

美國 FDA 於 2026 年 3 月發布「熱原與內毒素試驗」問答集第二版

發表單位：美國 FDA

摘要整理：劉永慶

發表時間：2026/03/18

內容歸類：化學製造管制(CMC)

類別：問答集

關鍵字：Pyrogen、bacterial
endotoxins test、quality by
design

資料來源：[Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers](#)

重點內容：1. 美國 FDA 於 2012 年 6 月公告「熱原與內毒素試驗」問答集，並於 2026 年 3 月更新「熱原與內毒素試驗」問答集第二版。

2. 第二版問答集調和[美國藥典(United States pharmacopeia, USP) <85>]、[USP <161>]與美國醫療儀器促進協會(association for the advancement of medical instrumentation, AAMI) ST72，涵蓋範圍包含藥品與醫材，本文就藥品內容部分提供重點摘要：

(1) 製程中管制與成品放行取樣計畫

取樣時應留意製程物料及最後成品遭受污染之潛在風險。具體而言，考量層面包括製程穩定性、製程中存放時間、清除內毒素之步驟及成品內毒素規格。抽樣檢測流程可動態調整，可隨預防製程遭內毒素汙染把握度的提升，逐步調整抽樣流程。當流程有所調整時，藥品與生物製劑應視情況以補充資料(supplement)或於年度報告(annual report)提交。

(2) 何時適合進行複驗(retesting)

當檢測結果出現異常，應參考 USP<85> 之凝膠法進行複驗。如果檢測失敗發生在低於最大有效稀釋倍率(maximum valid dilution, MVD)的情況下，則應使用不超過 MVD 的更高稀釋倍率重複檢測。此失敗應記錄於實驗室結果中。如果在 MVD 下進行檢測，且出現無法歸因於檢測誤差的超標檢測結果，則該批次產品應被拒收。所有的檢測程序皆應事先以書面標準作業程序進行規範。

(3) 成品分析前混合樣品

在某些情況，多個成品單位可混合成組合樣品(composite sample)進行細菌內毒素分析，美國 FDA 建議，每個組合樣品最多混合三個單位並以符合起始、中間和最終成品容器的測試代表性。

組合樣品應由各成品容器中，經無菌操作取出等量試液(在劇烈混合至少 30 秒之後)所組成的混合物。若混合樣品檢測結果超標，可使用原始之個別容器單元重新檢測。某些藥品類型如初始最大有效稀釋倍數較低或懸浮劑產品，不建議使用混合抽樣進行檢驗。

(4) 內毒素分析方法的轉換

對於藥品、動物用藥和生物製劑，轉換至新方法應以事先核准變更(prior approval supplement, PAS)方式辦理，若廠內建立用於試驗轉換的通用方法，亦可提交可比較性計畫書(comparability protocol, CP)至 PAS 審查該方法。該計畫被核准後，執行該 CP 之結果，可改以較低的申報類別進行通報。

(5) 1987 年指引附錄 E 的內毒素限量表格

隨著給藥方式與單位含量的增加，原先在 1987 年指引(Guideline on validation of the limulus amebocyte lysate

test as an end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices) 附錄 E 的內毒素限量表已不合時宜。使用 USP 或 AAMI 標準提供之計算方法，為建立內毒素限量的適當方法。若成品中含有多個成分，則無論個別組成的內毒素限量為何，經由注射途徑給藥之藥品整體內毒素限量，不應超過 USP <85> 「細菌內毒素試驗」建議之限值。經由鞘內注射給藥 (intrathecally-administered)、眼用藥品，其內毒素限量可能不適用基於注射給藥途徑藥品的計算方式。

(6) 品質設計(Quality by Design)如何導入內毒素試驗

實施品質設計概念時，內毒素檢測策略應建立在對藥品本身特性與其製程的深入理解，並結合風險管理，以確保最終藥品品質的一致性。為了評估藥品被內毒素污染的相對風險，定量檢測(quantitative testing)分析方法可能優於限量檢測(limit testing)，以便更能追蹤藥品品質趨勢，在偏差發生進而導致產品不合格之前，及時發現並予以糾正。

(7) 何時適合執行熱源試驗

某些生物製劑要求須進行免熱原試驗時，如果能證明其他試驗方法與免熱原試驗具有相等效力，則可豁免該要求。部分 USP 個論雖仍要求進行免熱原試驗，製造廠仍可使用如內毒素試驗或其他細胞試驗作為替代，以證明具有同等的熱原檢測效果。細菌內毒素檢測結果容易因檢品之物理和化學性質而受到干擾，如果無法透過樣品稀釋(上限為最大稀釋倍數)，或其他經確效的樣品製備方法來減輕干擾，則應採用免熱原試驗。

(8) 美國 FDA 對治療性藥物產品常規篩檢的期望

理想情況下，只要試驗中不存在干擾或增強特性等因子，應直

接對未稀釋的藥品進行篩檢。然而，在某些藥品配方中，其成分會干擾試驗結果，故美國藥典建議將該類藥品進行稀釋，以克服相關困難。計算出的 MVD 是指能夠偵測到內毒素限值的樣品稀釋極限，但它不應被作為常規檢測的稀釋倍數。