



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Встановлення меж впливу на здоров'я
для використання при ідентифікації ризику у разі
виробництва різних лікарських препаратів за допомогою
технічних засобів загального користування**

СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2016

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України
від 29.07.2016 р. № 798



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Встановлення меж впливу на здоров'я
для використання при ідентифікації ризику у разі
виробництва різних лікарських препаратів за допомогою
технічних засобів загального користування**

СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2016

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» (ДНУ «ІТК «Інститут монокристалів» НАН України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **Ю. Підпружников**, д-р фарм. наук; **Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2016-07-29 № 798
- 3 Настанова відповідає документу Європейського агентства з ліків (European Medicines Agency) ЕМА/СНМР/СVМР/СWР/ВWР/169430/2012 Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, 20 November 2014 (ЕМА/СНМР/СVМР/СWР/ВWР/169430/2012 Настанова щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування, 20 листопада 2014)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

ЗМІСТ

	с.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	1
Терміни та визначення понять	2
Позначки та скорочення	2
Резюме	3
1. Вступ	3
2. Пояснення щодо сфери застосування	4
3. Правова основа	5
4. Визначення меж впливу на здоров'я	5
4.1 Розрахунок допустимої добової експозиції (PDE)	5
4.2 Використання клінічних даних	8
4.3 Екстраполяція для інших шляхів введення	8
5. Спеціальні питання	9
5.1 Діючі речовини з генотоксичною дією	9
5.2 Діючі речовини з сильною сенсibiliзуючою дією	10
5.3 Терапевтичні макромолекули і пептиди	10
5.4 Нестача даних з токсикологічних досліджень на тваринах щодо впливу на репродуктивну функцію та розвиток потомства	10
5.5 Досліджувані лікарські препарати	11
6. Звітність щодо стратегії визначення допустимої добової експозиції (PDE)	11
7. Впровадження настанови	12
Додаток Стратегія визначення допустимої добової експозиції (PDE)	13
Національний додаток Перелік редакційних змін і доповнень	14
Національний додаток Бібліографія	19

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського агентства з ліків ЕМА/СНМР/СVМР/SWP/BWP/169430/2012 «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities» (ЕМА/СНМР/СVМР/SWP/BWP/169430/2012 «Настанова щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування»), прийнятим в Європейському Союзі (ЄС) 20 листопада 2014 р. [1].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено вперше. Необхідність введення цієї настанови пов'язана з тим, що документ ЕМА/СНМР/СVМР/SWP/BWP/169430/2012 «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities» [1] включено до частини III «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») (далі – Настанова з GMP ЄС) [2]. Цю гармонізовану настанову відповідно введено до частини 3 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [3], що гармонізована з Настановою з GMP ЄС [2].

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

Оскільки ця настанова поширюється на виробництво лікарських препаратів для людини, до неї не включено деякі положення документа ЕМА/СНМР/СVМР/SWP/BWP/169430/2012 [1], що стосуються лікарських препаратів для застосування у ветеринарії, а також відповідні посилання. Але деякі цілісні положення стосовно лікарських препаратів для ветеринарії, що можуть бути важливими при розумінні застосованих підходів в цілому, були винесені у примітки як повідомлення.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4], а позначення – відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5];

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також національні додатки «Перелік редакційних змін і доповнень» і «Бібліографія», що оформлені згідно з вимогами національних стандарта-

ртів: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [6]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові номери структурних елементів документа ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/ВWР/169430/2012 [1]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів;

– розділ 2 «Score» («Сфера застосування») нормативного документа ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/ВWР/169430/2012 в цій настанові названо «Пояснення щодо сфери застосування», оскільки така назва відповідає дійсності, і в цю настанову згідно з ДСТУ 1.5-2003 додатково включено розділ з назвою «Сфера застосування», що не може повністю дублювати розділ 2;

– документи, що зазначені в розділі 3 «Legal basis» («Правова основа») настанови ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/ВWР/169430/2012 [1], включено до розділу «Нормативні посилання» цієї настанови, а джерела літератури, що зазначені в розділі «References» настанови ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/ВWР/169430/2012 [1], та інші документи, на які є посилання в розділі «Національний вступ» та виносках, наведено в національному додатку «Бібліографія». У розділі 3 «Правова основа» цієї настанови указано, що правовою основою її застосування є чинне законодавство України, і цю настанову слід застосовувати із документами, що зазначені в розділі «Нормативні посилання», де поряд з документами ЄС та ІСН зазначені гармонізовані з деякими з них нормативні документи МОЗ України; у виносці додатково зазначено, що цією настановою рекомендується користуватися разом з документами, наведеними у розділі «Нормативні посилання»;

– розділ «Терміни та визначення понять» додатково містить визначення ключового терміна «**ідентифікація ризику**» («*risk identification*») [7, 8], зазначеного навіть у назві цієї настанови; стосовно деяких інших важливих термінів, що вжиті в цій настанові, зроблено примітку, де дано посилання на нормативні документи, в яких наведені визначення указаних термінів. Терміни супроводжуються посиланнями на відповідні документи, бібліографічний опис яких представлено в національному додатку «Бібліографія». Що стосується розділу 8 «Definitions» («Визначення») настанови ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/ВWР/169430/2012 [1], то він містить перелік позначок і скорочень, а також термінів/словосполучень, що їм відповідають. Тому розділ 8 з цієї настанови виключено, а його вміст перенесено до розділу «Позначки та скорочення»;

– у цій настанові поряд з посиланнями на деякі документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні;

– інші редакційні зміни і доповнення наведені та пояснені у національному додатку «Перелік редакційних змін і доповнень».

Ця настанова містить положення (рекомендації) щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів для людини за допомогою технічних засобів загального користування.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вноситимуть в настанову ЕМА/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities» [1].

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Встановлення меж впливу на здоров'я
для використання при ідентифікації ризику у разі
виробництва різних лікарських препаратів за допомогою
технічних засобів загального користування**

MEDICINAL PRODUCTS

**Setting health based exposure limits for use in risk identification
in the manufacture of different medicinal products in shared facilities**

Чинна від 2016-07-29

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова містить положення (рекомендації) щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів для людини за допомогою технічних засобів загального користування.

Цю настанову рекомендується застосовувати суб'єктам господарювання, які займаються розробкою та виробництвом лікарських препаратів, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, регуляторним органам та інспекторам з GMP, які здійснюють інспектування виробництва лікарських препаратів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ¹

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. На-
лежна виробнича практика (частина 1, розділ 3 «Приміщення
та обладнання» та розділ 5 «Технологічний процес»)^N

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби.
Управління ризиками для якості (ICH Q9)^N

Державна Фармакопея України 2.0 (загальний текст 5.4
«Залишкові кількості органічних розчинників»)^N

EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. –
Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Hu-
man and Veterinary Use (Part I, Chapter 3 «Premises and Equipment» and Chapter 5
«Production»)

EMEA/CHMP/ICH/82260/2006 ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guide-
line for Residual Solvents, September 2015

¹ Цією настановою рекомендується користуватися разом із документами наведеними у розділі
«Нормативні посилання».

CPMP/QWP/450/03 Rev. 1 – EMEA/CVMP/511/03 Rev. 1 Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for Residual Solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on Impurities: Residual Solvents: Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. – Annex II: residues of solvents used in the manufacture of finished products

EMA/CVMP/VICH/502/99 Rev. 1 VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision), 19 September 2011

EMA/CHMP/QWP/251344/2006 and CPMP/SWP/5199/02 Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, London, 28 June 2006

Довідкові джерела інформації наведено в національному додатку «Бібліографія».

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Ідентифікація ризику (*risk identification*, [7, 8])

Систематичне використання інформації відносно питання ризику або опису проблеми для визначення потенційних джерел шкоди (небезпеки).

Примітка. Визначення понять важливих термінів, що застосовують у цій настанові, таких як «ризик» («*risk*»), «зниження ризику» («*risk reduction*») та «небезпека» («*hazard*»), наведені у розділі «Терміни та визначення понять» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)», а таких як «діюча речовина» («*active substance*»), «лікарський препарат» («*medicinal product*») та «перехресна контамінація» («*cross contamination*») – у розділі «Терміни та визначення понять» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт (active pharmaceutical ingredient)
ДСТУ	– національний стандарт України
ЄС	– Європейський Союз
СТ МОЗУ	– стандарт Міністерства охорони здоров'я України
СТ-Н МОЗУ	– настанова Міністерства охорони здоров'я України
CHMP (CPMP)	– Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет із лікарських засобів для застосування людиною)
CVMP	– Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Комітет із лікарських засобів для застосування у ветеринарії)
EMA (EMA)	– European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
F	– Adjustment Factor (коригувальний коефіцієнт)
GMP	– Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)
ICH	– International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)

IMP	– Investigational Medicinal Products (досліджуваний лікарський препарат)
LOAEL	– Lowest Observed Adverse Effect Level (найнижчий рівень, за якого спостерігається несприятливий ефект)
NOAEL	– No Observed Adverse Effect Level (рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект)
PDE (ADE)	– Permitted Daily Exposure (Allowable Daily Exposure) ¹ (допустима добова експозиція <i>або</i> допустимий добовий вплив)
TTC	– Threshold of Toxicological Concern (поріг токсикологічної значущості)

Резюме

Якщо різні лікарські препарати виробляють з використанням технічних засобів загального користування, можливість перехресної контамінації становить проблему. Лікарські препарати призначені приносити користь відповідному пацієнту; проте, у разі потрапляння в інші лікарські препарати внаслідок перехресної контамінації вони не приносять ніякої користі для пацієнта і навіть можуть становити ризик. Отже, слід управляти присутністю таких забруднюючих речовин відповідно до обумовленого ними ризику, який, в свою чергу, пов'язаний з такими рівнями вмісту, котрі можна вважати безпечними для всіх груп населення. З цією метою для ідентифікації ризиків слід використовувати межі впливу на здоров'я, отримані шляхом визначення безпечного порогового значення. Визначення такого порогового значення (наприклад, допустимої добової експозиції/допустимого добового впливу (*permitted daily exposure* – PDE) або порогу токсикологічної значущості (*threshold of toxicological concern* – TTC)) має бути результатом структурованої наукової оцінки всіх наявних фармакологічних і токсикологічних даних, у тому числі даних як доклінічних досліджень, так і клінічних випробувань.

Відхилення від основного наданого в цій настанові підходу щодо визначення таких безпечних порогових рівнів можуть бути прийняті, якщо вони належним чином обґрунтовані.

1. Вступ

При виробництві лікарських препаратів випадкова перехресна контамінація може бути результатом неконтрольованого поширення пилу, газів, парів, аерозолів, генетичного матеріалу або організмів з діючих речовин, іншої вихідної сировини й інших препаратів, які виробляють у той самий час, а також походити з залишків на обладнанні й одязі операторів. У зв'язку з передбачуваним ризиком ранише висували вимогу виробляти певні класи лікарських препаратів із використанням спеціально призначених або відокремлених автономних технічних засобів; такі препарати включали «певні антибіотики, певні гормони, певні цитотоксини і певні сильнодіючі ліки». До цього часу не існує ніяких офіційних рекомендацій, щоб допомогти виробникам розмежовувати конкретні препарати в рамках цих за-

¹ PDE та ADE фактично є синонімами.

значених класів. Розділи 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС¹ та гармонізованої з нею настанови МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N були переглянуті з метою сприяти впровадженню наукового підходу, що ґрунтується на оцінці ризиків і стосується «токсикологічної оцінки» для встановлення порогових значень з метою ідентифікації ризиків.

Очищення є заходом для зниження ризику, і у фармацевтичній промисловості для досліджень при валідації очищення широко застосовують межі для речовин, що переносяться до іншого препарату. Щоб встановити такі межі, застосовують різноманітні підходи, але часто не беруть до уваги наявні фармакологічні та токсикологічні дані. Таким чином, з метою ідентифікації ризику і сприяння заходам щодо зниження ризику для всіх класів лікарських речовин є виправданим більш науковий підхід для кожного конкретного випадку.

Мета цієї настанови – рекомендувати підхід для огляду та оцінки фармакологічних і токсикологічних даних для окремих діючих речовин і, таким чином, дозволити визначити порогові рівні, як зазначено у настанові з GMP ЄС¹ та гармонізованій з нею настанові МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N. Ці рівні можна використовувати як інструмент ідентифікації ризиків, а також застосовувати для обґрунтування використовуваних при валідації очищення меж для речовин, що переносяться до іншого препарату. Хоча активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) не розглядають у розділах 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N, щоб отримати порогове значення для ідентифікації ризику в разі потреби можуть бути застосовані загальні принципи, викладені в цій настанові.

Відхилення від основного наданого в цій настанові підходу щодо визначення таких безпечних порогових рівнів можуть бути прийняті, якщо вони належним чином обґрунтовані.

2. Пояснення щодо сфери застосування

Ця настанова призначена для забезпечення безпеки пацієнтів, які потенційно можуть зазнати впливу залишків діючих речовин, що контамінують лікарські препарати.

Примітка. У розділі 2 документа ЕМА/СНМР/СVМР/СWР/ВWР/169430/2012 «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities» в першому абзаці розділу 2 зазначено: «Ця настанова призначена для забезпечення безпеки пацієнтів і цільових тварин, які зазнали впливу залишків діючих речовин у лікарських препаратах, а також споживачів, які потенційно можуть зазнати впливу залишків діючих речовин, присутніх в продуктах харчування тваринного походження через лікування тварин, що застосовують у харчовому виробництві, ветеринарними лікарськими препаратами із залишками діючих речовин».

Таким чином, мета цього документу – рекомендувати підхід для визначення науково обґрунтованого порогового значення для окремих діючих речовин, щоб застосовувати його для ідентифікації ризиків. У цій настанові зазначено, яким чи-

¹ Див. розділ «Нормативні посилання» та [2] в національному додатку «Бібліографія» цієї настанови.

ном мають бути представлені дані, на підставі яких визначено це порогове значення, щоб досягти чіткого і гармонізованого підходу для всієї фармацевтичної промисловості.

3. Правова основа

Правовою основою застосування цієї настанови є чинне законодавство України. Цю настанову слід застосовувати із документами, що зазначені в розділі «Нормативні посилання»^N.

4. Визначення меж впливу на здоров'я

4.1 Розрахунок допустимої добової експозиції (PDE)

Процедура, що запропонована в цьому документі для визначення меж впливу на здоров'я, базується на методі визначення так званої допустимої добової експозиції (допустимого добового впливу) (PDE), як описано у додатку 3 до настанови ЕМЕА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents», а також у гармонізованому додатку 3 «Методи установлення меж дії залишкових розчинників» загального тексту 5.4 «Залишкові кількості органічних розчинників» Державної Фармакопеї України 2.0^N. PDE є дозою конкретної речовини, що навряд чи викличе несприятливий ефект, якщо людина зазнаватиме її впливу на рівні або нижче цієї дози кожен день протягом усього життя.

Визначення PDE включає в себе (i) виявлення небезпечних факторів шляхом огляду всіх даних, що стосуються справи, (ii) виявлення «критичних ефектів», (iii) визначення **рівня, за якого не спостерігається несприятливий ефект** (*no observed adverse effect level* – **NOAEL**), для факторів, що вважають «критичними ефектами», а також (iv) використання декількох коригувальних коефіцієнтів для розрахунку різних невизначеностей. Додаток 3 до настанови ЕМЕА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents» містить таке рівняння для визначення PDE:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{маса тіла}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Примітка. У підрозділі 4.1 документа ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/BWP/169430/2012 «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities» стосовно визначення PDE у разі ветеринарних лікарських препаратів зазначено: «Відносно встановлення меж впливу на здоров'я, що можуть бути прийнятними у разі ветеринарних лікарських препаратів, в принципі, можна було б використовувати підхід визначення різних PDE для різних видів цільових тварин. Проте, це було б вкрай непрактично. Отже, вважається практичним, що PDE слід визначати за впливом на людину. Рівень допустимої контамінації потім обчислюють за PDE для людини, навіть якщо продукт, що буде контаміновано, є ветеринарним лікарським препаратом. Вважається, що це є прагматичним підходом, що відповідає прийнятому у документі VICH GL 18 підходу, де для розрахунку меж залишкових розчинників у ветеринарних лікарських препаратах використовують PDE для людини».

При визначенні меж необхідно брати до уваги дозу для введення, що залежатиме від маси тіла того виду тварин, що підлягає лікуванню. Щоб полегшити цю задачу, PDE слід розрахо-

увати у мг/кг маси тіла, тобто, обчислювати не на одну особу, а з урахуванням маси тіла (із коригувальним коефіцієнтом на масу тіла, що дорівнює 1)¹.

Якщо препарат, що може бути контамінований залишками діючої речовини, є ветеринарним лікарським засобом для тварин, яких застосовують у харчовому виробництві, для визначення межі для кількості, що може бути перенесена в цей лікарський препарат, слід враховувати як безпеку цільових тварин, так і безпеку споживачів. Таким чином, на підставі припущення «найгіршого випадку» має бути доведено, що ні цільова тварина, а ні споживач не зазнають впливу залишків діючої речовини понад рівні, які перевищують PDE.

Також можуть бути використані альтернативні підходи стосовно NOAEL, такі як Benchmark dose².

За умови належного наукового обґрунтування може бути прийнятним використання інших підходів щодо визначення меж впливу на здоров'я.

Вимоги до даних для ідентифікації небезпеки

Ідентифікація небезпеки є якісною оцінкою притаманної речовині властивості викликати несприятливі ефекти. Для ідентифікації небезпеки щодо кожної сполуки необхідно здійснити огляд всіх наявних даних стосовно тварин і людини. Дані для ідентифікації небезпеки можуть включати результати доклінічних досліджень фармакодинаміки, досліджень хронічної токсичності, канцерогенності, генотоксичності (*in vitro* та *in vivo*), репродуктивної функції та розвитку потомства, а також клінічні дані (терапевтичні та побічні ефекти). Наявність даних для діючої речовини варіюватиме залежно від етапу розробки та показань до застосування. Якщо комплекти даних є неповними, виявлену нестачу даних слід критично оцінити стосовно можливого впливу такої нестачі на визначення достовірної межі допустимого впливу на здоров'я.

Визначення критичних ефектів

Критичні ефекти можуть включати найбільш чутливий індикатор несприятливого ефекту, виявлений при доклінічних дослідженнях токсичності, за виключенням випадків наявності чіткого доказу (наприклад, за результатами механістичних досліджень, даними фармакодинаміки тощо) того, що такі дані не застосовні до людини. Критичний ефект також може включати будь-який клінічний терапевтичний і побічний ефект.

Встановлення рівня, за якого не спостерігається несприятливий ефект (*no observed adverse effect level* – NOAEL)

Для всіх визначених критичних ефектів слід встановити NOAEL. NOAEL є найвищою випробуваною дозою, при якій не спостерігається «критичний» ефект. Якщо критичний ефект спостерігався в декількох дослідженнях на тваринах, для розрахунку значення PDE слід використовувати NOAEL при найнижчій дозі. Як-

¹ Якщо у інформації про лікарський препарат, що має бути виготовлений наступним, добову дозу вказано на одного пацієнта, а не в розрахунку у мг/кг маси тіла, для лікарських препаратів для людини слід використовувати стандартну масу тіла 50 кг. У разі ветеринарних лікарських препаратів дозу для застосування, як правило, виражають у мг/кг маси тіла. Якщо це не так, то стандартною масою тіла слід вважати 1 кг, оскільки це може бути найменшим значенням маси тіла тварини.

² За інформацією щодо підходу «Benchmark dose» рекомендується звертатися до [13, 14] у національному додатку «Бібліографія».

що NOAEL не визначений, може бути використаний **найнижчий рівень, за якого спостерігається несприятливий ефект** (*lowest observed adverse effect level – LOAEL*). NOAEL, визначений на підставі клінічних фармакодинамічних ефектів, має відповідати найвищій випробуваній дозі, яку вважають терапевтично неефективною.

Застосування коригувальних коефіцієнтів

Щоб врахувати невизначеність, обумовлену різними чинниками, та здійснити екстраполяцію для отримання достовірного та надійного рівня, за якого не спостерігається ефект у людини, обчислюють PDE шляхом ділення NOAEL для критичного ефекту на різні коригувальні коефіцієнти, що також називають коефіцієнтом безпеки (safety factors), коефіцієнтом невизначеності (uncertainty factors), коефіцієнтом оцінювання (assessment factors) або коефіцієнтом модифікації (modifying factors). Коригувальні коефіцієнти F1-F5 стосуються таких джерел невизначеності:

F1: коефіцієнт (значення від 2 до 12) для екстраполяції між видами;

F2: коефіцієнт 10 для врахування мінливості між окремими особами;

F3: коефіцієнт 10 для врахування результатів досліджень хронічної токсичності короткої тривалості, тобто, менше 4-х тижнів;

F4: коефіцієнт (значення від 1 до 10), що може бути застосований у разі тяжких видів токсичності, наприклад, при негенотоксичній канцерогенності, нейротоксичності або тератогенності;

F5: перемінний коефіцієнт, що може бути застосований коли рівень, за якого ефект на спостерігається, не був встановлений. Якщо відомий тільки LOAEL, залежно від тяжкості токсичності може бути використаний коефіцієнт, що має значення до 10.

Може бути прийнятним використання додаткових коригувальних коефіцієнтів стосовно залишкових невизначеностей, що не охоплюються вищевказаними коефіцієнтами, за умови, що їх використання цілком підтверджено даними літератури, а також надано адекватне обговорення на підтримку їх використання, наприклад, відсутність даних щодо токсикологічних властивостей стосовно репродуктивної функції та розвитку потомства (див. підрозділ 5.4 цієї настанови).

Для подальших вказівок з вибору коригувальних коефіцієнтів F1 і F4 рекомендується звертатись до додатка 3 настанови ЕМЕА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents». Використання і вибір коригувальних коефіцієнтів має бути обґрунтований. Може бути прийнятним обмеження щодо використання коефіцієнтів F2 і, потенційно, F5 при визначенні PDE із застосуванням кінцевих точок при дослідженнях за участю людини. Може бути прийнятним відхилення від наведених вище зазвичай використовуваних значень коригувальних коефіцієнтів, якщо це належним чином науково обґрунтовано.

Вибір остаточного значення PDE

Якщо було виявлено декілька критичних ефектів, в результаті чого обчислено більше ніж одне значення PDE, необхідно прийняти відповідним чином обґрунтоване рішення стосовно найбільш підходящого значення PDE, що буде ви-

користаний для валідації процесу очищення. Як правило, за замовчуванням використовують найменше значення PDE.

4.2 Використання клінічних даних

Метою визначення межі впливу на здоров'я є гарантування безпеки людей, отже, вважається, що досить доречним є використання якісних клінічних даних стосовно людини. Непередбачені фармакодинамічні ефекти у пацієнтів, викликані лікарським препаратом внаслідок його контамінації сторонньою діючою речовиною, можуть становити небезпеку; таким чином, при визначенні критичного ефекту слід брати до уваги клінічні фармакологічні дані. Слід розглянути питання, якою мірою обговорювана діюча речовина пов'язана з критичними побічними ефектами в клінічних умовах.

Якщо найбільш критичний ефект, встановлений для визначення межі впливу на здоров'я, заснований на фармакологічних та/або токсикологічних ефектах, що спостерігаються у людей, а не у тварин, використання формули для розрахунку PDE може бути недоречним і для цієї мети можна використати оцінку клінічних даних стосовно конкретної речовини.

4.3 Екстраполяція для інших шляхів введення

Хоча визначене для забруднюючої діючої речовини значення PDE, як правило, базується на результатах досліджень із застосуванням призначеного для клінічної практики шляху введення, для цієї діючої речовини або лікарського препарату, виробленого наступним із застосуванням технічних засобів загального користування, може бути використаний інший шлях введення. Зміна шляху введення може змінити біодоступність; таким чином, якщо існують явні відмінності у біодоступності залежно від шляху введення (наприклад, понад 40 %), слід застосувати коригувальні коефіцієнти для екстраполяції даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення. Оскільки біодоступність може варіювати залежно від виду тварин, коригувальні коефіцієнти для екстраполяції даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення переважно мають бути засновані на даних, отриманих для людини.

Примітка. У разі ветеринарних лікарських препаратів коригувальні коефіцієнти для екстраполяції даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення переважно мають бути засновані на даних для відповідного цільового виду тварин.

Якщо немає даних щодо біодоступності для людини при інших шляхах введення, а також передбачається, що зміна шляху введення може привести до збільшення системної дії з боку забруднюючої речовини (наприклад, при екстраполяції даних, отриманих при оральному шляху введення, для інгаляційного шляху введення), можна здійснити попередню екстраполяцію із припущенням 100 % біодоступності забруднюючої речовини. Наприклад, у разі екстраполяції даних, отриманих при оральному шляху введення, для інгаляційного шляху введення PDE, визначений на основі даних для орального шляху введення, може бути скоригований шляхом множення на коригувальний коефіцієнт, що обчислюють таким чином:

- коригувальний коефіцієнт (екстраполяція даних, отриманих при оральному шляху введення, для інгаляційний шляху введення): значення абсорбції при оральному введенні у % / 100 %, тобто значення абсорбції при інгаляційному введенні.

Якщо немає даних щодо біодоступності для людини при інших шляхах введення, а також передбачається, що системна дія забруднюючої речовини буде нижча порівняно із такою при застосованому шляху введення забруднюючої діючої речовини/лікарського препарату, для розрахунку PDE немає необхідності застосовувати коригувальний коефіцієнт. Передбачається, що екстраполяцію даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення здійснюватимуть на індивідуальній основі у кожному конкретному випадку.

5. Спеціальні питання

5.1 Діючі речовини з генотоксичною дією

У разі діючих речовин з генотоксичною дією, для яких не існує ніякого явного порогового значення, вважають, що будь-який рівень впливу несе за собою ризик. Проте, у документі ЕМЕА/СНМР/QWP/251344/2006 & СРМР/SWP/5199/02 «Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities» був встановлений заздалегідь визначений рівень прийняттого ризику для генотоксичних речовин, для яких не існує порогових значень, у вигляді порогу токсикологічної значущості (*threshold of toxicological concern* – ТТС) 1,5 мкг/день на одну особу. ТТС представляє собою рівень впливу генотоксичної домішки, пов'язаний з теоретичним ризиком виникнення 1 додаткового випадку захворювання на рак на 100 000 пацієнтів при впливі протягом усього життя. З огляду на той факт, що тривалість впливу залишків діючих речовин буде значно меншою (наприклад, тому що на практиці можна очікувати, що рівні залишків діючої речовини, які переносяться у наступний препарат, зменшуватимуться від серії до серії), межі, визначені на підставі максимальної експозиції 1,5 мкг/день на одну особу, не будуть перевищувати теоретичний ризик підвищення частоти захворювання на рак 1×10^{-6} . Отже, у разі залишків діючих речовин, для яких не існує порогових значень, може бути застосована гранична доза 1,5 мкг/день на одну особу.

Примітка. Якщо препарат, що може бути контамінований залишками діючої речовини, є ветеринарним лікарським препаратом, слід застосовувати такий самий ТТС, але виражати не на «одну особу», а у «кг/масу тіла» (тобто, ТТС становить 0,03 мкг/добу на кг маси тіла). Якщо контамінований препарат призначений для тварин, використовуваних у харчовому виробництві, застосовувана межа для речовини, що переноситься, має бути встановлена з урахуванням як безпеки тварин, так і безпеки споживачів. Тому на підставі підходу «найгірший випадок» має бути доказано, що ні цільова тварина, а ні споживач не будуть піддаватися впливу залишкових кількостей діючих речовин, що перевищують ТТС.

У разі діючих речовин з генотоксичною дією при наявності достатніх даних щодо канцерогенності для визначення прийнятних рівнів слід застосовувати оцінювання специфічного для даної речовини ризику замість підходу визначення прийнятних рівнів споживання на підставі ТТС.

У разі лікарських речовин з генотоксичною дією, стосовно яких є достатня кількість даних щодо пов'язаного з пороговим значенням механізму, безпечні рі-

вні впливу без істотного ризику генотоксичності можуть бути встановлені з використанням підходу, заснованого на PDE.

5.2 Діючі речовини з сильною сенсибілізуючою дією

У чутливих людей можуть розвинутиися індуковані лікарськими препаратами реакції імуно-опосередкованої гіперчутливості. Спостережувані реакції можуть варіювати від легких випадків контактної сенсибілізації до потенційно летальних анафілактичних реакцій.

Як зазначено в пункті 3.6 розділу 3 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N, для вироблення лікарських препаратів з діючими речовинами з сильною сенсибілізуючою дією, для яких у науковій літературі немає даних стосовно прийнятного рівня впливу, або коли пов'язаний з обробкою продукції ризик не може бути адекватно контрольований за допомогою організаційних або технічних заходів, необхідні спеціально призначені технічні засоби. При класифікації діючої речовини або лікарського препарату з сильною сенсибілізуючою дією слід розглянути питання, чи спостерігається для цієї речовини висока частота виникнення сенсибілізації у людини, чи ймовірність високого рівня сенсибілізації у людини базується на даних стосовно тварин або на результатах інших валідованих випробувань. Також слід врахувати і включити до оцінки даних тяжкість таких реакцій.

5.3 Терапевтичні макромолекули і пептиди

Відомо, що макромолекули і пептиди, що виявляють терапевтичну дію, розкладаються та зазнають денатурації під впливом екстремальних рН та/або високої температури й можуть втрачати фармакологічну активність. Очищення виробничого обладнання для біологічних лікарських препаратів, як правило, проводять в умовах впливу на поверхню обладнання екстремальних рН та/або високої температури, що може привести до розкладання та інактивації продуктів, що містять білки. З огляду на це, може не знадобитися визначення меж впливу на здоров'я з використанням PDE для діючої речовини і неушкодженого препарату.

Якщо існують інші потенційні шляхи перехресної контамінації, слід розглянути пов'язані з ними ризики на індивідуальній основі.

5.4 Нестача даних з токсикологічних досліджень на тваринах щодо впливу на репродуктивну функцію та розвиток потомства

З метою забезпечення захисту всіх груп населення наявність залишків діючої речовини слід знизити до рівня, що не становитиме небезпеку через вплив на репродуктивну функцію і розвиток потомства. Проте, на ранніх етапах розробки ще може бути не отримано даних доклінічних досліджень, щоб оцінити здатність нової діючої речовини чинити токсичний вплив на репродуктивну функцію та розвиток потомства. Нестача наукових даних може також існувати для зареєстрованих лікарських препаратів, наприклад, можливість лікарського препарату специфічно впливати на осіб чоловічої статі та викликати небажані ефекти щодо розвитку ембріона і плода.

У таких випадках при розрахунку PDE може бути використаний NOAEL, отриманий при дослідженнях субхронічної/хронічної токсичності, із застосуванням додаткового коригувального коефіцієнта (наприклад, 10), якщо це належним чином обґрунтоване. Якщо наявні відповідні дані токсикологічних досліджень стосовно впливу на репродуктивну функцію та розвиток потомства споріднених сполук, для визначення небезпеки недослідженої речовини може бути використаний специфічний для даного класу речовин профіль із застосуванням підходу «read across»¹.

5.5 Досліджувані лікарські препарати

На початку розробки (фази I/II) оцінка PDE для досліджуваних лікарських препаратів (*Investigational Medicinal Products* – IMPs) може бути утрудненою через обмежений набір даних. У таких випадках, за умови належного обґрунтування, для визначення меж впливу на здоров'я можна розглянути альтернативний підхід з використанням розподілу на категорії з конкретними значеннями за замовчуванням, наприклад, на підставі низької/високої очікуваної фармакологічної ефективності, малої/сильної токсичності, генотоксичності/канцерогенності, аналогічно багаторівневим підходам до порогу токсикологічної значущості, запропонованим Kroes R. et al. (2004), Munro I.C. et al. (2008) та Dolan D.G. et al. (2005)². Оскільки більшість меж за замовчуванням визначені протягом тривалих хронічних досліджень, можна обґрунтувати більш високу межу, якщо лікарська речовина, яку обробляють із застосуванням обладнання загального користування, призначена для короткострокових клінічних випробувань (Bercu J.P. and Dolan D.G., 2013)³. При наявності більшої кількості даних фармакологічних і токсикологічних досліджень мають бути розраховані специфічні для даної групи сполук межі, як описано вище при визначенні меж впливу на здоров'я.

6. Звітність щодо стратегії визначення допустимої добової експозиції (PDE)

Ідентифікація «критичних ефектів» при встановленні PDE, як зазначено в розділі 4 цієї настанови, має ґрунтуватися на вичерпному пошуку даних літератури, включаючи посібники та монографії, а також пошук в електронних наукових базах даних. Стратегію пошуку та його результати слід чітко документувати. Після експертної оцінки компанія має обговорити критичні кінцеві точки і надати обґрунтування вибору кінцевих точок і дози, використовуваних при визначенні PDE. Необхідно навести посилання на первісні джерела стосовно основних експериментів на тваринах та досліджень за участю людини, результати яких використано для визначення PDE, а також здійснити розгляд їх якості (дизайн досліджен-

¹ При такому підході при нестачі даних щодо конкретної речовини для прогнозування її властивостей використовують наявну відповідну інформацію стосовно аналогічних речовин, що вважають в деякому роді схожими (на основі подібності структури та/або аналогічних фізико-хімічних властивостей, або біологічної активності) (Прим. ред.)^N.

² Див. [9, 10, 11] відповідно у національному додатку «Бібліографія».

³ Див. [12] у національному додатку «Бібліографія».

ня, опис виявлених фактів, достовірність звіту тощо). Стратегія визначення PDE має забезпечити чітке обґрунтування стосовно коригувальних коефіцієнтів, використаних при визначенні PDE. Крім того, щоб надати загальне уявлення інспекторам з GMP, початкова сторінка будь-якого підготовленого документа щодо стратегії визначення PDE має містити короткий опис процесу оцінки (див. приклад форми у додатку до цієї настанови).

7. Впровадження настанови

Цю настанову розроблено як інструмент ідентифікації ризиків для сприяння впровадженню заснованого на оцінці ризиків наукового підходу до виробництва лікарських препаратів з використанням технічних засобів загального користування відповідно до розділів 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N. Щоб дозволити виробникам відповідним чином адаптуватися до вимог цієї настанови, її впровадження буде здійснюватися поетапно в спосіб, зазначений у відповідному наказі МОЗ України^N.

Примітка. У розділі 7 документа ЕМА/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities», опублікованого 20 листопада 2014 р., стосовно його введення в дію в ЄС зазначено:

«Щоб дозволити виробникам відповідним чином адаптуватися до вимог документа, його введення в дію здійснюватиметься поетапно в такий спосіб:

Стосовно лікарських препаратів, що вперше впроваджують у виробництво з використанням технічних засобів загального користування: протягом 6 місяців з дати публікації цієї настанови.

Стосовно лікарських препаратів, що вже виробляються з використанням технічних засобів загального користування, настанову буде введено в дію (або мають бути науково обґрунтовані існуючі домовленості) у термін:

- протягом 1 року після публікації настанови для виробників лікарських препаратів для людини, в тому числі тих, які виробляють лікарські препарати для людини та ветеринарні лікарські препарати з використанням технічних засобів загального користування;
- протягом 2-х років після публікації настанови для виробників, які виробляють виключно препарати для застосування у ветеринарії.

Додаток 1
(обов'язковий)

СТРАТЕГІЯ ВИЗНАЧЕННЯ
ДОПУСТИМОЇ ДОБОВОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ (PDE)

Назва компанії

Адреса компанії

Прізвище експерта та його підпис

Дата

Дата оцінювання

Хімічна(і) назва(и)

Виявлена небезпека

	Так	Ні	Невідомо
Генотоксична дія	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Токсична дія на репродуктивну функцію та розвиток потомства	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Канцерогенна дія	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сильна сенсibiliзуюча дія	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Підстави для PDE

Обґрунтування вибору «основного» критичного ефекту, використаного для остаточного розрахунку PDE.

NOAEL і застосовані коригувальні коефіцієнти, на підставі яких обчислений PDE.

Література

Публікації, використані для ідентифікації критичного ефекту та дози.

Резюме експерта (curriculum vitae)

Національний додаток (довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ ¹

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

Оскільки ця настанова поширюється на виробництво лікарських препаратів для людини, до неї не включено деякі положення документа ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/ВWP/169430/2012 [1], що стосуються лікарських препаратів для застосування у ветеринарії, а також відповідні посилання. Але деякі цілісні положення стосовно лікарських препаратів для ветеринарії, що можуть бути важливими при розумінні застосованих підходів в цілому, були винесені у примітки як повідомлення.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4], а позначення – відповідно до вимог СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [5];

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також національні додатки «Перелік редакційних змін і доповнень» і «Бібліографія», які оформлені згідно з вимогами національних стандартів: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [6]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові номери структурних елементів документа ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/ВWP/169430/2012 [1]. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів; крім того, у розділі «Зміст» стосовно розділу 5 «Спеціальні питання» додатково внесено підрозділи 5.1-5.5 аналогічно розділу 4 з підрозділами 4.1-4.3;

- при посиланні у тексті на структурні елементи цієї настанови, наприклад, «(see section 5.4)» додатково указували «цієї настанови», тобто «(див. підрозділ 5.4 цієї настанови)»;

- розділ 2 «Scope» («Сфера застосування») нормативного документа ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/ВWP/169430/2012 в цій настанові названо «Пояснення щодо сфери застосування», оскільки така назва відповідає дійсності, і в цю наста-

¹ Див. також розділ «Національний вступ».

нову згідно з ДСТУ 1.5-2003 додатково включено розділ з назвою «Сфера застосування», що не може дублювати повністю розділ 2;

– документи, що зазначені в розділі 3 «Legal basis» («Правова основа») настанови ЕМА/СНМР/СВМР/СВР/ВВР/169430/2012 [1], включено до розділу «Нормативні посилання» цієї настанови, а джерела літератури, що зазначені в розділі «References» настанови ЕМА/СНМР/СВМР/СВР/ВВР/169430/2012 [1], та інші документи, на які є посилання в розділі «Національний вступ» та виносках, наведено в національному додатку «Бібліографія». У розділі 3 «Правова основа» цієї настанови указано, що правовою основою її застосування є чинне законодавство України, і цю настанову слід застосовувати із документами, що зазначені в розділі «Нормативні посилання», де поряд з документами ЄС та ІСН зазначені гармонізовані з деякими з них нормативні документи МОЗ України; у виносці додатково зазначено, що цією настановою рекомендується користуватися разом з документами, наведеними у розділі «Нормативні посилання». До розділу «Нормативні посилання» цієї настанови включено актуальну на цей час настанову ЕМЕА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents» замість документів СРМР/ІСН/283/95, СРМР/ІСН/1507/02, СРМР/ІСН/1940/00 corr. та СРМР/СВМР/8567/99, зазначених в розділі 3 «Legal basis» настанови ЕМА/СНМР/СВМР/СВР/ВВР/169430/2012 [1]. В розділі «Нормативні посилання» цієї настанови залишили бібліографічний опис документа ЕМЕА/СВМР/ВІСН/502/99 Rev. 1 «VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)», оскільки на цей документ є посилання у примітках; додатково в розділі «Нормативні посилання» зазначено Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)», що гармонізовано з документом ЕМА/ІНС/СВМР/79766/2011 «Quality Risk Management (ICH Q9)». У виносці до заголовку розділу «Нормативні посилання» зазначено: «Цією настановою рекомендується користуватися разом із документами наведеними у розділі «Нормативні посилання»»;

– розділ «Терміни та визначення понять» додатково містить визначення ключового терміна «**ідентифікація ризику**» («*risk identification*») [7, 8], зазначеного навіть у назві цієї настанови; стосовно деяких інших важливих термінів, що вжиті в цій настанові, зроблено примітку, де дано посилання на нормативні документи, в яких наведені визначення указаних термінів. Терміни супроводжуються посиланнями на відповідні документи, бібліографічний опис яких представлено в національному додатку «Бібліографія». Що стосується розділу 8 «Definitions» («Визначення») настанови ЕМА/СНМР/СВМР/СВР/ВВР/169430/2012 [1], то він містить перелік познач і скорочень, а також термінів/словосполучень, що їм відповідають. Тому розділ 8 з цієї настанови виключено, а його вміст перенесено до розділу «Позначки та скорочення»;

– у цій настанові поряд з посиланнями на деякі документи ЄС та ІСН наведені посилання на гармонізовані з ними нормативні документи, прийняті в Україні;

– у розділі «Резюме» і далі за текстом виключено слова «or target animal» («або цільова тварина»), оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

– у розділі «Резюме» і далі за текстом замість слів «non-clinical data» («дані неклінічних досліджень») використовували слова «дані доклінічних досліджень» відповідно до прийнятої в Україні термінології;

– у розділі 1 «Вступ» замість слів «Chapter 3 and 5 of the GMP guideline» («Розділи 3 і 5 настанови з GMP») зазначено «Розділи 3 і 5 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N», а замість слів «in the GMP guideline» («в настанові з GMP») – «в настанові з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанові МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N»; стосовно «настанови з GMP ЄС» додатково зроблено виноску: «Див. розділ «Нормативні посилання» та [2] в національному додатку «Бібліографія» цієї настанови»;

– у першому абзаці розділу 2 «Пояснення щодо сфери застосування» зазначено, що «ця настанова призначена для забезпечення безпеки пацієнтів ...». З цього речення видалено положення про «забезпечення безпеки цільових тварин, які зазнали впливу залишків діючих речовин у лікарських препаратах, а також споживачів, що потенційно можуть зазнати впливу залишків діючих речовин, присутніх в продуктах харчування тваринного походження через лікування тварин, що застосовують у харчовому виробництві, ветеринарними лікарськими препаратами із залишками діючих речовин», оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини. Але переклад українською мовою першого абзацу розділу 2 документа ЕМА/СНМР/СVMP/SWP/BWP/169430/2012 «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities» винесено в примітку як повідомлення;

– у першому абзаці підрозділу 4.1 замість посилання на «Appendix 3 of ICH Q3C (R4) “Impurities: Guideline for Residual Solvents”» наведено посилання на додаток 3 до чинної настанови ЕМЕА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents», а також на гармонізований додаток 3 «Методи установа меж дії залишкових розчинників» загального тексту 5.4 «Залишкові кількості органічних розчинників» Державної Фармакопеї України 2.0. Вилучено посилання на «Appendix 3 of VICH GL 18 on “residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)”», оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

– у другому абзаці підрозділу 4.1 замість посилання на «Appendices 3 of the ICH Q3C» зазначено «Додаток 3 до настанови ЕМЕА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents»», а посилання на VICH GL 18 вилучено, оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

– у підрозділі 4.1 три абзаци, що стосуються визначення PDE у разі ветеринарних лікарських препаратів, винесено у примітку як повідомлення;

– у підрозділі 4.1 стосовно альтернативного підходу «Benchmark dose» додатково зроблено виноску: «За інформацією щодо підходу Benchmark dose рекомендується звертатися до [13, 14] у національному додатку «Бібліографія», а в національному додатку «Бібліографія» за зазначеними номерами додатково наведено бібліографічні описи настанов стосовно підходу «Benchmark dose»;

– у пункті «Визначення критичних ефектів» підрозділу 4.1 виключено слова «or the target animal» («або цільової тварини»), оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

– у першому абзаці пункту «Застосування коригувальних коефіцієнтів» підрозділу 4.1 вилучено слова «або цільової популяції тварин» («or target animal population»), оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

– у пункті «Застосування коригувальних коефіцієнтів» підрозділу 4.1 замість скорочення «LOEL» зазначено «LOAEL», оскільки мова йде про тяжкість токсичної дії;

– в останньому абзаці пункту «Застосування коригувальних коефіцієнтів» підрозділу 4.1 замість посилання на «Appendices 3 of the ICH Q3C (R4) and VICH GL 18» наведено посилання на додаток 3 чинної настанови ЕМЕА/СНМР/ІСН/82260/2006 «ICH Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guideline for Residual Solvents», а посилання на «Appendix 3 of VICH GL 18» вилучено, оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

– у першому абзаці підрозділу 4.3 положення, що «у разі ветеринарних лікарських препаратів коригувальні коефіцієнти для екстраполяції даних, отриманих при одному шляху введення, для іншого шляху введення переважно мають бути засновані на даних для відповідного цільового виду тварин» винесено у примітку, оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

– у підрозділі 4.3 у двох останніх абзацах у реченні «Якщо немає даних щодо біодоступності для людини або цільового виду тварин при інших шляхах введення» вилучено слова «або цільового виду тварин», оскільки ця настанова поширюється тільки на лікарські препарати для людини;

– у підрозділі 5.1 викладене у другому абзаці положення, що стосується застосування ТТС у разі ветеринарних лікарських препаратів, винесено у примітку як повідомлення;

– у підрозділі 5.2 замість слів «in Chapter 3 paragraph 3.6 of the GMP guideline» («у пункті 3.6 розділу 3 настанови з GMP») зазначено «у пункті 3.6 розділу 3 частини 1 настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N;

– у підрозділі 5.2 настанови ЕМА/СНМР/СВМР/СВР/ВВР/169430/2012 [1] в останньому абзаці зазначено: «As outlined in Chapter 3 paragraph 3.6 of the GMP guideline, dedicated facilities are required for manufacturing active substances and medicinal products with a high sensitising potential ...» («Як зазначено у пункті 3.6 розділу 3 настанови з GMP, для вироблення діючих речовин і лікарських препаратів з

сильною сенсibiliзуючою дією необхідні спеціально призначені технічні засоби ...»). Але у розділі 3 частини I настанови з GMP установлені вимоги тільки стосовно виробництва лікарських препаратів, а вимоги щодо виробництва діючих речовин установлені у частині II настанови з GMP. Тому ця частина речення викладена у такій редакції: «Як зазначено у пункті 3.6 розділу 3 частини I настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N, для вироблення лікарських препаратів з діючими речовинами з сильною сенсibiliзуючою дією ... необхідні спеціально призначені технічні засоби»;

– у підрозділі 5.4 стосовно підходу «read across» додатково зроблено виноску, в якій пояснено суть цього підходу;

– у підрозділі 5.5 в посиланнях на авторів опублікованих праць поряд з прізвищами додатково наведено їх ініціали, а замість бібліографічного опису джерел літератури у виносках зазначено: «Див. [9, 10, 11] відповідно у національному додатку «Бібліографія»» та «Див. [12] у національному додатку «Бібліографія»»;

– у розділі 7 цієї настанови замість слів «Chapters 3 and 5 of the GMP Guide» («Розділи 3 і 5 настанови з GMP») зазначено «Розділи 3 і 5 частини I настанови з GMP ЄС та гармонізованої з нею настанови МОЗ України «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»^N»;

– у розділі 7 цієї настанови додатково зазначено: «Щоб дозволити виробникам відповідним чином адаптуватися до вимог цієї настанови, її впровадження буде здійснюватися поетапно в спосіб, зазначений в окремому наказі МОЗ України^N», а положення щодо введення в дію в ЄС документа ЕМА/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012 «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities» винесено у примітку як повідомлення.

**Національний додаток
(довідковий)**

БІБЛІОГРАФІЯ

1. EMA/CHMP/CVMP/SWP/BWP/169430/2012. – Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, 20 November 2014.
2. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Київ, МОЗ України, 2016
4. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003. – 91 с.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005. – 14 с.
6. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзьків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003. – 32 с.
7. EMA/INS/GMP/79766/2011. – Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 22 с.
9. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet / Kroes R., Renwick A., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schatter J., van Schothorst F., Vos J.G., Würtzen G. // *Fd. Chem. Toxicol.* – 2004. – 42. – P. 65-83.
10. Munro I.C. The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment / Munro I.C., Renwick A.G., Danielewska-Nikiel B. // *Toxicol. Lett.* – 2008. – 180. – P. 151-156.
11. Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations / Dolan D.G., Naumann B.D., Sargent E.V., Maier A., Dourson M. // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2005. – 43. – P. 1-9.
12. Bercu J.P. Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials / Bercu J.P., Dolan D.G. // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2013. – Feb.; 65(1). – P. 162-167.

13. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment // The EFSA Journal. – 2009. – 1150. – P. 1-72.

14. EPA/100/R-12/001. – Benchmark Dose Technical Guidance. – Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC 20460. – June 2012.

Ключові слова: діюча речовина; допустима добова експозиція / допустимий добовий вплив (PDE); ідентифікація ризику; коригувальний коефіцієнт (F); критичний ефект; лікарський препарат; перехресна контамінація; поріг токсикологічної значущості (TTC); рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект (NOAEL).