

化学药物残留溶剂的风险评估和控制的共性问题

(征求意见稿)

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

答：

一、原料药中残留溶剂的风险评估和控制

(一) 1 类溶剂：

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

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

1 类溶剂的限度应符合 ICH Q3C 的要求，且除预期制剂

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

（二）2 类溶剂：

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

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

2 类溶剂的限度可采用以下两种方法制定。方法一：按照制剂的日给药量为 10g，通过每日允许暴露量（PDE）和日给药量计算限度，若预期制剂的实际最大日给药量超过 10g，应按照实际给药量进一步收严限度；方法二：若预期制剂的实际最大日给药量小于 10g，根据制剂实际给药量计算限度，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水平的前提下，方可采用该方法。一般情况下，建议在原料药中采用方法一制定 2 类溶剂的限度。

（三）3 类溶剂：

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

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

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

（四）没有足够毒理学数据的溶剂：

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

（五）上市后变更研究

在进行上市后变更研究时，对于获批时研究但未定入质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

控制策略的合理性。

二、制剂中残留溶剂的风险评估和控制

对于原辅料引入的有机溶剂，在原辅料中的控制策略符合 ICH Q3C 规定的前提下，无需考虑在制剂中进一步控制残留溶剂，反之则应对制剂进行检测，以确定制剂工艺能否将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定控制策略。

若制剂生产中使用了有机溶剂，应在 3.2.P.2 部分详细说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 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。当仅使用 3 类溶剂时，如果分析方法得到适当验证，可使用非专属性的方法（如，干燥失重）进行研究和控制。如果 3 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使用了 2 类溶剂，则应使用专属性的方法。各残留溶剂的限度应当符合 ICH Q3C 的规定，若制剂的最大日给药量超过 10g，也应结合实际情况收严限度。其他原则可参考原料药部分执行。