



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ СОВЕТ

Р Е Ш Е Н И Е

«03» ноября 2016 г.

№ 81

г. Астана

Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств

В соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктом 87 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, и Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 108 «О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» Совет Евразийской экономической комиссии **решил:**

1. Утвердить прилагаемые Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств (далее – Правила).

2. Инспектирование соответствия Правилам проводится в рамках фармацевтических инспекций в соответствии с процедурами,

установленными законодательством государств – членов Евразийского экономического союза с учетом рекомендаций, содержащихся в разделах VII и VIII Правил.

Испытательные лаборатории государств – членов Евразийского экономического союза также считаются соответствующими Правилам в случае, если уполномоченным органом в соответствии с законодательством государства – члена Евразийского экономического союза признано соответствие этих испытательных лабораторий требованиям документов в области стандартизации, идентичных документам, указанным в пункте 1 Правил.

3. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 10 календарных дней с даты вступления в силу Протокола, подписанного 2 декабря 2015 года, о присоединении Республики Армения к Соглашению о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, но не ранее чем по истечении 10 календарных дней с даты официального опубликования настоящего Решения.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:



УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. № 81

ПРАВИЛА
надлежащей лабораторной практики
Евразийского экономического союза в сфере обращения
лекарственных средств

I. Общие положения

1. Настоящие Правила применяются в целях проведения доклинических (неклинических) исследований безопасности лекарственных средств и (или) веществ, содержащихся в лекарственных препаратах. Настоящие Правила разработаны с целью гармонизации международных договоров и актов, составляющих право Евразийского экономического союза (далее – Союз), в области обращения лекарственных средств с законодательством Европейского союза в этой области с учетом требований Европейского союза и Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). При этом были использованы документы ОЭСР серии «Принципы надлежащей лабораторной практики и мониторинга соответствия»: ENV/MC/CHEM(98)17 (OECD – Принципы надлежащей лабораторной практики), OECD/GD(95)66 (Руководство по процедурам мониторинга соответствия принципам GLP), OECD/GD(95)67 (Руководство по проведению инспекций испытательных центров и аудитов исследований), OCDE/GD(95)115 (Применение принципов GLP к

компьютеризированным системам), ENV/JM/MONO(99)20 (Обеспечение качества в соответствии с принципами GLP), ENV/JM/MONO(99)23 (Применение принципов GLP к краткосрочным исследованиям), ENV/JM/MONO(99)24 (Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с принципами GLP), ENV/MC/CHEM(98)16 (Роль и обязанности спонсора в соответствии с принципами GLP), ENV/JM/MONO(2002)9 (Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких исследовательских площадках), ENV/JM/MONO(2004)26 (Применение принципов GLP к исследованиям *in vitro*), ENV/JM/MONO(2007)10 (Организация и контроль архивов).

2. Настоящие Правила принимаются в целях защиты здоровья человека, обеспечения сопоставимого качества результатов доклинических (неклинических) исследований в рамках Союза, устранения технических барьеров во взаимной торговле и применяются при проведении доклинических (неклинических) исследований безопасности веществ, содержащихся в лекарственных средствах.

3. Испытуемые объекты могут быть как синтетической природы, так и биогенного происхождения, а также представлять собой живые организмы. Целью исследования этих объектов является получение данных об их свойствах и (или) безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

4. Сопоставимое качество результатов испытаний является основой для взаимного признания уполномоченными органами государств – членов Союза (далее – государства-члены) полученных данных, что позволит исключить дополнительные издержки, связанные

с повторным проведением доклинических (неклинических) исследований в каждом государстве-члене.

5. Доклинические (неклинические) исследования и неклинические исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды, в отношении которых применяются настоящие Правила, включают в себя работу, проводимую в лаборатории и виварии.

6. Настоящие Правила применяются в отношении доклинических (неклинических) исследований безопасности для здоровья человека и окружающей среды, проведение которых необходимо для регистрации лекарственных средств.

II. Определения

7. Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

«аппаратное обеспечение» (hardware) – физические компоненты компьютеризированной системы, включая компьютер и его периферийные компоненты;

«асептические условия» (aseptic conditions) – условия рабочей среды, при которых возможность микробного и (или) вирусного заражения сведена к минимуму;

«аудит исследования» (study audit) – систематическое, независимое и документированное сравнение первичных данных и имеющей к ним отношение информации с промежуточным и заключительным отчетом с целью определения точности предоставления первичных данных, проведения испытания согласно плану исследования и стандартным операционным процедурам, получения дополнительной информации,

не указанной в отчете, и определения степени влияния методов, применяемых при получении данных, на достоверность этих данных у всех вовлеченных в исследование сторон;

«валидация» (validation) – документальное подтверждение того, что процесс, проводимый в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно и с воспроизводимыми результатами;

«валидация компьютеризированной системы» (validation of a computerised system) – документальное подтверждение высокой степени гарантии соответствия компьютеризированной системы определенным характеристикам, а данных, получаемых с помощью этой компьютеризированной системы, – заданному уровню качества и достоверности;

«ведущий (ответственный) исследователь» (principal investigator) – лицо, которое в случае проведения исследований на нескольких площадках (мультицентровые исследования) действует от имени руководителя исследования и несет ответственность за определенные фазы исследования;

«виварий» (vivarium) – здание или отдельное помещение при исследовательской организации, которые предназначены для содержания лабораторных животных в соответствии с правовыми нормами использования животных при проведении доклинических (неклинических) исследований. Виварий может быть обеспечен условиями и оборудованием для проведения экспериментов над содержащимися животными, а также выполнять функции питомника для их разведения;

генная трансфекция» (gene transfection) – введение чужеродной, дополнительной ДНК (одиночные или множественные гены) в клетку-хозяина;

«дата начала исследования» (study initiation date) – дата подписания плана исследования руководителем исследования;

«дата начала эксперимента» (experimental starting date) – дата получения первых специфических данных исследования;

«дата окончания исследования» (study completion date) – дата подписания заключительного отчета руководителем исследования;

«дата окончания эксперимента» (experimental completion date) – последний день получения данных в исследовании;

«договор» (contract) – подписанное соглашение (в письменной форме с указанием даты подписания) между двумя или более сторонами, содержащее договоренности, касающиеся распределения объема работ, прав, обязанностей, и при необходимости регулирующие финансовые вопросы;

«доклиническое (неклиническое) исследование» (preclinical study (trial)) – химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое и другое экспериментальное исследование или серия исследований по изучению исследуемого вещества (лекарственного средства) путем применения научных методов оценок в целях изучения специфического действия и (или) доказательств безопасности для здоровья человека;

«документация» (documentation) – оформленные в установленном порядке записи любого вида, описывающие либо регистрирующие методы, организацию и (или) результаты доклинического

(неклинического) исследования лекарственного средства, факторы, влияющие на исследование, и принятые меры;

«изменения плана исследования» (study plan amendment) – преднамеренные поправки (изменения), вносимые в план исследования после даты начала исследования;

«инспектор» (inspector) – лицо, проводящее инспекции испытательных лабораторий и аудиты доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств от имени уполномоченного органа;

«инспекция испытательной лаборатории» (test facility inspection) – проверка на месте уполномоченными органами процедур и практических действий лаборатории для оценки соответствия принципам надлежащей лабораторной практики. В ходе такой инспекции изучаются структура управления и операционные процедуры испытательной лаборатории, интервьюируется основной технический персонал, проверяются качество и достоверность данных, полученных в лаборатории, и в заключение готовится отчет;

«испытательная площадка» (test site) – место проведения какого-либо этапа исследования;

«исследование на нескольких площадках» (multi-site study) – исследование, фазы которого проводятся более чем на 1 площадке. Исследования на нескольких площадках проводят, если необходимо использовать географически удаленные, организационно обособленные или иным образом отделенные испытательные площадки. К ним может относиться отдел организации, осуществляющий функции испытательной площадки, если другой отдел этой же организации осуществляет функции испытательной лаборатории;

«исследования in vitro» (In vitro studies) – исследования, в которых в качестве тест-систем используются не многоклеточные целостные организмы, а микроорганизмы, или материал, изолированный от целостных организмов, или их имитация. Большинство исследований in vitro являются краткосрочными исследованиями. Для таких исследований следует использовать в качестве руководства положения приложения № 1 к настоящим Правилам, чтобы облегчить работу руководителя исследования и отдела обеспечения качества;

«исследовательская организация (испытательный центр)» (test facility) – лаборатория (организация), имеющая необходимую материально-техническую базу и квалифицированный персонал для проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств в соответствующей области;

«исследуемое вещество (лекарственное средство)» (test item) – вещество (лекарственное средство), подлежащее исследованию;

«исходный код» (source code) – оригинальная компьютерная программа, составленная в пригодной для чтения форме (на языке программирования), которую необходимо перевести в машиночитаемую форму, прежде чем она может быть исполнена компьютером;

«калибровка» (calibration) – совокупность операций, устанавливающих соотношение между значением величины, полученным используемым прибором, и значением этой величины, определяемым с помощью эталона;

«клеточные линии» (cell lines) – клетки, которые подверглись генетическому изменению до иммортализации и которые вследствие этого способны размножаться в течение продленных периодов in vitro и могут увеличиваться и подвергаться криоконсервации в банке клеток;

«компьютеризированная система» (computerised system) – группа компонентов аппаратных средств и связанного с ними программного обеспечения, а также лабораторного приборного оборудования, связанного или интегрированного с компьютером, разработанных и собранных для выполнения определенной функции или группы функций;

«компьютерная безопасность» (computer security) – обеспечение защиты компьютерного аппаратного и программного обеспечения от случайного или умышленного доступа, использования, модификации, уничтожения или разглашения. Такая безопасность относится также к персоналу, данным, коммуникационным связям, физической и логической защите компьютерных инсталляций;

«контроль изменений» (change control) – постоянная оценка и документирование системных операций и изменений с целью определения необходимости проведения процесса валидации после появления в системе каких-либо изменений. Контроль изменений касается не только компьютеризированных систем, но и других процессов, связанных с доклиническим (неклиническим) исследованием, проводимым в соответствии с настоящими Правилами;

«конфиденциальность» (confidentiality (privacy)) – необходимость хранения в тайне информации, принадлежащей спонсору и (или) испытательной лаборатории;

«краткосрочное исследование» (short-term study) – исследование, проводимое в короткие сроки с применением стандартных широко распространенных методов;

«критерии приемки» (acceptance criteria) – документально подтвержденные критерии, которым необходимо соответствовать для

успешного завершения этапа исследования или выполнения требований поставки;

«критические фазы» (critical phases) – определенные процедуры или виды деятельности в рамках исследования, точное и правильное исполнение которых является необходимым условием для качества, достоверности и надежности получаемых результатов исследования;

«мониторинг» (monitoring) – процедура контроля соответствия проводимого доклинического (неклинического) исследования и обеспечения его проведения, сбора данных и представления результатов исследования плану, стандартным операционным процедурам и требованиям настоящих Правил;

«надлежащая лабораторная практика (правила лабораторной практики)» (Good Laboratory Practice, GLP) – система требований к организации, планированию и проведению доклинических (неклинических) исследований веществ (лекарственных средств), оформлению результатов и контролю качества указанных исследований;

«неклиническое исследование безопасности для здоровья человека и окружающей среды» (non-clinical health and environmental safety study) – опыт или серия опытов, в которых исследуемое вещество проходит проверку в лабораторных условиях или в окружающей среде с целью получения данных о его свойствах и (или) безопасности, направляемых в уполномоченные органы;

«носитель (растворитель)» (vehicle) – вещество, используемое для смешивания, диспергирования или растворения исследуемого вещества (лекарственного средства) или образца сравнения (контрольного образца) и позволяющее облегчить его введение в тест-систему;

«обеспечение качества» (quality assurance) – совокупность систематических и планомерных действий, обеспечивающих соответствие проводимого исследования требованиям настоящих Правил;

«образец сравнения (контрольный образец)» (reference item (control item)) – образец вещества (лекарственного средства), используемый для сравнения с исследуемым веществом (лекарственным средством) и оценки научными методами безопасности исследуемого вещества (лекарственного средства) путем такого сравнения их физических, химических, биологических и фармацевтических свойств;

«образцы (пробы)» (specimen (supplements)) – материалы, полученные из испытательной тест-системы с целью изучения, анализа или сохранения;

«общепризнанные технические стандарты» (recognised technical standards) – стандарты, принятые национальными или международными органами по стандартизации (ГОСТ, межгосударственные стандарты), стандарты OECD Organisation of Economic Co-operation and Development (Организации экономического сотрудничества и развития), ISO, International organization for standartization (Международной организации по стандартизации, ИСО), IEEE, Institute of Electrical and Electronics Engineers (Института инженеров по электротехнике и электронике) и т. д.);

«орган по контролю соблюдения настоящих Правил» (GLP monitoring authority) – орган государства-члена, уполномоченный на проведение контроля соблюдения испытательными лабораториями на территории государства-члена настоящих Правил при выполнении доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств;

«основной график» (master schedule) – график работ обобщающего уровня, отражающий текущую информацию о стадии и состоянии всех исследований в испытательном центре;

«отклонение от плана исследования» (study plan deviation) – непреднамеренное отступление от плана исследования после даты начала исследования;

«патентованный материал» (proprietary material) – материал, защищенный законодательством государства-члена (о патентах, авторском праве или товарных знаках) от незаконного использования;

«первичные данные» (raw data) – исходные записи и документация (их заверенные копии) которые являются результатом первоначальных наблюдений и деятельности в процессе исследования. Первичные данные могут также включать в себя, например, фотографии, микрофильмы или микрофиши, машиночитаемые носители, продиктованные наблюдения, записанные данные с автоматизированной аппаратуры или любые другие средства хранения информации, способные обеспечить надежное хранение информации в течение периода времени, указанного в разделе VI настоящих Правил;

«первичные клетки» (primary cells) – клетки, изолированные из организма животного или растительного источника и имеющие ограниченную продолжительность жизни;

«перекрестное загрязнение» (cross-contamination) – загрязнение исследуемого вещества либо тест-системы другим исследуемым веществом или другой тест-системой, которое происходит непреднамеренно и при котором нарушается степень химической чистоты исследуемого вещества или повреждается тест-система;

«периферийные компоненты» (peripheral components) – любое связанное с помощью интерфейса оборудование либо вспомогательные или удаленные компоненты, в том числе принтеры, модемы, терминалы и т. д.;

«план (протокол, программа) исследования» (study plan) (далее – план) – документ, содержащий основные задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты, организацию и планирование ресурсов доклинического (неклинического) исследования (включая его этапы и части), а также меры по обеспечению безопасности участвующих в нем систем;

«поверка средства измерений» (verification of instrumentation) – совокупность операций, выполняемых государственной метрологической службой или другими аккредитованными юридическими лицами с целью определения и подтверждения соответствия средства измерений установленным метрологическим требованиям;

«поставщик» (supplier) – юридическое лицо, выполняющее в рамках договора с испытательной лабораторией обязательства по обеспечению оборудованием, реактивами, расходными материалами, тест-системами доклинических (неклинических) исследований;

«приемочное испытание» (acceptance testing) – выполненное по установленной форме испытание компьютеризированной системы в предполагаемой рабочей среде с целью определения соответствия этой системы критериям приемки испытательной лаборатории, а также приемлемости системы для эксплуатации;

«программное обеспечение – операционная система» (software – operating system) – программа или набор программ, стандартных

(рутинных) программ и подпрограмм, контролирующих работу компьютера. Операционная система может предоставить такие услуги, как распределение ресурсов, планирование работ, управление вводом (выводом) и управление данными;

«программное обеспечение – приложение» (software – application) – программа, приобретенная или разработанная, адаптированная или приспособленная к требованиям испытательной лаборатории с целью контроля процессов, сбора, обработки, представления и (или) архивирования данных;

«резервное копирование» (back-up) – мера, предпринимаемая для восстановления файлов данных и программного обеспечения, возобновления обработки данных или использования альтернативного компьютерного оборудования после системного сбоя или аварии;

«резюме (автобиография)» (curriculum vitae) – документ, подтверждающий образование, профессиональную подготовку и опыт;

«руководитель исследования» (study director) – лицо, ответственное за общее проведение доклинического (неклинического) исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды;

«руководство испытательного участка» (test site management) – лица, назначенные ответственными за контроль этапов исследования и проведение исследования согласно настоящим Правилам;

«руководство исследовательской организации (испытательного центра)» (test facility management) – лица, обладающие полномочиями и несущие ответственность за организацию и функционирование испытательной лаборатории согласно настоящим Правилам;

«серия» (batch) – определенное количество или партия исследуемого вещества, произведенного в течение заранее

установленного производственного цикла в такой форме, когда предполагается однородность содержания всего количества (партии) вещества или это содержание должно характеризоваться как таковое;

«система обеспечения качества» (quality assurance programme) – комплекс мер, направленных на соблюдение персоналом настоящих Правил, предназначенный для обеспечения управления испытательной лабораторией в соответствии с настоящими Правилами;

«спецификация на исследуемое вещество (лекарственное средство)» (specification on test item) – документ, содержащий информацию об исследуемом веществе (лекарственном средстве);

«спецификация на тест-системы» (specification on test-system) – документ, устанавливающий требования к тест-системам;

«спонсор (разработчик лекарственного средства)» (sponsor) – физическое или юридическое лицо, которое инициирует, обеспечивает и (или) утверждает проведение доклинического (неклинического) исследования безопасности для здоровья человека и экологической безопасности, оформляет заказ и несет ответственность за организацию и финансирование такого исследования;

«стандартные операционные процедуры (СОП)» (standard operating procedures (SOPs) – документально оформленные процедуры, в которых описан способ проведения исследования или осуществления деятельности, не изложенный подробно в плане (протоколе, программе) или указаниях по проведению исследований;

«тест-система» (test system) – используемая в исследовании биологическая, химическая, физическая система, аналитическое оборудование или их комбинация;

«токсикогеномика» (toxicogenomics) – исследование реакции генома на стресс-факторы окружающей среды или токсичные вещества с целью определения соотношения между токсическими реакциями на токсичные вещества и изменениями в генетических профилях объектов, подвергшихся воздействию этих токсичных веществ;

«токсикометабономика» (toxicometabonomics) – количественное измерение зависящей от времени многопараметрической метаболической реакции живых систем на патофизиологические стимулы или генетическую модификацию путем систематического изучения состава биожидкости с использованием технологии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) распознавания набора, для определения связи токсичности органа-мишени со спектральными наборами ЯМР и определения новых суррогатных маркеров токсичности;

«токсичность» (toxicity) – мера вредного воздействия исследуемого материала на организм в условиях однократного или многократного введения;

«трансгенные клетки» (transgenic cells) – клетки, получившие трансфекцию 1 или более чужеродного гена и вследствие этого имеющие характеристики и функции, которые в родительской клетке обычно отсутствуют или присутствуют только с низким уровнем экспрессии;

«уполномоченный орган» (regulatory authority) – орган государства-члена, осуществляющий контроль обращения лекарственных средств на территории этого государства;

«электронная подпись» (electronic signature) – запись в виде магнитных импульсов или трансляция (компиляция) компьютерных данных любого символа или последовательности символов,

выполняемых, адаптированных или авторизованных лицом в качестве эквивалента его собственноручной подписи;

«этап (фаза)» (phase) – определенный отдельный вид доклинического (неклинического) исследования, проводимый одной из испытательных площадок при осуществлении многоцентрового исследования.

III. Основные положения

1. Система обеспечения качества

Общая информация

8. Испытательная лаборатория, проводящая доклинические (неклинические) исследования должна иметь документально оформленную систему обеспечения качества для гарантии того, что исследования проводятся согласно настоящим Правилам.

9. Система обеспечения качества должна иметь утвержденные стандартные операционные процедуры (далее – СОП), в которых подробно и последовательно описывается порядок осуществления всех лабораторных и производственных операций, включая:

а) поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение и уничтожение (утилизацию) исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения;

б) обслуживание и поверку измерительных приборов и оборудования;

в) приготовление реактивов, питательных сред, кормов;

г) ведение записей, отчетов и их хранение;

д) обслуживание помещений, в которых проводится исследование;

е) прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию исследуемых веществ и тест-систем;

ж) осуществление плана (протокола, программы) (далее – план) по обеспечению качества доклинического (неклинического) исследования.

10. Руководитель испытательной лаборатории назначает лиц, ответственных за систему обеспечения качества и обеспечивающих ее соблюдение другими сотрудниками испытательной лаборатории.

Эти независимые лица не должны быть задействованы одновременно в проведении исследования и проверке качества этого исследования.

Обязанности персонала, ответственного за обеспечение качества

11. Обязанности персонала, ответственного за обеспечение качества, включают в себя:

а) разработку СОП и их внедрение в испытательной лаборатории, систематическая проверка их соблюдения;

б) проведение инспекции с целью подтверждения соответствия исследования настоящим Правилам, доступности для персонала плана исследования и СОП, а также подтверждение факта их исполнения при проведении исследования;

в) проверку заключительных отчетов для подтверждения того, что методы, процедуры, наблюдения и результаты изложены точно и в полной мере отражают первичные данные исследований;

г) сообщение в письменном виде (отчет) о результатах инспекций руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования, ведущему исследователю и, при необходимости, другим руководящим работникам;

д) подготовку и подписание заключения, прилагаемого к заключительному отчету, в котором указываются типы инспекций, даты их проведения, включая информацию об этапах проверяемого исследования, и даты передачи результатов инспектирования руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования и ведущему исследователю. Это заключение также должно содержать информацию о том, что первичные данные исследования отражены в заключительном отчете достоверно.

2. Персонал испытательной лаборатории

Обязанности руководства испытательной лаборатории

12. Руководство испытательной лаборатории должно обеспечить соответствие выполняемых работ настоящим Правилам.

13. Руководство испытательной лаборатории:

а) обеспечивает наличие достаточного¹ количества сотрудников, соответствующего оборудования, средств и материалов для своевременного и надлежащего проведения исследования;

б) обеспечивает ведение учета записей о квалификации, обучении, опыте и компетенции специалистов и технического персонала испытательной лаборатории;

в) обеспечивает четкое понимание обязанностей всеми сотрудниками испытательной лаборатории и, при необходимости, обеспечивает их соответствующие обучение и подготовку;

г) утверждает СОП и изменения, вносимые в них, обеспечивает их выполнение;

д) обеспечивает наличие системы обеспечения качества и назначает лиц, ответственных за систему обеспечения качества;

е) назначает руководителя исследования из числа сотрудников испытательной лаборатории, имеющих квалификацию, соответствующую целям исследования, перед началом каждого исследования. Замена руководителя исследования проводится согласно установленной процедуре и должна быть документально оформлена;

ж) в случае проведения многоцентрового исследования назначает при необходимости ведущего исследователя, имеющего соответствующее образование, квалификацию и опыт. Замена ведущего исследователя проводится согласно установленной процедуре и должна быть документально оформлена;

з) обеспечивает утверждение руководителем исследования плана исследования;

и) контролирует, чтобы руководитель исследования предоставил утвержденный план исследования персоналу отдела обеспечения качества;

к) обеспечивает ведение обновляемого перечня СОП (с сохранением предыдущих редакций);

л) назначает сотрудника, ответственного за ведение архива;

м) обеспечивает ведение основного графика;

н) в случае проведения многоцентрового исследования обеспечивает взаимодействие руководителя исследования, ведущего исследователя, лиц, ответственных за систему обеспечения качества, и персонала, участвующего в проведении исследования;

о) определяет процедуры для контроля использования компьютеризированных систем по назначению, обеспечивает их валидацию, функционирование и обслуживание согласно настоящим Правилам.

Обязанности руководителя исследования

14. Руководитель исследования является централизованным контролирующим лицом в исследовании и несет ответственность за проведение исследования в целом и подготовку заключительного отчета о проведенном исследовании. В дополнение к пункту 15 настоящих Правил роль и должностные обязанности руководителя исследования, указаны в приложении № 2 к настоящим Правилам.

15. Руководитель исследования:

а) согласовывает план исследования и вносимые в него изменения, заверяет их подписью с указанием даты;

б) организует проведение доклинического (неклинического) исследования, распределяет обязанности между участниками исследования;

в) контролирует своевременное предоставление персоналу отдела обеспечения качества копии плана исследования и изменений согласно требованиям к проведению исследования;

г) обеспечивает предоставление персоналу плана исследования и изменений, а также СОП;

д) отвечает за оформление плана исследования, заключительного отчета и вносимых в них изменений;

е) обеспечивает соблюдение процедур, указанных в плане исследования, оценивает и документирует влияние любых отклонений от плана исследования на качество и достоверность результатов исследования, при необходимости предпринимает соответствующие корректирующие мероприятия;

ж) обеспечивает правильное документальное оформление и регистрацию ответственным персоналом всех полученных первичных данных;

з) контролирует проведение валидации компьютеризированных систем, используемых в исследовании;

и) подписывает заключительный отчет (с указанием признания ответственности за достоверность данных и соответствия исследования настоящим Правилам и даты подписания);

к) контролирует архивирование плана исследования, заключительного отчета, первичных данных и всей документации после окончания (прекращения) исследования.

Обязанности ведущего исследователя

16. Ведущий исследователь должен обеспечить проведение порученной ему части (этапа) исследования в соответствии с настоящими Правилами.

Обязанности персонала, участвующего в исследовании

17. Персонал, участвующий в проведении исследования, должен знать и соблюдать настоящие Правила.

18. Персонал, участвующий в исследовании, должен иметь доступ к плану исследования и СОП, относящимся к его функциям в рамках исследования. Любые отклонения от плана исследования должны быть документально оформлены и переданы напрямую руководителю исследования и (или) при необходимости ведущему исследователю.

19. Персонал, участвующий в исследовании, несет ответственность за своевременную и точную регистрацию первичных

данных и их соответствие настоящим Правилам, а также за качество этих данных.

20. Персонал, участвующий в исследовании, должен применять оздоровительные профилактические меры в целях минимизации риска для здоровья и обеспечивать достоверность результатов исследования. Персонал должен сообщать соответствующему лицу о санитарных или медицинских условиях с целью их устранения и недопущения влияния на исследование.

3. Помещения для исследований

Общая информация

21. Помещения, предназначенные для проведения доклинических (неклинических) исследований, проектируются, располагаются и эксплуатируются в целях обеспечения качества проводимых исследований.

22. Структура испытательной лаборатории должна обеспечивать адекватную степень разделения разных видов деятельности для надлежащего проведения каждого исследования.

Помещения для тест-систем

23. Испытательная лаборатория должна иметь достаточное количество помещений и зон для изоляции тест-систем, в которых задействованы вещества или микроорганизмы с известной или потенциальной биологической опасностью.

24. Должны быть оборудованы специальные помещения и зоны для диагностики, исследования и контроля заболеваний, чтобы не допустить повреждения тест-систем.

25. Должны быть оборудованы отдельные помещения или зоны для хранения сырья и оборудования, используемых в исследовании, и обеспечения соответствующей защиты от заражения, загрязнения или повреждения.

Помещения для манипуляций с исследуемыми
веществами (лекарственными средствами)
и образцами сравнения (контрольными образцами)

26. Для предотвращения загрязнения или смешивания должны быть оборудованы отдельные помещения и зоны для получения и хранения исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов).

27. Помещения или зоны для хранения испытуемых веществ должны быть отделены от обеспечивающих сохранение состава, концентрации, чистоты, стабильности и безопасное хранение опасных веществ комнат или зон, в которых размещаются тест-системы.

Помещения для архивирования

28. Помещения для архивирования должны быть оборудованы для обеспечения безопасного хранения планов исследования, первичных данных, заключительных отчетов, проб испытуемых веществ и образцов. В помещении архива должны поддерживаться условия режима хранения, обеспечивающие защиту его содержимого от преждевременной порчи.

Удаление (уничтожение) отходов

29. Обработка и удаление отходов должны быть выполнены таким образом, чтобы не подвергнуть опасности проведение исследований и

не исказить их результаты. Для этого требуется обеспечить соответствующие условия для сбора, хранения и вывоза отходов, а также для выполнения процедур их дезактивации и последующей транспортировки.

4. Оборудование, материалы и реактивы

30. Оборудование, включая компьютеризированные системы, используемые для сбора и хранения данных и для контроля факторов окружающей среды, которые имеют отношение к исследованию, должны быть размещены или установлены с учетом особенностей, целей и назначения, соответствующих видам проводимых исследований.

Оборудование, используемое в исследовании, необходимо периодически подвергать техническому обслуживанию, калибровке и очистке в соответствии с принятыми в виде письменного документа и утвержденными СОП.

31. Оборудование и материалы, используемые в исследовании, не должны оказывать отрицательного влияния на тест-системы.

32. Химические вещества, реактивы и растворы должны быть маркированы с указанием состава (при необходимости – концентрации), срока годности и особенностях хранения. В наличии должна быть информация об источнике получения, дате приготовления и стабильности. Срок годности может быть продлен на основании документально оформленной оценки или анализа.

5. Тест-системы

Физические (химические)

33. Оборудование, используемое для физико-химических исследований, должно соответствовать видам проводимых исследований.

34. Необходимо обеспечить надежность физических (химических) тест-систем.

Биологические

35. Необходимо обеспечить надлежащие условия для размещения, хранения, обработки и содержания биологических тест-систем с целью обеспечения необходимого качества исследования.

36. Вновь полученные животные и растительные тест-системы должны быть изолированы в соответствии с установленными процедурами. К моменту начала исследования тест-системы должны пройти карантин, процедуру допуска к использованию и соответствовать виду и целям исследования. Тест-системы, пораженные болезнью или поврежденные в ходе исследования, должны быть изолированы и пролечены, при необходимости целостность исследования должна быть сохранена. Все данные по диагностике и лечению заболеваний до начала и в ходе исследования должны регистрироваться документально.

37. Необходимо вести регистрацию источника получения, даты и условий приемки тест-систем.

38. Биологические тест-системы должны адаптироваться к условиям исследований в течение соответствующего периода времени

перед первым введением (применением) исследуемого вещества или образца сравнения (контрольного образца).

39. Используемые тест-системы необходимо обеспечить соответствующей маркировкой для их надлежащей идентификации.

40. При использовании помещения или контейнеры с тест-системами необходимо периодически подвергать санитарной обработке. Любой материал, контактирующий с тест-системой, не должен содержать загрязняющие агенты выше разрешенного уровня, допускающего проведение исследования. Подстил для животных должен меняться в соответствии с принятыми нормами. Данные об использовании средств борьбы с вредителями должны быть документированы.

6. Испытуемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы)

Получение, обработка, отбор проб и хранение

41. Необходимо обеспечить наличие и поддержание информации о свойствах исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов), дате получения, сроке годности, полученном и использованном количестве в исследованиях.

42. Должны быть определены процедуры по обращению с тестируемым веществом и веществом сравнения (контрольным веществом), их хранению и использованию с целью обеспечения стабильности и гомогенности, исключения контаминации и перепутывания.

43. На контейнере для хранения должна быть указана идентифицирующая информация, срок годности и особенности хранения.

Описание свойств

44. Каждое исследуемое вещество (лекарственное средство) и образец сравнения (контрольный образец) должны быть соответствующим образом идентифицированы (например, иметь код, идентификационный номер по реестру Химической реферативной службы Американского химического общества (CAS-номер) с указанием названия, физических, химических, биологических, фармакологических свойств.

45. В каждом исследовании необходимо знать номер серии, чистоту, состав, концентрацию и другие характеристики исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов).

46. В тех случаях, когда исследуемое вещество (лекарственное средство) предоставлено спонсором, спонсором (разработчиком) и испытательной лабораторией должна быть разработана совместная процедура по проверке подлинности исследуемого вещества (лекарственного средства).

47. Необходимо знать о стабильности испытуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов) в условиях хранения и проведения исследований.

Если исследуемое вещество (лекарственное средство) применяется со вспомогательными материалами, необходимо определить

гомогенность, концентрацию и стабильность исследуемого вещества в этом материале.

48. В каждом исследовании, кроме краткосрочных, необходимо обеспечить архивное хранение образцов каждой серии исследуемого вещества (лекарственного средства) для аналитических целей.

7. Стандартные операционные процедуры

49. Испытательная лаборатория должна иметь письменно оформленные СОП, утвержденные руководством испытательной лаборатории и предназначенные для обеспечения качества и достоверности данных, полученных испытательной лабораторией в ходе проведения исследований. Внесение изменений в стандартные операционные процедуры должно быть одобрено руководством испытательной лаборатории.

50. В каждом отдельном подразделении и (или) на каждой площадке испытательной лаборатории должна быть копия действующих СОП, относящихся к их деятельности. В качестве дополнительных материалов к этим СОП можно использовать опубликованные монографии, аналитические методы, статьи и руководства.

При организации исследований на нескольких площадках необходимо соблюдать требования приложения № 3 к настоящим Правилам.

51. Отклонения от СОП, имеющих отношение к исследованию, должны быть документально оформлены, утверждены руководителем исследования и ведущим исследователем в установленном порядке.

52. СОП должны быть разработаны, в частности, для следующих видов деятельности испытательной лаборатории, (перечень является примерным):

а) исследуемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы): получение, идентификация, маркировка, обработка, отбор проб и хранение;

б) оборудование, материалы и реактивы:

оборудование: использование, обслуживание, очистка и калибровка;

компьютеризированные системы: валидация (проведенная в соответствии с требованиями, указанными в приложении № 4 к настоящим Правилам), функционирование, обслуживание, безопасность, контроль за изменениями и резервная система;

материалы, реактивы и растворы: приготовление и маркировка;

в) регистрация, подготовка отчетов, сохранение: кодирование исследований, сбор данных, подготовка отчетов, системы индексации, обработка данных, включая использование компьютеризированных систем;

г) тест-системы (в необходимых случаях):

подготовка помещений и условий хранения тест-систем;

процедуры получения, передачи, надлежащего размещения, хранения, описания, идентификации и обработки тест-систем;

подготовка тест-систем, наблюдения и анализы перед началом, в течение и по завершении исследования;

размещение тест-систем на испытуемых площадках;

д) процедуры обеспечения качества: работа персонала службы обеспечения качества (далее – СОК) по планированию, составлению

графика, проведению, документальному оформлению и подготовке отчетов об инспекциях.

IV. Проведение исследования

1. План исследования

53. Перед началом каждого исследования должен быть написан план, утвержденный руководителем исследования и проверенный представителем СОК исследовательской лаборатории. План согласуется руководством испытательной лаборатории и спонсором (разработчиком), если это установлено законодательством государств-членов.

План исследования должен быть утвержден подписью руководителя исследования с указанием даты.

Роль и обязанности спонсора в рамках проведения доклинических (неклинических) исследований приведены в приложении № 5 к настоящим Правилам.

54. Поправки к плану исследования должны быть обоснованы, одобрены датированной подписью руководителя исследования и приобщены к плану исследования.

55. Отклонения от плана исследования должны быть описаны, объяснены, одобрены, своевременно датированы руководителем исследования или ведущим исследователем и должны храниться с первичными данными исследования.

56. При краткосрочных исследованиях можно использовать общий план исследования с соответствующими приложениями.

Требования к проведению краткосрочных исследований в рамках доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств (веществ) приведены в приложении № 6 к настоящим Правилам.

2. Содержание плана исследования

57. План исследования должен, в частности, содержать следующую информацию:

а) идентификация исследования, исследуемого вещества (лекарственного средства) и образца сравнения (контрольного образца):

название с кратким описанием дизайна исследования;

информация о целях и задачах исследования;

идентификация исследуемого вещества (лекарственного средства) через код или название (заместительной и радикало-функциональной номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC); идентификационный номер по реестру Химической реферативной службы Американского химического общества (CAS-номер), биологические свойства и т. д.);

исследуемое вещество (лекарственное средство) (его описание природа происхождения и характеристики);

б) информация о спонсоре (разработчике) и испытательной лаборатории:

название и адрес спонсора (разработчика);

названия и адреса задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

фамилия, имя, отчество (при наличии) и адрес руководителя исследования;

фамилия имя, отчество (при наличии) и адрес ведущего исследователя, фамилии исследователей, принимавших участие в исследовании;

в) даты:

дата утверждения плана исследования с подписью руководителя исследования;

дата утверждения плана исследования с подписью руководства испытательной лаборатории и спонсора (разработчика);

предполагаемые даты начала и завершения экспериментальных работ;

г) методы исследований, с указанием подробного описания методов исследований, наименований тест-систем, используемых в исследовании, с обоснованием их выбора, способов и путей введения исследуемого вещества (лекарственного средства), методов статистической обработки, иных сведений по проведению исследований;

д) содержание плана исследования (пункты, которые применимы):

обоснование выбора тест-системы;

описание тест-системы (например, вид, штамм, субштамм, источник получения, количество, вид животных, их масса тела, пол, возраст и другая важная информация;

способ применения и причина такого выбора;

уровни доз и (или) концентрации, частота и продолжительность применения;

подробная информация о структуре (дизайне) исследования, включая описание хронологии, всех методов, материалов и условий,

вида и частоты проведенных анализов, измерений, наблюдений и исследований;

е) документация по исследованию в виде списка документов исследования, которые должны быть заполнены и сохранены.

3. Проведение исследования

58. Каждому исследованию должен быть присвоен уникальный номер. Все используемые в исследовании образцы, оборудование и материалы должны быть документально отражены в материалах исследования с целью их прослеживаемости. Исследование должно проводиться согласно плану исследования. Образцы исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцы сравнения (контрольные образцы) должны быть маркированы соответствующими образом, обеспечивающим их идентификацию.

Общие требования к порядку проведения исследований указаны в приложении № 7 к настоящим Правилам.

59. Все данные, получаемые в ходе исследования, должны быть зарегистрированы при их получении незамедлительно, точно и аккуратно лицом, которое получило эти данные, с проставлением датированной подписи исполнителя.

Все вносимые изменения в первичные данные должны быть сделаны так, чтобы оставалась видна первоначальная запись, при этом указываются причины исправления с датированной подписью того лица, которое внесло исправление.

60. Если первичные данные регистрируются с помощью компьютера, должна быть информация о лице, ответственном за ввод этих данных в компьютер в момент их получения. Дизайн

компьютеризированной системы должен быть таким, чтобы предоставлять возможность проведения полного аудита электронных данных и показывать все исправления первичных данных с сохранением первоначальных оригинальных данных. Должна быть представлена возможность связать внесенные исправления с лицом, их сделавшим, например, с помощью датированной записи использования компьютеризированной системы или датированной электронной подписи. Должна быть указана причина внесения изменений в первичные электронные данные. Ведение записей только в электронном виде допускается при наличии валидированных компьютеризированных систем.

V. Оформление результатов исследования

1. Общая информация.

61. Для каждого исследования готовится заключительный отчет. При проведении краткосрочных исследований следует подготовить стандартизованный заключительный отчет со специальным приложением об особенностях исследования. При проведении долгосрочных исследований следует предусмотреть подготовку промежуточных отчетов.

62. Отчеты ведущих исследователей и специалистов, задействованных в исследовании, должны быть ими собственноручно подписаны и датированы.

Заключительный отчет должен быть подписан и датирован руководителем исследования со свидетельством о принятии ответственности за достоверность данных. Должна быть указана

степень соответствия принципам надлежащей лабораторной практики. Заключительный отчет должен быть скреплен печатью организации.

63. Изменения и дополнения, вносимые в заключительный отчет, должны быть представлены в форме поправок к отчету. Необходимо точно указать причину исправлений или дополнений. Все поправки должны быть подписаны и датированы руководителем исследования, как это указано в абзаце втором пункта 62 настоящих Правил.

64. Изменение формата заключительного отчета согласно требованиям государственной регистрации или уполномоченного органа не рассматривается как дополнение или поправка в заключительный отчет.

2. Содержание заключительного отчета.

65. Заключительный отчет должен включать следующие разделы:

а) идентификация исследования, исследуемого вещества (лекарственного средства) и образца сравнения (контрольного образца):

название исследования с кратким описанием дизайна;

идентификация исследуемого вещества (лекарственного средства) через код или название (по заместительной и радикало-функциональной номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC); идентификационный номер по реестру Химической реферативной службы Американского химического общества (CAS-номер), биологические свойства и т. д.);

идентификация образца сравнения (контрольного образца) по наименованию;

характеристика свойств исследуемого вещества (лекарственного средства), включая чистоту, стабильность и гомогенность;

б) информация о спонсоре (разработчике) и испытательной лаборатории:

название и адрес спонсора (разработчика);

названия и адреса задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

фамилия, имя, отчество (при наличии) и адрес руководителя исследования;

фамилия, имя, отчество (при наличии) и адрес ведущего исследователя;

фамилии, имена, отчества (при наличии) специалистов, представивших свои отчеты для составления окончательного отчета.

в) даты, указанные как даты начала и завершения экспериментов в рамках всего исследования и его этапов;

г) цели и задачи исследования;

д) описание используемых материалов и методов исследований:

описание исследуемого вещества (лекарственного средства), включая сведения о его физических, химических, биологических и фармацевтических свойствах, составе готовой лекарственной формы;

характеристика и обоснование тест-системы, отобранной для доклинических исследований;

вид, возраст, количество животных в каждой группе, пол, показатель массы тела, источник и тип корма (в случае использования биологической тест-системы (животных));

режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого вещества (лекарственного средства);

схема проведения доклинического (неклинического) исследования исследуемого вещества (лекарственного средства);

описание методов статистической обработки результатов;

е) ссылки на руководства Организации экономического сотрудничества и развития, иные документы по проведению исследований, признаваемые в государствах-членах;

ж) результаты:

краткий обзор результатов;

вся информация и данные, предусмотренные планом исследования;

предоставление результатов, включая расчеты, количественное определение статистической значимости, обобщающие таблицы (графики) с соответствующей статистической обработкой и комментариями к ним;

оценка и обсуждение результатов и выводы;

з) заключение представителя СОК с приложением списка проведенных инспекций по исследованию с указанием их дат, отчетов о проведенных проверках с уведомлением руководства исследовательской лаборатории и руководителя исследования. В заключении должно быть указано подтверждение проверки и соответствия исходных данных исследования данным, содержащимся в заключительном отчете;

и) хранение (архивирование). Места хранения плана, проб исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов), первичных данных заключительного отчета.

VI. Хранение документов и материалов

66. Документы, имеющие отношение к исследованию, должны храниться в архивах в течение не менее 5 лет после окончания

обращения лекарственного средства, если иной срок не установлен законодательством государств-членов:

план исследования, первичные данные, пробы исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов) и заключительный отчет о каждом исследовании;

документы о проведенных инспекциях и аудитах;

документы о квалификациях, обучении, опыте и должностные инструкции персонала;

документы и отчеты об использовании и калибровке оборудования;

документы о валидации компьютеризированных систем;

документы обо всех предыдущих СОП;

документы о контроле состояния окружающей среды.

При отсутствии установленного периода хранения документов окончательное решение о времени хранения любых материалов исследования должно быть документально оформлено. Если пробы испытуемого вещества (лекарственного средства) и контрольных образцов или сами образцы утилизируются до истечения требуемого периода хранения по какой-либо причине, это должно быть документально оформлено (с указанием причин). Пробы исследуемого вещества (лекарственного средства) и контрольных образцов или сами образцы должны храниться в течение периода времени, позволяющего с учетом качества препарата провести их оценку.

67. Данные, хранимые в архивах, должны быть идентифицированы, что облегчает упорядоченное хранение и извлечение информации.

68. Доступ к архивам должен иметь персонал, уполномоченный руководством. Перемещение данных из архива и в архив должно тщательно регистрироваться.

69. Если испытательная лаборатория или архив испытательной лаборатории, работающий по контракту, прекращает деятельность и не имеет правопреемника, архив должен быть передан в архивы спонсоров исследования (разработчиков).

VII. Инспектирование. Процедуры контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики

1. Руководство инспектированием

70. Государства-члены в рамках настоящих Правил:

а) обеспечивают непосредственную ответственность органов (организаций), контролирующих выполнение настоящих Правил, за подбор квалифицированных кадров (инспекторов), имеющих необходимый технический (научный) опыт;

б) публикуют документы, разработанные в развитие настоящих Правил в пределах своей территории;

в) публикуют документы о проведении инспекций, инструкции, периодичность инспекций и (или) графики проведения инспекций;

г) обмениваются информацией в отношении систем контроля соответствия испытательных лабораторий (площадок) требованиям законодательств государств-членов с целью соблюдения настоящих Правил согласно приложению № 8 к настоящим Правилам;

д) ведут учет инспекций испытательных лабораторий (и их статуса соответствия настоящим Правилам) и аудитов исследований и

публикуют информацию об этом в открытых источниках, согласно приложению № 9 к настоящим Правилам.

2. Конфиденциальность

71. Государства-члены в рамках настоящих Правил:

а) обеспечивают соблюдение конфиденциальности не только инспекторами, но и другими лицами, имеющими доступ к конфиденциальной информации в результате осуществления деятельности по инспектированию соблюдения настоящих Правил;

б) обеспечивают представление полных отчетов об инспекциях испытательных лабораторий и аудитах исследований, за исключением доступа к коммерчески важной и конфиденциальной информации, который предоставляется только уполномоченным органам государств-членов.

3. Персонал и обучение инспекторов

72. Уполномоченные органы государств-членов в рамках настоящих Правил:

а) обеспечивают необходимое количество инспекторов для выполнения фармацевтического инспектирования испытательных лабораторий в рамках соблюдения требований настоящих Правил;

б) обеспечивают необходимую квалификацию и обучение инспекторов;

в) гарантируют отсутствие финансового или другого интереса у инспекционного персонала, включая экспертов, работающих по контракту, при проведении инспекции испытательных лабораторий или аудита исследований, а также у компаний, спонсирующих такие исследования;

г) обеспечивают инспекторов необходимыми средствами идентификации (например, удостоверением).

73. Требуемое количество инспекторов зависит от:

количества задействованных испытательных лабораторий в системе контроля соответствия испытательных лабораторий (площадок) требованиям законодательства государства-члена с целью соблюдения настоящих Правил;

периодичности оценки статуса соответствия испытательных лабораторий настоящим Правилам;

количества и сложности исследований, проводимых испытательными лабораториями;

количества специальных инспекций или аудитов, проводимых по запросам уполномоченных органов.

74. Инспекторами могут быть:

лица из числа постоянного штата уполномоченного органа или фармацевтического инспектората;

лица из числа постоянного штата органа, работающего независимо от уполномоченного органа;

лица, нанятые уполномоченным органом по контракту или другим образом для проведения инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований.

В последних 2 случаях уполномоченный орган несет исключительную ответственность за определение соответствия испытательных лабораторий требованиям настоящих Правил, качество (приемлемость) аудита исследования и за любые действия, основанные на результатах инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований.

75. Инспекторы должны иметь необходимые квалификацию и практический опыт в ряде научных дисциплин, имеющих отношение к исследованиям химических соединений (включая лекарственные средства). В рамках взаимодействия уполномоченные органы государств-членов:

договариваются о соответствующем обучении инспекторов с учетом индивидуальных квалификаций и опыта;

проводят консультации, включая в соответствующих случаях совместные обучающие мероприятия с персоналом уполномоченных органов других государств-членов с целью содействия международной согласованности в истолковании и применении принципов настоящих Правил, а также при процедуре инспектирования их соблюдения.

4. Система контроля соответствия испытательных лабораторий требованиям законодательств государств-членов

76. Применение принципов настоящих Правил к данным по безопасности для здоровья и окружающей среды, собранным в регуляторных целях, должно быть обязательным. Должен быть разработан механизм, в соответствии с которым испытательные лаборатории могут функционировать в соответствии с настоящими Правилами, и который проверяется соответствующим уполномоченным органом.

77. Инспектирование соблюдения настоящих Правил проводится в рамках фармацевтических инспекций, предусмотренных международными договорами и актами, составляющими право Союза, и предназначено для доказательства того, что испытательные лаборатории применяют настоящие Правила при проведении исследований и могут

гарантировать, что полученные данные имеют соответствующее нормам качество.

78. Государства-члены публикуют информацию о системах контроля соответствия испытательных лабораторий (площадок) требованиям законодательств государств-членов (далее – система контроля) с целью соблюдения надлежащей лабораторной практики. Такая информация должна, в частности, определять объем и масштаб системы контроля.

Система контроля соблюдения надлежащей лабораторной практики может включать только ограниченное количество исследуемых веществ (лекарственных средств). Объем инспектирования должен быть определен с учетом как категорий лекарственных средств, так и видов исследований, проводимых в отношении их, например, физические, химические, токсикологические и (или) экотоксикологические.

79. Система контроля соблюдения надлежащей лабораторной практики включает:

а) положения об инспекциях испытательных лабораторий. Эти инспекции включают инспекции общего характера и аудиты исследований, текущих или завершенных;

б) положения о специальных инспекциях испытательных лабораторий (аудитах исследований) по запросу уполномоченного органа (например, проводимые по запросу после предоставления данных в уполномоченный орган);

в) указание на механизмы, в соответствии с которыми испытательные лаборатории включаются в систему контроля;

г) положение о предоставлении информации о категориях инспекций испытательных лабораторий (аудитах исследований);

д) указание на полномочия инспекторов в отношении их нахождения в испытательной лаборатории и доступа к данным, являющимся собственностью испытательной лаборатории (включая образцы, СОП, документацию и т. д.);

е) описание процедур инспекции испытательной лаборатории и аудитов исследования для подтверждения соблюдения настоящих Правил.

Должны быть описаны процедуры, которые будут использованы для изучения организационных процессов и условий, в соответствии с которыми исследования планируются, проводятся, контролируются и регистрируются. Требования к таким процедурам изложены в разделах 6 – 9 части VII настоящих Правил;

ж) описание действий, которые могут быть предприняты после проведения инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований.

5. Последующие действия после проведения инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований

80. После завершения инспекции испытательных лабораторий и аудита исследований инспектор должен подготовить отчет о результатах в письменной форме.

81. Государства-члены предпринимают действия при обнаружении несоответствий настоящим Правилам в ходе или после проведения инспекции испытательных лабораторий или аудита исследований. Соответствующие действия должны быть описаны в документах органа (организации), осуществляющего инспектирование.

82. Если в ходе инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований обнаружены несоответствия настоящим Правилам, классифицируемые как «серьезные» или «прочие»², испытательная лаборатория должна устранить такие несоответствия. Инспектор вправе в оговоренное время вернуться в испытательную лабораторию и проверить внесение изменений.

83. При отсутствии несоответствий или при выявлении только «прочих несоответствий» уполномоченный орган:

а) выдает заключение о том, что испытательная лаборатория проинспектирована и ее деятельность соответствует настоящим Правилам. Должны быть указаны дата проведения инспекции и в соответствующих случаях категория проведенного исследования в испытательной лаборатории на данный момент. Эти заключения могут быть использованы для предоставления информации в уполномоченные органы других государств-членов;

б) предоставляет в уполномоченный орган, по запросу которого был проведен аудит исследования, подробный отчет о результатах.

84. При выявлении критических несоответствий действия, предпринимаемые органом по контролю соблюдения настоящих Правил, зависят от конкретных обстоятельств каждого случая и правовых или административных положений, в соответствии с которыми был утвержден контроль соблюдения настоящих Правил в государстве-члене. В частности, могут быть предприняты следующие действия:

а) выдача заключения с описанием обнаруженных несоответствий или погрешностей, которые могут повлиять на достоверность исследований, проведенных в испытательной лаборатории;

б) выдача рекомендации в уполномоченный орган, что исследование признано недействительным;

в) временное прекращение проведения инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований в испытательной лаборатории и, например, и если это возможно с административной точки зрения, удаление испытательной лаборатории из системы контроля соблюдения настоящих Правил либо из любого списка или реестра испытательных лабораторий, подлежащих инспекциям соблюдения настоящих Правил;

г) требование включения в отчет об исследовании заключения с подробным описанием несоответствий;

д) действия в суде, если возникают такие обстоятельства и правовые (административные) процедуры это допускают.

6. Общие принципы инспектирования

85. Инспекции на соответствие настоящим Правилам могут проводиться в любой испытательной лаборатории, изучающей данные о безопасности для здоровья и окружающей среды в регуляторных целях. Могут потребоваться инспекторы для аудита данных в отношении физических, химических, токсикологических свойств вещества или препарата. В некоторых случаях инспекторам может потребоваться помощь экспертов в определенных дисциплинах.

86. В связи с имеющимися различиями испытательных лабораторий (как по планировке, так и по структуре управления), а также различными видами выполняемых исследований, с которыми сталкиваются инспекторы, им необходимо использовать свое суждение для оценки степени и объема соответствия настоящим Правилам. Инспекторы должны стремиться к применению объективного подхода

при оценке конкретной испытательной лаборатории или исследования, достижения соответствующего уровня соблюдения каждого принципа надлежащей лабораторной практики.

87. Инспекторы не должны изучать научную структуру исследования или объяснение результатов в отношении рисков для здоровья человека или окружающей среды. Эти аспекты рассматриваются уполномоченными органами (экспертными организациями).

88. Инспекции испытательных лабораторий и аудиты исследований неизбежно нарушают исследовательскую работу. Инспекторы должны осуществлять свою работу по строгому плану с учетом (при наличии необходимых ресурсов) предложений управляющего персонала испытательной лаборатории в отношении времени посещения определенных площадок испытательной лаборатории.

89. В течение проведения инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований у инспекторов должен быть доступ к конфиденциальной коммерчески важной информации. Важно гарантировать тот факт, чтобы эта информация была доступна только уполномоченному персоналу. Обязанности персонала по этому вопросу определяются системой контроля соблюдения настоящих Правил.

7. Процедуры инспекции испытательных лабораторий

Предварительная инспекция

90. Цель – познакомить инспектора с испытательной лабораторией, которая подлежит инспекции на предмет структуры управления, физического расположения зданий и видов проводимых исследований.

91. Перед проведением инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования инспекторы должны ознакомиться с испытательной лабораторией, подлежащей инспектированию. Необходимо изучить всю существующую информацию об испытательной лаборатории, к которой могут относиться отчеты о предыдущих инспекциях, план помещений испытательной лаборатории, структурная схема организации, отчеты об исследованиях, протоколы исследований и резюме персонала. В таких документах должна содержаться следующая информация:

- а) вид, величина и расположение помещений испытательной лаборатории;
- б) ряд исследований, которые могут быть проверены во время инспекции;
- в) структура управления испытательной лабораторией.

92. Инспекторы должны отметить недостатки, выявленные предыдущими инспекциями испытательной лаборатории. В случае если в испытательной лаборатории ранее не проводились инспекции, для получения соответствующей информации допускается проведение предварительной инспекции.

93. Персонал испытательной лаборатории необходимо поставить в известность о дате и времени приезда инспектора, времени его посещения и продолжительности пребывания в здании. Это позволит персоналу подготовить необходимые документы. В тех случаях, когда инспекции подлежат определенные документы и записи, целесообразным будет поставить об этом в известность испытательную лабораторию заранее до начала проверки, чтобы эти данные были

предоставлены без промедления в течение проведения инспекции испытательной лаборатории.

Конференция в начале инспекции

94. Цель – проинформировать руководителей и персонал испытательной лаборатории о причине предстоящей инспекции испытательной лаборатории и аудите исследования, определить площадки испытательной лаборатории и исследования, выбранные для аудита, персонал и документы, задействованные в проверке.

95. В начале посещения испытательной лаборатории с руководителями испытательной лаборатории необходимо обсудить административные и практические моменты инспекции лаборатории и аудита исследования. В начале конференции инспекторы должны:

- а) рассказать о цели и масштабе проверки;
- б) описать документацию, которая будет необходима для инспекции испытательной лаборатории, например, перечень текущих и завершенных исследований, планы исследований, СОП, отчеты об исследованиях и т. д. На этой стадии необходимо согласовать вопрос доступа и при необходимости договориться о копировании соответствующих документов;
- в) выяснить или запросить информацию о структуре управления (организации) и персонале испытательной лаборатории;
- г) запросить информацию о проведении исследований, не подчиняющихся принципам настоящих Правил, в помещениях испытательной лаборатории, в которых проводятся доклинические (неклинические) исследования;

д) осуществить первоначальное определение отделений испытательной лаборатории, подлежащих проверке в ходе инспекции;

е) описать документы и образцы, которые будут необходимы для текущих и завершенных исследований, выбранных для аудита;

ж) известить о проведении заключительной конференции в конце инспекции.

96. Перед продолжением инспекции испытательной лаборатории инспектору следует установить контакт со службой обеспечения качества испытательной лаборатории.

97. При проведении инспекции испытательной лаборатории общепринятым правилом является сопровождение инспекторов работником СОК.

98. Инспекторы могут потребовать отдельное помещение для проверки документов и осуществления других действий.

Инспекция организации и персонала

99. Цель – определить: наличие достаточного количества квалифицированного персонала, кадровые ресурсы, инфраструктуру для проведения различных исследований; соответствие требованиям организационной структуры; политику в отношении обучения и контроля за состоянием здоровья персонала, соответствующую проводимым исследованиям в испытательной лаборатории.

100. Руководство испытательной лаборатории должно представить следующие документы:

а) планы здания;

б) схемы научно-исследовательской организации и административного управления испытательной лаборатории;

в) резюме сотрудников, задействованных в исследованиях (выбранных для аудита);

г) перечень текущих и завершенных исследований с указанием информации о виде исследования, датах начала и завершения, тест-системе, способе применения исследуемого вещества и фамилии руководителя исследования;

д) документы, устанавливающие политику контроля состояния здоровья персонала;

е) описание работы персонала, программы обучения персонала и все необходимые документы;

ж) перечень СОП испытательной лаборатории;

з) специфические СОП, имеющие отношение к исследованиям и процедурам, которые проходят инспекцию и аудит;

и) список руководителей исследования и спонсоров, имеющих отношение к аудиту исследования.

101. Инспектор должен проверить в частности:

а) перечень текущих и завершенных исследований для определения объема работы, проделанной испытательной лабораторией;

б) фамилию, имя, отчество (при наличии) и квалификацию руководителя исследования, руководителя СОК и другого персонала;

в) наличие СОП для всех соответствующих областей проверки.

Инспекция программы обеспечения качества

102. Цель – определить соответствие методов обеспечения качества проводимых исследований принципам настоящих Правил.

103. Руководитель СОК показывает системы и способы проверки СОК и контроля исследований, а также способ регистрации наблюдений в течение контроля СОК. Инспекторы должны проверить:

- а) квалификацию руководителя и всего персонала СОК;
- б) независимость работы СОК от персонала, задействованного в исследованиях;
- в) характер планирования и проведения инспекций СОК, контроль критических этапов исследования, имеющиеся в наличии ресурсы для проведения инспекций СОК и мониторинга;
- г) если исследования непродолжительные и контроль каждого исследования невозможен, – наличие договоренности о проверке на выборочной основе;
- д) масштаб и глубину мониторинга практических этапов исследования;
- е) масштаб и глубину мониторинга стандартных операций испытательной лаборатории;
- ж) процедуры СОК при проверке заключительного отчета с целью обеспечения его соответствия первичным данным;
- з) получение руководством испытательной лаборатории отчетов из СОК в отношении проблемных вопросов, которые могут повлиять на качество или достоверность исследования;
- и) действия, предпринимаемые СОК при обнаружении отклонений;
- к) роль СОК в тех случаях, когда исследования или их часть проводятся в контрактных испытательных лабораториях;
- л) роль СОК в определенных случаях (при пересмотре, изучении и внесении изменений в СОП).

Инспекция помещений испытательной лаборатории

104. Цель – определить, соответствие площадей, планировки помещений, месторасположения испытательной лаборатории требованиям проводимых исследований.

105. Инспектор должен проверить:

а) обеспечивает ли планировка испытательной лаборатории адекватную степень разделения помещений (например, чтобы исключить возможность перемешивания испытуемых веществ, животных, кормов, патологических образцов и т. д.);

б) наличие и надлежащее выполнение контроля окружающей среды в критических зонах, например, в виварии и в других помещениях для биологических тест-систем, в зоне хранения испытуемых веществ или в зоне аналитической лаборатории;

в) соответствие общей организации помещений требованиям, предъявляемым к испытательным лабораториям, и наличие при необходимости процедуры защиты и борьбы с вредителями.

Инспекция обращения, содержания и расположения биологических тест-систем

106. Цель – определить, имеет ли испытательная лаборатория, если речь идет об исследованиях, проводимых в отношении животных и других биологических тест-систем, достаточно средств и условий для обращения с ними, содержания и локализации, предотвращения стрессовых воздействий и других проблем, которые могут повлиять на тест-систему и, следовательно, на качество данных.

107. В испытательной лаборатории могут проводиться исследования, требующие использования разных видов животных или

растений, а также микробных или других клеточных или субклеточных систем. Вид используемых тест-систем определяет аспекты в отношении обращения, размещения и локализации, которые будет проверять инспектор. В зависимости от тест-системы и исходя из своего опыта инспектор проверяет:

а) соответствие испытательной лаборатории используемым тест-системам и требованиям исследования;

б) наличие условий для карантина животных и растений, поступающих в испытательную лабораторию, и надлежащее функционирование этих помещений;

в) наличие условий для изоляции больных животных или других элементов тест-системы, а также животных, подозрительных на наличие заболевания или являющихся возможными переносчиками заболеваний;

г) соответствующий требованиям контроль и регистрацию данных о состоянии здоровья, поведении или других аспектах, которые имеют отношение к тест-системе;

д) наличие соответствующего требованиям надлежащего и эффективного оборудования для поддержания необходимых условий окружающей среды, требуемых для каждой тест-системы;

е) содержание в чистоте клеток животных, кормушек, резервуаров и других контейнеров, а также сопутствующего оборудования;

ж) проведение при необходимости проверок условий окружающей среды и вспомогательных систем;

з) наличие оборудования для удаления и утилизации отходов животных и тест-систем, надлежащее содержание этого оборудования с целью минимизации заражения паразитами, запахов, опасности возникновения заболеваний и загрязнения окружающей среды;

и) наличие зон хранения корма для животных или аналогичных материалов для всех тест-систем. Эти зоны не должны использоваться для хранения других материалов (в том числе испытуемых веществ, химикатов или дезинфицирующих веществ для борьбы с вредителями) и должны быть отделены от зон, в которых находятся животные или содержатся другие биологические тест-системы;

к) защиту хранящегося корма и подстила от повреждений вследствие неблагоприятных условий окружающей среды, заражения или загрязнения.

Инспекция оборудования, материалов и реактивов

108. Цели – определить, имеет ли испытательная лаборатория правильно размещенное оборудование в достаточном количестве и достаточной мощности для соответствия требованиям проводимых исследований, и осуществить проверку надлежащей маркировки, использования и хранения материалов, реактивов и биологических образцов.

109. Инспектор должен проверить:

- а) чистоту и надлежащее функционирование оборудования;
- б) регистрацию данных о функционировании, содержании, калибровке и валидации измерительного оборудования и приборов (включая компьютеризированные системы);
- в) надлежащую маркировку материалов и химических реактивов и их хранение при соответствующих температурах, соблюдение сроков годности. Маркировка на реактивах должна содержать источник получения, вид реактива, концентрацию и (или) другую соответствующую информацию;

г) наличие на биологических образцах информации о тест-системе, исследовании, составе и дате взятия;

д) не оказывают ли используемое оборудование и материалы значительного влияния на тест-системы.

Инспекция тест-систем

110. Цель – определить наличие соответствующих требованиям процедур для обращения и контроля за тест-системами, которые необходимы для проводимых исследований в испытательной лаборатории, например, химические и физические системы, клеточные и микробные системы, растения и животные.

111. Для физических и химических систем инспектор должен проверить:

а) наличие процедуры определения стабильности испытуемых и контрольных веществ и использования контрольных веществ, указанных в планах исследования (если это требуется планом исследования);

б) регистрацию в автоматических системах первичных данных, полученных в виде графиков, кривых самописца или компьютерных распечаток;

в) архивирование данных.

112. Для биологических тест-систем, учитывая соответствующие аспекты, имеющие отношение к их обращению, размещению и локализации, инспектор должен проверить:

а) соответствие тест-систем указанным в планах исследования;

б) соответствие тест-систем предъявляемым к ним требованиям и при необходимости их однозначную идентификацию в исследовании;

в) наличие документов о получении тест-систем (количество полученных, использованных, замененных и утилизированных тест-систем);

г) надлежащую идентификацию помещения или контейнеров с тест-системами с указанием в ней всей необходимой информации;

д) обеспечение раздельного проведения исследований на одинаковых видах животных (биологических тест-системах), но на разных веществах;

е) соответствие требованиям разделения видов животных и других биологических тест-систем в помещениях или по периодам времени;

ж) соответствие условий содержания биологической тест-системы условиям, указанным в плане исследования или в СОП в отношении таких параметров, как температура или циклы дня и ночи;

з) соответствие документальных записей регистрации, получения, обращения, размещения или локализации, содержания и оценки состояния тест-системы требованиям, которые определены для этих процедур на данной тест-системе;

и) соответствие документальных записей об осмотре, карантине, заболеваемости, смертности, поведении, диагнозе и лечении животных и растительных тест-систем записям референтной биологической тест-системы, выбранной для проверки;

к) наличие документации о надлежащей утилизации тест-систем в конце исследований.

Инспекция испытуемых и контрольных веществ

113. Цель – определить, применяются ли в испытательной лаборатории принятые в виде письменного документа процедуры,

предназначенные для обеспечения гарантии соответствия подлинности, активности и состава испытуемых и контрольных веществ спецификациям, а также процедуры для надлежащего получения и хранения испытуемых и контрольных веществ.

114. Инспектор должен проверить:

а) наличие документальных записей о получении (включая идентификацию ответственного лица), обращении, отборе проб, использовании и хранении испытуемых и контрольных веществ;

б) надлежащую маркировку контейнеров с исследуемыми и контрольными веществами;

в) соответствие условий хранения для поддержания концентрации, чистоты и стабильности испытуемых и контрольных веществ;

г) наличие документальных записей об определении подлинности, чистоты, состава, стабильности и предотвращении загрязнения испытуемых и контрольных веществ, если применимо;

д) наличие процедур для определения гомогенности и стабильности смесей, содержащих испытуемые и контрольные вещества (если такие процедуры применимы);

е) маркировку контейнеров, содержащих смеси или растворы испытуемых и контрольных веществ, и в соответствующих случаях регистрацию данных о гомогенности и стабильности их содержания;

ж) взятие образцов из каждой серии испытуемых и контрольных веществ в аналитических целях и их сохранение в течение соответствующего периода времени (в случае если исследование длится более 4 недель);

з) наличие процедуры для одновременного использования нескольких веществ, предназначенной для предотвращения погрешностей при определении подлинности или перекрестного загрязнения.

Инспекция стандартных операционных процедур

115. Цель – определить, имеет ли испытательная лаборатория СОП в письменной форме в отношении всех важных аспектов своей деятельности учитывая то, что одним из наиболее важных методов управления при инспектировании деятельности испытательной лаборатории является использование СОП в письменной форме. Это напрямую относится к рутинным операциям, проводимым в испытательной лаборатории.

116. Инспектор должен проверить:

а) наличие в каждом помещении испытательной лаборатории соответствующих утвержденных актуальных копий СОП;

б) проведение процедур по пересмотру и обновлению СОП;

в) утверждение и датирование любых поправок и изменений в СОП;

г) документы с регистрацией ранее пересмотренных СОП;

д) наличие СОП, в частности для:

определения подлинности, чистоты, состава и стабильности, маркировки исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов);

обращения и использования исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов);

отбора проб;

хранения исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов);

использования, обслуживания, очистки, калибровки и валидации измерительного оборудования, компьютеризированных систем и оборудования по контролю состояния окружающей среды;

приготовления реактивов и дозирования исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов);

регистрации данных, подготовки отчетов, хранения и извлечения документов и отчетов из архива;

подготовки помещений и контроля состояния окружающей среды в помещениях с тест-системами;

получения, перемещения, размещения, описания, определения подлинности и обращения с тест-системами;

обращения с тест-системами до начала, в течение и при завершении исследования;

утилизации тест-систем;

использования очищающих средств и средств для борьбы с вредителями;

е) меры по реализации программы обеспечения качества.

Инспекция проведения исследования

117. Цель – проверить наличие плана исследования в письменной форме и соответствие плана и проведения исследования принципам настоящих Правил.

118. Инспектор должен проверить:

а) подпись руководителя исследования на плане исследования;

б) подпись и датирование руководителем исследования любых изменений плана исследования;

в) регистрацию даты согласования плана исследования со спонсором (в соответствующих случаях);

г) соответствие измерений, наблюдений и обследований плану исследования и СОП;

д) полноту, своевременность, точность и разборчивость регистрации результатов измерений, наблюдений и обследований, подписание (или инициалы) и датирование;

е) изменения в первичных данных, включая данные, хранимые в компьютерах, не внесена ли неясность в предыдущие записи, включая причину изменения, лицо, ответственное за изменение, и дату, когда такое изменение было внесено;

ж) идентификацию данных, созданных или сохраненных в компьютере, наличие соответствующих процедур по защите этих данных от неуполномоченных изменений или утери;

з) надежность, точность и валидацию компьютеризированных систем, использованных в исследовании;

и) изучение и оценку непредвиденных обстоятельств, зарегистрированных в первичных данных;

к) согласованность и полноту результатов в отчетах исследования (промежуточных и заключительных) и правильное отображение первичных данных.

Инспекция представления отчета о результатах исследования

119. Цель – определить соответствие содержания заключительных отчетов принципам настоящих Правил.

120. При изучении заключительного отчета инспектор должен проверить:

- а) подпись и датирование руководителем исследования для подтверждения ответственности за валидность исследования и его соответствие принципам настоящих Правил;
- б) подпись и датирование другими ведущими учеными в том случае, если прилагаются отчеты из сопутствующих дисциплин;
- в) включение отчета СОК, подпись и датирование;
- г) внесение изменений ответственным персоналом;
- д) архивное размещение всех образцов, проб и первичных данных.

Инспекция хранения данных

121. Цель – определить, имеет ли испытательная лаборатория соответствующие документы и отчеты, меры предосторожности по безопасному хранению документов и материалов.

122. Инспектор должен проверить:

- а) документ об утверждении лица, ответственного за архив;
- б) архивные помещения для хранения планов исследований, первичных данных (включая прерванные доклинические (неклинические) исследования), заключительных отчетов, образцов, биологических проб и документов об образовании и обучении персонала;
- в) процедуры для извлечения сохраненных данных;
- г) ограничение доступа к архиву только для уполномоченного персонала, хранение документов у персонала, имеющего доступ к первичным данным, слайдам и т. д.;

д) регистрационный журнал материалов, выданных и возвращенных в архив;

е) сохранение документов и материалов в течение требуемого периода времени, защита от утери или повреждения пожаром, неблагоприятными условиями окружающей среды и т. д.

8. Аудит исследований

123. Оценка испытательных лабораторий как стандартная процедура включает в себя аудит исследований (текущих и завершенных). Проведение специфических аудитов исследований зачастую является требованием уполномоченного органа, и они могут проводиться независимо от инспекций испытательных лабораторий. В силу многообразия видов доклинических (неклинических) исследований, которые подвергаются аудиту, установлены только общие принципы аудита исследований. Аудиторам и другим лицам, принимающим участие в аудите исследований, требуется сформулировать и обосновать необходимую глубину и масштаб аудита исследований, исходя из собственного опыта. Целью аудита является проверка возможности восстановления исследования путем сравнения заключительного отчета с планом исследования, соответствующими СОП, первичными данными и другими сохраненными материалами.

124. В некоторых случаях аудиторам может потребоваться помощь других экспертов в проведении эффективного аудита исследования, например, когда необходимо провести микроскопию фрагментов тканей.

125. При проведении аудита исследования аудитор должен:

а) проверить фамилии, должностные обязанности и краткое изложение обучения и профессионального опыта выбранного

персонала, вовлеченного в проведение исследования (исследований), например, руководителя исследования и ведущих ученых;

б) проверить наличие достаточного количества персонала, обученного в определенных областях для проведения исследования (исследований);

в) изучить отдельные приспособления или специальное оборудование, используемое в исследовании, проверить документы о калибровке, эксплуатации и обслуживании такого оборудования;

г) изучить документы в отношении стабильности испытуемого вещества (лекарственного средства), результаты анализов исследуемого вещества (лекарственного средства) и образцов сравнения (контрольных образцов) и т.д.;

д) определить, предпочтительно – путем интервьюирования, распределение обязанностей среди выбранных сотрудников, принимавших участие в исследовании, с целью подтверждения, что эти лица имели достаточно времени для выполнения своих задач, указанных в плане исследования или отчете;

е) получить копии всех документов в отношении процедур контроля или являющихся неотъемлемой частью исследования, включая:

план исследования;

используемые СОП на момент проведения исследования;

журналы учета, лабораторные журналы, документы, рабочие таблицы, распечатки сохраненных в компьютере данных и т.д.; а также в соответствующих случаях поверочные расчеты;

заключительный отчет;

ж) если в исследованиях использовались грызуны и другие млекопитающие, аудиторы должны иметь возможность убедиться в наличии определенного количества животных в период с момента их прибытия в испытательную лабораторию и до проведения аутопсии. Аудиторы должны обратить внимание на следующие записи:

регистрация массы тела животных, приема пищи (воды), дозирования и введения препаратов и т.д.;

клинические наблюдения и результаты аутопсии;

данные биохимических тестов;

патоморфология.

9. Завершение инспекции или аудита исследования

126. После окончания инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования инспектор (аудитор) должен подготовиться к обсуждению результатов с представителями испытательной лаборатории на заключительной конференции и подготовить заключительный отчет, т.е. отчет о проведенной инспекции.

127. При инспекции крупной испытательной лаборатории (виды и категории лабораторий, которые фармацевтический инспекторат государства-члена классифицирует как «крупные испытательные лаборатории», определяются в СОП или руководстве по качеству) могут быть обнаружены «прочие несоответствия» требованиям настоящих Правил, которые не оказывают серьезного влияния на достоверность исследований, проводимых в этой испытательной лаборатории. В таких случаях инспектору (аудитору) целесообразно в отчете сообщить о том, что испытательная лаборатория работает в соответствии с настоящими Правилами и согласно критериям, установленным уполномоченным

органом. Тем не менее, некоторые детали несоответствия или погрешности должны быть представлены руководству испытательной лаборатории, а также должны быть получены гарантии со стороны руководства о принятии соответствующих мер по их устранению. Инспектор (аудитор) может посетить испытательную лабораторию через определенный период времени и проверить принятие соответствующих мер.

128. Если в течение инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования обнаружены критические или серьезные несоответствия принципам настоящих Правил, которые, по мнению инспектора (аудитора), могут повлиять на достоверность исследования или на другие исследования, проводимые в испытательной лаборатории, инспектор (аудитор) должен сообщить об этом в уполномоченный орган. Действия, предпринимаемые этим органом и (или) уполномоченным органом в зависимости от ситуации, будут зависеть от характера и объема несоответствия, а также от юридических и (или) административных положений в системе контроля соблюдения настоящих Правил.

129. Если аудит исследования проводился по запросу уполномоченного органа, необходимо подготовить полный отчет о результатах и отправить его через соответствующий уполномоченный орган в уполномоченный орган.

VIII. Процедура урегулирования разногласий между уполномоченным органом и испытательной лабораторией

130. Проблемы или разногласия во мнениях между инспекторами и руководством испытательной лаборатории разрешаются в ходе инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований. В

соответствии с установленной законодательством государства-члена процедурой испытательная лаборатория может заявлять протест против результатов инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований на соответствие настоящим Правилам и (или) в отношении действий, которые предлагает предпринять уполномоченный орган.

IX. Обеспечение качества

1. Система управления обеспечением качества

131. Руководство испытательной лаборатории несет окончательную ответственность за обеспечение работы испытательной лаборатории в целом в соответствии с настоящими Правилами. Руководство может делегировать обозначенные виды деятельности по контролю среднему звену руководства, но общая ответственность сохраняется. Неотъемлемой ответственностью руководства является назначение и подбор необходимого количества квалифицированного и опытного персонала, включая сотрудников, необходимых для выполнения функций СОК.

132. Исключительная ответственность руководителя за выполнение доклинических (неклинических) исследований должна быть четко обозначена. В обязанности руководителя входит назначение соответствующего квалифицированного персонала для выполнения независимой функции СОК. Делегирование функций СОК, связанных с выполнением настоящих Правил, не должно нарушать независимость функционирования отдела СОК и не должно повлечь вовлечение персонала СОК в проведение исследования, кроме исполнения функции контроля. Лицо, назначенное ответственным за СОК, должно иметь

прямой доступ к разным уровням руководства, в частности к руководству испытательной лаборатории высшего уровня.

2. Квалификация персонала отдела обеспечения качества

133. Персонал отдела СОК должен пройти соответствующее обучение и иметь опыт, необходимый для исполнения своих обязанностей. Сотрудники должны быть знакомы с процедурами исследований, стандартами и системами, используемыми в испытательной лаборатории.

134. Лица, назначенные для исполнения функций СОК, должны иметь представление об основных принципах контролируемых видов деятельности. Они также должны иметь четкое представление о настоящих Правилах.

135. В случае отсутствия у сотрудника СОК специальных знаний или необходимости получения заключения еще одного лица следует обратиться за экспертной помощью. Руководство должно обеспечить наличие документально изложенной программы обучения, охватывающей все аспекты работы отдела СОК. Может быть организовано посещение внутренних и внешних семинаров и курсов. Должно быть предусмотрено обучение методам общения и улаживания конфликтов. Обучение должно быть постоянным и подлежать периодической проверке.

136. Обучение персонала отдела качества должно быть документально зафиксировано, а также должна быть оценена их компетентность. Эти документы должны постоянно обновляться и сохраняться.

3. Участие отдела обеспечения качества в разработке стандартных операционных процедур и планов исследований

137. Руководство несет ответственность за разработку, выпуск, распространение и хранение СОП. Допускается участие персонала отдела СОК в подготовке СОП; но предпочтительно, чтобы они проверяли СОП перед применением с целью оценки их ясности и соответствия принципам настоящих Правил.

138. Руководство должно обеспечить доступность плана исследования персоналу отдела СОК перед началом исследования в целях:

контроля соответствия плана исследования принципам настоящих Правил;

оценки содержания согласованности плана исследования;

определения критических этапов исследования;

планирования программы мониторинга исследования.

139. После внесения поправок в план исследования копии плана должны быть переданы в отдел СОК для оптимизации проведения мониторинга исследования.

4. Инспекции службы обеспечения качества

140. Программы СОК основаны на следующих видах инспекций в зависимости от того, что указано в программе обеспечения качества и стандартных операционных процедурах:

а) инспекции исследований – инспекции, график проведения которых составлен согласно хронологии конкретного исследования и включает определение важных стадий исследования;

б) инспекции испытательных лабораторий – инспекции (проверка) общего оборудования и видов деятельности в испытательной лаборатории (монтаж, вспомогательные службы, компьютерная система, обучение, мониторинг окружающей среды, эксплуатация, калибровка и т. д.);

в) инспекции процедур – инспекции, которые проводятся независимо от конкретных исследований. Выполняются для контроля процедур или процессов повторяющегося характера и, как правило, осуществляются на выборочной основе. Проводятся в тех случаях, когда один и тот же процесс в испытательной лаборатории осуществляется очень часто, вследствие чего проведение инспекций отдельных исследований считается неэффективным или нецелесообразным. Следует признать, что инспекции отдельных процессов в рамках конкретных этапов, осуществляемых очень часто, могут привести к появлению некоторых не проверенных в индивидуальном порядке исследований в ходе экспериментальных этапов.

141. Необходимо сохранять всю документацию о таких инспекциях.

Планирование СОК и обоснование видов деятельности и методов СОК

142. Отдел СОК должен тщательно планировать свою работу. Работа персонала отдела СОК и процедуры планирования в отношении проведения, документирования и подготовки отчетов об инспекциях должны быть описаны в соответствующем СОП. Необходимо вести учет запланированных и текущих исследований. Отдел СОК должен иметь доступ к последнему обновленному варианту основного графика. Такой учет необходим для планирования видов деятельности СОК и оценки рабочей нагрузки на сотрудников СОК.

143. Программа СОК с инспекциями и аудитами подлежит проверке в отношении организации и управления. Как персонал, так и руководство должны обосновать выбор методов, выбранных для исполнения работы СОК.

5. Отчеты об инспекциях службы обеспечения качества

144. Уполномоченный орган может запросить информацию о видах инспекций и датах их проведения, включая стадию (стадии) инспектируемого исследования. Тем не менее, обычно содержание отчетов о проведении инспекций СОК не должно рассматриваться органом по контролю соблюдения настоящих Правил, поскольку это может препятствовать СОК в подготовке отчетов об инспекции. Уполномоченный орган может периодически запрашивать доступ к содержанию отчетов об инспекциях, чтобы проверить надлежащее функционирование СОК. Уполномоченный орган не должен использовать такие отчеты как способ установления недостатков в проведенных исследованиях.

6. Аудиты данных и заключительные отчеты

145. Аудит первичных данных исследования отделом СОК может быть проведен разными способами. Отдел СОК может проверять документы в ходе экспериментальных этапов исследования, инспекций процесса или в ходе аудита заключительных отчетов. Руководство должно обеспечить, чтобы все заключительные отчеты исследований, в отношении которых заявлено соответствие настоящим Правилам, были проверены отделом СОК. Такой аудит должен быть проведен на заключительной стадии подготовки проекта отчета, когда все первичные данные собраны и не планируется вносить никаких изменений.

146. Целью аудита заключительного отчета является определение того, что:

исследование было проведено в соответствии с планом исследования и СОП;

исследование было точным и полным образом отражено в отчете;

отчет содержит все элементы, требуемые настоящими Правилами;

отчет характеризуется последовательностью и внутренней непротиворечивостью;

первичные данные собраны полностью и в соответствии с требованиями настоящих Правил.

147. Сотрудникам СОК следует составлять заключительный отчет об аудите как можно подробнее, чтобы была возможность воспроизвести детали аудита. Должны быть установлены процедуры, в соответствии с которыми отдел СОК будет узнавать обо всех дополнениях и изменениях в плане исследования и отчете в ходе этапа аудита.

148. Перед подписанием заключения СОК должна проконтролировать, чтобы все проблемные вопросы, отмеченные в ходе аудита, были соответствующим образом отражены в заключительном отчете, все согласованные действия по устранению замечаний были выполнены и чтобы никаких изменений, требующих проведения дополнительного аудита, не было внесено в отчет.

149. Любые исправления или дополнения завершеного заключительного отчета должны стать объектом дополнительного аудита со стороны СОК, после чего необходимо предоставить пересмотренное или дополнительное заключение СОК.

7. Заключение отдела обеспечения качества

150. Подписанное заключение СОК должно включаться в заключительный отчет, в котором указаны в соответствии с пунктами 140 и 142 настоящих Правил виды инспекций и даты их проведения, даты сообщения результатов инспекции руководству, руководителю исследования и, когда применимо, ведущему исследователю (исследователям). В обязанности руководства входит осуществление мер, гарантирующих, что заключение, выданное СОК согласуется с заявлением руководителя исследования о соблюдении настоящих Правил и соответствует выданному заключительному отчету об исследовании.

151. Формат заключения СОК соответствует структуре отчета. Необходимо, чтобы заключение содержало полное название исследования, перечень всех процедур мониторингования, проведенных СОК в ходе исследования с указанием даты и этапа исследования. В случаях, когда инспекции отдельных исследований не являются частью запланированной программы обеспечения качества, обязательно наличие заключения, подробно описывающего контролирующие инспекции, например, в случае краткосрочных исследований, когда проведение повторяющихся инспекций каждого исследования нецелесообразно.

152. Следует предусмотреть, чтобы заключение СОК было завершено только тогда, когда будет подтверждено заявление руководителя исследования о проведении исследования в соответствии с настоящими Правилами. Заключение СОК также подтверждает факт, что в заключительном отчете первичные данные отражены достоверно. Руководитель исследования обязан указать в заключительном отчете области исследования, не соответствующие настоящим Правилам надлежащей лабораторной практики, если таковые имелись.

8. Служба обеспечения качества и исследования,
не предназначенные для представления
в уполномоченные органы

153. Соответствие настоящим Правилам является нормативным требованием для одобрения доклинических (неклинических) исследований. Некоторые испытательные лаборатории проводят на одной площадке исследования, которые предназначены и не предназначены для представления в уполномоченные органы. Если исследования, не предназначенные для представления в уполномоченные органы, проводятся не в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики, это, как правило, негативно влияет на качество проведения исследований, соответствующих настоящим Правилам.

154. В списке исследований, контролируемых СОК, должны быть указаны как соответствующие, так и не соответствующие настоящим Правилам исследования. Это необходимо для правильного проведения оценки рабочей нагрузки, пригодности испытательных лабораторий и возможности взаимного влияния в процессе проведения испытаний. Для выполнения данной задачи СОК должна иметь доступ к актуализированному экземпляру основного плана-графика. Является неприемлемым заявлять о соответствии принципам надлежащей лабораторной практики уже начатого исследования, которое изначально не соответствовало требованиям настоящих Правил. Если проведение исследования, обозначенного в качестве соответствующего принципам надлежащей лабораторной практики, продолжается как исследование, не соответствующее требованиям настоящих Правил, это должно быть четко документировано.

9. Обеспечение качества в небольших испытательных лабораториях

155. В небольших испытательных лабораториях может быть нецелесообразным содержание персонала, предназначенного исключительно для СОК. Руководство должно назначить не менее одного сотрудника с полной или частичной занятостью, отвечающего за работу СОК. Регулярная и постоянная работа персонала СОК необходима для накопления опыта и обеспечения корректной интерпретации результатов работы СОК. Сотрудники, принимающие участие в исследованиях, соответствующих настоящим Правилам, могут выполнять функции СОК в отношении доклинических (неклинических) исследований, проводимых в других отделах испытательной лаборатории. Лицом, не являющимся штатным сотрудником испытательной лаборатории, могут выполняться функции СОК, если обеспечена необходимая эффективность, требуемая для соответствия настоящим Правилам.

156. Требования настоящих Правил также могут быть применены к многоцентровым исследованиям при условии четкого определения общей ответственности за координацию проводимых работ.

¹ Определение «достаточный» применяется в значении «обеспечивающий возможность полного выполнения процедуры исследований и обеспечения ее качества в испытательной лаборатории в соответствии с требованиями настоящих Правил и руководства по качеству данной лаборатории», определение «подходящий» применяется в значении «обеспечивающий принципиальную возможность осуществления процедуры исследований в соответствии с методикой (методом), предусмотренной руководством по качеству лаборатории и ее СОП».

² В настоящих Правилах используются классификационные подходы к выявленным несоответствиям («критические», «серьезные» и «прочие»), установленные правилами проведения фармацевтических инспекций, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией, с учетом их применения в отношении оценки безопасности изучаемого объекта.



ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Правилам надлежащей лабораторной
практики Евразийского экономического
союза в сфере обращения лекарственных
средств

ТРЕБОВАНИЯ **к применению Правил надлежащей лабораторной** **практики Евразийского экономического союза** **в сфере обращения лекарственных средств для исследований in vitro**

I. Определения

Для целей настоящего приложения используются понятия, которые означают следующее:

«контроль растворителя (разбавителя, носителя)» (control vehicle) – отдельная часть тест-системы, к которой добавлен растворитель, предназначенный для определенного тестируемого образца (объекта); контроль растворителя предоставляет свидетельство об отсутствии влияния выбранного растворителя на тест-систему в фактических условиях проведения анализа;

«криососуд» (cryovial) – специальный сосуд для криоконсервации, который соответствует особым условиям, таким как герметичность закрытия, даже при экстремально низких температурах и резких перепадах температур, возникших в ходе замораживания и оттаивания;

«криоконсервация» (cryopreservation) – хранение клеток и тканей в замороженном состоянии в условиях, когда их жизнеспособность сохраняется;

«набор для проведения испытаний, тест-набор» (test kit) – готовый к использованию набор, включающий все компоненты, необходимые для проведения анализа, испытания (тестирования) или исследования;

«необработанный контроль» (untreated control) – отдельная необработанная часть тест-системы, которая хранится в первоначальных условиях культивирования; необработанный контроль предоставляет исходные данные о тест-системе в условиях проведения анализа;

«отрицательный контроль» (negative control) – отдельная часть тест-системы, обработанная объектом (образцом), в отношении которого известно, что ответной реакции тест-системы на него не последует и при введении отрицательного контроля тест-система не выдает ответной реакции в конкретных условиях анализа;

«положительный контроль» (positive control) – отдельная часть тест-системы, обработанная объектом (образцом), в отношении которого известна ответная реакция тест-системы; положительный контроль свидетельствует о том, что тест-система выдает ответную реакцию в конкретных условиях анализа;

«стандартный объект (образец)» (reference item) – руководящие указания по проведению исследований *in vitro* во многих случаях предписывают использование соответствующих объектов положительного, отрицательного контроля и (или) контроля реактива (разбавителя, растворителя), которые, не могут служить в качестве «стандартных объектов» для классификации ответа тест-системы на тестируемый объект, а используются для контроля надлежащей характеристики тест-системы. Так как цель использования этих объектов положительного, отрицательного контроля и (или) контроля

реактива может быть рассмотрена как аналог цели использования стандартного объекта (образца), определение последнего может также относиться к терминам «объекты положительного, отрицательного контроля и (или) контроля реактива». Однако степень определения их аналитических характеристик может отличаться от требований, предъявляемых к аналитическим характеристикам стандартных объектов (образцов);

«трансгенные клетки» (transgenic cells) – клетки, трансфектированные одним (или несколькими) чужеродным геном (генами) и вследствие этого обладающие характеристиками и функциями, которые обычно не присутствуют или присутствуют только при низких уровнях экспрессии в родительской клетке.

II. Обязанности

1. Руководство испытательной лаборатории

Большая часть обязанностей руководства испытательной лаборатории является общей и в равной мере применяется для руководства испытательной лаборатории при выполнении исследований *in vitro* и *in vivo* (например, требования к руководству испытательной лаборатории о необходимости обеспечить наличие достаточного количества квалифицированного персонала, соответствующего оборудования и аппаратуры для своевременного и надлежащего проведения исследования). Руководство испытательной лаборатории должно быть осведомлено о том, что исследование *in vitro* может сопровождаться возложением на него дополнительных обязанностей. Например, руководство испытательной лаборатории должно предоставлять гарантии, точного понимания персоналом испытательной

лаборатории выполняемых функций. Для исследований *in vitro* это может требовать необходимости проведения специального обучения персонала испытательной лаборатории асептическим процедурам и обращению с биологически опасными материалами. Для исследования *in vitro* могут потребоваться выделение специальных зон и выполнение процедур для предотвращения загрязнения тест-системы. Кроме того, руководство испытательной лаборатории должно обеспечить соответствие испытательной лаборатории требованиям пригодности для исследования. Для некоторых исследований *in vitro* требуется применение в процессе исследования исключительно патентованных материалов или наборов. Несмотря на то что материалы, используемые в исследовании, соответствующем правилам надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее – правила), должны производиться и тестироваться на соответствие с использованием надлежащей системы качества (то есть основную ответственность за их соответствие требованиям правил несет изготовитель или поставщик), обязанность руководства испытательной лаборатории подтвердить, что это тестирование на соответствие соответствующим образом выполнено путем оценки деятельности, методик и политик в области качества у поставщиков продукции.

Руководитель исследования

Общие обязанности руководителя исследования, указанные в правилах не зависят от типа исследования и применяются к исследованиям *in vitro*. Руководитель исследования продолжает являться главным и единственным лицом в обеспечении контроля исследования и

несет ответственность за общее проведение исследования и формирование заключительного отчета об исследовании.

В исследованиях *in vitro* руководитель исследования должен уделять особое внимание документальному оформлению обоснования выбора и характеристики тест-системы, то есть его обязанности в исследованиях *in vitro* более сложны для надлежащего осуществления. Использование определенных видов организмов необходимо обосновывать путем документального подтверждения характеристик, которые делают их подходящей моделью для оценки интересующих исследователя эффектов. Характеристика определенного животного может быть выполнена путем составления документа с указанием вида животного, штамма, субштамма, источника поставки, веса тела, пола и возраста.

Для обоснования выбора тест-системы, в частности, требуется, чтобы руководитель исследования документально подтвердил, что метод исследования был одобрен уполномоченным органом (экспертной организацией) государства – члена Евразийского экономического союза (далее – государство-член) или является структурно, функционально и (или) механически аналогичным официально одобренному эталонному методу исследований. Перед использованием новых методов исследований, являющихся структурно, функционально и (или) механически сходными с официально одобренным эталонным методом исследований, руководитель исследования должен предоставить документальное подтверждение о том, что новый метод исследований имеет сопоставимую эффективность при оценке показателей исследуемого вещества (лекарственного средства) с помощью надлежащего образца сравнения (контрольного образца).

Документальное оформление характеристик систем *in vitro* может оказаться затруднительным. Несмотря на то что руководитель исследования, с помощью поставщика продукции, в ряде случаев может быть способен документально подтвердить некоторые характеристики тест-системы (например, линию клеток, возраст (пассажи), происхождение), он также должен охарактеризовать тест-систему, документально зафиксировав, что она обеспечивает необходимую надежность при оценке показателей исследуемого вещества (лекарственного средства) с помощью надлежащего образца сравнения (контрольного образца), включая, при необходимости, объекты положительного, отрицательного контроля, необработанного контроля и (или) объекты контроля растворителей. В особых случаях допускается использование патентованных материалов или наборов для проведения испытаний *in vitro*. Несмотря на то, что эффективность таких материалов или испытательных наборов должна быть гарантирована поставщиком, производителем или патентообладателем, руководство испытательной лаборатории несет ответственность за то, что выбранный поставщик соответствует критериям качества, как это указано выше (например, путем проверки деятельности, методик и политики в области качества поставщика продукции). Руководитель исследования отвечает за подтверждение того, что характеристики данных материалов или наборов действительно отвечают требованиям к качеству и надежности результатов проведения исследования и что наборы для проведения исследования должным образом валидированы и подходят для предназначенной цели применения. Поскольку качество и надежность этих материалов или испытательных наборов напрямую влияют на качество и надежность результатов исследования, необходимо, чтобы

руководитель исследования тщательно изучил и критически оценил полноту и приемлемость документации по контролю качества, представленную поставщиком. Руководитель исследования должен быть способен оценить соответствие системы качества, используемой изготовителем, и иметь в наличии документы, необходимые для оценки пригодности тест-системы для использования в работе испытательной лаборатории (например, результаты исследований характеристик тест-системы).

Персонал, участвующий в исследовании

Персонал, участвующий в исследовании должен тщательно соблюдать, требования к асептическим условиям (если эти условия применяются в испытательной лаборатории), выполнять соответствующие процедуры при проведении исследований *in vitro*, чтобы избежать патогенного загрязнения тест-системы.

Персонал, участвующий в исследовании должен применять необходимые методики и техники, чтобы избежать перекрестного загрязнения между тест-системами и обеспечить чистоту исследования.

Персонал исследования должен знать и строго придерживаться требований к изолированию тест-систем и требований к исследованиям с применением биологически опасных материалов. Во время проведения исследований *in vitro* следует применять надлежащие меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риски при использовании опасных химических веществ.

III. Обеспечение качества

Деятельность, связанная с службой обеспечения качества (далее – СОК), незначительно различается для исследований *in vitro* и *in vivo*.

Исследования *in vitro* в отдельных случаях могут классифицироваться как краткосрочные исследования; в таких случаях применяются требования приложения № 6 к правилам. Таким образом, подобные исследования могут быть проинспектированы СОК, если это установлено и допускается законодательством государств-членов, на основе программы инспектирования процессов. Правила требуют, чтобы СОК инспектировала, главным образом, критические фазы исследования, поэтому необходимо, чтобы в исследованиях *in vitro* СОК была полностью осведомлена о том, что из себя представляют критические фазы и критические аспекты таких исследований. Руководителю исследования, ведущим исследователям и персоналу, участвующему в исследовании, необходимо совместно разработать руководство по проведению инспекций СОК в соответствующих областях. Поскольку программа обеспечения качества должна обязательно распространяться и на специальные аспекты исследований *in vitro*, образование и обучение персонала СОК должно быть направлено на способность установить потенциальные проблемы в специфических областях исследования *in vitro*.

Специфические области исследования *in vitro*, подлежащие инспектированию, могут включать в себя следующие процедуры и меры (но не ограничиваются ими):

мониторинг влияния партий компонентов клеточных и тканевых культуральных сред, являющихся критически важными для эффективности тест-системы (например, фетальная телячья сыворотка), и других материалов на эффективность тест-системы;

оценка и обеспечение функционального и (или) морфологического статуса (и целостности) клеток, тканей и других индикаторных материалов;

мониторинг потенциального загрязнения чужеродными клетками, микоплазмами и другими патогенами или другими случайными агентами;

очистка и обеззараживание оборудования и аппаратуры и сведение к минимуму источников загрязнения исследуемых элементов и тест-систем;

обеспечение надлежащего использования и обслуживания специализированного оборудования;

обеспечение надлежащей криоконсервации и восстановления клеток и тканей;

обеспечение надлежащих условий для извлечений материалов после хранения в замороженном состоянии;

обеспечение стерильности материалов и поставок, используемых для клеточных и тканевых культур;

поддержание соответствующего разделения между различными исследованиями и тест-системами.

IV. Помещения

1. Общие требования

Правила устанавливают, что испытательные лаборатории должны соответствовать требованиям, предъявляемым к качеству и надежности результатов выполняемых в них исследований, а также что в испытательной лаборатории следует поддерживать соответствующее разделение обязанностей персонала между различными видами деятельности, чтобы обеспечить надлежащее и беспрепятственное

выполнение каждого исследования *in vitro*. Для проведения исследований *in vitro* как правило необходимо ограниченное рабочее пространство и не требуется выделения специальных помещений, в которых не допускается проводить другие доклинические (неклинические) исследования, поэтому при проведении исследований *in vitro* следует предпринять меры в целях обеспечения надлежащего разделения различных исследований *in vitro*, проводимых одновременно в одной и той же зоне (помещении).

2. Помещения для тест-систем

Для обеспечения изоляции тест-систем необходимо иметь в наличии достаточное количество зон (помещений), чтобы свести к минимуму возможность загрязнения тест-систем. Возможность потенциального загрязнения, перекрестного загрязнения, или перепутывания объектов не должна угрожать целостности каждой из тест-систем и отдельных исследований.

Допускается инкубировать клетки или ткани, участвующие в различных исследованиях, в одном и том же инкубаторе при условии, что их разделение обеспечено в достаточной степени (например, нанесены соответствующие идентификаторы, метки или используется раздельное размещение объектов для отличия исследований и т. д.), и ни один исследуемый компонент не является достаточно летучим, чтобы загрязнить другие объекты исследования при совместном инкубировании.

Разделение критических фаз исследований может быть возможным не только в пространстве, но и времени. Манипуляция с клеточными или тканевыми культурами (например, процедуры субкультивирования, добавление исследуемого элемента и т. д.) как правило, выполняется в

зонах с вертикальным ламинарным воздухопотоком в целях обеспечения стерильности и защиты тест-систем, персонала, участвующего в исследовании и окружающей среды. В таком случае соответствующее разделение для предотвращения перекрестного загрязнения между объектами различных исследований можно обеспечить путем последовательных манипуляций с испытательными тест-системами, используемыми в каждом из исследований, с помощью тщательной очистки и обеззараживания (стерилизации) рабочих поверхностей кабинета и соответствующего лабораторного оборудования, используемого на различных этапах исследования (при необходимости).

Важным аспектом проведения исследований *in vitro* является наличие отведенных зон (помещений) со специальным оборудованием, обеспечивающих долгосрочное хранение тест-систем. Оборудование (в том числе контейнеры для хранения) должно обеспечивать необходимые условия для сохранения целостности тест-систем в течение длительного времени.

3. Помещения для обработки исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов)

Требования правил к обработке исследуемых веществ (лекарственных средств) и образцов сравнения (контрольных образцов) в отношении предотвращения их перекрестного заражения в равной мере относятся к обычным исследованиям и исследованиям *in vitro*. При проведении исследований *in vitro* необходимо учитывать дополнительный аспект: поскольку соблюдение стерильности является критическим фактором для надлежащего проведения исследований *in vitro*, следует обеспечить, чтобы помещения или зоны, используемые

для подготовки и смешивания исследуемых и эталонных веществ с носителями (связующими веществами), были оснащены таким образом, чтобы можно было работать в асептических условиях и тем самым защитить тест-систему и ход всего исследования в целом путем сведения к минимуму возможности загрязнения в процессе подготовки тестируемых и стандартных объектов (образцов).

V. Оборудование, материалы и реагенты

Стандартные требования, которые предъявляются к аппаратуре, используемой в исследованиях, проводимых в соответствии с правилами, в равной степени применимы и к аппаратуре для исследований *in vitro*. Однако, имеются специальные требования и особенности, которые необходимо учитывать в рамках исследований *in vitro*. Для достоверности и надежности результатов каждого исследования *in vitro* необходимо обеспечить надлежащие условия для используемого оборудования, т.е. нужно проводить его регулярное техническое обслуживание (например, шкафов с вертикальным ламинарным воздухопотоком или инкубаторов), контроль и калибровку (например, микровесов и микропипеток) (при необходимости). Для специализированного оборудования следует заранее установить критические параметры, требующие постоянного контроля или контроля предельных отклонений величины, а также применять установку специальных устройств, сигнализирующих об отклонении параметров.

Требования правил к реагентам в отношении их маркировки и сроков годности в равной степени применяются и к реагентам, используемым для исследований *in vitro*.

VI. Тест-системы

Тест-системы *in vitro* – это, как правило, биологические системы, хотя в частных случаях в качестве альтернативы стандартным исследованиям *in vivo*, могут использоваться физико-химические тест-системы (например, комплект генов для токсикогеномики), либо другие аналитические методологии (например, при изучении токсикометабономики). Испытательные наборы, включая патентованные испытательные наборы, должны также считаться тест-системами.

1. Условия для содержания (хранения) тест-систем

Следует заранее установить требования к содержанию (хранению) тест-системы, поддерживать и вести мониторинг внешних факторов необходимых для обеспечения качества и целостности тест-системы во время хранения и в ходе самого исследования.

Для контроля обеспечения условий содержания (хранения) тест-систем применяют процедуры документального учета:

- выбора требований к содержанию (хранению) тест-систем;
- поддержания заданных параметров для внешних факторов;
- мониторинг жизнеспособности и реактивности тест-системы, включая регистрацию количества пересевов клеток и показатели времени удвоения популяции.

Следует регистрировать условия окружающей среды (например, уровень жидкого азота в системе криоконсервации для хранения, температуру, влажность и концентрацию углекислого газа в инкубаторах и т. д.), а также любые манипуляции с тест-системой, необходимые для поддержания ее качества и целостности (например, обработка антибиотиками или противогрибковыми средствами,

субкультивирование, избирательное культивирование для снижения частоты спонтанных событий мутаций). Сохранение надлежащих условий окружающей среды во время хранения тест-системы в большей степени влияет на качество данных, получаемых от тест-системы *in vitro*, чем от обычной биологической тест-системы, в связи с этим регистрация условий содержания и хранения тест-систем *in vitro* является обязательным условием подтверждения качества и надежности полученных данных от этого вида тест-систем.

2. Недавно полученные (новые) тест-системы

Документацию, полученную от поставщика тест-систем *in vitro* и содержащиеся в ней сведения (например, происхождение тест-системы, возраст (число пассажей), время удвоения клеток и прочие соответствующие характеристики, помогающие идентифицировать тест-систему), необходимо проанализировать и сохранить в записях исследования. Для оценки жизнеспособности, пригодности (например, функционального и (или) морфологического статуса клеток и тканей, испытания на наличие известного или предполагаемого микробного или вирусного загрязнения) и чувствительности тест-системы следует использовать предварительно установленные критерии. Результаты такой оценки жизнеспособности, пригодности и чувствительности тест-системы должны оформляться документально и включаться в регистрационные записи об исследовании. Если такая оценка невозможна (например, при использовании культур первичных клеток или «восстановленных органов») между поставщиком и пользователем должен быть установлен механизм оценки и документального оформления пригодности тест-системы. Данные мониторинга и

регистрации эффективности тест-системы в отношении реакции на объекты отрицательного и положительного контроля могут служить достаточным доказательством чувствительности конкретной тест-системы. Какие-либо выявленные проблемы с тест-системой, которые могут повлиять на качество, достоверность и надежность результатов исследования, должны быть оформлены документально и проанализированы в заключительном отчете. Следует уведомлять поставщика о выявлении проблем с поставленными им тест-системами и получать от него отчеты о принятых корректирующих мерах.

3. Записи о тест-системах

Правила требуют хранения записей об источниках поставки, дате поступления и оценке состояния тест-систем при их поступлении в испытательную лабораторию. Для клеток и тканей такие записи должны включать не только непосредственный источник поставки (например, коммерческого поставщика), но и источник происхождения этих клеток и тканей, то есть указание, откуда были выделены клетки или ткани (например, первичные клетки или ткани с донорскими характеристиками, адаптированные клеточные линии из известных источников и т. д.). Прочие сведения должны включать:

метод, посредством которого были изначально получены клетки или ткани (например, получены из эксплантов тканей, получены путем биопсии нормальных или раковых тканей, получены переносом генов путем плазмидной трансфекции или вирусной трансдукции и т. д.);

хронологию хранения;

количество пассажей клеточных линий;

условия культивирования и интервалы субкультивирования;

условия замораживания (размораживания) и т. д.

Для трансгенных тест-систем необходимо, так же, установить природу трансгена и вести записи о соответствующем управлении экспрессией трансгенов.

Следует уделять особое внимание надлежащей маркировке тест-систем во время их хранения и использования, принять меры по обеспечению износостойкости такой маркировки. Следует принимать меры по обеспечению правильной идентификации используемых тест-систем, в частности, если размер контейнеров и условия их хранения могут быть критическими факторами для маркировки (например, использование криососудов, помещенных в жидкий азот, размещение нескольких тест-систем, хранящихся в 1 контейнере).

Требования правил к тест-системам и реагентам в отношении маркировки и сроков их хранения применяются к наборам для проведения испытаний, используемым в качестве тест-систем *in vitro*. Все наборы для испытаний, используемые в качестве тест-систем или иным образом (например, в аналитических целях) должны иметь маркировку с указанием срока годности. Продление данного срока годности может осуществляться только на основе документально оформленной оценки или анализа. Наборы для проведения испытаний, используемые в качестве тест-систем, при истечении срока годности одного из компонентов могут подвергаться оценке пригодности, которая оформляется документально и служит доказательством того, что после истечения срока годности реакция наборов не отклоняется от ранее определенных (архивных) показателей контроля (например, из ранее зарегистрированных реакций соответствующей партии наборов для проведения испытаний в ответ на объекты положительного,

отрицательного контроля и (или) контроля реактива (носителя, разбавителя)). Документально оформленное решение руководителя исследования о продлении срока годности набора должно сопровождаться приложением доказательств выполнения данного вида оценки.

Во избежание возможного перепутывания, должны быть точно определены номенклатура тест-систем и маркировка тест-систем, а во всех записях, полученных в отдельных исследованиях, должно использоваться официально принятое в испытательной лаборатории обозначение тест-системы.

VII. Тестируемые и стандартные объекты (в том числе объекты положительного контроля и отрицательного контроля)

Для получения, обработки, отбора проб, хранения и определения характеристик тестируемых и стандартных образцов, используемых в исследованиях *in vitro*, где применяются тест-системы, не предъявляется никаких дополнительных специальных требований кроме перечисленных в правилах. При обработке проб могут потребоваться асептические условия, чтобы избежать микробного заражения тест-систем.

Определение концентрации и однородности необходимо для объектов положительного контроля, отрицательного контроля и (или) контроля реактивов (носителя, разбавителя), поскольку наличие этих показателей может быть достаточным доказательством корректной, ожидаемой ответной реакции тест-системы на эти объекты контроля.

Срок годности объектов контроля (образцов) также может быть продлен на основании оценки или анализа оформленных документально. Такая оценка может состоять из документального зафиксированного подтверждения того, что реакция соответствующих тест-систем на

объекты положительного контроля, отрицательного контроля и (или) контроля реактивов не отклоняется от архивных показателей объектов контроля, хранящихся в испытательной лаборатории. В свою очередь, данные архивные показатели должны быть сопоставимы с опубликованными эталонными показателями.

VIII. Стандартные операционные процедуры

В дополнение к примерам, приведенным в пункте 52 правил, в стандартных операционных процедурах (далее – СОП) следует описать виды деятельности и процессы, специфические для исследования *in vitro*. Такие СОП должны включать (но не ограничиваться ими) следующие виды работ испытательного центра, связанные с проведением испытаний *in vitro*:

лабораторные процедуры: мониторинг окружающей среды на наличие патогенных микроорганизмов в воздухе и на поверхностях объектов, очистка и дезинфекция помещений и оборудования, действия, предпринимаемые в случае инфекции или загрязнения в испытательной лаборатории или зоне проведения испытания;

оборудование: использование, техническое обслуживание, контроль производительности, уборка и обеззараживание оборудования и инструментов, используемых в работе с культурами клеток и тканей (например ламинарных шкафов и инкубаторов), мониторинг уровня жидкого азота в контейнерах для хранения тест-систем, калибровка и мониторинг температуры, влажности и уровней углекислого газа в инкубаторах;

материалы, реагенты и растворы: оценка пригодности, продление сроков годности, оценка и поддержание стерильности, скрининг

распространенных патогенных контаминантов, описание процедур выбора и использования растворителя (разбавителя, носителя), процедуры верификации совместимости растворителя (носителя) и тест-системы;

тест-системы: условия хранения тест-систем, выполнение процедур замораживания и размораживания клеток и тканей, исследование на распространенные патогены, визуальный осмотр на наличие загрязняющих веществ, процедуры проверки (например, с использованием критериев приемлемости) для обеспечения свойств и чувствительности тест-системы после поставки и во время использования в испытательной лаборатории, морфологическая оценка, контроль фенотипа или стабильности кариотипа, контроль стабильности трансгена, режим инициирования культуры, условия культивирования с указанием интервалов субкультивирования, обработка биологически опасных материалов и тест-систем, процедуры утилизации тест-систем;

проведение исследования: асептические техники, критерии приемлемости достоверности результатов исследования, критерии для повторного проведения анализа;

обеспечение качества: определение критических фаз, частота выполнения инспекций.

IX. Проведение исследования и отчеты о результатах исследования

Требования правил к эффективности результатов исследований *in vitro* идентичны требованиям, предъявляемым к прочим видам исследований безопасности.

Имеются специфические аспекты, характерные для исследования *in vitro*, которые следует отражать в плане исследования, а также в

заключительном отчете об исследовании. Эти аспекты носят в основном научный или технический характер (например, требование, чтобы любой внутренний контроль (соответствующего объекта положительного контроля, отрицательного контроля, контроля реактива и необработанного объекта), осуществляемый в целях контроля погрешностей и оценки эффективности всей тест-системы в целом, выполнялся во всех исследованиях *in vitro* одновременно с контролем исследуемого вещества (лекарственного средства)).

Допускается использование соответствующих руководств или справочников по исследованиям *in vitro* для получения более подробной информации относительно того, какие вопросы следует отражать в плане исследования и заключительном отчете.

Х. Хранение записей и материалов

Для исследований *in vitro* применяются общие требования правил к хранению (архивированию) материалов и записей об исследовании. Следует обеспечить сохранение образцов тест-систем, которые могут быть законсервированы на длительное время, особенно в том случае, если данные тест-системы относятся к тест-системам ограниченной доступности (например, специальные субклоны клеточных линий, трансгенные клетки и т. д.), чтобы можно было подтвердить идентичность тест-системы и (или) иметь возможность воспроизвести результаты исследования.

Необходимо обеспечить возможность сохранения проб исследуемого вещества (лекарственного средства) для тех исследований *in vitro*, которые могут быть отнесены к категории краткосрочных,

особенно в случаях, когда исследования *in vitro* составляют основу исследований безопасности.

Также следует хранить записи об архивных результатах, используемых для установления допустимого диапазона реакции тест-системы, которые получены для объектов положительного контроля, отрицательного контроля, контроля растворителя, а также об неиспользуемых (отклоненных) результатах.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Правилам надлежащей
лабораторной практики Евразийского
экономического союза в сфере
обращения лекарственных средств

ТРЕБОВАНИЯ

**к роли и должностным обязанности руководителя
исследования при проведении исследований
согласно Правилам надлежащей лабораторной практики
Евразийского экономического союза в сфере обращения
лекарственных средств**

I. Роль руководителя исследования

1. Во время проведения исследования руководитель исследования представляет собой единственное контролирующее лицо с окончательной ответственностью за полное научное руководство исследованием. Все служебные обязанности и обязательства руководителя исследования, как это указано в правилах надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее – правила), формируются исходя из данного положения. При проведении исследования в любой момент времени может действовать только один руководитель, что исключает всякую возможность появления конфликтующих распоряжений, как, например, в случае назначения нескольких руководителей исследования. Несмотря на то, что некоторые должностные обязанности руководителя исследования могут делегироваться в случае привлечения субподрядных

организаций, основная его ответственность как единого центрального контролирующего лица не может передаваться.

2. Наличие руководителя исследования служит гарантией контроля научной, административной и регуляторной составляющих исследования. Руководитель исследования осуществляет эту функцию путем согласования действий управляющего аппарата, научного персонала испытательной лаборатории и СОК.

3. При многоцентровых исследованиях, когда работы проводятся на более чем одной испытательной площадке и руководитель исследования не может осуществлять непосредственный надзор, исследовательские операции могут контролироваться подготовленным должным образом, квалифицированным и опытным штатным сотрудником (главный исследователь). Действуя от имени руководителя исследования, он несет ответственность за проведение конкретных установленных этапов эксперимента в соответствии с правилами.

4. Должность руководителя исследования обычно занимает работник, курирующий научные аспекты исследований, отвечающий за дизайн и утверждение плана исследования, а также за организацию сбора данных, анализ и отчетность. На него возлагается обязанность делать итоговые общие выводы по результатам эксперимента. Руководитель исследования как ведущий научный сотрудник сотрудничает с другими исследователями и (или) ведущими исследователями, знакомится со всеми полученными в ходе эксперимента данными, а также принимает и изучает соответствующие индивидуальные отчеты, чтобы включить их в заключительный отчет исследования.

5. В целях администрирования для правильного проведения эксперимента руководитель исследования вправе требовать и

устанавливать соотношение таких ресурсов, предоставляемых руководством лаборатории, как персонал, оборудование и материальная база, чтобы обеспечить их наличие в соответствующем качестве и доступности согласно графику исследования.

6. Контроль за соблюдением правил также входит в обязанности руководителя исследования. Он несет ответственность за обеспечение того, что исследование осуществляется в соответствии с правилами, для подтверждения чего требуется наличие его подписи с указанием даты на заключительном отчете исследования.

II. Обязанности руководства испытательной лаборатории

7. Руководство испытательной лаборатории несет ответственность за обеспечение функционирования лаборатории в соответствии с правилами, что включает в себя эффективную организацию деятельности во всех областях и назначение достаточного числа квалифицированных и опытных сотрудников, в том числе руководителей исследования, а при необходимости проведения исследования на нескольких площадках – ведущих исследователей.

1. Назначение руководителей исследования

8. Руководство испытательной лаборатории должно утвердить документ, определяющий процедуры выбора и назначения руководителей исследования, их заместителей и ведущих исследователей, если это предусмотрено системами контроля соблюдения принципов надлежащей лабораторной практики.

9. При назначении руководителя исследования, руководству испытательной лаборатории следует ознакомиться с текущей или планируемой рабочей нагрузкой данного сотрудника. Чтобы оценить

объем работы, выполняемый каждым человеком в испытательной лаборатории, следует использовать основной график работ, куда включена информация о видах и сроках проведения экспериментов, закрепленных за каждым руководителем исследования. Этот принцип управления должен применяться при распределении исследований.

10. Замена руководителя исследования и (или) ведущих исследователей должна производиться согласно установленным процедурам и должна документально оформляться.

2. Обучение и профессиональная подготовка руководителей исследования

11. Руководство испытательной лаборатории обеспечивает документальное подтверждение обучения и профессиональной подготовки руководителя исследования по всем направлениям деятельности. Обучающая программа должна предоставлять руководителям исследования полное и четкое понимание правил и порядка деятельности испытательной лаборатории, а также знание и умение применять на практике требования других инструкций и распоряжений, имеющих отношение к испытательной лаборатории и конкретному типу исследования. Профессиональная подготовка может включать в себя опыт работы под непосредственным надзором компетентных должностных лиц. Периоды наблюдения или стажировка в рамках каждого направления экспериментальных исследований, могут обеспечить понимание персоналом соответствующих практических аспектов и научных принципов работы, а также помочь в установлении путей коммуникации. Посещение внутриотраслевых и независимых семинаров и курсов, участие в профессиональных обществах и доступ к специальной литературе позволяет руководителям исследования

поддерживать текущую осведомленность о разработках в их научной области. Профессиональное развитие должно быть непрерывным, а его уровень и актуальность подвергаться периодическому пересмотру. Любое обучение и подготовку необходимо документально подтверждать и сохранять записи не менее 5 лет после окончания обращения лекарственного средства, если иной срок не установлен законодательством государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены).

12. Официальные отчеты о программах обучения должны отражать последовательность практического обучения и давать ясное указание на тип исследования, в управлении которым сотрудник считается компетентным. Периодически требуется дополнительная подготовка или переподготовка, например, после внедрения новой технологии, операций или требований нормативных правовых актов.

III. Обязанности руководителя исследования

13. Руководителем исследования является лицо, которое несет окончательную ответственность за обеспечение должного научного уровня проведения исследования и может подтвердить соответствие исследования правилам.

1. Начало исследования

14. Руководитель исследования должен своей подписью с указанием даты одобрить план исследования, который подготавливается до момента начала исследования. В плане исследования следует четко установить цели, задачи, способ их достижения и весь ход эксперимента. Любые дополнения к плану исследования должны утверждаться, согласно процедуре предусмотренной правилами. В плане многоцентрового

исследования следует определить и описать роль ведущих исследователей, указать каждое помещение испытательной лаборатории, а также каждую из испытательных площадок, участвующих в осуществлении эксперимента.

15. Руководитель исследования берет на себя ответственность за исследование, подписывая план исследования с указанием даты подписи, после чего план исследования становится официальным документом для данного исследования (дата начала исследования). В отдельных случаях (если применимо) руководитель исследования обязан также обеспечить подписание плана исследования спонсором исследования и руководством испытательной лаборатории, если того требуют уполномоченные органы государств-членов.

16. Перед началом исследования руководитель исследования обязан предоставить персоналу службы обеспечения качества (далее – СОК) доступ к плану исследования для проверки наличия в нем полной информации, необходимой для соблюдения правил.

17. До фактической даты начала эксперимента руководитель исследования должен обеспечить весь персонал, занятый в эксперименте (в том числе сотрудников СОК) копиями плана исследования.

18. Перед тем, началом каких-либо работ по исследованию руководитель исследования обязан удостовериться в том, что руководство испытательной лаборатории привлекло необходимые ресурсы для реализации исследования, а также убедиться в наличии всех необходимых материалов для тестирования и тест-систем.

2. Проведение исследования

19. На руководителя исследования возложена ответственность за комплексное управление исследованием. Он должен предоставить гарантии того, что выполняются все установленные в плане исследования процедуры, включая поправки к плану исследования, и что все полученные в течение исследования данные полностью задокументированы. Делегирование специфических технических обязанностей, квалифицированному персоналу испытательной лаборатории (специалистам испытательной лаборатории) должно быть оформлено в письменном виде.

20. Участие руководителя исследования в реализации исследования должно включать в себя пересмотр исследовательских операций и информации для обеспечения выполнения установленных в плане исследования процедур и их согласованности со стандартными операционными процедурами. К таким исследовательским операциям относят также данные, полученные с помощью компьютера. Чтобы удостоверить регулярность пересмотра, в отчетах исследования документально фиксируются виды и регулярность проведения обзорных проверок.

21. Поскольку все решения, которые могут повлиять на целостность исследований, требуют одобрения руководителя исследования, необходимо чтобы он был информирован о ходе экспериментальных работ. Особенно важно обеспечить информирование после временного перерыва участия руководителя исследования в исследовании. Это следует обеспечивать посредством сохранения эффективной коммуникации со всеми научными, техническими и руководящими сотрудниками, а при многоцентровом исследовании – с ведущими

исследователями. При необходимости четко определенные каналы коммуникации обеспечивают возможность оперативного информирования руководителя исследования об отклонениях от плана исследования, а также гарантируют документальное подтверждение возникающих проблем.

22. Если данные исследования записываются на бумаге, руководителю исследования следует обеспечить, чтобы полученные сведения полностью и точно документировались и обрабатывались в соответствии с правилами. В отношении результатов, представленных в электронной форме в компьютеризированной системе, обязанности руководителя исследования остаются теми же, как и в отношении бумажных носителей информации. Кроме того, руководитель исследования должен убедиться в соответствии компьютеризированных систем предполагаемой области применения, их валидации и пригодности для использования в эксперименте.

3. Заключительный отчет

23. Заключительный отчет исследования необходимо составлять в форме детализированного документа (научного отчета), устанавливающего цель и задачи исследования, описывающего использованные методы и материалы, обобщающего полученные данные и представляющего их анализ, а также сделанные выводы.

24. Руководитель исследования подписывает отчет и проставляет дату, удостоверяя принятие на себя ответственности за верность сведений, только после того, как убедится в том, что заключительный отчет дает полное, достоверное и точное представление об исследовании и его результатах. Следует указать степень соответствия исследования

правилам. Руководителю исследования следует самому удостовериться, что имеется заключение СОК, и были зафиксированы любые расхождения с планом исследования.

4. Архивы

25. По окончании исследования (включая прекращение исследования) на руководителя исследования возлагается обязанность по своевременной архивации плана исследования, заключительного отчета, первичных данных и материалов исследования. В заключительный отчет следует включить заявление руководства лаборатории, свидетельствующее о том, что все образцы исследуемого и стандартного веществ, биологические пробы, первичные данные, план исследования, заключительный отчет и другая соответствующая документация будут храниться в испытательной лаборатории. После передачи сведений в архивы, ответственность за них несет руководство испытательной лаборатории.

5. Привлечение субподрядной организации

26. Если часть исследования выполняется субподрядной организацией, руководитель исследования (и персонал СОК) должен быть осведомлен о степени соответствия правилам данной субподрядной организацией. Когда субподрядная организация не соответствует правилам, руководителю исследования надлежит в заключительном отчете указать этот факт.

IV. Изменения к плану исследования и отклонения от него

27. Поправки к плану исследования следует оформлять:

для подтверждения преднамеренного изменения дизайна исследования после даты начала исследования и до вступления плана исследования в силу;

в результате неожиданного происшествия в ходе исследования, которое требует значительных корректирующих мер.

28. Поправки, свидетельствующие о причине изменения, должны последовательно нумероваться, подписываться с указанием даты и направляться руководителем исследования всем получателям исходного плана исследования.

29. В отличие от поправки к плану исследования, которая представляет собой запланированное изменение в плане исследования, отклонения от плана исследования являются непредусмотренными изменениями, происходящими во время осуществления эксперимента. В документации по исследованию следует фиксировать сведения об исследовании, в том числе расхождение его с планом. Данные отклонения могут инициироваться другими сотрудниками, занятыми в эксперименте, но должны своевременно обосновываться, одобряться и описываться с указанием даты руководителем исследования и (или) ведущими исследователями, а также храниться вместе с первичными данными исследования. Руководитель исследования обязан утверждать любые предпринимаемые персоналом испытательной лаборатории корректирующие действия. Ему следует рассмотреть целесообразность консультации с другими научными сотрудниками для того, чтобы определить влияние любой подобной информации на ход и результаты

исследования, сообщить об этих отклонениях в заключительном отчете (и проанализировать их при необходимости).

V. Квалификационные требования к руководителю исследования

30. Квалификационные требования к руководителю исследования зависят от обязательных условий каждого конкретного вида исследования. В обязанности руководства испытательной лаборатории входит установление этих требований. Руководство испытательной лаборатории отвечает за выбор руководителя исследования, контроль его деятельности и одобрение его решений, а также должно гарантировать проведение экспериментов в соответствии с правилами. Минимальные требования к квалификации, установленные руководством испытательной лаборатории для руководителя исследования, должны быть указаны в документах кадрового учета. Помимо надлежащей технической подготовки (образования) координирующая роль руководителя исследования требует, чтобы данное лицо обладало навыками в области межличностной коммуникации, решения проблем и управления.

VI. Взаимодействие в рамках исследования

31. Руководитель исследования несет общую ответственность за управление исследованием и заключительный отчет. Определение «ответственность за общее управление исследованием и заключительный отчет» может толковаться в широком смысле для исследований, в которых руководитель исследования может быть географически (территориально) удален от фактического места проведения экспериментальной работы. При наличии нескольких уровней

управления, исследовательского персонала и персонала СОК необходимо, чтобы существовали четкие разграничения полномочий, каналов коммуникации, а также возложенных на них обязанностей с тем, чтобы руководитель исследования мог эффективно (в полном объеме как в отношении количества, так и в отношении получаемых результатов выполнения функциональных обязанностей) выполнять свои обязанности установленные правилами. Разграничения полномочий, возложенные обязанности и каналы коммуникации должны быть закреплены документально (приняты в форме письменного документа). При наличии исследований, проводящихся на нескольких испытательных площадках, руководство испытательной лаборатории должно обеспечивать четкие коммуникационные связи между руководителем исследования, ведущими исследователями, СОК и исследовательским персоналом.

32. В исследованиях, в которых ответственность делегирована ведущему исследователю, руководители исследования должны обеспечить поддержку и контроль данных сотрудников, чтобы гарантировать, что соответствующие этапы исследования проводятся в соответствии с планом исследования, соответствующими стандартными операционными процедурами (далее – СОП) и правилами. Ведущий исследователь должен незамедлительно связаться с руководителем исследования, если произошло происшествие, которое может оказать отрицательное воздействие на ход и результаты исследования. Весь обмен информацией должен документально подтверждаться.

33. На всех этапах эксперимента обязательно осуществляется взаимодействие между руководителем исследования и СОК.

34. Такое взаимодействие может включать:

активное привлечение СОК к своевременному рассмотрению плана исследования, рассмотрению новых и пересмотренных СОП, привлечению персонала СОК к совещаниям в начале проведения исследования и решению возможных проблем, касающихся соблюдения правил при выполнении исследования;

быстрый ответ на отчеты об инспекции (аудите) с указанием корректирующих действий и при необходимости поддержание связи с персоналом СОК, научным и техническим персоналом с целью содействия в предоставлении ответов на полученные в ходе инспекции (аудита) замечания (вопросы).

VII. Замена руководителя исследования

35. Руководитель исследования несет ответственность за ход исследования в соответствии с правилами в целом. Он должен удостовериться в полном соответствии каждого этапа исследования принципам надлежащей лабораторной практики, в точном следовании плану исследования, а также в том, что все результаты исследований полностью документируются. Данная ответственность может быть полностью реализована в случае, если руководитель исследования постоянно присутствует в испытательной лаборатории во время проведения исследования. Это не всегда осуществимо на практике, поскольку неизбежно будут возникать периоды когда он не находится в испытательной лаборатории и во время которых необходимо осуществить его замену. Условия, при которых руководитель исследования может быть заменен, не определены в правилах, они должны рассматриваться на уровне утвержденных испытательной

лабораторией СОП. Данные СОП должны также определять необходимые для замены руководителя исследования процедуры и документацию.

36. Решение о замене руководителя исследования или временном делегировании его полномочий другому сотруднику принимает руководство испытательной лаборатории. Все такие решения следует документировать в письменной форме. Существуют 2 условия для долгосрочных исследований, при которых может рассматриваться вариант замены:

окончание срока работы руководителя исследования. В этом случае обязанностью, пришедшего на замену руководителя исследования (при содействии персонала СОК), является необходимость в кратчайшие сроки убедиться в соответствии исследований, проведенных к дате замены, принципам надлежащей лабораторной практики;

отпуск, научные совещания, болезнь или несчастный случай.

37. Краткосрочное отсутствие может не потребовать формальной замены руководителя исследования, если при возникновении проблем или непредвиденных ситуаций с ним можно связаться. Если в период отсутствия руководителя исследования ожидается проведение значимых этапов исследования, эти этапы должны быть либо перенесены на более удобное время (с внесением, в случае необходимости, изменений в план исследования), либо должна быть рассмотрена замена руководителя исследования путем формального назначения одного из сотрудников в качестве руководителя исследования. При кратковременном отсутствии руководителя исследования допускается временная передача его полномочий квалифицированному сотруднику для выполнения данного конкретного этапа исследования. Если отсутствие руководителя

исследования может быть продолжительным, то предпочтение должно отдаваться замене, а не передаче обязанностей.

Процедура и причины замены руководителя исследования должны быть документированы и утверждены руководством испытательной лаборатории. Следует проводить документирование результатов промежуточной проверки соответствия исследований принципам надлежащей лабораторной практики в случае обнаружения недостатков или отклонений.

38. При возвращении руководителя исследования независимо от того, была ли проведена его замена или передача полномочий другому сотруднику, он должен в кратчайшие сроки установить, имели ли место отклонения от утвержденного плана исследований или правил. Обнаруженные отклонения от правил, возникшие в период отсутствия руководителя исследования, могут быть задокументированы после его возвращения.

VIII. Правовой статус руководителя исследования

39. Подпись руководителя исследования на заключительном отчете имеет юридическую силу и подтверждает ответственность руководителя исследования в отношении выполнения исследования в соответствии с правилами и в отношении достоверного представления первичных данных в заключительном отчете.

40. Юридическая ответственность руководителя исследования устанавливается законодательством государств-членов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Правилам надлежащей
лабораторной практики Евразийского
экономического союза в сфере
обращения лекарственных средств

ПОРЯДОК
применения Правил надлежащей лабораторной
практики Евразийского экономического союза
в сфере обращения лекарственных средств для организации
и проведения исследований на нескольких площадках

I. Общие положения

1. Под исследованием, проводимым на нескольких площадках, понимается любое исследование, этапы которого проводятся более чем на одной площадке. Необходимость в таких исследованиях возникает при использовании площадок, которые удалены по географическому признаку, организационно отделены или разделены иным образом. В таком случае один отдел организации действует в качестве испытательной площадки, другой – в качестве испытательного центра.

2. Решение о проведении исследования на нескольких площадках принимается спонсором после обсуждения с руководством испытательной лаборатории, выбранной спонсором перед началом исследования. Использование нескольких испытательных площадок увеличивает сложность задач проектирования и управления исследованием, что приводит к дополнительным рискам для достоверности и надежности результатов исследования. Поэтому очень важно, чтобы все потенциальные угрозы целостности исследования на основании представленной структуры исследования на нескольких площадках были оценены, обязанности участников четко распределены, а

риски сведены к минимуму. Должна быть проведена техническая (научная) экспертиза и всесторонне рассмотрены статус соответствия исследования правилам надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее – правила), ресурсы и рентабельность всех планируемых к использованию испытательных площадок.

3. В связи с тем, что различные виды исследовательской деятельности проводятся на разных площадках, планирование, связь и управление исследованием имеют в данном случае исключительно важное значение. Хотя исследование на нескольких испытательных площадках состоит из работ, которые осуществляются как в испытательном центре, так и на всех испытательных площадках, оно представляет собой единое исследование, которое должно проводиться в соответствии с правилами. Это означает наличие для всех выполняемых работ одного плана исследования, одного руководителя исследования и в итоге одного заключительного отчета.

Крайне важно, чтобы объем работ, выполняемый на разных площадках, был четко определен на ранней стадии планирования, чтобы дать возможность заинтересованным сторонам согласовать необходимые меры контроля перед завершением разработки плана исследования.

II. Коммуникация

4. Обязательным условием успешного проведения исследования на нескольких площадках является осведомленность всех сторон о своих обязанностях. Чтобы распределить эти обязанности и справиться с какими-либо ситуациями во время проведения исследования, крайне важно наладить поток информации и эффективную связь

(обеспечивающую надежное и устойчивое поддержание коммуникации, не приводящее к искажению (неверному восприятию), игнорированию или отсутствию обратного сигнала в отношении передаваемой информации) между спонсором, руководством площадок, руководителем исследования, ведущими исследователями, службой обеспечения качества (далее – СОК) и персоналом исследования.

5. Механизм обмена информацией, связанной с исследованием, должен быть предварительно согласован и оформлен документально между сторонами, указанными в пункте 4 настоящего приложения.

6. Руководитель исследования должен своевременно получать информацию о ходе исследования на всех площадках.

III. Управление исследованием

7. Спонсор поручает проведение исследования выбранной испытательной лаборатории. Руководство испытательной лаборатории назначает руководителя исследования, которым может являться лицо не обязательно находящееся на той площадке, где проводится бóльшая часть экспериментальной работы. Решение о проведении работы по исследованию на других площадках обычно принимается руководством испытательной лаборатории после консультации с руководителем исследования и спонсором, если это необходимо.

8. Если руководитель исследования не может выполнять свои обязанности на испытательной площадке из-за ее географического или организационного разделения, возникает необходимость назначить ведущих исследователей на испытательных площадках. Исполнение обязанностей вследствие организационного разделения может быть невыполнимым, в частности, по причине временных затрат на проезд,

разных часовых поясов или сложностей, связанных с переводом с одного языка на другой. Разделение по географическому признаку может быть связано с удаленным расположением площадки или необходимостью уделять постоянное внимание одновременно нескольким испытательным площадкам, расположенным в разных местах.

9. Руководство испытательной лаборатории и удаленных испытательных площадок должны поддерживать профессиональные взаимоотношения с целью обеспечения целостности исследования. Приоритеты различных участвующих групп либо коммерческие договоры и соглашения о конфиденциальности не должны препятствовать обмену информацией, необходимой для надлежащего проведения исследования.

IV. Распределение обязанностей участников исследования и персонала

1. Спонсор

10. Решение о проведении исследования на нескольких площадках должно быть тщательно рассмотрено спонсором совместно с администрацией испытательного центра до начала исследования. Предварительно спонсор должен определить, каким образом будет обеспечиваться соответствие исследований правилам и законодательству государства – члена Евразийского экономического союза (далее – государство-член). Спонсор должен понимать, что в результате исследования на нескольких площадках будет составлен один заключительный отчет.

11. Спонсор должен быть осведомлен о том, что если площадка используется в качестве испытательной лаборатории, объединяя этапы исследования, проводимого на нескольких площадках, ее операции и

персонал, задействованный в исследовании, подлежат контролю со стороны руководителя исследования. В зависимости от ситуации, такой контроль может включать в себя посещения площадки руководством, руководителем исследования и (или) инспекцию главным специалистом СОК. Руководитель исследования должен указать, в каком объеме исследование соответствует правилам.

2. Руководство испытательной лаборатории

12. Выбор испытательных площадок должен быть одобрен руководством испытательной лаборатории. Рассматриваемые вопросы должны касаться в том числе функциональности и эффективности коммуникации, наличия правильно организованной СОК, наличия подходящего оборудования и опыта. Руководство испытательной лаборатории назначает главного специалиста СОК, который несет общую ответственность за обеспечение качества всего исследования в целом. Руководство испытательной лаборатории должно информировать СОК всех испытательных площадок о месте нахождения главного специалиста СОК. Если возникает необходимость использования испытательной площадки, не включенной в систему контроля соответствия правилам, обоснование выбора данной площадки должно быть документировано. Руководство испытательной лаборатории должно уведомить руководство испытательной площадки о том, что она может подвергнуться инспекции уполномоченного органа государства-члена, на территории которого находится испытательная площадка. Если в данном государстве-члене нет соответствующего уполномоченного органа, испытательная площадка может подвергнуться инспекции уполномоченного органа государства-члена, в который будет представлен отчет об исследовании.

3. Руководство испытательной площадки

13. Руководство испытательной площадки несет ответственность за предоставление соответствующих ресурсов для проведения исследований на площадке и выбор ведущих исследователей с надлежащей квалификацией. Если возникает необходимость заменить ведущих исследователей, руководство испытательной площадки назначает заместителя ведущего исследователя после консультации со спонсором, руководителем исследования и руководством испытательной лаборатории, если это необходимо. Подробные сведения должны быть представлены руководителю исследования своевременно, чтобы можно было принять и документально оформить поправку к плану исследования. Заместитель ведущего исследователя должен оценить статус соответствия правилам работ, выполненных до момента замены ведущего исследователя.

4. Руководитель исследования

14. Руководитель исследования должен обеспечить приемлемость выбранных испытательных площадок для проведения исследования. Для этого могут потребоваться визиты на испытательные площадки и встречи с персоналом испытательных площадок.

15. Если руководитель исследования считает, что он сам может напрямую контролировать работу на одной из испытательных площадок, без необходимости назначения ведущих исследователей, он должен известить руководство испытательной лаборатории о такой возможности. Руководство испытательной лаборатории должно обеспечить организацию соответствующего мониторинга СОК на этой площадке.

Это может выполнять СОК самой испытательной площадки или главный специалист СОК.

16. Руководитель исследования несет ответственность за утверждение плана исследования, включая объединение частей работы, за которые отвечают ведущие исследователи. Руководитель исследования также утверждает поправки, вносит их в план исследования и подтверждает отклонения от плана исследования, учитывая соответствующие работы, выполняемые на испытательных площадках. Руководитель исследования несет ответственность за точное информирование всего персонала о требованиях к исследованию и должен обеспечить доступность плана исследования и поправок для всего персонала, участвующего в исследовании.

17. Руководитель исследования должен устанавливать, поддерживать соответствующие системы связи между ним и каждым ведущим исследователем, а также проводить их тестирование. В частности важно проверить правильность телефонных номеров и адресов электронной почты с помощью трансляций тестовых программ, чтобы изучить уровень сигнала в сельских отделениях и т. д. Возможно, потребуется учитывать разницу в часовых поясах. Руководитель исследования должен поддерживать прямой контакт с каждым ведущим исследователем и не использовать для этой цели посредников, за исключением случаев, когда избежать этого невозможно (например, необходимость в переводчике).

18. На протяжении всего исследования руководитель исследования должен быть доступен для ведущих исследователей. Руководитель исследования должен способствовать координации и синхронизации событий и перемещений проб, образцов или данных между

испытательными площадками, а также обеспечить, чтобы ведущие исследователи понимали последовательность выполняемых процедур.

19. Руководитель исследования должен при необходимости поддерживать контакт с ведущими исследователями относительно результатов инспектирования СОК испытательных площадок. Все контакты между руководителем исследования и ведущими исследователями или СОК испытательной площадки, касающиеся результатов инспектирования, должны быть оформлены документально.

20. Руководитель исследования должен обеспечить подготовку заключительного отчета с учетом материалов, подготовленных ведущими исследователями.

21. Руководитель исследования должен обеспечить, чтобы заключительный отчет был представлен главному специалисту СОК для проверки. Руководитель исследования подписывает заключительный отчет и указывает дату подписания, чтобы подтвердить, что принимает на себя ответственность за достоверность данных, а также указывает, в каком объеме исследование соответствует правилам. Это может частично основываться на письменных гарантиях, представленных ведущими исследователями.

22. Если на испытательных площадках не был назначен ведущий исследователь, руководитель исследования должен контактировать напрямую с персоналом, проводящим работу на этих площадках. Этот персонал должен быть указан в плане исследования.

5. Ведущий исследователь

23. Ведущий исследователь действует от имени руководителя исследования в рамках порученного ему этапа исследования и несет

ответственность за обеспечение соблюдения правил для этого этапа. Важное значение имеют согласованность действий и открытость рабочих взаимоотношений между ведущим исследователем и руководителем исследования.

24. Должно существовать документально оформленное соглашение о том, что ведущий исследователь будет вести порученный ему этап в соответствии с планом исследования и правилами. Подпись ведущих исследователей на плане исследования является приемлемым документальным подтверждением этому обязательству.

25. Отклонения от плана исследования или стандартных операционных процедур (далее – СОП), относящихся к исследованию, должны быть документально оформлены на испытательной площадке и подтверждены ведущим исследователем, о них следует также сообщить руководителю исследования и своевременно получить его подтверждение.

26. Ведущий исследователь должен представить руководителю исследования материалы, позволяющие подготовить заключительный отчет. Эти материалы должны включать в себя письменное заявление от ведущего исследователя, подтверждающее соответствие правилам части работы, за которую он несет ответственность.

27. Ведущий исследователь должен обеспечить, чтобы все данные и образцы, за которые он несет ответственность, были переданы руководителю исследования или в архив, как описано в плане исследования. Если они не переданы руководителю исследования, ведущий исследователь должен уведомить руководителя исследования о том, когда и где они будут переданы в архив. Во время исследования ведущий исследователь не имеет права утилизировать какие-либо

образцы без предварительного письменного разрешения руководителя исследования.

6. Персонал, участвующий в проведении исследования

28. Все специалисты и технический персонал, участвующий в проведении исследования, должны иметь должностные инструкции и документы об обучении, квалификации и стаже работы, подтверждающие их способность выполнять назначенные им задания. Если требуется, чтобы персонал, участвующий в проведении исследования следовал СОП, утвержденным для другой испытательной площадки, любое необходимое дополнительное обучение должно быть оформлено документально.

29. Может иметься несколько площадок, где временно нанятый персонал выполняет определенные задачи исследования. Если эти лица получают или вводят первичные данные, следует сохранить записи об их квалификации, обучении и стаже работы. Если такие лица выполняют обычные операции (например, уход за лабораторными животными), подлежащие надзору со стороны более высококвалифицированного персонала, то такие записи об этих лицах не требуются.

V. Обеспечение качества

30. Необходимо тщательно спланировать и организовать работу СОК многоцентровых исследований, чтобы обеспечить соблюдение общих принципов надлежащей лабораторной практики для данных исследований. Поскольку исследование проводится на нескольких испытательных площадках, то могут возникнуть проблемы с управлением несколькими испытательными площадками и программами обеспечения качества.

1. Обязанности главного специалиста СОК

31. Главный специалист СОК должен поддерживать контакт с отделом СОК испытательной площадки, чтобы обеспечить инспектирование СОК на протяжении всего исследования.

32. Особое внимание следует уделять функционированию и ведению документации, относящейся к взаимодействию (контактам) между испытательными площадками. Ответственность за обеспечение качества на различных площадках должна быть установлена до начала экспериментальной работы на этих площадках.

33. Главный специалист СОК обеспечивает проведение проверки плана исследования и заключительного отчета на соответствие правилам. Инспектирование СОК заключительного отчета должно включать в себя проверку наличия всех необходимых материалов от ведущих исследователей (в том числе доказательства обеспечения качества на испытательной площадке) в составе заключительного отчета. Главный специалист СОК обеспечивает подготовку заключения СОК в отношении работы, выполненной на испытательной площадке, включая заключения СОК со всех испытательных площадок или ссылки на них.

2. Обязанности СОК испытательной площадки

34. Как правило, руководство каждой испытательной площадки несет ответственность за соответствующее обеспечение качества в отношении части исследования, проведенной на площадке. СОК на каждой испытательной площадке должна проверять разделы плана исследования, относящиеся к операциям, выполняемым на площадке. СОК должна хранить копию утвержденного плана исследования и поправок к нему.

35. СОК на испытательной площадке должна инспектировать относящуюся к исследованию работу на своей площадке согласно своим собственным СОП, если иное не требуется по указанию главного специалиста СОК, при этом СОК испытательной площадки своевременно составляет отчеты о любых результатах инспекций в письменной форме в адрес ведущего исследователя, руководства испытательной площадки, руководителя исследования, руководства испытательной лаборатории и главного специалиста СОК.

36. СОК на испытательной площадке должна инспектировать участие ведущего исследователя в исследовании согласно СОП своей испытательной площадки и представлять заключение, относящееся к деятельности СОК на испытательной площадке.

VI. Основные графики работ

37. Многоцентровое исследование, для которого назначены один либо несколько ведущих исследователей, должно иметь основной график работ всех задействованных испытательных площадок. Обеспечение выполнения этого требования входит в обязанности руководства испытательной лаборатории и руководства испытательной площадки.

38. В основном графике работ должно иметься уникальное идентификационное название исследования, а также при необходимости перекрестные ссылки на идентификационные названия испытательных площадок. На основных графиках работ должен быть указан руководитель исследования, а на графике работ каждой испытательной площадки – соответствующий ведущий исследователь.

39. На основном графике работ, находящемся на всех площадках, должны быть указаны даты начала и завершения фаз работ, за которые они отвечают.

VII. План исследования

40. Для каждого многоцентрового исследования должен быть составлен единый план исследования. В плане исследования должны быть указаны полные наименования и адреса всех задействованных площадок.

41. В плане исследования должны быть указаны имя и адрес ведущих исследователей и порученная им фаза исследования. Следует включать в план исследования информацию, достаточную для установления прямого контакта с руководителем исследования (например, номер телефона).

42. В плане исследования должно быть указано, каким образом собранные на местах данные будут представляться руководителю исследования для включения их в заключительный отчет.

43. Если заранее известно, следует указать в плане исследования места, где должны храниться данные, исследуемые вещества (лекарственные средства), образцы сравнения (контрольные образцы) и образцы, собранные для хранения на различных площадках.

44. Следует обеспечить представление проекта плана исследования ведущим исследователям для изучения и определения возможности выполнить отведенную им часть общих исследовательских работ (а также специальных технических работ, если это предусмотрено планом исследования).

45. Как правило, план исследования составляется на одном языке, обычно на том языке, которым свободно владеет руководитель исследования. Для многоцентровых исследований может потребоваться, чтобы план исследования был составлен на нескольких языках. Это дополнение должно быть указано в исходном плане исследования, переведенном плане исследования, а исходный язык документа должен быть указан во всех его версиях. Должен быть применен механизм проверки точности и полноты переведенного плана исследования. Ответственность за точность перевода может быть возложена руководителем исследования на специалиста по переводам и должна быть оформлена документально.

VIII. Проведение исследования

1. Испытательные лаборатории

46. Если персонал не присутствует на испытательных площадках в течение всего рабочего времени, могут потребоваться дополнительные меры для поддержания физической сохранности исследуемых веществ (лекарственных средств), образцов и данных.

47. При необходимости перемещения данных или материалов между площадками следует установить механизмы для поддержания их сохранности. Особое внимание следует уделять электронной передаче данных (электронная почта, информационно-телекоммуникационная сеть «Интернет» и т. д.).

2. Оборудование

48. Используемое в исследовании оборудование должно соответствовать своему назначению. Это относится и к крупным

механическим средствам, и к высокоспециализированному оборудованию, которое может использоваться на некоторых площадках.

49. Для оборудования, используемого в исследовании, должны иметься регистрационные записи о проведении технического обслуживания и калибровки, которые во время использования оборудования подтверждают его пригодности к использованию по назначению. Некоторая аппаратура (например, такое взятое в аренду или лизинг оборудование, как весы для крупных животных и аналитическое оборудование) может не иметь регистрационных записей о периодической инспекции, очистке, техническом обслуживании и калибровке. В таких случаях информация должна быть внесена в первичные данные по исследованию, чтобы продемонстрировать пригодность оборудования к использованию по назначению.

3. Контроль и учет материалов исследования

50. Должны быть в наличии процедуры, обеспечивающие своевременную доставку в испытательную площадку материалов, относящихся к исследованию. Необходимо поддерживать целостность (стабильность) данных и материалов во время транспортировки, поэтому крайне важно использовать надежные средства транспортировки и обеспечения сохранности документов. Необходимо иметь четко определенные процедуры транспортировки, а также четкое распределение обязанностей исполнителей в процессе транспортировки данных и материалов.

51. Каждая отправка материала для исследования должна сопровождаться приложением соответствующей документации, чтобы подтвердить соответствие применяемым нормам права, например,

таможенному законодательству, законодательству в сфере обращения лекарственных средств, законодательству в сфере биологической безопасности. Такая документация должна содержать информацию, достаточную для установления пригодности материала к использованию по назначению по прибытии на место. Вопросы оформления соответствующей документации должны быть решены до отгрузки материала.

52. Если материалы исследования транспортируются между площадками в одной и той же грузовой партии, необходимо, чтобы они были соответствующим образом разделены и идентифицированы, во избежание путаницы или перекрестного загрязнения. Это требование особенно важно соблюдать, если вместе транспортируются материалы от более чем одного исследования.

53. Если во время транспортировки условия окружающей среды могут оказывать негативное влияние на транспортируемые материалы, следует установить процедуры для сохранения их целостности. Может потребоваться ведение мониторинга для подтверждения, что во время транспортировки поддерживаются необходимые условия окружающей среды.

54. Следует уделять внимание хранению, возврату и утилизации остатков исследуемых или стандартных веществ, используемых в исследовательских лабораториях.

IX. Оформление результатов исследования

55. Для каждого многоцентрового исследования следует составлять единый заключительный отчет. Заключительный отчет должен включать данные по всем фазам исследования. Ведущий исследователь составляет

отчет о проведении порученного ему этапа исследования для включения его в заключительный отчет, заверяет подписью и указывает дату. В готовом виде отчеты должны включать в себя сведения о проведении соответствующего мониторинга СОК на этой испытательной площадке и информацию достаточную для того, чтобы руководитель исследования мог составить полный заключительный отчет по всему исследованию. В качестве альтернативы необработанные данные могут передаваться ведущими исследователями руководителю исследования, который должен убедиться, что эти данные представлены в заключительном отчете. В заключительном отчете, составленном таким образом, должны быть указаны ведущие исследователи и фазы, за которые они несут ответственность.

56. Ведущие исследователи должны указать, в каком объеме работа, за которую они отвечают, соответствует правилам, и привести сведения о проведении инспекций СОК на своей испытательной площадке. Эта информация может быть включена непосредственно в заключительный отчет либо требуемые данные могут быть включены в заявление руководителя исследования о соблюдении правил и в заключение СОК в заключительном отчете. При этом следует дать ссылку на источник из которого была взята данная информация и место его хранения.

57. Руководитель исследования должен подписать заключительный отчет и проставить дату подписи, чтобы удостоверить свою ответственность за правильность всех изложенных в нем данных. Соблюдение правил должно указываться с помощью ссылки на правила и нормативные правовые акты, соблюдение которых заявляется. Данное Заявление о соответствии должно распространяться на все фазы исследования и должно согласовываться с информацией, представленной

в заявлениях ведущих исследователей. В заключительном отчете также указываются испытательные площадки, не соответствующие правилам.

58. В заключительном отчете должно быть указано место (места) хранения плана исследования, проб исследуемых и стандартных веществ, биологических образцов, первичных данных и заключительного отчета. Отчеты, составленные ведущими исследователями, должны содержать информацию, касающуюся хранения материалов, за которые они несут ответственность.

59. Поправки в заключительный отчет может вносить только руководитель исследования. Если необходимая поправка касается фазы, проведенной на какой-либо испытательной площадке, руководитель исследования должен связаться с ведущим исследователем, чтобы согласовать соответствующие корректирующие действия. Эти корректирующие действия должны быть зарегистрированы документально в полном объеме.

60. Если отчет подготавливает ведущий исследователь, то данный отчет должен соответствовать тем же требованиям, что и заключительный отчет.

Х. Стандартные операционные процедуры

61. Правила устанавливают необходимость введения и соблюдения соответствующих утвержденных СОП. Для многоцентровых исследований применяют следующие процедуры (но не ограничиваются ими):

- выбор и мониторинг испытательных площадок;
- назначение и замена ведущего исследователя;

передача данных, биологических образцов и проб между площадками;

проверка правильности или утверждение переводов плана исследований или СОП на иностранный язык; и

хранение, возврат и утилизация исследуемых и стандартных веществ, используемых на отдаленных испытательных площадках.

62. Правила устанавливают необходимость наличия СОП непосредственно в распоряжении персонала исследования при осуществлении исследовательской деятельности, независимо от того, выполняют ли они работу в данный момент.

63. Следует обеспечить соблюдение персоналом испытательной площадки ее СОП. Если требуется, чтобы они соблюдали другие процедуры, указанные руководителем исследования (например, СОП, представленные руководством испытательной лаборатории), то это требование должно быть указано в плане исследования. Ведущий исследователь несет ответственность за обеспечение того, чтобы персонал испытательной площадки знал СОП, которые следует соблюдать, и имел доступ к соответствующей документации.

64. Если требуется, чтобы персонал испытательной площадки соблюдал СОП, представленные руководством испытательной лаборатории, руководство испытательной площадки должно дать на это письменное согласие.

65. Если СОП испытательной лаборатории были созданы для использования на испытательной площадке, руководство испытательной лаборатории должно обеспечить, чтобы какие-либо последующие редакции СОП, выпускаемые во время исследования, направлялись также и на испытательную площадку, а старые версии изымались из

использования. Ведущий исследователь должен обеспечить, чтобы весь персонал испытательной площадки знал о пересмотре СОП и имел доступ только к текущей актуальной версии.

66. Если на испытательных площадках требуется выполнять СОП испытательной лаборатории, может потребоваться перевод СОП на другие языки. В этой ситуации важно, чтобы любые переводы тщательно проверялись, а инструкции и значение различных языковых версий оставались идентичными. Исходный язык (язык оригинала) должен быть указан в переведенных СОП.

XI. Хранение регистрационных записей и материалов

67. Во время проведения многоцентровых исследований следует уделять внимание временному хранению материалов. Такие помещения для хранения должны надежно защищать целостность их содержимого. Если данные хранятся за пределами испытательной лаборатории, следует удостовериться, что испытательная площадка имеет возможность беспрепятственного доступа к данным, которые могут потребоваться для анализа и проверки.

68. Способ хранения регистрационных записей и материалов должен соответствовать правилам. Если помещения для хранения на площадке не удовлетворяют правилам, регистрационные записи и материалы следует передавать в архив, соответствующий требованиям правил.

69. Руководство испытательной площадки должно обеспечить, чтобы имелись все соответствующие документы, удостоверяющие участие испытательной площадки в исследовании.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4

к Правилам надлежащей лабораторной
практики Евразийского экономического
союза в сфере обращения лекарственных
средств

П О Р Я Д О К **применения Правил надлежащей лабораторной** **практики Евразийского экономического союза в сфере обращения** **лекарственных средств к компьютеризированным системам**

I. Общие положения

Компьютеризированные системы (далее – системы), используемые при проведении исследований, отчеты о результатах которых представляются в уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) в составе регистрационного досье лекарственного препарата, должны иметь соответствующую конструкцию, достаточную мощность и быть пригодными для целей исследования, в которых они применяются. Системы должны разрабатываться, валидироваться и эксплуатироваться в соответствии с принципами правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее – правила), кроме того, должны быть установлены соответствующие процедуры контроля и технического обслуживания данных систем.

Под валидацией системы понимают проверку и документальное подтверждение пригодности систем своему назначению.

Процесс валидации необходим для обеспечения гарантии соответствия систем заранее заданным техническим требованиям. Валидация должна осуществляться до начала эксплуатации системы и проводиться надлежащим образом только в соответствии с разработанным планом валидации.

II. Принципы надлежащей лабораторной практики и компьютеризированные системы

При применении принципов надлежащей лабораторной практики к вышеописанным системам следует принимать во внимание требования пунктов 52, 60, 66, 109, 116, 118 правил.

1. Обязанности и ответственность

Руководство испытательной лаборатории несет ответственность за соблюдение требований правил, включая назначение на должность и эффективную организацию достаточного числа квалифицированных и опытных сотрудников, работающих с системами, а также обязано обеспечивать, чтобы помещения, оборудование и процедуры обработки данных в системах соответствовали уровню технических требований систем и целям исследований, в которых применяются системы.

Руководство испытательной лаборатории несет ответственность за обеспечение соответствия систем предполагаемому назначению. Руководство испытательной лаборатории должно установить в виде принятого письменного документа принципы организации и выполняемые в области автоматизации процедуры, гарантирующие разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание систем в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики.

Руководство испытательной лаборатории должно обеспечивать, ясность и соблюдение персоналом лаборатории принципов организации и выполняемых в области автоматизации процедур, а также эффективный контроль соблюдения данных принципов и выполнения данных процедур.

Руководство испытательной лаборатории должно назначать выделенных сотрудников, а также установить для них ответственность за разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание систем. Данный персонал должен иметь соответствующую квалификацию, опыт и достаточную подготовку для выполнения своих обязанностей в соответствии с требованиями правил.

Руководители исследования согласно требованиям правил несут ответственность за общее проведение исследований.

Если при проведении исследований будут использоваться системы, руководству испытательной лаборатории необходимо обеспечить, чтобы руководители исследования в полной мере их использовали в исследовании для достижения поставленной в исследовании цели.

Ответственность руководителя исследования в отношении обращения с данными, полученными в электронном виде, идентична ответственности при работе с данными, хранящимися на бумажном носителе. В исследованиях, заявляемых как соответствующие требованиям правил следует использовать только системы, прошедшие процедуру валидации.

2. Персонал

Персонал, использующий системы, несет ответственность за эксплуатацию данных систем в соответствии с требованиями правил.

Персонал, который разрабатывает, валидирует, эксплуатирует и обслуживает системы, несет ответственность за выполнение вышеперечисленных мероприятий в соответствии с требованиями правил и установленными техническими нормами.

Обязательства и ответственность службы обеспечения качества (далее – СОК) в отношении оценки систем должны быть определены руководством испытательной лаборатории и внесены в служебные инструкции и стандартными операционными процедурами (далее – СОП). Программа обеспечения качества должна включать в себя процедуры и методы, гарантирующие соответствие всех этапов валидации, эксплуатации и технического обслуживания компьютеризированных систем установленным стандартам. Кроме того, программа обеспечения качества должна включать в себя процедуры и методы установки приобретенных систем и процесс разработки систем внутренними силами организации.

Персонал СОК должен контролировать соответствие систем принципам надлежащей лабораторной практики и должен пройти обучение необходимым специальным (профильным) техническим навыкам. Персонал СОК должен быть знаком с системами в достаточной степени, чтобы иметь возможность вынести в отношении качества их валидации их объективные замечания; в некоторых случаях может потребоваться назначение профильного аудитора.

Для обзора данных персонал СОК должен иметь непосредственный доступ с правами пользователя «только для чтения» к данным, хранящимся в системе.

3. Обучение

Правила устанавливают, чтобы в испытательной лаборатории имелся квалифицированный и опытный персонал надлежащего уровня, документированные учебные программы по работе с системами как для обучения на рабочем месте, так и, при необходимости, на внешних учебных курсах. Записи о подобном обучении должны быть сохранены.

Вышеуказанное положение распространяется на весь персонал, использующий в своей работе системы.

III. Помещения и оборудование

Для проведения исследований в соответствии с требованиями Правил требуется наличие соответствующих помещений и оборудования для обеспечения функционирования систем. Кроме того, к системам предъявляются следующие специальные требования.

1. Помещения

Необходимо обеспечить физическое расположение компьютерного аппаратного обеспечения, периферийных компонентов, коммуникационного оборудования и электронных носителей информации для надлежащего функционирования системы. Следует избегать воздействия на системы экстремальных температур и влажности, пыли, электромагнитных помех и близкого расположения систем к кабелям высокого напряжения, кроме случаев, когда оборудование специально предназначено для работы в подобных условиях.

Также необходимо обеспечить надлежащее электропитание компьютерного оборудования и, при необходимости, резервное

копирование или бесперебойное питание систем, неисправность которых может повлиять на результаты исследования.

Необходимо иметь соответствующие помещения для безопасного хранения электронных носителей информации;

2. Оборудование

Аппаратное и программное обеспечение

Система является группой аппаратных компонентов и соответствующего программного обеспечения, разработанных и собранных для выполнения определенной функции или группы функций.

К аппаратному обеспечению относятся материальные компоненты системы, состоящие из компьютера и периферийных компонентов.

Программное обеспечение представляет собой компьютерные программы, управляющие функционированием системы.

Все требования Правил, применяемые к оборудованию, в равной степени применимы к аппаратному, и программному обеспечению.

Коммуникации

Коммуникации, относящиеся к системам, делятся на 2 основные категории:

коммуникации между компьютерами;

коммуникации между компьютерами и периферийными компонентами.

Все коммуникационные линии являются потенциальными источниками возникновения ошибок, которые могут привести к потере или повреждению данных. Для обеспечения безопасности и целостности системы должен быть обеспечен соответствующий контроль процессов

разработки, валидации, эксплуатации и технического обслуживания систем.

IV. Техническое обслуживание и аварийное восстановление

Все системы следует устанавливать и обслуживать таким образом, чтобы обеспечивать непрерывность их работы.

1. Техническое обслуживание

Должны быть в наличии, принятые в виде письменного документа процедуры, охватывающие как плановое профилактическое обслуживание, так и устранение неисправностей систем. Эти процедуры должны четко определять роль и ответственность вовлеченного в процесс технического обслуживания систем персонала. В случаях когда такие операции по обслуживанию требуют изменений аппаратного и (или) программного обеспечения, может возникнуть необходимость повторной валидации систем. Во время рутинной работы систем должна записываться информация о любых проблемах и несоответствиях в системах, а также любые предпринятые персоналом действия по исправлению возникших проблем и несоответствий.

2. Аварийное восстановление

Должны быть в наличии, принятые в виде письменного документа процедуры, описывающие меры, которые необходимо предпринять в случае частичного или полного отказа компьютеризированной системы. Меры могут варьироваться от запланированного сокращения аппаратного оборудования системы до отказа от использования системы и перехода на работу с бумажными носителями информации. Все планы действия в аварийных ситуациях должны быть тщательно

документированы и валидированы; они должны обеспечивать сохранение непрерывной целостности данных и не должны каким-либо образом угрожать исследованию. Персонал, участвующий в проведении исследования в соответствии с требованиями Правил, должен быть осведомлен о наличии данных планов действия в аварийных ситуациях.

Процедуры восстановления системы должны зависеть от степени критичности системы. Необходимо иметь в наличии резервные копии всех программ. Если процедуры восстановления вызывают изменение аппаратного или программного обеспечения, может потребоваться повторная валидация системы.

V. Данные

В соответствии с требованиями Правил первичными данными являются оригиналы записей и документации, включая данные, которые напрямую введены в компьютер через интерфейс прибора, которые являются результатами оригинальных экспериментальных наблюдений и действий в ходе исследования и необходимы для формирования и оценки отчета о данном исследовании.

Системы, работающие в соответствии с требованиями Правил, могут быть связаны с первичными данными с использованием различных носителей информации (например, электронных носителей информации, распечаток с компьютера или приборов, а также копий микрофильмов (микрофиш)). Необходимо, чтобы вид носителей информации для первичных данных был определен для каждой системы.

Если системы используются для сбора, обработки, представления или хранения первичных данных в электронном виде, то конфигурация системы всегда должна обеспечивать сохранение аудиторских данных в

полном объеме, чтобы была возможность проследить все изменения данных, в том числе и первичных данных. Должна быть возможность идентификации всех внесенных изменений данных с лицами, которые внесли эти изменения при помощи (электронной) подписи с указанием времени и даты внесения изменений. Причины внесения изменений должны быть указаны.

Если первичные данные хранятся на электронных носителях информации, то необходимо обеспечить выполнение требований по их долгосрочному хранению в зависимости от типа хранимых данных и ожидаемого срока службы системы. При изменении в системе аппаратного и программного обеспечения должен быть сохранен доступ к первичным данным старой конфигурации системы и их безопасное хранение для гарантирования целостности данных. Такая вспомогательная информация, как журналы обслуживания оборудования и протоколы калибровки, которая необходима для подтверждения достоверности первичных данных или которая позволяет восстановить отдельный эксперимент или все исследование, должна быть сохранена в архивах.

СОП для обеспечения работы системы также должны описывать альтернативные процедуры сбора данных, которым необходимо следовать в случае сбоя системы. При таких обстоятельствах любые вручную записанные первичные данные, и в дальнейшем вводимые в систему, должны быть четко обозначены в качестве такого вида собранных данных и сохранены в качестве первичных записей. Процедуры по резервированию данных, проводимые при помощи альтернативных процедур (например, ручных записей), должны свести к

минимуму риск потери данных и гарантировать сохранение таких записей.

В случае устаревания системы необходимо перевести электронные первичные данные из одной системы в другую, при этом данный процесс должен быть документирован надлежащим образом, а целостность данных подтверждена. В случае, если подобный перенос данных не осуществим практически, первичные данные должны быть перенесены на другой носитель информации и их точное копирование должно быть подтверждено до начала удаления оригинальных электронных записей.

VI. Компьютерная безопасность

Для защиты аппаратного оборудования, программного обеспечения и самих данных от повреждения, несанкционированного изменения или потери данных должны быть приняты в виде письменного документа процедуры обеспечения безопасности.

В данном контексте «безопасность» означает предотвращение несанкционированного доступа к данным или предотвращение изменений как системы в целом, так и изменений данных, хранящихся в ней. Следует учитывать возможность повреждения данных вирусами или другими программами-агентами. Должны быть приняты меры безопасности, обеспечивающие целостность данных при краткосрочных и долгосрочных сбоях системы.

1. Физическая безопасность

В целях ограничения доступа к компьютерному и коммуникационному оборудованию, периферийным компонентам и электронным носителям информации и его предоставления только

уполномоченному персоналу, необходимо применять физические меры безопасности.

К оборудованию, которое не расположено в специальных «компьютерных помещениях» (например, персональным компьютерам и терминалам), должны применяться как минимум стандартные процедуры контроля доступа, имеющиеся в испытательной лаборатории.

В тех испытательных лабораториях, где такое оборудование располагается удаленно (например, при использовании портативные компонентов и линий модемной связи), должны быть приняты дополнительные меры обеспечения физической безопасности.

2. Логическая безопасность

Чтобы предотвратить несанкционированный доступ к системе, программным приложениям и данным, необходимо обеспечить меры логической безопасности для каждой системы или ее программного приложения. Необходимо обеспечивать использование только утвержденных версий и валидированного программного обеспечения. Логическая безопасность включает в себя необходимость введения уникального идентификатора пользователя с соответствующим паролем для входа в систему. Любой ввод данных или установку программного обеспечения из внешних источников следует контролировать. Такие элементы контроля могут обеспечиваться с помощью программного обеспечения операционной системы компьютера, специальных программ безопасности, встроенных в приложения процедур, или комбинаций всего вышеперечисленного.

3. Целостность данных

Поддержание целостности данных является одним из главных требований Правил, необходимо, чтобы весь персонал, связанный с системой, был ознакомлен и понимал необходимость применения мер безопасности. Руководство испытательной лаборатории должно гарантировать, чтобы персонал был ознакомлен с важностью обеспечения безопасности данных, применяемых процедурах и особенностях системы, которые позволяют обеспечить надлежащую ее безопасность, а также осведомлен о последствиях несоблюдения мер безопасности.

Функции системы, обеспечивающие целостность данных могут включать плановое наблюдение за доступом к системе, внедрение программ верификации файлов и отчетов об исключениях и (или) правилах.

4. Резервное копирование

Резервное копирование программного обеспечения и данных является стандартной практикой при работе с системой, которая позволяет восстановить систему после любых неполадок (например, повреждения диска), ставящих под угрозу целостность системы. В данном случае допускается возможность перевода резервной копии в первичные данные, после чего они должны рассматриваться как первичные данные.

VII. Валидация компьютеризированных систем

Системы должны быть пригодны для предусмотренного назначения.

1. Приемочные испытания

Компьютеризированные системы должны быть спроектированы так, чтобы соответствовать требованиям Правил. Они должны быть установлены в соответствии с предварительно разработанным планом. При этом необходимо наличие соответствующей документации, подтверждающей, что каждая система была разработана под соответствующим контролем и (предпочтительно) в соответствии с общепризнанными стандартами качества и техническими стандартами (например, ИСО 9001). Должны быть также предоставлены доказательства того, что система была надлежащим образом протестирована испытательной лабораторией на соответствие критериям приемки до введения в рутинное использование.

Процедура официального приемочного испытания требует проведения испытаний в соответствии с заранее установленным планом и сохранения документированного свидетельства, содержащего следующую информацию:

- процедуры испытания;
- данные проведенного испытания;
- результаты испытаний;
- официальная сводка об испытании;
- записи о приемке результатов испытания.

Допустимо, чтобы большая часть документации, относящаяся к установленным производителем системам и созданная в процессе разработки систем, хранилась на сайте производителя. В этом случае, данные официальной оценки и (или) аудита производителя должны быть в наличии в испытательной лаборатории.

2. Ретроспективная оценка

Если для уже использованной системы необходимость соблюдения требований Правил не была предусмотрена или указана, должно быть в наличии документальное обоснование возможности использования такой системы, которое должно включать в себя ретроспективную оценку, используемую для валидации (определения пригодности) системы.

Ретроспективная оценка включает:

сбор всех архивных записей, связанных с системой;

рассмотрение и собственно оценку записей;

составление письменной сводки.

В письменной сводке ретроспективной оценки необходимо указывать, какие доказательства валидации доступны, а также, какие шаги следует предпринять в будущем для обеспечения валидации такой систем.

3. Контроль изменений

Контроль изменений как вид валидации системы означает утверждение и документирование любого изменения системы в течение срока ее эксплуатации. Контроль изменений необходим в случаях, когда изменения могут повлиять на статус валидации системы. Процедуры контроля изменений должны применяться сразу после подтверждения готовности системы к эксплуатации.

В процедуре контроля изменений должен быть описан метод оценки, позволяющий определять объем повторного испытания, необходимого для поддержания системы в валидированном состоянии. В рамках выполнения процедур контроля изменений должны быть

определены лица, ответственные за определение необходимости проведения контроля изменений и его одобрение.

Независимо от источника происхождения изменения (поставленная владельцем программного обеспечения система или система собственной разработки) соответствующая информация должна быть представлена как часть процесса контроля изменений. Процедуры контроля изменений должны гарантировать целостность данных.

4. Механизм поддержки

Для обеспечения соответствия системы предусмотренному назначению должны быть созданы механизмы поддержки, обеспечивающие корректное функционирование и использование системы. Они могут включать в себя систему управления, обучение, обслуживание, техническую поддержку, аудит и (или) оценку эксплуатационных показателей. Оценка эксплуатационных показателей означает номинальный осмотр системы через определенные промежутки времени с целью подтверждения соответствия системы установленным критериям функционирования (например, надежности, чувствительности, производственной мощности).

VIII. Документирование

Перечисленные ниже подразделы представляют требования по созданию минимальной документации необходимой для разработки, валидации, эксплуатации и техническому обслуживанию систем.

1. Порядок действий

Необходимо утверждение принятых в форме письменного документа принципов административного управления, описывающих в

том числе процесс приобретения, требования к системе, проектирование системы, ее валидацию, испытание, установку, эксплуатацию, техническое обслуживание, подбор персонала для работы с системой, контроль, аудит, мониторинг и изъятие из обращения систем.

2. Описание приложения (прикладного программного обеспечения)

Каждое приложение должно сопровождаться документацией, в которой подробно описываются:

наименование приложения (прикладного программного обеспечения) или идентификационного кода и подробное и четкое описание целей приложения;

аппаратное обеспечение (с номерами моделей аппаратов), на которое установлено приложение;

программное обеспечение операционной и другой системы (например, инструментов), используемое в сочетании с приложением (прикладным программным обеспечением);

используемые языки программирования для приложения и (или) инструментов базы данных;

основные функции, выполняемые приложением;

обзор типов и потоков данных (дизайна баз данных), связанных с приложением;

структуры файлов, сообщения об ошибках и авариях, а также алгоритмы, связанные с приложением,

компоненты приложения (прикладного программного обеспечения) с указанием номеров версий;

конфигурация и коммуникационные связи между модулями приложения (прикладного программного обеспечения), а также между оборудованием и другими системами.

3. Стандартные операционные процедуры

Большая часть документации, связанной с использованием систем, должна быть представлена в форме СОП. Данные СОП должны включать в том числе следующие виды работ:

процедуры по работе с системами (аппаратные средства (программное обеспечение)) и обязанности (ответственность) вовлеченного в работу с системой персонала;

процедуры по обеспечению мер безопасности, применяющихся для обнаружения и предотвращения несанкционированного доступа к программе и внесения в нее изменений;

процедуры по внесению изменений в программу, авторизации таких изменений и их записи;

процедуры по внесению изменений в оборудование (аппаратные средства (программное обеспечение)) и авторизации таких изменений, в том числе, при необходимости проведение испытаний перед использованием оборудования;

процедуры по проведению периодического испытания надлежащего функционирования всей системы или ее составных частей и записи данных испытаний;

процедуры обслуживания компьютеризированных систем и любого сопутствующего оборудования;

процедуры разработки программного обеспечения и приемочных испытаний, а также процедуры записи всех приемочных испытаний;

процедуры по резервному копированию всех хранимых данных, а также планы действия в случае поломки;

процедуры архивирования и извлечения всех документов, программного обеспечения и компьютерных данных;

процедуры мониторинга и аудита компьютеризированных систем.

IX. Архивы

Требования Правил по архивированию данных следует применять последовательно ко всем типам данных. Необходимо, чтобы электронные данные хранились на том же уровне контроля доступа к ним, индексирования и соответствующего извлечения, как и другие типы данных.

Если электронные данные о нескольких исследованиях хранятся на одном носителе информации (например, диске или магнитной ленте), требуется создание подробного указателя расположения таких данных.

Может быть необходимым обеспечение испытательных лабораторий средствами контроля окружающей среды, чтобы гарантировать целостность хранимых электронных данных. Если существует необходимость в создании дополнительных архивных помещений, то руководство испытательной лаборатории должно обеспечить, чтобы уполномоченный персонал, ответственный за управление архивами, был соответствующим образом идентифицирован, и доступ к архиву был возможен только для данного уполномоченного персонала. Также необходимо внедрить процедуры, гарантирующие, что целостность данных хранящихся в электронном виде в течение длительного времени не будет нарушена.

Необходимо разработать и принять в виде письменного документа процедуры, обеспечивающие непрерывную считываемость данных в случаях, когда предполагается возникновение проблем с долгосрочным доступом к данным или возникает необходимость изъятия систем из обращения. Такими процедурами могут быть, например, производство твердых копий в форме распечатки с принтера или перенос данных в другую систему.

Хранящиеся в электронном виде данные не следует уничтожать без разрешения руководства испытательной лаборатории и без соответствующего документирования факта уничтожения. Другие хранящиеся в лаборатории для поддержания функционирования систем такие данные, как исходный код и записи о разработке, валидации, эксплуатации, обслуживании и мониторинге систем, следует хранить по крайней мере в течение того же срока, что и записи об исследовании, связанные с данными системами.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5

к Правилам надлежащей лабораторной
практики Евразийского экономического
союза в сфере обращения лекарственных
средств

ТРЕБОВАНИЯ

**к роли и обязанностям спонсора в соответствии
с Правилами надлежащей лабораторной практики
Евразийского экономического союза в сфере обращения
лекарственных средств**

1. Общие положения

В рамках проведения доклинических (неклинических) исследований спонсор исследования имеет прямые и косвенные обязанности. Спонсор является стороной, начинающей одно или несколько исследований, и напрямую предоставляет результаты исследований в уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены). Спонсор принимает активное участие в подтверждении соответствия всех доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровью человека и окружающей среды принципам правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее – правила). Спонсор не может полагаться только на заверения испытательных лабораторий, нанятых для проведения таких исследований, о соответствии проведенных работ требованиям правил.

Спонсором может быть:

лицо (физическое или юридическое (компания, корпорация, ассоциация, научное или академическое учреждение, государственный орган или его структурное подразделение, а также любой другой орган, образованный на законном основании)), которое начинает и обеспечивает финансирование и другую помощь при проведении доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды;

лицо (физическое или юридическое), которое представляет результаты доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды в уполномоченные органы для регистрации продукта или в других целях, когда требуется соблюдение правил.

2. Обязанности спонсора

Спонсор должен знать требования правил, в частности те, которые имеют отношение к руководству испытательной лаборатории и руководителю исследования (ведущему исследователю).

Если какие-то части исследования передаются спонсором на выполнение субподрядчикам, спонсор должен знать, что ответственность за проведение исследования в целом лежит на руководителе исследования, включая ответственность за достоверность первичных данных и отчет.

При инициировании доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровью человека и окружающей среды спонсор должен удостовериться, что испытательная лаборатория подходит для проведения определенного вида исследования согласно правилам.

Спонсор обязан сообщить испытательной лаборатории, что исследование должно проводиться согласно правилам.

Спонсор вправе применять различные способы оценки способности испытательной лаборатории провести исследование согласно правилам. При этом он должен проанализировать работу испытательной лаборатории до проведения исследования, а также в ходе исследования (например, с учетом структуры, продолжительности и сложности исследования), чтобы убедиться, что технические средства, оборудование, стандартные операционные процедуры и персонал лаборатории отвечают требованиям правил. Если испытательная лаборатория участвует в системе контроля соответствия лабораторий требованиям законодательства государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государство-член), к работе допускается привлекать уполномоченный орган государства-члена для определения статуса соответствия испытательной лаборатории требованиям правил (поскольку, несмотря на договорные требования о конфиденциальности, уполномоченный орган государства-члена имеет доступ ко всем данным испытательной лаборатории о соблюдении настоящих правил.).

Если в уполномоченный орган государства-члена предоставляются результаты нескольких исследований в одном регистрационном досье, ответственность за достоверность всего регистрационного досье лежит на спонсоре. Необходимо, чтобы спонсор установил соответствующую связь между его полномочными представителями и всеми сторонами, участвующими в проведении исследования, например, руководителем исследования, службой обеспечения качества и руководством испытательной лаборатории.

Уполномоченные органы государств-членов могут требовать от спонсоров утверждения плана исследования если это установлено в законодательстве государства-члена и связано с правовыми особенностями удостоверения ответственности за результаты исследований.

Если архив испытательной лаборатории, в связи с прекращением ее деятельности, передан в архив спонсора, то спонсор должен обеспечить возможность надлежащего хранения и извлечения из архива планов исследований, первичных данных, образцов, проб испытуемых и стандартных образцов и заключительных отчетов согласно требованиям правил.

Спонсор должен сообщать испытательной лаборатории о любых известных потенциальных опасностях исследуемого вещества (лекарственного средства) для здоровья человека или окружающей среды, а также о защитных мерах, которые должны быть предприняты персоналом испытательной лаборатории.

3. Описание свойств исследуемого вещества (лекарственного средства).

Требования правил включают требования к описанию свойств исследуемого вещества (лекарственного средства) (например, пункты 44, 45 и подпункт «а» пункта 65), согласно которым необходимо точно указывать название исследуемого вещества (лекарственного средства) и его свойства. Определение свойств исследуемого вещества (лекарственного средства) может выполнять как испытательная лаборатория, работающая по контракту, так и сам спонсор. Если свойства исследуемого вещества (лекарственного средства) определял спонсор, этот факт должен быть указан в заключительном отчете. Спонсор должен

учитывать, что при определении свойств исследуемого вещества (лекарственного средства) не в соответствии с правилами исследование может быть отклонено уполномоченными органами государств-членов.

Если информация о свойствах исследуемого вещества (лекарственного средства) не представлена спонсором испытательной лаборатории, работающей по контракту, этот факт также должен быть указан в заключительном отчете.

4. Представление данных в уполномоченные органы

Окончательная ответственность за научную достоверность исследования лежит на руководителе исследования, а не на спонсоре, обязанностью которого является принятие решения по результатам исследований о предоставлении или не предоставлении исследуемого вещества (лекарственного средства) на регистрацию в уполномоченный орган (экспертную организацию) государств-членов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6
к Правилам надлежащей
лабораторной практики Евразийского
экономического союза в сфере
обращения лекарственных средств

ПОРЯДОК
применения Правил надлежащей лабораторной
практики Евразийского экономического союза в сфере обращения
лекарственных средств к краткосрочным исследованиям

I. Общие положения

1. Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждаемые Евразийской экономической комиссией (далее – правила) содержат общие требования и применимы ко всем видам исследований. В условиях действия правил контроль уполномоченных органов государств-членов за соблюдением установленных норм, базирующихся на существовании конкретных методов и технических приемов в рамках краткосрочных исследований затруднен.

2. К краткосрочным биологическим исследованиям относят исследования с коротким периодом проведения и широким диапазоном применяемых рутинных процедур: изучение острой токсичности, ряд исследований мутагенности и исследования острой экотоксичности и др.

3. Физическими и химическими исследованиями считаются те исследования, анализы и измерения, которые имеют малую продолжительность (как правило, не более 1 рабочей недели), задействуют широко используемые методики и дают

легковоспроизводимые результаты, зачастую представленные в виде простых численных величин или словесных выражений.

4. Традиционные физико-химические исследования включают в себя определение химических свойств, температуры плавления, упругости пара, коэффициента распределения, взрывчатых свойств и другие подобные исследования, для которых существуют инструкции по проведению тестов. Однако уполномоченные органы в государствах-членах Союза должны уточнить, какие из этих анализов должны представляться им на рассмотрение и какие необходимо выполнять согласно правилам.

II. Программа обеспечения качества

5. Испытательная площадка должна иметь документированную программу обеспечения качества, чтобы проводимые на ней исследования соответствовали принципам правил.

6. Инспекции исследований планируются в соответствии с хронологией этих исследований, обычно с привязкой к первому этапу, определяющему основные фазы эксперимента.

7. Инспекции испытательных площадок основываются не на конкретных исследованиях, а охватывают общее оборудование (приборы и аппараты) и виды деятельности в рамках лаборатории (вспомогательные службы, компьютерная система, специальная подготовка, экологический мониторинг, техническое обслуживание, калибровка и т.д.).

8. Инспекции процессов также проводятся вне зависимости от конкретных исследований. Их выполняют с целью мониторинга операций и технологических процессов циклического характера, как

правило, на выборочной основе. Данные инспекции имеют место, в случае, если какая-либо операция очень часто повторяется в рамках испытательной лаборатории, в связи с чем проведение ориентированного на исследование контроля считается неэффективным или непрактичным. При организации ориентированных на технологию проверок, которые охватывают фазы с очень высокой частотой повторения, эмпирические этапы некоторых исследований могут отдельно не проверяться.

III. Обязанности персонала по обеспечению качества

9. Персонал по обеспечению качества обязан выполнять, в том числе следующие функции:

а) обеспечивать наличие экземпляров всех утвержденных планов исследования и стандартных операционных процедур (далее – СОП), используемых в испытательном центре, и доступ к текущему варианту основного плана-графика исследований;

б) проверять, чтобы план-график исследования содержал информацию, необходимую для соблюдения правил. Данная проверка должна быть документирована;

в) осуществлять систематический контроль за проведением всех исследований в соответствии с правилами, доступностью планов исследования и СОП персоналу, вовлеченному в проведение исследования;

г) вносить в заключительный отчет подготовленное и подписанное заключение о видах инспекционных проверок и датах их проведения с информацией об этапах проверяемого исследования и дате передачи результатов инспектирования администрации испытательного центра, руководителю исследования и ответственному исследователю. Это

закключение также должно содержать информацию о том, что первичные данные исследования отражены в заключительном отчете достоверно.

10. В связи с высокой повторяемостью и типовым характером определенных стандартных краткосрочных исследований в ходе эмпирической фазы исследования службе обеспечения качества (далее – СОК) нет необходимости инспектировать по отдельности каждое исследование. При этом допускается, чтобы ориентированная на технологию программа контроля охватывала все виды исследований. В СОП обеспечения качества следует оговорить периодичность инспекций, принимая во внимание численность, повторяемость и (или) сложность экспериментов, проводимых в лаборатории. Частота инспекций уточняется в соответствующих СОП обеспечения качества, и именно СОП гарантируют регулярность контроля всех процессов такого рода.

11. Если отсутствуют отдельные ориентированные на исследование инспекции, то в отчете об обеспечении качества должно четко описываться, когда и какие виды инспекций (например, инспекции процедур) проводились. Докладная записка, представленная СОК, обязана подтверждать проведение аудита заключительного отчета.

IV. Помещения для исследований

12. Размеры, устройство и расположение помещений для проведения исследований должны отвечать задачам исследований. Помещения должны быть устроены так, чтобы их планировка оказывала минимальное влияние на ход исследований.

13. Помещения должны быть спланированы таким образом, чтобы было обеспечено максимально изолированное проведение исследований различных видов (типов).

V. Оборудование, материалы и реактивы

14. В соответствующих случаях калибровка должна обеспечить связь измерений с фундаментальными физическими величинами, заданными соответствующими уполномоченными органами государств-членов. Оборудование должно периодически поверяться для обеспечения точности измерения в течение длительного времени. Вещества, используемые для калибровки, рассматриваются как стандартные образцы, но не подлежат обязательному хранению.

VI. Тест-системы

1. Физическая (химическая) тест-система

15. Следует периодически проверять, чистить, ремонтировать и калибровать оборудование, применяемое в физических (химических) исследованиях в соответствии с СОП, как указано в пункте 8 настоящего приложения.

2. Биологическая тест-система

16. Для хранения, размещения, обработки и защиты биологических систем должны быть созданы надлежащие условия, обеспечивающие достоверность получаемых результатов (в соответствии с пунктом 35 правил).

17. Вновь полученные тест-системы животного и растительного происхождения должны быть изолированы для оценки состояния их здоровья. При возникновении заболевания или смерти данную партию не используют в исследовании и при необходимости подвергают безболезненной эвтаназии. На момент начала исследования все системы должны быть здоровы. Тест-системы, у которых в ходе исследования

были выявлены заболевания и травмы, следует изолировать и лечить, если это необходимо для полноты исследования. Диагнозы и лечение любых заболеваний как в ходе исследования, так и до его начала должны быть документированы в соответствии с пунктом 36 правил).

18. Должна быть предусмотрена регистрация данных об источниках тест-систем, датах их поступления и состоянии на момент поступления в соответствии с пунктом 37 правил.

19. Перед первоначальным введением в биологическую тест-систему испытуемого или стандартного объекта исследования биологические тест-системы должны пройти период акклиматизации, достаточный для адаптации к условиям исследования в соответствии с пунктом 38 правил.

20. Вся информация, необходимая для надлежащей идентификации тест-системы, должна быть указана на дверях помещений или контейнерах. Отдельные тест-системы, которые переводятся из одних помещений или контейнеров в процессе исследования в другие, должны иметь соответствующую маркировку в соответствии с пунктом 39 правил.

21. Помещения и контейнеры для содержания тест-систем подлежат регулярной уборке и санитарной обработке. Материалы, контактирующие с тест-системой, не должны содержать загрязняющих веществ в количествах, способных повлиять на ход исследования. Подстилку для животных следует своевременно менять. Все случаи использования пестицидов должны быть документированы в соответствии с пунктом 40 правил.

3. Описание

22. Для тест-систем *in vitro* требуется вести отчетность для документального подтверждения роста, жизнеспособности и отсутствия заражения партий тест-систем. Для исследований *in vitro* важно, чтобы была определена подлинность и зафиксированы происхождение, субштамм и режим обслуживания тест-системы.

23. Определение характеристик тест-системы необходимо, в первую очередь, для исследований *in vitro*. Главным требованием является обеспечение того, чтобы использовалась тест-система, описанная в плане исследования и свободная от заражения. Этого можно достигнуть, например, с помощью периодического анализа генетических маркеров, кариотипов или теста на микоплазмы.

4. Изоляция тест-систем

24. В случае с краткосрочными биологическими исследованиями можно не требовать обособления животных и растительных тестовых систем. В СОП испытательной лаборатории следует определить принцип оценки состояния здоровья (например, архивные файлы о колонии и поставщике, наблюдения, серологический анализ) и последующие действия.

25. При контроле интерферирующих материалов в исследованиях *in vitro* необходимо обеспечить, чтобы вода, стеклянная посуда и прочее лабораторное оборудование не содержали веществ, которые могут помешать проведению испытаний. Чтобы выполнить данную задачу, в план исследования следует включить контрольные группы. Выполнению этой задачи также могут помочь периодические проверки лабораторных систем.

5. Описание свойств культуральных сред

26. Должны документально подтверждаться типы сред, компоненты и номера партий сред (т.е. антибиотиков, сыворотки и т. д.). В СОП следует рассмотреть подготовку и приемку таких сред.

6. Использование тест-системы

27. В определённых обстоятельствах допускается повторное использование животных организмов или одновременное тестирование нескольких испытуемых объектов на одном животном. Особенно важной задачей для доклинических (неклинических) исследований является то, чтобы обязательно сохранялась вся архивная документация о прошлом использовании животных, а также упоминание об этом в заключительном отчете. Также необходимо документально подтвердить, что методы повторного использования тест-систем не создают помех при оценке исследуемых веществ.

VII. Исследуемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы).

28. Необходимо представить в отчетах о проведенных исследованиях информацию (данные) для адекватного составления спецификации в отношении каждой серии исследуемого вещества (лекарственного средства) и образца сравнения (контрольного образца). Чтобы обеспечить принятие единой спецификации исследуемых веществ во всех государствах-членах, следует составлять эту информацию в соответствии с правилами. Если испытуемый объект находится на ранней стадии разработки, допускается выполнить аналитическое описание характеристик после проведения биологического исследования. Тем не

менее до даты начала исследования следует получить определенные сведения о химической структуре исследуемого вещества.

29. Для обеспечения принятия результатов проведенных исследований во всех государствах-членах следует, если это применимо, определить стабильность исследуемого и стандартного объектов в лабораторных условиях хранения.

30. В случае значительных расхождений в обязательных требованиях государств-членов касательно количественного определения концентрации, стабильности и гомогенности исследуемого вещества (лекарственного средства) в носителе (вспомогательном веществе), а также отсутствия возможности параллельно выполнить подобные анализы для определенных краткосрочных биологических тестов, если промежуток времени между подготовкой и применением обычно стабильной субстанции составляет несколько минут, определение стабильности тестируемого объекта, как правило, не является актуальным. По этим причинам очень важно заранее указывать и утверждать в плане исследования аналитические требования, а также учитывать их достижение в заключительном отчете.

31. Данные, относящиеся к пункту 47 правил могут отсутствовать, в случае физических (химических) исследований, проводимых с целью их получения.

VIII. Стандартные операционные процедуры

32. Примеры, приведенные в пункте 52 правил, относятся преимущественно к биологическим тест-системам и потому могут не соответствовать контексту физических (химических) исследований.

Руководство испытательной лаборатории несет ответственность за наличие СОП для всех проводимых в лабораториях анализов.

IX. Проведение исследования

План исследования (раздел 1 части IV правил)

33. План исследования в письменном виде должен быть разработан до начала исследования. План исследования должен быть утвержден подписью руководителя исследования с указанием даты и верифицирован в соответствии с пунктом 53 правил персоналом СОК. План исследования также должен быть утвержден администрацией испытательного центра и спонсором исследования, если этого требует законодательство государств-членов или законодательство государства, на территории которого проводится исследование.

34. Основной план исследования может быть дополнен специальными приложениями для проведения краткосрочных исследований в соответствии с пунктом 56 правил.

35. Если конкретное краткосрочное исследование или серия подобных исследований регулярно проводится в рамках испытательной лаборатории, может оказаться целесообразным составление одного общего плана исследования, содержащего большую часть основной информации. Он заранее утверждается руководством испытательной лаборатории и руководителями исследования, ответственными за подобные исследования, а также СОК.

Приложения, относящиеся к исследованию и входящие в данный план (т.е. подробные данные по тестируемому объекту, дате начала эксперимента), следует представлять в виде дополнительного документа, который подписывается только уполномоченным руководителем

исследования с указанием даты. Этот объединенный документ – общий план исследования и связанные с планом приложения по каждому конкретному исследованию – представляют собой план исследования. Дополнительные приложения следует незамедлительно представлять руководству испытательной лаборатории и сотрудникам СОК.

Содержание плана исследования

36. Содержание общего плана исследования и связанного с ними приложения должно соответствовать описанному в разделе 2 части IV и разделе 2 части V правил со следующими уточнениями.

37. Информация о характере и цели исследования может быть не обязательной, если она содержится в описании дизайна (проекта) исследования.

38. Рассмотрение вопросов, указанных в абзацах втором-пятом подпункта «д» пункта 57 правил могут исключаться при физических (химических) исследованиях.

39. Информацию, указанную в абзаце шестом подпункта «д» пункта 57 правил в целом допускается представить в краткой, обобщающей форме или со ссылкой на соответствующие СОП либо руководства по тестированию.

Х. Представление отчетности по результатам исследования

40. По окончании каждого исследования должен быть подготовлен заключительный отчет. В случае краткосрочных исследований в стандартизованный заключительный отчет допускается включать соответствующее приложение в соответствии с пунктом 61 правил).

Если осуществляются краткосрочные эксперименты с использованием общих планов исследования, может быть

целесообразным составление стандартизованных заключительных отчетов, содержащих большую часть необходимой для таких отчетов общей информации в виде шаблона. Они заранее утверждаются руководством испытательной лаборатории, а также руководителями исследования, ответственными за проведение подобных исследований. Дополнительная информация о конкретных исследованиях, включаемая в такие отчеты (например, подробная информация о тестируемом объекте и полученных численных результатах) может быть затем оформлена в качестве дополнительного документа, подписанного руководителем исследования с указанием даты. Не допускается использование стандартизованного заключительного отчета, в случае, если план исследования изменяется (пересматривается) или в нем делаются поправки до или во время проведения исследования. Соответствующие дополнения обязательно должны вноситься в стандартизованный заключительный отчет.

41. Содержание заключительного отчета в полном объеме (т.е. стандартизованного заключительного отчета и связанного с исследованием приложения) должен согласовываться с описанным в разделе 2 части V правил с возможными отступлениями, указанными ниже.

42. Заключительный отчет должен содержать следующую информацию, но не ограничиваться ею:

а) идентификационные данные относительно исследования, исследуемого и стандартного вещества:

б) развернутое наименование;

в) идентификационные данные относительно тестируемого объекта – код или наименование (IUPAC, CAS-номер, биологические характеристики и т. д.);

г) химическое наименование идентифицирующее стандартное вещество;

д) характеристики исследуемого вещества (лекарственного средства), включая чистоту, стабильность и однородность (подпункт «а» пункта 65 правил).

Характеристика исследуемого вещества (лекарственного средства), включая чистоту, стабильность и однородность может оказаться неактуальной, если исследование проводится для установления этих данных;

е) заключение СОК, в котором перечисляются виды и даты проведенных инспекций, включая проинспектированный этапы, а также даты направления отчетов о результатах инспекции администрации, руководителю исследования и ответственному исследователям (если применимо). Данное заключение служит подтверждением того, что в заключительном отчете отражены первичные данные в соответствии с подпунктом «з» пункта 65 правил.

45. При необходимости требуется отразить факт проведения аудита процедур исследования. В заключении СОК необходимо также однозначно указать, что заключительный отчет подвергался аудиту.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 7

к Правилам надлежащей лабораторной
практики Евразийского экономического
союза в сфере обращения лекарственных
средств

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ к порядку проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств

Целью доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств является получение научными методами вне организма человека результатов оценки и доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственных средств.

Доклиническое (неклиническое) изучение безопасности лекарственных средств проводится с соблюдением требований правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, обеспечивает необходимый уровень качества и воспроизводимость полученных данных.

Доклиническое (неклиническое) изучение лекарственных средств проводится по следующим направлениям:

изучение фармакологии лекарственного средства (первичная и вторичная фармакодинамика и фармакология безопасности, фармакология лекарственного взаимодействия);

изучение фармакокинетики лекарственного средства (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение, фармакокинетическое лекарственное взаимодействие, иные исследования фармакокинетики);

токсикологические исследования (токсичность при однократном и повторном введениях лекарственного средства, генотоксичность,

канцерогенность, репродуктивная токсичность, эмбриотоксичность, местная переносимость, иные исследования токсичности).

Для организации и проведения доклинического (неклинического) исследования лекарственного средства разработчики лекарственных средств вправе привлекать научно-исследовательские организации, профильные учреждения высшего профессионального образования, иные организации, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования.

Необходимый объем и методология проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств определяются заданными фармакологическими и токсикологическими свойствами лекарственного средства и способом его производства.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 8

к Правилам надлежащей лабораторной
практики Евразийского экономического
союза в сфере обращения лекарственных
средств

РУКОВОДСТВО по обмену информацией между уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза в отношении систем контроля соблюдения Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств

1. Уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) при проведении систем контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее – правила) обмениваются следующей информацией:

наименование, организационная форма и организационная структура уполномоченного органа государства-члена;

процедуры, проводимые в ходе инспекций лабораторий и аудитов исследований, периодичность инспекций и (или) критерии графиков проведения инспекций;

количество и квалификации инспекторов;

действия, предпринимаемые уполномоченным органом государства-члена в случае обнаружения несоответствия испытательной лаборатории требованиям правил, включая возможность сообщать при необходимости другим государствам-членам результаты инспекций

испытательных лабораторий и аудитов исследований, проводимых в этих лабораториях;

меры о защите конфиденциальности информации;

процедуры, необходимые для начала и проведения инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований по запросу других государств-членов и процедуры подготовки отчета о проведенных инспекциях (аудитах);

процедуры для получения уполномоченным органом одного государства-члена информации об испытательных лабораториях другого государства-члена, которые прошли инспекцию уполномоченного органа этого государства-члена, включая результаты оценки соответствия таких лабораторий требованиям правил;

виды исследований, которые проводятся в инспектированных испытательных лабораториях в соответствии с правилами.

2. В случае обнаружения в испытательной лаборатории серьезных отклонений от требований правил, которые могут повлиять на специфические виды исследований, уполномоченный орган государства-члена вправе сообщить об обнаруженных серьезных отклонениях соответствующим уполномоченным органам других государств-членов.

3. Сведения о наименовании лабораторий, подлежащих инспекциям в рамках системы контроля соблюдения правил, степень соответствия требованиям правил и даты проведения инспекций должны предоставляться уполномоченными органами государства-члена по запросу уполномоченных органов других государств-членов (в соответствии с приложением № 9 правил).

В случае, если утверждение системы контроля соблюдения правил в государстве-члене еще не проведено или в случае, если

уполномоченный орган государства-члена не может оценить приемлемость систем контроля соблюдения правил в других государствах-членах только на основании обмена письменной информацией, допускается проведение консультаций и обсуждение результатов инспектирования испытательных лабораторий в рамках взаимодействия уполномоченных органов с Экспертным комитетом по лекарственным средствам.

Если в государстве-члене существует более одного уполномоченного органа, обеспечивающего контроль соблюдения требований правил, следует обеспечить их взаимодействие и наличие единой системы контроля в государстве-члене, а также следует установить уполномоченный орган, который будет отвечать за взаимодействие в рамках системы контроля соблюдения правил с уполномоченными органами других государств-членов.

Если уполномоченному органу одного из государств-членов необходимо получить актуальную информацию о статусе соответствия правилам испытательной лаборатории, расположенной в другом государстве-члене, то уполномоченный орган вправе запросить уполномоченный орган этого государства-члена инициировать специальный аудит данной лаборатории и представить его результаты для оценки.

Между уполномоченными органами государств-членов должно осуществляться взаимодействие по официально определенным каналам информации. При этом, по взаимному соглашению уполномоченных органов государств-членов допускается обмен информацией по неофициальным каналам связи, а также обмен информацией в рамках взаимодействия отдельных фармацевтических инспекторов.

Фармацевтические инспекторы каждого из государств-членов вправе присутствовать при инспекции испытательной лаборатории или аудите исследования, который проводится в других государствах-членах фармацевтическими инспекторами их уполномоченных органов. В этих случаях официальный запрос уполномоченного органа государства-члена, который изъявляет желание очного присутствия своих фармацевтических инспекторов на инспекции испытательной лаборатории или аудите исследования должен поступить заблаговременно в срок, установленный руководством по качеству фармацевтического инспектората, на территории государства-члена которого выполняется такая инспекция (аудит). Уполномоченные органы государства-члена, получившие такой запрос не вправе отказать фармацевтическим инспекторам другого государства-члена участвовать в инспекции (аудите).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 9

к Правилам надлежащей лабораторной
практики Евразийского экономического
союза в сфере обращения лекарственных
средств

РУКОВОДСТВО для уполномоченных органов государств – членов Евразийского экономического союза по контролю соблюдения Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств при подготовке обзоров проинспектированных испытательных лабораторий или аудитов отдельных исследований

1. В случае возникновения разногласий между уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) при оценке статуса испытательных лабораторий, прошедших инспекцию на соответствие требованиям правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее – правила), или аудитов отдельных исследований уполномоченные органы государства-члена, фармацевтический инспекторат которого выполнял инспекцию испытательной лаборатории (аудит отдельного исследования) передают краткие обзоры выполненных инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований в Евразийскую экономическую комиссию (для рассмотрения разногласий).

2. Указанные обзоры должны содержать следующую минимальную информацию, которая позволяет провести рассмотрение результатов инспекции (аудита):

указание наименования проверенной лаборатории (позволяющее ее точно идентифицировать, то есть название лаборатории, города и государства на территории которого она расположена (в том числе и в отношении проинспектированных зарубежных лабораторий));

месяц и год проведения инспекции и при наличии дата вынесения последнего заключения о статусе соответствия лаборатории (исследования) требованиям правил;

описание проверки с полным и подробным указанием ее вида проверки (инспекция соблюдения правил и (или) аудит исследования), стандартности проведения (стандартная или нестандартная инспекция), участия в ней уполномоченных органов (фармацевтических инспекторов) других государств-членов);

специализация проверенной лаборатории;

выставленный статус соответствия испытательной лаборатории (отдельного исследования) требованиям правил;

любые комментарии в отношении проведенной инспекции (аудита);

выявленные отклонения (критические, серьезные или прочие);

заключение о соответствии испытательной лаборатории (отдельного исследования) требованиям правил.

3. Степень соответствия испытательной лаборатории требованиям правил связана с видом проводимых исследований и должна быть однозначно указана в кратком обзоре:

физико-химические исследования;

исследования токсичности;

исследования мутагенности;

аналитические и клинические химические исследования;

другие исследования (с указанием вида).

4. Допускается указание нескольких видов проводимых исследований, а также их более детализированное указание, если это необходимо для оценки степени соответствия и формулировки заключения.

5. Для указания статуса соответствия лабораторий следует использовать три категории: «соответствует», «не соответствует», «оценка не завершена (с указанием причины)».

Ввиду того, статус «оценка не завершена» может быть истолкован по-разному, его указание должно сопровождаться пояснениями в обзоре. Такие пояснения статуса оценки должны включать формулировки, позволяющие установить причину невозможности оценить статус как соответствующий или несоответствующий (например, «проводится повторная инспекция, которая не завершена», «ответ из испытательной лаборатории за замечания по инспекции (аудиту) не поступил (отложен)», «административная процедура инспекции (аудита) не завершена» и т. д.).

6. При формулировке заключения о соответствии (и направлении уполномоченным органам других государств-членов заключений о соответствии, должна использоваться терминология, установленная правилами проведения фармацевтических инспекций, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией и общими требованиями к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

7. Краткие обзоры, выполненных инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований, поступившие в Евразийскую экономическую комиссию для рассмотрения разногласий между уполномоченными органами государств-членов при оценке статуса

испытательных лабораторий или аудитов отдельных исследований публикуются в интегрированной информационной системе Евразийского экономического союза для доступа уполномоченных органов (уполномоченных организаций) государств-членов и по запросу могут предоставляться общественности.
