

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

发酵或半合成化学仿制药抗生素 有关物质限度制定指导原则 (征求意见稿)

目录

一、概述	2
二、发酵或半合成化学仿制药抗生素的有关物质限度	2
(一) 原料药	3
1. 半合成原料药	3
2. 单组分发酵原料药	4
3. 多组分发酵原料药	4
4. 多肽类	4
(二) 制剂	4
三、其他考虑	5
(一) 杂质谱非常复杂的情况	5
(二) 工艺考虑	6
(三) 分析方法	6
四、名词解释	6
五、参考文献	7

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

一、概述

抗生素原料药的生产方法主要包括发酵法、半合成法和化学合成法。与化学合成工艺相比，发酵工艺可变性大、可控性低，发酵或半合成原料药的杂质谱通常更复杂且难以预测，因此，ICH Q3A、ICH Q3B 等指导原则的适用范围未涵盖发酵或半合成来源的药物。为明确发酵或半合成化学仿制药抗生素类药物有关物质限度制定的技术要求，在参考国内外相关指导原则的基础上，结合我国化学仿制药抗生素研发和生产现状，制定本指导原则。

本指导原则旨在为发酵或半合成来源的化学仿制药中抗细菌类抗生素原料药及制剂中有关物质研究和限度制定提供一般性指导。发酵或半合成抗真菌化学仿制药可参考本指导原则开展研究。

本指导原则仅代表药品监管部门对于该问题的当前认知，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、发酵或半合成化学仿制药抗生素的有关物质限度

发酵或半合成化学仿制药中抗生素的有关物质研究思路要求与ICH Q3A、ICH Q3B等指导原则基本一致，但在限度制定时，需要充分考虑生产工艺的复杂程度、产品特点、药典标准、参比制剂杂质状况等因素。多数情况下，抗生素类药物的治疗持续时间较短，因此，可能接受比ICH Q3A、

42 ICH Q3B更宽的有关物质限度。

43 本指导原则规定了发酵或半合成化学仿制药抗生素有
44 关物质的报告限度、鉴定限度和界定限度。如发现杂质存在
45 安全性隐患，应适当收紧限度；如需设定更宽的限度，应进
46 行充分论证。

47 本指导原则中的有关物质包括发酵来源的起始物料及
48 其引入的有关物质、发酵或合成副产物、中间体和降解产物
49 等，不涉及发酵工艺中的残留物（如，微生物、培养基、基
50 质和前体的残留物）。

51 原料药

原料药	半合成*		发酵	发酵	多肽类
	每日最大 剂量≤2g	每日最大 剂量>2g	单组分	多组分	
报告限度	0.05%	0.03%	0.10%	0.10%	0.1%
鉴定限度	0.10%	0.05%	0.15%	0.15%	0.5%
界定限度	0.15%	0.05%	0.15%	0.50% ^{**} /0.2%	1.0%

52 制剂

制剂	半合成*	发酵 单组分	发酵 多组分	多肽类
报告限度	0.1%	0.15%	0.15%	0.1%
鉴定限度	0.2%	0.2%	0.2%	0.5%
界定限度	0.2%	0.2%	0.5% ^{**} /0.2%	1.0%

53 *) 如果原料药属多组分，则可执行“发酵，多组分”的限度。

54 **) 结构密切相关的杂质。

55 (一) 原料药

56 1. 半合成原料药

57 多数情况下，半合成工艺中的起始物料或中间体与合成
58 工艺制备的起始物料相似，均是经过良好表征、纯度较高的
59 化合物，因此该类原料药的限度建议参考 ICH Q3A 制定。

60 如果半合成原料药是由多种活性化合物组成的混合物，
61 经充分的合理性论证，可采用多组分发酵原料药的限度。

62 2.单组分发酵原料药

63 与多组分发酵原料药相比，单组分发酵原料药易于纯化，
64 因此可制定相对严格的限度。

65 3.多组分发酵原料药

66 多组分发酵原料药的组分应明确，并在质量标准中规定
67 各组分的比例，除组分外的化合物建议均按杂质控制。

68 由于多组分发酵原料药组成复杂，通常难以把组分从其
69 他与母体结构密切相关的化合物中纯化出来，且有些结构密
70 切相关的化合物与组分具有相似的抗菌活性。因此，对于结
71 构密切相关的杂质可采用更宽的界定限度，但应提供结构密
72 切相关的证据。

73 4.多肽类

74 对于多肽类抗生素，建议与《化学合成多肽药物药学研
75 究技术指导原则（试行）》中的限度一致，但该限度不适用
76 于含有其他修饰部分的肽类（如，糖肽等）。如采用其他限
77 度，应证明其合理性。

78 （二）制剂

79 除多肽类制剂外，对于剂量较低的发酶或半合成抗生素，
80 如经过合理性论证，可参考 ICH Q3B 指导原则的相应规定，
81 制订相对较宽的鉴定限度和界定限度。

82 三、其他考虑

83 (一) 杂质谱非常复杂的情况

84 对于杂质谱非常复杂或者两个杂质极为相似的药物，若
85 现有分析技术无法实现杂质峰的分离，可对未分离的峰设置
86 一个合并的限度，并论证限度的合理性。

87 对于杂质谱非常复杂且无法对单个杂质峰逐一进行鉴
88 别的药物，建议在与多批参比制剂进行充分对比的前提下，
89 基于足够生产批次样品的杂质谱信息，至少建立一个描述性
90 的质量标准来表征其杂质谱，以确保后续生产批次杂质谱的
91 一致性。

92 该描述性的质量标准应包括以下参数：

93 (1) 在预设的窄的相对保留时间范围内，规定出现色谱
94 峰的数量及含量总和。

95 (2) 在预设的相对保留时间范围内规定杂质限度(例如：
96 相对保留时间 X 和 Y 之间至少有一个色谱峰，其含量在 A%
97 和 B%之间)。

98 (3) 在预设的相对保留时间范围内，规定超过某一限度
99 值的色谱峰数量(例如：相对保留时间 W 和 Z 之间的任一
100 单个杂质峰含量不得过 C%，但超过 D%的峰不得多于 1 个，

101 其中 $C>D$ ，例如， $C=2.0\%$ ， $D=1.5\%$ ）。

102 (二) 工艺考虑

103 一般情况下，对于半合成或单组分发酵原料药，比提供
104 杂质安全性数据更好的方法是优化生产工艺，使杂质含量满
105 足限度要求。对于多组分发酵原料药，过度纯化可能会导致
106 组分的分布发生变化，应优先保证各生产批次原料药组分的一
107 致性。

108 (三) 分析方法

109 有关物质分析方法应对潜在杂质具有良好的分离和检
110 出能力，推荐采用富含杂质的样品（如，杂质加标样品、原
111 料药粗品或分离纯化前样品等）确证方法的专属性。杂质定
112 量方法通常建议采用外标法或加校正因子的主成分自身对
113 照法。对属于弱发色团的抗生素，应筛选适宜的检测方法，
114 确保方法定量限不高于报告限度。对于杂质谱复杂的药物，
115 推荐将分离技术（如，HPLC 法等）与质谱分析等技术联合
116 应用，经充分的合理性论证后，常规检测时可采用较简单的
117 方法。

118 四、名词解释

119 发酵原料药：系指微生物（例如细菌、真菌和微藻等）
120 的代谢产物，无论微生物是否通过传统工艺或重组 DNA 技
121 术进行改良。

122 半合成：系指发酵后进行的一步或多步合成步骤，其中

123 合成步骤包括共价键的断裂和形成。

124 单组分：通常系指活性物质仅由一种化合物组成。

125 多组分：系指原料药是由多种活性化合物组成的混合物。

126 结构密切相关的杂质：系指多组分原料药中，与母体化
127 合物结构密切相关的化合物。判定二者结构密切相关需论证
128 的因素包括：（1）杂质应是已鉴定的杂质；（2）杂质与原
129 原料药的组分应具有相近的理化特性（包括光谱特征）；（3）
130 杂质与原料药中各组分的主要特征结构应相同；（4）仅允许
131 与原料药中各组分之间结构不同的部分存在差异，典型的差
132 异可能是烷基链的微小变化（不同的支链、少或多一个亚甲
133 基），或不限于烷基链上的氢原子被甲基取代；（5）没有与
134 毒理学高度相关的新的警示结构，比如 *N*-亚硝基、环氧基以
135 及氧化偶氮基等。

136 五、参考文献

137 1.中国药典 2020 年版四部通则 9102

138 2.国家药品监督管理局. 化学药物杂质研究的技术指导
139 原则. 2005

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

142 4. EMA. Guideline on setting specifications for related
143 impurities in antibiotics.2012

144 5.ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite

- 145 Guideline Q3A(R2): Impurities in new drug substances, 2006
- 146 6.ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite
- 147 Guideline Q3B(R2): Impurities in new drug products, 2006