

《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）》起草说明

一、起草目的

抗生素原料药的生产方法涉及发酵法和半合成法。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，起草了本指导原则，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。

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 EMA、FDA 及国内相关的指导原则和文献，包括 EMA 于 2012 年 6 月发布的指导原则《Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics》、国外监管机构人员发表的文章和培训材料等。参考上述指导原则和文献，结合仿制药研发特点制定本指导原则。

（二）指导原则制定或修订情况

本指导原则已列入药品审评中心 2024 年度指导原则制修订计划。起草工作自 2023 年 12 月启动，2024 年 4 月形成初稿。化药药学二部技术委员会于 2024 年 4 月底对本指导原则初稿进行了讨论，根据技术委员会意见形成了专家上会讨论稿。邀请药品检验机构、药典委、科研机构和工业界的 15 名专家，参加了 2024 年 6 月召开的专家研讨会，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

本指导原则的起草，借鉴了国内外相关指导原则及标准，主要吸取了 EMA 指导原则的核心理念和总体思路，结合仿制药的特点，提供了发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质限度制定的研究思路，以满足企业研究需要和监管部门监管要求。

四、主要内容

本指导原则主要内容包括概述、发酵或半合成化学仿制药抗生素的有关物质限度、其他考虑、名词解释、参考文献五个部分。

概述部分，明确了本指导原则的起草背景和适用范围。

发酵或半合成化学仿制药抗生素的有关物质限度部分，结合发酵或半合成化学仿制药抗生素的制备工艺、产品特点

等因素，规定了发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质的报告限度、鉴定限度和界定限度。同时，对每一类情形有关物质限度制定时的主要考虑因素进行了阐述。

其他考虑部分，针对杂质谱非常复杂的药物，可通过描述性的质量标准来表征其杂质谱，提供了该描述性标准通常应包括的参数。结合抗生素的工艺特点和杂质特征，对纯化工艺、分析方法研究中通常需要注意的事项进行了阐述。

名词解释部分，参考《Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics》等相关技术指南。