Утверждены

приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации

от \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2015 г. №\_\_\_\_

Правила надлежащей лабораторной практики

1. Общие положения

1. Правила надлежащей лабораторной практики (далее – Правила) устанавливают систему требований, направленных на обеспечение качества доклинических (неклинических) лабораторных исследований, в том числе к процессам организации, планирования, порядку проведения и контроля доклинических (неклинических) лабораторных исследований лекарственных средств для медицинского применения, оформлению, архивированию и представлению результатов указанных исследований на территории Российской Федерации.

2. Организация проведения доклинического (неклинического) лабораторного исследования лекарственного средства для медицинского применения осуществляется его разработчиком.

3. Для организации и проведения доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения его разработчик может привлекать научно-исследовательские организации любой формы собственности, образовательные учреждения высшего профессионального образования, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования.

 II. Термины и определения

4. Для целей настоящих Правил используются следующие основные понятия:

аппаратное обеспечение - физические компоненты компьютеризированной системы, включая как сам компьютер, так и его периферийные компоненты;

асептические условия - условия, предоставляемые или существующие в рабочей среде, при которых возможность микробного и/или вирусного заражения сведена к минимуму;

аудит исследования - систематическое, независимое и документированное сравнение исходных данных и имеющей к ним отношение информации с промежуточным и заключительным отчетом с целью определения точности предоставления исходных данных, проведения испытания согласно протоколу, плану, программе 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;

валидация - документированное подтверждение того, что процесс, проводимый в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно и с воспроизводимыми результатами;

валидация компьютеризированной системы - подтверждение того, что компьютерная система подходит для предусмотренной области применения;

виварий - место содержания и (или) разведения, осуществляемое в соответствии с правовыми нормами использования животных при проведении доклинических (неклинических) исследований;

ведущий исследователь, ответственный исследователь - 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;

дата начала исследования - дата подписания протокола, плана, программы исследования руководителем исследования;

дата начала эксперимента - дата получения первых специфических данных исследования;

дата окончания исследования - дата подписания заключительного отчета руководителем исследования;

дата окончания эксперимента - последний день получения данных в исследовании;

договор - письменное, датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, определяющее договоренности, касающиеся распределения объема работ, прав, обязанностей, и, при необходимости, финансовые вопросы;

доклиническое (неклиническое) исследование - 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;

документация - 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;

изменения протокола, плана, программы исследования - преднамеренные поправки (внесение изменений) в протокол/план/программу исследования после даты начала исследования;

инспектор - лицо, выполняющее инспекции испытательных лабораторий и аудиты доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств от имени уполномоченного органа;

инспекция испытательной лаборатории - 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;

испытательная лаборатория – лаборатория, организация, имеющая необходимую материально-техническую базу и квалифицированный персонал для проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств в соответствующей области;

исследуемое вещество, лекарственное средство - вещество (лекарственное средство), подлежащее исследованию;

испытательная площадка - место проведения какого-либо этапа исследования;

исходные данные - исходные записи и документация или их заверенные копии, которые являются результатом первоначальных наблюдений и видов деятельности в исследовании;

калибровка - совокупность операций, устанавливающих соотношение между значением величины, полученной используемым прибором и соответствующим значением величины, определяемой с помощью эталона;

компьютеризированная система - группа компонентов аппаратных средств и связанного с ними программного обеспечения, разработанных и собранных для выполнения определенной функции или группы функций;

контроль изменений - постоянная оценка и документирование системных операций и изменений с целью определения необходимости процесса валидации после появления в компьютеризированной системе каких-либо изменений;

конфиденциальность - хранение в тайне информации, принадлежащей спонсору и/или испытательной лаборатории, от неуполномоченных лиц;

компьютерная безопасность - защита компьютерного аппаратного и программного обеспечения от случайного или предумышленного доступа, использования, модификации, уничтожения или разглашения. Также безопасность относится к персоналу, данным, коммуникационным связям и физической и логической защите компьютерных инсталляций;

краткосрочное исследование - исследование с коротким временем проведения и широко применимыми стандартными методами;

критерии приемки - документированные критерии, которым необходимо соответствовать для успешного завершения этапа испытания или выполнения требований поставки;

монитор - представитель спонсора, заказчика, разработчика лекарственного средства (его уполномоченного лица), ответственный за проведение мониторинга доклинического (неклинического) исследования;

мониторинг - процедура контроля выполнения доклинического (неклинического) исследования и обеспечения его проведения, сбора данных и представления результатов исследования согласно протоколу, плану, программе, стандартным операционным процедурам и настоящему стандарту;

многоцентровое исследование - 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;

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

обеспечение качества (ОК) - совокупность систематических и планомерных действий, обеспечивающих соответствие проведения исследования надлежащей лабораторной практике;

образец сравнения/контрольный образец - образец вещества, лекарственного средства, используемый в качестве основы для сравнения с исследуемым веществом (лекарственным средством).

 образцы (пробы) - материалы, полученные из испытательной тест-системы с целью изучения, анализа или сохранения;

орган по контролю соблюдения правил надлежащей лабораторной практики - государственный орган, уполномоченный проводить контроль соблюдения правил надлежащей лабораторной практики испытательными лабораториями при проведении доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств (далее – уполномоченный орган);

основной график - система распределения и планирования ресурсов;

отклонения от протокола, плана, программы исследования - непреднамеренное отступление от протокола, плана, программы исследования после даты начала исследования;

перекрестное загрязнение - 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;

поверка средства измерения - совокупность операций, выполняемых государственной метрологической службой или другими аккредитованными юридическими лицами с целью определения и подтверждения соответствия средства измерения установленным техническим и метрологическим требованиям;

протокол, план, программа исследования - 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;

регуляторный орган - государственный орган, осуществляющий контроль обращения лекарственных средств;

резюме/автобиография - документ, подтверждающий образование, профессиональную подготовку и опыт;

руководитель исследования - лицо, ответственное за общее проведение неклинического исследования безопасности для здоровья человека и окружающей среды;

руководство испытательной лаборатории - лицо(лица), у которого есть полномочия и официальная ответственность за организацию и функционирование испытательной лаборатории согласно указанным правилам надлежащей лабораторной практики;

серия - 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;

система обеспечения качества (СОК) - комплекс мер, направленный на соблюдение настоящих правил со стороны персонала и предназначен для обеспечения управления испытательной лабораторией в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики;

спецификация на исследуемое вещество, лекарственное средство - документ, устанавливающий требования к исследуемому веществу, лекарственному средству;

спецификация на тест-системы - документ, устанавливающий требования к тест-системам;

спонсор/разработчик лекарственного средства - юридическое лицо, которое заказывает проведение доклинического (неклинического) исследования, оказывает финансовую поддержку при его проведении и представляет результаты доклинических (неклинических) исследований лекарственных препаратов в регуляторные органы для их регистрации.

стандартные операционные процедуры (СОП) - документально оформленные процедуры, в которых описано, как проводить исследования или осуществлять виды деятельности, обычно не указанные подробно в протоколах/планах/программах или указаниях по проведению исследований;

тест-система - используемая в исследовании биологическая, химическая, физическая система, аналитическое оборудование или их комбинация;

фаза/этап - определенный вид доклинического (неклинического) исследования, проводимый одной из испытательных площадок при проведении многоцентрового исследования.

III. Испытательная лаборатория, персонал испытательной лаборатории

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

6. 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;

обслуживание помещений, всех помещений, задействованных в проведении исследования;

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

ж) осуществление протокола, плана, программы по обеспечению качества исследования исследуемого вещества/лекарственного средства.

7. Руководитель испытательной лаборатории назначает одного или нескольких лиц, ответственных за систему обеспечения качества и обеспечивающих соблюдение ее другими сотрудниками испытательной лаборатории, и которые не должны быть задействованы в проведении исследования с проверкой качества.

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

а) ответственность за разработку СОП, их внедрение в испытательной лаборатории, включая систематическую проверку их соблюдения;

б) проведение инспекции с целью подтверждения соответствия исследования правилам надлежащей лабораторной практики, доступности персоналу исследования протокола, плана, программы исследования и СОП, а также подтверждение факта их исполнения при проведении исследования;

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

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

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

9. 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 исследователя.

10. Руководство должно:

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

б) обеспечить ведение учета квалификаций, обучения, опыта и описания работ каждого специалиста и технического персонала;

в) обеспечить четкое понимание выполняемых функций и, при необходимости, предоставить соответствующее обучение;

г) обеспечить наличие и выполнение технически обоснованных СОП, утверждать СОП и изменения к ним;

д) обеспечить наличие системы обеспечения качества с ответственным персоналом;

е) перед началом каждого исследования назначать сотрудника в качестве руководителя исследования с квалификацией, соответствующей целям 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 протокола, программы исследования руководителем исследования;

и) контролировать, чтобы руководитель исследования предоставил утвержденный протокол, план, программу исследования персоналу отдела обеспечения качества;

к) вести учет всех документов в соответствии с СОП;

л) назначить сотрудника, ответственного за руководство архивом;

м) обеспечить ведение основного графика;

н) в случае многоцентрового исследования обеспечить тесную связь между руководителем исследования, ведущим исследователем, программой обеспечения качества и персоналом исследования;

о) установить процедуры для контроля использования компьютеризированных систем по предназначению, их валидацию, функционирование и обслуживание согласно правилам надлежащей лабораторной практики.

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

12. Руководитель исследования:

а) согласовывает протокол, план, программу исследования и любые его изменения проставлением даты и подписи;

б) организует работу по проведению исследования, распределяет обязанности между участниками исследования;

в) контролирует своевременное предоставление персоналу отдела обеспечения качества копии протокола, плана, программы исследования и всех его изменений согласно требованиям к проведению исследования;

г) обеспечивает предоставление протокола, плана, программы исследования и его изменения, а также СОП персоналу исследования;

д) отвечает за оформление протокола, плана, программы исследования и заключительного отчета и изменения к ним;

е) обеспечивает соблюдение процедур, указанных в протоколе/плане/программе исследования, оценивает и документирует влияние любых отклонений от протокола, плана, программы исследования на качество и достоверность исследования, при необходимости предпринимает соответствующие корректировочные меры;

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 протокола/плана/программы исследования, заключительного отчета, исходных данных и всей документации после окончания (или прекращения) исследования.

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

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

15. Персонал исследования должен иметь доступ к протоколу, плану, программе исследования и соответствующим СОП, которые имеют отношение к его работе в исследовании. Любые отклонения от протокола, плана, программы исследования должны быть документально оформлены и переданы напрямую руководителю исследования и (или) при необходимости ведущему исследователю.

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

17. 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.

18. Помещения, предназначенные для проведения исследований, проектируются, располагаются и эксплуатируются в целях обеспечения качественного исполнения проводимых исследований.

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

20. 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.

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

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

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

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

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

26. 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.

27. 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.

28. Оборудование, используемое в исследовании, необходимо периодически подвергать техническому обслуживанию, калибровке, очистке в соответствии с утвержденными СОП, задокументированными в установленном порядке.

29. Оборудование и материалы, используемые в исследовании, не должны оказывать отрицательного влияния на испытательные системы.

30. 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.

31. Оборудование, используемое для физическо-химических исследований, должно соответствовать видам проводимых исследований.

32. Необходимо обеспечить целостность физических, химических тест-систем.

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

34. Вновь полученные животные и растительные испытательные системы должны быть изолированы в соответствии с установленными процедурами. На начало исследования испытательные системы должны пройти соответствующий карантин, допуск к использованию и соответствовать виду и целям исследования. 35. Испытательные 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.

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

37. Биологические испытательные системы должны адаптироваться к условиям исследований в течение соответствующего периода времени перед первым введением, применением исследуемого вещества или образца сравнения, контрольного образца.

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

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

40. Должно быть предусмотрено ведение регистрационных записей, в которых должна быть указана информация о свойствах исследуемого вещества/лекарственного средства и образцов сравнения, контрольных образцов, дате получения, сроке годности и полученном и использованном количестве в исследованиях. Должны быть указаны процедуры обработки, отбора проб, и хранения с целью обеспечения надлежащего уровня гомогенности и стабильности, исключающего загрязнение или смешивание.

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

42. 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, с указанием их названия, физических, химических, биологических, фармакологических свойств.

43. 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.

44. В документах исследования должна быть информация о номере серии, чистоте, составе, концентрации и других характеристиках исследуемого вещества, лекарственного средства и образцов сравнения, контрольных образцов, а также о стабильности испытуемого вещества, лекарственного средства и образцов сравнения/контрольных образцов в условиях хранения и исследований.

45. Если исследуемое вещество/лекарственное средство применяется с вспомогательным материалом, необходимо определить гомогенность, концентрацию и стабильность исследуемого вещества в этом материале.

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

47. Испытательная лаборатория должна иметь письменно оформленные стандартные операционные процедуры (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.

48. 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.

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

IV.Проведение доклинического исследования

50. В каждом исследовании должен быть протокол, план, программа в письменной форме, согласованный руководством испытательной лаборатории и спонсором, разработчиком.

51. Протокол, план, программа исследования должен быть утвержден датированной подписью руководителя исследования.

52. Поправки протокола, плана, программы исследования должны быть обоснованы, одобрены датированной подписью руководителя исследования и приобщены к протоколу, плану, программе исследования.

53. Отклонения от протокола, плана, программы исследования должны быть описаны, объяснены, одобрены, своевременно датированы руководителем исследования или ведущим исследователем и сохранены с исходными данными исследования.

54. При краткосрочных исследованиях, можно использовать общий протокол, план, программа исследования с соответствующими приложениями.

55.В протоколе, плане, программе исследования должна содержаться следующая информация:

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

б) описание дизайна исследования, целей и задач исследования;

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

г) описание исследуемого вещества, лекарственного средства (его природа происхождения и характеристики);

д) название и адрес спонсора, разработчика;

е) название и адрес задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

ж) фамилия и адрес руководителя исследования, ведущего исследователя, фамилии исследователей, принимающих участие в исследовании;

з) дата утверждения протокола, плана, программы исследования с подписью руководства испытательной лаборатории, спонсора, разработчика и руководителя исследования, планируемые экспериментальные даты начала и завершения исследования;

и) подробное описание методов исследований, наименований тест-систем, используемых в исследовании, с обоснованием их выбора, способы и пути введения исследуемого вещества, лекарственного средства, методы статистической обработки, иные документы по проведению исследований;

к) при необходимости - обоснование выбора испытательной системы, описание испытательной системы, например, вида, штамма, субштамма, источника получения, количества, вида животных, их массы тела, пола, возраста и другой важной информации.

56. 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 протоколу, плану, программе исследования. Образцы исследуемых веществ/лекарственных средств и образцы сравнения, контрольные образцы должны быть промаркированы обеспечивающим идентификацию образом.

57. Все данные, получаемые в ходе исследования, должны быть точно и разборчиво зарегистрированы посредством раздельного внесения данных. Все записи должны быть подписаны или завизированы и датированы.

58. Все поправки и изменения, вносимые в протокол, план, программу исследования, должны быть датированы и подписаны с указанием причин и обоснования.

59. Данные, собираемые по мере прямого ввода в компьютер, должны быть идентифицированы на момент ввода данных лицом, ответственными за прямой ввод данных. Компьютеризированная система должна обеспечивать сохранение всех контрольных журналов со всеми изменениями данных, не скрывая исходные данные. Ведение записей только в электронном виде допускается при наличии валидированных компьютеризированных систем.

V. Оформление результатов доклинического исследования

60. 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 отчет.

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

62. 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.

63. Изменения и дополнения в заключительном отчете должны быть представлены в форме поправок к отчету. Необходимо точно указать причину исправлений или дополнений.

64. В заключительном отчете должна содержаться следующая информация:

а) идентификация исследования, исследуемого вещества, лекарственного средства и образца сравнения/контрольного образца;

б) описание дизайна исследования, целей и задач исследования;

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

г) название и адрес спонсора, разработчика;

д) название и адрес задействованных испытательных лабораторий и испытательных площадок;

е) фамилия и адрес руководителя исследования, ведущего исследователя, фамилии исследователей, принимавших участие в исследовании;

ж) дата утверждения протокола, плана, программы исследования с подписью руководства испытательной лаборатории, спонсора, разработчика и руководителя исследования, даты начала и завершения исследования;

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

и) характеристика и обоснование тест-системы, отобранной для доклинических исследований. В случае использования биологической тест-системы (животных) указать вид, возраст, количество животных в каждой группе, пол, показатель массы тела, источник питания;

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

л) описание методов статистической обработки результатов;

м) краткий обзор результатов;

н) информация и данные, требуемые протоколом/планом/программой исследования;

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

п) оценка и обсуждение результатов и выводы.

VI. Хранение документов и материалов доклинического исследования

65. Документы, имеющие отношение к исследованию, должны храниться в архивах в течение периода времени, установленного уполномоченным органом.

66. В архиве должны храниться следующие документы и материалы:

а) протокол, план, программа исследования, исходные данные, пробы исследуемого вещества, лекарственного средства и образцов сравнения, контрольных образцов и заключительный отчет о каждом исследовании;

б) документы обо всех проведенных инспекциях и аудитах;

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

г) документы и отчеты об использовании и калибровке оборудования;

д) документы о валидации компьютеризированных систем;

е) документы обо всех предыдущих СОП;

ж) документы о контроле состояния окружающей среды.

67. 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.

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

69. Доступ к архивам должен иметь персонал, уполномоченный руководством.

70. Перемещение данных из архива и в архив должно тщательно регистрироваться.

71. Если испытательная лаборатория или архив испытательной лаборатории, работающий по контракту, прекращает деятельность и не имеет правопреемника, архив должен быть передан в архивы спонсора исследования, разработчика.

VII. Инспектирование.

Процедуры контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики

72. Уполномоченный орган должен:

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

б) публиковать документы, разработанные в развитие настоящих Правил;

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

г) вести учет инспекций испытательных лабораторий (и их статуса соответствия настоящим правилам) и аудитов исследований, и публиковать информацию об этом в открытых источниках;

д) 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;

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

73. Уполномоченный орган должен обеспечить необходимое количество инспекторов. Требуемое количество инспекторов зависит от количества задействованных испытательных лабораторий в национальной программе контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики, периодичности оценки статуса соответствия настоящим правилам испытательных лабораторий, количества и сложности исследований, проводимых испытательными лабораториями, количества специальных инспекций или аудитов, проводимых по запросу регуляторных органов.

74. Уполномоченный орган должен обеспечить необходимую квалификацию, обучение инспекторов и обеспечить инспекторов подходящими средствами идентификации (например, удостоверением личности).

75. Уполномоченный орган должен гарантировать отсутствие финансового или другого интереса у инспекционного персонала при инспекции испытательных лабораторий или аудите исследований, а также фирм, спонсирующих такие исследования.

76. 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;

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.

77. 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.

78. Программа контроля соблюдения надлежащей лабораторной практики должна включать:

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

б) положения о специальных инспекциях испытательных лабораторий, аудитах исследований по запросу регуляторного органа, в том числе проводимые по запросу после предоставления данных в регуляторный орган.

79. Уполномоченный орган должен опубликовать подробности программы контроля соблюдения надлежащей лабораторной практики. Такая информация должна определять объем и масштаб программы. 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.

80. Уполномоченный орган должен давать указание на механизмы, в соответствии с которыми испытательные лаборатории включаются в программу.

Должен быть разработан механизм, в соответствии с которым испытательные лаборатории могут функционировать в соответствии с настоящими правилами, проверяемый соответствующим уполномоченным органом.

81. Уполномоченный орган должен предоставлять информацию о категориях инспекций испытательных лабораторий, аудитах исследований, указывать на полномочия инспекторов в отношении прихода в испытательную лабораторию и их доступа к данным, являющихся собственностью испытательной лаборатории (включая образцы, СОП, другую документацию, иная информация), описывать процедуры инспекции испытательной лаборатории и аудиты исследования для подтверждения соблюдения настоящих правил.

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

83. Уполномоченный орган должен 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.

84. 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.

85. 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;

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

86. При выявлении серьезных отклонений 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.

87. 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.

88. 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.

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

90. 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.

91. 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.

 92. Предварительная инспекция проводится с целью ознакомления инспектора с испытательной лабораторией, которая подлежит инспекции на предмет структуры управления, физического расположения зданий и ряда исследований.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. Конференция в начале инспекции проводится с целью проинформировать руководителей и персонал испытательной лаборатории о причине предстоящей инспекции испытательной лаборатории и аудите исследования, определить площадки испытательной лаборатории и исследование, выбранное для аудита, персонал и документы, задействованные в проверке.

97. 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, протоколы/планы/программы 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.

98. Перед продолжением инспекции испытательной лаборатории инспектору следует установить контакт со службой обеспечения качества (СОК) испытательной лаборатории.

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

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

101. Инспекция организации и персонала проводится с целью определения наличия достаточного количества квалифицированного персонала, кадровых ресурсов, инфраструктуры для проведения различных исследований, соответствия требованиям организационной структуры, политику в отношении обучения и контроля за состоянием здоровья персонала, соответствующей проводимым исследованиям в испытательной лаборатории.

102. Руководство испытательной лаборатории должно представить для проверки инспектору следующие документы:

а) планы здания;

б) научно-исследовательские схемы организации и управления испытательной лабораторией;

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

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

д) информацию о контроле состояния здоровья персонала;

е) описание работы персонала, программы обучения персонала с необходимыми документами;

ж) указатель СОП испытательной лаборатории и специфические СОП, имеющие отношение к исследованиям и процедурам, которые проходят инспекцию и аудит;

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

103. Инспекция программы обеспечения качества проводится с целью определения соответствия методов обеспечения качества проводимых исследований принципам настоящих правил.

104. 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.

105. Инспекция помещений испытательной лаборатории проводится с целью определить, имеет ли испытательная лаборатория, внутри и снаружи, соответствующую величину, построение, месторасположение и соответствует ли требованиям проводимых исследований.

106. Инспектор должен проверить:

а) позволяет ли структура испытательной лаборатории адекватную степень разделения, например, чтобы испытуемые вещества, животные, добавки, патологические образцы и иные вещества, 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) отвечает ли общая организация требованиям, предъявляемым к испытательным лабораториям.

107. Инспекция обращения, размещения и локализации биологических тест-систем проводится с целью 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 испытательную систему и, следовательно, на качество данных.

108. Вид используемых тест-систем определяет аспекты в отношении обращения, размещения и локализации, которые будет проверять инспектор.

109. В зависимости от тест-системы и по своему собственному мнению инспектор проверяет:

а) соответствие испытательной лаборатории используемым испытательным системам и требованиям исследования;

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

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

г) наличие соответствующего требованиям контроля и регистрации данных о состоянии здоровья, поведении или других аспектах, которые имеют отношение к испытательной системе;

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

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

110. Инспекция оборудования, материалов и реактивов проводится с целью определить, имеет ли испытательная лаборатория правильно размещенное операционное оборудование в достаточном количестве и достаточной мощности для удовлетворения требований проводимых исследований в испытательной лаборатории и проверки надлежащей маркировки, использования и хранения материалов, реактивов и образцов.

111. 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 испытательная система, исследование, состав и дата взятия;

д) используемое оборудование и материалы не влияют в значительной степени на испытательные системы.

112. Инспекция тест-систем проводится с целью определить наличие соответствующих требованиям процедур для обращения и контроля испытательных систем, которые необходимы для проводимых исследований в испытательной лаборатории, например, химические и физические системы, клеточные и микробные системы, растения и животные.

113. При проверке физических и химических систем инспектор должен проверить:

а) если требуется протоколом/планом/программой исследования ­ определение стабильности испытуемых и контрольных веществ и использование контрольных веществ, указанных в протоколах/программах исследования;

б) в автоматических системах ­ данные, полученные в виде графиков, кривых самописца или компьютерных распечаток, регистрируются как исходные данные и архивируются.

114. При проверке биологических тест-систем, учитывая соответствующие аспекты, имеющие отношение к обращению, размещению и локализации биологических тест-систем, инспектор должен проверить:

а) испытательные системы соответствуют тем, которые указаны в протоколах, программах исследования;

б) испытательные системы соответствуют требованиям и, при необходимости, однозначно идентифицированы в исследовании; наличие документов о получении тест-систем: количество полученных, использованных, замененных и утилизированных тест-систем;

в) надлежащая идентификация со всей необходимой информацией помещения или контейнеров с испытательными системами;

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

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

е) соответствие условий биологической испытательной системы той системе, которая указана в протоколе, плане, программе 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 испытательным системам;

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 испытательной системы;

и) наличие положений о надлежащей утилизации тест-систем.

115. Инспекция испытуемых и контрольных веществ проводится с целью 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.

116. 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;

117. Инспекция стандартных операционных процедур проводится с целью 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.

118. 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:

получение; определение подлинности, чистоты, состава и стабильности; маркировка; обращение; отбор проб; использование; хранение исследуемых веществ, лекарственных средств и образцов сравнения, контрольных образцов;

е) использование, обслуживание, очистка, калибровка и валидация измерительного оборудования, компьютеризированных систем и оборудования по контролю состояния окружающей среды;

ж) приготовление реактивов и дозирование исследуемых веществ, лекарственных средств и образцов сравнения, контрольных образцов;

з) регистрация данных, подготовка отчетов, хранение и извлечение документов и отчетов;

и) подготовка и контроль состояния окружающей среды в помещениях с испытательными системами;

к) получение, перемещение, размещение, описание, определение подлинности и обращение с испытательными системами;

л) обращение с испытательными системами до начала, в течение и в конце исследования;

м) утилизация тест-систем;

н) меры программы обеспечения качества.

119. инспекция проведения исследования проводится с целью проверить наличие протокола, плана, программы исследования в письменной форме и соответствие протокола, плана, программы и проведения исследования принципам настоящих правил.

120. Инспектор должен проверить:

а) подпись руководителя исследования на протоколе, плане, программе исследования;

б) подпись и датирование руководителем исследования любых изменений протокола, программы исследования;

в) регистрацию даты согласования протокола/программы исследования со спонсором (в соответствующих случаях);

г) соответствие измерений, наблюдений и результатов протоколу, плану, программе исследования и СОП;

д) полную, своевременную, точную и разборчивую регистрацию 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 полноту результатов в отчетах исследования (промежуточных и заключительных) и правильное отображение исходных данных.

121. Инспекция представления отчета о результатах исследования проводится с целью определения соответствия заключительных отчетов принципам настоящих правил.

122. 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.

123. Инспекция хранения данных проводится с целью определить, имеет ли испытательная лаборатория соответствующие документы и отчеты, меры предосторожности по безопасному хранению документов и материалов;

124. Инспектор должен проверить:

а) утверждение лица, ответственного за архив;

б) устройства для хранения протоколов, планов, программ 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) опись 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, иным факторам.

125. 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 протоколом/планом/программой исследования, соответствующими СОП, исходными данными и другими сохраненными материалами.

126. В некоторых случаях инспектора могут воспользоваться помощью других экспертов в проведении эффективного аудита исследования.

127. При проведении аудита исследования инспектор должен:

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

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

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;

д) определить распределение обязанностей среди выбранных сотрудников, принимающих участие в исследовании, с целью подтверждения, что эти лица имели достаточно времени для выполнения своих задач, указанных в протоколе/плане/программе исследования или отчете;

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

протокол, план, программа исследования;

используемые СОП на момент проведения исследования;

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

заключительный отчет.

ж) если в исследованиях использовались животные (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:

масса тела животных, прием пищи, воды, дозирование и введение препаратов;

клинические наблюдения и результаты аутопсии;

клиническая химия;

патология.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

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

VIII. Арбитражные процедуры

132. Проблемы или разногласия во мнениях между инспекторами и руководством испытательной лаборатории разрешаются в ходе инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований. Протест против результатов инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований осуществляются в соответствии с национальным законодательством Российской Федерации.

IX. Обеспечение качества доклинических исследований

133. 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.

134. 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.

135. 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.

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

137. В случае отсутствия специальных знаний или необходимости получения заключения еще одного лица рекомендуется обращение за экспертной помощью. 138. 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.

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

140. Руководство несет ответственность за разработку, выпуск, распространение и сохранение СОП. Персонал отдела ОК участвует в подготовке СОП, но они должны проверять СОП перед применением с целью оценки их ясности и соответствия принципам настоящих правил.

141. Руководство должно обеспечить доступность протокола/плана/программы исследования персоналу отдела ОК перед началом исследования, с целью контроля соответствия протокола/плана/программы исследования принципам настоящих правил, оценки согласованности протокола/плана/программы исследования, определения важных стадий исследования, планирования программы контроля в отношении исследования.

142. После внесения изменений в протокол, план, программу исследования копии протокола, плана, программы должны быть переданы в отдел ОК для упрощения контроля исследования.

143. Программы обеспечения качества основаны на следующих видах инспекций:

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

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

в) инспекции процедур: проводятся независимо от конкретных исследований и 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.

144. 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.

145. 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.

146. 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.

147. 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.

148. Целью аудита заключительного отчета является определение того, что исследование было проведено в соответствии с протоколом/планом/программой исследования и СОП, отчет содержит все элементы, требуемые настоящими правилами, первичные данные собраны полностью и в соответствии с требованиями настоящих правил.

149. Сотрудникам СОК рекомендуется 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 протоколе/плане/программе исследования и отчете в ходе этапа аудита.

150. 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.

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

152. 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 исследователю. 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.

153. 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.

154. Рекомендуется, 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.

155. 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.

156. 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.

157. 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.

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