

- [31] WASHBLUM W N. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2 [J]. J Med Chem,

- [32] ZHANG W B, GONG N, WANG Y X. SGLT2 inhibitors: a novel category of oral anti-diabetes drugs [J]. Prog Physiol Sci(生理科学进展), 2010, 41(6): 453-456.

收稿日期: 2013-11-09

药品中遗传毒性杂质的评估和控制

张慧敏¹, 林建群¹, 冯康彪², 杜有功¹, 王红¹, 孙渊^{1*} (1.浙江省台州医院药剂科, 浙江 台州 317000; 2.浙江司太立制药股份有限公司, 浙江 台州 317300)

摘要: **目的** 综述药品遗传毒性杂质控制相关指南和法规, 为制药企业执行国际标准和准则提供一些建议和思路。**方法** 通过查找数据库如 Pubmed、Medline 及欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)、美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, U.S.FDA)、人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)等网站, 比较各指南法规关于遗传毒性控制限度和控制措施的异同点, 为遗传毒性杂质的控制提供一个可行性步骤。**结果** 通过比较发现, EMA、U.S.FDA 和即将出版的 ICH M7 指南在关键原则的应用方面如毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC)、风险评估步骤、杂质 5 分类法等基本相同, 但现行 EMA 和 U.S.FDA 法规存在分歧, 不利于其有效执行, 而 ICH M7 将为遗传毒性杂质的控制提供一个可行框架。**结论** 目前还缺乏完善有效的遗传毒性控制指南, ICH M7 将解决 U.S.FDA 和 EMA 指南间分歧, 更好地指导制药企业遗传毒性杂质的控制。

关键词: 遗传毒性杂质; 欧洲药品管理局; 美国食品药品监督管理局; 国际协调会议 M7 指南

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)09-1160-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.09.033

Evaluation and Control of Genotoxic Impurities in Active Pharmaceutical Ingredients

ZHANG Huimin¹, LIN Jianqun¹, FENG Kangbiao², DU Yougong¹, WANG Hong¹, SUN Yuan^{1*} (1.Department of Pharmacy, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317000, China; 2.Zhejiang Starry Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317300, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide a general overview of the regulatory guidelines on the control of genotoxic impurities in Active Pharmaceutical Ingredients, and provide some practical advices for following guidelines. **METHODS** Literatures about the topic of genotoxic impurities from databases such as Pubmed, Medline, websites of EMA, U.S.FDA and ICH were searched, then analyzed and compared the current guidelines on this topic, and provided a controlling strategy for these impurities. **RESULTS** The guidelines of EMA, U.S.FDA and ICH (current step 2) maintained consistent in critical principles such as threshold of toxicological concern (TTC), risk assessment and the classification system for impurities. But the difference on other aspects between current guidelines of EMA and U.S.FDA would get them difficult to be implemented in a consistent manner for pharmaceutical manufacturers. and ICH M7, now the step 2 version, would provide a practical framework that could be applied for the control of genotoxic impurities. **CONCLUSION** The current guidelines can not provide a perfect strategy for the control of genotoxic impurities, and the ICH M7 that may replace the current guidelines of EMA and U.S.FDA, and will provide a better way for the pharmaceutical manufacturers to control the genotoxic impurities.

KEY WORDS: genotoxic impurities; EMA; U.S.FDA; ICH M7

药品中的杂质包括有机杂质、无机杂质和残留溶剂^[1], 而遗传毒性杂质不同于药品中的一般杂质, 有着重大的安全风险, 极微量水平即能诱发 DNA 突变^[2]。因此控制药品中遗传毒性杂质是保

障药品质量和安全的重点。有关遗传毒性杂质的法规起步较迟, 在管理上存在滞后。2000 年欧洲药品质量理事会(European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, EDQM)发表

作者简介: 张慧敏, 女, 硕士, 药师 Tel: 15105864880
(0576)85199450 E-mail: suny@enzemed.com

E-mail: fwz0805@163.com

*通信作者: 孙渊, 男, 主管药师 Tel:

在药典论坛(Pharm Europa)的文章最早涉及遗传毒性杂质^[3],该文提醒磺酸在醇溶液中有生成磺酸酯的风险,并推测甲磺酸盐药品中含有烷基磺酸杂质(磺酸酯和烷基磺酸均为潜在遗传毒性杂质),要求提供除欧洲药典要求的限度试验外信息,至此开始了药品遗传毒性杂质风险评估和控制的时期。由于最初缺乏完整的监管指南,且制定法规的机构随时间不断变化,现行法规或多或少存在一些不一致的要求。笔者总结当前有关遗传毒性杂质的法规指南,比较其异同点,为遗传毒性杂质的控制提供一些建议和思路。

1 有关遗传毒性杂质的指南

1.1 EMA 遗传毒性杂质限度指南

2002 年,EMA 最先发布了遗传毒性杂质指南即“遗传毒性杂质限度意见书”^[4]。意见书将遗传毒性杂质分为杂质阈值相关机制有充分实验证据的遗传毒性杂质和没有充分阈值相关机制证据的遗传毒性杂质,并规定药品申报文件必须提供生产工艺不可避免产生遗传毒性杂质的说明,同时要求如果有备选更安全的生产工艺,应选择后者;如果厂家改变了工艺,风险仍存在,意见书则建议将遗传毒性杂质的残留水平降低至技术可行水平。意见书推荐定量风险评估法和不确定因素法评估遗传毒性杂质风险。定量风险评估法数据来源于大鼠致癌性分析,采用的风险概率为 1/100 000(一生即 70 年暴露于该剂量杂质下,每 10 万人有 1 人死于癌症);不确定因素法适用于已建立阈值机制的遗传毒性杂质,其接触限度建立的方法与 ICH Q3C 残留溶剂一章所述一致^[5]。

2004 年,EMA 下属的人用医药品委员会(CHMP)发布了遗传毒性杂质限度指南^[6],相比意见书,该指南的变化包括:术语变更,如“低至技术上可行”变更为“低至合理可行”;生产要求的改变,如取消选择安全的可替代工艺路线;最重要是监管方意识到不可能完全消除遗传毒性杂质带来的风险,并引入可接受风险水平概念。可接受风险水平指采用毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC)控制遗传毒性杂质。TTC 值由 Munro 于 1996 年根据 Gramer 决策树和分析化学物质慢性毒性资料提出^[7],最初被美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, U.S.FDA)用作食品接触材料的规定阈值。TTC 值

是在对有潜在致癌性的化学物质数据库中 343 种致癌物进行分析的基础上确定的,并且经对含有 700 多种致癌物的扩充数据库的评价中得到了反复确认^[8-9]。对毒性较大的致癌物需进一步分析,建议将具有警示结构(structural alerts)、容易引发潜在基因毒性的化学物质的 TTC 值设定为 $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[10]。评价基因毒性杂质的可接受限度中所应用的 TTC 值被设定为 $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,即通过判断杂质在药品中的限度是否超过 $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,以确定其是否对人体健康有害,且在该接触水平下,其终身患癌风险为 1/100 000。该指南同时允许在以下情况建立更高接触限度:短期暴露、治疗病危预期仅存活 5 年且没有更安全的治疗选择或者通过其他途径(如食物)接触水平要高于通过药品接触等。

2006 年 6 月 28 日,EMA 公布了遗传毒性杂质限度指南的最终版^[6],该指南为新药遗传毒性杂质控制提供了思路和方法,而对于已有的药品,不强制进行遗传毒性杂质分析评估。但以下 2 种情况除外:①已经申请上市的化学合成品的变更;②已知活性药物成分的再申请,如其合成路线、过程控制、杂质概况评价后,与欧盟已授权销售的同类药物相比,不能保证其产品未引入新的或更高水平的杂质。对于阈值相关机制有充分实验证据的遗传毒性杂质,指南推荐按照“Q3C Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents”中 2 类溶剂的方法进行处理,建立无“基因毒性风险”摄入量水平。没有充分阈值相关机制证据的遗传毒性杂质的风险评价包括药理学和毒理学评价,指南推荐采用 TTC 原则,但高遗传毒性致癌物如黄曲霉素类、N-亚硝基物和偶氮化合物,不适用 TTC 原则进行控制,这类杂质的风险评价需要特定杂质毒性数据。遗传毒性杂质限度指南最终版的发布对遗传毒性杂质控制有巨大的推动作用,但也存在一些值得商榷的问题:①对已上市药品,指南未明确如何控制药品中可能存在的遗传毒性风险,只要求“引起关注”,但未解释“引起关注”和如何关注;②对短期或超短期使用药物,将遗传毒性杂质限度定为 $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 太过保守;③对临床开发阶段的药品,该指南并未明确药品遗传毒性杂质控制标准;④指南未明确是否可以应用“分期 TTC”概念^[11];⑤对于产品中存在多个遗传毒性杂质情况,指南未明确其限度如何控制:每个

杂质的限度遵循 TTC 原则还是要求总的限度不超过 $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。针对上述问题,各监管方都积极合作推进该项工作。对上市产品如何应用指南,欧洲专利药品委员会(CPMP)下属的安全工作组(SWP)在其发布的文件中将“引起关注”定义为产品中此前存在或新发现存在遗传毒性杂质,EDQM 进一步声明如果没有实际毒性数据,具有警示结构的化合物不必引起关注^[12],同时明确处于研究阶段药品的遗传毒性杂质控制问题,可采用美国药品研究和制造专家组(PhRMA)提出的“分期 TTC”概念^[11,13],但其限度又与 PhRMA 提议的限度略有不同,见表 1。而且 SWP 也申明表中的限度值只能应用于研究阶段药品,上市药品不能套用。

表 1 EMA 遗传毒性限度指南中分期 TTC 限度值
Tab. 1 Stage TTC values described in EMA guideline on the limits of genotoxic impurities

给药持续时间	日允许摄入量/ μg
单次给药	120
≤ 1 个月	60
≤ 3 个月	20
≤ 6 个月	10
≤ 12 个月	5

1.2 PhRMA 意见书

PhRMA 建立了与给药持续时间相关的遗传毒性杂质可接受限度值,即“分期 TTC”法,于 2006 年发表在《监管毒理学和药理学》(Regulatory Toxicology and Pharmacology)杂志,其主要结论见表 2^[11]。

表 2 基于分期 TTC 法的临床开发阶段药品遗传毒性杂质每日允许摄入量

Tab. 2 Permission daily intake for genotoxic impurities in drug during clinical development based on stage TTC

暴露持续时间	日允许摄入量/ $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$
0~1 个月	120^a 或 $0.5\%^c$, 取较低值
>1~3 个月	40^a 或 $0.5\%^c$, 取较低值
>3~6 个月	20^a 或 $0.5\%^c$, 取较低值
>6~12 个月	10^a 或 $0.5\%^c$, 取较低值
>12 个月	1.5^{bc}

注: a-风险 $\leq 10^{-6}$ 的可能为 93%; b-风险 $\leq 10^{-5}$ 的可能为 93%,暴露时间为 70 年; c-其他限度值(更高或更低值)可能合适的,应当提供在开发阶段用于鉴别、界定和控制一般杂质的方法。

Note: a-probability of not exceeding a 10^{-6} risk is 93%; b-probability of not exceeding a 10^{-5} risk is 93%, which considers a 70-year exposure; c-other limits(higher or lower) may be appropriate and the approaches used to identity, quantity, and control ordinary impurities during developed should be applied.

文章除了提出分期 TTC 原则,还采用了 5 分类系统对遗传毒性杂质进行分类,见表 8。根据 5 分类系统,文章提出了构效关系(SAR)杂质评估策略。SAR 评估用于初步风险评估的第 1 阶段,然后通过安全检测进行确证,主要是 Ames 检测,此评估手段尤其适用于第 3 类杂质。或者,更简单的方法是先进行结构预测,如杂质带有警示结构,再根据 TTC 原则控制。

1.3 U.S.FDA 遗传毒性杂质指南草案及其与 EMA 遗传毒性杂质限度指南的对比

2008 年 12 月, FDA 发布了遗传毒性杂质指南草案,该草案与 EMA 遗传毒性限度指南在关键原则方面相似,比如 TTC 值、分期 TTC 值及 SAR 评价法的采用^[14]。此外, U.S.FDA 建议儿科用药使用更低限度,并提议采用额外的安全因子 3 和 10,但该指南未明确儿科用药限度水平。

对于杂质界定,该草案要求超过 ICH 界定阈值的任何杂质,无论其是否含有警示结构,都要进行遗传毒性测试。不同点还包括超短期研究时分期 TTC 值的差别, U.S.FDA 倾向于给药时间 $<14 \text{ d}$ 时,限度水平定为 $120 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。U.S.FDA 和 EMA 指南的比较见表 3。

表 3 EMA 指南和 U.S.FDA 指南的比较
Tab. 3 Comparison of the guidelines of EMA and U.S.FDA

相似点	不同点
	U.S.FDA 指南包含致癌性杂质
TTC 值设定为 $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, 遗传毒性评价和控制策略基本相同	U.S.FDA 指南包含对儿科用药中遗传毒性杂质控制的思考 超短期研究阶段, U.S.FDA 指南允许的 14 d 内用药 TTC 值为 $120 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, EMA 只是针对单次用药 U.S.FDA 指南不允许根据现售药品短期暴露情况而提高 TTC

2 个地区关于遗传毒性杂质控制要求的差异给医药界带来困难, ICH 就这些差异进行协调,推出一个共同的指南,即 ICH M7^[15]。

1.4 ICH-M7 遗传毒性指南

2010 年, ICH 专家组开始制定 ICH M7 遗传毒性杂质指南^[15],目前已经为第 2 阶段版本^[16],该指南发布后可能将取代 EMA 遗传毒性杂质限度指南和 U.S.FDA 遗传毒性杂质指南草案。ICH M7 指南旨在为遗传毒性杂质的鉴别、分类、鉴定和控制提供可行性框架,并为新化合物和临床研究阶段新药及产品上市申请提供指导。ICH M7 也

适用于已获批准产品的变更评估管理，如合成路线变更致杂质水平升高或者产生新杂质。另外，如果已上市产品改变给药群体、适应证或剂量，且这类变更严重影响遗传毒性杂质致癌风险，那么该指南也适用于此类药物的上市申请。ICH M7吸收了EMA、U.S.FDA遗传毒性杂质相关法规内容，如警示结构、Ames 试验、有阈值和无阈值化合物及TTC值。除了质量标准中的已知杂质，对于可能存在的低于ICH Q3A/3B^[1,17]规定的鉴定阈值的遗传毒性杂质，指南提倡采用风险评估管理。

ICH M7指南推荐的评估步骤为：首先进行初步评估，以确定杂质是否含有致癌性的警示结构，如果含有则进行Ames试验评估，以确定杂质是否有DNA反应活性致突变物。再通过搜索相应数据库和文献对杂质进行评估，然后根据5分类系统进行分类。如果没有相关数据及文献进行杂质评

估，应该选择构效关系评估。指南推荐采用定量构效关系(QSAR)，需采用2种QSAR方法，一种基于专家规则，一种基于统计。采用QSAR模型应遵循经济合作与发展组织建立的验证原则进行验证^[18]，并根据已有知识人工审核计算机分析结果，如2种方法得出化合物不含警示结构，该化合物则不需做进一步试验(按5分类法归为第5类)。由此可见，ICH M7指南与EMA指南相似，但是超短期研究阶段，持续时间延长为1个月，其分期TTC值为 $\leq 120 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

1.5 各遗传毒性杂质指南总结

将上述指南进行总结，见表4，并分别阐述其意义，各监管方以及行业协会PhRMA关于分期TTC限度值总结，见表5。上述指南的制定过程反映监管方和行业协会对药品中遗传毒性杂质控制的思考，即将执行的ICH M7指南为遗传毒性杂质的控制提供了切实可行的框架。

表4 现行遗传毒性控制杂质指南

Tab. 4 Current guidelines on the control of genotoxic impurities

指南发布机构	指南名称	指南发布时间及意义
EMA	遗传毒性杂质限度指南	2002年发布草案，2006年发布最终版，和相关的Q&A文件成为最完善的法规文件。引入毒理学关注阈值
EMA SWP	关于遗传毒性杂质限度指南的问答	分别于2008，2009，2010和2012年出版，与EMA的遗传毒性杂质限度指南一起成为较为完善的指南
PhRMA	PhRMA意见书：测定、检验和控制药物中制定潜在遗传毒性杂质基本原理	2006年发布，介绍了一些重要概念，如采用5分类系统对杂质进行分类，以及短期暴露分期TTC阈值
U.S.FDA	U.S.FDA遗传毒性杂质指南草案：原料药和成品药中遗传毒性和致癌性杂质	2008年发布，内容基本与EMA指南一致
ICH	ICH M7：评估和控制药物中的DNA反应性(致突变性)杂质以限制潜在的致癌风险	2010年启动，2013年发布第2阶段咨询草案，可能将取代现行EMA和U.S.FDA指南

表5 分期TTC值对比表

Tab. 5 Compare of the staged TTC in different guidelines

法规	TTC值/ $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$							
	单剂量给药	0~14 d	>14 d~1个月	>1~3个月	>3~6个月	>6~12个月	>1~10年	>10年
PhRMA	12	120	120	40	20	10	1.5	1.5
EMA	120	60	60	20	10	5	1.5	1.5
U.S.FDA	120	120	60	20	10	5	1.5	1.5
ICH M7	120	120	120	20	20	20	10.0	1.5

2 遗传毒性杂质控制步骤

根据上述指南，遗传毒性杂质控制可分为3个阶段。

2.1 第1阶段，识别并追踪阈值相关机制有充分实验证据的遗传毒性杂质

首先全面评价和回顾工艺路线，深入研究合成过程，结合文献检索、计算机软件(Toxtree软件)评估鉴定可能遗传毒性杂质(PGI)，根据评估结果按5分类法将杂质分类，再由分类结果决定控制措施，决策树见图1。

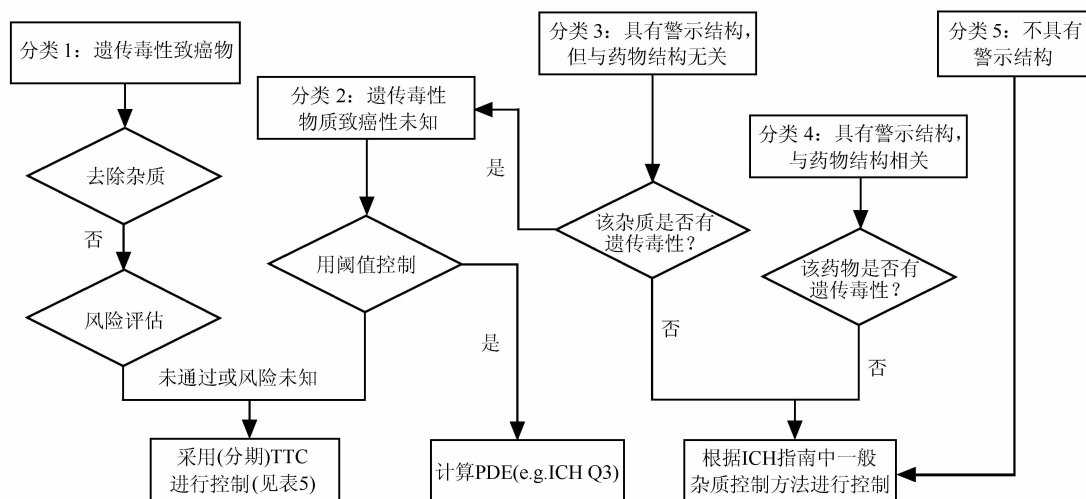


图1 遗传毒性杂质风险控制决策树^[11,17]

Fig. 1 Risk evaluation decision tree for the control of genotoxic impurities

2.2 第2阶段，确定杂质限度

阳性致癌性数据杂质的可接受限度(PDE)可通过致癌力和线性外推法计算获得，如某化合物啮齿动物的致癌性数据 TD_{50} 值为 A(给予剂量 A 的患癌风险为 1/2)，通过线性外推至 10^{-5} 致癌风险的剂量则是 A 除以 50 000。以环氧乙烷为例，首先查询致癌性数据库得到环氧乙烷 TD_{50} 值为 $21.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (大鼠)、 $63.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (小鼠)，以较小值(大鼠)计算 PDE，则动物 $PDE = 21.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} / 50\,000 = 0.42 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，折算为人类 $PDE = 0.42 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 50 \text{ kg} = 21.3 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (体质质量以 50 kg 计)。因此，每天摄入环氧乙烷的量不超过 21.3 μg ，人类终身患癌风险将 $\leq 10^{-5}$ 。

对于具有阈值证据的致突变杂质，由于该类杂质与 DNA 作用前可能会被迅速脱毒或者其造成的 DNA 损伤可被机体有效修复，杂质的 PDE 计算应根据无可见作用剂量(NOEL)和不确定因子(UF)计算，公式为： $PDE = \frac{NOEL \times \text{体质质量}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$ (F1：种间差异系数；F2：个体间变异；F3：短期接触急毒研究可变系数；F4：严重毒性情况系数；F5：只能观察到反应最低量时)。以乙腈为例计算 PDE， $PDE = \frac{50.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

注：NOEL: $50.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ；人体质量以 50 kg 计；F1: 12(小鼠剂量推至人剂量的系数)；F2: 10(不同人体的差异)；F3: 5(研究时间为 13 周)；F4: 1(未发现严重毒性)；F5: 1(已测得不能观察到反

应的量)。

非终身暴露遗传毒性杂质 PDE 计算是根据暴露时间进行分摊终身暴露下累积剂量^[19]，其调整剂量见表 6(根据 ICH M7, step 2)。公式为：

$$PDE = \frac{1.5 \text{ } \mu\text{g} \times (365 \text{ 天} \times 70 \text{ 年})}{\text{治疗持续天数}}$$

表 6 ICH M7 分期 TTC

Tab. 6 Stage TTC in ICH M7

持续时间	日摄入量/ $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$
0~1 个月	120.0
>1~12 个月	20.0
>1~10 年	10.0
>10 年~终生	1.5

基于 TTC 值的 PDE 适用于单个遗传毒性杂质，当含有多个遗传毒性杂质时，总的遗传毒性杂质除了满足 TTC 限度外还应该符合表 7 限度规定。

表 7 ICH M7 多个遗传毒性杂质限度

Tab. 7 Limits for multiple genotoxic impurities in ICH M7

持续时间	日摄入量/ $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$
0~1 个月	120
>1~12 个月	60
>1~10 年	10(30 ¹⁾)
>10 年~终生	5

注：¹⁾用于临床开发阶段持续时间至 3 年的，只要合理说明类似原则可被用于上市产品。

Note: For clinical development up to 3 years, similar principles could be applied to marketed products with justification.

2.3 第 3 阶段，将识别后的杂质进行分类，建立控制策略

将遗传毒性杂质按 5 分类系统进行分类，并

说明分类的合理性(给出文献或计算机构效评价结果及可能的警示结构)，在此基础上建立杂质控制策略，见表 8。

表 8 基于 5 分类系统的遗传毒性杂质控制策略

Tab. 8 Control strategy for genotoxic impurities based on the classification system

杂质分类	特 征	控制措施
1	已知致突变致癌物	去除杂质，如不可能，则应建立基于 NOEL 致癌数据的限度值
2	已知致突变但不清楚是否具有潜在致癌性	如果已建立阈值相关机制，采用 PDE 方法；如果未建立阈值相关机制，则根据 TTC 建立日允许摄入量
3	具有警示结构，与药物结构无关；无致突变性数据	根据 TTC 计算日允许摄入量。或者检测杂质的 DNA 反应性，根据结果归入分类 2 或者 5 进行控制
4	具有警示结构，与药物具有相关结构	检测药物的遗传毒性，如果阴性，按普通杂质控制
5	不具警示结构，或者有足够证据表明该警示结构不具有致突变性	按普通杂质控制

3 结论

现行的 EMA 和 U.S.FDA 关于遗传毒性杂质控制的指南为遗传毒性杂质的控制提供一个初步的框架，尽管在某些方面存在不确定性和分歧，比如未解决多个遗传毒性杂质评估以及对遗传毒性试验矛盾结果如何解释等。基于现行指南制定的 ICH M7 将弥补这些分歧，并对遗传毒性的识别、鉴定和控制提供可行的框架。

我国制药企业应及早了解和执行药品的国际标准和准则，这是获得国际药品认证的前提。我国目前的药品安全性有关规范和标准与 ICH 的规范尚有一定差距，有待加快补充与完善，以提高我国药品质量，促进优良药品进入国际市场。

REFERENCES

[1] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Impurities in New Drug Substances Q3A(R2) [S/OL]. 2006-10. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf.

[2] EMA (European Medicines Agency). Guidelines on the Limits of Genotoxic Impurities [S/OL]. 2006-06-28. http://www.EMA.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf.

[3] European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. Enquiry: Alkyl mesilate (methane sulfonate) impurities in mesilate salts [J]. Pharm Europa, 2000, 12(1): 27

[4] Committee for Proprietary Medicinal Products. Position Paper on the Limits of Genotoxic Impurities [S]. 2002-12. CPMP/SWP/5199/02/draft 2.

[5] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R) [S/OL]. 2005-11. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf.

[6] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidelines on the Limits of Genotoxic Impurities [S/OL]. 2006-06. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf.

[7] MUNRO I C, FORD R A, KENNEPOHL E, et al. Correlation of structural class with no observed effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern [J]. Food Chem Toxicol, 1996, 34(9): 829-867.

[8] MUNRO I C. Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1990, 12(1): 2-12.

[9] CHEESEMAM MA, MACHUGA E J, BAILEY A B. A tiered approach to threshold of regulation [J]. Food Chem Toxicol, 1999, 37(4): 387-412.

[10] KROES R, RENWICK A G, CHEESEMAM M, et al. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet [J]. Food Chem Toxicol, 2004, 42(1): 65-83.

[11] MULLER L, MAUTHE R J, RILEY C M, et al. A rationale for determination, testing and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2006, 44(3): 198-211.

[12] European Directorate on Quality of Medicines. Potentially genotoxic impurities and European pharmacopoeia monographs on substances for human use [J]. Pharma Europa, 2008, 20(3): 426-427.

[13] CHMP Safety Working Party. Question & answers on the CHMP Guideline on the Limits of Genotoxic impurities [S/OL]. 2009-12. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002907.pdf.

[14] Center for Drug Evaluation and Research (CDER) of FDA. Guidance for Industry Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches Draft [S/OL]. 2008-12. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm079235.pdf>.

[15] ICH Steering Committee. Final Business Plan-ICH M7. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk [S/OL]. 2010-05. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Final_Business_Plan_June_2010.pdf

[16] ICH Steering Committee. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, Step 2 Version [S/OL]. 2013-02.

- http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_2.pdf
- [17] *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Impurities in New Drug Products Q3 B(R2) [S/OL]. 2006-06. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.
- [18] Organisation for Economic Co-operation and Development. Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (quantitative) Structure-activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals [S/OL]. 2006-08. <http://www.oecd.org/env/ehs/risk-assessment/38131728.pdf>.
- [19] FELTER S P, CONOLLY R B, BERCU J P, et al. A proposed framework for assessing risk from less-than-lifetime exposures to carcinogens [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2011, 41(6): 507-544.
- 收稿日期: 2013-11-06

“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动通知

“药品未注册用法(unlabeled uses, off-label uses, out-of label usage or outside of labeling)”,是指药品使用的适应症、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法,其具体含义包括给药剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书不同的用法。目前,我国尚未就“药品未注册用法”立法,关于“药品未注册用法”的文献报道极少,也很少有指南帮助区分有证据支持的超说明书用药和无证据支持的超说明书用药。但是,由于药物使用过程中不断有新的经验积累与发现,加之药物临床试验和药品说明书更新滞后,超说明书用药在医疗行为中不可避免。国外一项对普通成人用药情况进行的调查资料显示,20%的处方存在未注册用法用药情况。“药品未注册用法”具有其存在的合理性和不可替代性,全球有6个国家已经对其立法,包括美国、德国、意大利、日本、荷兰和新西兰。

为促进我国“药品未注册用法”的使用规范,推动合理的“药品未注册用法”的工作开展,进一步探索门诊和临床的合理用药,《中国现代应用药学》杂志特开设“药品未注册用法”专栏,并与浙江康恩贝医药销售有限公司联合举办“天保宁杯”药品未注册用法有奖征文活动,对2014年5月1日—2015年4月30日刊登于本刊“药品未注册用法”专栏的银杏叶相关优秀论文进行奖励。

一、征文内容

1. 关于“药品未注册用法”的调查研究;
2. 关于“药品未注册用法”具有深度的分析和思考;
3. “药品未注册用法”的具体案例分析和研究;
4. “药品未注册用法”的立法或规范研究;
5. “药品未注册用法”存在的问题剖析和应对方法;
6. 中成药如何鉴定“药品未注册用法”的探讨;
7. 中成药在“药品未注册用法”方面的特殊性和适用性研究;
8. 中成药“药品未注册用法”的具体案例分析和研究;
9. 其他有关“药品未注册用法”的研究。

二、征文要求

1. 应征论文未在国内公开发行的期刊或媒体上发表过,论文的设计和撰写符合《中国现代应用药学》杂志的征稿简则;
2. 在《中国现代应用药学》投稿网站上进行投稿,并备注为“药品未注册用法”征文;
3. 论文字数在5000字以内为宜,应附中英文摘要。

三、征文评比办法

由《中国现代应用药学》杂志编辑部、国内著名专家组成的“药品未注册用法”专栏评审委员会,对所刊登的征文进行公开、公正的评审,奖项设置为:

- 一等奖论文1篇,每篇5000元奖金或同等价值物品;
- 二等奖论文2篇,每篇3000元奖金或同等价值物品;
- 三等奖论文5篇,每篇1000元奖金或同等价值物品。