

1                   **化学药物残留溶剂的风险评估和控制的共性问题**  
2                    (**征求意见稿**)

3  
4   **问：**根据 ICH Q3C 指导原则及 2025 年版《中国药典》，如何  
5   进行化学药物中残留溶剂的风险评估和控制？

6   **答：**

7   **一、原料药中残留溶剂的风险评估和控制**

8       **(一) 1 类溶剂：**

9       原料药生产中不应用该类溶剂。仅在某些特殊情况下，  
10   如为生产有显著治疗优势的药物而无法找到替代溶剂时，需  
11   经合理评估并提供充分的依据后方可使用。

12       生产过程所涉及的 1 类溶剂无论是何种来源均应进行研  
13   究并控制。其中，用作合成物料或反应溶剂的 1 类溶剂，及  
14   副反应生成的 1 类溶剂应定入质量标准；来源于其他溶剂的  
15   1 类溶剂（如，丙酮、甲苯、乙醇、甲醇、异丙醇、二甲苯、  
16   己烷等中可能引入的苯等），若来源溶剂内控标准中已进行  
17   控制，且其控制限度可确保该 1 类溶剂在成品中的残留量低  
18   于 ICH Q3C 规定的限度，或在起始原料、有关中间体或成品  
19   中经验证的方法检测其残留量未超过规定限度的 30% 时，可  
20   不定入质量标准，应提供连续 6 个中试规模批次或连续 3 个  
21   商业化规模批次的检测结果作为支持性依据。

22       1 类溶剂的限度应符合 ICH Q3C 的要求，且除预期制剂

23 的实际日给药量（包括辅料用量，下同）大于 10g 的情况下  
24 需进一步收严外，不应进行限度调整。

25           (二) 2 类溶剂：

26           应对生产过程中所涉及的全部 2 类溶剂进行研究，为制  
27 定合理可行的控制策略提供支持。

28           原则上应将 2 类溶剂定入质量标准，但在某些情况下结  
29 合合理的风险评估可采用放宽的控制策略。若 2 类溶剂在工  
30 艺最后一步反应及之后步骤中使用，应定入质量标准；最后  
31 一步反应之前使用的 2 类溶剂，若已在起始原料、有关中间  
32 体或成品中经验证的方法证明该溶剂的残留量不超过 ICH  
33 Q3C 方法一规定限度的 10%，可不定入质量标准，应提供连  
34 续 6 个中试规模批次或连续 3 个商业化规模批次的检测结果  
35 作为支持性依据。

36           2 类溶剂的限度可采用以下两种方法制定。方法一：按  
37 照制剂的日给药量为 10g，通过每日允许暴露量（PDE）和日  
38 给药量计算限度，若预期制剂的实际最大日给药量超过 10g，  
39 应按照实际给药量进一步收严限度；方法二：若预期制剂的  
40 实际最大日给药量小于 10g，根据制剂实际给药量计算限度，  
41 关注只有证明已尽力降低溶剂残留量至实际可达到的最低  
42 水平的前提下，方可采用该方法。一般情况下，建议在原料  
43 药中采用方法一制定 2 类溶剂的限度。

44           (三) 3 类溶剂：

45 应结合 3 类溶剂的引入步骤评估和制定相应的控制策略。  
46 工艺最后一步反应及之后步骤中使用的 3 类溶剂，应在质量  
47 标准中控制；由工艺路线上游步骤引入的 3 类溶剂，可参考  
48 2 类溶剂的要求结合风险评估采用适当放宽的控制策略。

49 考虑工艺中仅使用 3 类溶剂的情况较少，建议采用专属  
50 性的方法（如，气相色谱法等）进行研究。仅有 3 类溶剂存  
51 在（即工艺最后一步反应及之后步骤中仅使用了 3 类溶剂，  
52 且之前步骤中使用的其他类溶剂证明可被稳健地去除时），  
53 且分析方法得到适当验证时，方可使用非专属性的方法（如，  
54 干燥失重）进行研究和控制。

55 3 类溶剂通常的浓度限度为 0.5%，若预期制剂的最大日  
56 给药量超过 10g，或溶剂较高残留水平可能影响产品的关键  
57 质量属性（如，稳定性）时，则建议对限度进行相应收严。

#### 58 （四）没有足够毒理学数据的溶剂：

59 这类溶剂尚无确定的 PDE 值，考虑一般毒理学文献结果  
60 的适用性难以评估，因此不建议申请人采用文献结果自行计  
61 算的 PDE 值。该类溶剂控制策略及限度的拟定应符合 ICH  
62 Q3A 或 Q3B 中所述的杂质控制原则，对于含警示结构的溶  
63 剂还应当符合 ICH M7 的相关原则。

#### 64 （五）上市后变更研究

65 在进行上市后变更研究时，对于获批时研究但未定入质  
66 量标准加以控制的溶剂，申请人应结合变更实际重新评估原

67 控制策略的合理性。

## 68 二、制剂中残留溶剂的风险评估和控制

69 对于原辅料引入的有机溶剂，在原辅料中的控制策略符  
70 合 ICH Q3C 规定的前提下，无需考虑在制剂中进一步控制残  
71 留溶剂，反之则应对制剂进行检测，以确定制剂工艺能否将  
72 有关溶剂的残留降至可接受水平，并根据检测结果进一步确  
73 定控制策略。

74 若制剂生产中使用了有机溶剂，应在 3.2.P.2 部分详细说  
75 明使用溶剂的原因和溶剂种类的确定依据，关注不应使用 1  
76 类溶剂。制剂生产过程中使用的有机溶剂均应定入质量标准。  
77 当仅使用 3 类溶剂时，如果分析方法得到适当验证，可使用  
78 非专属性的方法（如，干燥失重）进行研究和控制。如果 3  
79 类溶剂的残留量无法降低到 0.5% 以下，或在生产过程中同时  
80 使用了 2 类溶剂，则应使用专属性的方法。各残留溶剂的限  
81 度应当符合 ICH Q3C 的规定，若制剂的最大日给药量超过  
82 10g，也应结合实际情况收严限度。其他原则可参考原料药部  
83 分执行。