

Дәрілік заттарды ортақ өндірістік (технологиялық) желілерде жасаған кезде тәуекелдерді сәйкестендіру мақсатында денсаулыққа әсердің жол берілетін шектерін белгілеу жөніндегі нұсқаулықты бекіту туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2020 жылғы 14 қаңтардағы № 1 шешімі

2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30 және 56-баптарына, Санитариялық, ветеринариялық-санитариялық және карантиндік фитосанитариялық шараларды қолдану туралы хаттаманың (2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шартқа № 12 қосымша) 14-тармағына, 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 4-бабына, 7-бабының 7-тармағына, 9-бабының 1-тармағына және Еуразиялық экономикалық комиссияның Еуразиялық экономикалық одақ шеңберіндегі дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың ортақ нарықтарын реттеу мәселелері жөніндегі актілерінің 2017 – 2019 жылдарға арналған тізбесінің (Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2017 жылғы 17 мамырдағы № 15 өкіміне қосымша) 5-тармағына сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы **шешті**:

1. Қоса беріліп отырған Дәрілік заттарды ортақ өндірістік (технологиялық) желілерде жасаған кезде тәуекелдерді сәйкестендіру мақсатында денсаулыққа әсердің жол берілетін шектерін белгілеу жөніндегі нұсқаулық бекітілсін.

2. Осы Шешім ресми жарияланған күнінен бастап 6 ай өткен соң күшіне енеді.

*Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының Төрағасы*

Т. Саркисян

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2020 жылғы 14 қаңтардағы
№ 1 шешімімен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік заттарды ортақ өндірістік (технологиялық) желілерде жасаған кезде тәуекелдерді сәйкестендіру мақсатында денсаулыққа әсердің жол берілетін шектерін белгілеу жөніндегі НҰСҚАУЛЫҚ

I. Жалпы ережелер

1. Осы Нұсқаулық әртүрлі, соның ішінде белсенділігі жоғары дәрілік заттарды ортақ өндірістік (технологиялық) желілерде жасаған кезде денсаулыққа әсердің жол

берілетін шектерін белгілеу мақсатында тәуекелдерді талдау мен бағалау үшін қолданылады.

2. Әртүрлі дәрілік заттарды ортақ өндірістік (технологиялық) желілерде жасаған кезде олардың тоғыспалы контаминациясының әлеуетті қаупі бар.

3. Егер бірлескен өндіріс процесінде бір дәрілік зат екінші дәрілік затты контаминациялайтын болса, оның тікелей мақсаты бойынша қолданған кездегі жағымды әсеріне қарамастан, оны адам немесе жануар үшін төндіретін қаупі тұрғысынан қарау қажет. Мұндай контаминанттардың болуын олар төндіретін қауіпке сәйкес бақылау қажет. Қауіп барлық популяциялар үшін қауіпсіз деп тануға болатын контаминациялаушы заттың болуымен анықталады. Туындайтын тәуекелдерді сәйкестендіру мақсатында денсаулыққа әсердің жол берілетін шектерін пайдаланған жөн, олар контаминациялаушы заттың болуы үшін қауіпсіз шекті мәннің туындылары болып табылады. Тәуекелдерді сәйкестендіру тәсілдерінің өндіруші қолданатын құралдары бағалау критерийлері үшін фармакологиялық және токсикологиялық деректердің ғылыми бағасын пайдалануға негізделуге тиіс: жол берілетін күн сайынғы экспозиция (PDE), токсикологиялық қатер шегі (TTC), қолайлы күн сайынғы экспозиция (ADE), жұмыс орнындағы шекті экспозиция (OEL), бұл тоғыспалы контаминация өнімдерінің адам үшін экспозициясының қауіптеріне талдау жүргізуге және оны бақылауға мүмкіндік береді.

4. Дәрілік заттарды ортақ өндірістік (технологиялық) желілерде жасаған кезде тәуекелдерді сәйкестендірудің осы Нұсқаулықта ұсынылған тәсілінің құралдары Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практика қағидаларына (бұдан әрі – Тиісті өндірістік практика қағидалары) сәйкес әзірленген.

5. Осы Нұсқаулықтың 4-тармағында көрсетілген қауіпсіз шекті мәндерді белгілеу үшін негіздеме жеткілікті болса, осы Нұсқаулықтың IV бөлімінде сипатталған негізгі тәсілден ауытқуға жол беріледі.

6. Дәрілік заттарды жасау процесінде:

белсенді фармацевтикалық субстанциялардан, басқа да бастапқы материалдардан, сондай-ақ бір уақытта өңделетін өнімнің басқа да түрлерінен;

жабдықтағы қалдық ластанудан;

операторлардың киімінен шаңның, газдардың, будың, аэрозольдердің, генетикалық материалдың немесе организмдердің бақыланбайтын шығарылуы кездейсоқ тоғыспалы контаминацияға әкеледі.

Ықтимал тәуекелдің салдарынан дәрілік заттардың белгілі бір сыныптарын (белгілі бір антибиотиктерді, белгілі бір гормондарды, белгілі бір цитоуытты заттарды және белсенділігі жоғары белгілі бір дәрілік заттарды) шығаруды арнайы берілген немесе бөлінген үй-жайларда және арнайы жабдықта жүргізу талап етіледі.

7. Дәрілік заттарды шығару процесінде контаминация қауіпін төмендету үшін тазарту процесінің валидациясын зерттеуде контаминациялаушы факторлардың жаңа өндірістік процеске көшіруге жол берілетін шекті мәндерін қолдану негізінде тазартуды және тазарту процесінің валидациясын пайдалану қажет. Мұндай нормаларды белгілеу үшін қолжетімді фармакологиялық және токсикологиялық деректер ескерілмейтін тәсілдер пайдаланылады. Демек, қауіптерді сәйкестендірудің және фармацевтикалық субстанциялардың барлық сыныптары үшін қауіптерді төмендету шараларын қолдаудың жеке тәсілі талап етіледі.

8. Жекелеген белсенді фармацевтикалық субстанциялардың фармакологиялық және токсикологиялық деректерін талдау мен бағалау тәсілін ұсыну және өндірістік процестің Өндірістік практика қағидаларына сәйкестігін қамтамасыз ету үшін шекті мәндерді (нормаларды) белгілеу мүмкіндігін қамтамасыз ету осы Нұсқаулықтың мақсаты болып табылады. Шекті мәндерді:

қауіптерді сәйкестендіру құралы;

тазарту процесін валидациялау кезінде кейінгі өндірістік процесте әрекет ететін заттың (контаминанттың) ауыстырылатын қалдықтарының шекті мәндерінің негіздемесі ретінде пайдалануға жол беріледі.

Тиісті жағдайларда белсенді фармацевтикалық субстанциялардың өндірісі кезінде мұндай қауіптерді сәйкестендіру үшін шекті мәнді алу мақсатында осы Басшылықта баяндалған жалпы принциптерді пайдалануға рұқсат етіледі.

II. Қолданылу саласы

9. Дәрілік препараттарды қабылдаған кезде әрекет ететін заттардың (контаминанттардың) қалдық көлемі әсер ететін пациенттер мен нысаналы өнімді жануарлардың, сондай-ақ нысаналы өнімді жануарларды әрекет ететін заттардың (контаминанттардың) қалдық көлемін қамтитын ветеринариялық дәрілік препараттармен емдеу нәтижесінде жануарлардан алынатын тамақ өнімдерінде болатын әрекет ететін заттардың (контаминанттардың) қалдық көлемі әсер ететін тұтынушылардың қауіпсіздігін қамтамасыз ету осы Нұсқаулық қолданылатын сала болып табылады. Осы Нұсқаулық қауіптерді сәйкестендіру мақсатында қолданылуға тиіс жекелеген әрекет ететін заттар үшін ғылыми негізделген шекті мәнді алу тәсілін белгілейді. Фармацевтикалық сала шеңберінде кез келген өндірістік процесс үшін бірыңғай тәсілді қолдану мақсатында осы Нұсқаулықта шекті мәнді белгілеуге негіз болған деректерді ұсыну тәсілі сипатталады.

III. Анықтамалар

10. Осы Нұсқаулықтың мақсаттары үшін мынаны білдіретін ұғымдар пайдаланылады:

"әрекет ететін зат" – дәрілік заттың құрамына кіретін белсенді фармацевтикалық субстанция;

"анық тиімсіз әсер етпейтін доза" (**No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL**) – әрекет ететін заттың ең көп концентрациясы немесе экспериментте нысана-ағзаның морфологиясына, жұмыс істеуіне, өсуіне, дамуына немесе тіршілік ұзақтығына жағымсыз әсер етпеген, экспозицияның берілген шарттарында дәл сол биологиялық түрге және желіге жататын, бақыланатын нысана-ағзалардағы осындай (белсенді фармацевтикалық субстанцияның массасы түрінде нысана-ағзаның дене салмағының 1 килограммына миллиграммен көрсетілген) параметрлерден ажыратуға болатын көлемі;

"жол берілетін күн сайынғы экспозиция" (**Permitted Daily Exposure, PDE**) – нақты әрекет ететін заттың адамның бүкіл өмірінде күн сайын қолданған кезде келеңсіз әсер туындатпайтын ең көп рұқсат етілетін дозасы;

"анық тиімсіз әсер ететін ең аз доза" (**Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL**) – әрекет ететін заттың ең аз концентрациясы немесе экспериментте нысана-ағзаның морфологиясына, жұмыс істеуіне, өсуіне, дамуына немесе тіршілік ұзақтығына жағымсыз әсер еткен, экспозицияның берілген шарттарында дәл сол биологиялық түрге және желіге жататын, бақыланатын нысана-ағзалардағы осындай параметрлерден ажыратуға болатын көлемі;

"токсикологиялық қатер шегі" (**Threshold of Toxicological Concern, TTC**) – өмір бойғы экспозиция кезінде 100 000 пациентке 1 қосымша онкологиялық ауруға шалдығу жағдайына тең теориялық канцерогендік қауіпке әкелетін қосынды экспозициясының геноуытты деңгейі.

IV. Адам денсаулығына әсер ету шектерін белгілеу

1. Жол берілетін күн сайынғы экспозицияны есептеу (PDE)

11. Осы Нұсқаулықта сипатталған, әрекет ететін заттың (контаминанттың) қалдық көлемі бойынша адам денсаулығына жол берілетін әсер ету шектерін белгілеуге арналған рәсім жол берілетін күн сайынғы экспозицияны есептеу (PDE) әдісіне негізделеді. PDE зат үшін жағымсыз әсер туындатпайтын өзіндік дозаны білдіреді (егер индивид бүкіл өмірі бойы күн сайын соған тең немесе одан аз доза алған болса).

PDE есептеу мынаны көздейді:

маңызды деректердің бәрін талдау жолымен қауіптерді анықтау;

сындарлы әсерлерді айқындау;

сындарлы әсер деп танылған құбылыстарға қатысты NOAEL белгілеу;

белгісіздіктің әрқилы түрлерінің әсерін есепке алу үшін бірқатар түзету коэффициенттерін пайдалану.

PDE мына формула бойынша есептеледі:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{массаға түзету}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5},$$

мұнда:

NOAEL – айқын жағымсыз әсер етпейтін доза;

F1 – жануарлар түрлері арасындағы экстраполяцияға түзету ескерілетін коэффициент;

F2 – тұраралық құбылмалылық ескерілетін коэффициент;

F3 – қысқа мерзімді (яғни 4 аптадан аз) көп мәрте дозалай отырып, уыттылықтың зерттелуі ескерілетін коэффициент;

F4 – әрекет ететін зат (контаминант) уыттылығының қауіпті түрлері жағдайларында қолданылатын коэффициент (мысалы, геноуытты емес канцерогенділік, нейроуыттылық немесе тератогендік);

F5 – әсер етпейтін доза белгіленбеген жағдайда қолданылатын ауыспалы коэффициент.

12. Ветеринариялық дәрілік заттар үшін жануарлардың әрқилы нысаналы түрлерінде контаминациялаушы факторлардың шекті мәндерін белгілеу негізінде жануардың саулығына әсер етудің жол берілетін шектерін белгілеуге арналған PDE-тәсіл пайдаланылады. Жануарлар үшін белгіленген саулыққа әсер ету шектерінің мәндері әрекет ететін заттар (контаминанттар) экспозициясының адам денсаулығына әсерінің шектерін белгілеу үшін пайдаланылмайды.

13. Адамдағы әрекет ететін зат (контаминант) экспозициясы туралы деректер негізінде PDE есептеу адам денсаулығына әсер ету шегін белгілеудің қажетті тәсілі болып табылады. Контаминацияланатын зат ветеринариялық дәрілік зат болып табылса да, бұл жағдайда контаминацияның жол берілетін дәрежесі адамға арналған PDE негізінде есептеледі. Мұндай тәсіл PDE ветеринариялық дәрілік заттардың өндірісінде қолданылатын дәрілік заттағы қалдық еріткіштердің шекті болуын есептеу үшін пайдаланылатын тәсілге ұқсас.

14. Әрекет ететін заттың (контаминанттың) шекті мәндерін айқындау кезінде жануардың пайдаланылатын түрінің салмағына байланысты болатын дәрілік препараттың енгізілетін дозасын ескеру қажет. Бұл үшін PDE есептеген кезде тұтас жануар үшін дозаның мәні түрінде емес, жануардың дене салмағының мг/кг түрінде көрсетілген доза мәнін (яғни салмаққа түзету коэффициентін, ол 1-ге тең) пайдалану қажет. Егер адам денсаулығына әсер ету шегі есептелетін дәрілік хаттан кейін өндірістік (технологиялық) желіде шығарылатын дәрілік зат туралы ақпаратта дене салмағының мг/кг қатынастағы доза емес, пациент үшін тәуліктік доза көрсетілетін болса, онда медициналық қолдануға арналған дәрілік заттың дене салмағының мг/кг қатынасына аударылған дозасын есептеу үшін адамның стандартты дене салмағы ретінде қабылданған 50 килограммдық дене салмағының мәнін пайдалану керек.

Ветеринарияда қолдануға арналған дәрілік заттар үшін дозаның қолданысы дене салмағының мг/кг қатынасы бойынша көрсетіледі. Егер бұл мүмкін болмаса, 1 килограммға тең дене салмағын негізге алу керек, өйткені ол жануардың дене салмағының төменгі шегін көрсетеді.

15. Егер дәрілік зат әрекет ететін заттың қалдық көлемінің контаминациясына ұшырауы мүмкін болса және өнімді жануарларға енгізілетін ветеринариялық дәрілік зат болып табылса, онда әрекет ететін затты (контаминантты) ауыстырудың пайдаланылатын шекті мәні жануардың релевантты түрінің қауіпсіздігін де, тұтынушылардың қауіпсіздігін де ескеруге тиіс. Осыған байланысты әрекет ететін заттың (контаминанттың) ең нашар экспозициясының сценарийін модельдеу арқылы жануардың релевантты түрі де, тұтынушы да әрекет ететін заттың PDE-ден артық қалдық көлемінің экспозициясына ұшырамайтынын растау қажет.

16. Шамамен алынған доза (Benchmark dose) сияқты айқын жағымсыз әсерді белгілеген кезде NOAEL-ді айқындауға балама тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

17. Денсаулыққа әсер етудің жол берілетін шектерін белгілеуді негіздеген кезде өзге тәсілдерді пайдалануға жол беріледі, бұл ретте олардың ғылыми негіздемесін ұсыну қажет.

Қауіптерді анықтау үшін қажетті токсикологиялық және фармакологиялық деректерге қойылатын талаптар

18. Қауіптерді анықтау – әрекет ететін заттың (контаминанттың) жағымсыз әсер беруге қабілетті жеке қасиеттерін сапалы бағалау. Қауіптерді анықтау мақсатында жануарлар мен адамдарда әрбір әрекет ететін зат (контаминант) туралы қолжетімді деректердің бәріне талдау жүргізу қажет. Қауіптерді анықтау үшін қажетті деректерге мыналар жатады:

- клиникаға дейінгі фармакодинамикалық деректер;
- уыттылықты көп мәрте дозалап зерттеу;
- канцерогендікті зерттеу;
- геноуыттылықты *in vitro* және *in vivo* зерттеу;
- репродуктивтік және онтогенетикалық уыттылықты зерттеу;
- клиникалық деректер (терапиялық және жағымсыз әсерлер).

Әрекет ететін зат туралы деректердің қолжетімділігі дәрілік препараттың әзірлену сатысына және оны қолдануға арналған көрсетілімдерге байланысты құбылады. Егер деректер толық болмаса, онда анықталған олқылықтар мұндай деректердің болмауының адам денсаулығына әсер етудің жол берілетін шектерін белгілеуге әсері тұрғысынан сындарлы бағалауды талап етеді.

Сындарлы әсерді сәйкестендіру

19. Мұндай мәліметтердің адам немесе нысаналы жануарлар үшін маңызсыз екенінің (мысалы, *in vitro* зерттеулер жүргізу нәтижесі бойынша, фармакодинамикалық деректер болған кезде және т.б.) дәлелдемесі болмаса, сындарлы әсерлерге әрекет ететін зат (контаминант) дозасының өзгерісіне мейлінше сезімтал, клиникаға дейінгі токсикологиялық зерттеулер кезінде анықталған жағымсыз әсерлер жатады. Кез келген фармакологиялық және жағымсыз әсерлер де сындарлы әсерлерге жатады.

NOAEL мәнін белгілеу

20. Анықталған сындарлы әсерлердің барлығы үшін NOAEL белгілеу қажет.

21. Егер жануарларға жүргізілген бірнеше зерттеуде сындарлы әсер байқалса, PDE мәнін есептеу үшін әрекет ететін заттың (контаминанттың) ең аз дозасында тіркелетін NOAEL-ді пайдалану керек.

22. Егер NOAEL белгілі болса, айқын жағымсыз әсер ететін ең аз дозаны (LOAEL) пайдалануға жол беріледі.

23. Клиникалық фармакодинамикалық әсерлерге негізделген NOAEL терапиялық тұрғыдан тиімсіз деп танылған, сыналған ең жоғары дозаға сәйкес келуге тиіс.

Түзету коэффициенттерін пайдалану

24. Белгісіздіктің әрқилы түрлерінің әсерін ескеру үшін және әрекет ететін заттың (контаминанттың) адамда немесе жануарлардың релевантты түрінде айқын жағымсыз әсер тудырмайтын дұрыс әрі сенімді дозасына NOAEL мәнінің экстраполяциясын қамтамасыз ету үшін PDE сындарлы әсер үшін белгіленген NOAEL мәнін әртүрлі түзету коэффициенттеріне (қауіпсіздік коэффициенттері, белгісіздік коэффициенттері, бағалау коэффициенттері) бөлу жолымен есептеледі.

25. F1 – F5 түзету коэффициенттерінде мынадай белгісіздік көздері ескеріледі:

F1 – жануарлар түрлері арасындағы экстраполяцияға түзету коэффициенті (оның мәндері 2 – 12 аралығында болады);

F2 – тұраралық құбылмалылық ескерілетін коэффициент (10-ға тең);

F3 – қысқа мерзімді (яғни 4 аптадан аз) көп мәрте дозалай отырып, уыттылықтың зерттелуі ескерілетін коэффициент (10-ға тең);

F4 – ауыр уыттылық реакциялары дамыған (мысалы, геноуытты емес канцерогендік, нейроуыттылық немесе тератогендік) жағдайларда қолданылатын коэффициент (1 – 10);

F5 – әсер етпейтін доза белгіленбеген жағдайда қолданылатын ауыспалы коэффициент. Егер айқын жағымсыз әсер ететін ең аз доза ғана белгілі болса, әрекет ететін заттың (контаминанттың) уытты әрекетінің ауырлығына қарай 10-ға дейінгі коэффициенттер пайдаланылады.

26. Егер ғылыми деректермен негізделген болса және қолданылуын негіздейтін жеткілікті талдау келтірілсе (мысалы, әрекет ететін заттың (контаминанттың) репродуктивтік және онтогенетикалық уыттылығы туралы деректер болмаса (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 4-кіші бөлімі)), осы Нұсқаулықтың 25-тармағында аталған коэффициенттермен қамтылмаған қалдық белгісіздікті есепке алудың қосымша түзету коэффициенттерін пайдалануға жол беріледі.

27. Түзету коэффициенттерінің пайдаланылуы негізделуге тиіс. F1 және F4 түзету коэффициенттерін таңдау бойынша токсикология жөніндегі ғылыми нұсқаулықтарда келтірілген нұсқауларды басшылыққа алуға болады, бұл ретте күн сайынғы жол берілетін экспозицияны (PDE) белгілеу стратегиясының негіздемесінде (осы Нұсқаулыққа қосымшаға сәйкес) осындай нұсқаулықтарға библиографиялық сілтеме көрсетілуі керек.

28. Адамнан алынған токсикологиялық деректерге негізделген PDE есептеу кезінде F2 коэффициентін және (ғылыми негіздеме болса) F5 коэффициентін пайдаланудан бас тартуға жол беріледі. Ғылыми негіздеме жеткілікті болса, мәндері осы Нұсқаулықтың 25-тармағында келтірілген түзету коэффициенттері үшін қалпы бойынша белгіленген мәндерден айрықшаланатын өзге де түзету коэффициенттерін пайдалануға болады.

PDE соңғы мәнін таңдау

29. Егер PDE бірнеше мәнін есептеуге әкелетін бірнеше сындарлы әсер анықталса, тиісті негіздеме келтіріп, тазарту процесін валидациялау кезінде пайдалану үшін неғұрлым қолайды PDE-ні таңдау қажет. Қалпы бойынша алынған PDE мәндерінің ең азы пайдаланылады.

2. Клиникалық деректерді пайдалану

30. Денсаулыққа әсер етудің жол берілетін шектерін белгілеудің мақсаты адамның қауіпсіздігін қамтамасыз ету болып табылады, сондықтан клиникалық деректердің тиісті сапасының маңызы зор. Пациенттердегі әрекет ететін заттардың контаминациясынан туындаған жағымсыз фармакодинамикалық әсерлер қауіпті болуы мүмкін, сондықтан сындарлы әсерді айқындаған кезде клиникалық фармакологиялық деректерді ескеру қажет. Қаралып отырған әрекет ететін зат клиникалық жағдайларда сындарлы жағымсыз әсердің дамуымен қалайша байланысты болатынын ескеру қажет.

31. Егер денсаулыққа әсер ету шектерін белгілеу үшін айқындалған сындарлы әсер жануарда емес, адамда анықталған фармакологиялық және (немесе) токсикологиялық деректерге негізделетін болса, PDE есептеу үшін формуланы пайдалану дұрыс болмауы мүмкін, сондықтан осы мақсатқа қол жеткізу үшін әрекет ететін затқа (контаминантқа) тән клиникалық деректерді бағалауға болады.

Енгізудің бір әдісі үшін есептелген PDE мәнінің енгізудің басқа әдістеріне экстраполяциясы

32. Әрекет ететін зат (контаминант) үшін есептелетін PDE мәні нысаналы клиникалық енгізу әдісі бар зерттеулерге негізделетініне қарамастан, әрекет ететін затты немесе PDE есептелген әрекет ететін заттан немесе дәрілік заттан кейін өндірістік (технологиялық) желіде шығарылатын дәрілік затты енгізу әдісі өзгеше болуы мүмкін. Енгізу әдісінің өзгеруі әрекет ететін заттың (контаминанттың) биоқолжетімділігін өзгертуі мүмкін, сондықтан егер токсикологиялық зерттеуде зерделенген енгізу әдістеріне тән биоқолжетімділіктегі айырма айқын (мысалы, айырма > 40 %) болса, токсикологиялық деректерді енгізудің бір әдісінен екіншісіне экстраполяциялау үшін түзету коэффициенттерін пайдалану қажет. Жануарлардың әрқилы түрлерінде әрекет ететін заттың (контаминанттың) биоқолжетімділігі өзгешеленуі мүмкін болғандықтан, токсикологиялық деректерді енгізудің бір әдісінен екіншісіне экстраполяциялау үшін түзету коэффициенттері адамнан алынған деректерге немесе ветеринариялық дәрілік заттарға қатысты – жануарлардың релевантты түрлерінен алынған деректерге негізделуге тиіс.

33. Егер енгізудің басқа әдістері үшін адамда немесе жануарлардың релевантты түрінде әрекет ететін заттың (контаминанттың) биоқолжетімділігі туралы деректер болмаса немесе енгізу әдісін (мысалы, пероральдықтан ингаляциялыққа) ауыстыру әрекет ететін заттың (контаминанттың) жоғарылатылған жүйелі экспозициясына әкеледі деп күтілсе, токсикологиялық деректердің экстраполяциясын консервативті тәсілді пайдалану арқылы (әрекет ететін заттың (контаминанттың) 100 % биоқолжетімділігін негізге алып) жүргізуге жол беріледі. Мысалы, токсикологиялық деректерді пероральдық енгізу әдісінен ингаляциялық (респирабельдік абсорбция 100% құрайтын) жолға экстраполяциялаған жағдайда пероральды деректер негізінде алынған PDE-ні төмендегі формула бойынша есептелетін түзету коэффициентіне көбейте отырып түзетуге болады:

$$\text{Түзету коэффициенті} = \frac{\text{пероральды абсорбция, \%}}{100 \%}$$

Егер басқа жолдар үшін адамда немесе жануарлардың релевантты түрінде әрекет ететін заттың (контаминанттың) биоқолжетімділігі туралы деректер болмаса және контаминацияланған әрекет ететін зат (дәрілік зат) енгізілетін әдісте контаминанттың жүйелі экспозициясы төмен болады деп күтілсе, PDE есептеген кезде түзету коэффициентін пайдаланудың қажеті жоқ. Енгізудің бір әдісі үшін алынған деректерді екіншісіне экстраполяциялауды әрбір жағдай үшін бөлек жүзеге асыру керек.

V. Ерекше жағдайлар

1. Геноуытты әлеуеті бар әрекет ететін заттар

34. Токсикологиялық қауіптің ажыратылатын шегі жоқ геноуытты әрекет ететін геноуытты заттар экспозициясының адам денсаулығына әсер ету қаупі бар. Сонымен қатар шексіз генотоксиканттар үшін токсикологиялық қауіп шегі (ТТС) нысанындағы жол берілетін қауіптің алдын ала белгіленген деңгейі 1,5 мкг/индивид/тәул. құрайды. Әрекет ететін қалдық заттар экспозициясының ұзақтығы неғұрлым шектеулі болатынын назарға алсақ (мысалы, практикада әрекет ететін қалдық заттардың көшу дәрежесі әр серия сайын төмендейтіндіктен), 1,5 мкг/индивид/тәл. тең ең жоғарғы экспозицияға негізделген шекті мәндер бұл жағдайда 1×10^{-6} тең теориялық канцерогендік қауіптен аспайын болады. Демек, әрекет ететін шексіз қалдық заттарға қатысты 1,5 мкг/индивид/тәл. тең шекті дозаны қолдануға жол беріледі.

35. Егер әрекет ететін қалдық затпен әлеуетті контаминацияланған дәрілік зат ветеринариялық дәрілік зат болып табылса, дәл сол ТТС-ны пайдалану керек, бірақ оны "дене салмағының килограммына" көрсету керек (яғни, ТТС 0,03 мкг/дене салмағының кг/күн құрайды). Егер контаминацияланған өнім өнімді жануарларға енгізуге арналған болса, көшу шегін айқындаған кезде жануарлардың қауіпсіздігін қамтамасыз ету жөніндегі талаптарды, сонымен қатар осы жануарлардан алынатын өнімдерді тұтынушылар үшін қауіпсіздікті қамтамасыз ету жөніндегі талаптарды ескеру қажет. Экспозицияның ең нашар сценарийлерін назарға ала отырып, жануарлардың релевантты түрі де, осындай жануарлардан алынатын өнімдерді тұтынушылар да әрекет ететін заттың ТТС-дан асатын қалдық деңгейлерінің экспозициясына ұшырамайтынын растау керек.

36. Геноуытты әрекет ететін заттарға қатысты олардың канцерогендігі туралы деректер мөлшері жеткілікті болған жағдайда ТТС-ның орнына нақты қосылыстар үшін қауіпті бағалауды қолдану керек.

37. Шектік механизмінің дәлелдемелері жеткілікті геноуытты әрекет ететін заттарға қатысты экспозицияның қауіпсіз мәндерін айтарлықтай геноуыттылық қаупі жоқ PDE есептеген кезде негізделген тәсілді пайдалана отырып белгілеуге болады.

2. Сенсбилизациялаушы әлеуеті жоғары әрекет ететін заттар

38. Әрекет ететін затты (контаминантты) қабылдау сезімталдығы жоғары адамдарда дәрілік препараттарға гиперсезімталдықтың иммунды-жанама реакциялары, тіпті өлімге әкелуі ықтимал анафилактикалық реакциялар өршуі мүмкін.

39. Өндірістік практика қағидаларының 3-тарауының 3.6-тармағына сәйкес сенсбилизациялаушы әлеуеті жоғары, ғылыми деректер экспозицияның қолайлы ұзақтығының немесе өндірістік алаңда дәрілік затпен жұмыс істеген кезде туындайтын қауіптің жоқтығы туралы айғақтайтын белсенді фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік заттардың өндірісіне бөлінген үй-жайлар мен жабдықтарды көздеу қажет. Егер көрсетілген қауіпті ұйымдық немесе техникалық шаралардың көмегімен жеткілікті

дәрежеде бақылауға болмайтын жағдайларда осы талапты қолдануға болады. Әрекет ететін затты немесе сенсбилизациялаушы әлеуеті жоғары дәрілік затты жіктеген кезде оны қолдану адамдағы сенсбилизацияның жоғары жиілігіне әкелетін-әкелмейтінін немесе адамдағы сенсбилизацияның жоғары жиілігінің туындау ықтималдығы жануарларды пайдалану арқылы не валидацияланған басқа сынақтардың нәтижесінде алынған деректерге негізделген-негізделмегенін ескеру қажет, сондай-ақ гиперсезімталдық реакцияларының ауырлығын ескеріп, оларды әрекет ететін затты немесе дәрілік затты осы топқа жатқызудың орындылығын бағалауға қосу қажет.

3. Терапиялық макромолекулалар мен пептидтер

40. Терапиялық макромолекулалар мен пептидтер экстремальды рН мәндерінің және (немесе) қыздырудың әсерінен ыдырауға және денатурацияға бейім әрі фармакологиялық белсенділігінен айырылуға қабілетті. Биофармацевтикалық өндірістік жабдықты тазарту жабдықты экстремальды рН мәндерінің және (немесе) жоғары температураның әсерімен өңдеу шарттарымен орындалады, бұл ақуызды препараттардың ыдырауына және активсізденуіне алып келеді. Осыған байланысты белсенділігін сақтайтын әрекет ететін зат үшін денсаулыққа әсер ету шектерін PDE-ні пайдалана отырып белгілеу талап етілмеуі мүмкін.

41. Тоғыспалы контаминацияның басқа да әлеуетті жолдары бар болса, туындайтын қауіптерді әр жағдай үшін жеке талдау керек.

4. Репродуктивтік және онтогенетикалық уыттылық туралы деректердің жеткіліксіздігі

42. Әрекет ететін заттың (контаминанттың) экспозициясына ұшырайтын барлық популяцияларды қорғауды қамтамасыз ету мақсатында қалдық әрекет ететін заттың (контаминанттың) болуына репродуктивтік және онтогенетикалық параметрлерге әсер ететін қауіп болмайтын мәндерге дейін қысқарту қажет. Дегенмен, әзірлеудің ең бастапқы сатысында әрекет ететін жаңа заттың репродуктивтік және онтогенетикалық уыттылық туындату әлеуетін бағалау үшін клиникаға дейінгі деректер әлі алынбаған болуы мүмкін. Сонымен қатар, тіркелген дәрілік препараттардың репродуктивтік және онтогенетикалық уыттылығы туралы (мысалы, ерлер қабылдайтын дәрілік препараттардың ұрпақтың эмбрио-фетальды дамуына жағымсыз әсер етуге әлеуетті қабілеті туралы) ғылыми деректер де болмауы мүмкін. Бұл жағдайда PDE есептеу үшін негіздеме жеткілікті болса, қосымша (мысалы, 10-ға тең) түзету коэффициентін қолдану арқылы ұзақ мерзімді немесе орта мерзімді зерттеу кезінде алынған NOAEL-ді пайдалануға жол беріледі. Әрекет ететін заттар (контаминанттар) тектес химиялық қосылыстардың репродуктивтік және онтогенетикалық уыттылығын зерттеудің тиісті нәтижелері болса, сыналмаған контаминанттың қауіптілігін аналогиялар әдісін қолдану арқылы анықтау үшін класс-спецификалық профильді пайдалануға жол беріледі.

5. Зерттелетін дәрілік препараттар

43. Әзірлеудің ең бастапқы (I және II сатылар) сатысындағы, зерттелетін дәрілік препараттарға қатысты PDE бағалау деректердің шектеулі болуына байланысты қиындауы мүмкін. Мұндай жағдайларда денсаулыққа әсердің жол берілетін шектерін белгілеу үшін негіздемелер жеткілікті болса, белгілі бір мәндерді қалпы бойынша санаттарға бөлуді пайдалана отырып, токсикологиялық қауіп шегінің негізінде (мысалы, болжанатын төмен (жоғары) фармакологиялық белсенділік, төмен (жоғары) ұйыттылық, геноұйыттылық (канцерогендік) негізінде) көпденгейлі тәсілге ұқсас баламалы тәсілді пайдалануға жол беріледі.

44. Қалпы бойынша шекті мәндердің көпшілігі көп мәрте қолданған кезде экспозицияның ұзақтығымен айқындалатындықтан, дәрілік зат қысқа мерзімді клиникалық зерттеулерге арналған басқа дәрілік затпен бір жабдықта шығарылатын болса, жоғары шекті мән кейде негізді болады.

45. Денсаулыққа әсер етудің жол берілетін шектерін белгілеу үшін жаңа фармакологиялық және токсикологиялық деректердің алыну шамасына қарай осы Нұсқаулықтың IV бөлімінде баяндалған тәсілге сәйкес қосылысқа тән шекті мәндерді есептеу қажет.

6. Жол берілетін күн сайынғы экспозицияны (PDE) белгілеу стратегиясы туралы деректер беру

46. Осы Нұсқаулықтың 11 – 34-тармақтарына сәйкес PDE белгілеген кезде сындарлы әсерлерді сәйкестендіру нұсқаулықтар мен мақалаларды, сондай-ақ электронды ғылыми дерекқорларды қоса алғанда, ғылыми дереккөздердегі ақпаратты жан-жақты іздестіруге негізделуге тиіс. Іздеу стратегиясы және оның нәтижелері туралы ақпарат өндірістік алаңдардың дерекнамасында көрсетілуге тиіс. Токсикология, фармакология немесе химия саласындағы маман стратегия мен іздеу нәтижелерін талдағаннан кейін компания күмән тудыратын сындарлы соңғы нүктелерді талқылау туралы ақпаратты және соңғы нүктелерді таңдау негіздемесі мен PDE есептеу үшін пайдаланылатын дозаларды өндірістік алаңдардың дерекнамасына қосуға міндетті.

47. Жануарлардың қатысуымен өткізілген тірек зерттеулер және адамдардың қатысуымен өткізілген зерттеулер туралы жарияланымдардың PDE есептеу үшін пайдаланылған сілтемелері ақпаратты жарияланымның түпнұсқа дереккөзіне дейін қадағалауға мүмкіндік беруге тиіс және оларды жоспарлау мен орындаудың сапасы (зерттеудің дизайны, нәтижелердің сипаттамасы, құжаттаудың дұрыстығы және т.б.) тұрғысынан талдануға тиіс. PDE есептеу стратегиясында PDE есептеу үшін пайдаланылған түзету коэффициенттерін таңдаудың негіздемесі қамтылуға тиіс. Фармацевтикалық инспекциялар шеңберінде PDE белгілеу стратегиясы туралы деректерге шолуды қалыптастыруды оңайлату мақсатында PDE белгілеу стратегиясы

туралы дайындалған әрбір құжаттың басқы бетінде осы Нұсқаулыққа қосымшаға сәйкес жол берілетін күн сайынғы экспозицияны (PDE) белгілеу стратегиясы негіздемесінің түйіндемесі қамтылуға тиіс.

Дәрілік заттарды ортақ
өндірістік (технологиялық)
желілерде жасаған кезде
тәуекелдерді сәйкестендіру
максатында денсаулыққа әсердің
жол берілетін шектерін белгілеу
жөніндегі нұсқаулыққа
ҚОСЫМША

жол берілетін күн сайынғы экспозицияны (PDE) белгілеу стратегиясының негіздемесі түйіндемесінің НЫСАНЫ

Заңды тұлғаның атауы
Қызмет жүзеге асырылатын жердің мекенжайы
Маманның аты және қолы Күні
Бағалау жүргізілген күн
Әрекет ететін заттың (контаминанттың)
химиялық атауы (атаулары)

	БАР		ЖОҚ		БЕЛГІСІЗ
Генотоксикант					
Репродуктивтік (онтогенетикалық) токсикант					
Канцероген					
Сенсибилизация лаушы жоғары әлеует					

PDE есептеу үшін негіздеме

Соңғы PDE есептеу үшін пайдаланылатын жетекші сындарлы әсерді таңдау, NOAEL таңдау және PDE есептеу үшін пайдаланылған түзету коэффициенттерін таңдау негіздемесі

Сындарлы әсерді және әрекет ететін заттың (контаминанттың) дозасын айқындау кезінде пайдаланылған жарияланымға (жарияланымдарға) сілтеме (сілтемелер)

Маманның түйіндемесі (жол берілетін күн сайынғы экспозицияны (PDE) белгілеу стратегиясының негіздемесін жасаған маманның білімі, біліктілігі және жұмыс тәжірибесі туралы мәліметтер)

© 2012. Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің «Қазақстан Республикасының Заңнама және құқықтық ақпарат институты» ШЖҚ РМК