

## ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

### **ТРЕБОВАНИЯ**

к оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей  
в лекарственных средствах и установлению границ  
потенциального канцерогенного риска

#### I. Общие положения

1. Синтез фармацевтических субстанций предполагает применение химически активных веществ, реагентов, растворителей, катализаторов и других технологических добавок. В результате химического синтеза или последующей деградации во всех фармацевтических субстанциях и соответствующих лекарственных препаратах образуются ДНК-реактивные (мутагенные) примеси (далее – примеси). Несмотря на то, что в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых Комиссией, содержатся рекомендации по квалификации и контролю большинства примесей, в отношении примесей имеются лишь ограниченные рекомендации. Цель настоящих Требований заключается во внедрении практической модели, применимой к идентификации, категоризации, квалификации и контролю таких мутагенных примесей в целях ограничения потенциального канцерогенного риска.

2. Настоящие Требования дополняют правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к

ним в спецификациях<sup>1</sup> и руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утверждаемые Комиссией.

3. В настоящих Требованиях рассматриваются вопросы управления рисками как для безопасности, так и для качества лекарственного препарата при установлении содержания мутагенных примесей, которое будет нести ничтожный канцерогенный риск.

4. В настоящих Требованиях приводятся рекомендации по оценке и контролю мутагенных примесей, которые содержатся или в отношении которых обоснованно ожидается их наличие в конечной фармацевтической субстанции или готовом лекарственном препарате, принимая во внимание предполагаемые условия медицинского применения.

5. В настоящих Требованиях содержатся рекомендации для новых фармацевтических субстанций и новых лекарственных препаратов, находящихся в клинической разработке и в процессе последующей регистрации. Они также применимы к пострегистрационным изменениям зарегистрированных лекарственных препаратов и к регистрациям новым препаратов, включающих в себя фармацевтическую субстанцию, содержащуюся в зарегистрированном препарате; в обоих случаях требования применимы, если:

изменение синтеза фармацевтической субстанции приводит к образованию новых примесей или повышению критериев приемлемости существующих примесей;

изменение лекарственной формы (состава или процесса производства) приводит к образованию новых продуктов деградации

или повышению критериев приемлемости существующих продуктов деградации:

изменение показания к применению или режима дозирования существенно влияет на приемлемый уровень онкологического риска.

6. Оценка мутагенного потенциала примесей, описанная в настоящих Требованиях, не распространяется на следующие разновидности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов:

биологические (биотехнологические);

пептидные;

олигонуклеотидные;

радиофармацевтические;

продукты ферментации;

лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья), лекарственные растительные препараты и неочищенные препараты животного и растительного происхождения.

7. Настоящие Требования не распространяются на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты, предназначенные для лечения распространенного рака. В некоторых случаях, фармацевтическая субстанция, предназначенная для применения в онкологии, сама по себе генотоксична при терапевтических концентрациях и может приводить к повышенному онкологическому риску. В этих случаях экспозиция мутагенной примеси может существенно не увеличивать онкологический риск применения такой фармацевтической субстанции. В связи с этим приемлемое содержание примесей допускается контролировать подобно немутагенным примесям.

8. Оценка мутагенного потенциала примесей, описанная в настоящих Требованиях, не предназначена для вспомогательных веществ, используемых в зарегистрированных лекарственных препаратах, вкусовых добавках, красителей и ароматизаторов. Применение настоящих Требованиях не распространяется на вещества, экстрагируемые из упаковки лекарственного средства, однако их можно применять для оценки безопасности с целью ограничения потенциального канцерогенного риска. Принципы оценки риска, при необходимости, можно использовать в отношении примесей во вспомогательных веществах, используемых впервые в составе лекарственного препарата, и являющихся продуктами химического синтеза.

9. Настоящие Требования имеют отношение к ДНК-реактивным веществам, которые даже в малых количествах способны оказывать прямое повреждающее действие на ДНК, приводя к мутациям и к возможному развитию рака. Данная разновидность мутагенных канцерогенов, как правило, обнаруживается в тесте обратных мутаций (мутагенности) у бактерий. Прочие разновидности генотоксикантов, не являющихся мутагенными, как правило, имеют пороговые механизмы и обычно не несут риск канцерогенности для человека при содержании, количествах, не превышающих общепринятые нормы по содержанию примесей. В связи с этим в целях ограничения возможного канцерогенного риска у человека, обусловленного экспозицией потенциальных мутагенных примесей, проводят испытания на мутагенность у бактерий, чтобы оценить мутагенный потенциал и необходимость контроля этих примесей.

## II. Определения

10. Для целей настоящих Требований в дополнение к понятиям, установленным руководством по качеству препаратов из лекарственного растительного сырья, руководством по выбору тестов и критериев приемлемости в спецификациях на препараты из лекарственного растительного сырья и руководством по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утверждаемых Комиссией используются понятия, которые означают следующее:

«генотоксичность» (genotoxicity) – любое вредное изменение генетического материала, независимо от механизма его возникновения;

«ДНК-реактивность» (DNA-reactive) – способность вызывать прямое повреждение ДНК за счет химической реакции с ней;

«допустимое поступление» (acceptable intake) – уровень поступления примеси, несущий ничтожный онкологический риск, или, в случае серьезных (угрожающих жизни) заболеваний, уровень, оправданный допустимым соотношением риска и пользы;

«допустимый предел» (acceptable limit) – максимальная допустимая концентрация примеси в фармацевтической субстанции или лекарственном препарате, рассчитанная на основании допустимого поступления и суточной дозы препарата;

«количественная структурно-функциональная зависимость, (К)СФЗ ((quantitative) Structure-Activity Relationship, (Q)SAR) – зависимость между структурой соединения или фрагментом (функциональной группой) соединения и мутагенной активностью этих структур (фрагментов), установленная на основе анализа экспериментальных данных;

«коэффициент очистки» (purge factor) – отношение содержания примеси в начале процесса к уровню ее содержания на конечном этапе процесса, который получается путем непосредственного измерения или прогнозированием;

«кумулятивное поступление» (cumulative intake) – совокупное поступление вещества, воздействию которого подвергается человек в течение длительного времени;

«мутагенная примесь» (mutagenic impurity) – примесь, проявившая способность изменять генетический материал в соответствующем тесте, например, в тесте на оценку генных мутаций у бактерий;

«стратегия контроля» (control strategy) – спланированный в соответствии со знанием конкретного процесса и лекарственного средства перечень контрольных мер, обеспечивающих эффективность производственного процесса и качество лекарственного препарата. Стратегия может охватывать контроль параметров и характерных признаков, относящихся к материалам и компонентам фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, условия эксплуатации производственного объекта и оборудования, внутрипроизводственные меры контроля, спецификации на готовые препараты и соответствующие методы и частоту мониторинга и контроля;

«структурный признак» (structural alert) – химическая группа или фрагментом молекулы, ассоциированные с мутагенностью.

### III. Методология оценки и контроля примесей

11. Оценка структуры примеси позволяет прогнозировать ее мутагенность в бактериальных тест-системах на основании имеющихся знаний. Имеется ряд подходов к проведению подобной

оценки, включая анализ доступной литературы и (или) вычислительную токсикологическую оценку.

12. Порог токсикологической угрозы (Threshold of Toxicological Concern) разработан для определения общего допустимого поступления любого неизученного химического соединения, которое несет ничтожный риск канцерогенности или иных токсических эффектов. Методы, на которых основывается порог токсикологической угрозы, в целом, очень консервативны, поскольку предполагают простую линейную экстраполяцию с дозы, вызывающей 50 %-ную частоту развития опухолей (ТД<sub>50</sub>), на частоту 1 случай на 1 000 000, используя показатель ТД<sub>50</sub>, полученный для наиболее чувствительных видов животных и наиболее чувствительных зон развития опухолей. Для использования порога токсикологической угрозы при оценке допустимого содержания мутагенных примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах обосновано значение, равное 1,5 мкг/сут, соответствующее теоретическому повышению пожизненного риска возникновения онкологического заболевания, равному 1 случай на 100 000. Установлено, что ряд структурных групп обладают такой высокой активностью, что даже при меньшем, чем порог токсикологической угрозы поступлении, будет теоретически приводить к существенному канцерогенному риску. Эта группа высокоактивных мутагенных канцерогенов, называемая «когортой, вызывающей опасения», включает афлатоксиноподобные, N-нитрозо- и алкил-азокси соединения.

13. На ранних фазах клинической разработки исходят из предположения об ограниченности совокупного опыта разработки препарата, поэтому стратегии и подходы к контролю на ранних фазах клинической разработки менее проработаны. В настоящих

Требованиях допустимое поступление мутагенных примесей основано на выработанных стратегиях оценки рисков. Допустимый риск в ходе ранней фазы разработки установлен на уровне теоретически рассчитанного содержания, приводящего приблизительно к одному дополнительному случаю рака на миллион. Допустимое повышение онкологического риска на более поздних стадиях разработки и для зарегистрированных препаратов равно теоретически рассчитанному содержанию, приводящему приблизительно к одному на сто тысяч. Эти уровни риска представляют собой небольшое теоретическое повышение риска по сравнению с общей частотой развития какого-либо вида онкологического заболевания на протяжении человеческой жизни, составляющей 1 к 3. Следует отметить, что имеющиеся оценки онкологического риска основаны на пожизненных экспозициях. Меньшие чем пожизненные экспозиции (*Less-Than-Lifetime*), как в ходе разработки, так и после регистрации могут иметь повышенное допустимое поступление примесей и при этом сохранять сопоставимый уровень рисков. Использование численного значения онкологического риска (1 случай на 100 000) и его перевод в дозы, основанные на рисках (порог токсикологической угрозы), крайне гипотетическая концепция, которую не следует рассматривать в качестве реалистичного показателя действительного риска. Тем не менее, концепция порога токсикологической угрозы дает оценку безопасной экспозиции любого мутагенного соединения. Однако превышение порога токсикологической угрозы необязательно приводит к повышению онкологического риска, учитывая консервативные допущения, использованные при расчете значения порога токсикологической угрозы. На самом деле, наиболее вероятное повышение частоты развития рака гораздо меньше 1 случай на 100 000.

Кроме того, если мутагенное соединение неканцерогенно в испытании на грызунах, прогнозируемое увеличение онкологического риска равно нулю. Основываясь на всем вышесказанном, любая экспозиция примеси, впоследствии признанной мутагенной, необязательно приводит к повышению онкологического риска у пациентов, ранее подвергшихся экспозиции этой примеси. Оценка риска должна определить необходимость принятия дальнейших действий.

14. Если в отношении примеси выявлен потенциальный риск, в целях обеспечения содержания мутагенной примеси на уровне или ниже допустимого онкологического риска, необходимо разработать надлежащую стратегию контроля, усиливающую понимание процесса и (или) аналитических методов контроля.

15. В некоторых случаях примесь может являться метаболитом лекарственного вещества. В таких случаях примесь можно квалифицировать с помощью оценки риска, учитывающей мутагенность метаболита.

#### IV. Оценка примесей в зарегистрированных лекарственных препаратах

16. Настоящие Требования не предназначены для ретроспективного применения (т. е. не применяются к лекарственным препаратам, зарегистрированным до вступления в силу настоящих Требований). В случае, если в регистрационное досье лекарственных препаратов зарегистрированных до вступления в силу настоящих Требований, вносятся пострегистрационные изменения они могут требовать переоценки безопасности мутагенных примесей, в соответствии с данным разделом.

# 1. Пострегистрационные изменения химических свойств, процесса производства и контроля качества фармацевтических субстанций

17. Пострегистрационная подача документов, включающая изменение химических свойств, производства и контроля качества фармацевтических субстанций, предполагает оценку потенциального риска, обусловленного мутагенными примесями, в связи с изменением пути синтеза, реагентов, растворителей или условий процесса на стадиях после исходного материала. В частности, изменения следует оценить на предмет образования новых мутагенных примесей или повышения критериев приемлемости имеющихся мутагенных примесей. Переоценка примесей, не затронутых изменениями, не рекомендуется. Например, при изменении лишь части процесса производства оценку риска, обусловленного мутагенными примесями, следует ограничить определением образования новых мутагенных примесей в связи с изменением или определением повышенного образования каких-либо мутагенных примесей на затронутой изменением стадии производства и повышения содержания любых известных мутагенных примесей, сформировавшихся на предыдущих стадиях производства. Регуляторные подачи документов, обусловленные подобными изменениями, следует охарактеризовать в заключении, описанном в разделе 9.2. Изменение производственной площадки лекарственного вещества, промежуточных продуктов или исходных материалов, или изменение поставщика сырья не требует переоценки риска мутагенных примесей.

18. Если предлагается новый поставщик лекарственного вещества, достаточным подтверждением приемлемого соотношения «польза – риск» в части мутагенных примесей и отсутствия необходимости

оценки в соответствии с настоящими требованиями является подтверждение того, что фармацевтическая субстанция производится данным поставщиком с помощью того же пути синтеза, что и в лекарственном препарате, зарегистрированном в регионе эксперта. Если это условие не выдерживается, необходима оценка в соответствии с настоящими Требованиями.

## 2. Пострегистрационные изменения химических свойств, процесса производства и контроля качества лекарственного препарата

19. Пострегистрационные изменения, затрагивающие лекарственный препарат (например, изменение состава, процесса производства, лекарственной формы), должны включать оценку потенциального риска, обусловленного любыми новыми мутагенными продуктами деградации или повышением критериев приемлемости имеющихся мутагенных продуктов деградации. Если применимо, регуляторная подача документов должна включать обновленную стратегию контроля. В отсутствие изменений фармацевтической субстанции проведение переоценки фармацевтической субстанции, содержащейся в лекарственных препаратах, не рекомендуется и не требуется. Изменение производственной площадки лекарственного препарата не требует переоценки риска мутагенных рисков.

## 3. Изменение области или показаний для клинического применения зарегистрированных препаратов

20. Изменение клинического применения зарегистрированных препаратов, которое может требовать переоценки пределов содержания мутагенных примесей, включает существенное увеличение клинической

дозы, увеличение продолжительности применения (особенно, если мутагенная примесь контролировалась на уровне, превышающем пожизненное допустимое поступление по предыдущему показанию, который уже может не соответствовать более длительному сроку терапии, характерному для нового показания к применению) или при изменении показания с серьезного или угрожающего жизни состояния, для которого было обосновано более высокое допустимое поступление, на показание с менее серьезным состоянием, для которого действующее допустимое поступление примесей может быть уже неприемлемым. Изменение клинического применения зарегистрированных препаратов, обусловленное новыми путями введения или расширением популяции пациентов, включающем беременных женщин и (или) детей, не требует переоценки при условии отсутствия повышения суточной дозы и продолжительности терапии.

#### 4. Прочие виды изменений в регистрационном досье зарегистрированных лекарственных препаратов

21. Применение настоящих требований к зарегистрированным препаратам может быть обусловлено особым поводом для опасений. Наличие у примеси только структурных признаков (мутагенности) считается недостаточным для принятия последующих мер, если эта структура не входит в «когорту, вызывающую опасения». Вместе с тем, особым поводом для опасения являются новые релевантные данные об опасности примеси (отнесенные к классу 1 или 2 по таблице 1), полученные после введения общей стратегии контроля и спецификаций при регистрации. Подобные новые релевантные данные об опасности примеси должны быть получены по результатам высококачественных научных исследований, соответствующих применимым регуляторным

руководствам по исследованиям, с обеспечением доступности этих данных или отчетов. Аналогично, вновь открытая примесь, являющаяся мутагеном класса 1 или 2, содержащаяся в зарегистрированном препарате, может также быть причиной для опасений. В обоих случаях, если заявителю становится известна информация такого рода, следует проводить оценку в соответствии с настоящими Требованиями.

## 5. Оценка примесей в фармацевтической субстанции и лекарственном препарате до их регистрации

22. Необходимо оценить фактические и потенциальные примеси, которые, скорее всего, образуются в ходе синтеза и хранения новой фармацевтической субстанции и при производстве и хранении нового лекарственного препарата. Оценка примесей проводится в два этапа:

оценка мутагенного потенциала фактических идентифицированных примесей.

оценка потенциальных примесей, которые вероятно могут присутствовать в конечной лекарственной субстанции, проводят для определения необходимости дальнейшего анализа их мутагенного потенциала.

### 5.1. Оценка примесей, относящихся к синтезу

23. К фактическим примесям относятся примеси, содержание которых в фармацевтической субстанции превышает пороги регистрации, предусмотренные правилами изучения примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях. Идентификация фактических примесей ожидается, если их содержание превышает пороги идентификации, указанные в Правилах изучения примесей в лекарственных средствах и

установлению требований к ним в спецификациях. Признается, что могут быть идентифицированы некоторые примеси, порог идентификации которых ниже.

24. К потенциальным примесям фармацевтической субстанции относятся исходные материалы, реагенты и промежуточные продукты, образующиеся в процессе синтеза фармацевтической субстанции из исходного материала. Необходимо оценить риск переноса в фармацевтическую субстанцию идентифицированных примесей, содержащихся в исходных материалах и промежуточных продуктах, и примесей, обоснованно считающихся побочными продуктами пути синтеза фармацевтической субстанции из исходного материала. Поскольку для некоторых примесей (например, примесей, образующихся на ранних стадиях многостадийного синтеза) риск может быть ничтожным, допускается представить основанное на рисках обоснование точки синтеза, после которой требуется оценка мутагенного потенциала этой разновидности примесей.

25. Для исходных материалов, которые вводятся на поздних стадиях синтеза фармацевтической субстанции (если путь синтеза исходного материала известен) необходимо оценить на потенциальные мутагенные примеси завершающие стадии синтеза исходного материала.

26. Фактически идентифицированные примеси с известной структурой и потенциальные примеси, соответствующие вышеприведенному описанию, необходимо оценить на предмет мутагенного потенциала в соответствии с разделом 6.

## 5.2. Оценка продуктов деградации

27. К фактическим продуктам деградации лекарственного препарата относятся те из них, которые превышают порог регистрации, предусмотренные правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, при хранении лекарственного препарата в предлагаемых условиях долгосрочного хранения и первичной и вторичной упаковках, а также те примеси, которые образуются при производстве лекарственного препарата.

28. Идентификацию фактических продуктов деградации необходимо проводить при превышении порогов идентификации, указанных в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях. Признается возможной идентификация некоторых продуктов деградации, содержание которых ниже порога идентификации. Потенциальными продуктами деградации фармацевтической субстанции и лекарственного препарата являются те из них, образование которых обоснованно ожидается в условиях долгосрочного хранения. К потенциальным продуктам деградации относятся те продукты деградации, образование которых превышает порог идентификации, предусмотренный правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, в исследованиях ускоренного хранения (например, при 40 °C/75 %-ной относительной влажности в течение 6 месяцев) и подтверждающих исследованиях фотостабильности, описанных в главе 2 требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утверждаемых Комиссией, но наличие которых в фармацевтической субстанции или в лекарственном

препарате в условиях долгосрочного хранения в первичной упаковке еще не подтверждено.

29. Для содействия принятию решений по выбору потенциальных продуктов деградации на предмет оценки их мутагенности можно использовать знания о релевантных путях деградации, например, на основании принципов химической деградации, релевантных исследований в стрессовых условиях и исследованиях стабильности при разработке.

30. Фактические и потенциальные примеси с известной структурой, которые, скорее всего, будут содержаться в конечной фармацевтической субстанции или готовом лекарственном препарате, необходимо оценить на предмет мутагенного потенциала в соответствии с разделом 6.

### 5.3. Вопросы клинической разработки

31. Оценка примесей, описанных в подразделах 5.1 и 5.2, будет проводиться для препаратов, находящихся в клинической разработке. Однако признано, что сведения будут ограничены. Например, в ходе клинической разработки могут отсутствовать результаты исследований долгосрочной стабильности и фотостабильности, в связи с чем сведения о потенциальных продуктах деградации могут быть ограничены. Кроме того, пороги, указанные в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях к препаратам, находящимся в клинической разработке, не применяются, в связи с чем будет идентифицировано меньшее количество примесей.

## 6. Элементы оценки опасности

32. Оценка опасности предполагает первичный анализ фактических и потенциальных примесей посредством поиска по базам данных и литературного поиска данных по канцерогенности и мутагенности в бактериальных тестах в целях отнесения их к классам 1, 2 или 5 в соответствии с таблицей 1. Если такие классификационные данные отсутствуют, необходимо провести оценку структурно-функциональной зависимости (СФЗ, *Structure-Activity Relationship, SAR*), направленную на прогнозирование мутагенности в бактериальных тестах. Последнее может привести к отнесению примесей к классам 3, 4 или 5.

Таблица 1

Классификация примесей по их мутагенному и канцерогенному потенциалу и вытекающие контрольные действия

Класс	Определение	Предлагаемые контрольные действия
1	Известные мутагенные канцерогены	Контроль на специфичном для соединения допустимом пределе или ниже
2	Известные мутагены с неизвестным канцерогенным риском (наличие мутагенности в бактериальных тест-системах*, отсутствие данных по канцерогенности у грызунов)	Контроль на допустимых пределах или ниже (соответствующий порог токсикологической угрозы)
3	Структурный признак, не связанный со структурой фармацевтической субстанции; отсутствие данных мутагенности	Контроль на допустимых пределах или ниже (соответствующий порог токсикологической угрозы) или проведение теста на мутагенность у бактерий, Не мутаген = класс 5 Мутаген = класс 2
4	Структурный признак, тот же признак у фармацевтической субстанции или родственных для фармацевтической субстанции соединений (например, промежуточных производственных продуктов), которые подверглись испытанию и оказались немутагенными	Обращение как с немутагенной примесью

Класс	Определение	Предлагаемые контрольные действия
5	Отсутствие структурных признаков или структурный признак с данными, убедительно подтверждающими отсутствие мутагенности и канцерогенности	Обращение как с немутагенной примесью

\* Или наличие других релевантных данных о мутагенности, свидетельствующих об индукции генных мутаций вследствие ДНК-реактивности (например, положительные результаты исследований генных мутаций *in vivo*)

33. Необходимо провести токсикологическую оценку расчетным методом, используя методологию количественной структурно-функциональной зависимости (Q)SAR), прогнозирующей исход теста бактериальной мутагенности. Необходимо прибегнуть к двум методологиям количественной структурно-функциональной зависимости, которые дополняют друг друга. Первая методология должна основываться на экспертных правилах, вторая – на статистических. Модели количественных структурно-функциональных зависимостей, основывающиеся на этих прогнозных методологиях, должны подвергаться валидации на основании общих принципов, предусмотренных приложением № 4 Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81.

34. Отсутствие структурных признаков по результатам 2 взаимодополняющих методик количественной структурно-функциональной зависимости (основанных на экспертных правилах и статистической) достаточно для заключения, что примесь не вызывает мутагенных опасений, и что дальнейшие испытания не рекомендуются (класс 5 по таблице 1).

35. В целях получения дополнительных подтверждающих данных о правильности любых положительных, отрицательных, противоречивых или неоднозначных прогнозов и составления научной основы окончательного заключения, при необходимости, результат любого компьютерного анализа можно пересмотреть, используя научные знания.

36. В целях последующего наблюдения за значимым структурным признаком (класс 3 по таблице 1) возможно принятие надлежащих контрольных мер или проведение теста на мутагенность у бактерий с чистой примесью. Должным образом проведенный тест на мутагенность у бактерий с отрицательным результатом<sup>2</sup> опровергает любое структурное опасение, в связи с чем дальнейшая оценка генотоксичности не рекомендуется<sup>1</sup>. Такие примеси следует считать немутагенными (класс 5 по таблице 1). Положительный результат теста на мутагенность у бактерий потребует дальнейшей оценки опасности и (или) принятия контрольных мер (класс 2 по таблице 1). Например, если содержание примеси невозможно контролировать на приемлемом уровне, то в целях понимания значимости результатов теста на мутагенность у бактерий для условий *in vivo* примесь рекомендуется испытать в тесте генных мутаций *in vivo*. Выбор иных тестов генотоксичности *in vivo* необходимо научно обосновать, основываясь на знании механизма действия примеси и ожидаемой экспозиции в тканях-мишенях<sup>3</sup>. Исследования *in vivo* следует планировать, принимая во внимание существующие документы Союза по генотоксичности. Результаты надлежащего теста *in vivo*, могут способствовать установлению специфичных для соединения пределов содержания примесей.

37. Примесь, имеющая общий с лекарственным веществом или родственными соединениями структурный признак (например, одинаковый структурный признак в том же положении и химической среде), можно считать немутагенной (класс 4 по таблице 1) при отрицательных результатах испытания этого материала в тесте на мутагенность у бактерий.

## 7. Установление характеристик рисков

38. По результатам оценки опасности, описанной в разделе 6, каждая примесь будет отнесена к одному из пяти классов по таблице 1. В настоящем разделе описаны принципы установления характеристик рисков, использованные для расчета допустимого поступления примесей, принадлежащих классам 1, 2 и 3.

### 7.1. Допустимое поступление, основанное на пороге токсикологической угрозы

39. Риск допустимого поступления мутагенной примеси, основанный на пороге токсикологической угрозы, равном 1,5 мкг на человека в сутки, считается ничтожным (теоретическое повышение онкологического риска  $< 1$  случая на 100 000 при пожизненной экспозиции), его в целом можно по умолчанию использовать в отношении большинства лекарственных препаратов для расчета допустимого контролируемого содержания. Этот подход будет в норме использоваться в отношении мутагенных примесей, содержащихся в лекарственных препаратах для длительного применения ( $> 10$  лет), при отсутствии данных по канцерогенности (классы 2 и 3).

### 7.2. Допустимое поступление, основанное на оценке рисков, специфичных для соединения

### 7.2.1. Мутагенные примеси с установленной канцерогенностью (класс 1 по таблице 1)

40. При наличии достаточных данных по канцерогенности в целях расчета допустимого поступления вместо поступления, основанного на пороге токсикологической угрозы, следует прибегнуть к оценке рисков, специфичных для соединения. Специфичное для соединения допустимое поступление известного мутагенного канцерогена можно по умолчанию рассчитать, основываясь на канцерогенной активности и линейной экстраполяции. Альтернативно, возможно использование других устоявшихся способов оценки рисков, таких как используемых международными регуляторными органами в целях расчета допустимого поступления либо использование имеющихся значений, опубликованных уполномоченными органами<sup>4</sup>.

41. В индивидуальном порядке можно прибегнуть к расчетам специфичного для соединения допустимого поступления примесей, которые химически схожи с известным классом канцерогенных соединений (класс-специфичное допустимое поступление) при условии, что имеется научное обоснование химической схожести и подтверждающие данные<sup>5</sup>.

### 7.2.2. Мутагенные примеси с данными о практическом пороге

42. Все большее признание получает существование механизмов, приводящих к нелинейной зависимости доза – эффект или зависимости с практическим порогом (practical threshold), не только в отношении соединений, взаимодействующих не-ДНК-мишенями, но также в отношении ДНК-реактивных соединений, эффекты которых поддаются модуляции путем быстрой детоксикации до вступления в контакт с ДНК или за счет эффективной репарации произошедшего повреждения.

Регуляторный подход к подобным соединениям может быть основан на установлении дозы, не оказывающей явного действия или, при наличии данных, использовании коэффициентов неопределенности в целях расчета разрешенной дневной экспозиции.

43. Допустимое поступление, вычисленное на основании специфичной для соединения оценки рисков (раздел 7.2), можно скорректировать на более короткую продолжительность применения на ту же величину, описанную в следующих подразделах или следует ограничить до  $\leq 0,5\%$ , в зависимости от того, что ниже. Например, если специфичное для соединения допустимое поступление составляет 15 мкг/сут при пожизненной экспозиции, менее чем пожизненные пределы содержания (таблица 2) можно увеличить до суточного поступления, равного 100 мкг (1 – 10-летняя продолжительность терапии), 200 мкг (1 – 12 месяцев) или 1200 мкг ( $< 1$  месяца). Однако допустимое суточное поступление при менее чем месячной продолжительности терапии лекарственным препаратом с максимальной суточной дозой, равной, к примеру, 100 мкг, будет ограничена  $0,5\%$  (500 мкг), а не 1 200 мкг.

### 7.3. Допустимое поступление при меньше чем пожизненной экспозиции

44. Стандартная оценка рисков известных канцерогенов предполагает, что онкологический риск увеличивается как функция от накопленной дозы. Таким образом, онкологический риск непрерывного пожизненного применения небольшой дозы эквивалентен онкологическому риску, обусловленному идентичной накопленной экспозиции, полученной в течении меньшего времени.

45. Основанное на пороге токсикологической угрозы допустимое поступление, равное 1,5 мкг/сут, считается безопасным при пожизненной ежедневной экспозиции. В целях применения меньше чем пожизненной экспозиций к мутагенным примесям в лекарственных препаратах используется подход, в котором приемлемая накопительная пожизненная доза ( $1,5 \text{ мкг/сут} \times 25\,550 \text{ дней} = 38,3 \text{ мг}$ ) равными частями распределяется на общее количество дней меньше чем пожизненной экспозиции. Это позволяет повысить уровень суточного поступления мутагенных примесей, по сравнению с уровнем его пожизненного поступления, сохраняя при этом на сопоставимом уровне риск мутагенности в условиях ежедневного приема лекарственного препарата и его периодического (не ежедневного) применения. На основании этих концепций составлена таблица 2, в которой приведено допустимое поступление при меньше чем пожизненных и пожизненных экспозициях в ходе клинической разработки и после регистрации. При прерывистом применении допустимое суточное поступление следует определять на основании общего количества дней применения вместо промежутков времени, в рамках которых осуществлялось применение лекарственного препарата, а количество дней применения должно соотноситься с соответствующей категорией продолжительности, указанной в таблице 2. Например, допустимое поступление лекарственного препарата, применяемого один раз в неделю в течение двух лет (т. е. 104 дня применения), будет составлять 20 мкг/доза.

Таблица 2

## Допустимое поступление единичной примеси

Продолжительность терапии	< 1 месяца	> 1 – 12 месяцев	> 1 – 10 лет	> 10 лет до пожизненной
Суточное поступление (мкг/сут)	120	20	10	1,5

### 7.3.1. Клиническая разработка

46. Уровень допустимого поступления каждой единичной примеси на основе применения концепции поступления этой примеси меньше чем в пожизненной экспозиции приведен в таблице 2 для различных сроков терапии в ходе клинической разработки лекарственного препарата вплоть до завершения клинических исследований III фазы. Эти скорректированные значения допустимого поступления обеспечивают уровень риска, равный 1 случаю на 1 000 000, на раннем этапе клинической разработки, когда еще польза не установлена, и равный 1 случаю на 100 000 – на более поздних стадиях разработки<sup>6</sup>.

47. К клиническим исследованиям I фазы с продолжительностью применения до 14 дней можно применить альтернативный подход к строгому использованию скорректированного допустимого поступления любой мутагенной примеси. При этом подходе контролю на допустимых пределах, описанных в разделе 7, подлежат лишь примеси, являющиеся известные мутагенными канцерогенами (класс 1 по таблице 1) и известными мутагенами с неизвестным канцерогенным потенциалом (класс 2 по таблице 1), а также примеси из когорты химического класса, вызывающего опасения. Все остальные примеси рассматриваются в качестве немутагенных. К ним относятся примеси, содержащие структурные признаки (класс 3 по таблице 1), которые сами по себе не требуют оценки при такой ограниченной продолжительности I фазы.

### 7.3.2. Зарегистрированные препараты

48. Категории продолжительности терапии с допустимым поступлением указанные в таблице 2 для зарегистрированных препаратов предназначены для применения к ожидаемой продолжительности экспозиции у большинства пациентов. Предлагаемое поступление примесей вместе с различными сценариями применения такого поступления примесей описаны в примечании 7. В некоторых случаях для зарегистрированных лекарственных препаратов у подгруппы популяции пациентов возможно продлить терапию сверх верхней границы ее продолжительности (например, терапия, рассчитанная на продолжительность 1-10 лет при допустимом поступлении, равном 10 мкг/сут, может быть продлена свыше 10 лет и составлять 15 лет). Это приведет к ничтожному увеличению риска мутагенности (в приведенном примере к увеличению риска мутагенности до 1,5 случаев на 100 000) по сравнению с общим расчетным риском для большинства пациентов, получающих терапию в течение 10 лет.

#### 7.4. Допустимое поступление нескольких мутагенных примесей

49. К каждой отдельно взятой примеси следует применять основанное на пороге токсикологической угрозы допустимое поступление. При наличии двух примесей класса 2 или класса 3 применяются индивидуальные пределы. При наличии трех и более примесей класса 2 или класса 3, включенных в спецификацию на лекарственное вещество, сумму мутагенных примесей следует ограничить в соответствии с таблицей 3 для препаратов в клинической разработке и зарегистрированных препаратов.

50. Каждый активный ингредиент комбинированных препаратов подлежит отдельному регулированию.

## Допустимое поступление нескольких примесей

Продолжительность терапии	$\leq 1$ месяца	>1–12 месяцев	>1–10 лет	>10 лет до пожизненной
Суточное поступление (мкг/сут)	120	60	30	5

51. В расчет суммарного предела включаются лишь примеси классов 2 и 3, включенные в спецификацию на лекарственное вещество. Однако примеси со специфичными для соединения или классовыми пределами допустимого поступления (класс 1 по таблице 1) не следует включать в суммарные пределы содержания примесей класса 2 и класса 3. Кроме того, продукты деградации, образующиеся в лекарственном препарате, подлежат отдельному контролю и суммарный предел к ним не применяется.

## 7.5. Исключения и гибкость подходов

52. Повышенное допустимое поступление может быть обосновано, если экспозиция человека к примеси будет гораздо выше из других источников, например, пищи или эндогенного метаболизма (например, формальдегид).

53. Индивидуальные исключения использования надлежащего допустимого поступления можно обосновать в случае тяжелого заболевания, короткой ожидаемой продолжительности жизни, позднем дебюте хронического заболевания или при ограниченности терапевтических возможностей.

54. Соединения из некоторых структурных классов мутагенов могут проявлять чрезвычайно высокую канцерогенную активность (когорта, вызывающая опасения), например, афлатоксиноподобные-, N-нитрозо- и алкилазокси-структуры. Если в качестве примесей

лекарственных препаратов обнаруживаются эти соединения, допустимое поступление этих высоко активных канцерогенов будут существенно ниже, чем допустимое поступление, заданное настоящими требованиями. Несмотря на возможность использования принципов настоящих требований, в целях обоснования допустимого поступления препаратов, находящихся в фармацевтической разработке, и зарегистрированных препаратов, следует выработать индивидуальный подход с использованием, к примеру, данных по канцерогенности близкородственных структур (при наличии).

55. Описанные в разделе 7 подходы к оценке рисков применимы ко всем путям введения и коррекции допустимого поступления, в целом, не требуют. Исключения могут касаться ситуаций, когда данные предполагают путь-специфичные опасения, которые следует оценивать в индивидуальном порядке. Эти подходы также применимы ко всем популяциям пациентов в связи с применением подходов по оценке рисков, имеющих консервативный характер.

## 8. Контроль

56. Стратегия контроля включает следующее (но не ограничивается этим):

контроль качества материалов (включая сырье, исходные материалы, промежуточные продукты, реагенты, растворители, материалы первичной упаковки);

условия эксплуатации площадки и оборудования;

контрольные меры, встроенные в дизайн процесса производства;

внутрипроизводственные методы контроля (включая внутрипроизводственные испытания и параметры процесса);

контроль качества фармацевтической субстанции и лекарственного препарата (например, выпускающие испытания).

57. Если примесь отнесена к классу 1, 2 или 3 по таблице 1, необходимо разработать стратегию контроля, обеспечивающую содержание этой примеси в фармацевтической субстанции и лекарственном препарате ниже допустимого предела. Фундаментальным для выработки надлежащих контролей являются глубокие знания в области химии процесса производства фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, а также понимание совокупной стабильности фармацевтической субстанции и лекарственного препарата.

58. Разработка стратегии контроля мутагенных примесей в лекарственном препарате соотносится с процессами управления рисками, указанными в главе II Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила производственной практики). Стратегия контроля, основанная на понимании препарата и процесса и использовании принципов управления рисками, даст комбинацию плана и контроля процесса и надлежащих аналитических испытаний, которые также позволят сместить контроли на вышестоящие стадии технологического процесса и минимизировать необходимость испытаний конечного продукта.

### 8.1. Варианты контроля производственных (технологических) примесей

59. Выделяют четыре потенциальных подхода к разработке стратегии контроля фармацевтической субстанции:

Вариант 1. Включить испытание на примесь в спецификацию фармацевтической субстанции с критерием приемлемости равным или меньше предела приемлемости, используя надлежащую аналитическую методику.

При подходе к контролю на основе варианта 1 возможно применение периодических проверочных испытаний в соответствии с приложением № 2 к руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата. Периодические проверочные испытания обоснованы, если можно показать, что содержание мутагенной примеси в фармацевтической субстанции не превышает 30 % предела приемлемости, по меньшей мере, для шести последовательных опытно-промышленных или трех последовательных промышленных серий. Если это условие не выполняется, рекомендуется использовать рутинное испытание из спецификации на фармацевтическую субстанцию.

Вариант 2. Включить испытание на примесь в спецификацию сырья, исходного материала или промежуточного продукта или в качестве внутрипроизводственного контроля с критерием приемлемости равным или меньше предела приемлемости, используя надлежащую аналитическую методику.

Вариант 3. Включить испытание на примесь в спецификацию сырья, исходного материала или промежуточного продукта или в качестве внутрипроизводственного контроля с критерием приемлемости равным или меньше предела приемлемости, используя надлежащую аналитическую методику, вместе с подтвержденным пониманием судьбы примеси и очистки от нее и связанных контролей процесса, обеспечивающих содержание примеси в фармацевтической субстанции

ниже предела приемлемости без необходимости каких-либо дальнейших испытаний.

Этот вариант обоснован, если содержание примеси в фармацевтической субстанции не превышает 30 % от предела приемлемости при анализе данных экспериментов лабораторного масштаба (рекомендуются эксперименты с прибавлением примеси) и при необходимости, подтвержденные результатами анализа опытно-промышленных или коммерческих серий. Для обоснования варианта 3 допустимы альтернативные подходы.

Вариант 4. Отказ от аналитических испытаний на содержание примеси и ее включения в спецификацию. Такой вариант применим в случае, если выполняются все следующие условия:

хорошо охарактеризованы параметры производственного процесса и его влияние на остаточное содержание примеси, включая сведения относительно дальнейшего химического изменения примеси и возможностей очистки производственной линии от этой примеси;

содержание примеси находится ниже предела приемлемости.

Стратегия контроля, полагающаяся взамен аналитических испытаний на контроли процесса, может быть обоснована, если есть понимание химического процесса и параметров процесса, влияющих на содержание мутагенных примесей, и риск сохранения примеси в готовом лекарственном веществе выше предела приемлемости является ничтожным. Во многих случаях достаточно обоснование этого подхода к контролю, на основании одних лишь научных принципов. Для обоснования подхода на основе варианта 4 можно использовать элементы научной оценки рисков. Оценка рисков может основываться на физико-химических свойствах примесей и коэффициентах, которые присваиваются процессам, оказывающим влияние на химическое

изменение примеси и возможности очистки производственной линии от этой примеси. К данным процессам относят химическую реактивность, растворимость, летучесть, ионизируемость и любые физические стадии процесса, направленные на удаление примесей. Результаты подобной оценки рисков можно выразить в качестве расчетного коэффициента очистки для процесса удаления примеси.

Вариант 4 особенно полезен для примесей, которые нестабильны по своей природе (например, тионилхлорид, который быстро и полностью реагирует с водой), или которые добавляются на ранних стадиях синтеза и подвергаются эффективной очистке.

В некоторых случаях подход варианта 4 может быть приемлем в отношении примеси, которая образуется или привносится на поздней стадии синтеза, однако в этом случае для обоснования этого подхода необходимо представить процесс-специфичные данные.

## 8.2. Подходы к контролю производственных (технологических) примесей

60. Для подходов к контролю на основе варианта 4 при недостаточности обоснования, опирающегося лишь на научные принципы, а также для подходов к контролю на основе варианта 3, следует представить аналитические данные, обосновывающие подход к контролю. К ним относятся надлежащие сведения о структурных изменениях примеси, обусловленных нижестоящими стадиями химического синтеза («судьба»), результаты анализа опытно-промышленных серий и, в некоторых случаях, исследования лабораторного масштаба с намеренным прибавлением примеси («исследования с прибавлением»). В этих случаях необходимо подтвердить, что аргумент в пользу судьбы/очистки от примеси

надежен и будет всегда обеспечивать ничтожную вероятность сохранения примеси в готовом лекарственном веществе выше предела приемлемости.

61. Если коэффициент очистки основан на данных по разработке – необходимо проанализировать возможную зависимость (отсутствие зависимости) от масштаба производства. Если маломасштабная модель, использованная на стадии разработки, не считается репрезентативной коммерческому масштабу – следует представить подтверждение надежности контроля на опытно-промышленных и (или) начальных коммерческих сериях. На потребность в данных пилотных (коммерческих) сериях влияют величина коэффициента очистки, рассчитанная с помощью данных лабораторного или опытно-промышленного масштаба, точка вхождения примеси и знания о точках процесса очистки на нижестоящих стадиях (downstream process purge points).

62. Если варианты 3 и 4 обосновать невозможно, то в спецификацию на сырье, исходный материал или промежуточный продукт либо в качестве внутривыпускного контроля (вариант 2) или фармацевтической субстанции (вариант 1) следует включить испытание на приемлемое содержание примеси. В отсутствие иных обоснований ожидается, что к контролю примесей, привносимых на последней стадии синтеза, будет применяться подход варианта 1.

63. Если содержание мутагенной примеси ниже пределов приемлемости, то применение принципа «наименьшей практической целесообразности» (ALARP) необязательно. Аналогично, необязательно подтверждать, что изучались альтернативные пути синтеза.

64. Если методы контроля не позволяют снизить содержание мутагенной примеси ниже порога приемлемости, а содержание

соответствует принципу «наименьшей практической целесообразности», основываясь на анализе соотношения «польза – риск», можно увеличить предел.

### 8.3. Контроль примесей в рамках периодических испытаний

65. Приведенные выше примеры включают случаи, при которых в спецификацию рекомендуется включить испытание на оценку содержания примесей, однако рутинное проведение такого испытания при выпуске каждой серии лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) может не требоваться. Подход с контролем примесей в рамках периодических испытаний, целесообразен, если есть возможность экспериментально подтвердить, что применяемые методы обработки (очистки) после образования (привнесения) примеси позволяют удалить данную примесь. Следует отметить, что периодические проверочные испытания возможны лишь при использовании процесса, находящегося в состоянии контроля (т. е. он дает качественный препарат, который неизменно удовлетворяет спецификациям и соответствует надлежащим образом обустроенной площадке, оборудованию, обработке и режиму контроля эксплуатации).

66. Если в ходе испытания содержание мутагенной примеси результаты не выдерживают критерий приемлемости, установленный для периодического испытания, производитель лекарственного препарата должен немедленно начать выполнять полный комплекс испытаний (т. е. проводить испытание каждой серии по контролируемому показателю). Такие действия продолжаются до тех пор пока не будет найдена однозначная причина брака, не будут предприняты корректирующие действия и не будет документально подтверждено, что процесс снова находится в состоянии контроля. В

целях оценки отношения пользы и рисков ранее выпущенных серий, не подвергшихся испытаниям, необходимо уведомить уполномоченные органы государств-членов о невыдерживании периодического проверочного испытания.

#### 8.4. Контроль продуктов деградации

67. Необходимо понимать значимость механизма образования потенциального продукта деградации, охарактеризованного в качестве мутагенного, для процессов производства фармацевтической субстанции и лекарственного препарата и (или) предлагаемых упаковок и условий хранения. Для определения значимости потенциального продукта деградации рекомендуется провести должным образом спланированные исследования ускоренной стабильности (например, 40 °C/75 % относительная влажность, 6 месяцев) в предлагаемой упаковке с надлежащими аналитическими методиками. В качестве альтернативы перед началом исследований долгосрочной стабильности в целях установления релевантности пути деградации можно провести должным образом спланированные кинетически эквивалентные более короткие исследования стабильности при более высоких температурах в предлагаемой упаковке. Этот вид исследований будет особо полезен для понимания значимости тех потенциальных продуктов деградации, основанных на знании потенциальных путей деградации, которые, однако, не были выявлены в препарате.

68. Если по результатам таких ускоренных исследований ожидается, что образование продукта деградации будет приближаться к пределу приемлемости в предлагаемой упаковке и условиях хранения, то следует принять меры по контролю образования продукта деградации. В этих случаях в отсутствии иных обоснований следует

провести мониторинг продукта деградации фармацевтической субстанции или лекарственного препарата в основных исследованиях долгосрочной стабильности в предлагаемых условиях хранения (в предлагаемой коммерческой упаковке). Пригодность предела спецификации на мутагенный продукт деградации будет, в целом, зависеть от результатов этих исследований стабильности.

69. Если предполагается, что разработка состава и варианты дизайна упаковки не обеспечивают контроль содержания мутагенного продукта деградации на уровне, не превышающем предел приемлемости, а содержание является наименьшим практически целесообразным, на основании анализа отношения пользы к рискам можно обосновать более высокий порог.

#### 8.5. Управление жизненным циклом

70. Настоящий раздел применяется к препаратам, зарегистрированным после вступления в силу настоящих Требований.

71. Элементы системы качества и обязанности руководства, описанные в главе III Правил производственной практики, допускают использование научных и основанных на анализе рисков подходов к каждому этапу жизненного цикла, тем самым, способствуя непрерывному совершенствованию производственного процесса на протяжении всего жизненного цикла препарата. Систематизировать и анализировать знания о препарате и процессе его производства необходимо, начиная с его разработки, на протяжении всего периода обращения лекарственного препарата и до вывода его из обращения, включая анализ самих причин вывода.

72. Разработка и совершенствование процесса производства фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, как

правило, продолжается на протяжении всего их жизненного цикла. Необходимо регулярно оценивать функциональность процесса производства, включая эффективность стратегии контроля. Знания, полученные в ходе коммерческого производства, можно использовать для дальнейшего углубления понимания процесса и функциональности процесса, и для коррекции стратегии контроля.

73. Каждое предложение об изменении процесса производства необходимо оценить на предмет его влияния на качество фармацевтической субстанции и лекарственного препарата. Это оценку следует основывать на понимании процесса производства, по ее результатам следует определить, требуются ли для анализа влияния предлагаемых изменений надлежащие испытания. Кроме того, совершенствование аналитических методик может привести к структурной идентификации примеси. В этих случаях новая структура подлежит оценке на предмет мутагенности в соответствии с настоящими требованиями.

74. На протяжении жизненного цикла препарата следует регулярно оценивать необходимость испытаний при возникновении намеренных или случайных изменений процесса. Это требуется в отсутствие рутинного мониторинга пределов приемлемости (вариант 3 и 4 подходов к контролю) или при применении периодических, а не посерийных испытаний. Подобные испытания следует проводить на соответствующей стадии процесса производства.

75. В некоторых случаях в целях непрерывной стабильности и возможностей процессов, обеспечивающих надлежащий контроль примеси, целесообразно использование статистического контроля процесса и отслеживание тенденций изменений процесса. При статистическом контроле процесса можно использовать параметры

процесса, влияющие на образование примеси или очистку, даже если примесь не подвергается рутинному мониторингу (например, вариант 4).

76. Все изменения следует подвергать внутренним процессам управления изменениями, являющимся частью системы качества (глава III Правил производственной практики). Об изменениях сведений, содержащихся в регистрационном досье зарегистрированного лекарственного препарата, следует сообщать уполномоченным органам государств-членов в соответствии с требованиями законодательства Союза.

#### 8.6. Вопросы клинической разработки

77. Общеизвестно, что в ходе разработки знания о препарате и процессе увеличиваются, следовательно, предполагается, что данных в обоснование стратегии контроля на стадии клинической разработки будет меньше, чем на стадии регистрации. В целях расстановки приоритетов над аналитическими усилиями над примесями, обладающими наибольшей вероятностью присутствия в фармацевтической субстанции и лекарственном препарате, следует придерживаться подхода, основанного на рисках, используя основы химической технологии. Аналитические данные не ожидаются в обоснование ранней клинической разработки, когда вероятность присутствия примеси низкая, однако в аналогичной ситуации аналитические данные могут быть целесообразны в обоснование подхода к контролю, описанного в регистрационном досье. Также признается, что подбор коммерческого состава производится на более позднем этапе клинической разработки, поэтому усилия, обусловленные

продуктами деградации лекарственного препарата, на ранних фазах могут быть ограничены.

## 9. Документация

### 9.1. Досье на клинические исследования

78. Ожидается, что число структур, проверенных на мутагенность, и объем аналитических данных на протяжении клинической разработки будут увеличиваться.

79. Для I фазы продолжительностью 14 дней и меньше следует включить описание действий по снижению рисков мутагенности, сосредоточенных на примесях классов 1 и 2, а также состоящих в когорте, вызывающей опасения, перечисленных в разделе 7. Для клинических исследований I фазы, продолжительностью более 14 дней, и клинических исследований 2а фазы необходимо дополнительно включить примеси класса 3, требующие аналитического контроля.

80. Для клинических исследований II и III фаз необходимо включить перечень примесей, оцененных на количественной структурно-функциональной зависимости, а также описать любые фактические и потенциальные примеси классов 1, 2 и 3 вместе с планами по их контролю. Необходимо описать *in silico*-системы количественной структурно-функциональной зависимости, использованные для проведения оценки. Необходимо представить результаты испытаний фактических примесей на мутагенность в бактериальных тестах. Взамен аналитических данных потенциальных примесей, которые могут присутствовать с низкой вероятностью, могут быть приемлемы химические доводы, описанные в разделе 8.6.

## 9.2. Регистрационное досье лекарственного препарата в формате общего технического документа

81. Необходимо представить основания классификации примесей в качестве мутагенных для фактических и потенциальных производственных примесей, а также продуктов деградации при проведении оценки в соответствии с настоящими требованиями:

они будут включать результаты и описание использованных *in silico*-систем количественной структурно-функциональной зависимости и, соответственно, вспомогательные сведения для составления общего заключения по примесям классов 4 и 5.

Если примеси изучены в тестах на мутагенность у бактерий, необходимо представить соответствующие отчеты.

Необходимо представить обоснование предлагаемой спецификации и подхода к контролю. Эти сведения, например, могут включать допустимое поступление, расположение и чувствительность соответствующего мониторинга. В отношении вариантов 3 и 4 подходов к контролю необходимо представить резюме данных о коэффициенте очистки и указать контролирующие факторы (например, стадии процесса, растворимость в промывающих растворах).

---

<sup>1</sup>Настоящие Требования содержат современный подход к оценке способности потенциальных примесей вызывать точечные мутации и обеспечивают контроль таких мутаций на безопасном уровне, так что даже если содержание примеси ниже или выше порога квалификации, предусмотренного правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, дополнительная квалификация ее мутагенного потенциала не требуется. Такой подход предполагает вначале использование методик оценки количественной структурно-функциональной зависимости для прогнозирования мутагенности в бактериальных тест-системах. Если количество примеси превышает суточную дозу, равную 1 мг, при длительном применении, можно предусмотреть оценку

генотоксического потенциала в соответствии с Правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях. Если количество примеси меньше 1 мг, дальнейшее изучение генотоксичности не требуется, независимо от остальных порогов квалификации.

<sup>2</sup> В целях оценки мутагенного потенциала примесей можно провести один тест на мутагенность у бактерий используя подходящий детальный протокол исследований. Тесты следует проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 (далее – Правила надлежащей лабораторной практики), однако отсутствие полного соблюдения вышеназванных правил необязательно влечет за собой невозможность использования данных в обоснование проведения клинических исследований и регистрации. Подобные отклонения следует описать в отчете об исследовании. Например, пробоподготовка или анализ испытуемого объекта может не соответствовать требованиям Правил надлежащей лабораторной практики. В некоторых случаях выбор испытуемых штаммов бактерий допускается ограничить подтвердившими чувствительность к идентифицированному признаку штаммами. В случае если примеси невозможно выделить или синтезировать, или количество примеси ограничено наивысшие испытуемые концентрации таких примесей (рекомендуемые), могут быть не достигнуты в ходе экспериментов. В этом случае в целях проведения испытания при высоких концентрациях тест бактериальной мутагенности можно провести при наличии соответствующего обоснования, используя миниатюризированный формат испытаний с доказанным высоким соответствием тесту удовлетворяющему методикам исследований, одобренным ОЭСР или ИСН.

<sup>3</sup> Испытания для изучения *in vivo* значимости *in vitro* мутагенов (положительная мутагенность в бактериальных тест-системах)

<i>In vivo</i> тест	Факторы, требующие обоснование выбора теста как соответствующего своему целевому назначению
Тесты на трансгенные мутации	При любой положительной мутагенности в бактериальных тест-системах. Следует обосновать выбор испытуемой ткани (органа)
Тест <i>Pig-a</i> (кровь)	Для мутагенов прямого действия (положительная мутагенность в бактериальных тест-системах без S9)*
Микроядерный тест (кровь или костный мозг)	Для мутагенов прямого действия (положительная мутагенность в бактериальных тест-системах без S9) и

соединений, известных своей кластогенностью\*

Тест внепланового синтеза ДНК (ВСД) печени крысы

Особенно лишь при положительной мутагенности в бактериальных тест-системах с S9

Мутагенный печеночный метаболит известен своим образованием в используемых испытуемых видах животных индукцией крупных аддуктов

Комет-тест

Требуется обоснование (способ действия, специфичный для химического класса, с образованием неустойчивых основных участков или одноцепочечных разрывов, предшествующих повреждению ДНК, которое может приводить к мутациям). Следует обосновать выбор испытуемой ткани (органа)

Прочие

При убедительном обосновании

\*Для мутагенов непрямого действия (требующих метаболической активации), необходимо показать достаточную экспозицию к метаболиту (метаболитам).

#### <sup>4</sup> Примеры линейной экстраполяции с ТД<sub>50</sub>

Можно рассчитать специфичное для соединения допустимое поступление, основанное на таких данных о канцерогенной активности у грызунов, как значения ТД<sub>50</sub> (дозы, приводящие к 50 %-ной частоте развития онкологического заболевания, эквивалентны вероятности онкологического риска, равного 1:2). Линейная экстраполяция вероятности 1 на 100 000 (т.е. использованный допустимый пожизненный риск) достигается простым делением ТД<sub>50</sub> на 50 000. Эта процедура аналогична вычислению порога токсикологической угрозы.

Пример расчета: этиленоксид

Значения ТД<sub>50</sub> этиленоксида согласно базе данных канцерогенной активности составляют 21,3 мг/кг массы тела в сутки (крысы) и 63,7 мг/кг массы тела в сутки (мыши). Для расчета допустимого поступления использовано меньшее (т.е. более консервативное) значение для крыс.

Для получения дозы, вызывающей опухоли у 1 животного на 100 000, разделим на 50 000:  $21,3 \text{ мг/кг} \div 50\,000 = 0,42 \text{ мкг/кг}$

Для получения общей суточной дозы у человека:

$0,42 \text{ мкг/кг/сут} \times 50 \text{ кг массы тела} = 21,3 \text{ мкг/сут}$

Следовательно, ежедневное пожизненное поступление 21,3 мкг этиленоксида будет соответствовать теоретическому онкологическому риску, равному  $10^{-5}$ , а значит, будет

допустимым поступлением при его наличии в качестве примеси в лекарственном веществе.

#### Альтернативные методы и опубликованные регуляторные пределы для оценки онкологического риска

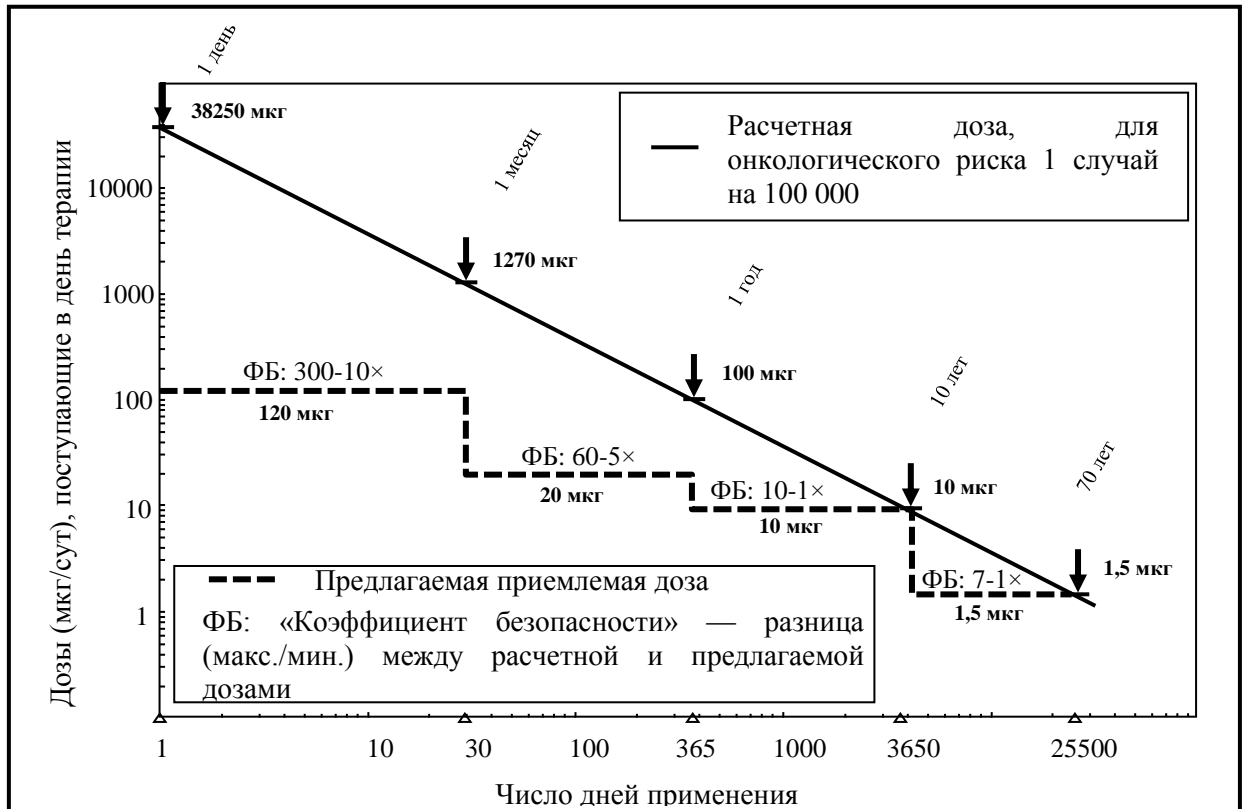
В качестве альтернативы использованию наиболее консервативного значения  $TD_{50}$  из исследований канцерогенности на грызунах, независимо от его значимости для человека, в целях первичного выявления результатов (вид животных, орган и т.д.) с наибольшей значимостью для оценки рисков у человека как основы получения отправной точки для линейной экстраполяции можно провести глубокую экспертную токсикологическую оценку имеющихся данных по канцерогенности. Также, в целях лучшего прямого учета формы кривой доза – эффект, в качестве численного показателя канцерогенной активности вместо значений  $TD_{50}$  можно использовать ориентировочную дозу, такую как ориентировочная доза нижнего доверительного предела 10 % (BMDL10, оценка наименьшей дозы, которая с 95 %-ной вероятности приведет к не более чем 10 %-ной частоте рака у крыс). Тогда линейная экстраполяция на вероятность 1 на 100 000 (т.е. использованный допустимый пожизненный уровень риска) достигается простым делением BMDL10 на 10 000.

Специфичное для соединения допустимое поступление можно также рассчитать на основании рекомендуемых значений, опубликованных международно признанными организациями, такими как Всемирная организация здравоохранения, Международная программа химической безопасности (МПХБ), Программа оценки онкологического риска, используя соответствующий пожизненный уровень риска, равный  $10^{-5}$ . В целом, используемый регуляторный предел должен основываться на наиболее свежих и научных данных и (или) методологии.

<sup>5</sup> Специфичный для соединения расчет допустимого поступления мутагенных примесей можно применить к мутагенным примесям (в отсутствие данных по канцерогенности), которые структурно схожи с химическим классом, являющимся известным канцерогеном. Например, обнаружены факторы, ассоциированные с канцерогенной активностью монофункциональных алкилхлоридов, которые можно использовать для модификации безопасного допустимого поступления монофункциональных алкилхлоридов – группы алкилхлоридов, широко используемых в синтезе лекарственных веществ. По сравнению с многофункциональными алкилхлоридами монофункциональные соединения гораздо менее канцерогенны, значения

ТД<sub>50</sub> колеблются в пределах 36 – 1810 мг/кг/сут (n = 15, за исключением эпихлорогидрина с двумя полностью различающимися функциональными группами). Таким образом, можно использовать значение ТД<sub>50</sub>, равное 36 мг/кг/сут, в качестве очень консервативной класс-специфичной отправной точки активности для расчета допустимого поступления монофункциональных алкилхлоридов. Это значение активности, по меньшей мере, в десять раз ниже, чем ТД<sub>50</sub>, равная 1,25 мг/кг/сут и соответствующая базовому пожизненному порогу токсикологической угрозы (1,5 мкг/сут) и, следовательно, обосновывает пожизненное и менее, чем пожизненное ежедневное поступление монофункциональных алкилхлоридов, в десять раз превышающее базовые значения.

<sup>6</sup> Установлению меньшего, чем пожизненного допустимого поступления мутагенных примесей в лекарственных препаратах предшествует установление стадийных порогов токсикологической угрозы пределов для клинической разработки. Расчет меньшего, чем пожизненного допустимого поступления (ДП) основывается на принципе правила Хабера заключающегося в том, что произведение концентрации (С) и времени (Т) — есть величина постоянная (k). В связи с этим канцерогенный эффект определяется как дозой, так и продолжительностью экспозиции.



Расчетная суточная доза мутагенной примеси, соответствующая теоретическому онкологическому риску, равному 1 случай на 100 000, как функция продолжительности терапии в сравнении с допустимым поступлением, рекомендованным в разделе 7.3.

Сплошная линия на рисунке 1 представляет линейную зависимость между величиной суточного поступления мутагенной примеси, соответствующей онкологическому риску, равному  $10^{-5}$ , и количеством дней лечения. Расчет основывается на пороге токсикологической угрозы, применяемом в настоящих требованиях для пожизненной терапии, т.е. 1,5 мкг/сут по следующей формуле:

$$\text{Менее чем пожизненное ДП} = \frac{1,5 \text{ мкг} \times 365 \text{ дней} \times 70 \text{ лет (продолжительность жизни)}}{\text{Общее количество дней лечения}}$$

Тогда расчетное суточное поступление будет составлять 1,5 мкг при 70-летней продолжительности жизни, 10 мкг – при 10-летней продолжительности жизни, 100 мкг – при годовой продолжительности жизни, 1270 мкг – при 1-месячной продолжительности жизни и приблизительно 38,3 мг при однократной дозе; все это приводит к одинаковому кумулятивному поступлению и, следовательно, теоретически к одинаковому онкологическому риску (1 случай на 100 000).

Пунктирная кривая отражает фактическое суточное поступление, скорректированное по меньшей, чем пожизненной экспозиции в соответствии с рекомендациями раздела 7 настоящих требований для препаратов, находящихся в клинической разработке, и зарегистрированных препаратов. Эти предлагаемые пределы, в целом, существенно ниже расчетных значений, что, дает коэффициенты безопасности, увеличивающиеся по мере сокращения продолжительности терапии.

Предлагаемое допустимое суточное поступление также соответствует онкологическому риску, равному  $10^{-6}$ , если продолжительность терапии не превышает 6 месяцев и, следовательно, применимо к ранним клиническим исследованиям у добровольцев/пациентов, когда польза еще не установлена. В этом случае коэффициенты безопасности, показанные в верхнем графе уменьшают в 10 раз.

<sup>7</sup> Примеры сценариев клинического применения с различной продолжительностью для применения допустимого поступления

Сценарий*	Допустимое поступление (мкг/сут)
Продолжительность терапии $\leq 1$ месяца: например, экстренно применяемые средства (антидоты, анестезия, острый ишемический инсульт), сенильный кератоз, лечение вшей	120
Продолжительность терапии $> 1-12$ месяцев: например, противомикробная терапия с не более чем 12-месячной терапией	20

(ВГС), парентеральное питание, профилактические противогриппозные средства (~5 месяцев), пептическая язва, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), преждевременные роды, эклампсия, предоперационная (гистерэктомия) терапия, лечение переломов (краткосрочное применение, но с длительными периодами полувыведения)

Продолжительность терапии > 1–10 лет: например, стадия заболевания с короткой ожидаемой продолжительностью жизни (тяжелая болезнь Альцгеймера), негенотоксичная противоопухолевая терапия, применяемая у популяции пациентов с длительной выживаемостью (рак молочной железы, хронический миелолейкоз), препараты, специально предназначенные для менее чем 10-летнего применения, препараты, применяемые прерывисто для лечения острых возвратных симптомов\*\* (хронический герпес, приступы подагры, аддиктивное расстройство, такое как прекращение курения), дегенерация макулы, ВИЧ\*\*\*

Продолжительность терапии > 10 лет до пожизненной: например, показания с хроническим применением с высокой вероятностью пожизненного применения в широком диапазоне возрастов (артериальная гипертензия, дислипидемия, бронхиальная астма, болезнь Альцгеймера (за исключением тяжелой болезни Альцгеймера), гормональная терапия (например, гормоном роста, гормоном щитовидной железы, паратиреоидным гормоном), липодистрофия, шизофрения, депрессия, псориаз, атопический дерматит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), муковисцидоз, сезонный и круглогодичный аллергический ринит

---

\* В таблице приведены общие примеры, каждый пример следует анализировать в индивидуальном порядке. Например, 10 мкг/сут могут быть применимы в случаях ограниченной ожидаемой продолжительности жизни пациента, например, тяжелая болезнь Альцгеймера, даже если применение препарата может превысить 10 лет.

\*\* Прерывистое применение в течение более 10 лет, но на основании расчетной накопленной дозы, оно попадает в категорию > 1 – 10 лет.

\*\*\* ВИЧ считается хроническим показанием, но спустя 5 – 10 лет к препаратам формируется резистентность, в связи с чем переходят на другие ВИЧ-препараты.

## Приложение № 1

к Требованиям к оценке и контролю  
ДНК-реактивных (мутагенных)  
примесей в лекарственных средствах  
в целях снижения потенциального  
канцерогенного риска

**УКАЗАНИЯ**  
**по применению Требований к оценке и контролю ДНК-реактивных**  
**(мутагенных) примесей в лекарственных средствах в целях**  
**снижения потенциального канцерогенного риска**

Варианты	Применение к фармацевтической субстанции	Применение к лекарственному препарату	Комментарии
Регистрация лекарственных препаратов и внесение изменений в регистрационное досье			
Лекарственный препарат из новой (ранее не разрешенной к медицинскому применению) фармацевтической субстанции	Да	Да	Основная цель Требований к оценке и контролю ДНК- реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (далее – Требования)
Лекарственный препарат из разрешенной к медицинскому применению фармацевтической субстанции с новым составом вспомогательных веществ	Нет	Да	Раздел 4.2 Требований
Оригинальный лекарственный препарат, подан на процедуру приведения регистрационного досье в соответствие.... При	Да	Да	Рассматривается в качестве лекарственного препарата изготовленного из новой

Варианты	Применение к фармацевтической субстанции	Применение к лекарственному препарату	Комментарии
этом лекарственный препарат не изменялся			фармацевтической субстанции с точки зрения изучения мутагенности
В регистрационное досье вносится новый поставщик фармацевтической субстанции или новая площадка производства фармацевтической субстанции. Изменения процесса производства при этом отсутствуют	Нет	Нет	<p>Переоценка риска мутагенных примесей не требуется если синтез фармацевтической субстанции соответствует ранее одобренным методам.</p> <p>Заявителю при этом необходимо подтвердить, что изменения ранее одобренного процесса производства или состава препарата не произошло. (раздел 4.1 Требований)</p>
В регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата с повышенными пределами ДНК-реактивных примесей, применяющегося при лечении распространенного рака, вносится дополнительное показание для применения по не угрожающему жизни состоянию	Да	Да	<p>Поскольку популяция пациентов и приемлемый онкологический риск изменились, ранее одобренная стратегия контроля примесей и установленные пределы содержания примесей потребуют переоценки. (раздел 4.3 Требований)</p>
Комбинированный лекарственный препарат, содержащий хотя бы одну новую фармацевтическую субстанцию и известные	<p>Да (новая субстанция)</p> <p>Нет (известная субстанция)</p>	Да	Требования применяются к новой фармацевтической субстанции. Требования

Варианты	Применение к фармацевтической субстанции	Применение к лекарственному препарату	Комментарии
фармацевтические субстанции			не применяются к известной фармацевтической субстанции. Лекарственный препарат будет рассматриваться в качестве нового лекарственного препарата, поэтому Требования будут применяться ко всем новым продуктам деградации или повышенному содержанию ранее имевшихся примесей.
Заявление на разрешение клинических исследований			
Лекарственный препарат из новой (ранее не разрешенной к медицинскому применению) фармацевтической субстанции	Да	Да	Основная цель Требований
Новая фармацевтическая субстанция для производства препаратов противоопухолевой терапии	Нет	Нет	Вне сферы применения Требований
Новая фармацевтическая субстанция для производства орфанных препаратов	Да	Да	Могут быть индивидуальные исключения для более высоких пределов содержания примесей
Новый лекарственный препарат с использованием известной фармацевтической субстанции при отсутствии изменений процесса производства	Нет	Да	В отсутствие изменений синтеза фармацевтической субстанции ретроспективное применение Требований в ее отношении не

Варианты	Применение к фармацевтической субстанции	Применение к лекарственному препарату	Комментарии
последней			предполагается. Фармацевтическая субстанция не требует переоценки. Поскольку лекарственный препарат при этом новый, ожидается применение Требований в его отношении

---

Приложение № 2  
к Требованиям к оценке и  
контролю ДНК-реактивных  
(мутагенных) примесей  
в лекарственных средствах в целях  
снижения потенциального  
канцерогенного риска

**ПРИМЕРЫ**  
**применения потенциальных подходов к контролю**  
**ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных**  
**средствах в целях снижения потенциального**  
**канцерогенного риска**

Случай 1. Пример применения варианта 3 стратегии контроля

Промежуточный продукт X образуется за две стадии до фармацевтической субстанции, в ней рутинно обнаруживается примесь А. Примесь А является стабильным соединением и переносится в фармацевтическую субстанцию. В лабораторных условиях проведено исследование с прибавлением различных концентраций примеси А к промежуточному продукту X. По результатам этих исследований показано устойчивое удаление примеси А из фармацевтической субстанции до менее чем 30 % от предела порога токсикологической угрозы, даже если содержание примеси А в промежуточном продукте X составляло 1 %. Поскольку промежуточный продукт X образуется лишь за две стадии до фармацевтической субстанции, а содержание примеси А в ней относительно высокое, очистительная способность процесса была дополнительно подтверждена определением примеси А во множестве опытно-промышленных серий фармацевтической субстанции: результаты были ниже 30 % от предела порога токсикологической угрозы. Таким образом, контроль примеси А в промежуточном продукте X с критерием приемлемости, равном 1,0 %,

обоснован, поэтому испытание на эту примесь в спецификации фармацевтической субстанции не требуется.

Случай 2. Пример применения варианта 3 стратегии контроля, основанный на прогнозируемой очистке по результатам исследования с добавлением примеси и использованием стандартных аналитических методов

Исходный материал Y вносится на 3-й стадии 5-стадийного синтеза, в нем с помощью стандартных аналитических методов рутинно обнаруживается примесь Y в количестве менее 0,1 %. В целях установления приемлемости 0,1 %-ного предела в спецификации на исходный материал, было проведено лабораторное исследование очистки, при котором примесь B прибавлялась к исходному материалу Y в различных концентрациях (до 10 %), коэффициент очистки на трех конечных стадиях обработки составил >500. Применение этого коэффициента очистки к уровню в 0,1 % от предела спецификации на исходный материал Y дает прогнозируемое содержание примеси B в фармацевтической субстанции, равное менее 2 ppm. Поскольку это значение ниже предела токсикологической угрозы, равного 50 ppm, для этой примеси в фармацевтической субстанции, уровень в 0,1 % от предела содержания примеси B в спецификации на исходный материал Y обоснован без необходимости представления результатов анализа опытно-промышленных или коммерческих серий фармацевтической субстанции.

Случай 3. Пример применения вариантов 2 и 4 стратегии контроля для структурно схожих мутагенных примесей

Промежуточный продукт 1-й стадии 5-стадийного синтеза представляет собой нитроароматическое соединение, которое может

содержать низкое количество примеси С – позиционного изомера промежуточного продукта 1-й стадии, которая также представляет собой нитроароматическое соединение. Количество примеси С в промежуточном продукте 1-й стадии с помощью обычных аналитических методов не изучалось, но она может присутствовать в меньшем количестве. Промежуточный продукт 1-й стадии имеет положительную реакцию в тесте на мутагенность у бактерий. Реакция гидрогенизации 2-й стадии приводит к 99 %-ной конверсии промежуточного продукта 1-й стадии в соответствующий ароматический амин. Это подтверждается внутрипроизводственным испытанием. Проведена оценка очистки оставшегося нитроароматического промежуточного продукта 1-й стадии, прогнозируется большой коэффициент очистки, основанный на точках очистки на последующих 3-й и 4-й стадиях процесса обработки. Очистка на 5-й стадии обработки не предполагается, поэтому спецификация на промежуточный продукт 1-й стадии для порога токсикологической угрозы была задана для промежуточного продукта 4-й стадии (вариант 2 подхода к контролю). Очистка от позиционно-изомерной примеси С ожидается на тех же точках очистки, что и от промежуточного продукта 1-й стадии, поэтому ее содержание всегда будет гораздо ниже, чем содержание самого промежуточного продукта 1-й стадии, поэтому испытания не требуются, а вариант 4 стратегии контроля примеси С может быть обоснован без необходимости дополнительных лабораторных или опытно-промышленных данных.

Случай 4. Пример применения варианта 4 стратегии контроля для высокореактивной примеси

Тионилхлорид – высокореактивное мутагенное соединение. Тионилхлорид вносится на 1-й стадии 5-стадийного синтеза. На различных стадиях синтеза используется большое количество воды. Поскольку тионилхлорид немедленно реагирует с водой, отсутствует вероятность его остаточного присутствия в лекарственном веществе. Допустим вариант 4 подхода к контролю без представления каких-либо лабораторных или промышленных данных.

---