論、與對照藥品之批次比較分析或 ICH Q3A(R2)/Q3B(R2) 之驗證閾值且無毒理疑慮的原則建立。若採風險為基礎的方式 (risk-based approach) 設定較高限值，應提供安全性證據，並依 ICH M7(R2) 評估致突變性風險。若新發現之不純物或降解產物超過相關閾值或高於對照藥品，應提出安全性論證，並可透過 Controlled



Correspondence 與美國 FDA 討論相關管制策略。

- (3) 非處方個論藥品：允收標準原則上應符合相關藥典個論要求；若無適用標準，則可依 USP <476>、<466> 及 <1086> 等通則建立。若存在潛在風險，應依毒理關注閾值 (threshold of toxicological concern) 及 ICH M7(R2) 進行安全性與致突變性風險評估，必要時應提供支持性毒理資料。
- (4) 原料藥中總不純物或成品中總降解產物之允收標準，不應超過原料藥中各項特定不純物 (specified impurities) 與未特定不純物 (unspecified impurities)，或成品中各項降解產物允收標準之總和。