



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Европейское агентство по лекарственным средствам

20 November 2014

EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

Руководство по установления пределов воздействия на здоровье для использования при идентификации риска в производстве различных лекарственных средств на одном оборудовании

Содержание

	Общие положения	2
1.	Введение	2
2.	Область применения	3
3.	Нормативные ссылки	3
4.	Определение пределов воздействия на здоровье	4
4.1	Вычисление допустимого дневного воздействия (PDE)	4
4.2	Использование клинических данных	6
4.3	Экстраполяция для других путей введения	7
5.	Особые условия	8
6.	Отчет о порядке определения PDE	10
7.	Внедрение	10
8.	Определения	11
	Литература	11
	Приложение	12

Общие положения

При производстве различных лекарственных средств на одном и том же оборудовании (помещениях) следует учитывать риск перекрестных загрязнений. Лекарственные средства приносят пользу пациенту или животному, для которых они предназначены; однако, будучи источниками перекрестных загрязнений, они не приносят пользы ни пациенту, ни животному, и даже могут представлять риск для них. Поэтому следует контролировать наличие таких загрязнителей с учетом фактора риска, который зависящего от уровней, которые могут считаться безопасными для всех популяций. Для определения рисков следует использовать допустимые для здоровья пределы путем определения безопасных пороговых величин. Получение таких пороговых величин (например, допустимый дневной прием – *permitted daily exposure*, PDE, или предела по токсичности – *threshold of toxicological concern*, TTC) должно являться результатом структурированной научной оценки всех доступных фармакологических и токсикологических данных, включая неклинические и клинические данные.

Допускается отклонение от основного подхода, приведенного в настоящем руководстве, для определения таких пределов безопасности, если они адекватно обоснованы.

1. Введение

При производстве лекарственных средств возможны случайные перекрестные загрязнения в результате неконтролируемого выделения пыли, газов, паров, аэрозолей, генных материалов или организмов из активных субстанций, других исходных материалов и других продуктов, которые производятся одновременно, а также от остатков на оборудовании и одежды операторов. Исходя из понимания риска, ранее требовалось выпускать некоторые виды лекарственных средств на специализированном или отдельном изолированном оборудовании (помещении), включая «некоторые антибиотики, некоторые гормоны, некоторые цитотоксины и некоторые высокоактивные лекарственные средства». Как ранее, так и в настоящее время отсутствует официальное руководство, позволяющее производителям проводить различие между отдельными продуктами внутри заданных классов. Пересмотр глав 3 и 5 правил GMP выполнен с целью применения научного подхода и подхода, основанного на анализе рисков, и введено понятие «токсикологическая оценка» при определении пороговых величин для идентификации риска.

Очистка является мерой по снижению риска и в фармацевтической промышленности широко используются пределы переноса при исследованиях во время аттестации процессов очистки. Для установления этих пределов используются разные подходы, которые не всегда учитывают доступные фармакологические и токсикологические данные. Следовательно, нужен более научный подход для отдельных случаев при идентификации риска и определения мер по снижению риска для всех классов фармацевтических субстанций.

Данное руководство содержит рекомендации по рассмотрению и оценке фармакологических и токсикологических данных для отдельных активных субстанций и таким образом позволяет определить пороговые уровни в соответствии с правилами GMP. Эти методы могут использоваться для идентификации рисков и обоснования пределов переноса при валидации процессов очистки. В то время, как активные фармацевтические субстанции (АФС) не рассматриваются в главах 3 и 5 правил GMP, для определения пороговых величин при идентификации рисков могут быть использованы общие принципы данного руководства, где требуется.

Допускается отклонение от основного подхода, приведенного в настоящем руководстве, для определения таких пределов безопасности, если они адекватно обоснованы.

2. Область применения

Данное руководство предназначено для обеспечения безопасности людей и целевых животных, которые подвергаются воздействию остатков активных субстанций в лекарственных средствах, а также возможных потребителей остатков активных субстанций, находящихся в продуктах питания животного происхождения в результате лечения животных, используемых для питания, ветеринарными препаратами, в которых находятся остатки активных субстанций.

Таким образом, данный документ рекомендует подходы к получению научно обоснованных пределов для отдельных активных субстанций, которые используются для идентификации риска. Руководство показывает, как данные, на основе которых получен предел, могут использоваться для формирования ясного и гармонизированного подхода для фармацевтической промышленности.

3. Нормативные ссылки

Данное руководство следует использовать совместно со следующими документами:

EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Chapter 3 and 5 (Правила GMP ЕС – Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Главы 3 и 5)

Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95 in conjunction with CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr, CPMP/QWP/450/03, EMEA/CVMP/511/03 and CPMP/QWP/8567/99).

VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.1).

Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 and CPMP/SWP/5199/02).

4. Определение пределов воздействия на здоровье

4.1. Вычисление допустимого дневного воздействия (PDE)

Предлагаемый в данном документе метод по определению пределов воздействия на здоровье для остатков активных субстанций основан на методе установления так называемого допустимого дневного воздействия (PDE) согласно приложению 3 ICH Q3C (R4) «Руководство по остаткам растворителей» («*Impurities: guideline for residual solvents*») и приложения 3 руководства VICH GL 18 по «остаткам растворителей в новых ветеринарных препаратах, активных субстанциях и вспомогательных веществах (пересмотр)» («*residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)*»). Величина PDE представляет специфичную для субстанции дозу, которая скорее всего не вызовет отрицательный эффект, если индивидуум подвергается воздействию этой или меньшей дозы каждый день в течение жизни.

Определение величины PDE включает в себя:

- (i) установление опасности на основе всех имеющихся данных;
- (ii) установление «критических эффектов»;
- (iii) определение уровня, при котором не наблюдается отрицательный эффект (NOAEL), факторов, которые признаны критическими, и
- (iv) применение нескольких поправочных коэффициентов для учета различных неопределенных условий.

В приложениях 3 к руководствам ICH Q3C и VICH GL18 приведено следующее уравнение для вычисления величины PDE:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Поправка на вес}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

В отношении установления пределов воздействия на здоровье для ветеринарных препаратов может быть принято, в принципе, возможным использование подхода PDE для установления различных пределов для различных видов. Но это было бы очень непрактично. Прагматичным подходом является получение величины PDE исходя из воздействия на человека. Допустимый уровень воздействия вычисляется по величине PDE для человека, даже если загрязненный продукт является ветеринарным препаратом. Это является прагматичным подходом и соответствует подходу по VICH GL 18, в котором величины PDE для человека используются для вычисления пределов на остатки растворителей, используемых для ветеринарных препаратов.

При вычислении пределов следует учитывать вводимую дозу, которая зависит от веса тела объекта (человека или животного). Для этого величину PDE следует вычислять в мг/кг (т.е. используя поправочный коэффициент для веса, равный 1), а не для индивидуума¹.

¹ Если данные о последующем лекарственном средстве в производстве выражаются как дневная доза для пациента, а не в мг/кг, то следует принять стандартный вес тела как 50 кг для лекарственных средств для человека. Для ветеринарных препаратов дозы обычно выражаются в мг/кг. В случаях, когда это не имеет место, принимается стандартный вес тела, равный 1 кг, поскольку он находится в нижней части шкалы веса животных.

Если продукт, который может быть загрязнен остатками активной субстанции, является ветеринарным препаратом для введения животным, используемым для производства продуктов питания, то предел переноса должен учитывать как условия безопасности целевого животного, так и условия безопасности потребителя. Поэтому следует показать на основе сценария приема по наихудшему случаю, что ни целевое животное, ни потребитель не получают остаток активной субстанции выше величины PDE.

Может использоваться альтернативный подход к определению NOAEL, такой как пороговая доза (Benchmark dose).

Допускается применение других подходов к определению пределов воздействия на здоровье при наличии адекватного и научного обоснований.

Требования к данным для установления опасности

Установление опасности представляет собой качественную оценку тех свойств субстанции, которые вызывают отрицательные эффекты. При установлении опасности следует рассмотреть все доступные данные для животных и человека для каждого соединения. Данные для установления опасности должны включать неклинические фармакодинамические данные, исследования токсичности повторных доз, исследования канцерогенности, исследования генотоксичности *in vitro* и *in vivo*, исследования токсичности на репродуктивные свойства и развития, а также клинические данные (терапевтические и отрицательные эффекты). Отсутствие данных для активных субстанций варьируется в зависимости от стадии разработки и симптомов. Если наборы данных не полны, то следует критически оценить идентифицированные пробелы с учетом влияния, которое они могут оказать на получение надежных величин пределов воздействия на здоровье.

Установление критических эффектов

К критическим эффектам относятся наиболее чувствительные индикаторы отрицательного эффекта, наблюдаемого при доклинических исследованиях токсичности, если только не приведено ясное свидетельство (например, из исследования механизма действия препарата, фармакодинамических данных и т. д.), что такие наблюдения не относятся к человеку или целевому животному. К критическим эффектам относятся также любой клинический терапевтический и отрицательный эффекты.

Установление величины NOAEL

Следует установить величину NOAEL для всех критических эффектов. Величина NOAEL представляет собой наибольшую испытанную дозу, при которой не наблюдается «критический» эффект. Если критический эффект наблюдается в нескольких исследованиях на животных, то величину NOAEL для наименьшей дозы следует использовать для вычисления PDE. Если отсутствуют данные по NOAEL, то может использоваться уровень, при котором наблюдается наименьший отрицательный эффект. Величина NOAEL, основанная на клинических фармакодинамических эффектах, должна

соответствовать наибольшей испытанной дозе, которая считается терапевтически неэффективной.

Применение поправочных коэффициентов

Величина PDE вычисляется путем деления NOAEL для критического эффекта на различные поправочные коэффициенты (также именуемые коэффициентами безопасности, неопределенности, оценки или модификации) для учета различных неопределенностей и экстраполяции до надежного и устойчивого уровня отсутствия эффекта для человека или популяции целевых животных. Коэффициенты F1 – F5 относятся к следующим видам неопределенности:

F1 – коэффициент (значения от 1 до 12) для учета экстраполяции между видами;

F2 – коэффициент, равный 10, для учета различий между индивидуумами;

F3 – коэффициент, равный 10, для учета исследований токсикологических свойств в течение короткого периода времени, т.е. меньше 4 недель;

F4 – коэффициент (значения от 1 до 10), применяемый в случаях серьезной токсичности, например, генотоксической канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности;

F5 – переменный коэффициент, который может использоваться, если не установлен уровень, при котором эффект не наблюдается. Если известно только значение LOEL, то может использоваться коэффициент до 10 в зависимости от тяжести токсичности.

Могут использоваться дополнительные поправочные коэффициенты для учета неопределенностей по остаткам неучтенных выше рассмотренными коэффициентами, если они основаны на опубликованных данных и проведено достаточное обсуждение, например, недостаточность данных по токсическому влиянию на репродуктивные свойства и развитие (см. раздел 5.4).

Дальнейшие указания по выбору поправочных коэффициентов F1 и F4 даны в приложениях 3 к Руководствам ICH Q3C (R4) и VICH GL 18. Использование и выбор поправочных коэффициентов должны быть обоснованы. Допускается ограничение на использование коэффициентов F2 и, возможно, F5 при получении PDE на основе окончательных данных для человека. Допускаются отклонения от стандартных значений коэффициентов, приведенных выше, при наличии адекватного и научного обоснования.

Выбор окончательного значения PDE

Если при вычислении более чем одной величины PDE установлены несколько критических эффектов, то следует принять наиболее подходящий PDE для валидации процесса очистки с обоснованием. Как правило, используется наименьшее значение PDE.

4.2 Использование клинических данных

Целью определения пределов воздействия на здоровье является обеспечение безопасности человека, в связи с чем предъявляются высокие требования к качеству

клинических данных для человека. Не предусмотренные фармакодинамические эффекты у пациентов, вызванные загрязнением активных субстанций, могут привести к опасности, поэтому при установлении критического эффекта следует учитывать кинические фармакологические данные. Следует принимать во внимание, до какой степени рассматриваемая активная субстанция связана с критическими отрицательными эффектами при клинических испытаниях.

Если наиболее критический эффект, установленный для определения предела воздействия на здоровье, основан на фармакологических и/или токсикологических эффектах, наблюдавшихся на людях, а не на животных, то использование формулы для определения PDE может быть неправомерным и для этой цели может использоваться оценка клинических данных для специфической субстанции.

4.3 Экстраполяция для других путей введения

Величина PDE, получаемая для активных субстанций (загрязнителя), обычно основана на исследованиях для определенного клинического пути введения. Но возможно последовательное производство активных субстанций или лекарственного средства с различными путями введения на одном и том же оборудовании (в помещении). Изменение пути введения может привести к изменению биодоступности. В связи с этим следует применять поправочные коэффициенты для экстраполяции между путями введения, если есть четкое различие (например, > 40 %) по отношению к биодоступности для заданного пути введения. Поскольку биодоступность может различаться между видами (потребителями), то поправочные коэффициенты для экстраполяции для других путей введения должна основываться преимущественно на данных для человека или в случае ветеринарных лекарственных средств на данных для целевого животного.

В случае, если данные о биодоступности для человека или целевого животного для разных путей введения неизвестны и предполагается, что изменение пути введения может привести к увеличению систематического введения загрязнителя (например, при переходе от орального применения к ингаляции), может быть выполнена консервативная экстраполяция с допущением 100%-ой биодоступности загрязнителя. Например, в случае экстраполяции оральное введение – ингаляция величина PDE, полученная для орального введения, может быть откорректирована путем умножения на следующий поправочный коэффициент:

Поправочный коэффициент (оральное введение – ингаляция):
% абсорбции при оральном введении/100% респираторной абсорбции

В случаях, если данные о биодоступности для человека или целевого животного для других путей введения неизвестны и если может предполагаться, что систематическое введение загрязнителя будет меньше, чем для загрязненной активной субстанции/лекарственного средства, то необходимость применения поправочного коэффици-

ента при вычислениях PDE отсутствует. Предполагается, что экстраполяция для других путей введения будет выполняться в индивидуальном порядке.

5. Особые условия

5.1 Активные субстанции с генотоксичным действием

Для генотоксичных субстанций, у которых нет явных различий в порогах, считается, что любой уровень их введения связан с риском. Однако для генотоксичных веществ, для которых не установлен порог, предварительный уровень допустимого риска установлен руководством EMA Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (Руководство по пределам генотоксичных загрязнений) в виде предела токсикологического значимости (Threshold of Toxicological Concern, TTC) 1,5 мкг/человек/день. Если величина TTC представляет уровень введения генотоксичного загрязнения, связанный с теоретическим риском заболевания раком как один случай дополнительного заболевания раком на 100 000 пациентов при введении (получении) в течение всей жизни. Принимая тот факт, что продолжительность получения остатков активной субстанции будет существенно более ограниченной (например, потому что на практике уровни переносимых остатков активной субстанции могут снижаться от серии к серии), пределы, основанные на максимальных данных, в этом случае получение 1,5 мкг/человек/день не будет превышать теоретический риск заболевания раком 1×10^{-6} . Следовательно, для остатков активных субстанций с неустановленным пределом может быть применена предельная доза 1,5 мкг/человек/день.

Для ветеринарного препарата, который может быть загрязнен активной субстанцией, следует использовать ту же величину TTC. Но для показателя «на кг веса тела» (т. е. TTC равно 0,03 мкг/кг веса тела/день). Если загрязненный продукт вводится животным, предназначенным для употребления в пищу, то предел переноса должен учитывать условия безопасности как для целевого животного, так и для потребителя. Поэтому следует показать, основываясь на худшем случае сценария введения, что ни целевое животное, ни потребитель не получают остатки активной субстанции при уровнях, превышающих TTC.

Если для генотоксичных активных субстанций есть удовлетворительные данные по канцерогенности, то следует применить оценку риска индивидуально для данного соединения, чтобы получить допустимую дозу приема вместо применения критерия TTC.

Если для генотоксичных фармацевтических субстанций есть удовлетворительные данные по механизму действия препарата, связанному с пределом, то безопасные уровни введения без риска по генотоксичности могут быть установлены на основе подхода PDE.

5.2 Активные субстанции с высоким сенсibiliзирующим потенциалом

Реакции гиперчувствительности при введении иммунных лекарственных средств могут проявляться у чувствительных пациентов. Наблюдаемые реакции могут варьироваться от мягких случаев контактной чувствительности до потенциально летальных анафилактических реакций.

Как указано в п. 3.6 главы 3 части I правил GMP, следует предусматривать выделенное оборудование (помещения) для производства активных субстанций и лекарственных средств с высоким сенсibiliзирующим потенциалом, для которых отсутствуют научные данные по допустимым уровням воздействия, или риск при обращении с продуктом на оборудовании (помещениях) не может адекватно контролироваться путем организационных или технических мер. Классификация активной субстанции или лекарственного средства с высоким сенсibiliзирующим потенциалом должна учитывать, насколько частыми являются проявления чувствительности к субстанции у людей; или вероятность высокой чувствительности у людей, основываясь на данных о животных или других валидированных тестах. Следует также учитывать тяжесть этих реакций и учитывать ее при оценке.

5.3 Терапевтические макромолекулы и пептиды

Известно, что терапевтические макромолекулы и пептиды могут деградировать и денатурировать при воздействии веществ с экстремальными значениями рН и/или тепла и могут утратить фармакологическую активность. Очистка биофармацевтического технологического оборудования обычно выполняется при воздействии на поверхности оборудования веществ с экстремальными значениями рН и/или тепла, которые приводят к разрушению и инактивации продуктов на основе белков. В связи с этим может потребоваться определение пределов воздействия на здоровье с использованием пределов PDE для активной и неповрежденной продукции.

Если возможны другие пути перекрестных загрязнений, то следует учитывать риск в индивидуальном порядке.

5.4 Недостаточность данных по токсическому влиянию на репродуктивную функцию и развитие для животных

Для обеспечения защиты всех популяций следует снижать остатки активных субстанций до уровня, который не представляет риск для репродуктивной функции и развития. Однако на ранних стадиях разработки могут отсутствовать неклинические данные для оценки токсического влияния на репродуктивную функцию и развитие новых активных субстанций. Для разрешенных для применения лекарственных средств могут также иметь место пробелы в научных знаниях, например, свойство специфических для самцов препаратов вызывать отрицательные эффекты в развитии эмбрионов. В этих случаях может использоваться величина NOAEL на основе длительных исследований в вычислении PDE с применением дополнительного поправочного коэффициента (например, 10) при должном обосновании. Если известны данные исследований по токсическому влиянию на репродуктивную функцию и развитие для близких соедине-

ний, то могут использоваться специфические для класса данные для установления опасности неиспытанных загрязнителей путем сплошного анализа.

5.5 Лекарственные средства для исследований

Оценка величины PDE путем установления пределов может быть затруднена на ранних стадиях разработки лекарственных средств для исследований (стадии I/II). В этих случаях для получения пределов воздействия на здоровье может использоваться альтернативный подход с классификацией по специфическим пределам для классов, например, на основе низкой/высокой ожидаемой фармакологической активности, низкой/высокой токсичности, генотоксичности/канцерогенности, аналогично многоуровневым порогам токсикологической оценки (ТТС) [1-3], при должном обосновании. Поскольку большинство допустимых пределов определено при длительном воздействии, то верхний предел может быть обоснован, если субстанция выпускается на одном оборудовании с другой субстанцией, предназначенной для испытаний в течение короткого времени [4]. При наличии более подробных фармакологических и токсикологических данных следует вычислять специфические для данного соединения пределы, как указано выше для пределов воздействия на здоровье.

6. Отчет о порядке определения PDE

Идентификация «критических эффектов» при установлении PDE согласно разделу 4 должна основываться на полном исследовании литературы, включая справочники и монографии, а также исследований научных баз данных в электронной форме. Порядок исследований и полученные результаты должны быть представлены в четкой документальной форме. После рассмотрения экспертом компания должна организовать дискуссию с учетом критических факторов и обоснования для выбора факторов и дозы, которые должны быть использованы при получении PDE. Следует дать ссылки на основные исследования на животных и человеке, используемые для получения величины PDE; эти исследования должны быть рассмотрены с учетом их качества (методика исследований, описание результатов, тщательность отчета). Подход к определению PDE должен обеспечить четкое обоснование поправочным коэффициентам, которые применяются при определении PDE. Более того, для представления обзора инспектору GMP первая страница документа по подходу к определению PDE должна содержать основные данные о процессе оценки (пример приведен в приложении).

7. Внедрение

Данное руководство предлагает метод идентификации риска для применения в основанных на научных данных и анализе риска подходах к производству лекарственных средств на одном и том же технологическом оборудовании (помещении) в соответствии с главами 3 и 5 части I правил GMP. Чтобы позволить производителям ввести в действие данное руководство, установлены следующие сроки:

Для лекарственных средств, намеченных к производству впервые на одном и том же оборудовании (помещении): 6 мес. После публикации данного руководства;

Для уже выпускаемых лекарственных средств на одном и том же оборудовании (помещении) руководство вступает в силу или существующие меры должны быть обоснованы в течение:

- Одного года после публикации данного руководства для производителей продукции для человека, включая производителей лекарственных средств для человека и животных с использованием одного и того же оборудования (помещений);
- Двух лет после публикации данного руководства для производителей, выпускающих продукцию только для ветеринарии.

8. Определения

F:	Поправочный коэффициент
GMP:	Правила производства лекарственных средств
ICH:	Международная конференция по гармонизации
LOAEL:	Уровень, при котором наблюдается наименьший отрицательный эффект
PDE:	Допустимое дневное воздействие
ADE:	Разрешаемое дневное воздействие
NOAEL:	Уровень, при котором не наблюдается отрицательный эффект
TTC:	Предел токсикологического воздействия
VICH	Ветеринарная международная конференция по гармонизации

Литература

1. Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

2. Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

3. Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. Regul Toxicol Pharmacol, 43, 1-9.

4. Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. Regul Toxicol Pharmacol. 2013 Feb;65(1):162-7.

Приложение

Порядок определения величины PDE

Наименование компании			
Адрес компании			
Имя и подпись эксперта		Дата	
Дата рассмотрения			
Наименование химического вещества			
Установленная опасность			
	ДА	НЕТ	НЕИЗВЕСТНО
Генотоксичность	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Токсическое воздействие на репродуктивную функцию и развитие	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Канцерогенность	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Высокий сенсibiliзирующий потенциал	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Основа для определения PDE

Обоснование выбора «основного» критического эффекта, используемого для вычисления NOAEL и поправочные коэффициенты для определения PDE

Ссылки

Публикации, использованные для идентификации критического эффекта и дозы.

Данные об эксперте