

清洁可接受限度计算方法探讨

许莹 赵梦晗 赵红 钱建 张新福

南京正大天晴制药有限公司

摘要: 在清洁验证中, 活性物质残留限度标准应基于产品毒理试验数据或毒理学文献资料, 并结合实际生产情况建立。传统方法设定限度通常采用最低日治疗剂量的 1/1000、10 ppm 等方法。相较于传统方法, 基于健康的暴露限度 (HBEL) 的可接受标准 (如 PDE 值) 在评估清洁残留数据时更具科学性和优势。本文介绍了南京正大天晴制药有限公司 (以下简称“我司”) 固体制剂 (抗肿瘤药) 车间清洁可接受限度方法建立的案例。

关键词: 清洁验证; 清洁可接受限度; HBEL; PDE; 共线生产

1 引言

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心 (CFDI) 于 2021 年 11 月 2 日发布关于公开征求《药品共线生产质量管理指南 (征求意见稿)》意见的通知, 并于 2023 年 3 月 6 日正式发布《药品共线生产质量风险管理指南》^[1]。

该指南指出, 活性物质残留限度标准应基于产品毒理试验数据或毒理学文献资料, 并结合实际生产情况建立, 且需在产品生命周期内进行定期评估。评估过程应遵循 HBEL、毒理学研究数据等制定策略, 并记录评估过程, 包扩但不限于物质毒理危害的识别、阈剂量的获取、PDE 计算过程校正因子的选择、用于识别危害的参考文献或原始试验数据等。相对于传统方法 (如最低日治疗剂量 1/1000、10 ppm 方法等) 设定的限度, 基于健康的暴露限度 (HBEL) 的可接受标准 (如 PDE 值) 在评估清洁残留数据时更具科学性和优势^[2]。

作者简介: 许莹, 工程师, 研究方向为药品质量管理、验证与确认方向。

2 问题引入

我司建有固体制剂 (抗肿瘤药) 车间, 用于固体制剂 (抗肿瘤药) 的生产, 目前有 2 个品种在生产。对于大多数化合物, 传统限度值相对于 PDE 值较为严格, 但是对于某些抗生素类、细胞毒类抗肿瘤药物或高活性产品, 传统限度值可能会超过 PDE 值。如果采用传统方法设定的限值, 可能无法充分保护患者免受长期暴露的风险^[3]。

《药品生产质量管理规范》附录 11: 确认与验证中第四十二条也有相应规定: 活性物质残留限度应基于毒理学试验数据或毒理学文献资料的评估建立^[4]。

目前, 我司固体制剂 (抗肿瘤药) 生产线清洁验证活性物质残留可接受限度采用传统方法计算, 即基于

最低日治疗剂量 1/1000 和基于分析方法 10 ppm 计算, 并选择最严格的限度 1.66 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 作为清洁可接受限度。而基于健康的暴露限度 (HBEL) 的计算方法尚属缺失。

3 国内外资料查询

本文对国内外法规指南进行了查询与借鉴, 分析结果如表 1 和表 2 所示。通过系统性地查阅国内外相关指南及文献资料, 发现目前绝大多数行业指南均推荐优先采用基于健康的暴露限值 (HBEL) 来计算活性物质残留限度^[5-6]。

4 基于健康的暴露限度 (HBEL) 计算方法建立

HBEL 应计算为每日可接受暴露量 (ADE) 或每日允许暴露量 (PDE)。基

表 1 历年国内法规指南摘要

年度	国内法规指南	内容摘要
2015	NMPA 《药品生产质量管理规范》(GMP) 附录 11: 确认与验证	活性物质残留限度标准应基于毒理学试验数据或毒理学文献资料的评估建立
2021	CFDI 关于公开征求《药品共线生产质量管理指南 (征求意见稿)》意见的通知	基于健康的暴露限度 (HBEL) 的可接受标准 (如 PDE 值) 更具科学性和优势
2023	CFDI 正式发布《药品共线生产质量风险管理指南》	

表 2 历年国外法规指南摘要

年度	国外法规指南	内容摘要
2013 年前	FDA 清洁验证检查指南 (1993)	限度必须在科学上是合理的, 例如 1/1000 日剂量、10 ppm
	PDA TR.29 清洁验证考虑要点 (2012)	残留与限度设定方法有 1/1000 日剂量、PDE/ADE、TTC、10 ppm
2014	EMA HBEL 指南	应推导出 HBEL 来识别共用设备中的交叉污染。
2015	EU GMP 附录 15	基于毒理学数据确定清洁验证限度
	PIC/S GMP 指南附录 15	基于毒理学数据确定清洁验证限度
2018	EMA HBEL 问答	采用 HBEL 设立清洁验证的限度
2020	PIC/S HBEL 推导备忘录及问答	采用 HBEL 设立清洁验证的限度
2021	WHO 清洁验证指南	采用 HBEL 计算清洁验证的限度, 但是传统的限度若低于 HBEL 限度, 可继续使用
	APIC 清洁验证指南	采用 HBEL、TTC、通用限度 10 ppm 计算清洁验证限度

于健康的暴露限度 (HBEL) 的可接受标准 (如 PDE 值) 在评估清洁残留数据时更具科学性和优势。

PDE 指的是药物或产品每日可接受的最大摄入量。PDE 的确定基于大多数相关动物研究中的未观察到作用水平 (NOEL) 或观察到作用的最低水平 (LOEL)。

4.1 NOEL、LOEL 数据查询方法的建立

对于绝大多数仿制药而言, 国内外企业均已具备成熟的毒理学研究数据。可以通过咨询公司购买毒理学数据完整的 HBEL 数据, 通过 FDA、EMA、PMDA 等官方网站查询药品注册审评文件资料, 以获取药理毒理数据。具体信息如下:

- FDA 查询: 登录 FDA 官方网站 <https://www.fda.gov/>, 搜索药品名称, 获取药物审评文件 (FDA Application Files), 下载药理学审评 (Pharmacology Review) 文件, 从中读取相关毒理数据;

- EMA 查询: 登录 EMA 官方网站 <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>, 搜索药品名称, 获取审评报告 (Assessment report), 从中获取相关毒理数据;

- 日本药监局: 登录日本医疗器械审评审批机构 (PMDA) 网站 <https://www.pmda.go.jp/>, 进入医疗用药品链接, 检索药品名称, 获取药品采访表,

从中获取相关毒理数据;

- 其他: 也可以通过欧洲化学品管理局、美国环保署等其他网站查找相关毒理数据。

4.2 NOEL、LOEL 数据查询

通过以上官方毒理学文献资料, 对我司固体制剂 (抗肿瘤药) 车间进行了相关毒理数据查询工作, 数据汇总如表 3 所示。

4.3 PDE 计算方法建立

参照《ICH Q3c: 残留溶剂的指导原则》中的示例, 每日允许暴露量 (Permitted Daily Exposure, PDE) 是指

药物或产品每日可接受的最大摄入量。

PDE 是基于大多数相关动物研究中的未观察到作用水平 (NOEL) 或观察到作用的最低水平 (LOEL) 计算得出的, 其计算公式如下:

$$PDE = \frac{LOEL \text{ 体重调节}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

式中: 体重调节 (Weight Adjustment) 一般取 50 kg; F1 为考量物种间差异的因子, 具体选择如表 4 所示; F2 是考虑个体差异的因子, 在药物允许残留限度的计算中统一采用 10; F3 为考虑短期暴露毒性研究的可变因子, 具体选择如表 5 所示。对研究时间介于上述时间点之间的研究应用较大的因子, 例如, 对为期 9 个月的啮齿动物毒性研究采用因子 2; F4 在非遗传毒性致癌性、神经毒性或致畸性等严重毒性情况下使用, 生殖毒性研究中采用的因子详见表 6; F5 是未确定无反应水平时可应用的可变因子。当仅有 LOEL (最低观察到效应水平) 可用时, 根据毒性的严重程度, 可以使用高达 10 的因子^[7]。

PDE 值的选择标准为当计算出多个每天允许暴露量 (PDE 值) 时, 应选取最低的 PDE 值, 用于清洁验证允

表 3 我司固体制剂 (抗肿瘤药) 车间相关毒理数据汇总

产品名称	试验内容	试验动物	试验周期	NO(A)EL
甲磺酸仑伐替尼	生殖发育毒性试验	大鼠	妊娠第 6 ~ 17 天	0.2 mg/kg/day
		大鼠	13 周	0.4 mg/kg/day
		大鼠	26 周	0.4 mg/kg/day
	重复给药毒性	猴	2 周	1 mg/kg/day
		猴	4 周	0.3 mg/kg/day
		猴	13 周	0.1 mg/kg/day
		猴	39 周	0.1 mg/kg/day
	生殖发育毒性试验	大鼠	2 周	3 mg/kg/day
		大鼠	妊娠期 6 ~ 17 天	1 mg/kg/day
盐酸培唑帕尼	重复给药毒性	小鼠	7 天	448 mg/kg/day
		大鼠	4 周	30 mg/kg/day
		大鼠	4 周	10 mg/kg/day
		大鼠	13 周	3mg/kg/day
		猴子	8 天	1000mg/kg/day
		猴子	4 周	500 mg/kg/day
		猴子	52 周	50 mg/kg/day

表 4 F1 的具体选择

系数	说明
F1 = 5	适用于从大鼠外推到人
F1=12	适用于从小鼠外推到人
F1=2	适用于从犬外推到人
F1=2.5	适用于从家兔外推到人
F1=3	适用于从猴外推到人
F1=10	适用于从其他动物外推到人

表 5 F3 的具体选择

系数	说明
F3=1	研究时间至少为动物寿命一半 (啮齿动物或兔为 1 年, 猫、狗 和猴为 7 年)
F3=1	涵盖整个器官形成期的生殖研究
F3=2	为期 6 个月的啮齿动物研究, 或为期 3.5 年的非啮齿动物研究
F3=5	为期 3 个月的啮齿动物研究, 或为期 2 年的非啮齿动物研究
F3=10	持续时间更短的研究

表 6 F4 的具体选择

系数	说明
F4=1	与母体毒性有关的胎儿毒性
F4=5	无母体毒性的胎儿毒性
F4=5	有母体毒性的致畸反应
F4=10	无母体毒性的致畸反应

许残留限度的计算。

4.4 PDE 数据计算

根据计算公式及风险因子赋值, 对我司固体制剂 (抗肿瘤药) 车间的两个产品进行了计算, 得出各活性成分的允许日接触剂量 (PDE), 具体结果如表 7 所示。此外, 从上述计算得出的各试验结果 PDE 值中, 选取了共线产品活性成分的最小 PDE 值, 如表 8 所示^[8]。

4.5 清洁可接受限度计算方法升级

传统的清洁残留可接受限度计算方法主要包括最低日治疗剂量的 1/1000 以及 10 ppm 两种 (见表 9 和表 10)。新的清洁残留可接受限度计算方法在此基础上进行了改进, 增加了基于健康暴露限度 (HBEL) 的计算, 以约定允许的清洁可接受残留限度 (见表 10)。

5 结论

我司固体制剂 (抗肿瘤药) 车间清洁工作已建立了全新的清洁残留可接受限度 (HBEL) 计算方法。该方法包括最低日治疗剂量的 1/1000、

10 ppm 以及 HBEL 三种计算方式, 并选取其中最小值, 从而形成了更为严格的清洁残留可接受限度。针对新设定的限度, 已全面开展清洁验证工作, 有效降低了交叉污染风险, 确保用药

表 7 我司固体制剂 (抗肿瘤药) 车间的两个产品的各活性成分的允许日接触剂量 (PDE)

产品名称	NO (A) EL/ (mg/kg/day)	F1	F2	F3	F4	F5	PDE 值
甲磺酸仑伐替尼	0.2	5	10	10	10	1	2 μg/ 天
	0.4	5	10	5	10	1	8 μg/ 天
	0.4	5	10	2	10	1	20 μg/ 天
	1.0	3	10	10	10	1	15 μg/ 天
	0.3	3	10	10	10	1	5 μg/ 天
	0.1	3	10	5	10	1	2 μg/ 天
盐酸培唑帕尼	0.1	3	10	2	10	1	8 μg/ 天
	3	5	10	10	10	1	30 μg/ 天
	1	5	10	10	10	1	10 μg/ 天
	448	12	10	10	10	1	1866 μg/ 天
	30	5	10	10	10	1	300 μg/ 天
	10	5	10	10	10	1	100 μg/ 天
	3	5	10	5	10	1	60 μg/ 天
	1000	3	10	10	10	1	16666 μg/ 天
	500	3	10	10	10	1	8333 μg/ 天
	50	3	10	2	10	1	4166 μg/ 天

表 8 选择共线产品活性成分的最小 PDE 值

产品序号	产品名称	活性成分	PDE 值
产品 1	甲磺酸仑伐替尼胶囊	甲磺酸仑伐替尼	2 μg/ 天
产品 2	培唑帕尼片	盐酸培唑帕尼	10 μg/ 天

表 9 基于最低日治疗剂量的 1/1000 以及 10 ppm 的计算结果

品名	验证介质	基于最低日治疗剂量 1/1000 计算的残留限度 (μg/cm ²)	基于分析方法 10 ppm 计算的残留 限度 (μg/cm ²)	确定药物残 留限度 (μg/cm ²)
甲磺酸仑伐替尼胶囊	甲磺酸仑伐替尼	1.66	4.91	1.66
培唑帕尼片	培唑帕尼	61.43	1.84	

表 10 基于健康暴露限度 (HBEL) 的计算结果

品名	验证介质	基于最低日治疗 剂量 1/1000 计算 的残留限度 (μg/cm ²)	基于分析方法 10 ppm 计算的残 留限度 (μg/cm ²)	基于健康暴露限 度 (HBEL) 计 算的残留限度 (μg/cm ²)	确定药物 残留限度 (μg/cm ²)
甲磺酸仑伐替尼胶囊	甲磺酸仑伐替尼	1.66	4.91	0.64	0.64
培唑帕尼片	培唑帕尼	61.43	1.84	2.89	

患者的安全, 并对患者长期暴露提供充分保护。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-26). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypflxzhfg/20190827083801685.html>.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) [S]. 卫生部令第 79 号. 2011.
- [3] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品 GMP 指南: 第 2 版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023.

- [4] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于发布《药品共线生产质量风险管理指南》的通告 [EB/OL]. (2023-03-06). <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/15186.html>.
- [5] PDA. Technical Report No. 29, Revised 2012: Points to Consider for Cleaning Validation[R]. 2012. <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/1901-tr-29-revised-2012-cleaning-validation>.
- [6] EMA. Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture

of Different Medicinal Products in Shared Facilities[S].EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012,2014.

- [7] ICH. Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R8)[S]. 2021-04-23. <https://www.ich.org/news/ich-q3cr8-guideline-reaches-step-4-ich-process>
- [8] ISPE. Guide: Cleaning Validation Lifecycle - Applications, Methods, and Controls. [EB/OL]. (2020-08). <https://www.ispe.cn/en/documents/cleaning-validation-lifecycle-applications-methods-and-controls/>.

定制化直播 多角度报道

PharmaTEC
制药业

- ☒ 展会直播
- ☒ 用户大会
- ☒ 工厂落成仪式
- ☒ 工厂开放日
- ☒ 技术研讨会
- ☒ 新品发布会
- ☒ 周年庆典



微信订阅号

制药业立体交互传播平台

PharmaTEC 制药业



广告