

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от « » 20 г. №

П Р А В И Л А
надлежащей лабораторной практики
Евразийского экономического союза

ВВЕДЕНИЕ

Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза (далее – Правила) применяются в целях проведения доклинических (неклинических) исследованиях безопасности лекарственных средств и (или) веществ, содержащихся в лекарственных препаратах. Настоящие Правила разработаны с целью гармонизации законодательства 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 (OECD), при этом были использованы документы ENV/MC/CHEM(98)17, OECD/GD(95)66, OECD/GD(95)67, OCDE/GD(95)115, ENV/JM/MONO(99)20, ENV/JM/MONO(99)23, ENV/JM/MONO(99)24, ENV/MC/CHEM(98)16, ENV/JM/MONO(2002)9, ENV/JM/MONO(2004)26.

Настоящие Правила принимаются в целях защиты здоровья человека, обеспечения сопоставимого качества результатов доклинических (неклинических) исследований в рамках Союза, устранения технических барьеров во взаимной торговле. Настоящие Правила надлежащей лабораторной практики применяются при проведении доклинических (неклинических) исследований безопасности веществ, содержащихся в лекарственных средствах, пестицидах, косметических средствах, ветеринарных препаратах, они также применимы при исследованиях пищевых и кормовых добавок, промышленных химических веществ, медицинских изделий. Испытуемые вещества часто являются

синтетическими химикатами, но могут иметь натуральное или биологическое происхождения, а в некоторых случаях являются живыми организмами. Целью исследования этих испытуемых веществ является получение данных об их свойствах и/или безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

Сопоставимое качество результатов исследований является основой для взаимного признания полученных данных уполномоченными органами государств – членом Союза, что позволит исключить дополнительные издержки, связанные с повторным проведением доклинических (неклинических) исследований в каждом государств – члене Союза.

Доклинические (неклинические) исследования и неклинические исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды, к которым применяются правила надлежащей лабораторной практики, включают работу, проводимую в лаборатории и условиях вивария.

Настоящие Правила надлежащей лабораторной практики применяются ко всем доклиническим (неклиническим) исследованиям безопасности для здоровья человека и окружающей среды лекарственных средств и (или) веществ, проведение которых необходимо для регистрации лекарственных средств, ветеринарных препаратов и аналогичных им препаратов, промышленных химических веществ, медицинских изделий, пестицидов, пищевых и кормовых добавок, косметических средств, если иное не установлено законодательством государств – членом Союза.

Настоящие Правила периодически пересматриваются с учетом опыта их применения в государствах-членах Союза, а также в случае внесения изменений в международные нормативные правовые акты, регулирующие проведение доклинических (неклинических) исследований, но не реже 1 раза в 5 лет.

Настоящие правила могут применяться также в целях исследования других веществ и видов продукции.

РАЗДЕЛ 1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1.1. Аппаратное обеспечение (Hardware): Физические компоненты компьютеризированной системы, включая компьютер, и его периферийные компоненты.

1.2. Асептические условия (Aseptic conditions): Условия, предоставляемые или существующие в рабочей среде, при которых возможность микробного и/или вирусного заражения сведена к минимуму.

1.3. Аудит исследования (Study Audit): Систематическое, независимое и документированное сравнение исходных данных и имеющей к ним информации с промежуточным и заключительным отчетом с целью определения точности предоставления исходных данных, проведения испытания согласно плану исследования и стандартным операционным процедурам, получения дополнительной информации, не описанной в отчете, и определения, повлияли ли методы, применяемые при получении данных, на их достоверность у всех вовлеченных в исследование сторон.

1.4. Валидация (Validation): Документированное подтверждение того, что процесс, проводимый в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно и с воспроизводимыми результатами.

1.5. Валидация компьютеризированной системы (Validation of a computerised system): Создание документальных доказательств, обеспечивающих высокую степень гарантии того, что компьютеризированная система соответствует определенным характеристикам, и данные, получаемые с помощью компьютеризированной системы, являются качественными и достоверными.

1.6. Ведущий исследователь/ответственный исследователь (Principal Investigator): Лицо, которое, в случае проведения исследований на нескольких площадках (мультицентровое исследование), действует от имени руководителя исследования и несет ответственность за переданные в его ведение фазы исследования.

1.7. Виварий (Vivarium): Здание или отдельное помещение(-я) при исследовательской организации, предназначенное для содержания лабораторных животных в соответствии с правовыми нормами использования животных при проведении доклинических (неклинических) исследований. Может быть обеспечено условиями и оборудованием для проведения экспериментов над содержащимися животными, а также выполнять функции питомника для их разведения.

1.8. Генная трансфекция (Gene transfection): Введение чужеродной, дополнительной ДНК (одиночные или множественные гены) в клетку-хозяина.

1.9. Дата начала исследования (Study initiation date): Дата подписания плана исследования руководителем исследования.

1.10. Дата начала эксперимента (Experimental starting date): Дата получения первых специфических данных исследования.

1.11. Дата окончания исследования (Study completion date): Дата подписания заключительного отчета руководителем исследования.

1.12. Дата окончания эксперимента (Experimental completion date): Последний день получения данных в исследовании.

1.13. Договор (Contract): Письменное, датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, определяющее договоренности, касающиеся распределения объема работ, прав, обязанностей, и, при необходимости, финансовые вопросы.

1.14. Доклиническое (неклиническое) исследование (Preclinical study/trial): Химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и другие экспериментальные исследования или серия исследований по изучению исследуемого вещества/лекарственного средства или физического воздействия, средств, методов и технологий профилактики, диагностики и лечения заболеваний путем применения научных методов оценок в целях изучения специфического действия и/или доказательств безопасности для здоровья человека.

1.15. Документация (Documentation): Записи в любой форме, описывающие, либо регистрирующие методы, организацию и/или результаты доклинического (неклинического) исследования лекарственного средства, факторы, влияющие на исследование и принятые меры, оформленные в установленном порядке.

1.16. Изменения плана исследования (Study plan amendment): Преднамеренные поправки (внесение изменений) в план исследования после даты начала исследования.

1.17. Инспектор (Inspector): Лицо, выполняющее инспекции испытательных лабораторий и аудиты доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств от имени уполномоченного органа государства-члена Союза.

1.18. Инспекция испытательной лаборатории (Test Facility Inspection): Проверка на месте процедур и практических действий лаборатории для оценки степени соответствия принципам надлежащей клинической практики. В ходе инспекции изучают структуру управления и операционные процедуры испытательной лаборатории, интервьюируют основной технический персонал, проверяют качество и достоверность данных, полученных в лаборатории, и в заключении готовят отчет.

1.19. Испытательная площадка (Test site): место проведения какого-либо этапа исследования.

1.20. Исследования *in vitro* (In vitro Studies): Это исследования, в которых в качестве тест-систем используют не многоклеточные целостные организмы, а микроорганизмы или материал, изолированный от целостных организмов, или их имитации. Многие исследования *in vitro* являются краткосрочными исследованиями согласно определению п. 1.30. Для таких исследований следует использовать в качестве руководства положения приложения 1, чтобы применять положения, облегчающие работу руководителя исследования и отдела обеспечения качества.

1.21. 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.

1.22. Исследуемое вещество/лекарственное средство (Test item): Вещество (лекарственное средство), подлежащее исследованию.

1.23. Исходный код (Source code): Оригинальная компьютерная программа, выраженная в пригодной для чтения человеком форме (язык программирования), которую необходимо перевести в машиночитаемую форму, прежде чем она может быть выполнена компьютером.

1.24. Калибровка (Calibration): Совокупность операций, устанавливающих соотношение между значением величины, полученной используемым прибором и соответствующим значением величины, определяемой с помощью эталона.

1.25. 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.

1.26. 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.

1.27. Компьютерная безопасность (Computer security): Защита компьютерного аппаратного и программного обеспечения от случайного или преднамеренного доступа, использования, модификации, уничтожения или разглашения. Также безопасность относится к персоналу, данным, коммуникационным связям и физической и логической защите компьютерных инсталляций.

1.28. Контроль изменений (Change control): Постоянная оценка и документирование системных операций и изменений с целью определения необходимости процесса валидации после появления в системе каких-либо изменений. Контроль изменений касается не только компьютеризированных систем, но и других процессов, связанных с доклиническим (неклиническим) испытанием, выполненным в соответствии с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики.

1.29. Конфиденциальность (Confidentiality/privacy): Хранение в тайне информации, принадлежащей спонсору и/или испытательной лаборатории, от неуполномоченных лиц.

1.30. Краткосрочное исследование (Short-term study): Исследование с коротким временем проведения и широко применимыми стандартными методами.

1.31. Критерии приемки (Acceptance criteria): Документированные критерии, которым необходимо соответствовать для успешного завершения этапа испытания или выполнения требований поставки.

1.32. Критические фазы (Critical phases): Отдельные определенные процедуры или виды деятельности в рамках исследования, от правильного исполнения которых критически зависит качество, действительность и надежность исследования.

1.33. Многоцентровое исследование (Multi-site study): Исследование, фазы которого проводятся более чем на одной площадке. Многоцентровые исследования проводят, если необходимо использовать географически удаленные, организационно обособленные или иным образом отделенные испытательные площадки. К ним может относиться отдел организации, действующий в качестве испытательной площадки, когда другой отдел этой же организации действует в качестве испытательной лаборатории.

1.34. Монитор (Monitor): Представитель спонсора, заказчика, разработчика лекарственного средства (его уполномоченного лица),

ответственный за проведение мониторинга доклинического (неклинического) исследования.

1.35. Мониторинг (Monitoring): Процедура контроля выполнения доклинического (неклинического) исследования и обеспечения его проведения, сбора данных и представления результатов исследования согласно плану, стандартным операционным процедурам и настоящим Правилам.

1.36. 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.

1.37. 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, которые направляются в соответствующие регуляторные органы.

1.38. 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.

1.39. Обеспечение качества (Quality assurance): Совокупность систематических и планомерных действий, обеспечивающих соответствие проведения исследования надлежащей лабораторной практике.

1.40. Образец сравнения/контрольный образец (Reference item/«control item»): Образец вещества/лекарственного средства, используемый в качестве основы для сравнения с исследуемым веществом (лекарственным средством). Вещество/лекарственное средство, которое используется для оценки научными методами безопасности исследуемого вещества/лекарственного средства на

основе сравнения их физических, химических, биологических и фармацевтических свойств.

1.41. Образцы/пробы (Specimen/Supplements): Материалы, полученные из испытательной тест-системы с целью изучения, анализа или сохранения.

1.42. Общепризнанные технические стандарты (Recognised technical standards): Стандарты, распространенные национальными или международными органами по стандартизации [ISO, International organization for standardization (Международная организация по стандартизации, ИСО); IEEE, Institute of Electrical and Electronics Engineers (Институт инженеров по электротехнике и электронике), ANSI, American National Standards Institute (Американский национальный институт стандартов) и т. д.].

1.43. Орган по контролю соблюдения правил надлежащей лабораторной практики (GLP Monitoring Authority): орган государства-члена Союза, уполномоченный проводить контроль соблюдения правил надлежащей лабораторной практики испытательными лабораториями на территории государства-члена Союза при проведении доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств (далее – уполномоченный орган).

1.44. Основной график (Master schedule): График работ обобщающего уровня, отражающий текущую информацию о стадии и состоянии всех исследований в испытательном центре.

1.45. Отклонения от плана исследования (Study plan deviation): Непреднамеренное отступление от плана исследования после даты начала исследования.

1.46. Патентованный материал (Proprietary material): Материал, защищенный законодательством (о патентах, авторском праве или товарных знаках) от незаконного использования.

1.47. Первичные данные (Raw data): Исходные записи и документация или их заверенные копии, которые являются результатом первоначальных наблюдений и видов деятельности в исследовании¹.

1.48. Первичные клетки (Primary cells): Клетки, изолированные из животного или растительного источника, имеющие ограниченную продолжительность жизни.

1.49. Перекрестное загрязнение (Cross-contamination): Загрязнение исследуемого вещества другим исследуемым веществом или тест-системы другим исследуемым веществом или другой тест-системой, которые вносятся непреднамеренно и загрязняют исследуемое вещество или повреждают тест-систему.

1.50. Периферийные компоненты (Peripheral components): Любое связанное с помощью интерфейса оборудование или вспомогательные или удаленные компоненты, такие как, принтеры, модемы, терминалы и т. д.

1.51. 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 техническим и метрологическим требованиям.

1.52. Поставщик (Supplier): Юридическое лицо, выполняющее в рамках договора с испытательной лабораторией обязательства по обеспечению доклинических (неклинических) исследований оборудованием, реактивами, расходными материалами, тест-системами.

1.53. Приемочные испытания (Acceptance testing): Выполненное по установленной форме испытание компьютеризированной системы в предполагаемой рабочей среде с целью определения соответствия критериям

¹ Исходные данные также могут включать, например, фотографии, микрофильмы или копии 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 далее в Разделе 5.

приемки испытательной лаборатории, а также приемлемости системы для эксплуатации.

1.54. Программное обеспечение - операционная система (Software - operating system): Программа или набор программ, стандартных (рутинных) программ и подпрограмм, контролирующих работу компьютера. Операционная система может предоставить услуги, такие как распределение ресурсов, планирование работ, управление вводом/выводом и управление данными.

1.55. Программное обеспечение - приложение (Software - application): Программа, приобретенная или разработанная, адаптированная или приспособленная к требованиям испытательной лаборатории с целью контроля процессов, сбора, обработки, представления данных и/или архивирования.

1.56. Протокол/план/программа² исследования (Study plan): 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.

1.57. Регуляторный орган (Regulatory Authority): орган государства-члена Союза, осуществляющий контроль обращения лекарственных средств на территории государства-члена Союза.

1.58. Резервное копирование (Back-up): Меры, предпринимаемые для восстановления файлов данных и программного обеспечения, возобновления обработки данных или использования альтернативного компьютерного оборудования после системного сбоя или аварии.

1.59. Резюме/автобиография (Curriculum vitae): Документ, подтверждающий образование, профессиональную подготовку и опыт.

1.60. Руководитель исследования (Study Director): Лицо, ответственное за общее проведение неклинического исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

² В рамках настоящего документа в дальнейшем вместо обозначения «протокол/план/программа» использовано обозначение «план».

1.61. Руководство испытательного участка (Test site management): (Если назначено) это лицо(-а), ответственное за контроль стадии(-й) исследования, за которое оно несет ответственность, и проведение исследования согласно правилам надлежащей лабораторной практики.

1.62. Руководство исследовательской организации/испытательного центра (Test facility management): Лицо(-а), у которого есть полномочия и официальная ответственность за организацию и функционирование испытательной лаборатории согласно указанным правилам надлежащей лабораторной практики.

1.63. Серия (Batch): Определенное количество или партия исследуемого вещества, произведенного в течение определенного производственного цикла в такой форме, когда предполагается однородность его содержания и должно характеризоваться как таковое.

1.64. Система обеспечения качества (Quality Assurance Programme): Комплекс мер, направленный на соблюдение настоящих правил со стороны персонала и предназначен для обеспечения управления испытательной лабораторией в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики.

1.65. Спецификация на исследуемое вещество/лекарственное средство (Specification on test item): Документ, устанавливающий требования к исследуемому веществу/лекарственному средству.

1.66. Спецификация на тест-системы (Specification on test-system): Документ, устанавливающий требования к тест-системам.

1.67. Спонсор/разработчик лекарственного средства (Sponsor): Юридическое лицо, которое заказывает, оказывает финансовую поддержку и/или запрашивает проведение доклинического, неклинического исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

1.68. Стандартные операционные процедуры (СОП) (Standard Operating Procedures (SOPs): Документально оформленные процедуры, в которых описано, как проводить исследования или виды деятельности, обычно не указанные подробно в планах или указаниях по проведению исследований.

1.69. Тест-система (Test system): Используемая в исследовании биологическая, химическая, физическая система, аналитическое оборудование или их комбинация.

1.70. 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.

1.71. 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 ЯМР/распознавания набора, для определения связи токсичности органа-мишени со спектральными наборами ЯМР и определения новых суррогатных маркеров токсичности.

1.72. Токсичность (Toxicity): Мера вредного воздействия исследуемого материала на организм в условиях однократного или многократного введения.

1.73. Трансгенные клетки (Transgenic cells): Клетки, получившие трансфекцию одного или более чужеродного гена, которые вследствие этого имеют характеристики и функции, которые в родительской клетке обычно отсутствуют или присутствуют только с низкими уровнями экспрессии.

1.74. Фаза/этап (Phase): Определенный вид доклинического (неклинического) исследования, проводимый одной из испытательных площадок при проведении многоцентрового исследования.

1.75. Электронная подпись (Electronic signature): Запись в виде магнитных импульсов или трансляция (компиляция) компьютерных данных любого символа или последовательностей символов, выполняемых, адаптированных или авторизованных определенным лицом в качестве эквивалента собственноручной подписи данного лица.

РАЗДЕЛ 2. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

2.1. Система обеспечения качества.

2.1.1. Общая информация

2.1.1.1. Испытательная лаборатория, проводящая доклинические (неклинические) исследования должна иметь документально оформленную систему обеспечения качества для гарантии того, что исследования проводятся согласно правилам надлежащей лабораторной практики.

2.1.1.2. Система обеспечения качества должна иметь утвержденные СОП, в которых подробно и последовательно описан порядок осуществления (выполнения) всех лабораторных и производственных операций, включая:

а) поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранения 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, всех помещений, задействованных в проведении исследования;

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

ж) осуществление плана по обеспечению качества доклинического (неклинического) исследования исследуемого вещества/лекарственного средства.

2.1.1.3. Руководитель испытательной лаборатории назначает одно или несколько лиц, ответственных за систему обеспечения качества и обеспечивающих ее соблюдение другими сотрудниками испытательной лаборатории.

2.1.1.4. Это(-и) независимое(-ые) лицо(-а) не должно(-ы) быть задействовано(-ы) одновременно в проведении исследования и проверке качества этого исследования.

2.1.2. Обязанности персонала, ответственного за обеспечение качества

2.1.2.1. В обязанности персонала, ответственного за обеспечение качества входят:

- а) разработка СОП и их внедрение в испытательной лаборатории, систематическая проверка их соблюдения;
- б) проведение инспекции с целью подтверждения соответствия исследования правилам надлежащей лабораторной практики, доступности персоналу исследования плана исследования и СОП, а также подтверждение факта их исполнения при проведении исследования.

Инспекции могут быть трех видов, в соответствии с тем, как указано в программе обеспечения качества и стандартных операционных процедурах:

- инспекции исследований,
- инспекции испытательных площадок,
- инспекции процедур.

Необходимо сохранять все документацию о таких инспекциях. Руководство по обеспечению качества изложено в Разделе 8.

в) проверка 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 о результатах инспекций руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования, ведущему(-им) исследователю(-ям) и, при необходимости, другим руководящим работникам;

д) подготовка и подписание заключения, прилагаемого к заключительному отчету, в котором указаны типы инспекций, даты их проведения, включая информацию об этапе(-ах) проверяемого исследования, и даты передачи результатов инспектирования руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования и ведущему исследователю. Это

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

2.2. Персонал испытательной лаборатории

2.2.1. Обязанности руководства испытательной лаборатории

2.2.1.1. Руководство испытательной лаборатории должно обеспечить соответствие выполняемых работ правилам надлежащей лабораторной практики.

2.2.1.2. Руководство испытательной лаборатории обязано :

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

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

в) обеспечить четкое понимание обязанностей всеми сотрудниками испытательной лаборатории, и, при необходимости, обеспечить им соответствующее обучение и подготовку;

г) утверждать СОП и изменения к ним, обеспечивать их выполнение;

д) обеспечить наличие системы обеспечения качества и назначить лиц, ответственных за систему обеспечения качества.

е) назначать руководителя исследования из числа сотрудников испытательной лаборатории с квалификацией, соответствующей целям исследования перед началом каждого исследования. Замена руководителя исследования проводится согласно установленной процедуре и должна быть документально оформлена.

ж) в случае многоцентрового исследования назначать при необходимости ведущего исследователя с соответствующим образованием, квалификацией и опытом. Замена ведущего исследователя проводится согласно установленной процедуре и должна быть документально оформлена.

- з) обеспечить документально оформленное утверждение плана исследования руководителем исследования;
- и) контролировать, чтобы руководитель исследования предоставил утвержденный план исследования персоналу отдела обеспечения качества;
- к) обеспечить ведение обновляемого перечня СОП с сохранностью предыдущих (ранних редакций) перечней СОП;
- л) назначить сотрудника, ответственного за ведение архива(ов);
- м) обеспечить ведение основного графика;
- н) в случае многоцентрового исследования обеспечить взаимодействие руководителя исследования, ведущего исследователя, лиц, ответственных за систему обеспечения качества и персонала, участвующего в проведении исследования;
- о) установить процедуры для контроля использования компьютеризированных систем по назначению, их валидацию, функционирование и обслуживание согласно правилам надлежащей лабораторной практики.

2.2.2. Обязанности руководителя исследования

2.2.2.1. Руководитель исследования является централизованным контролирующим лицом в исследовании и несет ответственность за общее проведение исследования и подготовку заключительного отчета проведенного исследования.

2.2.2.2. Руководитель исследования:

- а) согласовывает план исследования и его изменения заверением датированной подписью;
- б) организует проведение доклинического (неклинического) исследования, распределяет обязанности участников исследования;
- в) контролирует своевременное предоставление персоналу отдела обеспечения качества копии плана исследования и его изменений согласно требованиям к проведению исследования;

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

д) отвечает за оформление плана исследования и заключительного отчета и изменений к ним;

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

ж) обеспечивает документальное оформление и регистрацию всех полученных исходных данных;

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

и) подписывает и датирует заключительный отчет с указанием признания ответственности за достоверность данных и указанием соответствия исследования правилам надлежащей лабораторной практики.

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

2.2.3. Обязанности ведущего исследователя:

Ведущий исследователь должен обеспечить проведение исследования согласно соответствующим правилам надлежащей лабораторной практики.

2.2.4. Обязанности персонала, участвующего в исследовании

2.2.4.1. Персонал, задействованный в проведении исследования, должен соблюдать правила надлежащей лабораторной практики.

2.2.4.2. Персонал исследования 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(-им) исследователю(-ям).

2.2.4.3. Персонал исследования несет ответственность за своевременную и точную регистрацию исходных данных и их соответствие правилам надлежащей лабораторной практики, а также за качество этих данных.

2.2.4.4. Персонал исследования должен предпринимать оздоровительные профилактические меры для минимизации риска для здоровья и обеспечивать достоверность исследования. Персонал должен сообщать соответствующему лицу о санитарных или медицинских условиях с целью их устранения и недопущения влияния на исследование.

2.3. Помещения для исследований

2.3.1. Общая информация

2.3.1.1. Помещения, предназначенные для проведения доклинических (неклинических) исследований, проектируются, располагаются и эксплуатируются в целях обеспечения качественного исполнения проводимых исследований.

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

2.3.2. Помещения для тест-систем

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

2.3.2.2. Должны быть соответствующие помещения и зоны для диагностики, исследования и контроля заболеваний, чтобы не допустить неприемлемого уровня повреждения тест-систем.

2.3.2.3. Должны быть отдельные помещения или зоны хранения сырья и оборудования, используемого в исследовании, которые обеспечивают соответствующую защиту от заражения, загрязнения или повреждения.

2.3.3. Помещения для проведения исследований исследуемых веществ/лекарственных средств и образцов сравнения/контрольных образцов.

2.3.3.1. Для предотвращения загрязнения или смешивания должны быть отдельные помещения и зоны для получения и хранения исследуемых веществ/лекарственных средств и образцов сравнения/контрольных образцов.

2.3.3.2. Помещения или зоны хранения испытуемых веществ должны быть отделены от комнат или зон, в которых размещаются тест-системы, которые обеспечивают сохранения состава, концентрации, чистоты, стабильности и безопасное хранение опасных веществ.

2.3.4. Помещения для архивирования

Помещения для архивирования должны быть оборудованы для обеспечения безопасного хранения планов исследования, исходных данных, заключительных отчетов, проб испытуемых веществ и образцов. Расположение архива и режим работы должен защищать его содержимое от порчи.

2.3.5. Удаление/уничтожение отходов

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 процедур их дезактивации и последующей транспортировки.

2.4. Оборудование, материалы и реактивы

2.4.1. 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.

2.4.2. Оборудование, используемое в исследовании, необходимо периодически подвергать техническому обслуживанию, калибровке, очистке в

соответствии с утвержденными СОП, задокументированными в установленном порядке.

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

2.4.4. Химические вещества, реактивы и растворы должны быть маркированы с указанием состава (в соответствующих случаях концентрации), срока годности и указаний об особенностях хранения. В наличии должна быть информация об источнике получения, даты приготовления и стабильности. Срок годности может быть продлен на основании документального оформленной оценки или анализа.

2.5. Тест-системы

2.5.1. Физические/химические

2.5.1.1. Оборудование, используемое для физическо/химических исследований, должно соответствовать видам проводимых исследований.

2.5.1.2. Необходимо обеспечить целостность физических/химических тест-систем.

2.5.2. Биологические

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

2.5.2.2. Вновь полученные животные и растительные тест-системы должны быть изолированы в соответствии с установленными процедурами. На начало исследования тест-системы должны пройти соответствующий карантин, допуск к использованию и соответствовать виду и целям исследования. Тест-системы, пораженные болезнью или поврежденные в ходе исследования, должны быть изолированы и исследованы, при необходимости сохранить целостность исследования. Любая диагностика и исследование любого заболевания перед и в ходе исследования должны регистрироваться документально.

2.5.2.3. Необходимо вести регистрацию источника получения, даты и условий прибытия тест-систем.

2.5.2.4. Биологические тест-системы должны адаптироваться к условиям исследований в течение соответствующего периода времени перед первым введением/применением исследуемого вещества или образца сравнения/контрольного образца.

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

2.5.2.6. При использовании помещения или контейнеры с тест-системами необходимо периодически подвергать санитарной обработке. Любой материал, контактирующий с тест-системой, не должен содержать загрязнителей на уровне, мешающем проведению исследования.

2.6. Испытуемые вещества/лекарственные средства и образцы сравнения/контрольные образцы

2.6.1. Получение, обработка, отбор проб и хранение

2.6.1.1. Наличие информации о свойствах исследуемого вещества/лекарственного средства и образцов сравнения/контрольных образцов, дате получения, сроке годности и полученном и использованном количестве в исследованиях.

2.6.1.2. 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.

2.6.1.3. На контейнере(-ах) для хранения должна быть указана соответствующая идентифицирующая информация, срок годности и особенности хранения.

2.6.2. Описание свойств

2.6.2.1. Каждое исследуемое вещество/лекарственное средство и образец сравнения/контрольный образец должны быть соответствующим

образом идентифицированы (например, код, идентификационный номер по реестру Химической реферативной службы Американского химического общества [CAS-номер], с указанием их названия, физических, химических, биологических, фармакологических свойств.

2.6.2.2. В каждом исследовании необходимо знать о номере серии, чистоте, составе, концентрации и других характеристиках исследуемого вещества/лекарственного средства и образцов сравнения/контрольных образцов.

2.6.2.3. В тех случаях, когда исследуемое вещество/лекарственное средство предоставлено спонсором, должна быть разработана совместная процедура между спонсором/разработчиком и испытательной лабораторией по проверке подлинности исследуемого вещества/лекарственного средства, предназначенного для исследования.

2.6.2.4. Необходимо знать о стабильности испытуемого вещества/лекарственного средства и образцов сравнения/контрольных образцов в условиях хранения и исследований.

2.6.2.5. Если исследуемое вещество/лекарственное средство применяется с вспомогательным(-и) материалом(-ами), необходимо определить гомогенность, концентрацию и стабильность исследуемого вещества в этом материале.

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

2.7. Стандартные операционные процедуры

2.7.1. Испытательная лаборатория должна иметь письменно оформленные СОП, утвержденные руководством испытательной лаборатории, которые предназначены 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.

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

2.7.3. Отклонения от СОП, имеющих отношение к исследованию, должны быть документально оформлены, утверждены руководителем исследования и ведущим(-и) исследователем(-ями) в установленном порядке.

2.7.4. СОП должны быть разработаны, в частности, для следующих видов деятельности испытательной лаборатории. Перечень видов СОП, приведенных ниже является примерным.

1. Исследуемые вещества/лекарственные средства и образцы сравнения/контрольные образцы: получение, идентификация, маркировка, обработка, отбор проб и хранение.

2. Оборудование, материалы и реактивы.

а) Оборудование: использование, обслуживание, очистка и калибровка.

б) Компьютеризированные системы: валидация, функционирование, обслуживание, безопасность, контроль за изменениями и резервная система

в) Материалы, реактивы и растворы: приготовление и маркировка

3. Регистрация, подготовка отчетов, сохранение: кодирование исследований, сбор данных, подготовка отчетов, системы индексации, обработка данных, включая использование компьютеризированных систем.

4. Тест-системы (в необходимых случаях).

а) Подготовка помещений и условий хранения тест-систем.

б) Процедуры получения, передачи, надлежащего размещения, хранения, описания, идентификации и обработки тест-системы.

в) Подготовка тест-системы, наблюдения и анализы перед, в течение и в конце исследования.

г) Размещение тест-систем на испытываемых площадках.

5. Процедуры обеспечения качества: работа персонала СОК по планированию, составлению графиков, проведению, документальному оформлению и подготовке отчетов об инспекциях.

РАЗДЕЛ 3. ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. План исследования

3.1.1. В каждом исследовании должен быть план в письменной форме, согласованный руководством испытательной лаборатории и спонсором/разработчиком.

3.1.2. План исследования должен быть утвержден датированной подписью руководителя исследования.

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

Отклонения от плана исследования должны быть описаны, объяснены, одобрены, своевременно датированы руководителем исследования или ведущим(-ми) исследователем(-ями) и сохранены с исходными данными исследования.

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

3.2. Содержание плана исследования

План исследования должен, в частности, содержать следующую информацию:

3.2.1. Идентификация исследования, исследуемого вещества/лекарственного средства и образца сравнения/контрольного образца

3.2.1.1. Описание дизайна исследования;

3.2.1.2. Информация о целях и задачах исследования;

3.2.1.3. 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.);

3.2.1.4. Исследуемое вещество/лекарственное средство (его описание, природа происхождения и характеристики).

3.2.2. Информация о спонсоре/разработчике и испытательной лаборатории

3.2.2.1. Название и адрес спонсора/разработчика;

3.2.2.2. Название и адрес задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

3.2.2.3. Фамилия и адрес руководителя исследования;

3.2.2.4. Фамилия и адрес ведущего(-их) исследователя(-ей), фамилии исследователей, принимавших участие в исследовании.

3.2.3. Даты

3.2.3.1. Дата утверждения плана исследования с подписью руководителя исследования. Дата утверждения плана исследования с подписью руководства испытательной лаборатории и спонсора/разработчика.

3.2.3.2. Предлагаемые даты начала и завершения экспериментальных работ.

3.2.4. Методы исследований

Приводится подробное описание 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.

3.2.5. Содержание плана исследования (те пункты, когда это применимо).

3.2.5.1. Обоснование выбора тест-системы;

3.2.5.2. Описание тест-системы, например, вида, штамма, субштамма, источника получения, количества, вида животных, их массы тела, пола, возраста и другой важной информации;

3.2.5.3. Способ применения и причина такого выбора;

3.2.5.4. Уровни доз и/или концентрация(-и), частота и продолжительность применения;

3.2.5.5. Подробная информация о структуре исследования, включая описание хронологии, всех методов, материалов и условий, вида и частоты проведенных анализов, измерений, наблюдений и исследований.

3.2.6. Сведения (данные) о наблюдениях

План исследования должен содержать список документации/записей измерений и наблюдений, которые будут вестись в ходе исследования и сохраняться как материалы исследования.

3.3. Проведение исследования

3.3.1. 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 промаркированы соответствующим образом, обеспечивающим идентификацию.

3.3.2. Все данные, получаемые в ходе исследования, должны быть зарегистрированы сразу при их получении незамедлительно, точно и аккуратно непосредственно тем, кто получил эти данные, с датированной подписью исполнителя(-ей).

3.3.3. Все вносимые изменения в первичные/исходные данные должны быть сделаны так, чтобы оставалась видна первоначальная запись, с указанием причины исправления, с датированной подписью того, кто сделал исправление.

3.3.4. 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/исходных 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 дана причина внесения изменений в первичные электронные данные. Ведение записей только в электронном виде допускается при наличии валидированных компьютеризированных систем.

РАЗДЕЛ 4. ОФОРМЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Общая информация

4.1.1. Для каждого исследования готовится заключительный отчет. При проведении краткосрочных исследований можно подготовить стандартизированный заключительный отчет со специальным приложением об особенностях исследования. При проведении долгосрочных исследований может быть подготовлен промежуточный(-е) отчет(-ы).

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

4.1.3. Заключительный отчет должен быть подписан и датирован руководителем исследования, свидетельствуя о принятии ответственности за достоверность данных. Должна быть указана степень соответствия данным принципам надлежащей лабораторной практики. Заключительный отчет должен быть скреплен печатью организации.

4.1.4. Изменения и дополнения в заключительном отчете 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 п. 4.1.3.

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

4.2. Содержание заключительного отчета

4.2.1. Идентификация исследования, исследуемого вещества/лекарственного средства и образца сравнения/контрольного образца;

4.2.1.1. Развернутое описание дизайна исследования;

4.2.1.2. 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.);

4.2.1.3. Идентификация образца сравнения/контрольного образца по наименованию;

4.2.1.4. Характеристика свойств исследуемого вещества/лекарственного средства, включая чистоту, стабильность и гомогенность.

4.2.2. Информация о спонсоре/разработчике и испытательной лаборатории

4.2.2.1. Название и адрес спонсора/разработчика;

4.2.2.2. Название и адрес задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

4.2.2.3. Фамилия и адрес руководителя исследования;

4.2.2.4. Фамилия и адрес ведущего(-их) исследователя(-ей);

4.2.2.5. Фамилии специалистов, предоставивших свои отчеты для окончательного отчета.

4.2.3. Даты

Экспериментальные даты начала и завершения исследования и его этапов.

4.2.4. Цели и задачи исследования;

4.2.5. Описание материалов и методов исследований

4.2.5.1. Описание используемых материалов и методов исследований:

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

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

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

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

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

е) описание методов статистической обработки результатов.

4.2.5.2. Ссылка на руководство Организации экономического сотрудничества и развития, иные документы по проведению исследований, признаваемые в странах Союза (приложение 10).

4.2.6. Результаты

4.2.6.1. Краткий обзор результатов;

4.2.6.2. Вся информация и данные, требуемые планом исследования;

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

4.2.6.4. Оценка и обсуждение результатов и выводы.

4.2.7. Хранение

Место(-а) хранения плана, проб исследуемого вещества/лекарственного средства и образцов сравнения/контрольных образцов, исходных данных заключительного отчета.

РАЗДЕЛ 5. ХРАНЕНИЕ ДОКУМЕНТОВ И МАТЕРИАЛОВ

5.1. Документы, имеющие отношение к исследованию, должны храниться в архивах в течение периода времени, установленного соответствующими органами:

5.1.1. План исследования, исходные данные, пробы исследуемого вещества/лекарственного средства и образцов сравнения/контрольных образцов и заключительный отчет о каждом исследовании;

5.1.2. Документы обо всех проведенных инспекциях и аудитах;

5.1.3. Документы о квалификациях, обучении, опыте и должностные инструкции персонала;

- 5.1.4. Документы и отчеты об использовании и калибровке оборудования;
- 5.1.5. Документы о валидации компьютеризированных систем;
- 5.1.6. Документы обо всех предыдущих СОП;
- 5.1.7. 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 утилизируют до истечения требуемого периода хранения по какой-либо причине, это должно быть обосновано и документально оформлено. Пробы исследуемого вещества/лекарственного средства и контрольных образцов или сами образцы должны храниться в течение такого периода времени, когда качество препарата позволяет провести их оценку.

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

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

5.4. Если испытательная лаборатория или архив испытательной лаборатории, работающий по контракту, прекращает деятельность и не имеет правопреемника, архив должен быть передан в архивы спонсора(-ов) исследования/разработчика.

РАЗДЕЛ 6. ИНСПЕКТИРОВАНИЕ. ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ СОБЛЮДЕНИЯ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

6.1. Руководство инспектированием

6.1.1. Государства-члены Союза должны:

а) обеспечивать непосредственную ответственность органов (организаций), контролирующих выполнение настоящих правил, за подбор

квалифицированных кадров (инспекторов), имеющих необходимый технический(научный) опыт;

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

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

г) обмениваться информацией в отношении национальных программ контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики, согласно руководству приложения 6;

д) вести учет инспекций испытательных лабораторий (и их статуса соответствия настоящим правилам) и аудитов исследований, и публиковать информацию об этом в открытых источниках, как в национальных, так и в международных целях.

6.2. Конфиденциальность

6.2.1. Государства-члены Союза должны:

а) обеспечить соблюдение конфиденциальности не только инспекторами, но также другими лицами, имеющими доступ к конфиденциальной информации в результате осуществления деятельности по контролю соблюдения правил надлежащей лабораторной практики;

б) обеспечить предоставление отчетов об инспекциях испытательных лабораторий и аудитах исследований, за исключением случаев удаления коммерчески важной и конфиденциальной информации, только в регуляторные органы.

6.3. Персонал и обучение инспекторов

Уполномоченные органы должны:

6.3.1. Обеспечить необходимое количество инспекторов

Требуемое количество инспекторов зависит от:

а) количества задействованных испытательных лабораторий в национальной программе контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики;

б) периодичности оценки статуса соответствия настоящим правилам испытательных лабораторий;

в) количества и сложности исследований, проводимых испытательными лабораториями;

г) количества специальных инспекций или аудитов, проводимых по запросу регуляторных органов.

6.3.2. Обеспечить необходимую квалификацию и обучение инспекторов

Инспекторы должны иметь необходимые квалификации и практический опыт в ряде научных дисциплин, имеющих отношение к исследованиям химических соединений (включая лекарственные средства).

Уполномоченные органы должны:

а) договориться о соответствующем обучении инспекторов, с учетом индивидуальных квалификаций и опыта;

б) проводить консультации, включая в соответствующих случаях совместные обучающие мероприятия с персоналом уполномоченных органов в других государствах-членах Союза с целью содействия международной согласованности в истолковании и применении принципов настоящих правил, а также при контроле их соблюдения.

6.3.3. Гарантировать отсутствие финансового или другого интереса у инспекционного персонала, включая экспертов, работающих по контракту, при инспекции испытательных лабораторий или аудите исследований, а также фирм, спонсирующих такие исследования.

6.3.4. Обеспечить инспекторов подходящими средствами идентификации (например, удостоверением).

Инспекторами могут быть:

а) лица из числа постоянного штата уполномоченного органа или фармацевтического инспектората;

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

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

В последних двух случаях уполномоченный орган должен нести исключительную ответственность за определение соответствия настоящим правилам испытательных лабораторий, качество/приемлемость аудита исследования и за любые действия, основанные на результатах инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований, которые могут потребоваться.

6.4. Национальные программы контроля соблюдения надлежащей лабораторной практики

Контроль соблюдения настоящих правил предназначен для доказательства, что испытательные лаборатории применяют настоящие правила при проведении исследований и могут гарантировать, что полученные данные имеют соответствующее нормам качество.

Национальная программа контроля соблюдения надлежащей лабораторной практики должна включать:

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

6.4.2. положения о специальных инспекциях испытательных лабораторий/аудитах исследований по запросу регуляторного органа – например, проводимые по запросу после предоставления данных в регуляторный орган.

Как указано выше, государства-члены Союза должны опубликовать подробности национальных программ контроля соблюдения надлежащей лабораторной практики. Такая информация должна, в частности:

6.4.3. определять объем и масштаб программы

Национальная программа контроля соблюдения надлежащей лабораторной практики может включать только ограниченное количество исследуемых веществ/лекарственных средств. Должен быть определен объем контроля, как с учетом категорий лекарственных средств, так и видов исследований, проводимых на них, например, физические, химические, токсикологические и/или экотоксикологические.

6.4.4. давать указание на механизмы, в соответствии с которыми испытательные лаборатории включаются в программу

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, проверяемый соответствующим уполномоченным органом.

6.4.5. предоставлять информацию о категориях инспекций испытательных лабораторий/аудитах исследований

6.4.6. указывать на полномочия инспекторов в отношении прихода в испытательную лабораторию и их доступа к данным, являющихся собственностью испытательной лаборатории (включая образцы, СОП, другую документацию и т.д.).

6.4.7. описывать процедуры инспекции испытательной лаборатории и аудиты исследования для подтверждения соблюдения настоящих правил

В документации должны быть описаны процедуры, которые будут использованы для изучения организационных процессов и условий, в соответствии с которыми исследования планируются, проводятся, контролируются и регистрируются. Сведения по таким процедурам изложены разделах 6.6-6.9.

6.4.8. описывать действия, которые могут быть предприняты после инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований.

6.5. Последующие действия после инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований

6.5.1. После завершения инспекции испытательных лабораторий и аудита исследований инспектор должен подготовить письменный отчет о результатах.

6.5.2. Государства-члены Союза должны предпринимать действия при обнаружении отклонений от настоящих правил в ходе или после инспекции испытательных лабораторий или аудита исследований. Соответствующие действия должны быть описаны в документах органа (организации), осуществляющий контроль.

6.5.3. Если в ходе инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований обнаружены незначительные отклонения от настоящих правил, испытательная лаборатория должна устранить такие отклонения. Инспектор может в определенное время вернуться в испытательную лабораторию и проверить внесение изменений.

6.5.4. При отсутствии отклонений или при выявлении незначительных отклонений, уполномоченный орган:

а) выдает заключение о том, что испытательная лаборатория проинспектирована и ее деятельность соответствует настоящим правилам. Должны быть указаны дата 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 в других государствах-членах Союза и/или

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

6.5.5. При выявлении серьезных отклонений действия, предпринимаемые органом по контролю соблюдения правил надлежащей лабораторной практики, зависят от конкретных обстоятельств каждого случая и правовых или административных положений, в соответствии с которыми был утвержден контроль соблюдения настоящих правил в стране. В частности, могут быть предприняты следующие действия:

- а) выдача заключения с подробностями обнаруженных несоответствий или погрешностей, которые могут повлиять на достоверность исследований, проведенных в испытательной лаборатории;
- б) выдача рекомендации в регуляторный орган, что исследование признано недействительным;
- в) временное прекращение инспекций испытательных лабораторий или аудитов исследований в испытательной лаборатории и, например, и если это возможно с административной точки зрения, удаление испытательной лаборатории из национальной программы контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики или из любого существующего списка или реестра испытательных лабораторий, подлежащих инспекциям соблюдения настоящих правил;
- г) требование включения заключения с подробным описанием отклонений в специальный отчет об исследовании;
- д) действия в суде, если возникают такие обстоятельства, и правовые/административные процедуры это допускают.

6.6. Общие принципы инспектирования

6.6.1. Инспекции на соответствие настоящим правилам можно проводить в любой испытательной лаборатории, изучающей данные по 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.

6.6.2. В силу существования широкого разнообразия испытательных лабораторий (в рамках как планировки, так и структуры управления), а также разных видов исследований, с которыми сталкиваются инспекторы, им необходимо использовать свое собственное суждение для оценки степени и объема соответствия настоящим правилам. Инспекторы должны стремиться к

применению непротиворечивого подхода при оценке, в случае конкретной испытательной лаборатории или исследования, достижения соответствующего уровня соблюдения каждого принципа надлежащей лабораторной практики.

6.6.3. Инспекторы не должны изучать научную структуру исследования или объяснение результатов в отношении рисков для здоровья человека или окружающей среды. Эти аспекты рассматриваются регуляторным органом.

6.6.4. Инспекции испытательных лабораторий и аудиты исследований неизбежно нарушают исследовательскую работу. Инспекторы должны осуществлять свою работу по строгому плану и по возможности учитывать желания управляющего персонала испытательной лаборатории в отношении времени посещения определенных площадок испытательной лаборатории.

6.6.5. В течение 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 определены в национальной программе контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики.

6.7. Процедуры инспекции испытательных лабораторий

6.7.1. Предварительная инспекция

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

6.7.1.2. Перед проведением инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования инспекторы должны ознакомиться с испытательной лабораторией, подлежащей инспектированию. Необходимо изучить только существующую информацию об испытательной лаборатории. Сюда могут относиться предыдущие отчеты об инспекциях, расположение испытательной лаборатории, структурная схема организации, отчеты об исследованиях,

протоколы и резюме персонала. В таких документах должна содержаться следующая информация:

- а) вид, величина и расположение испытательной лаборатории;
- б) ряд исследований, которые будут анализироваться при инспекции;
- в) структура управления испытательной лабораторией.

6.7.1.3. Инспекторы должны отметить недостатки, выявленные предыдущими инспекциями испытательной лаборатории. В том случае, если в испытательной лаборатории ранее не проводили инспекций, для получения соответствующей информации можно провести предварительную инспекцию.

6.7.1.4. Испытательную лабораторию необходимо поставить в известность о дате и времени приезда инспектора, времени его посещения и продолжительности пребывания в здании. Это позволит соответствующему 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 готовы без промедления в течение инспекции испытательной лаборатории.

6.7.2. Конференция в начале инспекции

6.7.2.1. Цель – проинформировать руководителей и персонал испытательной лаборатории о причине предстоящей инспекции испытательной лаборатории и аудите исследования, определить площадки испытательной лаборатории и исследование(-я), выбранное(-ые) для аудита, персонал и документы, задействованные в проверке.

6.7.2.2. 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, на территориях испытательной лаборатории, в которых проводятся доклинические (неклинические) исследования;

д) сделать 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.

6.7.2.3. Перед продолжением инспекции испытательной лаборатории инспектору(-ам) рекомендуется установить контакт со службой обеспечения качества (далее – СОК) испытательной лаборатории.

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

6.7.2.5. Инспекторы могут потребовать отдельное помещение для проверки документов и проведения других действий.

6.7.3. Инспекция организации и персонала

6.7.3.1. 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, соответствующей проводимым исследованиям в испытательной лаборатории.

6.7.3.2. Руководство испытательной лаборатории должно представить такие документы, как:

- а) планы здания;
- б) научно-исследовательские схемы организации и управления испытательной лабораторией;
- в) резюме сотрудников, задействованных в исследованиях, выбранных для аудита;
- г) перечень(-ни) текущих и завершенных исследований с информацией о виде исследования, датах начала/завершения, системе исследований, способе применения исследуемого вещества и фамилии руководителя исследования;
- д) политика контроля состояния здоровья персонала;
- е) описание работы персонала, программы обучения персонала и все необходимые документы;
- ж) указатель СОП испытательной лаборатории;
- з) специфические СОП, имеющие отношение к исследованиям и процедурам, которые проходят инспекцию и аудит;
- и) список(-и) руководителей исследования и спонсоров, имеющих отношение к аудиту исследования.

6.7.3.3. Инспектор должен проверить, в частности:

- а) перечень(-ни) текущих и завершенных исследований для определения уровня работы, проделанной испытательной лабораторией;
- б) фамилию и квалификации руководителя(-лей) исследования, руководителя СОК и другого персонала;
- в) наличие СОП для всех соответствующих областей проверки.

6.7.4. Инспекция программы обеспечения качества

6.7.4.1. Цель – определить соответствие методов обеспечения качества проводимых исследований принципам настоящих правил.

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

- а) квалификации руководителя и всего персонала СОК;
- б) работу СОК независимо от персонала, задействованного в исследованиях;
- в) характер планирования и проведения инспекций СОК, контроль определенных важных стадий исследования, имеющиеся в наличии ресурсы для проведения инспекций СОК и деятельность по контролю;
- г) если исследования непродолжительные и контроль каждого исследования невозможен, наличие договоренности о проверке на выборочной основе;
- д) масштаб и глубина контроля СОК в течение практических стадий исследования;
- е) масштаб и глубина контроля СОК стандартных операций испытательной лаборатории;
- ж) процедуры СОК при проверке заключительного отчета с целью обеспечения его согласованности с исходными данными;
- 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 от нормы;
- к) роль СОК в тех случаях, если они имеют место, когда исследования или их часть проводятся в контрактных испытательных лабораториях;
- л) роль СОК в определенных случаях, если они имеют место, при пересмотре, изучении и внесении изменений в СОП.

6.7.5. Инспекция помещений испытательной лаборатории

6.7.5.1. Цель – определить, имеет ли испытательная лаборатория, внутри и снаружи, соответствующую величину, построение, месторасположение и соответствует ли требованиям проводимых исследований.

6.7.5.2. Инспектор должен проверить:

а) позволяет ли структура испытательной лаборатории адекватную степень разделения, например, чтобы испытуемые вещества, животные, добавки, патологические образцы и т.д. не перемешивались друг с другом;

б) существование и надлежащее функционирование контроля окружающей среды в критических зонах, например, вивария и других биологических тест-системах, зоны хранения испытуемых веществ, зоны испытательной лаборатории;

в) общая организация отвечает требованиям, предъявляемым к испытательным лабораториям, и существуют, при необходимости, процедуры контроля сельскохозяйственных вредителей.

6.7.6. Инспекция обращения, размещения и локализации биологических тест-систем

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

6.7.6.2. В испытательной лаборатории могут проводиться исследования, требующие привлечения 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 по своему собственному мнению инспектор проверяет:

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

б) наличие договоренностей о карантине животных и растений, поступающих в испытательную лабораторию, и удовлетворительное функционирование этих договоренностей;

в) наличие договоренностей об изоляции животных (или других составляющих тест-системы в случае необходимости), о которых известно или которых подозревают в заболевании или переносе заболеваний;

г) соответствующий требованиям контроль и регистрация 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, таких как испытуемые вещества, химикаты или дезинфицирующие вещества для контроля за сельскохозяйственными вредителями; эти зоны должны быть отделены от зон, в которых находятся животные или содержатся другие биологические тест-системы;

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

6.7.7. Инспекция оборудования, материалов и реактивов

6.7.7.1. Цель – определить, имеет ли испытательная лаборатория правильно размещенное операционное оборудование в достаточном количестве и достаточной мощности для удовлетворения требований проводимых

исследований в испытательной лаборатории; проверка надлежащей маркировки, использования и хранения материалов, реактивов и образцов.

6.7.7.2. Инспектор должен проверить:

- а) чистоту и надлежащее функционирование оборудования;
- б) ведение регистрации 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) на образцах должна быть указана тест-система, исследование, состав и дата взятия;
- д) используемое оборудование и материалы не влияют в значительной степени на тест-системы.

6.7.8. Инспекция тест-систем

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

6.7.8.2. Физические и химические системы. Инспектор должен проверить:

- а) если требуется по плану исследования – определение стабильности испытуемых и контрольных веществ и использование контрольных веществ, указанных в планах исследования;
- б) в автоматических системах данные, полученные в виде графиков, кривых самописца или компьютерных распечаток, регистрируются как исходные данные и архивируются.

6.7.8.3. Биологические тест-системы. Учитывая соответствующие аспекты, имеющие отношение к обращению, размещению и локализации биологических тест-систем, инспектор должен проверить:

а) соответствие тест-систем тем, которые указаны в планах исследования;

б) соответствие тест-систем требованиям и, при необходимости, их однозначную идентификацию в исследовании; наличие документов о получении тест-систем: количество полученных, использованных, замененных и утилизированных тест-систем;

в) надлежащую идентификацию со всей необходимой информацией помещения или контейнеров с тест-системами;

г) обеспечение раздельного проведения исследований на одних видах животных (или одних биологических тест-системах), но на разных веществах;

д) соответствующее требованиям разделению видов животных (и других биологических тест-систем) в помещениях или по периодам времени;

е) соответствие условий биологической тест-системы той системе, которая указана в плане исследования или в СОП в отношении таких аспектов, как температура или циклы дня и ночи;

ж) соответствие регистрации получения, обращения, размещения или локализации, содержания и оценки состояния тест-систем;

з) соответствие информации в письменном виде о проверке, карантине, заболеваемости, смертности, действии на окружающую среду, диагностике и исследовании животных и растительных тест-систем каждой биологической тест-системы;

и) наличие положений о надлежащей утилизации тест-систем в конце исследований.

6.7.9. Инспекция испытуемых и контрольных веществ

6.7.9.1. Цель – определить, имеет ли испытательная лаборатория процедуры, предназначенные для гарантии того, что подлинность, активность и состав испытуемых и контрольных веществ соответствует спецификациям, а

также для надлежащего получения и хранения испытуемых и контрольных веществ.

6.7.9.2. Инспектор должен проверить:

а) наличие информации в письменном виде 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 сохранения концентрации, чистоты и стабильности испытуемых и контрольных веществ;

г) наличие информации в письменном виде об определении подлинности, чистоты, состава, стабильности и предотвращении загрязнения испытуемых и контрольных веществ, если применимо;

д) в соответствующих случаях наличие процедур для определения гомогенности и стабильности смесей, содержащих испытуемые и контрольные вещества;

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

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

з) процедуры для смешанных веществ, предназначенные для предотвращения погрешностей при определении подлинности или перекрестного загрязнения.

6.7.10. Инспекция стандартных операционных процедур

6.7.10.1. 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 контроле деятельности испытательной лаборатории является использование СОП в

письменной форме. Это напрямую относится к типовым составляющим элементам исследований, проводимых в испытательной лаборатории.

6.7.10.2. Инспектор должен проверить:

- а) наличие в каждом помещении испытательной лаборатории соответствующих утвержденных копий СОП;
- б) проведение процедур по пересмотру и обновлению СОП;
- в) утверждение и датирование любых поправок и изменений в СОП;
- г) документы с регистрацией предыдущих СОП;
- д) наличие СОП, в частности, для следующих видов деятельности:
- е) получение; определение подлинности, чистоты, состава и стабильности; маркировка; обращение; отбор проб; использование; хранение исследуемых веществ/лекарственных средств и образцов сравнения/контрольных образцов;
- ж) использование, обслуживание, очистка, калибровка и валидация измерительного оборудования, компьютеризированных систем и оборудования по контролю состояния окружающей среды;
- з) приготовление реактивов и дозирование исследуемых веществ/лекарственных средств и образцов сравнения/контрольных образцов;
- и) регистрация данных, подготовка отчетов, хранение и извлечение документов и отчетов;
- к) подготовка и контроль состояния окружающей среды в помещениях с тест-системами;
- л) получение, перемещение, размещение, описание, определение подлинности и обращение с тест-системами;
- м) обращение с тест-системами до начала, в течение и в конце исследования;
- н) утилизация тест-систем;
- о) использование очищающих средств и средств для контроля за сельскохозяйственными вредителями;
- п) меры программы обеспечения качества

6.7.11. Инспекция проведения исследования

6.7.11.1. Цель – проверить наличие плана исследования в письменной форме и соответствие плана и проведения исследования принципам настоящих правил.

6.7.11.2. 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 результатов плану исследования и СОП;
- д) полная, своевременная, точная и разборчивая регистрация результатов этих измерений, наблюдений и результатов, подписание (или инициалы) и датирование;
- е) изменения в исходных данных, включая данные, хранимые в компьютерах, не внесли неясность в документы, включая причину изменения и лицо, ответственное за изменение, и дату, когда такое изменение было внесено;
- ж) идентификацию данных, созданных компьютером или сохраненных, 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 исходных данных;
- к) согласованность и полнота результатов в отчетах исследования (промежуточных и заключительных) и правильное отображение исходных данных.

6.7.12. Инспекция представления отчета о результатах исследования

6.7.12.1. Цель – определить соответствие заключительных отчетов принципам настоящих правил.

6.7.12.2. При изучении заключительного отчета инспектор должен проверить:

а) подпись и датирование руководителем исследования для подтверждения ответственности за валидацию исследования и соответствие проведенного исследования принципам настоящих правил;

б) подпись и датирование другими ведущими учеными в том случае, если прилагаются отчеты из сопутствующих дисциплин;

в) включение отчета об обеспечении качества, подпись и датирование;

г) внесение изменений ответственным персоналом;

д) архивное размещение всех образцов, проб и исходных данных.

6.7.13. Инспекция хранения данных

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

6.7.13.2. Инспектор должен проверить:

а) утверждение лица, ответственного за архив;

б) устройства для хранения планов исследований, исходных данных (включая прерванные доклинические (неклинические) исследования), заключительных отчетов, образцов, проб и документов об образовании и обучении персонала;

в) процедуры для извлечения сохраненных данных;

г) ограничение доступа к архивам только для уполномоченного персонала, хранение документов у персонала, имеющего доступ к исходным данным, слайдам и т.д.;

д) описание материалов, удаленных и восстановленных в архиве;

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

6.8. Аудит исследований

6.8.1. Инспекции испытательных лабораторий, в частности, обычно включают аудит исследований (текущих и завершенных). Проведение специфических аудитов исследований зачастую является требованием регуляторного органа, и могут проводиться независимо от инспекций испытательных лабораторий. В силу существования большого разнообразия исследований, которые можно подвергнуть аудиту, применяется только общее руководство. Инспекторам и другим лицам, принимающим участие в аудите исследований, потребуется высказать собственное мнение о характере и масштабе исследований. Целью должно быть восстановление исследования путем сравнения заключительного отчета с планом исследования, соответствующими СОП, исходными данными и другими сохраненными материалами.

6.8.2. В некоторых случаях инспекторам может потребоваться помощь других экспертов в проведении эффективного аудита исследования, например, когда необходимо изучить фрагменты ткани под микроскопом.

6.8.3. При проведении аудита исследования инспектор должен:

а) получить фамилии, описание работы и краткое изложение обучения и опыта выбранного персонала, вовлеченного в проведение исследования(-й), например, руководителя исследования и ведущих ученых;

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

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) попытаться определить, по возможности при помощи интервьюирования, распределение обязанностей среди выбранных сотрудников, принимающих 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:

ж) план исследования;

з) используемые СОП на момент проведения исследования;

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

к) заключительный отчет.

л) если в исследованиях использовались животные (т.е. грызуны и другие млекопитающие), инспекторы должны зарегистрировать определенное количество отдельных животных с момента их прибытия в испытательную лабораторию до аутопсии. Инспекторы должны обратить внимание на следующие записи:

м) масса тела животных, прием пищи/воды, дозирование и введение препаратов и т.д.;

н) клинические наблюдения и результаты аутопсии;

о) клиническая химия;

п) патология.

6.9. Завершение инспекции или аудита исследования

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

6.9.2. При инспекции крупной испытательной лаборатории могут быть обнаружены незначительные отклонения от требований принципов настоящих правил, которые не оказывают серьезного влияния на достоверность исследований, проводимых в этой испытательной лаборатории. В таких случаях инспектору целесообразно в отчете сообщить о том, что испытательная лаборатория работает в соответствии с настоящими правилами, согласно критериям, установленным уполномоченным органом. Тем не менее, некоторые детали несоответствия или погрешностей должны быть предоставлены руководству испытательной лаборатории и получены гарантии со стороны руководства о принятии соответствующих мер по их устранению. Инспектор может посетить испытательную лабораторию через определенный период времени и проверить принятие соответствующих мер.

6.9.3. Если в течение инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования обнаружены серьезные отклонения от принципов настоящих правил, которые, по мнению инспектора, могут повлиять на достоверность исследования или на другие исследования, проводимые в испытательной лаборатории, инспектор должен сообщить об этом в уполномоченный орган. Действия, предпринимаемые этим органом и/или регуляторным органом в зависимости от ситуации, будут зависеть от характера и объема несоответствия, а также от юридических и/или административных положений в программе соблюдения настоящих правил.

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

РАЗДЕЛ 7. ПРОЦЕДУРА УРЕГУЛИРОВАНИЯ РАЗНОГЛАСИЙ МЕЖДУ УПОЛНОМОЧЕННЫМ ОРГАНОМ И ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИЕЙ

Проблемы или разногласия во мнениях между инспекторами и руководством испытательной лаборатории разрешаются в ходе инспекции

испытательной лаборатории или аудита исследований. В национальном законодательстве должна быть сформирована процедура, в соответствии с которой 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.

РАЗДЕЛ 8. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

8.1. Система управления обеспечением качества

8.1.1. 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 ОК.

8.1.2. Исключительная ответственность руководителя за выполнение доклинических (неклинических) исследований должна быть четко обозначена. В обязанности руководителя входит назначение соответствующего квалифицированного персонала для выполнения независимой функции ОК. Делегирование функций ОК, связанных с выполнением настоящих правил, не должно нарушать независимость функционирования отдела ОК и не должно повлечь вовлечение персонала СОК в проведение исследования, кроме исполнения функции контроля. Лицо, назначенное ответственным за ОК, должно иметь прямой доступ к разным уровням руководства, в частности к руководству испытательной лаборатории высшего уровня.

8.2. Квалификация персонала отдела обеспечения качества

8.2.1. Персонал отдела качества 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 или в ее интересах.

8.2.2. Лица, назначенные для исполнения функций ОК, должны иметь представление об основных принципах контролируемых видов деятельности. Они также должны иметь четкое представление о настоящих правилах.

8.2.3. В случае отсутствия специальных знаний или необходимости получения заключения еще одного лица рекомендуется обращение за экспертной помощью. Руководство должно обеспечить наличие документально изложенной программы обучения, охватывающей все аспекты работы отдела ОК. Может быть организовано посещение внутренних и внешних семинаров и курсов. Рекомендуется обучение методам общения и улаживания конфликтов. Обучение должно быть постоянным и подлежит периодической проверке.

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

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

8.3.1. Руководство несет ответственность за разработку, выпуск, распространение и сохранение СОП. Персонал отдела ОК обычно участвует в подготовке СОП; но предпочтительно, чтобы они проверяли СОП перед применением с целью оценки их ясности и соответствия принципам настоящих правил.

8.3.2. Руководство должно обеспечить доступность плана исследования персоналу отдела ОК перед началом исследования, с целью:

8.3.3. контроля соответствия плана исследования принципам настоящих правил;

8.3.4. оценки согласованности плана исследования;

8.3.5. определения важных стадий исследования;

8.3.6. планирования программы контроля в отношении исследования.

8.3.7. После внесения изменений в план исследования копии плана должны быть переданы в отдел ОК для упрощения контроля исследования.

8.4. Инспекции службы обеспечения качества

8.4.1. Программы ОК основаны на следующих видах инспекций:

8.4.2. инспекции исследований: инспекции, график проведения которых составлен согласно хронологии конкретного исследования и включает определение важных стадий исследования.

8.4.3. 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.).

8.4.4. инспекции процедур: 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 исследований, не проверенных в индивидуальном порядке в ходе экспериментальных этапов.

8.4.5. Планирование ОК и обоснование видов деятельности и методов ОК

Отдел ОК должен тщательно планировать свою работу. Работа персонала отдела ОК и процедуры планирования в отношении проведения, документирования и подготовки отчетов об инспекциях должны быть описаны в СОП. Необходимо вести учет запланированных и текущих исследований. Отдел ОК должен иметь доступ к последнему обновленному варианту основного

графика. Такой учет необходим для планирования видов деятельности ОК и оценки ОК в испытательной лаборатории.

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

8.5. Отчеты об инспекциях отдела обеспечения качества

Уполномоченный орган может запросить информацию о видах инспекций и датах их проведения, включая стадию(-и) инспектируемого исследования. Тем не менее, обычно содержание отчетов о проведении инспекций СОК не должно рассматриваться органом по контролю соблюдения правил надлежащей лабораторной практики, 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 ОК. Уполномоченный орган не должен использовать такие отчеты как способ установления недостатков в проведенных исследованиях.

8.6. Аудиты данных и заключительные отчеты

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

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

8.6.2.1. исследование было проведено в соответствии с планом исследования и СОП;

8.6.2.2. исследование было точным и полным образом отражено в отчете;

8.6.2.3. отчет содержит все элементы, требуемые настоящими правилами;

8.6.2.4. отчет характеризуется последовательностью и внутренней непротиворечивостью;

8.6.2.5. первичные данные собраны полностью и в соответствии с требованиями настоящих правил.

8.6.3. Сотрудникам СОК можно рекомендовать составлять заключительный отчет об аудите как можно подробнее, для того, чтобы была возможность реконструировать аудит. Должны быть установлены процедуры, в соответствии с которыми отдел ОК будет узнавать обо всех дополнениях и изменениях в плане исследования и отчете в ходе этапа аудита.

8.6.4. Перед подписанием заключения отдел ОК должен контролировать, чтобы все проблемные вопросы, затронутые в ходе аудита ОК, были соответствующим образом рассмотрены в заключительном отчете, все согласованные действия были выполнены, и чтобы никаких изменений, требующих дополнительного аудита, не было внесено в отчет.

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

8.7. Заключение отдела обеспечения качества

8.7.1. Подписанное заключение об обеспечении качества должно включаться в заключительный отчет, в котором указаны виды инспекций и даты их проведения, даты сообщения результатов инспекции руководству, руководителю исследования и, когда применимо, ведущему(-им) исследователю(-ям) [пункты 2.1.2.1д) и 4.2.4]. В обязанности руководства входит проведение процедур, гарантирующих, что заключение, выданное отделом ОК согласуется с заявлением руководителя исследования о соблюдении настоящих правил и соответствует выданному заключительному отчету об исследовании.

8.7.2. Формат заключения ОК соответствует структуре отчета. Необходимо, чтобы заключение содержало полное название исследования, даты и стадии соответствующих видов контроля ОК. 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 повторяющиеся инспекции каждого исследования неэффективны или непрактичны.

8.7.3. Рекомендуются, чтобы заключение СОК было завершено только тогда, когда будет подтверждено заявление руководителя исследования о соответствии настоящим правилам. Заключение СОК также подтверждает факт, что в заключительном отчете отражены первичные данные. За руководителем исследования остается ответственность за обеспечение того, чтобы в заключительном отчете были выделены области исследования, не соответствующие правилам надлежащей лабораторной практики.

8.8. Служба обеспечения качества и исследования, не регулируемые нормативными требованиями

8.8.1. 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 предоставления в уполномоченный орган. Если исследования, не предназначенные для предоставления в уполномоченный орган, проводятся не в соответствии со стандартами настоящих правил, это, как правило, негативно влияет на соответствие настоящим правилам исследований, регулируемых нормативными требованиями.

8.8.2. В списках исследований, проводимых отделом ОК, должны быть указаны как регулируемые, так и не регулируемые нормативными требованиями исследования, чтобы позволить провести надлежащую оценку рабочей нагрузки,

пригодность испытательных лабораторий и возможное взаимное влияние 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, не соответствующего требованиям принципам надлежащей лабораторной практики. Если проведение исследования, обозначенного в качестве соответствующего принципам надлежащей лабораторной практики, продолжается как исследование, не соответствующее принципам надлежащей лабораторной практики, это должно быть четко документировано.

8.9. Обеспечение качества в небольших испытательных лабораториях

8.9.1. В небольших испытательных лабораториях для руководства может быть непрактичным содержание персонала, предназначенного исключительно для ОК. Руководство должно назначить не менее одного сотрудника, постоянного или с частичной занятостью, отвечающего за координацию ОК. Продолжительная работа персонала ОК необходима для накопления опыта и обеспечения непротиворечивой интерпретации данных ОК. Сотрудники, принимающие участие в исследованиях, соответствующих настоящим правилам, могут выполнять функции ОК в отношении доклинических (неклинических) исследований, проводимых в других отделах испытательной лаборатории. Персоналом, не являющимся штатным сотрудником испытательной лаборатории, могут выполняться функции ОК, если обеспечена необходимая эффективность, требуемая для соответствия настоящим правилам.

8.9.2. Данная информация может быть дополнительно применена к многоцентровым исследованиям, при условии четкого определения общей ответственности за координацию.

ПРИМЕНЕНИЕ НАСТОЯЩИХ ПРАВИЛ В КРАТКОСРОЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

1. Общие положения

1.1. Настоящие правила являются общими и не касаются какого-либо конкретного вида анализа или порядка тестирования. В условиях действия Принципов надлежащей лабораторной практики краткосрочные исследования составляют отдельную проблему для уполномоченного органа за соблюдением установленных норм, базирующихся на существовании конкретных методов и технических приемов.

1.2. Краткосрочные биологические исследования включают изучение острой токсичности, ряд исследований мутагенности и исследования острой экотоксичности.

1.3. Физико-химическими исследованиями считаются те исследования, анализы и измерения, которые имеют малую продолжительность (как правило, не более одной рабочей недели), задействуют широко используемые методики и дают легко воспроизводимые результаты, зачастую представленные в виде простых численных величин или словесных выражений.

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

2. Программа обеспечения качества

2.1. Документальное оформление программы обеспечения качества должно включать описание пользы, полученной из инспекций исследования, испытательной лаборатории или процедур.

2.2. Инспекции исследований планируются в соответствии с хронологией данного исследования, обычно с привязкой к первому шагу, определяющему основные фазы эксперимента.

2.3. Инспекции испытательных площадок не опираются на конкретные исследования, а охватывают производственные помещения и коммуникации, а также операции в пределах испытательной лаборатории (оборудование, вспомогательные службы, компьютерная система, специальная подготовка, экологический мониторинг, техническое обслуживание, калибровка и т.д.).

2.4. Инспекции процессов также проводятся в независимости от конкретных исследований. Их выполняют с целью мониторинга операций и технологических процессов циклического характера и, как правило, проводят в произвольном порядке. 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.

3. Обязанности персонала по обеспечению качества

3.1. В связи с высокой повторяемостью и типовым характером определенных стандартных краткосрочных исследований в ходе эмпирической фазы исследования СОК нет необходимости инспектировать по-отдельности каждое исследование. В данных обстоятельствах ориентированная на технологию программа контроля может охватить все виды исследований. В СОП обеспечения качества следует оговорить периодичность таких инспекций, принимая во внимание численность, повторяемость и/или сложность экспериментов, проводимых в данной лаборатории. Частота инспекций уточняется в соответствующих СОП обеспечения качества, и именно СОП гарантируют регулярность контроля всех процессов такого рода.

3.2. 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 об обеспечении качества обязана свидетельствовать об аудите итогового отчета.

4. Помещения для исследований

Предметом стандартизации в первую очередь для биологических *in vitro* исследований является заражение тест-системы. Испытательным лабораториям следует установить материальную базу и процедуры, посредством которых такое вероятное загрязнение очевидно предотвращается и/или контролируется.

5. Оборудование, материалы и реактивы

В соответствующих случаях калибровка должна обеспечить связь измерений с фундаментальными физическими величинами, заданными соответствующими государственными органами. Необходимо периодически инспектировать оборудование на предмет длительно сохраняющейся точности количественного определения. Калибровочные стандарты следует считать объектами сравнения, но необязательно оставлять для хранения.

6. Тест-системы

6.1. Физическая/химическая. Следует периодически проверять, чистить, ремонтировать и калибровать оборудование, применяемое в физических/химических исследованиях в соответствии с СОП, как указано выше (параграф 2.4).

6.2. Биологическая.

6.2.1. Описание. Для тестовых систем *in vitro* требуется вести отчетность для документального подтверждения роста, жизнеспособности и отсутствия заражения серий. Для исследований *in vitro* важно, чтобы была определена подлинность и зафиксировано происхождение, подштамм и режим обслуживания тест-системы.

6.2.2. Определение характеристик тестовой системы, в первую очередь для исследований *in vitro*. Основополагающим является обеспечение того, чтобы использовалась система тестирования, описанная в плане исследования и свободная от заражения. Этого можно достигнуть, например, с помощью периодического анализа генетических маркеров, кариотипов или теста на микоплазмы.

6.2.3. Изоляция тест-систем. 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, прошлая информация о колонии и поставщике, наблюдения, серологический анализ) и последующие действия.

6.2.4. Контроль заражающих материалов в исследованиях *in vitro*. Необходимо предотвратить воздействие субстанций, которые могут помешать проведению анализа, на воду, лабораторную посуду и другое лабораторное оборудование. Чтобы выполнить данную задачу, в план исследования следует включить контрольные группы. Кроме того, помочь осуществлению этого задания может также периодическое тестирование систем.

6.2.5. Описание свойств питательных сред. 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.

6.2.6. Эксплуатация тест-системы. В определённых обстоятельствах допускается повторное использование животных организмов или одновременное тестирование множественных испытуемых объектов на одном животном. Особенно важной задачей для доклинических (неклинических) исследований является то, чтобы во всех этих случаях обязательно сохранялась вся прошлая документация по предыдущему использованию животного организма, а в итоговом отчете на нее делалась ссылка. Также должно документально заверяться то, что такие методы не препятствуют изучению исследуемого(-ых) вещества(-в).

7. Исследуемые вещества/лекарственные средства и образцы сравнения/контрольные образцы

7.1. Необходимо предоставить данные для адекватного составления спецификации в отношении каждой серии исследуемого вещества/лекарственного средства и образца сравнения/контрольного образца. Чтобы способствовать принятию во всех государствах-членах Союза, рекомендуется при необходимости составлять эту информацию в соответствии с настоящими 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.

7.2. Для содействия принятия во всех государствах-членах Союза рекомендуется в необходимых случаях определить стабильность исследуемого и ссылочного объектов в условиях хранения.

7.3. В случае значительных расхождений в обязательных требованиях государств-членов Союза касательно количественного определения концентрации, стабильности и гомогенности исследуемого вещества/лекарственного средства в связующем веществе, а также отсутствия возможности параллельно выполнить подобные анализы для определенных краткосрочных биологических тестов, если промежуток времени между изготовлением и использованием обычно стабильной субстанции составляет несколько минут, необходимо обоснование нецелесообразности определения устойчивости тестируемого изделия. По этим причинам очень важно указывать и одобрять в плане исследования аналитические требования, а также четко рассматривать их в итоговом отчете.

7.4. Могут отсутствовать данные, относящиеся к пунктам 2.6.2.4 и 2.6.2.5, в случае физико-химических исследований, проводимых с целью их получения.

8. Стандартные операционные процедуры

Сведения, приведенные в пункте 2.7.4(4) относятся преимущественно к биологическим тестовым системам и потому могут оказаться непригодными в контексте физико-химических исследований. В обязанности руководства испытательной лаборатории входит позаботиться о том, чтобы составлялись СОП для проводимых в лабораториях анализов.

9. Проведение исследования

9.1. Если конкретное краткосрочное исследование или серия подобных исследований регулярно проводится в рамках испытательной лаборатории, может оказаться целесообразным составление одного общего плана исследования, содержащих большую часть основной информации, которая обязана присутствовать. Они заранее одобряются руководством испытательной лаборатории и руководителем(-ями) исследования, ответственным(-и) за подобные исследования, а также СОК.

9.2. Связанные с экспериментом приложения к таким планам (т.е. с подробными данными по тестируемому объекту, эмпирической дате начала) следует представлять в виде дополнительного документа, который нуждается только в подписи уполномоченного руководителя исследования с датой. Этот объединенный документ – общий план исследования и связанное с исследованием приложение – представляет собой план исследования. Подобные дополнения важно незамедлительно представлять руководству испытательной лаборатории и сотрудникам по обеспечению качества.

10. Содержание плана исследования

10.1. Содержание общего плана исследования и связанного с ними приложения должно соответствовать описанному в параграфах 3.2, 4.2 со следующими уточнениями.

10.2. Информация о характере и цели исследования может быть не обязательной, если она содержится в описании дизайна.

10.3. Вопросы пунктов 3.2.5.1-3.2.5.4 могут исключаться при физико-химических экспериментах.

10.4. Сведения по пункту 3.2.5.5 в целом можно представить в краткой, обобщающей форме или со ссылкой на соответствующие СОП или руководства по тестированию.

11. Представление отчетности по результатам исследования

11.1. Если осуществляются краткосрочные эксперименты с использованием общих планов исследования, может быть также целесообразным составление «стандартизированных итоговых отчетов», содержащих большую часть необходимой для подобных рапортов общей информации. Они заранее утверждаются руководством испытательной лаборатории, а также руководителем(-ями) исследования, ответственного(-ыми) за проведение подобных исследований. Тогда могут издаваться связанные с исследованием расширения к таким докладам (т.е. с подробными сведениями об исследуемом объекте и с полученными количественными результатами) в качестве дополнительного акта, нуждающегося только в подписи руководителя исследования с датой. Не допускается использование «шаблонного итогового отчета», в случае если план исследования изменяется или в нем делаются поправки до или во время проведения исследования, разве только соответствующие дополнения вносятся в «шаблонный итоговый доклад».

11.2. Содержание итогового отчета

11.2.1. Состав полного итогового отчета (т.е. «стандартного итогового отчета» и связанного с исследованием приложения) должен согласовываться с описанным в параграфе 4.2 с возможными отступлениями, указанными далее:

11.2.2. Определение параметров исследуемого предмета, включая чистоту, стабильность и однородность может оказаться неактуальным, если исследование проводится для установления этих данных.

11.2.3. Заключение. При необходимости требуется отразить проведение аудита процедур. В заключении по обеспечению качества необходимо ясно указать, что итоговый отчет подвергался аудиту.

ПРИМЕНЕНИЕ НАСТОЯЩИХ ПРАВИЛ ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Общие положения.

Решение о проведении многоцентрового исследования тщательно рассматривается спонсором после консультирования с руководством испытательной лаборатории, выбранной спонсором перед запуском исследования. Использование многочисленных испытательных площадок усложняет структуру исследования и задачи руководства, что приводит к дополнительным рискам для целостности исследования. Поэтому важно оценить все потенциальные угрозы, которые представляет многоцентровая конфигурация для целостности исследования, разъяснить обязанности и свести к минимуму риски. Следует всесторонне изучить техническую/научную экспертизу, статус соответствия настоящим правилам, ресурсы и коммерческую жизнеспособность всех испытательных площадок, которые могут быть использованы.

2. Связь

2.1. Обязательным условием успешного проведения многоцентрового исследования является осведомленность всех сторон о своих обязанностях. Чтобы распределить эти обязанности и справиться с какими-либо событиями во время проведения исследования, крайне важно наладить поток информации и эффективную связь между спонсором, руководством на площадках, руководителем исследования, ведущим(-и) исследователем(-ями), СОК и персоналом исследования.

2.2. Механизм связи для информации, связанной с исследованием, должен быть предварительно и документально согласован между этими сторонами.

2.3. Руководитель исследования должен получать информацию о ходе исследования на всех площадках.

3. Руководство исследованием

3.3. Спонсор назначает исследование для испытательной лаборатории. Руководство испытательной лаборатории назначает руководителя исследования, который необязательно должен находиться на площадке, где проводится большая часть экспериментальной работы. Решение о проведении работ по исследованию на других площадках обычно принимается руководством испытательной лаборатории после консультации с руководителем исследования и спонсором, если это необходимо.

3.4. Если руководитель исследования не может выполнять свои обязанности в испытательной площадке по причине ее географической или организационной отдаленности, возникает необходимость назначить ведущего(-их) исследователя(-ей) на испытательной(-ых) площадке(-ах). Исполнение обязанностей может быть невыполнимым, например, по причине временных затрат на проезд, часовых поясов или задержек с языковым переводом. Географическая отдаленность может относиться к расстоянию или необходимости одновременно уделять внимание более чем одному месту нахождения.

3.5. Руководство испытательной лаборатории должно способствовать трудовым взаимоотношениям с руководством испытательной площадки с целью обеспечения целостности исследования. Предпочтения различных участвующих групп либо коммерческие договоры и соглашения о конфиденциальности не должны препятствовать обмену информацией, необходимой для надлежащего проведения исследования.

4. Обязанности персонала

4.3. Спонсор

4.3.1. Спонсор внимательно изучает решение о проведении многоцентрового исследования после консультации с руководством испытательной лаборатории до запуска исследования. Спонсор должен определить, требуется ли соответствие настоящим правилам и применяемому

национальному законодательству. Спонсор должен понимать, что в результате многоцентрового исследования будет составлен один заключительный отчет.

4.3.2. Спонсор должен быть осведомлен о том, что если площадка действует в качестве испытательной лаборатории, выполняя фазу(-ы) многоцентрового исследования, ее операции и персонал, задействованный в исследовании, подлежат контролю со стороны руководителя исследования. В зависимости от ситуации, это может включать визиты руководства испытательной лаборатории, руководителя исследования и/или инспекции главного специалиста по ОК. Руководитель исследования должен указать, в каком объеме исследование соответствует настоящим правилам, включая любую работу, проводимую спонсором.

4.4. Руководство испытательной лаборатории

Руководство испытательной лаборатории должно одобрить выбор испытательных площадок. Рассматриваемые вопросы, помимо прочего, должны включать практичность установления связи, соответствие мероприятий СОК и наличие подходящего оборудования и экспертизы. Руководство испытательной лаборатории назначает главного специалиста по ОК, который несет общую ответственность за ОК всего исследования. Руководство испытательной лаборатории должно проинформировать все подразделения ОК испытательных площадок о месте нахождения главного специалиста по ОК. Использование испытательной площадки должно быть документально оформлено. Руководство испытательной лаборатории должно уведомить руководство испытательной площадки о том, что она может подвергнуться инспекции уполномоченного органа страны, где находится испытательная площадка. Если в этой стране нет уполномоченного органа, испытательная площадка может подвергнуться инспекции уполномоченного органа страны, в которой была подана заявка на исследование.

4.5. Руководство испытательной площадки

Руководство испытательной площадки несет ответственность за предоставление соответствующих ресурсов для площадки и за выбор ведущего(-

их) исследователя(-ей) с надлежащей квалификацией. Если возникает необходимость заменить ведущего(-их) исследователя(-ей), 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 поправку к плану исследования. Заместитель ведущего исследователя должен оценить статус соответствия настоящим правилам работы, выполненной до времени его замены.

4.6. Руководитель исследования

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

4.6.2. Если руководитель исследования считает, что он/она сам/сама может напрямую контролировать работу, которая должна быть выполнена на одной из испытательных площадок, без необходимости назначения ведущего(-их) исследователя(-ей), он/она должен(-на) известить руководство испытательной лаборатории о такой возможности. Руководство испытательной лаборатории должно обеспечить организацию соответствующего мониторинга ОК на этой площадке. Это может выполнять отдел ОК самой испытательной площадки или главный специалист по ОК.

4.6.3. Руководитель исследования несет ответственность за утверждение плана исследования, включая объединение частей работы ведущих исследователей. Руководитель исследования одобряет и вносит поправки и признает отклонения от плана исследования, включая соответствующие работы, выполняемые на местах. Руководитель исследования несет ответственность за точное информирование всего персонала о требованиях к исследованию и должен обеспечить доступность плана исследования и поправок для всего соответствующего персонала.

4.6.4. Руководитель исследования должен устанавливать, проводить тестирование и техническое обслуживание систем связи между ним самим и каждым ведущим исследователем. Например, важно проверить правильность телефонных номеров и адресов электронной почты путем тестовых передач, изучить уровень сигнала на сельских отделениях и т.д. Возможно, потребуется учитывать разницу в часовых поясах. Руководитель исследования должен поддерживать прямой контакт с каждым ведущим исследователем, а не через посредника, кроме случаев, когда это невозможно (например, необходимость в языковых переводчиках).

4.6.5. На протяжении всего исследования руководитель исследования должен быть доступен для ведущих исследователей. Руководитель исследования должен содействовать координированию и согласованию по времени событий и перемещению проб, образцов или данных между площадками, и обеспечить, чтобы ведущие исследователи понимали последовательность процедур хранения.

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

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

4.6.8. Руководитель исследования должен обеспечить, чтобы заключительный отчет был представлен главному специалисту по ОК для инспекции. Руководитель исследования подписывает заключительный отчет и ставит на нем дату, чтобы подтвердить, что принимает на себя ответственность за точность данных и указать, в каком объеме исследование соответствует правилам надлежащей лабораторной практики. Это может частично основываться на письменных гарантиях, представленных ведущим(-и) исследователем(-ями).

4.6.9. На площадках, где ведущий исследователь не назначен, руководитель исследования должен контактировать напрямую с персоналом, проводящим работу на этих площадках. Этот персонал должен быть указан в плане исследования.

4.7. Ведущий исследователь

4.7.1. Ведущий исследователь действует от имени руководителя исследования в течение порученной ему фазы и несет ответственность за обеспечение соблюдения настоящих правил для этой фазы. Открытые рабочие отношения между ведущим исследователем и руководителем исследования, основанные на принципах сотрудничества, являются крайне важными.

4.7.2. Должно существовать документально оформленное соглашение о том, что ведущий исследователь будет вести порученную ему фазу в соответствии с планом исследования и настоящими правилами. Подпись ведущего(-их) исследователя(-ей) на плане исследования является приемлемым документальным подтверждением этому.

4.7.3. Отклонения от плана исследования или СОП, относящихся к исследованию, должны быть документально оформлены на испытательной площадке, должны быть подтверждены ведущим исследователем, о них следует также сообщить руководителю исследования и своевременно получить его подтверждение.

4.7.4. Ведущий исследователь должен представить руководителю исследования материалы, позволяющие подготовить заключительный отчет. Эти материалы должны включать в себя письменную гарантию от ведущего(-их) исследователя(-ей), подтверждающую соответствие настоящим правилам работы, за которую он/она несет ответственность.

4.7.5. Ведущий исследователь должен обеспечить, чтобы все данные и образцы, за которые он/она 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 сданы в архив.

Во время исследования ведущий исследователь не утилизирует какие-либо образцы без предварительного письменного разрешения руководителя исследования.

4.8. Персонал исследования

4.8.1. Весь профессиональный и технический персонал, участвующий в проведении исследования, должен иметь должностные инструкции и документ об обучении, квалификации и стаже работы, подтверждающий их способность выполнять назначенные им задания. Если требуется, чтобы персонал исследования следовал СОП, утвержденным для другой испытательной площадки, любое требующее дополнительное обучение должно быть оформлено документально.

4.8.2. Может иметься несколько площадок, где временно нанятый персонал выполняет аспекты проведения исследования. Если эти лица получили или ввели исходные данные, следует сохранить записи об их квалификации, обучении и стаже работы. Если такие лица выполняют обычные операции, такие как уход за лабораторными животными, подлежащие надзору со стороны более высококвалифицированного персонала, то такие записи об этих лицах не требуются.

5. Обеспечение качества

5.3. Необходимо тщательно спланировать и организовать СОК многоцентровых исследований, чтобы обеспечить соблюдение общих принципов правил надлежащей лабораторной практики для данного исследования. Поскольку в наличии имеется более одной площадки, могут возникнуть проблемы с организацией нескольких управленческих служб и программ ОК.

5.4. Обязанности главного специалиста по ОК

5.4.1. Главный специалист по ОК должен поддерживать контакт с отделом ОК испытательной площадки, чтобы обеспечить инспектирование ОК на протяжении всего исследования.

5.4.2. Особое внимание следует уделять функционированию и ведению документации, относящейся к взаимодействию (контактам) между площадками. Ответственность за ОК на различных площадках должны быть установлены до начала экспериментальной работы на этих площадках.

5.4.3. Главный специалист по ОК обеспечивает проведение проверки плана исследования и инспектирование заключительного отчета на соответствие настоящим правилам. Инспектирование СОК завершающего отчета должно включать проверку того, включены ли материалы ведущего(-их) исследователя(-ей) (в том числе доказательства обеспечения качества на испытательной площадке) в состав отчета надлежащим образом. Главный специалист по ОК обеспечивает подготовку заключения СОК в отношении работы, выполненной на испытательной площадке, включая заключения СОК со всех испытательных площадок или ссылки на них.

5.5. Обязанности СОК испытательной площадки

5.5.1. Обычно 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 должны хранить копию утвержденного плана исследования и поправок к плану исследования.

5.5.2. 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 по ОК, при этом он 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 по ОК.

5.5.3. СОК на испытательной площадке должна инспектировать часть работы по исследованию, выполняемую ведущим исследователем, согласно СОП

своей испытательной площадки и представлять заключение, относящееся к деятельности по ОК на испытательной площадке.

6. Основные графики работ

6.3. Многоцентровое исследование, для которого назначен один либо несколько ведущих исследователей, должно иметь основной график работ всех задействованных испытательных площадок. Обеспечить выполнение этого – обязанность руководства испытательной лаборатории и руководства испытательной площадки.

6.4. В основном графике работ должно иметься уникальное идентификационное название исследования, а также, если необходимо, перекрестные ссылки на идентификационные названия испытательных площадок. На основном(-ых) графике(-ах) работ должен быть указан руководитель исследования, а на графике работ каждой испытательной площадки – соответствующий ведущий исследователь.

6.5. На основном графике работ, находящемся на всех площадках, должны быть указаны даты начала и завершения фаз(-ы) работ, за которую(-ые) они отвечают.

7. План исследования

7.1. Для каждого многоцентрового исследования должен быть составлен единый план исследования. В плане исследования должны быть точно указаны названия и адреса всех задействованных площадок.

7.2. В плане исследования должны содержаться имя и адрес ведущего(-их) сотрудника(-ов) и порученная ему/им фаза исследования. Рекомендуется включать информацию, достаточную для установления прямого контакта с руководителем исследования, например, номер телефона.

7.3. План исследования должен указывать, каким образом собранные на местах данные будут предоставляться руководителю исследования для включения их в завершающий отчет.

7.4. Если это известно, желательно описать в плане исследования место(-а), где должны храниться данные, исследуемые вещества/лекарственные средства, образцы сравнения/контрольные образцы и образцы, собранные для хранения на различных площадках.

7.5. Рекомендуется, чтобы проект плана исследования представили ведущим сотрудникам для изучения и определения возможности выполнить назначенную им работу, а также для выполнения специальной технической работы, если этого требует план исследования.

7.6. Как правило, план исследования составляется на одном языке, обычно на языке руководителя исследования. Для многоцентровых исследований может потребоваться, чтобы план исследования был составлен на более чем одном языке; это намерение должно быть указано в исходном плане исследования, переведенном плане(-ах) исследования, а исходный язык должен быть указан на всех версиях. Должен иметься механизм проверки точности и полноты переведенного плана исследования. Ответственность за точность перевода может быть возложена руководителем исследования на специалиста по языку и должна быть оформлена документально.

8. Проведение исследования

8.1. Испытательные лаборатории

8.1.1. 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.

8.1.2. При необходимости перемещения данных или других материалов между площадками, следует установить механизмы для поддержания их сохранности. Особое внимание следует уделять электронной передаче данных (электронная почта, интернет и т.д.).

8.2. Оборудование

8.2.1. 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.

8.2.2. Для такого оборудования должны иметься регистрационные записи о проведении технического обслуживания и калибровки, во время использования они служат для подтверждения их «пригодности к использованию по назначению». Некоторая аппаратура (например, взятое в аренду или лизинг оборудование, такое 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 необработанные данные специально по данному исследованию, чтобы продемонстрировать «пригодность к использованию по назначению» оборудования.

8.3. Контроль и учет материалов исследования

8.3.1. Должны иметься процедуры, обеспечивающие своевременную доставку на места материалов, относящихся к исследованию. Необходимо поддерживать целостность/стабильность во время транспортировки, поэтому крайне важно использовать надежные средства транспортировки и порядок сохранности документов. Важно иметь четко определенные процедуры для транспортировки, а также обязанности для исполнителей.

8.3.2. Каждая отправка материала исследования должна сопровождаться соответствующей документацией, чтобы соответствовать каким-либо применяемым законодательным требованиям, например, таможенному законодательству, законодательству о здравоохранении и безопасности. Такая документация должна также предоставлять важную информацию, достаточную для установления пригодности к использованию по назначению по прибытии на место. Эти вопросы должны быть решены до отгрузки.

8.3.3. Если материалы исследования транспортируются между площадками в одной и той же грузовой партии, важно, чтобы они были

соответствующим образом разделены и идентифицированы, во избежание путаницы или перекрестного загрязнения. Это особенно важно, если вместе транспортируются материалы от более чем одного исследования.

8.3.4. 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 необходимые условия поддерживаются.

8.3.5. Следует уделять внимание хранению, возврату или утилизации избыточных исследуемых или эталонных элементов, используемых на местах.

9. Оформление результатов исследования

9.1. Для каждого многоцентрового исследования следует составлять единый заключительный отчет. Заключительный отчет должен включать данные по всем фазам исследования. Ведущему исследователю следует составлять отчет, заверенный подписью и с указанием даты, в отношении порученной ему фазы для включения в заключительный отчет. В готовом виде такие отчеты должны включать доказательство проведения соответствующего мониторинга ОК на этой испытательной площадке и содержать достаточный комментарий, чтобы руководитель исследования мог составить действительный заключительный отчет по всему исследованию. В качестве альтернативы, необработанные данные могут передаваться от ведущего(-их) исследователя(-ей) руководителю исследования, который должен убедиться, что эти данные представлены в заключительном отчете. Заключительный отчет, составленный таким образом, должен содержать указание о ведущем(-их) исследователе(-ях) и фазе(ах), за которую(-ые) они несут ответственность.

9.2. Ведущие исследователи должны указать, в каком объеме работа, за которую они отвечают, соответствует настоящим правилам, и представить доказательство проведения инспекций по ОК на этой испытательной площадке. Это может быть включено непосредственно в заключительный отчет либо

требуемые данные могут быть выделены и вставлены в заявление руководителя исследования следовать правилам надлежащей лабораторной практики и в заключение СОК в заключительном отчете. При этом следует дать ссылку на источник и место его хранения.

9.3. Руководитель исследования должен подписать и датировать заключительный отчет, чтобы подтвердить свою ответственность за правильность всех данных. Следование настоящим правилам должно указываться с помощью ссылки на правила надлежащей лабораторной практики и правовые акты, соответствие которым заявляется. Данное заявление о соответствии должно распространяться на все фазы исследования и должно согласовываться с информацией, представленной в заявлениях ведущего(-их) исследователя(-ей). В заключительном отчете также указываются площадки, не соответствующие настоящим правилам.

9.4. В заключительном отчете должно быть указано место(-а) хранения плана исследования, проб исследуемых и эталонных веществ, образцов, необработанных данных и заключительного отчета. Отчеты, составленные ведущими исследователями, должны предоставлять информацию, касающуюся сохранности материалов, за которые они несут ответственность.

9.5. 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.

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

10. Стандартные операционные процедуры

10.1. Настоящие правила требуют, чтобы были установлены и соблюдались соответствующие и технически утвержденные СОП. Ниже

приведены примерные процедуры, характерные для многоцентровых исследований:

- 10.1.1. выбор и мониторинг испытательных площадок;
- 10.1.2. назначение и замена ведущего исследователя;
- 10.1.3. передача данных, образцов и проб между площадками;
- 10.1.4. проверка правильности или утверждение переводов плана исследований или СОП на иностранный язык; и
- 10.1.5. хранение, возврат или утилизации исследуемых и эталонных веществ, используемых на отдаленных испытательных площадках.

10.2. Настоящие правила требуют, чтобы СОП находились непосредственно в распоряжении персонала исследования при осуществлении деятельности, независимо от того, выполняют ли они работу в данный момент.

10.3. Рекомендуется, чтобы персонал испытательной площадки соблюдал СОП испытательной площадки. Если требуется, чтобы они соблюдали другие процедуры, указанные руководителем исследования, например, СОП, предоставленные руководством испытательной лаборатории, то это требование должно быть указано в плане исследования ведущий исследователь несет ответственность за обеспечение того, чтобы персонал испытательной площадки знал процедуры, которые следует соблюдать, и имел доступ к соответствующей документации.

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

10.5. Если СОП испытательной лаборатории были изданы 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 версии.

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

11. Хранение регистрационных записей и материалов

11.1. Во время проведения многоцентровых исследований следует уделять внимание временному хранению материалов. Такие помещения для хранения должны быть надежными и защищать целостность их содержимого. Если данные передают из испытательной лаборатории, следует удостовериться, что площадка имеет возможность легко проводить поиск данных, которые могут потребоваться для анализа.

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

11.3. Руководство испытательной площадки должно обеспечить, чтобы имелись соответствующие документы, демонстрирующие участие испытательной площадки в исследовании.

РОЛЬ И ДОЛЖНОСТНЫЕ ОБЯЗАННОСТИ РУКОВОДИТЕЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ СОГЛАСНО НАСТОЯЩИМ ПРАВИЛАМ

1. Роль руководителя исследования

1.1. При исследовании руководитель исследования представляет собой единственное контролирующее лицо с окончательной ответственностью за полное научное руководство им. В этом состоит главная роль руководителя исследования, и все служебные обязанности и обязательства, как обозначено в настоящих правилах, проистекают из нее. При исследовании в любой момент времени может действовать только один руководитель. Несмотря на то, что некоторые должностные обязанности руководителя исследования могут делегироваться, как в случае с субподрядными экспериментами, основная его ответственность как единого центрального контролирующего лица не может передаваться.

1.2. Должность руководителя исследования служит гарантией того, что контролируются научная, административная и исполнительная стороны исследования. Руководитель исследования достигает этого путем согласования усилий управляющего аппарата, научного/технического персонала и программы обеспечения качества.

1.3. При многоцентровых исследованиях, когда проводятся работы 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, именуемым главным исследователем. Действуя от имени руководителя исследования, он несет ответственность за проведение конкретных установленных фаз эксперимента в соответствии с применимыми Правилами надлежащей лабораторной практики.

1.4. С научной точки зрения должность руководителя исследования обычно занимает работник, курирующий научные аспекты исследований,

который отвечает за дизайн и утверждение плана исследования, а также за наблюдение за сбором данных, анализом и отчетностью. На него возлагается обязанность делать итоговые общие выводы по результатам эксперимента. Как ведущий научный сотрудник руководитель исследования сотрудничает с другими исследователями и/или ведущим(-и) исследователем(-ями), оставаясь в курсе полученных в ходе эксперимента данных, а также принимая и изучая соответствующие их индивидуальные доклады, чтобы включить в итоговый отчет исследования.

1.5. В административном порядке для правильного проведения эксперимента руководитель исследования должен требовать и устанавливать соотношение ресурсов, предоставляемых руководствам, таких как персонал, оборудование и материальную базу, с тем, чтобы позаботиться о соответствующем их качестве и доступности согласно графику.

1.6. Соблюдение обязательных условий также входит в обязанности руководителя исследования. В этой роли он несет ответственность за обеспечение того, что исследование осуществляется в соответствии с настоящими правилами, для подтверждения чего требуется наличие подписи на итоговом отчете исследования.

2. Обязанности руководства

Руководство испытательной лаборатории несет ответственность за обеспечение функционирования лаборатории в соответствии с настоящими правилами, что включает эффективную организацию во всех областях деятельности и назначение достаточного числа квалифицированных и опытных сотрудников, в том числе руководителей исследования, а при необходимости проведения исследования на нескольких площадках – ведущего(их) исследователя(ей).

2.1. Назначение руководителей исследования

2.1.1. Руководство испытательной лаборатории должно утвердить документ, определяющий процедуры выбора и назначения руководителей

исследования, их заместителей и ведущих(их) исследователя(ей), если это требуется национальными программами контроля соблюдения принципов надлежащей лабораторной практики.

2.1.2. Назначая для исследования руководителя, руководству испытательной лаборатории следует ознакомиться с текущей или ожидаемой рабочей нагрузкой данного сотрудника. Чтобы оценить объем работы, выполняемый каждым человеком в стенах испытательной лаборатории, можно использовать основной график работ, куда включена информация о видах и сроках проведения экспериментов, закрепленных за каждым руководителем исследования. Это также полезный управленческий инструмент при распределении исследований.

2.1.3. Замена руководителя исследования и/или ведущего(-их) исследователя(-ей) должна производиться согласно установленным процедурам и должна документально оформляться.

2.2. Обучение и профессиональная подготовка руководителей исследования

2.2.1. Руководство обеспечивает документальное подтверждение обучения и профессиональной подготовки руководителя исследования по всем направлениям деятельности. Обучающая программа должна обеспечивать, чтобы руководители исследования обладали полным и четким пониманием настоящих правил и соответствующей осведомленностью о порядке деятельности испытательной лаборатории. Сюда можно отнести знание и практическое владение другими инструкциями и распоряжениями, имеющими отношение к испытательной лаборатории и конкретному типу исследования. Профессиональная подготовка может включать опыт работы под непосредственным надзором компетентных должностных лиц. Периоды наблюдения или стажировка в рамках каждого направления, задействованного в эксперименте, могут обеспечить полезное основополагающее понимание соответствующих практических аспектов и научных принципов, а также помогать в установлении способов связи. Посещение внутриведомственных и

независимых семинаров и курсов, участие в профессиональных обществах и доступ к подходящей литературе может позволить руководителям исследования поддерживать текущую осведомленность о разработках в их научной области. Профессиональное развитие должно быть непрерывным и подвергаться периодическому пересмотру. Любое обучение и подготовку необходимо документально подтверждать и сохранять записи в течение времени, установленного соответствующими органами власти.

2.2.2. Официальные отчеты о таких программах должны отражать последовательность практического обучения и давать ясное указание на тип исследования, в управлении которым сотрудник считается компетентным. Время от времени может требоваться дополнительная подготовка или переподготовка, например, после внедрения новой технологии, операций или нормативных требований.

3. Обязанности руководителя исследования

3.1. Руководителем исследования является лицо, которое несет окончательную ответственность за научное проведение исследования и может подтвердить соответствие исследования правилам Надлежащей лабораторной практики.

3.2. Начало исследования

3.2.1. Руководитель исследования должен своей подписью одобрить план исследования, который подготавливается до момента начала исследования. В данном документе следует четко установить задачи и весь ход эксперимента, а также способ их достижения. Любые дополнения к плану исследования должны утверждаться, согласно указанному выше. В плане многоцентрового исследования следует определить и описать роль ведущего(-их) исследователя(-ей) и каждой испытательной лаборатории, а также испытательных площадок в осуществлении эксперимента.

3.2.2. Руководителю следует взять на себя ответственность за исследование, подписывая план исследования на дату, в момент чего тот

становится официальным рабочим документом для данного исследования (дата начала исследования). В соответствующем случае руководитель исследования обязан также гарантировать, чтобы план эксперимента была подписана спонсором и руководством, если того требуют национальные программы.

3.2.3. Перед датой начала исследования руководителю исследования необходимо предоставить персоналу по ОК доступ к плану исследования для проверки наличия в нем полной информации, необходимой для соблюдения настоящих правил.

3.2.4. До фактической даты начала эксперимента руководитель исследования должен обеспечить весь персонал, занятый в эксперименте, копиями плана исследования, в том числе сотрудников ОК.

3.2.5. Перед тем, как начнутся какие-либо работы по исследованию, руководитель исследования обязан удостовериться в том, что управление привлекло соответствующие ресурсы для реализации исследования, а также что в наличии имеются подходящие материалы для тестирования и тест-системы.

3.3. Ход исследования

3.3.1. На руководителя исследования возложена ответственность за комплексное управление исследованием. Он должен гарантировать то, что выполняются все установленные в плане исследования процедуры, включая поправки, и все полученные в течение исследования данные полностью задокументированы. В документальном подтверждении нуждаются специфические технические обязанности, которые могут делегироваться компетентному персоналу.

3.3.2. Участие руководителя исследования в реализации исследования должно включать пересмотр исследовательских операций и информации для обеспечения выполнения установленных в плане исследования процедур и их согласованности со стандартными операционными процедурами. Сюда следует отнести данные, полученные с помощью компьютера. Чтобы это продемонстрировать, в отчетах исследования документально фиксируются виды и регулярность обзорных проверок.

3.3.3. Поскольку все решения, которые могут повлиять на целостность эксперимента, нуждаются, прежде всего, в одобрении руководителя исследования, то важно, чтобы он оставался в курсе динамики эксперимента. Это имеет особое значение после временного неучастия в исследовании и может достигаться только посредством сохранения эффективного общения со всеми научными, техническими и руководящими сотрудниками, а при многоцентровом исследовании – с ведущим(-и) исследователем(-ями). При необходимости порядок взаимодействия обеспечивает возможность быстро сообщить об отклонениях от плана исследования, а также гарантирует документальное подтверждение возникающих проблем.

3.3.4. Если данные записываются на бумаге, руководителю исследования следует позаботиться о том, чтобы полученные сведения полностью и точно документировались и создавались в соответствии с настоящими правилами. В отношении результатов, представленных в электронной форме в компьютеризированной системе, обязательства руководителя исследования остаются теми же, как и в отношении канцелярских систем. Кроме того, руководитель исследования должен убедиться в соответствии компьютеризированных систем предполагаемой области применения и их пригодности для использования в эксперименте.

3.4. Итоговый отчет

3.4.1. Итоговый отчет исследования необходимо составлять в форме детализированного научного документа, устанавливающего цель исследования, описывающего использованные методы и материалы, обобщающего и представляющего анализ полученных данных, а также излагающего сделанные выводы.

3.4.2. Лишь убедившись в том, что итоговый отчет дает полное, достоверное и точное представление об исследовании и его результатах, руководителю исследования следует подписать и датировать отчет, свидетельствуя о принятии на себя ответственности за верность сведений. Следует указать степень соответствия настоящим правилам. Ему следует также

самому удостовериться, что имеется доклад ОК и были зафиксированы любые расхождения с планом исследования.

3.5. Архивы

По окончании исследования (включая штатное завершение) на руководителя исследования возлагается обязанность по своевременной архивации плана исследования, итогового отчета, необработанных данных и связанного материала. В окончательный рапорт следует включить заявление, свидетельствующее о том, что все образцы исследуемого и референтного объектов, пробы, необработанные данные, план исследования, итоговый отчет и другая соответствующая документация будут храниться. После передачи сведений в архивы, ответственность за них несет руководство.

3.6. Заключение субподрядного договора

Если все части исследования отданы на субподряд, руководитель исследования (и персонал ОК) должен быть осведомлен о степени соответствия настоящим правилам данной лаборатории. Когда организация, связанная договором, не подчиняется настоящим правилам, руководителю исследования надлежит в итоговом отчете указать это.

4. Изменения к плану исследования и отклонения от него

4.1. Внесение изменений(поправок) в план исследования

Для подтверждения преднамеренного изменения дизайна исследования после даты его начала и до наступления события следует оформлять поправки к плану исследования. Можно также в результате неожиданного происшествия в ходе исследования, которое требует значительных мер, сделать дополнение. Дополнения, свидетельствующие о причине изменения, должны последовательно нумероваться, датироваться, подписываться и направляться руководителем исследования всем получателям исходного плана исследования.

4.2. Отклонения в исследовании

В то время как поправка представляет собой запланированное изменение в плане исследования, отклонение является непредусмотренным изменением,

происходящим во время осуществления эксперимента. В документации по исследованию следует фиксировать сведения об исследовании, в том числе расхождение с его планом. Данные записи могут инициироваться другими сотрудниками, занятыми в эксперименте, но должны своевременно одобряться, описываться, обосновываться и датироваться руководителем исследования и/или ведущим(-и) исследователем(-ями), а также храниться вместе с необработанными данными исследования. Руководитель исследования обязан утверждать любые предпринимаемые корректирующие действия. Ему следует рассмотреть целесообразность консультации с другими научными сотрудниками для того, чтобы определить влияние любой подобной информации на исследование, и сообщить (и обсудить при необходимости) об этих отклонениях в итоговом отчете.

5. Квалификационные требования к руководителю исследования

Квалификационные требования к руководителю исследования определяются обязательными условиями для каждого конкретного исследования. В обязанности руководства испытательной лаборатории входит установление этих критериев. Более того, руководство испытательной лаборатории отвечает за выбор, контроль и поддержку руководителя исследования, чтобы гарантировать проведение экспериментов в соответствии с настоящими правилами. Минимальные требования к квалификации, установленные руководством испытательной лаборатории для должности руководителя исследования, должны быть отражены в персональных документах кадрового учета. В дополнение к серьезной технической подготовке (образованию) координирующая роль руководителя исследования требует, чтобы сильными сторонами данного лица были навыки в области коммуникации, решения проблем и управления.

6. Взаимодействие с исследованием

6.1. Руководитель исследования несет общую ответственность за управление исследованием. Определение «ответственность за общее проведение

исследований и заключительный отчет» может толковаться в широком смысле для таких исследований, в которых руководитель исследования может быть географически удален от фактической экспериментальной работы. При наличии нескольких уровней управления, исследовательского персонала и персонала службы обеспечения качества очень важно, чтобы существовали четкие разграничения полномочий и коммуникационных связей, а также возложенных на них обязанностей с тем, чтобы руководитель исследования мог эффективно выполнять свои обязанности по настоящим правилам. Это должно оформляться в письменной форме. При наличии исследований, проводящихся на нескольких испытательных площадках, руководство испытательной лаборатории должно обеспечивать четкие коммуникационные связи между руководителем исследования, ведущим(и) исследователем(ями), программой(ами) обеспечения качества и исследовательским персоналом.

6.2. В исследованиях, в которых ответственность делегирована ведущему исследователю, руководитель(и) исследования будет(ут) опираться на данных сотрудников, чтобы гарантировать, что соответствующий(е) этап(ы) исследования проводят в соответствии с планом исследования, соответствующим СОП и настоящим правилам. Ведущий исследователь должен связаться с руководителем исследования в случае происшествия(-ий), которое(-ые) могут оказать отрицательное воздействие на задачи, определенные в плане исследования. при возникновении событий, которые могут повлиять на указанные в плане исследования объекты. Весь обмен информацией должен документально подтверждаться.

6.3. На всех этапах эксперимента обязательно осуществляется взаимодействие между руководителем исследования и ОК.

6.4. Такое взаимодействие может включать:

6.4.1. активное привлечение службы обеспечения качества, например, к своевременному рассмотрению плана исследования, рассмотрению новых и пересмотренных СОП, посещению персоналом службы обеспечения качества

совещаний в начале проведения исследования и решению возможных проблем, касающихся настоящих правил.

6.4.2. быстрый ответ на отчеты об инспекции и аудите с указанием корректирующих действий и, при необходимости, поддержание связи с персоналом службы обеспечения качества, научным и техническим персоналом с целью содействия в подаче ответов на полученные в ходе инспекции/аудита данные (результаты).

7. Замена руководителя исследования

7.1. Руководитель исследования несет ответственность за общий ход исследования в соответствии с настоящими правилами. Он должен удостовериться в полном соответствии данным принципам каждого этапа исследования, в точном следовании плану исследования, а также в том, что все наблюдения полностью документируются. Теоретически данная ответственность может быть полностью реализована только тогда, когда руководитель исследования постоянно присутствует во время проведения исследования. Это не всегда осуществимо на практике, так как неизбежно будут возникать периоды его отсутствия, во время которых появляется необходимость в его замене. Поскольку обстоятельства, при которых руководитель исследования может быть заменен, не определены в настоящих правилах, они должны рассматриваться на уровне выполняемых испытательной лабораторией СОП. Данные СОП должны также иметь отношение к необходимым для замены руководителя исследования процедурам и документации.

7.2. Решение о замене или временном делегировании ответственности принимает руководство испытательной лаборатории. Все подобные решения следует документировать в письменной форме. Существуют два условия, при которых может рассматриваться вариант замен; оба из них имеют значение только для долгосрочных исследований, так как можно предположить, что в течение краткосрочного исследования руководитель исследования присутствует постоянно. Необходимость замены руководителя исследования, являющегося

одним из ключевых сотрудников, очевидна в случае окончания срока его работы. В этом случае одной из сторон ответственного лица, пришедшего на замену руководителя исследования (при содействии персонала службы обеспечения качества), необходимо в кратчайшие сроки убедиться в соответствии исследований, проведенных на сегодняшний день, принципам надлежащей лабораторной практики. Процедура и причины замены руководителя исследования должны быть документированы и подтверждены руководством испытательной лаборатории. Также рекомендуется документирование результатов промежуточного рассмотрения соответствия принципам надлежащей лабораторной практики в случае обнаружения недостатков или отклонений.

7.3. Ко второму кругу обстоятельств, приводящих к временному отсутствию руководителя исследования, относятся праздники, научные совещания, болезнь или несчастный случай. 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, они могут быть либо перенесены на более удобное время (с внесением, в случае необходимости, изменений в план исследования) или может быть рассмотрена замена руководителя исследования либо путем формального выдвижения сотрудника в качестве замены руководителя исследования, либо временной передачи обязанностей квалифицированному сотруднику для выполнения данного конкретного этапа исследования. Если отсутствие руководителя исследования может быть более продолжительным, то предпочтение должно отдаваться замене, а не передаче обязанностей.

7.4. Вернувшийся руководитель исследования независимо от того, был ли он заменен или нет во время его отсутствия, должен в кратчайшие сроки установить, имели ли место отклонения от настоящих правил. Отклонения от настоящих правил, возникшие в отсутствие руководителя исследования, должен документировать возвратившийся руководитель исследования.

8. Правовой статус руководителя исследования

Подпись руководителя исследования, внесенная в заключительный отчет и имеющая юридическую силу, подтверждает ответственность руководителя исследования в отношении выполнения исследования в соответствии с настоящими правилами и достоверного представления первичных данных в заключительном отчете.

В то же время следует учитывать, что юридическая ответственность руководителя исследования устанавливается национальным законодательством и судопроизводством, а не настоящими правилами.

РОЛЬ И ОБЯЗАННОСТИ СПОНСОРА В ПРИМЕНЕНИИ НАСТОЯЩИХ ПРАВИЛ

1. Общие положения

1.1. У спонсора исследования помимо прямых есть и косвенные обязанности. Это обусловлено тем фактом, что спонсор часто является стороной, начинающей одно или несколько исследований, и напрямую предоставляет результаты исследований в уполномоченные органы. Поэтому спонсор принимает активное участие в подтверждении соответствия принципам настоящих правил всех доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровью человека и окружающей среды. Спонсоры не могут полагаться только на заверения испытательных лабораторий, нанятых для проведения таких исследований.

1.2. Спонсором может быть:

1.2.1. лицо³, которое начинает и обеспечивает финансирование и другую помощь при проведении доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды;

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

2. Обязанности спонсора

2.1. Спонсор должен знать о требованиях принципов надлежащей лабораторной практики, в частности о тех, которые имеют отношение к руководству испытательной лаборатории и руководителю исследования/ведущему исследователю.

³ «Лицом» может быть физическое лицо, компания, корпорация, ассоциация, научное или академическое учреждение, государственный орган или его структурное подразделение, а также любой другой орган, образованный на законном основании.

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

2.3. При заказе доклинических (неклинических) исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды спонсор должен быть уверенным, что испытательная лаборатория подходит для проведения определенного вида исследования согласно настоящим правилам. Спонсор сообщает испытательной лаборатории, что исследование должно проводиться согласно настоящим правилам.

2.4. Существуют разные способы оценки способности испытательной лаборатории провести исследование согласно настоящим правилам. Целесообразно изучить работу испытательной лаборатории до проведения исследования, а также в ходе исследования, например, структуру, продолжительность и сложность исследования, чтобы убедиться, что технические средства, оборудование, СОП и персонал соответствуют настоящим правилам. Если испытательная лаборатория участвует в национальной программе контроля соблюдения настоящих правил, к работе можно привлечь уполномоченный орган⁴ для определения статуса соответствия испытательной лаборатории настоящим правилам.

2.5. Если в регуляторный орган предоставляются несколько исследований в одном пакете, ответственность за достоверность всего пакета неизмененных заключительных отчетов лежит на спонсоре. Необходимо, чтобы спонсор установил соответствующую связь между его представителями и всеми сторонами, участвующими в проведении исследования, например, руководителем исследования, отделом обеспечения качества и руководством испытательной лаборатории.

⁴ Несмотря на договорные требования о конфиденциальности, уполномоченный орган имеет доступ ко всем данным испытательной лаборатории о соблюдении настоящих правил.

2.6. Государства-члены Союза могут требовать утверждения плана исследования спонсорами в силу правовых особенностей, связанных с ответственностью за достоверность данных исследований.

2.7. Если архив испытательной лаборатории, в связи с прекращением ее деятельности, передан в архивы спонсора, то он должен обеспечить возможность надлежащего хранения и извлечения планов исследований, исходных данных, образцов, проб испытуемых и стандартных образцов и заключительных отчетов согласно настоящим правилам.

2.8. Спонсор должен сообщать испытательной лаборатории о любых известных потенциальных опасностях исследуемого вещества/лекарственного вещества 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

3.1. Правила надлежащей лабораторной практики включают требования к описанию свойств исследуемого вещества/лекарственного средства (например, пункты 2.6.2.1-2.6.2.2; 4.2.1.4). Необходимо точно указывать название исследуемого вещества/лекарственного средства и его свойства. Определение свойств исследуемого вещества/лекарственного средства выполняет испытательная лаборатория, работающий по контракту, или спонсор. Если требуется, чтобы свойства определил спонсор, этот факт должен быть указан в заключительном отчете. Спонсоры не должны забывать о том, что результатом определения свойств не в соответствии с настоящими правилами может стать отклонение исследования регуляторными органами в государствах-членах Союза.

3.2. 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. Предоставление данных в регуляторные органы

Окончательная ответственность за научную достоверность исследования лежит на руководителе исследования, а не на спонсоре, обязанностью которого является принятие решения исходя из результатов исследований, предоставлять или не предоставлять исследуемое вещество/лекарственное средство на регистрацию в регуляторный орган.

ПРИМЕНЕНИЕ НАСТОЯЩИХ ПРАВИЛ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VITRO*

1. Обязанности

1.1. Руководство испытательной лаборатории

Большая часть обязанностей руководства испытательной лаборатории носит общий характер и в равной мере применяется для исследований *in vitro* и *in vivo*, например, требования к руководству испытательной лаборатории по обеспечению наличия квалифицированного персонала и соответствующего оборудования и аппаратуры для своевременного и надлежащего проведения исследования. Однако руководство испытательной лаборатории должно быть осведомлено о том, что исследование *in vitro* может повлиять на исполнение других обязанностей. Например, руководство испытательной лаборатории должно гарантировать, что персонал точно понимает выполняемые им функции. Для исследований *in vitro* это может повлечь за собой проведение специального обучения асептическим процедурам и обращению с биологически опасными материалами. Для исследования *in vitro* может потребоваться наличие специальных зон и выполнение процедур для предотвращения загрязнения тест-системы. Еще один пример – требование о том, что руководство испытательной лаборатории должно обеспечить соответствие испытательной лаборатории требованиям пригодности для исследования. Для некоторых исследований *in vitro* может потребоваться использование патентованных материалов или наборов для проведения исследования. Хотя материалы, используемые в исследовании, соответствующем настоящим правилам, должны производиться и тестироваться на соответствие с использованием надлежащей системы качества, таким образом, возлагая основную ответственность за их соответствие на изготовителя или поставщика, обязанность руководства испытательной лаборатории – подтвердить, что эти условия соответствующим образом выполнены путем оценивания деятельности, методик и политики поставщиков.

1.2. Руководитель исследования

1.2.1. Общие обязанности руководителя исследования не зависят от типа исследования, а обязанности, перечисленные в правилах, применяются и к исследованиям *in vitro*. Руководитель исследования продолжает являться центральным и единственным лицом в обеспечении контроля исследования и несет ответственность за общее проведение исследования и формирование отчета об исследовании.

1.2.2. В исследованиях *in vitro* руководитель исследования должен уделять особое внимание документальному оформлению обоснованности и характеристики тест-системы, т.е. деятельности, которая может быть более сложной для осуществления в исследованиях *in vitro*. Например, использование определенных видов организмов может быть обосновано документированием таких характеристик, которые делают их подходящей моделью для оценки интересующих исследователя эффектов. Характеристика определенного животного может быть осуществлена путем составления простого документа с указанием вида животного, штамма, субштамма, источника поставки, номера диапазона веса тела, пола и возраста.

1.2.3. Для обоснования выбора тест-системы может потребоваться, чтобы руководитель исследования оформил документ о том, что метод исследования был официально утвержден или является структурно, функционально и/или механистически сходным с официально утвержденным эталонным методом исследований. Перед использованием новых методов исследований, являющихся структурно, функционально и/или механистически сходными с официально утвержденным эталонным методом исследований, руководитель исследования должен предоставить документальное подтверждение о том, что новый метод исследований имеет сопоставимую эффективность при оценке с помощью надлежащего образца сравнения/контрольного образца.

1.2.4. Документальное оформление характеристик систем *in vitro* может также оказаться затруднительным. Хотя руководитель исследования, с помощью поставщика, может быть способен документировать некоторые характеристики

тест-системы (например, линию клеток, возраст/пассажиrowание, происхождение), он/она также должен(-на) охарактеризовать тест-систему, документально зафиксировав, что она обеспечивает необходимую надежность при оценке с помощью надлежащего образца сравнения/контрольного образца, включая, при необходимости, объекты положительного, отрицательного контроля, необработанные контрольные объекты и/или объекты контроля реактива. В особых случаях может рассматриваться использование патентованных материалов или наборов для проведения испытаний *in vitro*. Хотя эффективность таких материалов или испытательных комплектов должна быть гарантирована поставщиком, производителем или патентообладателем, и хотя руководство испытательной лаборатории несет ответственность за то, что поставщик соответствует критериям качества, как указано выше, например, проверяя деятельность, методики и политику продавца, только руководитель исследования отвечает за подтверждение того, что характеристики данных материалов или наборов действительно отвечают требованиям проведения исследования и что наборы для проведения испытания должным образом валидированы и подходят для предназначенной цели применения. Так как качество и надежность этих материалов или испытательных комплектов напрямую влияют на качество и надежность результатов исследования, особенно важно, чтобы руководитель исследования тщательно изучил и критически оценил полноту и приемлемость документации по контролю качества, предоставленной поставщиком. Как минимум, руководитель исследования должен быть способен оценить соответствие системы качества, используемой изготовителем, и иметь в наличии все документы, необходимые для оценки пригодности тест-системы для использования, например, результаты исследований характеристик.

1.3. Персонал исследования

Персонал должен тщательно соблюдать, требования к асептическим условиям, где они применяются, и выполнять соответствующие процедуры при проведении исследований *in vitro*, чтобы избежать патогенного загрязнения тест-системы. Аналогично, персонал должен применять соответствующие практики

(см. Приложение 8, пункт 1), чтобы избежать перекрестного загрязнения между тест-системами и обеспечить чистоту исследования. Персонал исследования должен знать и строго придерживаться требований к изолированию тест-систем и исследованиям с применением биологически опасных материалов. Во время исследований *in vitro* следует также применять надлежащие меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риски от использования опасных химических веществ.

2. Обеспечение качества

2.1. В целом, деятельность, связанная с ОК, незначительно различается для исследований *in vitro* и *in vivo*. Исследования *in vitro* в некоторых случаях могут классифицироваться как краткосрочные исследования; в таких случаях применяется требования приложения 1 настоящих правил. Таким образом, подобные исследования могут быть проинспектированы, если это применяется и допускается национальным законодательством, службой обеспечения качества на основе программы инспектирования процессов. Настоящие правила требуют, чтобы СОК инспектировала, главным образом, критические фазы исследования, поэтому важно, чтобы в исследованиях *in vitro* СОК была хорошо осведомлена о том, что собой представляют критические фазы (и критические аспекты) таких исследований. Поэтому руководителю исследования, ведущим исследователям и исследовательскому персоналу следует совместно разрабатывать руководство по проведению инспекций службой обеспечения качества в соответствующих областях. Поскольку программа обеспечения качества должна обязательно распространяться и на специальные аспекты исследований *in vitro*, образование и обучение персонала СОК должно быть точно направлено на способность распознавать потенциальные проблемы в специальных областях исследования *in vitro*.

2.2. Специальные области, подлежащие инспектированию, могут включать в себя процедуры и меры, не ограничиваясь ими:

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

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

2.2.3. мониторинг потенциального загрязнения чужеродными клетками, микоплазмой и другими патогенами или другими случайными агентами;

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

2.2.5. обеспечение надлежащего использования и обслуживания специализированного оборудования;

2.2.6. обеспечение надлежащей криоконсервации и восстановления клеток и тканей;

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

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

2.2.9. поддержание соответствующего разделения между различными исследованиями и тест-системами.

3. Помещения

3.1. Общие положения

Настоящие правила в обязательном порядке устанавливают, что испытательные лаборатории должны соответствовать требованиям к выполняемым в них исследованиям и что следует поддерживать соответствующее разделение между различными видами деятельности, чтобы обеспечить надлежащее и беспрепятственное выполнение каждого исследования. Благодаря тому, что для исследований *in vitro* обычно требуется ограниченное рабочее пространство и не требуется специальных помещений, исключаящих

проведение других исследований, следует предпринять меры с тем, чтобы обеспечить надлежащее разделение исследований *in vitro*, проводимых одновременно в одной и той же физической среде.

3.2. Оснащение тест-систем

3.2.1. Для обеспечения изоляции тест-систем необходимо иметь в наличии достаточное количество помещений или зон, обеспечивающих сведение к минимуму возможности загрязнения тест-систем. При этом важным аспектом является то, что возможность потенциального загрязнения или перекрестного загрязнения, или путаницы не должна угрожать целостности каждой тест-системы и исследования.

3.2.2. Можно инкубировать клетки или ткани, относящиеся к различным исследованиям, в одном и том же инкубаторе, при условии, что существует разделение в достаточной степени (например, соответствующие идентификаторы, метки или раздельное размещение для отличия исследований и т.д.), а также то, что ни один исследуемый элемент не является достаточно летучим, чтобы внести загрязнение в другие исследования при совместном инкубировании.

3.2.3. Разделение критических фаз исследований может быть возможным не только в пространственном, но и временном отношении. Манипуляция с клеточными или тканевыми культурами, например, процедуры субкультивирования, добавление исследуемого элемента и т.д., обычно выполняется в кабинетах с вертикальным ламинарным воздухопотоком, чтобы обеспечить стерильность и защитить тест-системы, а также персонал исследования и окружающую среду. При таких обстоятельствах соответствующее разделение для предотвращения перекрестного загрязнения между исследованиями можно обеспечить путем последовательных манипуляций с испытательными тест-системами, используемыми в отдельных исследованиях, с помощью тщательной очистки и обеззараживания/стерилизации рабочих поверхностей кабинета и

соответствующего лабораторного оборудования, используемого в различных видах деятельности, если это необходимо.

3.2.4. Другим важным аспектом является наличие отведенных комнат или зон со специальным оборудованием, обеспечивающих долгосрочное хранение тест-систем. Оборудование, в том числе контейнеры для хранения, должно обеспечивать соответствующие условия для сохранения целостности тест-систем в течение длительного времени.

3.3. Помещения для обработки исследуемых веществ/лекарственных средств и образцов сравнения/контрольных образцов

Хотя требования настоящих правил к обработке исследуемых веществ/лекарственных средств и образцов сравнения/контрольных образцов в отношении предотвращения их перекрестного заражения в равной мере относятся и к исследованиям *in vitro*, необходимо принять во внимание еще один аспект: Поскольку стерильность является важным фактором в исследованиях *in vitro*, следует обеспечить, чтобы помещения или зоны, используемые для подготовки и смешивания исследуемых и эталонных веществ со связующими веществами были оснащены таким образом, чтобы можно было работать в асептических условиях, и тем самым защитить тест-систему и исследование путем сведения к минимуму возможности их загрязнения в ходе подготовки тестируемых и стандартных объектов (образцов).

4. Оборудование, материалы и реагенты

4.1. Хотя согласно общепринятому представлению рутинные требования к аппаратуре, используемой в среде соответствия принципам надлежащей лабораторной практики, в равной степени применимы и к аппаратуре для исследований *in vitro*, существуют некоторые специфические вопросы и проблемы, имеющие особое значение. Для целостности и надежности отдельных исследований *in vitro* важно обеспечить надлежащие условия для определенного оборудования, т.е. нужно проводить регулярное техническое обслуживание, контроль и калибрование, если требуется, микровесов, микропипеток, кабинетов

с вертикальным ламинарным воздухопотоком или инкубаторов. Для специального оборудования следует определить критические параметры, требующие постоянного контроля или настройки предельных величин, наряду с установкой сигнальных устройств.

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

5. Тест-системы

5.1. Тест-системы *in vitro* – это, в основном, биологические системы, хотя некоторые из самых последних разработок, альтернативных обычным исследованиям *in vivo* (например, комплект генов для токсикогеномики), могут иметь некоторые признаки физико-химических тест-систем, а другие, например, токсикометабономика, могут основываться, большей частью, на аналитической методологии. Испытательные комплекты, включая патентованные испытательные комплекты, должны также считаться тест-системами.

5.2. Условия для тест-систем

Как и для любых других биологических тест-систем, следует определить, поддерживать и вести мониторинг соответствующих условий, чтобы обеспечить качество и целостность тест-системы во время хранения и в ходе самого исследования. К этому относится документально оформленное определение, поддержание и мониторинг жизнеспособности и реактивности тест-системы, включая регистрацию количества пересевов клеток и показатели времени удвоения популяции. Следует также регистрировать условия окружающей среды (например, уровень жидкого азота в системе замораживания жидким азотом для хранения, температура, влажность и концентрация CO₂ в инкубаторах и т.д.), а также любую манипуляцию с тест-системой, требующуюся для поддержания ее качества и целостности (например, обработка антибиотиками или противогрибковыми средствами, субкультивирование, избирательное культивирование для сокращения частоты спонтанных случаев). Поскольку

сохранение надлежащих условий окружающей среды во время хранения тест-системы может в значительно большей степени повлиять на качество данных, чем для других биологических систем, эти регистрационные данные могут быть особенно важны для поддержания качества и надежности данных.

5.3. Недавно полученные тест-системы

В регистрационных данных исследования следует проанализировать и сохранить документацию, полученную от поставщика тест-систем *in vitro* (например, происхождение, возраст/число пассажей, время удвоения клеток и прочие соответствующие характеристики, помогающие идентифицировать тест-систему). 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 определенные критерии. Результаты таких оценок должны оформляться документально и содержаться в регистрационных записях исследования. Если такая оценка невозможна, как, например, при использовании культур первичных клеток или «восстановленных органов», между поставщиком и пользователем должен существовать механизм оценки и документального оформления пригодности тест-системы. Данные мониторинга и регистрации эффективности тест-системы относительно объектов отрицательного и положительного контроля может служить достаточным доказательством чувствительности конкретной тест-системы. Какие-либо проблемы с тест-системой, которые могут повлиять на качество, достоверность и надежность исследования, должны быть оформлены документально и обсуждены в заключительном отчете. Следует обращать внимание продавца на проблемы с тест-системами, поставленными продавцом, и добиваться корректирующих мер.

5.4. Записи о тест-системах

5.4.1. Настоящие правила требуют хранения записей об источнике, дате поступления и состоянии тест-систем при поступлении; для клеток и тканей такие записи должны включать не только непосредственный источник (например,

коммерческого поставщика), но и источник происхождения, где были выделены клетки или ткани (например, первичные клетки или ткани с донорскими характеристиками; адаптированные клеточные линии из известных источников и т.д.). Другие сведения, помимо прочего, должны включать:

- метод, посредством которого изначально были получены клетки или ткани (например, получены из эксплантов тканей, биопсии нормальных или раковых тканей, перенос 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, к тому же, установить природу трансгена и вести соответствующее управление экспрессией трансгенов.

5.4.2. Следует уделять особое внимание надлежащей маркировке тест-систем во время хранения и использования, что включает меры по обеспечению износостойкости маркировки. Следует всегда принимать меры по обеспечению правильной идентификации тест-систем, особенно если размер контейнеров и условия хранения (например, криососуды в жидком азоте, несколько тест-систем, хранящиеся в одном контейнере) могут быть критическими факторами для маркировки.

5.4.3. Требования настоящих правил для тест-систем и реагентов в отношении маркировки и сроков хранения в равной мере применяются и 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, с аналитическими целями, должны иметь срок годности. Продление данного срока годности может осуществляться только на основе документально оформленной оценки (или анализа). Наборы для проведения испытаний, используемых в качестве тест-систем, могут подвергаться оценке, которая оформляется документально, и быть доказательством того, что даже

после истечения срока годности реакция не отклоняется от исторических показателей контроля. Например, из ранее зарегистрированных наблюдаемых реакций соответствующей партии наборов для проведения испытаний по отношению к объектам положительного, отрицательного контроля и/или контроля реактива (носителя, разбавителя). Документально оформленное решение руководителя исследования о продлении срока годности должно представлять доказательство для данного процесса оценки.

5.4.4. Чтобы избежать возможной путаницы, должна быть точно определена номенклатура тест-систем и маркировка тест-систем, а все записи, полученные при отдельных исследованиях, должны иметь официально принятое обозначение тест-систем.

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

6.1. В целом, не существует специальных требований к получению, обработке, отбору проб, хранению и определению характеристик тестируемых и стандартных образцов, используемых в исследованиях *in vitro*, где применяются тест-системы, кроме перечисленных в настоящих правилах. Однако могут потребоваться асептические условия при их обработке, чтобы избежать микробного заражения тест-систем.

6.2. Определение концентрации и однородности, может быть необходимым положительного, отрицательного контроля и/или контроля реактивов (носителя, разбавителя), поскольку наличие этих показателей может быть достаточным доказательством корректной, ожидаемой ответной реакции тест-системы на них.

6.3. Срок годности контрольных объектов (образцов) также может быть продлен на основании документальной оценки или анализа. Такая оценка может состоять из документального подтверждения того, что реакция соответствующих тест-систем на объекты положительного, отрицательного контроля и/или контроля реактива не отклоняется от хранящихся в испытательной лаборатории

исторических показателей контроля, которые, в свою очередь, должны быть сопоставимы с опубликованными эталонными показателями.

7. Стандартные операционные процедуры

7.1. В дополнение к примерам, приведенным в параграфе 2.7.4, имеются виды деятельности и процессы, специфические для исследования *in vitro*, которые следует описать в Стандартных операционных процедурах. Такие СОП должны дополнительно включать в себя следующие примеры деятельности испытательного центра, связанные с проведением испытаний *in vitro*, но не ограничиваться ими:

7.2. Лаборатория

Мониторинг окружающей среды на наличие патогенных микроорганизмов в воздухе и на поверхностях, очистка и дезинфекция, действия, предпринимаемые в случае инфекции или загрязнения в испытательной лаборатории или зоне проведения испытания.

7.3. 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 CO₂ в инкубаторах.

7.4. 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.

7.5. Тест-системы

Условия для хранения и процедуры для 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 прибытия и во время использования, как непосредственно после прибытия, так и в ходе использования; 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.

7.6. Проведение исследования

Асептические техники, критерии приемлемости достоверности исследования, критерии для повторного проведения анализа.

7.7. Обеспечение качества

Определение критических фаз, частота инспекций.

8. Проведение исследования и отчеты о результатах исследования

8.1. Требования настоящих правил к эффективности исследований *in vitro* идентичны требованиям, предъявляемым к традиционным исследованиям безопасности.

8.2. Существует несколько вопросов, характерных для исследования *in vitro*, которые следует отражать в плане исследования, а также в заключительном отчете об исследовании. Однако эти вопросы носят, в основном, научный, технический характер, как (научное) требование о том, что любой внутренний контроль (соответствующего объекта положительного, отрицательного контроля, контроля реактива и необработанного объекта), осуществляемый в целях контроля погрешностей и оценки эффективности тест-системы, следует выполнять одновременно с исследуемым веществом/лекарственным средством во всех исследованиях *in vitro*. Более подробную инструкцию в сравнении с теми, которые, которые следует отражать в плане исследования и заключительном отчете, можно найти в соответствующих руководствах по исследованиям или других соответствующих справочниках.

9. Хранение записей и материалов

9.1. Общие требования настоящих правил к хранению применяются и к исследованиям *in vitro*. Кроме того, следует сохранять образцы тест-систем, которые можно хранить в течение длительного времени, особенно тест-систем, наличие которых ограничено (например, специальные субклоны клеточных линий, трансгенные клетки и т.д.), чтобы можно было подтвердить идентичность тест-системы и/или возможность воспроизвести исследование.

9.2. Необходимо принимать во внимание возможность сохранения проб исследуемого вещества/лекарственного средства тех исследований *in vitro*, которые могут быть отнесены к категории краткосрочных, особенно в случаях, когда исследования *in vitro* составляют основу исследований безопасности.

9.3. Также следует хранить записи об исторических положительных, отрицательных, неиспользуемых результатах и/или результатах средств контроля растворителя, используемых для установления допустимого диапазона реакции тест-системы.

РУКОВОДСТВО ПО ОБМЕНУ ИНФОРМАЦИЕЙ В ОТНОШЕНИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ КОНТРОЛЯ СОБЛЮДЕНИЯ ПРИНЦИПОВ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

1. В данном приложении содержится информация, представляющая особую важность, которой государства-члены Союза обмениваются при проведении национальных программ контроля соблюдения настоящих правил. Эта информация включает:

1.1. название, правовой статус и организационная структура уполномоченного органа;

1.2. процедуры, проводимые в ходе инспекций лабораторий и аудитов исследований, периодичность инспекций и/или критерии графиков инспекций;

1.3. количество и квалификации инспекторов;

1.4. действия, предпринимаемые уполномоченным органом в случае обнаружения несоответствия, включая возможность сообщать другим государствам-членам Союза, при необходимости, о результатах инспекций лабораторий и аудитов исследований;

1.5. договоренности о защите конфиденциальности информации;

1.6. процедуры начала, проведения и подготовки отчета об инспекциях лабораторий и аудитах исследований по запросу других государств-членов Союза;

1.7. процедуры получения информации о лабораториях, которые прошли инспекцию со стороны уполномоченного органа другого государства-члена Союза, включая статус соответствия таких лабораторий;

1.8. сертификаты лаборатории о том, что исследования проводились в соответствии с настоящими правилами.

2. В случае обнаружения серьезных отклонений, которые могут повлиять на специфические исследования, уполномоченный орган может счесть необходимым сообщить о результатах соответствующим уполномоченным органам в других государствах-членах Союза.

3. Названия лабораторий, подлежащих инспекциям в рамках национальной программы контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики, степень соответствия принципам настоящих правил и дата(-ы) проведения инспекций должны ежегодно по запросу предоставляться в уполномоченные органы в других государствах-членах Союза (см. Приложение 7).

4. Утверждение национальных программ контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики в других государствах-членах Союза может произойти не сразу. Государства-члены Союза должны быть готовы принять оригинальные идеи в духе сотрудничества. Может быть так, что государство-член Союза неспособно судить о приемлемости программ контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики другой страны только на основании обмена письменной информацией. В таких случаях государства-члены Союза могут искать необходимое подтверждение через консультации и обсуждение с соответствующими уполномоченными органами.

5. Образование одного уполномоченного органа, охватывающего все виды деятельности лабораторной практики в государстве-члене Союза, имеет очевидные преимущества и необходимо для поддержания международной взаимосвязи и непрерывного обмена информацией. Если существует более одного уполномоченного органа, государство-член Союза должно обеспечить их совместное функционирование и наличие аналогичных программ контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики. Орган или органы, несущие ответственность за международные контакты, должны быть названы государствами-членами Союза.

6. Могут возникнуть ситуации, когда регуляторному органу в государстве-члене Союза потребуется информация о статусе соответствия настоящим правилам лаборатории, расположенной в другом государстве-члене Союза. В редких случаях и по веской причине регуляторный орган другого государства-члена Союза может запросить проведение специфического аудита исследования. Должны быть достигнуты договоренности, в соответствии с

которыми эти запросы могут быть выполнены и результаты сообщены в запрашивающий регуляторный орган.

7. Между уполномоченными органами должна быть установлена официальная международная связь по обмену информацией. Тем не менее, не следует исключать возможности установления неофициальной связи между регуляторными органами разных государств-членов Союза в том объеме, в котором эта связь допускается заинтересованными государствами-членами Союза.

8. Уполномоченные органы должны иметь в виду, что уполномоченный орган из другого государства-члена Союза может изъявить желание присутствовать при инспекции лаборатории или аудите исследования, о проведении которого он специально запросил; или он может изъявить желание, чтобы представитель(-и) из государства-члена Союза, осуществляющий инспекцию лаборатории или аудит исследования, присутствовал на инспекции или аудите. В этих случаях государства-члены Союза должны позволить инспекторам из другого государства-члена Союза участвовать в инспекциях лабораторий и аудитах исследований, проводимых их уполномоченным органом.

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ОРГАНОВ ПО КОНТРОЛЮ СОБЛЮДЕНИЯ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ ПО ПОДГОТОВКЕ ЕЖЕГОДНЫХ ОБЗОРОВ ПРОВЕРЕННЫХ ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ

Краткие обзоры инспекций доклинических (неклинических) исследований должны ежегодно передаваться членам Экспертной группы Комиссии Евразийского экономического союза до конца марта. Следующая минимальная информация позволяет согласование кратких обзоров, передаваемых среди уполномоченных органов:

1. Указание названия проверенной лаборатории: Должна быть включена достаточная информация для недвусмысленной идентификации лаборатории, т.е. название лаборатории, города и страны, в которой она находится, включая инспекции за границей.

2. Даты инспекций и заключение: месяц и год проведения инспекции и в соответствующих случаях дата вынесения последнего заключения о статусе соответствия настоящим правилам.

3. Описание инспекции: Должно быть четко указано, что было проведено: инспекция соблюдения правил надлежащей лабораторной практики и/или аудит исследования, была ли инспекция стандартной или нестандартной, участвовали ли в инспекции другие органы.

4. Специализация проверенной лаборатории: Так как соответствие настоящим правилам связано с исследованиями, проводимыми лабораториями, специализация(-и) проверяемых лабораторий должна быть включена в ежегодный краткий обзор, например:

- 4.1. физико-химическое исследование
- 4.2. исследования токсичности
- 4.3. исследования мутагенности
- 4.4. аналитические и клинические химические исследования
- 4.5. другие исследования, указать

Следует обратить внимание, что эти виды исследований должны использоваться в свободном режиме в зависимости от конкретного случая, и целью является предоставление информации о соответствии настоящим правилам, которая будет полезна для других регуляторных органов.

5. Статус соответствия: Для указания статуса соответствия лабораторий используют три категории:

5.1. соответствует

5.2. не соответствует

5.3. не закончено (с указанием причины)

Ввиду того, что термин «не закончено» может быть истолкован по-разному, его применение должно сопровождаться объяснениями в обзоре. Такие объяснения должны включать, например, «повторная инспекция не закончена», «отложенный ответ из лаборатории», «административная процедура не завершена» и т.д.

6. Комментарии: При необходимости могут быть сделаны дополнительные комментарии.

7. Серьезные отклонения: В ежегодных обзорах проверенных лабораторий должно сообщаться об отдельных исследованиях, в результате аудита которых были обнаружены серьезные отклонения соблюдения настоящих правил и которые впоследствии были признаны регуляторным органом недействительными. Так как многие исследования одновременно могут направляться в регуляторные органы разных стран, рекомендуется, чтобы эта информация была распространена среди регуляторных органов как можно быстрее в дополнение к ежегодным обзорам.

8. Заключение о соответствии: При направлении уполномоченными органами заключений о соответствии, в них должна использоваться та же терминология и категории, что и в ежегодных обзорах.

9. Распространение ежегодных обзоров: Обзоры должны рассылаться ежегодно до конца марта членам Экспертной группы Комиссии Евразийского

экономического союза. Эта информация по запросу может быть предоставлена общественности.

ИСТОЧНИКИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ *IN VITRO*

Веб-страницы:

1. Надлежащая практика в отношении клеточных культур <https://eur-lex.europa.eu/publication/Good%20Cell%20Culture%20Practise%20Task%20Forec%20report%202.pdf/view>.
2. Руководство MIAME (Минимальная информация об эксперименте с применением микрочипа) Brazma A., et al. // Nature Genetics. – 2001. – Vol. 29. – P. 365-371.
3. База методов ECVAM (Европейский центр по официальному утверждению альтернативных методов исследований токсичности) <http://eur-lex.europa.eu/>
4. База ICCVAM (Межведомственный координационный комитет по официальному утверждению альтернативных методов изучения токсичности) <http://iccvam.niehs.nih.gov/>

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ К КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫМ СИСТЕМАМ

1 Общие положения

1.1. Компьютеризированные системы, связанные с проведением исследований, предназначенных для представления в регуляторные органы, должны иметь соответствующую конструкцию, достаточную мощность и подходить для реализации их предназначения. Системы должны разрабатываться, валидироваться и эксплуатироваться в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики, кроме того, должны быть установлены соответствующие процедуры контроля и технического обслуживания данных систем. Подтверждение того, что компьютеризированная система соответствует своему назначению, имеет фундаментальное значение и называется «компьютерная валидация».

1.2. Процесс валидации обеспечивает высокую степень уверенности в соответствии компьютеризированной системы заранее заданным техническим требованиям. Валидация должна осуществляться до начала эксплуатации системы и проводиться надлежащим образом только с помощью разработанного плана валидации.

2. Принципы надлежащей лабораторной практики и компьютеризированные системы

При применении принципов надлежащей лабораторной практики к вышеописанным компьютеризированным системам следует принимать во внимание требования 2.1-2.9.

2.1. Обязанности и ответственность

2.1.1. Руководство испытательной лаборатории несет полную ответственность за соблюдение принципов надлежащей лабораторной практики, включая назначение на должность и эффективную организацию достаточного числа квалифицированных и опытных сотрудников, а также обязано обеспечивать, чтобы помещения, оборудование и процедуры

обработки данных находились на должном уровне.

Руководство испытательной лаборатории несет ответственность за обеспечение соответствия компьютеризированных систем предполагаемому назначению. Оно должно устанавливать принципы организации и процедуры в области автоматизации, гарантирующие разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание систем в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики.

Руководство испытательной лаборатории должно обеспечивать, ясность и соблюдение данных принципов организации и процедур, а также эффективный контроль выполнения данных требований.

Руководство испытательной лаборатории должно назначать сотрудников, несущих конкретную ответственность за разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание компьютеризированных систем. Данный персонал должен иметь соответствующую квалификацию, опыт и достаточную подготовку для выполнения своих обязанностей в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики.

2.1.2. Руководители исследования согласно принципам надлежащей лабораторной практики несут ответственность за общее проведение исследований.

Поскольку для проведения многих подобных исследований будут использоваться компьютеризированные системы, важно, чтобы руководители исследования в полной мере их использовали в исследовании для достижения определенной цели.

Ответственность руководителя исследования относительно данных, полученных в электронном виде, идентична ответственности при работе с данными, хранящимися на бумажном носителе. Кроме того, в исследованиях надлежащей лабораторной практики следует использовать только системы, прошедшие процедуру валидации.

2.1.3. Персонал

Весь персонал, использующий компьютеризированные системы, несет

ответственность за эксплуатацию данных систем в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики. Сотрудники, которые разрабатывают, валидируют, эксплуатируют и обслуживают компьютеризированные системы, несут ответственность за выполнение вышеперечисленных мероприятий в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики и установленными техническими нормами.

2.1.4. Обязательства и ответственность СОК в отношении компьютеризированных систем должны определяться руководством испытательной лаборатории и описываться служебными инструкциями и процедурами. 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 должна включать в себя процедуры и методы установки приобретенных систем и процесс разработки компьютеризированных систем внутренними силами организации.

Персонал СОК призван контролировать соответствие компьютеризированных систем принципам надлежащей лабораторной практики и должен получить обучение необходимым специальным (профильным) техническим навыкам. Сотрудники СОК должны быть знакомы с такими системами в достаточной степени, чтобы давать в отношении них объективные замечания; в некоторых случаях может потребоваться назначение профильного аудитора.

Для обзора данных персонал СОК должен иметь прямой доступ «только для чтения» к данным, хранящимся в компьютеризированной системе.

2.2. Обучение

Принципы надлежащей лабораторной практики требуют, чтобы испытательная лаборатория имела квалифицированный и опытный персонал надлежащего уровня, документированные учебные программы как для обучения на рабочем месте, так и, при необходимости, на внешних учебных

курсах. Записи о подобном обучении должны быть сохранены.

Вышеуказанные положения должен также применять весь персонал, использующий компьютеризированные системы.

2.3. Помещения и оборудование

Для проведения исследований в соответствии с требованиями принципов надлежащей лабораторной практики требуется наличие соответствующих помещений и оборудования. Рассматривая компьютеризированные системы, следует принять во внимание ряд конкретных положений.

2.3.1. Помещения

Необходимо уделять должное внимание физическому расположению компьютерного аппаратного обеспечения, периферийных компонентов, коммуникационного оборудования и электронных носителей информации. Следует избегать экстремальных температур и влажности, пыли, электромагнитных помех и близости к кабелям высокого напряжения, кроме случаев, когда оборудование специально предназначено для работы в подобных условиях.

Также необходимо уделять внимание электропитанию компьютерного оборудования и, при необходимости, резервному копированию или бесперебойному питанию компьютеризированных систем, неисправность которых может повлиять на результаты исследования.

Необходимо иметь соответствующие помещения для безопасного хранения электронных носителей информации;

2.3.2. Оборудование

а) Аппаратное и программное обеспечение

Компьютеризированная система определяется как группа аппаратных компонентов и соответствующего программного обеспечения, разработанная и собранная для выполнения определенной функции или группы функций.

К аппаратному обеспечению относятся физические компоненты компьютеризированной системы, состоящие из самого компьютера и

периферийных компонентов.

Программное обеспечение представляет собой программу(-ы), управляющую(-ие) функционированием компьютеризированной системы.

Все принципы надлежащей лабораторной практики, применяемые к оборудованию, в равной степени применимы и к аппаратному, и программному обеспечению.

б) Коммуникации

Коммуникации, относящиеся к компьютеризированным системам, делятся на две основные категории: коммуникации между компьютерами или между компьютерами и периферийными компонентами.

Все коммуникационные линии являются потенциальными источниками ошибок, которые могут привести к потере или повреждению данных. Для обеспечения безопасности и целостности системы должен быть установлен соответствующий контроль процессов разработки, валидации, эксплуатации и технического обслуживания компьютеризированных систем.

2.4. Техническое обслуживание и аварийное восстановление

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

2.4.1. Техническое обслуживание

Обязательно наличие документированных процедур, охватывающих как плановое профилактическое обслуживание, так и устранение неисправностей. В этих процедурах должны быть четко определены роль и ответственность вовлеченного в процесс технического обслуживания персонала. В случаях, когда такие операции по сопровождению требуют изменений аппаратного и/или программного обеспечения, может возникнуть необходимость повторной валидации системы. В течение повседневной работы должна записываться информация о любых проблемах и несоответствиях в системе и любые предпринятые действия по исправлению положения.

2.4.2. Аварийное восстановление

Должны иметь место процедуры, описывающие меры, которые необходимо предпринять в случае частичного или полного отказа компьютеризированной системы. Меры могут варьироваться от запланированного сокращения аппаратного оборудования до перехода в систему с бумажными носителями информации. Все планы действия в аварийных ситуациях должны быть тщательно документированы, валидированы; кроме того, они должны обеспечивать непрерывную целостность данных и не должны каким-либо образом угрожать исследованию. Персонал, вовлеченный в проведение исследования в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики, должен быть осведомлен о наличии данных планов действия в аварийных ситуациях.

Процедуры восстановления компьютеризированной системы будут зависеть от критичности системы, поэтому так важно иметь в наличии резервные копии всех программ. Если процедуры восстановления влекут за собой изменения аппаратного или программного обеспечения, может потребоваться повторная валидация системы.

2.5. Данные

Принципы надлежащей лабораторной практики определяют первичные данные как оригиналы записей и документации, включая данные, напрямую введенные в компьютер через интерфейс прибора, которые являются результатами оригинальных наблюдений и действий в ходе исследования и необходимы для формирования и оценки отчета о данном исследовании.

Компьютеризированные системы, работающие в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики, могут быть связаны с первичными данными с использованием различных форм, таких как, например, электронных носителей информации, распечаток с компьютера или приборов, а также копий микрофильмов/микрофиш. Необходимо, чтобы первичные данные были определены для каждой компьютеризированной системы.

Если компьютеризированные системы используют 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 показать все изменения данных, не скрывая первичных данных. Должна быть возможность связать все изменения данных с лицами, которые внесли эти изменения при помощи своевременной и датированной (электронной) подписи. 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 компьютеризированных систем. При изменении систем аппаратного и программного обеспечения должны быть предоставлены постоянный доступ к первичным данным и их безопасное хранение для гарантирования целостности данных. Вспомогательная информация, такая как журналы обслуживания оборудования и протоколы калибровки, которая необходима для подтверждения достоверности первичных данных или которая позволяет реконструировать процесс или исследование, должна быть сохранена в архивах.

Процедуры для работы компьютеризированной системы также должны описывать альтернативные процедуры сбора данных, которым необходимо следовать в случае сбоя системы. При таких обстоятельствах любые вручную записанные исходные данные, в дальнейшем вводимые в компьютер, должны быть четко обозначены в качестве таковых и сохранены в качестве исходных записей. Процедуры по резервированию данных, проводимые вручную, должны свести к минимуму риск потери данных и гарантировать сохранение этих альтернативных записей.

Если в случае устаревания системы необходимо перевести электронные первичные данные из одной системы в другую, то данный процесс должен быть документирован надлежащим образом, а целостность

данных подтверждена. В случаях, когда подобные миграции данных не осуществимы практически, первичные данные должны быть переданы на другой носитель и утверждены в качестве точной копии до начала удаления оригинальных электронных записей.

2.6. Компьютерная безопасность

Для защиты аппаратного оборудования, программного обеспечения и данных от повреждения, несанкционированного изменения или потери данных должны быть установлены документированные процедуры безопасности.

В данном контексте «безопасность» означает предотвращение несанкционированного доступа или изменений как компьютеризированной системы, так и данных, хранящихся в ней. Следует также принять во внимание вероятность повреждения данных вирусами или другими программами-агентами. Также должны быть приняты меры безопасности, обеспечивающие целостность данных в случае как краткосрочных, так и долгосрочных сбоев системы.

2.6.1. Физическая безопасность

Чтобы ограничить доступ к компьютерному и коммуникационному оборудованию, периферийным компонентам и электронным носителям информации только уполномоченным персоналом, необходимо применять физические меры безопасности.

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

Однако там, где такое оборудование располагается удаленно (например, портативные компоненты и линии модемной связи), должны быть приняты дополнительные меры.

2.6.2. Логическая безопасность

Чтобы предотвратить несанкционированный доступ к

компьютеризированной системе, приложениям и данным, необходимо наличие мер логической безопасности для каждой компьютеризированной системы или приложения. Важно обеспечивать использование только утвержденных версий и валидированного программного обеспечения. Логическая безопасность может включать в себя необходимость введения уникального идентификатора пользователя с соответствующим паролем. Любое введение данных или установку программного обеспечения из внешних источников следует контролировать. Эти элементы контроля могут обеспечиваться с помощью программного обеспечения операционной системы компьютера, специальных программ безопасности, встроенных в приложения процедур, или комбинаций всего вышеперечисленного.

2.6.3. Целостность данных

Так как поддержание целостности данных является главной целью принципов надлежащей лабораторной практики, важно, чтобы весь персонал, связанный с компьютеризированной системой, осознавал необходимость вышеизложенных мер безопасности. Руководство испытательной лаборатории должно гарантировать, чтобы персонал был осведомлен о важности обеспечения безопасности данных, доступных процедурах и особенностях системы, которые позволяют предоставить надлежащую безопасность, а также о последствиях нарушения безопасности.

Такие функции системы могут включать плановое наблюдение за доступом к системе, внедрение программ верификации файлов и отчетов об исключениях и/или трендах.

2.6.4. Резервное копирование

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

таковых.

2.7. Валидация компьютеризированных систем

Компьютеризированные системы должны быть пригодны для предусмотренного назначения. Должны быть рассмотрены следующие аспекты:

2.7.1. приемочные испытания

Компьютеризированные системы должны быть спроектированы так, чтобы удовлетворять принципам надлежащей лабораторной практики. Они должны быть установлены согласно предварительно разработанному плану. При этом необходимо наличие соответствующей документации, подтверждающей, что каждая система была разработана под соответствующим контролем и (желательно) в соответствии с общепризнанными стандартами качества и техническими стандартами (например, ISO 9001). Кроме того, должны быть предоставлены доказательства того, что система была надлежащим образом протестирована испытательной лабораторией на соответствие критериям приемки до введения в повседневное 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, официальную сводку об испытании, записи об официальной приемке результатов испытания.

Вполне вероятно, что большая часть документации, относящейся к установленным производителем системам и созданной в процессе разработки систем, хранится на сайте производителя. В этом случае, данные официальной оценки и/или аудита производителя должны быть в наличии в испытательной лаборатории;

2.7.2. ретроспективная оценка

Имеются системы, для которых необходимость соблюдения принципов

надлежащей лабораторной практики не была предусмотрена или указана. В таких случаях необходимо наличие документального обоснования использования данных систем, которое должно включать в себя ретроспективную оценку, используемую для определения пригодности системы.

Ретроспективная оценка начинается со сбора всех исторических записей, связанных с компьютеризированной системой. Затем данные записи рассматриваются, после чего составляется письменная сводка. В данной сводке ретроспективной оценки необходимо указывать, что доказательства валидации доступны, а также, какие шаги следует предпринимать в будущем для обеспечения валидации компьютеризированной систем;

2.7.3. контроль изменений

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

В процедуре должен быть описан метод оценки, призванный определять объем повторного испытания, необходимого для поддержания системы в валидированном состоянии. В рамках процедур контроля изменений должны быть определены лица, ответственные за определение необходимости и одобрение контроля изменений.

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

2.7.4. механизм поддержки

В целях обеспечения соответствия компьютеризированной 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 просмотр системы через определенные промежутки времени с целью подтверждения соответствия установленным критериям функционирования, например, надежности, чувствительности, производственной мощности.

2.8. Документирование

Перечисленные ниже пункты представляют собой руководство по подбору минимальной документации для разработки, валидации, эксплуатации и техническому обслуживанию компьютеризированных систем.

2.8.1. Порядок действий

Необходимо наличие письменно зафиксированных принципов административного управления, описывающих помимо прочего процесс приобретения, требования, проектирование, валидацию, испытание, установку, эксплуатацию, техническое обслуживание, подбор персонала, контроль, аудит, мониторинг и изъятие из обращения компьютеризированных систем.

2.8.2. Описание приложения (прикладного программного обеспечения)

Каждое приложение должно сопровождаться документацией, в которой полностью описывается:

- наименование приложения или идентификационного кода и подробное и четкое описание целей приложения,
- аппаратное обеспечение (с номерами моделей), на которое установлено приложение,

- программное обеспечение операционной и другой системы (например, инструментов), используемое в сочетании с приложением,
- используемый(-ые) программируемый(-ые) язык(-и) 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 прикладного программного обеспечения с указанием номеров версий,
- конфигурация и коммуникационные связи между модулями приложения, а также оборудованием и другими системами.

2.8.3. Стандартные операционные процедуры

Большая часть документации, охватывающей использование компьютеризированных систем, должна быть представлена в форме СОП. Данные СОП должны охватывать следующие процедуры, но не ограничиваться ими:

- процедуры по работе с компьютеризированными системами (аппаратные средства/программное обеспечение) и обязанности/ответственность вовлеченного персонала,
- процедуры по обеспечению мер безопасности, используемых для обнаружения и предотвращения несанкционированного доступа к программе и внесения в нее изменений,
- процедуры по внесению изменений в программу, их авторизации и записи изменений,
- процедуры по внесению изменений в оборудование (аппаратные средства/программное обеспечение) и их авторизации, в том числе, в случае 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 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.

2.9. Архивы

Принципы надлежащей лабораторной практики по архивированию данных следует применять последовательно ко всем типам данных. Поэтому очень важно, чтобы электронные данные хранились на том же уровне контроля доступа, 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. Он может быть необходим для обеспечения 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 обеспечивать, чтобы персонал, ответственный за управление архивами, был идентифицирован, и чтобы доступ к архиву был возможен только уполномоченному персоналу. Также необходимо будет внедрить процедуры, гарантирующие, что целостность хранящихся в электронном виде в течение длительного времени данных не будет нарушена.

Необходимо создание процедур, обеспечивающих непрерывную

считываемость данных в случаях, когда предполагается возникновение проблем с долгосрочным доступом к данным или возникает необходимость изъятия компьютеризированных систем из употребления. 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 соответствующего документирования. Другие данные, хранящиеся в поддержку компьютеризированных систем, такие как исходный код и записи о разработке, валидации, эксплуатации, обслуживании и мониторинге, следует хранить, по крайней мере, в течение того же срока, как и записи об исследовании, связанные с данными системами.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Целью доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств является получение научными методами вне организма человека оценок и доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственных средств.

Доклиническое (неклиническое) изучение безопасности лекарственных средств проводится с соблюдением требований надлежащей лабораторной практики, обеспечивает качество 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 могут привлекать научно-исследовательские организации, образовательные организации высшего 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 определяется свойствами лекарственного средства и способом его производства.

В качестве источников информации по проведению доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств могут использоваться:

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 536 с.
3. Раздел 4. Руководства по изучению химических веществ Организации экономического сотрудничества и развития http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788
4. Руководства по безопасности ICH: <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>
5. Руководства Европейского союза по неклиническому изучению лекарственных средств:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548
6. Иные применимые источники информации в виде книг, монографий, публикаций в научных журналах с высоким индексом научного цитирования.