



2014년 11월 20일

EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

공유 시설의 여러 의약품 제조와 관련된 리스크의 파악을 위한 건강 기반
노출 한도 기준 설정 가이드라인

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

Draft Agreed by Safety Working Party	December 2012
Adoption by CVMP for release for consultation	November 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	13 December 2012
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2013
Adoption by CVMP	11 September 2014
Adopted by Safety Working Party	October 2014
Adoption by CHMP	20 November 2014
Date for coming into effect	01 June 2015

Keywords	<i>Shared facilities, risk identification, exposure limits, toxicological data, residual active substances, PDE</i>
-----------------	---

목차

요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 건강 기반 노출 한도 기준의 결정(Determination of health based exposure limits)
 - 4.1 PDE 계산(Calculation of a Permitted Daily Exposure)
 - 4.2 임상 데이터의 활용(Use of clinical data)
 - 4.3 다른 투여 경로에 외삽(Extrapolation to other routes of administration)
5. 특별 고려 사항(Specific considerations)
6. PDE 설정 전략 보고(Reporting of the PDE determination strategy)
7. 시행(Implementation)
8. 용어 정의(Definitions)

참고 문헌(References):

부록(Annex). PDE 설정 전략(PDE Determination Strategy)

요약(Executive summary)

When different medicinal products are produced in shared facilities, the potential for cross-contamination is a concern. Medicinal products provide a benefit to the intended patient or target animal; however as a cross contaminant, they provide no benefit to the patient or target animal and may even pose a risk. Hence, the presence of such contaminants should be managed according to the risk posed which in turn are related to levels that can be considered safe for all populations. To this end, health based limits through the derivation of a safe threshold value should be employed to identify the risks posed. The derivation of such a threshold value (e.g. permitted daily exposure (PDE) or threshold of toxicological concern (TTC)) should be the result of a structured scientific evaluation of all available pharmacological and toxicological data including both non-clinical and clinical data. Deviation from the main approach highlighted in this guideline to derive such safe threshold levels could be accepted if adequately justified.

공유 시설에서 여러 의약품을 생산하는 경우에는 교차 오염 문제가 발생할 수 있다. 의약품은 예정 환자나 표적 동물에게 도움이 되지만, 교차 오염 시에는 예정 환자나 표적 동물에게 전혀 도움이 되지 않고, 오히려 리스크가 발생할 수 있다. 그러므로 이와 같은 오염 물질의 존재를 관련 리스크에 맞춰 관리해야 한다. 모든 집단에 안전하다고 생각되는 수준으로 관리할 필요가 있다. 이를 위하여 안전 한계값을 도출해 건강 기반 한도 기준을 토대로 관련 리스크를 파악한다. 임상/비임상 데이터를 포함해 모든 약리학적/독성학적 데이터를 체계적이고 과학적으로 평가하여 이와 같은 한계값(예, PDE 또는 TTC)을 구한다. 이 가이드라인에 기술된 방법이 아닌 다른 방법으로 안전 한계값을 구하는 것도 가능하나, 타당성을 적절하게 증명할 수 있어야 한다.

1. 서론(배경)(Introduction (background))

During the manufacture of medicinal products accidental cross-contamination can result from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, aerosols, genetic material or organisms from active substances, other starting materials, and other products being processed concurrently, as well as from residues on equipment, and from operators' clothing. Due to the perceived risk, certain classes of medicinal product have previously been required to be manufactured in dedicated or segregated self-contained facilities including, "certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxics and certain highly active drugs". Until now no official guidance is

available in order to assist manufacturers to differentiate between individual products within these specified classes. Chapters 3 and 5 of the GMP guideline have been revised to promote a science and risk-based approach and refer to a "toxicological evaluation" for establishing threshold values for risk identification.

의약품 제조 시에 활성 성분, 기타 출발 물질, 동시에 제조되는 다른 제품, 그리고 설비 잔류물과 작업자 복장에서 먼지, 가스, 증기, 에어로졸, 유전 물질, 생명체가 방출되어 교차 오염이 발생할 수 있다. 이와 같은 리스크 때문에 "일부 항생제, 호르몬, 세포 독성 물질, 고활성 의약품"을 포함해, 일부 클래스의 의약품은 전용 또는 자체 차폐 분리 시설에서 제조해야 한다. 하지만 이와 같은 특정 클래스에 속하는 서로 다른 의약품 사이의 구분에 도움이 되는 가이드라인이 아직까지 공식적으로 발행되지 않았다. 과학과 리스크 기반 방법의 활용을 촉진하고 "독성학적 평가"를 통해 한계값을 설정하고 리스크를 파악하도록, GMP 가이드라인 3장과 5장을 개정했다.

Cleaning is a risk reducing measure and carry-over limits for cleaning validation studies are widely used in the pharmaceutical industry. A variety of approaches are taken in order to establish these limits and often do not take account of the available pharmacological and toxicological data. Hence, a more scientific case by case approach is warranted for risk identification and to support risk reduction measures for all classes of pharmaceutical substances.

세척은 리스크 감소 대책 가운데 하나이며, 세척 밸리데이션 시에 이월 한도 기준을 설정해 적용한다. 이 한도 기준을 정하는 방법이 다양하지만, 약리학적/독성학적 데이터를 고려하지 않는 경우가 많다. 그러므로 더 과학적인 방법으로 리스크를 파악하고 모든 클래스의 제약 성분을 위한 리스크 감소 대책을 뒷받침할 필요가 있다.

The objective of this guideline is to recommend an approach to review and evaluate pharmacological and toxicological data of individual active substances and thus enable determination of threshold levels as referred to in the GMP guideline. These levels can be used as a risk identification tool and can also be used to justify carry over limits used in cleaning validation. While Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) are not discussed in Chapters 3 and 5 of the GMP guideline, the general principles outlined in this guideline to derive a threshold value for risk identification could be applied where required.

이 가이드라인의 목적은 각 활성 성분의 약리학적/독성학적 데이터를 검토하고 평가하여 GMP 가이드라인에 기술된 한계 수준을 파악하는 방법을 제시하는데 있다. 이 수준을 리스크 파악 도구로 활용하고, 세척 밸리데이션 시에 이월 한도 기준의 타당성을

증명하는데 활용할 수 있다. GMP 가이드라인의 3장과 5장에서 API를 다루고 있지 않지만, 리스크 파악을 위한 한계값 도출과 관련된 일반 원칙을 API에도 적용할 수 있다.

Deviation from the main approach highlighted in this guideline to derive safe threshold levels could be accepted if adequately justified.

이 가이드라인에 기술된 방법이 아닌 다른 방법으로 안전 한계 수준을 구할 수 있으나, 타당성을 적절하게 증명할 수 있어야 한다.

2. 적용 범위(Scope)

The scope of the present guideline is to ensure the safety of human patients and target animals exposed to residual active substances via medicinal products as well as consumers potentially exposed to residual active substances present in food of animal origin as a result of treatment of food producing animals with veterinary medicinal products in which residual active substances are present. In doing so, this document aims to recommend an approach for deriving a scientifically based threshold value for individual active substances to be applied for risk identification. The guideline outlines how the data on which the threshold value is derived should be presented in order to achieve a clear and harmonious approach across pharmaceutical industry.

이 가이드라인은 의약품을 통해 잔류 활성 성분에 노출된 환자와 표적 동물, 그리고 잔류 활성 성분이 존재하는 동물 의약품을 식품 생산 동물에 투여한 결과로 동물 유래 식품에 존재하는 잔류 활성 성분에 노출될 가능성이 있는 소비자의 안전을 보장하기 위한 것이다. 이를 위하여 리스크 파악에 적용할 활성 성분별 과학적 한계값 도출 방법을 제시한다. 제약 업계 전체적으로 명확하고 조화된 방법을 적용하기 위하여, 한계값 도출에 필요한 데이터의 정리 방법을 설명한다.

3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline should be read in conjunction with:

다음 문서와 연계하여 이 가이드라인을 적용한다.

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Chapter 3 and 5.

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

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

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

4. 건강 기반 노출 한도 기준의 결정(Determination of health based exposure limits)

4.1 PDE 계산(Calculation of a Permitted Daily Exposure)

The procedure proposed in this document for determination of health based exposure limits for a residual active substance is based on the method for establishing the so-called Permitted Daily Exposure (PDE) as described in Appendix 3 of ICH Q3C (R4) "Impurities: Guideline for Residual Solvents" and Appendix 3 of VICH GL 18 on "residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)". The PDE represents a substance-specific dose that is unlikely to cause an adverse effect if an individual is exposed at or below this dose every day for a lifetime.

이 문서에 기술된 잔류 활성 성분의 건강 기반 노출 한도 기준 계산 방법은, ICH Q3C(R4) "불순물: 잔류 용매 가이드라인"의 부록 3과 VICH GL 18 "새로운 동물 의약품, 활성 성분, 첨가제의 잔류 용매(개정)"의 부록 3에 기술된 이른바 PDE 설정 방법을 토대로 한다. PDE는 평생 동안 이 용량 수준 이하로 매일 노출되어도 부정적인 영향이 발생하지 않을 것으로 생각되는 성분별 용량을 의미한다.

Determination of a PDE involves (i) hazard identification by reviewing all relevant data, (ii) identification of "critical effects", (iii) determination of the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of the findings that are considered to be critical effects, and (iv) use of several adjustment factors to account for various uncertainties. Appendices 3 of the ICH Q3C and VICH GL 18 guidelines present the following equation for the derivation of the PDE:

(i) 모든 관련 데이터 검토를 통한 위해 요소 파악, (ii) "중요 영향" 파악, (iii) 중요 영향이라고 생각되는 결과의 NOAEL 파악, (iv) 각종 불확실성 요소를 감안해 여러 가지 조정 계수 적용을 거쳐 PDE를 구한다. ICH Q3C와 VICH GL 18 가이드라인의 부록 3에 다음과 같은 PDE 계산 공식이 있다.

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

In relation to the establishment of health based exposure limits that can be accepted in veterinary medicinal products, it would in principle, be possible to use the PDE approach to establish different limits for different target species. However, this would be highly impractical. Consequently, it is considered pragmatic that PDEs should be derived assuming human exposure. The level of contamination that can be accepted is then calculated from the human PDE, even when the product that will be contaminated is a veterinary medicinal product. This is considered to represent a pragmatic approach and is in line with the approach taken in VICH GL 18, in which human PDEs are used to calculate residual solvent limits applied for veterinary medicinal products.

동물 의약품의 건강 기반 노출 한도 기준 설정 시에, 원칙적으로 PDE 방법을 적용해 표적 동물 종별로 한도 기준을 다르게 설정할 수 있다. 하지만 이렇게 하기란 현실적으로 굉장히 어렵다. 그러므로 사람 노출을 가정하여 PDE를 구하는 방법이 현실적이다. 다음에 오염되는 제품이 동물 의약품이더라도, 사람 PDE를 토대로 허용 오염 수준을 계산한다. 이 방법이 현실적이고 VICH GL 18의 방법과도 일치한다. VICH GL 18 문서에도 사람 PDE를 이용해 동물 의약품의 잔류 용매 한도 기준을 계산하도록 기술되어 있다.

The derivation of limits will need to take account of the dose to be administered, which will be influenced by the body weight of the species to be treated. In order to facilitate this, the PDE should be calculated on a mg/kg bw basis (i.e. using a weight adjustment figure of 1) rather than on a per person basis.¹

¹ If the product information for the next medicinal product to be manufactured expresses the daily dose on a per patient basis rather than on a mg/kg bw basis, a standard body weight of 50 kg should be used for human medicinal products. For medicinal products for veterinary use doses are generally expressed on a mg/kg bw basis. In those instances where this is not the case, a standard body weight of 1 kg should be assumed as this would represent the

한도 기준 도출 시에는 투여 용량을 고려할 필요가 있는데, 이 부분은 치료 대상 종의 체중에 따라 달라진다. 그러므로 사람을 기준으로 하기보다는 mg/kg bw 방식으로 PDE를 계산한다(즉, 1의 체중 조정 수치 적용).

When the product that may become contaminated with a residual active substance is a veterinary medicinal product for administration to food producing animals, the carryover limit applied must take account of both target animal safety considerations and consumer safety considerations. It should therefore be demonstrated, based on worst case exposure scenarios, that neither the target animal nor the consumer will be exposed to residual active substance levels exceeding the PDE.

잔류 활성 성분에 오염된 동물 의약품이 식품 생산 동물에 투여될 수 있는 경우, 표적 동물의 안전과 소비자 안전을 모두 고려하여 이월 한도 기준을 구한다. 그러므로 최악의 노출 시나리오를 토대로, 표적 동물과 소비자 모두가 PDE 이상의 잔류 활성 성분에 노출되지 않음을 증명한다.

Alternative approaches to the NOAEL such as the Benchmark dose may also be used.

벤치마크 용량 등 NOAEL 이외의 다른 방법도 활용할 수 있다.

The use of other approaches to determine health based exposure limits could be considered acceptable if adequately and scientifically justified.

적절하고 과학적으로 타당성이 있으면, 다른 방법으로 건강 기반 노출 한도 기준을 설정하는 방법도 인정된다.

위해 요소 파악을 위한 데이터 기준(Data requirements for hazard identification)

Hazard identification is the qualitative appraisal of the inherent property of a substance to produce adverse effects. For hazard identification, a review of all available animal and human data should be performed for each compound. Data for

lower end of animal body weights.

다음 제조 의약품의 제품 정보가 mg/kg bw 방식이 아니라 환자별 일일 투여 용량으로 표현되어 있다면, 사람 의약품에 표준 체중 50 kg을 적용한다. 동물 의약품인 경우에는 일반적으로 mg/kg bw 방식으로 용량이 표현된다. 그렇지 않으면 표준 체중 1 kg을 가정한다. 이 수치는 동물 체중의 하한에 해당된다.

hazard identification would include non-clinical pharmacodynamic data, repeat-dose toxicity studies, carcinogenicity studies, in vitro and in vivo genotoxicity studies, reproductive and developmental toxicity studies as well as clinical data (therapeutic and adverse effects). The availability of data for an active substance will vary depending on the stage of development and indication. If data sets are incomplete, the identified gaps will need to be critically assessed with regard to the impact this might have on deriving a reliable health based exposure limit.

위해 요소 파악은 부정적인 영향을 유발할 가능성이 있는 성분의 내재적 특성을 정성적으로 평가하는 것이다. 화합물 각각의 모든 동물/인체 데이터를 검토하여 위해 요소를 파악한다. 위해 요소 파악에 필요한 데이터로는 비임상 PD 데이터, 반복 투여 독성 시험 결과, 발암성 시험 결과, 체외/체내 유전 독성 시험 결과, 생식/발생 독성 시험 결과, 임상 시험 데이터(치료 효과와 이상 반응)가 있다. 개발 단계와 적응증에 따라 활성 성분별 가용 데이터 수준이 다양하다. 데이터가 충분하지 않으면, 이와 같은 데이터 부족이 신뢰성 있는 건강 기반 노출 한도 기준 도출에 미칠 영향을 평가할 필요가 있다.

중요 영향의 파악(Identification of critical effects)

Critical effects would include the most sensitive indicator of an adverse effect seen in non-clinical toxicity studies unless there is clear evidence (e.g. from mechanistic studies, pharmacodynamic data etc.) that such findings are not relevant to humans or the target animal. A critical effect would also include any clinical therapeutic and adverse effect.

사람이나 표적 동물과 관련이 없다는 명확한 증거(예, 기계주의적 시험 결과, PD 데이터 등)가 없으면, 비임상 독성 시험에서 나타난 이상 영향의 가장 민감한 지표를 중요 영향으로 간주한다. 또한 임상적 치료 영향과 이상 영향도 중요 영향에 포함될 수 있다.

NOAEL 확립(Establishing NOAEL(s))

For all critical effects identified, a NOAEL should be established. The NOAEL is the highest tested dose at which no "critical" effect is observed. If the critical effect is observed in several animal studies, the NOAEL occurring at the lowest dose should be used for calculation of the PDE value. If no NOAEL is obtained, the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) may be used. A NOAEL based on clinical pharmacodynamic effects should correspond to the highest dose tested which is considered therapeutically inefficacious.

파악한 모든 중요 영향에 대하여 NOAEL을 확립한다. NOAEL은 "중요" 영향이 전혀 관찰되지 않는 최고 시험 용량이다. 여러 동물 시험에서 중요 영향이 관찰되지 않으면, 최저 용량을 NOAEL로 정하여 PDE 값을 계산한다. NOAEL을 구하지 못하면, LOAEL을 사용할 수 있다. 임상 PD 결과에 의거한 NOAEL은 치료 효과가 없다고 생각되는 최고 시험 용량에 해당된다.

조정 계수 적용(Application of adjustment factors)

The PDE is derived by dividing the NOAEL for the critical effect by various adjustment factors (also referred to as safety-, uncertainty-, assessment- or modifying factors) to account for various uncertainties and to allow extrapolation to a reliable and robust no-effect level in the human or target animal population. F1 to F5 are addressing the following sources of uncertainty:

중요 영향에 대한 NOAEL을 여러 조정 계수(또는 안전 계수, 불확도 계수, 평가 계수, 변형 계수)로 나누어 PDE를 계산한다. 여러 가지 불확실성 요소를 감안하고 사람이나 표적 동물 집단에서 신뢰성 있고 견고한 무영향 수준을 추정하기 위해 이와 같은 조정 계수를 적용한다. 다음과 같은 불확실성 요소를 감안해 F1~F5를 적용한다.

F1: A factor (values between 2 and 12) to account for extrapolation between species

종 사이의 외삽을 고려한 계수(2~12)

F2: A factor of 10 to account for variability between individuals

개인 사이의 차이를 고려한 계수(10)

F3: A factor 10 to account for repeat-dose toxicity studies of short duration, i.e., less than 4-weeks

짧은 기간 실시된 반복 투여 독성 시험(4주 미만)을 감안한 계수(10)

F4: A factor (1-10) that may be applied in cases of severe toxicity, e.g. non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity

심각한 독성(예, 비유전독성 발암성, 신경 독성, 최기형성)인 경우에 적용하는 계수(1-10)

F5: A variable factor that may be applied if the no-effect level was not established.

When only an LOEL is available, a factor of up to 10 could be used depending on the severity of the toxicity.

무영향 수준이 확립되지 않은 경우에 적용할 수 있는 변동 계수. LOEL만 있는 경우, 독성의 심각성에 따라 최대 10의 계수를 적용할 수 있다.

The use of additional modifying factors to address residual uncertainties not covered by the above factors may be accepted provided they are well supported with literature data and an adequate discussion is provided to support their use e.g. lack of data for reproductive and developmental toxicity (see section 5.4).

상기 계수에서 다루지 않은 잔여 불확도를 고려하여, 추가 변형 계수를 적용할 수 있다. 다만 관련 문헌 데이터가 있어야 하고 추가 변형 계수의 활용이 타당함을 적절하게 설명한다(예, 생식/발생 독성 데이터 결여)(섹션 5.4 참조).

Please refer to Appendices 3 of the ICH Q3C (R4) and VICH GL 18 guidelines for further guidance on the choice of adjustment factors F1 and F4. The use and choice of adjustment factors should be justified. A restriction to use of F2 and potentially F5 may be acceptable when deriving a PDE on the basis of human end points. Deviations from the default values for the adjustment factors presented above can be accepted if adequately and scientifically justified.

조정 계수 F1과 F4의 선택에 관해서는 ICH Q3C(R4)와 VICH GL 18 가이드라인의 부록 3을 참조한다. 조정 계수 사용과 선택의 타당성을 제시한다. 사람 엔드포인트를 토대로 PDE를 구할 때는 F2와 때로는 F5의 사용을 제한하는 것이 인정될 수 있다. 앞서 정리한 조정 계수의 기본값이 아닌 다른 값을 사용한다면, 그 타당성을 적절하고 과학적으로 제시한다.

최종 PDE 선택(Selection of final PDE)

If several critical effects have been identified resulting in calculation of more than one PDE value, a decision with respect to the most appropriate PDE to be used for the cleaning validation process should be made with an appropriate justification. Usually, by default the lowest PDE value will be used.

여러 가지 중요 영향이 파악되고 그에 따라 하나 이상의 PDE 값이 계산되면, 세척 밸리데이션에 가장 적절한 PDE를 결정하고 타당성을 제시한다. 일반적으로 최저 PDE 값을 사용한다.

4.2 임상 데이터의 활용(Use of clinical data)

The aim of determining a health-based exposure limit is to ensure human safety, and consequently it is considered that good quality human clinical data is highly relevant. Unintended pharmacodynamic effects in patients caused by contaminating active substances may constitute a hazard thus clinical pharmacological data should be considered when identifying the critical effect. Consideration should be given to what extent the active substance in question has been associated with critical adverse effects in the clinical setting.

건강 기반 노출 한도 기준 설정의 목적은 인체 안전성을 보장하는 것이며, 그러므로 우수한 품질의 인체 임상 데이터가 특히 중요하다고 볼 수 있다. 오염된 활성 성분에 의해 환자에서 발생하는 의도하지 않았던 PD 영향은 위해 요소에 해당될 수 있으며, 그러므로 중요 영향 파악 시에 임상 약리학적 데이터를 고려해야 한다. 해당 활성 성분이 임상 상황에서 중요 이상 영향과 어느 정도 관련이 있는지 고려해야 한다.

If the most critical effect identified to determine a health-based exposure limit is based on pharmacological and/or toxicological effects observed in humans rather than animals, the use of the PDE formula may be inappropriate and a substance-specific assessment of the clinical data may be used for this purpose.

건강 기반 노출 한도 기준을 구하기 위해 파악한 가장 중요한 영향이 동물이 아닌 사람에서 관찰된 약리학적/독성학적 영향을 토대로 한 것이라면, PDE 공식은 적절하지 않고, 이 경우에는 임상 데이터를 성분별로 평가할 수 있다.

4.3 다른 투여 경로에 외삽(Extrapolation to other routes of administration)

While the PDE value derived for an active substance (contaminant) generally is based on studies applying the intended clinical route of administration, a different route of administration may be applied for the active substance or medicinal product subsequently produced in the shared facility. Changing the route of administration may change the bioavailability; hence correction factors for route-to-route extrapolation should be applied if there are clear differences (e.g. > 40%) in route-specific bioavailability. As bioavailability may vary between species, the correction factors for route-to-route extrapolation should preferably be based on human data or in the case of veterinary medicinal products, data in the relevant target animal.

활성 성분(오염 물질)의 PDE 값이 일반적으로 예정 임상 투여 경로로 시험한 결과를 바탕으로 하지만, 활성 성분이나 공유 시설에서 생산된 의약품에 대하여 다른 투여 경로를 적용할 수도 있다. 투여 경로 변경 시에 생체 이용률이 달라질 수 있다. 그러므로 경로 특이적 생체 이용률 차이가 뚜렷하게 존재한다면(예, > 40%), 경로 사이의 외삽을 위한 보정 계수를 적용한다. 종에 따라 생체 이용률이 달라질 수 있으므로, 인체 데이터 또는 동물 의약품인 경우에 관련 표적 동물 데이터를 토대로 경로간 외삽을 위한 보정 계수를 정하는 방식이 바람직하다.

In case human or target animal bioavailability data are not available for other routes and it is to be expected that the change in route of administration may result in an increase in systemic exposure for the contaminant (e.g. oral to inhalation), a conservative extrapolation can be performed by assuming 100% bioavailability of the contaminant. For example, in the case of oral-to-inhalation extrapolation, the PDE derived on basis of oral data can be corrected by multiplying with the following correction factor:

다른 투여 경로에 대하여 사람이나 표적 동물 생체 이용률 데이터가 없고 투여 경로 변경 시에 오염 물질의 전신 노출이 증가할 것으로 예상되는 경우(예, 경구에서 흡입 경로로 변경), 오염 물질의 100% 생체 이용률을 가정해 보수적으로 외삽한다. 예를 들어 경구-흡입 외삽인 경우에 경구 데이터에 근거해 PDE 값을 구할 때는 다음과 같은 보정 계수로 곱하여 보정할 수 있다.

Correction factor (oral-to-inhalation): % oral absorption/ 100% respirable absorption.

보정 계수(경구-흡입): 경구 흡수율(%) / 100% 호흡 흡수

In cases where human or target animal bioavailability data are not available for other routes and it can be expected that the systemic exposure to the contaminant will be lower via the route applied for the contaminated active substance/medicinal product, there is no need to apply a correction factor to the PDE calculation. It is expected that the route-to-route extrapolation will be performed on a case-by-case basis.

다른 투여 경로에 대하여 사람이나 표적 동물 생체 이용률 데이터가 없고 오염된 활성 성분/의약품에 적용되는 경로를 통한 오염 물질의 전신 노출 수준이 더 낮을 것으로 예상되는 경우, PDE 계산 시에 보정 계수를 적용할 필요가 없다. 개별적으로 경로간 외삽을 실시한다.

5. 특별 고려 사항(Specific considerations)

5.1 유전 독성 가능성이 있는 활성 성분(Active substances with a genotoxic potential)

For genotoxic active substances for which there is no discernible threshold, it is considered that any level of exposure carries a risk. However, a pre-defined level of acceptable risk for non-threshold related genotoxicants has been established in the EMA Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities in the form of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) of 1.5 µg/person/day. The TTC represents the genotoxic impurity exposure level associated with a theoretical cancer risk of 1 additional cancer in 100,000 patients when exposed over a life time. Given the fact that exposure duration to residual active substances will be much more restricted (for example because, in practice, levels of residual active substance carryover can be expected to diminish on a batch by batch basis), limits based on a maximum, exposure to 1.5 µg/person/day in this case would not exceed a theoretical 1×10^{-6} excess cancer risk. Hence, in the case of residual active substances without a threshold, a limit dose of 1.5 µg/person/day may be applied.

한계 수준이 뚜렷하게 없는 유전 독성 활성 성분인 경우에는 노출 수준에 상관없이 리스크가 있다고 간주한다. 하지만 한계 수준이 없는 유전 독성 물질의 허용 리스크 수준이 EMA의 유전 독성 불순물 한도 기준 가이드라인에 1.5 µg/person/day의 TTC로 설정되어 있다. TTC는 평생에 걸쳐 노출되는 경우에 환자 10만 명 가운데 1명의 추가적인 암환자가 발생할 이론적인 발암 리스크와 관련된 유전 독성 불순물 노출 수준에 해당된다. 잔류 활성 성분의 노출 기간이 훨씬 더 제한적임을 감안하면(예를 들어 실제로는 잔류 활성 성분 이월 수준이 배치 제조에 따라 점차 감소할 것으로 예상되므로), 이 경우에 최대 1.5 µg/person/day의 노출을 토대로 한 한도 기준은 이론적으로 1×10^{-6} 의 초과 발암 리스크를 넘지 않을 것이다. 그러므로 한계 수준이 없는 잔류 활성 성분인 경우에 1.5 µg/person/day의 한도 용량을 적용할 수 있다.

When the product that may become contaminated with a residual active substance is a veterinary medicinal product the same TTC should be used, but expressed on a 'per kg bodyweight' basis (ie the TTC is 0.03 µg/kg bw/day). When the contaminated product is for administration to food producing animals, the carryover limit applied must take account of both target animal safety considerations and

consumer safety considerations. It should therefore be demonstrated, based on worst case exposure scenarios, that neither the target animal nor the consumer will be exposed to residual active substance levels exceeding the TTC.

잔류 활성 성분에 오염될 가능성이 있는 제품이 동물 의약품이라면, 동일한 TTC를 사용하되 "/kg bw" 단위로 나타낸다(즉, TTC는 0.03 µg/kg bw/day이다). 오염된 제품이 식품 생산 동물에 투여하는 것이라면, 표적 동물의 안전성과 소비자의 안전성을 모두 고려하여 이월 한도 기준을 정한다. 그러므로 최악의 노출 시나리오에 근거하여, 표적 동물이나 소비자 모두가 TTC 이상의 잔류 활성 성분 수준에 노출되지 않음을 증명한다.

For genotoxic active substances where sufficient carcinogenicity data exists, compound-specific risk assessments to derive acceptable intakes should be applied instead of the TTC-based acceptable intake approach.

발암성 데이터가 충분히 있는 유전 독성 활성 성분인 경우, TTC 기반 허용 섭취 방식 대신 화합물 특이적 리스크 평가에 의한 허용 섭취 수준 도출 방법을 적용한다.

For genotoxic pharmaceutical substances with sufficient evidence of a threshold related mechanism, safe exposure levels without appreciable risk of genotoxicity can be established by using the PDE approach.

한계 관련 메커니즘에 관한 증거가 충분히 있는 유전 독성 제약 성분인 경우, 뚜렷한 유전 독성 리스크가 없는 안전한 노출 수준을 PDE 방법으로 확립할 수 있다.

5.2 고감작성 활성 성분(Active substances with a highly sensitising potential)

Drug-induced immune-mediated hypersensitivity reactions may develop in sensitive individuals. The observed reactions may range from mild cases of contact sensitisation to potentially lethal anaphylactic reactions.

민감한 사람은 약물에 의해 유도된 면역 매개 과민 반응을 나타낼 수 있다. 가벼운 접촉성 감작 반응부터 치명적인 아나필락시스 반응까지 다양한 반응이 나타난다.

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 for which scientific data does not support an acceptable level of exposure or the risk associated with the handling the product at the facility cannot be adequately controlled by organisational or technical measures. Classification of

an active substance or medicinal product with a high sensitising potential should consider whether the substance shows a high frequency of sensitising occurrence in humans; or a probability of occurrence of a high sensitisation rate in humans based on animal data or other validated tests. Severity of these reactions should also be considered and should be included in a weight of evidence assessment.

GMP 가이드라인의 3장 3.6번 항목에 규정되어 있는 바와 같이, 조직적 대책이나 기술적 대책으로 제품 취급 관련 리스크를 적절하게 관리하지 못하거나 허용 노출 수준을 뒷받침하는 과학적 데이터가 없는 고감작성 활성 성분과 의약품은 전용 시설에서 제조해야 한다. 고감작성 활성 성분이나 의약품의 분류 시에는, 그 성분이 사람에서 높은 감작성 발생 빈도를 나타내는지 또는 동물 데이터나 기타 밸리데이션된 시험 결과에 근거해 사람에서 감작성을 나타낼 확률이 높은지 검토한다. 이와 같은 반응의 심각성도 고려하여, 증거 평가 시에 하나의 가중 요소로 포함시킨다.

5.3 치료 고분자 및 펩타이드(Therapeutic macromolecules and peptides)

Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. The cleaning of biopharmaceutical manufacturing equipment is typically performed under conditions which expose equipment surfaces to pH extremes and/or heat, which would lead to the degradation and inactivation of protein-based products. In view of this, the determination of health based exposure limits using PDE limits of the active and intact product may not be required.

치료 고분자와 펩타이드는 극한의 pH 값이나 열에 노출되면 분해/변성되는 것으로 알려져 있으며, 약리학적으로 비활성 상태가 될 수 있다. 일반적으로 설비 표면을 극한의 pH 값이나 열에 노출시키는 조건에서 생물 의약품 제조 설비를 세척한다. 이렇게 하여 단백질 기반 제품이 분해/불활화된다. 이와 같은 경우에 활성을 띠는 완전한 상태인 제품의 PDE 한도 기준을 적용해 건강 기반 노출 한도 기준을 정할 필요는 없을 것이다.

Where other potential routes of cross-contamination exist, the risks posed should be considered on a case-by-case basis.

다른 교차 오염 경로가 존재하는 경우, 그에 따른 리스크를 개별적으로 검토한다.

5.4 생식/발생 독성 동물 시험 데이터의 결여(Lack of animal data on reproductive and developmental toxicity)

In order to ensure protection of all populations, the presence of residual active substance should be reduced to a level that will not pose a risk for effects on reproductive and developmental parameters. However, in the early phases of development, non-clinical data to assess the potential of the new active substance to cause reproductive and developmental toxicity may not yet have been generated. Gaps in scientific knowledge may also exist for authorised medicinal products, e.g., the potential for a male-specific drug to cause adverse effects on embryo-foetal development. In these cases, the NOAEL of a sub-chronic/chronic study may be used in the calculation of a PDE with application of an additional adjustment factor (e.g. 10) if adequately justified. In cases where appropriate data from reproductive and developmental toxicity studies of related compounds are available a class-specific profile may be used for hazard identification of the not tested contaminant through application of a read across approach.

모든 집단을 보호하기 위하여, 생식/발생 파라미터에 영향을 미칠 리스크가 없는 수준까지 잔류 활성 성분을 감소시켜야 한다. 하지만 개발 초기 단계에서는 새로운 활성 성분이 생식/발생 독성을 유발할 가능성을 평가할 비임상 데이터가 아직 확보되지 못한 상태일 수 있다. 또한 허가 받은 의약품인 경우에도 과학 지식이 충분하지 않을 수 있다(예, 남성 특이적 의약품이 배아-태아 발생에 부정적인 영향을 미칠 가능성). 이러한 경우에 아만성/만성 시험에서 구한 NOAEL을 PDE 계산에 활용할 수 있으며, 이때 타당성이 있는 추가 조정 계수를 적용하기도 한다(예, 10). 관련 화합물의 생식/발생 독성 시험에서 적절한 데이터를 확보한 경우, "유사 성분 자료 활용 방법"으로 클래스별 프로파일 정보로 미시험 오염 물질의 위해 요소를 파악할 수 있다.

5.5 임상 시험 의약품(Investigational Medicinal Products)

For early development (Phase I/II) investigational medicinal products (IMPs) estimation of PDEs may be difficult based on their limited data sets. Where this is apparent, an alternative approach using categorisation into specific default value categories e.g. based on low/high expected pharmacological potency, low/high toxicity, genotoxicity/carcinogenicity, similar to the tiered Threshold of Toxicological Concern approaches proposed by Kroes et al. (2004), Munro et al. (2008), and Dolan et al. (2005)², can be considered to derive health-based exposure limits if

² Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Wurtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to

adequately justified. Since most default limits are defined for chronic exposure durations, a higher limit may be justified if a drug substance shares equipment with another that is intended for short-term clinical trials (Bercu and Dolan, 2013)³. With the availability of more pharmacological and toxicological data, compound-specific limits should be calculated as described above for the derivation of health-based exposure limits.

개발 초기 단계(I/II상)인 임상 시험 의약품인 경우, 데이터가 제한적이기 때문에 PDE를 추정하기가 쉽지 않다. 이러한 경우에는 적절한 타당성이 있으면 특정 기본값 카테고리를 이용하는 다른 방법(예, 저/고 예상 약리학적 역가, 저/고 독성, 유전 독성/발암성, Kores 등(2004년), Munro 등(2008년), Dolan 등(2005년)이 제안한 다층 TTC 방법과 유사한 것)을 이용해 건강 기반 노출 한도 기준을 도출할 수 있다. 만성 노출 기간에 대하여 기본 한도 수준이 대부분 규정되어 있으므로, 단기 임상 시험을 위해 설비를 공유하여 원료의약품을 생산하는 경우에 더 높은 한도 기준이 타당할 수 있다(Bercu and Dolan, 2013). 약리학적/독성학적 데이터가 더 많이 확보되면, 앞서 설명한 건강 기반 노출 한도 기준 도출 방법에 따라 화합물별로 한도 기준을 계산한다.

6. PDE 설정 전략 보고(Reporting of the PDE determination strategy)

The identification of a “critical effects” in the establishment of a PDE as outlined in section 4 should be based on a comprehensive literature search including handbook and monographs as well as searches in electronic scientific databases. The search strategy and the results of the search must be clearly documented. Following an expert review, the company should provide a discussion with respect to the critical endpoints of concern and their rationale for the choice of endpoints and dose that is to be used in the derivation of the PDE. The pivotal animal and human studies used

substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

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

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

- ³ Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Feb;65(1):162-7.

for the derivation of the PDE should be sourced to the original reference and reviewed regarding their quality (study design, description of finding, accuracy of the report etc.). The PDE determination strategy should provide a clear rationale regarding the adjustment factors that were applied in deriving the PDE. Moreover, in order to provide an overview to the GMP inspectors, the initial page of any prepared PDE determination strategy document should be a summary of the assessment process (please see Annex for template example).

전자 과학 문헌 데이터베이스 검색, 핸드북과 모노그래프를 포함한 포괄적인 문헌 검색을 바탕으로, 섹션 4에서 설명한 PDE 설정 시의 "중요 영향"을 파악한다. 검색 전략과 검색 결과를 명확히 문서화한다. 전문가 검토를 실시하고 중요 엔드포인트와 선정 근거, 그리고 PDE 도출에 적용할 용량을 설명한다. PDE 도출에 사용한 핵심 동물/인체 시험 자료 원본을 확보하고 시험 품질(시험 디자인, 결과, 보고서의 정확성 등)을 검토한다. PDE 도출 시에 적용한 조정 계수와 관련하여 명확한 근거를 PDE 설정 전략에 규정한다. 또한 GMP 실시자가 전반적인 사항을 파악할 수 있도록, PDE 설정 전략 문서의 첫 부분에 평가 과정을 요약하여 정리한다(부록의 템플레이트 참조).

7. 시행(Implementation)

This guideline has been developed as a risk identification tool to facilitate the implementation of a science and risk based approach to manufacture of medicinal products using shared manufacturing facilities in accordance with Chapters 3 and 5 of the GMP Guide. To allow manufacturers to adapt accordingly the date of coming into effect will be phased in as follows:

이 가이드라인은 GMP 가이드의 3장과 5장에 따라 공유 제조 시설의 의약품 제조를 위한 과학과 리스크 기반 방법의 구축을 지원하는 리스크 파악 도구로 개발되었다. 제조업체의 준비를 위하여, 시행 일자를 다음과 같이 단계적으로 정한다.

For medicinal products introduced for the first time into shared manufacturing facilities: 6 months from publication of this guideline.

처음으로 공유 제조 시설에 도입되는 의약품인 경우: 이 가이드라인의 발행 이후 6개월

For medicinal products already produced in shared manufacturing facilities the guidance will take effect, or existing arrangements should be scientifically justified, within:

이미 공유 제조 시설에서 생산되고 있는 의약품인 경우: 다음 기간 안에 이 가이드라인을

시행하거나 기존 절차의 과학적 타당성을 제시한다.

- 1 year after publication of the guideline for manufacturers of products for human use including those who manufacture human and veterinary medicines using shared manufacturing facilities.

공유 제조 시설에서 사람 의약품과 동물 의약품을 제조하는 제조업체를 포함하여 사람 제품 제조업체인 경우에 가이드라인 발행 이후 1년

- 2 years after publication of the guideline for manufacturers solely producing products for veterinary use.

동물 제품만 생산하는 제조업체인 경우에 가이드라인 발행 이후 2년

8. 용어 정의(Definitions)

F: Adjustment Factor

GMP: Good Manufacturing Practice

ICH: International Conference on Harmonisation

LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level

PDE: Permitted Daily Exposure (ADE Allowable Daily Exposure⁴)

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

TTC: Threshold of Toxicological Concern

VICH: Veterinary International Conference on Harmonisation

참고 문헌(References):

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

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

⁴ PDE and ADE are effectively synonymous.

PDE와 ADE는 실제로 같은 말이다.

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

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

gmpeye

부록(Annex). PDE 설정 전략(PDE Determination Strategy)

회사 명칭(Company Name)

회사 주소(Company Address)

전문가 이름/서명(Expert Name and Signature)

일자(Date)

평가 검토 일자(Assessment Review Date)

화학명(Chemical Name/s)

위해 요소(Hazards Identified)

	예 (Yes)	아니오 (No)	모름 (Unknown)
유전 독성 물질(Genotoxicant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
생식/발생 독성 물질(Reproductive developmental toxicant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
발암 물질(Carcinogen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
고감작성(Highly sensitizing potential)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PDE의 근거(Basis for the PDE)

Justification for selection of "lead" critical effect used for final PDE calculation

최종 PDE 계산에 사용한 중요 영향의 선정 근거

NOAEL and applied adjustment factors upon which the PDE is based

PDE 계산에 적용한 NOAEL과 조정 계수

참고 문헌(Reference(s))

Publication(s) used to identify the critical effect and dose

중요 영향과 용량을 파악하는데 참고한 문헌

전문가 CV 요약(Summary of the Expert CV)