

Приложение
к Решению Комиссии
Таможенного союза
от 2 марта 2011 г. № 564

Проект

**ПРАВИЛА
НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ
ТАМОЖЕННОГО СОЮЗА**

GOOD LABORATORY PRACTICE (GLP)

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
РАЗДЕЛ 1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	3
РАЗДЕЛ 2. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	10
2.1. Система обеспечения качества.....	10
2.2. Персонал лаборатории.....	12
2.3. Помещения для исследований.....	14
2.4. Оборудование, материалы и реактивы.....	15
2.5. Тест-системы.....	15
2.6. Испытуемые вещества и контрольные образцы.....	16
2.7. Стандартные операционные процедуры.....	17
РАЗДЕЛ 3. ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	18
3.1. Протокол/программа исследования.....	18
3.2. Содержание протокола/программы исследования.....	18
3.3. Проведение исследования.....	19
РАЗДЕЛ 4. ОФОРМЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	20
4.1. Общая информация.....	20
4.2. Содержание заключительного отчета.....	20
РАЗДЕЛ 5. ХРАНЕНИЕ ДОКУМЕНТОВ И МАТЕРИАЛОВ.....	21
РАЗДЕЛ 6. ИНСПЕКТИРОВАНИЕ. ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ СООТВЕТСТВИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ.....	22
6.1. Руководство инспектированием.....	22
6.2. Конфиденциальность.....	23
6.3. Персонал и обучение инспекторов.....	23
6.4. (Национальные) программы соответствия настоящих правил.....	24
6.5. Последующие действия после инспекций лабораторий и проверок исследований.....	25
6.6. Общие принципы инспектирования.....	26
6.7. Процедуры инспекции лабораторий.....	26
6.8. Проверка исследований.....	34
6.9. Завершение инспекции или проверки исследования.....	35
РАЗДЕЛ 7. АРБИТРАЖНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ.....	36
РАЗДЕЛ 8. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА (ОК). АУДИТ.....	37
8.1. Система управления ОК.....	37
8.2. Квалификация персонала отдела ОК.....	37
8.3. Участие отдела ОК в разработке СОП и протоколов/программ Исследований.....	37
8.4. Аудит ОК.....	38
8.5. Отчеты об инспекциях отдела ОК.....	38
8.6. Проверка данных и заключительные отчеты.....	39
8.7. Заключение отдела ОК.....	39
8.8. ОК и «нестандартизированные» исследования.....	40
8.9. ОК в небольших лабораториях.....	40
Приложение 1 Применение настоящих правил в краткосрочных исследованиях.....	42
Приложение 2 Применение настоящих правил для организации и проведения многоцентровых исследований.....	47
Приложение 3 Роль и должностные обязанности руководителя исследования при проведении исследований согласно настоящим правилам.....	57
Приложение 4 Роль и обязанности спонсора в применении настоящих правил.....	65
Приложение 5 Применение настоящих правил для исследований in vitro.....	67
Приложение 6 Руководство по обмену информацией в отношении национальных программ контроля соответствия правилам надлежащей лабораторной практики.....	76
Приложение 7 Руководство для органов контроля надлежащей лабораторной практики по подготовке ежегодных обзоров проверенных лабораторий.....	79
Приложение 8 Источники дополнительной информации по испытаниям in vitro.....	81

ВВЕДЕНИЕ

Правила надлежащей лабораторной практики (далее – настоящие правила) применяются в доклинических (неклинических) исследованиях по безопасности испытуемых веществ, содержащихся в лекарственных средствах и/или лекарственных средств. Целью исследования этих веществ является получение данных об их свойствах и/или безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

Настоящий стандарт разработан с целью унификации законодательства Таможенного союза в области обращения лекарственных средств с законодательством Европейского Союза в этой области и 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, 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.

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

За исключением особых случаев освобождения национальным законодательством, эти правила надлежащей лабораторной практики применяются ко всем доклиническим (неклиническим) исследованиям безопасности для здоровья человека и окружающей среды, проведение которых требуется нормативными правовыми актами для регистрации лекарственных средств в государствах-членах Таможенного союза.

Настоящие правила пересматриваются на регулярной основе с учетом опыта их применения в государствах-членах Таможенного союза, а также в случае изменений положений международных норм проведения доклинических (неклинических) исследований с внесением необходимых изменений и дополнений не реже 1 раза в 5 лет.

РАЗДЕЛ 1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1.1. **Акклиматизация (Acclimatization):** Процесс приспособления к новым условиям окружающей среды.

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/проверка исследования (Study Audit):** 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 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. **Аутентичность (Authenticity):** Признание равнозначности текста или содержания документа другому тексту, составленному на другом языке и имеющий одинаковую с ним силу.

1.5. **Бактериальная контаминация (Bacterial contamination):** Внесение сверхдопустимого количества бактерий в тест-систему и/или иную среду.

1.6. **Биочипы (Micro-arrays):** Комплексы миниатюрных зон химических реакций, расположенные упорядоченным образом на твердой матрице, используемые в технологиях Высокоэффективного скрининга.

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

1.8. **Виварий (Vivarium):** Место содержания и/или разведения, осуществляемое в соответствии с правовыми нормами использования животных при проведении доклинических исследований.

1.9. **Ведущий исследователь/Ответственный исследователь (Principal Investigator):** Ответственный исполнитель, назначенный руководителем исследовательской организации, проводящей доклиническое (неклиническое) исследование, и несущий ответственность за надлежащее проведение исследования, согласно плану/протоколу/программе исследования.

1.10. **Высокоэффективный скрининг (High through-put screening):** Использование миниатюрной робототехнологии для скрининга крупных библиотек соединений по отношению к изолированному гену-мишени, протеину, клетке, ткани и т.д., чтобы отобрать соединения на основе специфического действия для дальнейшей разработки.

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

1.12. **Дата начала исследования (Study initiation date):** Дата подписания протокола/программы исследования руководителем исследования.

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

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

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

1.16. **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.

1.17. **Доклиническое 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.

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

1.19. Изменения протокола/программы исследования (Study plan amendment): Преднамеренные поправки (внесение изменений) в протокол/программу/план исследования после даты начала исследования.

1.20. Инспектор (Inspector): Лицо, выполняющее инспекции/контроль/надзор за соблюдением правил доклинического исследования и проверки доклинических (неклинических) исследований от имени уполномоченного органа по контролю (надзору) государств-членов Таможенного союза.

1.21. Инспекция/контроль/надзор за соблюдением правил доклинического исследования (Test Facility Inspection): Проверка уполномоченным органом по контролю (надзору) государств-членов Таможенного союза процедур и практических действий исследовательской организации для оценки соблюдения настоящих правил при проведении доклинических (неклинических) исследований.

1.22. 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. 1.31. Для таких исследований следует использовать в качестве руководства положения приложения 1, чтобы применять положения, облегчающие работу Руководителя исследования и отдела обеспечения качества.

1.23. Исследователь/со-исследователь (Investigator): Лицо, непосредственно принимающее участие в проведении доклинического (неклинического) исследования с соответствующей подготовкой, квалификацией и опытом работы, соответствующим видам исследования, используемым при проведении доклинического исследования.

1.24. Исследовательская организация (Test facility): Организация, имеющая необходимую материально-техническую базу и квалифицированный персонал для проведения доклинических (неклинических) исследований в соответствующей области.

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

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

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

1.28. **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.

1.29. **Контролирующий орган (Regulatory Authority):** Уполномоченный орган, осуществляющий контроль/надзор за соблюдением настоящих правил доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств.

1.30. **Конфиденциальность (Confidentiality/privacy):** Сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору и/или исследовательской лаборатории.

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

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. **Монитор (monitor):** Представитель спонсора, заказчика, разработчика лекарственного средства (его уполномоченного лица), ответственный за проведение мониторинга доклинического (неклинического) исследования.

1.34. **Мониторинг (Monitoring):** Процедура контроля за ходом доклинического (неклинического) исследования и обеспечением его проведения, сбора данных и представления результатов исследования согласно протоколу, стандартным операционным процедурам и настоящему стандарту.

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

1.36. **Надлежащая лабораторная практика/Правила лабораторной практики (Good Laboratory Practice GLP):** Система требований к организации,

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.

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 контрольные органы.

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

1.39. 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.

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

1.41. Основной график (Master schedule): Система распределения и планирования ресурсов.

1.42. Отклонения от протокола/программы исследования (Study plan deviation): Непреднамеренное отступление от протокола/программы исследования после даты начала исследования.

1.43. Отчет об аудите (Audit report): Письменное заключение аудитора о результатах аудита.

1.44. Отчет о доклиническом (неклиническом) исследовании (Preclinical/nonclinical study/trial report): Документ, содержащий результаты доклинического (неклинического) исследования и их анализ в соответствии с требованиями настоящих правил, включая любые изменения и (или) отклонения, их причины и обоснования и соответствующее результатам исследования заключение о безопасности.

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

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

1.47. 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.

1.48. **Повышенная чувствительность (high-sensitivity):** Аллергическая или другая нежелательная иммунологическая реакция на введение лекарственного средства или химического вещества.

1.49. **Поправка к протоколу/программе (Amendment to protocol):** Письменное внесение изменений или формальное разъяснение текста протокола доклинического (неклинического) исследования, подписанное спонсором/разработчиком и ответственным исследователем и утвержденное руководителем исследовательской организации.

1.50. **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.

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

1.52. **Протокол/план/программа 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.

1.53. **Рандомизация (Randomization):** Процесс отбора тест-систем методом случайной выборки, позволяющий свести к минимуму систематические ошибки.

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

1.55. **Репродуктивная токсичность (Reproductive toxicity):** Токсическое действие исследуемого материала на органы воспроизводства.

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

1.57. **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.

1.58. **Руководство лаборатории (Test facility management):** Лицо(-а), у которого есть полномочия и официальная ответственность за организацию и функционирование лаборатории согласно указанным правилам надлежащей лабораторной практики.

1.59. **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.

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

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

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

1.63. 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.

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

1.65. Тератогенность (Teratogenicity): Способность исследуемого материала вызывать пороки развития и отклонения от нормы у плода.

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

1.67. Техническая документация на оборудование (Technical documentation on equipment): Документ, устанавливающий требования к оборудованию.

1.68. 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.

1.69. Токсикокинетика (Toxicokinetics): Фармакокинетическое изучение процессов всасывания, распределения, превращения, выделения исследуемого материала в токсических дозах.

1.70. 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.

1.71. Токсикопротеомика (Toxicoproteomics): Изучение общей белковой экспрессии в клетке или реакции ткани на стресс-факторы окружающей среды или токсичные вещества с целью определения соотношения между токсическими реакциями на токсичные вещества и изменениями в полных комплексах

белковых профилей объектов, подвергшихся воздействию этих токсичных веществ.

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

1.73. **Токсичность пери/постнатальная (Peri/prenatal toxicity):** Мера вредного воздействия на организм плода или новорожденного при однократном или многократном введении исследуемого материала.

1.74. **Токсичность подострая (Subacute toxicity):** Мера вредного воздействия на организм подопытного животного при многократном (до 6 месяцев) введении исследуемого материала в терапевтическом диапазоне доз.

1.75. **Токсичность хроническая (Chronic toxicity):** Мера вредного воздействия на организм подопытного животного при многократном (до 12 месяцев) введении исследуемого материала в терапевтическом диапазоне доз.

1.76. **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.

1.77. **Фаза/этап (Phase):** Определенный вид доклинического исследования, проводимый одним из исследовательских центров при проведении многоцентрового исследования.

1.78. **Фармакологическая активность (Pharmacological activity):** Способность биологически активного вещества изменять физиологические параметры организма подопытного животного при многократном или однократном введении исследуемого материала.

1.79. **Фармакодинамика (Pharmacodynamics):** Изучение действия на организм животных или человека биологически активных веществ или готовой продукции из них в терапевтическом диапазоне доз.

1.80. **Фетотоксичность (Fetotoxicity):** Повреждающее действие исследуемого материала на плод в период становления и развития функций, которые обуславливают адаптацию организма к условиям внешней среды в поздние сроки беременности.

1.81. **Фототоксичность (Fototoxicity):** Повреждающее действие исследуемого материала на кожные покровы.

1.82. **Эмбриотоксичность (Embriotoxicity):** Способность исследуемого материала вызывать гибель плода.

РАЗДЕЛ 2. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

2.1. Система обеспечения качества.

2.1.1. Общая информация

2.1.1.1. Организация, проводящая доклинические (неклинические) исследования (далее - лаборатория) 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 процедуры, 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 исследуемых веществ;
- 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 программ/планов по обеспечению качества доклинического исследования лекарственного средства.

2.1.1.3. Руководитель лаборатории назначает одного или нескольких лиц, несущих ответственность за систему обеспечения качества и обеспечивающих соблюдение ее другими сотрудниками лаборатории.

2.1.1.4. Это(-и) независимое лицо(-а) не должно быть задействовано в проведении исследования с проверкой качества.

2.1.2. Обязанности персонала, ответственного за обеспечение качества

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

- а) ответственность за разработку стандартных операционных процедур, их внедрение в лаборатории, включая систематическую проверку их соблюдения;
- б) проведение аудита с целью подтверждения соответствия исследования правилам надлежащей лабораторной практики, доступности персоналу исследования плана исследования и стандартных операционных процедур, а также подтверждение факта их исполнения при проведении исследования.

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

- Аудит исследований,
- Аудит лабораторий,
- Аудит процедур.

Необходимо сохранять все документацию о таких аудитах. Руководство по аудиту и системе обеспечения качества изложено в Разделе 8.

в) проверка заключительных отчетов для подтверждения того, что методы, процедуры и результаты наблюдений точно и полностью описаны и что все сообщенные результаты точно и полностью отражают исходные данные исследований;

г) сообщение в письменной форме о результатах аудита руководству и руководителю исследования, ведущему(-им) исследователю(-ям);

д) подготовка и подписание заключения, прилагаемого к заключительному отчету, в котором указаны виды аудита, инспекций/проверок и даты их проведения, включая стадию(-и) проверяемого исследования.

2.2. Персонал лаборатории

2.2.1. Обязанности руководства лаборатории

2.2.1.1. Руководство лаборатории должно обеспечить соответствие правилам надлежащей лабораторной практики.

2.2.1.2. 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 стандартных операционных процедур, утверждать стандартные операционные процедуры 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 план исследования персоналу отдела обеспечения качества;

к) вести учет всех документов в соответствии со стандартными операционными процедурами;

л) назначить сотрудника, ответственного за руководство архивом(-ами);

м) обеспечить ведение основного графика;

н) в случае многоцентрового исследования обеспечить тесную связь между руководителем исследования, ведущим(-и) исследователем(-ями), программой(-ами) обеспечения качества и персоналом 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.

2.2.2.2. Руководитель исследования:

а) согласовывает план/протокол/программу исследования и любые их 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/программы исследования и всех его изменений согласно требованиям к проведению исследования;

г) обеспечивает предоставление планов/протоколов/программ исследования и их изменений, а также стандартных операционных процедур персоналу исследования;

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

е) обеспечивает соблюдение процедур, указанных в плане исследования, оценивает и документирует влияние любых отклонений от протокола/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/программы 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 протоколу/программе исследования и соответствующим стандартным операционным процедурам, которые имеют отношение к его работе в исследовании. Любые отклонения от протокола/программы 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, проектируется, располагаются и эксплуатируются в целях обеспечения качественного исполнения проводимых исследований.

2.3.1.2. Структура 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. 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 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 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 испытательные системы, которые обеспечивают сохранения состава, концентрации, чистоты и 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. Утилизация/уничтожение отходов

Обработка и утилизация/уничтожение отходов должны осуществляться таким образом, чтобы не подвергать риску достоверность исследований.

Лаборатория для этих целей должна иметь соответствующие помещения для сбора, хранения, обработки и утилизации/уничтожения, а также утвержденные процедуры дезинфекции и транспортировки отходов.

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 стандартными операционными процедурами, задокументированными в установленном порядке.

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

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

2.5.2.4. Биологические испытательные 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 испытательными системами необходимо периодически подвергать санитарной обработке. Любой материал, контактирующий с испытательной системой, не должен содержать загрязнителей на уровне, мешающем проведению исследования.

2.6. Испытуемые вещества и образцы сравнения/контрольные образцы

2.6.1. Получение, обработка, отбор проб и хранение

2.6.1.1. Наличие информации о свойствах исследуемых веществ и образцов сравнения/контрольных образцов, дате получения, сроке годности и полученном и использованном количестве в исследованиях.

2.6.1.2. Должны быть указаны процедуры обработки, отбора проб, и хранения с целью обеспечения надлежащего уровня гомогенности и стабильности, исключающего загрязнение или смешивание.

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 и образец сравнения/контрольный образец должно быть соответствующим образом идентифицировано (например, код, идентификационный номер по реестру Химической реферативной службы Американского химического общества [CAS-номер], название, биологические свойства).

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

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

2.6.2.4. Необходимо знать о стабильности испытуемых веществ и образцов сравнения/контрольных образцов в условиях хранения и исследований.

2.6.2.5. Если исследуемое вещество 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 для аналитических целей.

2.7. Стандартные операционные процедуры

2.7.1. Лаборатория должна иметь письменно оформленные стандартные операционные процедуры, утвержденные руководством лаборатории, которые предназначены для обеспечения качества и достоверности данных, полученных лабораторией в ходе проведения исследований. Внесение изменений в стандартные операционные процедуры должно быть одобрено руководством лаборатории.

2.7.2. В каждом отдельном подразделении или участке лаборатории должна быть копия действующих стандартных операционных процедур, имеющих отношение к видам деятельности, осуществляющимся в лаборатории. В качестве дополнительных материалов к этим стандартным операционным процедурам можно использовать опубликованные учебники, аналитические методы, статьи и руководства.

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

2.7.4. Стандартные операционные процедуры должны быть разработаны, в частности, для следующих видов деятельности в лаборатории. Перечень видов стандартных операционных процедур, приведенных ниже является примерным.

1. Исследуемые вещества 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. Испытательные системы (в необходимых случаях):
 - а) подготовка помещений и условий хранения испытательных систем;
 - б) процедуры получения, передачи, надлежащего размещения, хранения, описания, идентификации и обработки испытательной системы;
 - в) подготовка испытательной системы, наблюдения и анализы перед, в течение и в конце исследования;
 - г) размещение тест-систем на испытываемых участках.
5. Процедуры обеспечения качества

Работа персонала отдела обеспечения качества по планированию, составлению графиков, проведению, документальному оформлению и подготовке отчетов об инспекциях.

РАЗДЕЛ 3. ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Протокол/программа исследования

3.1.1. В каждом исследовании должен быть протокол/программа в письменной форме, согласованы руководством лаборатории и спонсором/разработчиком.

3.1.2. Протокол/программа исследования должны быть утверждены датированной подписью руководителя исследования.

3.1.3. Поправки протокола/программы исследования должны быть обоснованы, одобрены датированной подписью руководителя исследования и приобщены к протоколу/программе исследования.

Отклонения от протокола/программы 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 протокол/программу исследования с соответствующими приложениями.

3.2. Содержание протокола/программы исследования

Протокол/программа исследования должен, в частности, содержать следующую информацию:

3.2.1. Идентификация исследования, исследуемого вещества 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 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 (его описание, природа происхождения и характеристики).

3.2.2. Информация о спонсоре/разработчике и лаборатории

3.2.2.1. Название и адрес спонсора/разработчика;

3.2.2.2. Название и адрес задействованных лабораторий и испытательных участков;

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 протокола/программы исследования с подписью руководителя исследования. Дата утверждения протокола/программы исследования с подписью руководства лаборатории и спонсора/разработчика.

3.2.3.2. Предложенные экспериментальные даты начала и завершения исследования.

3.2.4. Методы исследований

Приводится 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 и иные документы по проведению исследований.

3.2.5. Проблемные вопросы (в соответствующих случаях)

3.2.5.1. Обоснование выбора испытательной системы;

3.2.5.2. Описание испытательной системы, например, вида, штамма, субштамма, источника получения, количества, вид 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

Все сведения (данные) наблюдений должны быть сохранены.

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

3.3.2. 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.

3.3.3. Все поправки и изменения, вносимые в протокол/программу исследования должны быть записаны с указанием причин и обоснования, датируются и подписываются.

3.3.4. Данные, собираемые по мере прямого ввода в компьютер, должны быть идентифицированы на момент ввода данных лицом(-ами), ответственными за прямой ввод данных. Компьютеризированная система должна обеспечивать сохранение всех контрольных журналов со всеми изменениями данных, не скрывая исходные данные. Можно объединить все изменения данных с лицами, которые внесли эти изменения, например, при помощи синхронизированных и

датированных (электронных) подписей. Должна быть указана причина изменений. 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 с приложением об особенностях исследования. При проведении долгосрочных исследований может быть подготовлен промежуточный отчет/отчеты.

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, с указанием степени соответствия правилам надлежащей лабораторной практики. Заключительный отчет должен быть скреплен печатью организации, если это требуется национальным законодательством.

4.1.4. Изменения и дополнения в заключительный отчет должны быть 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 контролирующего органа не рассматриваются как дополнение или поправка в заключительный отчет.

4.2. Содержание заключительного отчета

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

4.2.1.1. Развернутое описание дизайна исследования;

4.2.1.2. Идентификация исследуемого вещества 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, включая чистоту, стабильность и гомогенность.

4.2.2. Информация о спонсоре/разработчике и лаборатории

4.2.2.1. Название и адрес спонсора/разработчика;

4.2.2.2. Название и адрес задействованных лабораторий;

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, которые предоставили свои отчеты в окончательный отчет.
- 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, 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, показатели массы тела, источник питания;
 - г) режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого лекарственного средства;
 - д) схема проведения доклинического исследования 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 Таможенного союза.
- 4.2.6. Результаты
- 4.2.6.1. Краткий обзор результатов;
- 4.2.6.2. Вся информация и данные, требуемые протоколом/программой 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 протокола/программы, проб исследуемых веществ 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. Протокол/программа исследования, исходные данные, пробы исследуемых веществ 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 стандартных операционных процедурах;

5.1.7. Документы о контроле состояния окружающей среды.

При отсутствии установленного периода сохранения документов окончательное решение о любых материалах исследования должно быть документально оформлено. Если пробы испытуемых веществ и контрольных образцов или сами образцы утилизируют до истечения требуемого периода сохранения по какой-либо причине, это должно быть обосновано и документально оформлено. Пробы исследуемых веществ и контрольных образцов или сами образцы должны храниться в течение такого периода времени, когда качество препарата позволяет 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 лаборатория или архив 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 СООТВЕТСТВИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

6.1. Руководство инспектированием

6.1.1. Государства-члены Таможенного союза должны:

а) гарантировать непосредственную ответственность (национального) органа контроля (надзора) 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 своих программ контроля соответствия настоящих правил, согласно руководству Приложения 6;

д) вести учет и публикацию в открытых источниках проверенных лабораторий (и их статуса соответствия настоящим правилам) и исследований, как в национальных, так и в международных целях.

6.2. Конфиденциальность

6.2.1. Государства-члены Таможенного союза должны:

а) обеспечить соблюдение конфиденциальности не только инспекторами, но также другими лицами, имеющими доступ к конфиденциальной информации в результате осуществления деятельности по контролю соответствия настоящим правилам;

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

6.3. Персонал и обучение инспекторов

(Национальные) органы контроля должны:

6.3.1. Обеспечить необходимое количество инспекторов

Требуемое количество инспекторов зависит от:

а) количества задействованных лабораторий в (национальной) программе соответствия настоящим правилам;

б) периодичности оценки статуса соответствия настоящим правилам лаборатории;

в) количества и сложности исследований, проводимых лабораториями;

г) количества специальных инспекций или проверок, проводимых по запросу контролирующих 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).

(Национальные) органы контроля настоящих правил 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 (национальных) органов контроля настоящих правил в других государствах-членах Таможенного союза с целью содействия международной согласованности в истолковании и применении принципов настоящих правил, а также при контроле соответствия таким принципам.

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

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

Инспекторами могут быть:

а) из числа постоянного штата (национального) органа контроля настоящих правил;

б) из числа постоянного штата органа, работающего независимо от (национального) органа контроля настоящих правил; или

в) нанятые по контракту или другим образом (национальным) контролирующим органом для выполнения инспекций лабораторий или проверок исследований.

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

6.4. (Национальные) программы соответствия настоящим правилам

Контроль соответствия настоящим правилам предназначен для доказательства, что лаборатории применяют настоящие правила при проведении исследований и могут гарантировать, что полученные данные имеют соответствующее нормам качество.

(Национальная) программа соответствия настоящим правилам должна включать:

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

6.4.2. положения о специальных инспекциях лабораторий/проверках исследований по запросу контролирующего органа – например, проводимые по запросу после предоставления данных в контролирующий орган.

Как указано выше, государства-члены Таможенного союза должны опубликовать подробности (национальных) программ соответствия настоящим правилам. Такая информация должна, в частности:

6.4.3. определять объем и масштаб программы

(Национальная) программа соответствия настоящим правилам может включать только ограниченное количество исследуемых веществ/лекарственных средств. Должен быть определен объем контроля на соответствие, 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 которым лаборатории включаются в программу

Применение принципов настоящих правил к данным по безопасности для здоровья и окружающей среды, собранным в регулятивных целях, может быть обязательным. Должен быть разработан механизм, в соответствии с которым лаборатории могут функционировать в соответствии с настоящими правилами, контролируемые соответствующим (национальным) контролирующим органом.

6.4.5. предоставлять информацию о категориях инспекций лабораторий/проверках исследований

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

6.4.7. описывать процедуры инспекции лаборатории и проверки исследования для подтверждения соответствия настоящим правилам

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 лабораторий и проверок исследований.

6.5. Последующие действия после инспекций лабораторий и проверок исследований

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

6.5.2. Государства-члены Таможенного союза должны предпринимать действия при обнаружении отклонений от настоящих правил в ходе или после инспекции лабораторий или проверки исследований. Соответствующие действия должны быть описаны в документах (национального) органа контроля.

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

6.5.4. При отсутствии отклонений или при выявлении незначительных отклонений, (национальный) контролирующий орган:

а) выдает заключение о том, что лаборатория проверена и ее деятельность соответствует настоящим правилам. Должны быть указаны дата инспекции и в соответствующих случаях категория проведенного исследования в лаборатории на данный момент. Эти заключения могут быть использованы для предоставления информации в (национальные) органы контроля настоящих правил в других государствах-членах Таможенного союза и/или

б) предоставляет подробный отчет о результатах в контролирующий орган, по запросу которого была проведена проверка исследования.

6.5.5. При выявлении серьезных отклонений, действия, предпринимаемые (национальными) органами контроля зависят от конкретных обстоятельств каждого случая и правовых или административных положений, в соответствии с которыми был утвержден контроль соответствия 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 лаборатории;

б) выдача рекомендации в контролирующий орган, что исследовании признано недействительным (ничтожным);

в) временное прекращение инспекций лабораторий или проверок исследований в лаборатории и, например, и если это возможно с административной точки зрения, устранение лаборатории из (национальной)

программы соответствия настоящих правил или из любого существующего списка или реестра лабораторий, подлежащих инспекциям соответствия настоящим правилам;

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 допускают.

6.6. Общие принципы инспектирования

6.6.1. Проверку на соответствие настоящим правилам можно проводить в любой лаборатории, изучающей данные по безопасности для здоровья и окружающей среды в контрольных целях. Могут потребоваться инспекторы для проверки 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 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 лаборатории или исследования, достижения соответствующего уровня соблюдения каждого принципа настоящих правил.

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 контролирующими органами, в которые предоставляются данные для контрольных целей.

6.6.4. Инспекции лабораторий и проверки исследований неизбежно нарушают исследовательскую работу. Инспекторы должны осуществлять свою работу по строго спланированному плану и по возможности учитывать желания управляющего персонала лаборатории в отношении времени посещения определенных отделов лаборатории.

6.6.5. В течение инспекций лаборатории и проверок 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 соответствия настоящим правилам.

6.7. Процедуры инспекции лабораторий

6.7.1. Предварительная инспекция

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

6.7.1.2. Перед проведением инспекции лаборатории или проверки исследования инспекторы должны ознакомиться с лабораторией, подлежащей

проверке. Необходимо изучить только существующую информацию о лаборатории. Сюда могут относиться предыдущие отчеты об инспекциях, расположение лаборатории, структурная схема организации, отчеты об исследованиях, протоколы и резюме персонала. В таких документах должна содержаться следующая информация:

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

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

6.7.1.4. Лабораторию необходимо поставить в известность о дате и времени приезда инспектора, уели его посещения и продолжительности пребывания в здании. Это позволит соответствующему персоналу подготовить необходимые документы. В тех случаях, когда проверке подлежат определенные документы и записи, целесообразным будет поставить об этом в известность лабораторию, заранее до начала проверки, чтобы эти данные были готовы без промедления в течение инспекции лаборатории.

6.7.2. Конференция в начале проверки

6.7.2.1. Цель – проинформировать руководителей и персонал лаборатории о причине предстоящей инспекции лаборатории и проверке исследования, определить отделения лаборатории и исследование(-я), выбранные для проверки, персонал и документы, задействованные в проверке.

6.7.2.2. В начале посещения лаборатории с руководителями лаборатории необходимо обсудить административные и практические моменты инспекции лаборатории и проверки исследования. В начале проверки инспекторы должны:

- а) рассказать о цели и масштабе проверки;
- б) описать документацию, которая будет необходима для инспекции лаборатории, например, перечень текущих и завершенных исследований, планы исследований, стандартные операционные процедуры, 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 лаборатории;
- г) запросить информацию о проведении исследований, не подчиняющихся принципам настоящих правил, на территориях лаборатории, в которых проводятся доклинические (неклинические) исследования;
- д) сделать первоначальное определение отделений лаборатории, подлежащих проверке в течение инспекции;
- е) описать документы и образцы, которые будут необходимы для текущих и завершенных исследований, выбранных для проверки;
- ж) известить о проведении заключительной конференции в конце проверки.

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

6.7.2.4. При проверке 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, инфраструктура для проведения различных исследований; соответствие требованиям организационной структуры; установление политики в отношении обучения и контроля за состоянием здоровья персонала, соответствующей проводимым исследованиям в лаборатории.

6.7.3.2. Руководство лаборатории должно предоставить такие документы, как:

- а) планы здания;
- б) научно-исследовательские схемы организации и управления лабораторией;
- в) резюме сотрудников, задействованных в исследованиях, выбранных для проверки;
- 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 за состоянием здоровья персонала;
- е) описание работы персонала, программы обучения персонала и все необходимые документы;
- ж) указатель стандартных операционных процедур (СОП) лаборатории;
- з) специфические СОП, имеющие отношение к проверяемым исследованиям и процедурам;
- и) список(-и) руководителей исследования и спонсоров, имеющих отношение к проверяемым исследованиям.

6.7.3.3. Инспектор должен проверить, в частности:

- а) перечень(-ни) текущих и завершенных исследований для определения уровня работы, проделанной лабораторией;
- б) фамилию и квалификации руководителя(-лей) исследования, руководителя службы обеспечения качества 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 проверок 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 лаборатории;
- ж) процедуры СОК при проверке заключительного отчета с целью обеспечения его согласованности с исходными данными;
- з) получение руководством 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 лабораториях;
- л) роль СОК в определенных случаях, если они имеют место, при проверке, изучении и внесении изменений в СОП.

6.7.5. Инспекция помещений лаборатории

6.7.5.1. Цель – определить, имеет ли 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 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 за окружающей средой в критических зонах, например, вивария и других биологических тест-системах, зоны хранения испытуемых веществ, зоны лаборатории;
- в) общая организация отвечает требованиям, предъявляемым к 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 лаборатория, если речь идет об исследованиях, задействующих животных и другие биологические тест-системы, 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.

6.7.6.2. В 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 лаборатории используемым испытательным системам и требованиям исследования;

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

в) наличие договоренностей об изоляции животных (или других составляющих испытательной 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 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.

6.7.7. Инспекция оборудования, материалов и реактивов

6.7.7.1. Цель – определить, имеет ли лаборатория правильно размещенное операционное оборудование в достаточном количестве и достаточной мощности для удовлетворения требований проводимых исследований в 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 испытательная система, исследование, состав и дата взятия;

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

6.7.8. Инспекция тест-систем

6.7.8.1. Цель – определить наличие соответствующих требованиям процедур для обращения и контроля за испытательными системами, которые необходимы для проводимых исследований в 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 планом 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.

6.7.8.3. Биологические тест-системы. 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 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 испытательным системам;

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

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 лаборатория процедуры, предназначенные (i) для гарантии того, что подлинность, активность и состав испытуемых и контрольных веществ соответствует спецификациям, а также (ii) 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 перекрестной контаминации.

6.7.10. Инспекция стандартных операционных процедур

6.7.10.1. Цель – определить, имеет ли лаборатория СОП в письменной форме в отношении всех важных аспектов своей деятельности, учитывая то, что одним из наиболее важных методов управления при контроле деятельности лаборатории является использование СОП в письменной форме. Это напрямую относится к типовым составляющим элементам исследований, проводимых в лаборатории.

6.7.10.2. Инспектор должен проверить:

а) наличие в каждом помещении 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 испытуемых и контрольных веществ;
- ж) использование, обслуживание, очистка, калибровка и валидация измерительного оборудования, компьютеризированных систем и оборудования по контролю за состоянием окружающей среды;
- з) приготовление реактивов и дозирование препаратов;
- и) регистрация данных, подготовка отчетов, хранение и извлечение документов и отчетов;
- к) подготовка и контроль за состоянием окружающей среды в помещениях с испытательными системами;
- л) получение, перемещение, размещение, описание, определение подлинности и обращение с испытательными системами;
- м) обращение с испытательными 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 планов исследования в письменной форме и соответствие планов 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 протокола/программы исследования;
- в) регистрацию даты согласования протокола/программы исследования со спонсором (в соответствующих случаях);
- г) соответствие измерений, наблюдений и результатов плану исследования и соответствующим 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 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 из 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. Проверка исследований

6.8.1. Инспекции лабораторий, в частности, обычно включают проверку исследований (текущих и завершенных). Проведение специфических проверок исследований зачастую является требованием контролирующих органов, и могут проводиться независимо от инспекций лабораторий. В силу существования большого разнообразия исследований, которые можно подвергнуть проверке, применяется только общее руководство, и инспекторам и другим лицам, принимающим участие в проверке 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 эффективной проверки исследования, например, когда необходимо изучить фрагменты ткани под микроскопом.

6.8.3. При проведении проверки 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 испытуемых веществ, результаты анализов исследуемого вещества, препаратов, корма 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 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 проверки исследования

6.9.1. После окончания инспекции лаборатории или проверки исследования инспектор должен подготовиться к обсуждению результатов с

представителями лаборатории на заключительной конференции и подготовить заключительный отчет, т.е. отчет о проведенной инспекции.

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

6.9.3. Если в течение инспекции лаборатории или проверки исследования обнаружены серьезные отклонения от принципов настоящих правил, которые по мнению инспектора могут повлиять на достоверность исследования или на другие исследования, проводимые в лаборатории, инспектор должен сообщить об этом в (национальный) контролирующий орган. Действия, предпринимаемые этим органом и/или контролирующим 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 проверка исследования проводилась по запросу контролирующего органа, необходимо подготовить полный отчет о результатах и отправить его через соответствующий (национальный) орган в контролирующий орган.

РАЗДЕЛ 7. АРБИТРАЖНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Проблемы или разногласия во мнениях между инспекторами и руководством лабораторий разрешаются в ходе инспекции лаборатории или проверки исследований. В национальном законодательстве быть сформирована процедура, в соответствии с которой лаборатория может заявлять протест против результатов инспекции лаборатории или проверки исследований на соответствие настоящим правилам и/или в отношении действий, которые (национальный) контролирующий орган предлагает предпринять.

РАЗДЕЛ 8. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА (ОК). АУДИТ.

8.1. Система управления ОК

8.1.1. Руководство лаборатории несет окончательную ответственность за обеспечение работы 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 в проведение исследования, кроме исполнения функции контроля. Лицо, назначенное ответственным за ОК, должно иметь прямой доступ к разным уровням руководства, в частности к руководству лаборатории высшего уровня.

8.2. Квалификация персонала отдела ОК

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 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 ОК в разработке СОП и протоколов/программ 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 протокола/программы исследования персоналу отдела ОК перед началом исследования, с целью:

8.3.3. контроля соответствия протокола/программы исследования принципам настоящих правил;

8.3.4. оценки согласованности протокола/программы 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 протокола/программы должны быть переданы в отдел ОК для упрощения контроля исследования.

8.4. Аудит ОК

8.4.1. Программы ОК основаны на следующих видах инспекций:

8.4.2. Аудит исследований: инспекции, графики проведения которых составлены согласно хронологии конкретного исследования и включают определение важных стадий исследования.

8.4.3. Аудит лабораторий: инспекции (проверка) общего оборудования и видов деятельности в лаборатории (установки, вспомогательные службы, компьютерная система, обучение, контроль окружающей среды, эксплуатация, калибровка и т.д.).

8.4.4. Аудит процедур: проводится независимо от конкретных исследований. Выполняется для контроля процедур или процессов повторяющегося характера и в основном на произвольной основе. Проводится, когда в лаборатории часто осуществляется какой-нибудь процесс, и, поэтому, считается неэффективным или непрактичным проведение аудита исследований. Проведение инспекций процедур, охватывающих часто происходящие стадии исследований, может исключать аудит некоторых исследований в индивидуальном порядке в течение экспериментальных этапов.

8.4.5. Планирование ОК и обоснование видов деятельности и методов ОК

Отдел ОК должен тщательно планировать свою работу, и планирование процедур, а также работа персонала отдела ОК в отношении подготовки, документирования и подготовке отчетов об инспекциях необходимо описывать 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 лаборатории.

8.4.6. Программа ОК с инспекциями и проверками 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 ОК

Национальные органы контроля могут запросить информацию о видах инспекций и датах их проведения, включая стадию(-и) проверенного исследования. Отчеты об инспекциях отдела ОК не должны проверяться на

предмет содержания национальными органами контроля, так как это может препятствовать ОК при подготовке отчетов об исследованиях. Национальные органы контроля могут периодически запрашивать доступ к содержанию отчетов об инспекциях, чтобы проверить соответствующее функционирование ОК. Они не должны рассматривать такие отчеты как способ установления несоответствий в проведенных исследованиях.

8.6. Проверка данных и заключительные отчеты

8.6.1. Проверка исходных данных исследования отделом ОК может быть проведена разными способами. Отдел ОК может проверять документы в ходе экспериментальных стадий исследования, инспекций процедур или проверки заключительных отчетов. Руководство должно обеспечить, чтобы все заключительные отчеты, в отношении которых заявлено соответствие настоящим правилам, были проверены отделом ОК. Такая проверка должна быть проведена на заключительной стадии проекта, когда все исходные данные собраны и не планируется вносить никаких изменений.

8.6.2. Цели проверки заключительного отчета:

8.6.2.1. проведение исследования в соответствии с планом исследования и СОП;

8.6.2.2. подготовка точного и полного отчета об исследовании;

8.6.2.3. наличие всех составных частей в отчете, требуемых настоящими правилами;

8.6.2.4. внутреннее согласование отчета;

8.6.2.5. полнота исходных данных и соответствие настоящим правилам.

8.6.3. Отдел ОК может зарегистрировать проверку заключительного отчета в подробной форме, которая позволяет провести проверку заново. Должны быть установлены процедуры, в соответствии с которыми отдел ОК будет узнавать обо всех дополнениях и изменениях в плане исследования и отчете в ходе проверки.

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

8.6.5. Любые исправления или дополнения в заключительный отчет должны быть проверены отделом ОК. В этом случае необходимо предоставить пересмотренное или дополнительное заключение отдела ОК.

8.7. Заключение отдела ОК

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. Если отдельные аудиты исследований не были частью предусмотренной графиком программы ОК, необходимо приложить заключение с подробным описанием контрольных аудитов, которые не были проведены, например, в случае кратковременных исследований, в которых многократные аудиты каждого исследования недостаточны или непрактичны.

8.7.3. Заключение ОК, оформляется в случае если заявление руководителя исследования о соблюдении настоящих правил может быть подтверждено. Заключение ОК также подтверждает факт, что в заключительном отчете отражены исходные данные. Руководитель исследования отвечает за контроль указания всех областей несоответствия принципам настоящих правил в заключительном отчете.

8.8. ОК и «нестандартизированные» исследования

8.8.1. Соответствие настоящим правилам является нормативным требованием для одобрения доклинических исследований. Некоторые лаборатории проводят на одной территории исследования, которые предназначены и не предназначены для предоставления в контролирующие органы. Если такие «нестандартизированные» исследования проводятся не в соответствии со стандартами настоящих правил, обычно этот факт имеет отрицательное влияние на соответствие настоящим правилам нормативных исследований.

8.8.2. В списках исследований, проводимых отделом ОК, должны быть указаны как нормативные, так и «нестандартизированные» исследования, позволяющие качественно оценивать объем работы, наличие оборудования и возможных препятствий. Отдел ОК должен иметь доступ к последнему обновленному варианту основного графика. Не приемлемо заявлять о соответствии исследования настоящим правилам, не предназначенного для доклинического изучения безопасности и эффективности исследуемого вещества/лекарственного средства, после его начала. Если исследование, предназначенное для доклинического изучения лекарственного средства, продолжается как исследование, не предназначенное для проверки его доклинической безопасности/переносимости и эффективности, этот факт должен быть отражен в документах.

8.9. ОК в небольших лабораториях

8.9.1. В небольших 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 исследований, проводимых в других отделах лаборатории. Персоналом не являющимся штатным сотрудником 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 контролирующих органов 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 контролирующие органы в государствах-членах Таможенного союза уточняют, 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 аудита исследования, аудита лаборатории или аудита процедур.

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

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

2.4. Аудиты процедур 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 проверки имеют место, в случае если какая-либо операция очень часто повторяется в рамках 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 службе ОК нет необходимости проверять 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 аудитов, принимая во внимание численность, повторяемость и/или сложность экспериментов, проводимых в данном центре. Частота проверок уточняется в соответствующих СОП обеспечения качества, и именно СОП гарантируют регулярность контроля всех процессов такого рода.

3.2. Если отсутствуют отдельные ориентированные на исследование аудиты, то в докладе о ОК должно четко описываться, когда и какие виды аудитов (например, аудитов 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 испытательной системы. 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 проверять 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 испытательного центра 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 Стандартных операционных процедурах следует рассмотреть подготовку и приемку таких сред.

6.2.6. Эксплуатация испытательной системы. В определённых обстоятельствах допускается повторное использование животных организмов или одновременное тестирование множественных испытуемых объектов на одном животном. Особенно важной задачей для доклинических 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. Испытуемые вещества и контрольные образцы

7.1. Необходимо предоставить данные для адекватного составления спецификации в отношении каждой серии исследуемого и референтного веществ. Чтобы способствовать принятию во всех государствах-членах Таможенного 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 принятию во всех государствах-членах Таможенного 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 Таможенного союза касательно количественного определения концентрации, стабильности и гомогенности исследуемого вещества 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, возможно обоснование не целесообразности определять устойчивость 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 исследовательского центра входит позаботиться о том, чтобы составлялись СОП для проводимых в центрах анализов.

9. Проведение исследования

9.1. Если конкретное краткосрочное исследование или серия подобных исследований регулярно проводится в рамках лаборатории, может оказаться целесообразным составление одного общего протокола/программы исследования, содержащих большую часть основной информации, которая обязана присутствовать в плане такого рода. Они заранее одобряются руководством исследовательского центра и Руководителем (-ями) исследования, ответственным (-ыми) за подобные исследования, а также Службой обеспечения качества.

9.2. Связанные с экспериментом приложения к таким протоколам/программам (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 протокол/программа исследования и связанное с исследованием приложение – представляет собой протокол/программу исследования. Подобные дополнения важно незамедлительно предоставлять руководству исследовательского центра и сотрудникам по обеспечению качества.

10. Содержание протокола/программы исследования

10.1. Содержание общего протокола/программы 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 составить «стандартизированные итоговые отчеты», содержащие большую часть необходимой для подобных рапортов общей информации. Они заранее утверждаются руководством исследовательского центра, 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 гомогенность 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 исследовательского центра, назначенным спонсором перед запуском исследования. Применение многих 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 явлениями 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 исследовательской лаборатории. Руководство исследовательского центра 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 на испытательной лаборатории по причине географической или организационной отдаленности, возникает необходимость назначить Ведущего(-их) исследователя(-ей) на исследовательской(-их) лаборатории(-ях). Исполнение обязанностей может быть невыполнимым по причине, например, времени проезда, 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 исследовательского центра должно способствовать хорошим трудовым взаимоотношениям с руководством испытательной лаборатории 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 исследовательского центра до запуска исследования. Спонсор должен определить, требуется ли соответствие настоящим правилам и применяемому национальному законодательству. Спонсор должен понимать, что в результате многоцентрового исследования будет оставлен один заключительный отчет.

4.3.2. Спонсор должен быть осведомлен о том, что если площадка действует в качестве исследовательского центра, 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 исследовательского центра, 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 исследовательского центра

Руководство исследовательского центра должно одобрить выбор испытательных площадок. Рассматриваемые вопросы, помимо прочего, должны включать практичность установления связи, соответствие мероприятий Отдела ОК и наличие подходящего оборудования и экспертизы. Руководство исследовательского центра назначает Главного специалиста по ОК, который несет общую ответственность за ОК всего исследования. Руководство исследовательского центра должно проинформировать все подразделения ОК испытательных площадок о месте нахождения Главного специалиста по ОК. При необходимости использовать испытательную площадку, не включенную в национальную программу мониторинга соответствия настоящим правилам, обоснование выбора этой исследовательской лаборатории должно быть документально оформлено. Руководство исследовательского центра должно уведомить руководство исследовательской лаборатории о том, что оно может подвергнуться инспекции национального органа контроля соответствия правилам надлежащей лабораторной практики страны, где находится испытательная площадка. Если в этой стране нет национального органа мониторинга соответствия правилам надлежащей лабораторной практики, испытательная площадка может подвергнуться инспекции органа мониторинга

соответствия правилам надлежащей лабораторной практики страны, в которой была подана заявка на исследование.

4.5. Руководство исследовательской лаборатории

Руководство исследовательской лаборатории 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 исследовательской лаборатории назначает замещающего главного научного сотрудника после консультации со спонсором, Руководителем исследования и руководством исследовательского центра, если это необходимо. Подробные сведения должны быть представлены Руководителю исследования своевременно, чтобы можно было принять поправку к протоколу/программе исследования. Замещающий Ведущий исследователь 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 исследовательского центра о такой возможности. Руководство исследовательского центра должно обеспечить организацию соответствующего мониторинга ОК на этой площадке. Это может выполнять Отдел ОК самой исследовательской лаборатории или Главный специалист по ОК.

4.6.3. Руководитель исследования несет ответственность за утверждение протокола/программы исследования, включая объединение частей работы Ведущего(-их) исследователя(-ей). Руководитель исследования одобряет и вносит поправки и признает отклонения от протокола/программы исследования, включая соответствующие работы, выполняемые на местах. Руководитель исследования несет ответственность за точное информирование всего персонала о требованиях к исследованию и должен обеспечить доступность протокола/программы 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 Ведущего(-их) исследователя(-ей). 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 по вопросам результатов ОК исследовательской лаборатории, если необходимо. Все контакты, касающиеся этих результатов, между Руководителем исследования и Ведущими исследователями или специалистом по ОК исследовательской лаборатории должны быть оформлены документально.

4.6.7. Руководитель исследования должен обеспечить подготовку заключительного отчета с включением каких-либо материалов, подготовленных Ведущими исследователями.

4.6.8. Руководитель исследования должен обеспечить, чтобы заключительный отчет был представлен Главному специалисту по ОК для проверки. 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 заверениях, представленных Ведущими исследователями.

4.6.9. На площадках, где Главный научный сотрудник 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 соответствия настоящим правилам 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 протоколом/программой исследования и настоящими правилами. Подпись Ведущего(-их) исследователя(-ей) на плане исследования представляет собой приемлемой документальное подтверждение.

4.7.3. Отклонения от протокола/программы исследования или Стандартных операционных процедур (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 предоставить 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 исследовательской лаборатории, 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 исследовательской лаборатории, 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 протокола/программы 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 доказательство ОК на испытательной площадке)

в состав отчета надлежащим образом. Главный специалист по ОК обеспечивает подготовку Свидетельства ОК в отношении работы, выполненной на исследовательского центра, включая свидетельства ОК со всех испытательных площадок или ссылки на них.

5.5. Обязанности СОК исследовательской лаборатории

5.5.1. Обычно руководство каждой исследовательской лаборатории несет ответственность за обеспечение соответствующей ОК в отношении части исследования, проведенной на их площадке. СОК на каждой испытательной площадке должны проверять разделы протокола/программы исследования, относящиеся к операциями, выполняемым на их площадке. Они должны хранить копию утвержденного протокола/программы 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 СРП, 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 Главного научного сотрудника, руководства исследовательской лаборатории, Руководителя исследования, руководства исследовательского центра и Главного специалиста по ОК.

5.5.3. СОК на испытательной площадке должна инспектировать часть работы по исследованию, выполняемую Главным научным сотрудником, согласно СРП своей исследовательской лаборатории и представлять свидетельство, относящееся к деятельности по ОК на испытательной площадке.

6. Основные графики работ

6.3. Многоцентровое исследование, для которого назначен один Ведущий исследователь или более, должно иметь основной график работ всех задействованных испытательных площадок. Обеспечить выполнение этого – обязанность руководства исследовательского центра и руководства исследовательской лаборатории.

6.4. На 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 исследовательской лаборатории – соответствующий Главный научный сотрудник.

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

7. Протокол/программа исследования

7.1. Для каждого многоцентрового исследования должен быть составлен единый протокол/программа исследования. В протоколе/программе исследования должны быть точно указаны названия и адреса всех задействованных площадок.

7.2. В протоколе/программе исследования должны содержаться имя и адрес Главного(-ых) научного(-ых) сотрудника(-ов) и порученная ему/им фаза

исследования. Рекомендуется включать информацию, достаточную для установления прямого контакта с Руководителем исследования, например: номер телефона.

7.3. Протокол/программа исследования должны 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 протоколе/программе исследования место(-а), где должны храниться данные, пробы исследований и эталонные элементы и образцы, собранные на различных площадках.

7.5. Рекомендуется, чтобы проект протокола/программы исследования предоставили адрес Главному(-ым) научному(-ым) сотруднику(-ам) для изучения и признания их возможности выполнить назначенную им работу, а также, чтобы они могли выполнить специальную техническую работу для протокола/программы исследования, если требуется.

7.6. Как правило, протокол/программа исследования составляется на одном языке, обычно на языке Руководителя исследования. Для многоцентровых исследований может потребоваться, чтобы протокол/программа исследования были составлены на более чем одном языке; это намерение должно быть указано в исходном протоколе/программе исследования, переведенном(-ых) протоколе/программе(-ах) исследования, а исходный язык должен быть указан на всех версиях. Должен иметься механизм проверки точности и полноты переведенного протокола/программы исследования. Ответственность за точность перевода может быть возложена Руководителем исследования на специалиста по языку и должна быть оформлена документально.

8. Проведение исследования

8.1. Лаборатории

8.1.1. Если персонал не присутствует на площадках в течение всего рабочего времени могут потребоваться дополнительные меры для поддержания физической сохранности исследуемого элемента, образцов и данных.

8.1.2. При необходимости передавать данные или другие материалы 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 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 поводу 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 о соответствии и свидетельство ОК в заключительном отчете. Если сведения являются выдержкой, следует внести ссылку на источник и сохранить ее.

9.3. Руководитель исследования должен подписать и датировать заключительный отчет, чтобы подтвердить принятие на себя ответственности за действительность всех данных. Объем соответствия настоящим правилам должен быть указан со специальной ссылкой 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 должны быть указаны какие-либо площадки, не соответствующие настоящим правилам.

9.4. В заключительном отчете должно быть указано место(-а) хранения протокола/программы 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. Стандарные операционные процедуры (СОП)

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 Главного научного сотрудника;
- 10.1.3. передача данных, образцов и проб между площадками;
- 10.1.4. проверка правильности или утверждение переводов планов исследований или СОП на иностранный язык; и
- 10.1.5. хранение, возврат или утилизации исследуемых и эталонных элементов, 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 исследовательской лаборатории соблюдал СОП исследовательской лаборатории. Если требуется, чтобы они соблюдали другие процедуры, указанные Руководителем исследования, например, СОП, предоставленные руководством исследовательского центра, то это требование должно быть указано в плане исследования. Ведущий исследователь несет ответственность за обеспечение того, чтобы персонал исследовательской лаборатории знал процедуры, которые следует соблюдать, и имел доступ к соответствующей документации.

10.4. Если требуется, чтобы персонал исследовательской лаборатории соблюдал процедуры, предоставленные руководством исследовательского центра, руководство исследовательской лаборатории должно дать письменное согласие.

10.5. Если СОП исследовательского центра были изданы для использования на испытательной площадке, руководство исследовательского центра должно обеспечить, чтобы какие-либо последующие редакции СОП, выпускаемые во время исследования, направлялись также и на испытательную площадку, а замененные версии изымались из использования. Ведущий исследователь должен обеспечить, чтобы весь персонал исследовательской лаборатории знал о пересмотре и имел доступ только к текущей версии.

10.6. Если на испытательных площадках требуется выполнять СОП исследовательского центра, 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 исследовательского центра, 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 исследовательской лаборатории должно обеспечить, чтобы имелись соответствующие документы, демонстрирующие участие исследовательской лаборатории 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 Основной исследователь. 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 Основным (-ми) исследователем (-ями), оставаясь в курсе полученных ими 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, как то 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 исследовательского центра несет ответственность за обеспечение функционирования центра в соответствии с настоящими правилами. Данное обязательство включает назначение и эффективную организацию должного количества соответствующим образом квалифицированных и опытных сотрудников для всех сторон деятельности центра, включая Руководителей исследования и в случае многоцентровых исследований по необходимости Ведущего(-их) исследователя(-ей).

2.1. Назначение Руководителей исследования

2.1.1. Руководство должно сохранять документ, отражающий политику и определяющий должностные обязанности и одобренные процедуры выбора и назначения Руководителей исследования, а также Ведущего(-их) исследователя(-ей), если того требуют государственные программы.

2.1.2. Назначая для исследования Руководителя, администрации следует ознакомиться с текущей или ожидаемой рабочей нагрузкой данного сотрудника. Чтобы оценить объем работы, выполняемый каждым человеком в стенах исследовательского центра, 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 гарантировать, чтобы Руководители исследования обладали полным и четким пониманием настоящих правил и соответствующей осведомленностью о порядке деятельности испытательного центра. Сюда можно отнести знание и практическое владение другими инструкциями и распоряжениями, имеющими отношение к исследовательской организации 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, оговоренного 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 каждого исследовательского центра, а также испытательных участков 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 был подписан 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 испытательные 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 процедуры 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 проверенности, 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 протоколом/программой исследования.

3.5. Архивы

По окончании исследования (включая штатное завершение) на Руководителя исследования возлагается обязанность по своевременной архивации протокола/программы 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 будет сохраняться. 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 данного центра. Когда организация, связанная договором, не подчиняется настоящим правилам, Руководителю исследования надлежит в итоговом отчете указать это.

4. Изменения к протоколу/программе исследования и отклонения от него

4.1. Внесение изменений(поправок) в протокол/программу исследования

Для подтверждения преднамеренного изменения дизайна исследования после даты его начала и до наступления события следует оформлять поправки к протоколу/программе 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 протокола/программы исследования.

4.2. Отклонения в исследовании

В то время как поправка представляет собой запланированное изменение в плане исследования, отклонение является непреднамеренной доработкой, происходящей во время осуществления эксперимента. В документации по исследованию следует фиксировать сведения об исследовании, как то расхождение с его планом. Данные записи могут иницироваться 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 входит установление этих критериев. Более того, управление обязано выбирать, наблюдать и поддерживать Руководителя исследования, чтобы гарантировать проведение экспериментов в соответствии с настоящими правилами. Любые наименьшие требования, установленные руководством в отношении должности Руководителя исследования, документируются в соответствующих документах по личному составу. В дополнение к сильной технической подготовке координирующая роль Руководителя исследования нуждается в личности, обладающей хорошими коммуникативными, управленческими способностями и умением решать задачи.

6. Взаимодействие с исследованием

6.1. Руководитель исследования несет окончательную ответственность за управление исследованием. В отношении тех исследований, когда Руководитель исследования может географически находиться на расстоянии от частей осуществляемой опытной работы, термин «ответственность за совокупное руководство исследованием и за предоставление итогового отчета» может пониматься в широком значении. При множественных уровнях управления, многочисленном исследовательском персонале и штате ОК чрезвычайно важно установить четкий порядок субординации и общения, а также возложенных обязанностей с тем, чтобы Руководитель исследования мог эффективно осуществлять свои обязательства по настоящим правилам. Это должно оформляться в письменной форме. Руководству исследовательского центра следует позаботиться о том, чтобы при многоцентровом исследовании существовали ясные линии коммуникации между Руководителем исследования, Основным (-ым) исследователем (-ями), Программой (-ами) гарантии качества и исследовательским персоналом.

6.2. В исследованиях, в которых ответственность делегирована Ведущему исследователю, Руководителю исследования придется полагаться на него, чтобы обеспечить проведение соответствующих (-ей) фаз (-ы) эксперимента согласно плану исследования, применимых 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. 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 участие, например, в своевременном пересмотре ОК планов исследования, вовлеченность в экспертизу новых и исправленных Стандартных операционных процедур, участие персонала ОК в собраниях по

поводу начала исследования и в решении возможных проблем, связанных с настоящими правилами.

6.4.2. быстрый ответ на отчеты о проверке и аудите, указание корректирующих действий и при необходимости взаимодействие со штатом ОК и научным и техническим персоналом для упрощения реагирования на результаты проверки/аудита.

7. Замена Руководителя исследования

7.1. Руководитель исследования несет ответственность за общий ход исследования в соответствии с настоящими правилами. Он должен убедиться в том, что на каждом этапе исследования придерживаются этих правил, что точно выполняется план исследования, и что все результаты наблюдений в полной мере документально фиксируются. Теоретически, это обязательство может реализовываться только при условии, что на протяжении всего эксперимента постоянно присутствует Руководитель исследования. Это не всегда осуществимо на практике, и не исключены периоды отсутствия, что может сделать необходимым замещение. Так как обстоятельства, при которых заменялся бы Руководитель исследования, не оговорены в настоящих правилах, их следует по возможности урегулировать с помощью СОП для данного центра. В этих СОП также рассматриваются процедуры и документация, необходимые для подмены Руководителя исследования.

7.2. Принятие решения по поводу замены или временной передачи полномочий входит в круг обязанностей руководства. Все подобные постановления оформляются в письменной форме. Как правило, имеются две ситуации, позволяющие рассматривать процедуру замещения. Они касаются лишь долгосрочных исследований, поскольку необходимо предусмотреть постоянное присутствие Руководителя исследования в ходе краткосрочных исследований. Очевидной является необходимость замены Руководителя исследования в случае окончания его срока работы по найму. В данной ситуации в обязанности сменного Руководителя исследования входит по возможности быстрое подтверждение при содействии сотрудников гарантии качества того, что до сих пор исследование проходило с соблюдением настоящих правил. Руководство должно санкционировать и официально оформить замену Руководителя исследования и ее причины. Рекомендуется в случае обнаружения упущений или отклонений документально подтвердить результаты любого промежуточного пересмотра настоящих правил.

7.3. Если Руководитель исследования временно отсутствует в связи с праздниками, научными встречами, болезнью или непредвиденным случаем, то непродолжительное его отсутствие может не требовать формального замещения Руководителя исследования, если имеется возможность при возникновении проблем или чрезвычайных обстоятельств обмениваться с ним информацией. Если предполагается, что важнейшие фазы эксперимента придутся на период отсутствия его на рабочем месте, их следует либо перенести на более подходящее время (с внесением поправок в план исследования при необходимости), либо рассмотреть замену Руководителя исследования. Последнее осуществляется как

путем формального назначения сменного Руководителя, так и путем временного делегирования служебных обязанностей на данный конкретный период исследования компетентным сотрудникам. Если отсутствие Руководителя исследования окажется более длительным, то следует назначить замену вместо передачи полномочий соответствующим должностным лицам.

7.4. При возвращении в исследование Руководитель исследования должен по возможности скорее удостовериться в том, возникали ли или нет расхождения с настоящими правилами, независимо от того, замещали ли его формально на должности в период отсутствия. Возвратившемуся Руководителю исследования следует документально подтвердить отклонения от настоящих правил.

8. Правовой статус Руководителя исследования

Проставляя под итоговым отчетом свою подпись, подтверждающую соблюдение настоящих правил, Руководитель исследования принимает на себя ответственность за осуществление исследования в соответствии с настоящими правилами и за точное изложение в итоговом отчете необработанных данных. Тем не менее, 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 другие косвенные обязанности. Это обусловлено тем фактом, что спонсор часто является стороной, начинающей одно или несколько исследований, и напрямую предоставляет результаты исследований в контролирующие органы. Поэтому спонсор принимает активное участие в подтверждении соответствия принципам настоящих правил всех неклинических исследований безопасности здоровью человека и окружающей среды. Спонсоры не могут полагаться только на заверения лабораторий, нанятых для проведения таких исследований.

1.2. Спонсором может быть:

1.2.1. лицо², которое начинает и обеспечивает финансирование и другую помощь при проведении неклинических исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды;

1.2.2. лицо, которое представляет результаты неклинических исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды в контролирующие 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 лаборатории и руководителю исследования/ведущему исследователю.

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 неклинических исследований безопасности здоровья человека и окружающей среды спонсор должен быть уверенным, что лаборатория подходит для проведения определенного вида исследования согласно настоящим правилам. Спонсор сообщает лаборатории, что исследование должно проводиться согласно настоящим правилам.

2.4. Существуют разные способы оценки способности лаборатории провести исследование согласно настоящим правилам. Целесообразно изучить работу лаборатории до проведения исследования, а также в ходе исследования, например, структуру, продолжительность и сложность исследования, чтобы убедиться, что технические средства, оборудование, СОП и персонал

² «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.

соответствуют настоящим правилам. Если лаборатория участвует в национальной программе контроля соблюдения настоящих правил, к работе можно привлечь национальный контролирующий орган³ для определения статуса соответствия лаборатории настоящим правилам.

2.5. Если в контролирующий орган предоставляются несколько исследований в одном пакете, ответственность за достоверность всего пакета неизменных 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 лаборатории.

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

2.7. Если архив 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 лаборатории о любых известных потенциальных опасностях исследуемого вещества для здоровья человека или окружающей среды, а также о защитных мерах, которые должны быть предприняты персоналом лаборатории.

3. Описание свойств исследуемого вещества

3.1. Правила надлежащей лабораторной практики включают требования к описанию свойств исследуемого вещества (например, пункты 2.6.2.1-2.6.2.2; 4.2.1.4). Необходимо точно указывать название исследуемого вещества и его свойства. Определение свойств вещества выполняет лаборатория, работающая 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 контролирующими органами в определенных государствах-членах Таможенного союза.

3.2. Если информация о свойствах исследуемого вещества не предоставлена спонсором лаборатории, работающей по контракту, этот факт также должен быть указан в заключительном отчете.

4. Предоставление данных в контролирующие 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 химическое вещество на регистрацию в контролирующий орган.

³ Несмотря на договорные требования о конфиденциальности, национальные органы, контролирующие соблюдение настоящих правил, имеют доступ ко всем данным лаборатории о соблюдении настоящих правил.

ПРИМЕНЕНИЕ НАСТОЯЩИХ ПРАВИЛ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ IN VITRO

1. Обязанности

1.1. Руководство исследовательского центра

Большая часть обязанностей руководства исследовательского центра носит общий характер и в равной мере применяется для исследований *in vitro* и *in vivo*, такие как требования о том, что руководство исследовательского центра должно обеспечить наличие квалифицированного персонала и соответствующего оборудования и аппаратуры для своевременного и надлежащего проведения исследования. Однако руководство исследовательского центра должно быть осведомлено о том, что исследование *in vitro* может повлиять на исполнение некоторых из их обязанностей. Например, руководство исследовательского центра должно гарантировать, что персонал точно понимает выполняемые 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 испытательной системы. Еще один пример – требование о том, что руководство исследовательского центра должно обеспечить соответствие исследовательского центра требованиям пригодности для исследования. Для некоторых исследований *in vitro* может потребоваться использование патентованных материалов или испытательных комплектов. Хотя материалы, используемые в исследовании, соответствующем настоящим правилам, должны производиться и тестироваться на соответствие с использованием подходящей системы качества, таким образом, возлагая основную ответственность за их соответствие на изготовителя или поставщика, обязанность руководства исследовательского центра – 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 остается единственной точкой контроля, и общее проведение исследования и составление отчетов является его обязанностью.

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 трудной для выполнения в исследованиях *in vitro*. Например, использование определенного вида тест-систем может быть обосновано путем документального оформления характеристик этого вида, которые делают его подходящей моделью для оценки интересующего воздействия. Характеристика определенного животного может быть выполнена путем составления простого документа с

указанием вида животного, штамма, субштамма, источника поставки, номера диапазона веса тела, пола и возраста.

1.2.3. Для обоснования 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 соответствующих эталонных элементов.

1.2.4. Документальное оформление характеристик систем *in vitro* может также оказаться затруднительным. Хотя Руководитель исследования, с помощью поставщика, может быть способен документально оформить некоторые характеристики тест-системы (например, клеточная линия, возраст/пересев, происхождение), он/она также должен/на охарактеризовать испытательную систему, документально зафиксировав, что тест-система обеспечивает требуемую эффективность при оценке с соответствующими эталонными элементами, включая положительные, отрицательные и необработанные и/или связующие контроли, где это необходимо. Особый случай можно наблюдать при использовании патентованных материалов или испытательных комплектов при проведении исследований *in vitro*. Хотя эффективность таких материалов или испытательных комплектов должна быть гарантирована поставщиком, производителем или патентообладателем, и хотя руководство исследовательского центра несет ответственность за гарантирование того, что поставщик соответствует критериям качества, как указано выше, например, проверяя деятельность, методики и политику продавца, обязанность Руководителя исследования – обеспечить, чтобы эффективность этих материалов или комплектов действительно соответствовала требованиям исследования, и обеспечить, чтобы испытательные комплекты были официально утверждены надлежащим образом и подходили для использования по назначению. Так как качество и эффективность 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 испытательной системы для использования, например, результаты исследований эффективности.

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

испытательной системы. Аналогично, персонал должен применять соответствующие практики (см. Приложение 8, пункт 1), чтобы избежать перекрестного загрязнения между испытательными системами и обеспечить целостность исследования. Персонал исследования должен знать и строго придерживаться требований к изолированным испытательным системам 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. Следовательно, такие исследования может проверять, если это применяется и разрешается национальными постановлениями, СОК по программе аудита, соответствующей специфике процесса. 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. Совместно с Руководителями исследований, главными научными сотрудниками и персоналом исследований следует разработать соответствующую инструкцию для инспекций отдела гарантии качества в различных областях. Поскольку программа СОК 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, включают, помимо прочего, процедуры и мероприятия для следующего:

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

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 испытательными системами.

3. Лаборатории

3.1. Общие положения

Настоящие правила в обязательном порядке устанавливают, что испытательные площадки 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 станций, исключающих 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 и чтобы эти зоны обеспечивали 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 испытательной 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.) и 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 воздушным потоком, чтобы обеспечить стерильность и защитить испытательные системы, а также персонал исследования и окружающую среду. При таких обстоятельствах соответствующее разделение для предотвращения перекрестного загрязнения между исследованиями можно обеспечить путем последовательной манипуляции испытательными 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. Необходимое условие размещения тест-систем наличие специальных помещений или зон со специальным оборудованием для долгосрочного хранения тест-систем. Оборудование, в том числе контейнеры для хранения, должно обеспечивать соответствующие условия для сохранения целостности тест-систем в течение длительного времени.

3.3. Оснащение для обработки исследуемых и эталонных элементов

Хотя требования настоящих правил к обработке исследуемых и эталонных элементов в отношении предотвращения перекрестного заражения исследуемыми и эталонными элементами 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 испытательную систему и исследование путем сведения к минимуму возможности их загрязнения препаратами исследуемых и эталонных элементов.

4. Оборудование, материалы и реагенты

4.1. Обычно соблюдаемые, стандартные требования к аппаратуре, используемой в условиях, соответствующих настоящим правилам, в равной степени относятся и к исследованиям *in vitro*, имеется несколько отдельных вопросов особой важности. Для целостности и надежности отдельных исследований *in vitro* важно обеспечить надлежащие условия для определенного оборудования, т.е. нужно проводить регулярное техническое обслуживание, мониторинг и калибрование, если требуется, микровесов, микропипеток, кабинетов с вертикальным ламинарным воздухопотоком или инкубаторов. Для специального оборудования следует определить критические параметры, требующие постоянного мониторинга 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. Испытательные 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 испытательными 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 испытательной системы во время хранения и в ходе самого исследования. К этому относится документально оформленное определение, поддержание и мониторинг жизнеспособности и реактивности испытательной 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 испытательной 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 испытательной 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. Вновь полученные испытательные системы

В регистрационных данных исследования следует проанализировать и сохранить документацию, полученную от поставщика тест-систем *in vitro* (например, происхождение, возраст / число пересевов, время удвоения клеток и другие существенные характеристики, которые помогают идентифицировать испытательную систему). Для оценки жизнеспособности, соответствия (например, функциональный и/или морфологический статус клеток и тканей, исследование на известные или подозреваемые микробные или вирусные загрязняющие вещества) и реактивности испытательной системы следует использовать предварительно определенные критерии. Результаты таких оценок должны оформляться документально и содержаться в регистрационных записях исследования. Если такая оценка невозможна, как, например, для первичных клеточных культур или «восстановленных органов», между поставщиком и пользователем должен существовать механизм оценки и документального оформления соответствия испытательной системы. Данные мониторинга и регистрации по сравнению с отрицательными и положительными контрольными элементами могут представлять собой достаточное подтверждение реактивности данной испытательной системы. Какие-либо проблемы с испытательной системой, которые могут повлиять на качество, действительность и надежность исследования, должны быть оформлены документально и обсуждены в заключительном отчете. Следует обращать внимание продавца на проблемы с испытательными системами, поставленными продавцом, и добиваться корректирующих мер.

5.4. Регистрационные записи тест-систем

5.4.1. Настоящие правила требуют, чтобы регистрировались данные об источнике, дате прибытия и состоянии тест-систем при прибытии; для клеток и тканей такие записи должны включать не только непосредственный источник

(например, коммерческого поставщика), но и источник происхождения, где были выведены 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 от тканевых эксплантатов, биопсии нормальных или раковых тканей, генного переноса плазмидной трансфекции или вирусной трансдукции и т. д.), хронологию хранения, количество пересевов 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 мониторинг экспрессии с соответствующими контролями.

5.4.2. Следует уделять особое внимание надлежащему маркированию тест-систем во время хранения и использования, что включает меры по обеспечению износостойкости маркирования. Следует всегда принимать меры по обеспечению правильной идентификации тест-систем, особенно если размер контейнеров и условия хранения (например, криососуды в жидком азоте, множественные испытательные системы, хранящие в одном контейнере) могут быть критическими факторами для маркирования.

5.4.3. Требования настоящих правил для тест-систем и реагентов в отношении маркирования и сроков хранения в равной мере применяются и к испытательным комплектам, используемым в качестве тест-систем *in vitro*. На испытательные комплекты, используемые в качестве тест-систем или иным образом, например, с аналитическими целями, должен быть нанесен срок хранения. Продление этого срока хранения может быть приемлемо только на основе документально оформленной оценки (или анализа). Для тест-комплектов, используемых в качестве тест-систем, такая документально оформленная оценка может состоять, например, из ранее зарегистрированных наблюдаемых реакций соответствующей партии испытательного комплекта на положительные, отрицательные и/или связующие контрольные элементы, и доказывать, что даже после истечения срока годности реакция не отклоняется от зарегистрированных ранее контрольных величин. Документально оформленное решение Руководителя исследования о продлении срока годности должно представлять доказательство для этого процесса оценки.

5.4.4. Чтобы избежать возможной путаницы, должна быть точно определена номенклатура тест-систем и маркировка тест-систем, а также регистрационные данные, полученные от различных исследований, должны содержать официально признаваемое наименование тест-систем.

6. Исследуемые и эталонные вещества (включая отрицательные и положительные контрольные вещества)

6.1. В целом, не существует специальных требований к получению, обработке, отбору проб, хранению и определению характеристик исследуемых и эталонных элементов, используемых в исследованиях *in vitro*, где применяются испытательные 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 гомогенности может быть необходимым для отрицательных, связующих и положительных контрольных элементов, так как это может быть достаточным для доказательства правильной, ожидаемой реакции на них испытательной системы.

6.3. Срок годности таких контрольных элементов также может быть продлен на основании документальной оценки или анализа. Такая оценка может состоять из документального подтверждения о том, что реакция соответствующих тест-систем на эти положительные, отрицательные и/или связующие контрольные элементы не отклоняется от контрольных величин, зарегистрированных ранее на исследовательского центра, что впоследствии должно быть сопоставлено с опубликованными эталонными величинами.

7. Стандартные операционные процедуры (СОП)

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. Поэтому такие СОП должны иметься, помимо прочего, в дополнение к следующим иллюстративным примерам о деятельности исследовательского центра, связанной с исследованием *in vitro*.

7.2. Лаборатория

Мониторинг окружающей среды на наличие патогенов в воздухе и на поверхностях, очистка и дезинфекция, действия, предпринимаемые в случае инфекции или загрязнения в исследовательского центра или зоне.

7.3. Оборудование

Использование, обслуживание, мониторинг эксплуатационных эффективности, очистка и обеззараживание оборудования и инструментов для клеточных и тканевых культур, такого как кабинеты с вертикальным ламинарным воздухопотоком; мониторинг уровней жидкого азота в контейнерах для хранения; калибровка и мониторинг температуры, влажности и уровней CO₂ в инкубаторах.

7.4. Материалы, реагенты и растворы

Оценка пригодности, продление сроков действия, оценка и поддержание стерильности, скрининг на обычные патогенные загрязняющие вещества; описание процедур по выбору и использованию связующих веществ; верификационные процедуры на совместимость связующих веществ с испытательной системой.

7.5. Тест-системы

Условия для хранения и процедуры для замораживания и размораживания клеток и тканей, исследование на обычные патогены; визуальный осмотр на наличие загрязняющих веществ; верификационные процедуры (например, использование критериев приемлемости) для обеспечения свойств и реактивности после прибытия и во время использования, как непосредственно после прибытия, так и после хранения; морфологическая оценка, контроль фенотипа или стабильности кариотипа, контроль стабильности трансгена; режим

закладки культуры, условия культивирования с интервалами субкультивирования; обращение с биологически активными материалами и испытательными системами, процедуры для утилизации тест-систем.

7.6. Эффективность исследования

Асептические методы, критерии приемлемости для действительности исследования, критерии для повторяемости анализа.

7.7. Обеспечение качества

Определение критических фаз, частота инспекций.

8. Эффективность исследования и составление отчетов о результатах исследования

8.1. Требования настоящих правил к эффективности исследований *in vitro* идентичны требованиям, предъявляемым к более 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 любые внутренние контроли (соответствующие положительные, отрицательные и необработанные и/или связующие контроли), выполняемые для контроля смещения и оценки эффективности испытательной системы, следует выполнять одновременно с исследуемым элементом во всех исследованиях *in vitro*. Более подробную инструкцию в отношении тем, 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 сохранности применяются и к исследованиям *in vitro*. Помимо этого, 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 испытательной системы и/или возможность воспроизвести исследование.

9.2. Сохранение образцов исследуемого элемента следует учитывать и для исследований *in vitro*, которые можно категоризировать как краткосрочные исследования, особенно в случаях, когда исследования *in vitro* составляют основную часть исследований безопасности.

9.3. Следует также сохранять записи о предыдущих результатах положительных, отрицательных и/или связующих контролях, которые использовались для установления приемлемого диапазона реакции испытательной системы.

РУКОВОДСТВО ПО ОБМЕНУ ИНФОРМАЦИЕЙ В ОТНОШЕНИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ КОНТРОЛЯ СООТВЕТСТВИЯ ПРИНЦИПАМ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

1. В то время как информация, касающаяся всех аспектов, рассматриваемых в правилах надлежащей лабораторной практики подходит для истолкования другими государствами-членами Таможенного союза программ контроля соответствия настоящим правилам, некоторые виды информации представляют особую важность. Эта информация включает:

1.1. правила надлежащей лабораторной практики, утвержденные на государственном уровне

1.2. область применения национальной программы по контролю соответствия с настоящими правилами в отношении видов химических соединений, лекарственных веществ и исследований;

1.3. название, правовой статус и организационная структура (национального) органа контроля;

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

1.5. количество и квалификации инспекторов;

1.6. действия, предпринимаемые (национальным) контролирующим органом в случае обнаружения несоответствия, включая возможность сообщать другим государствам-членам Таможенного союза, при необходимости, о результатах инспекций лабораторий и проверок исследований;

1.7. договоренности о защите конфиденциальности информации;

1.8. процедуры начала, проведения и подготовки отчета об инспекциях лабораторий и проверках исследований по запросу других государств-членов Таможенного союза;

1.9. процедуры получения информации о лабораториях, которые прошли проверку со стороны (национального) контролирующего органа и другого государства-члена Таможенного союза, включая статус соответствия таких лабораторий; и

1.10. описание сертификатов лаборатории о том, что исследования проводились в соответствии с настоящими правилами.

2. Если были обнаружены серьезные отклонения, которые могут повлиять на специфические исследования, (национальный) контролирующий орган может счесть необходимым сообщить о результатах соответствующим (национальным) контролирующим органам в других государствах-членах Таможенного союза.

3. Названия лабораторий, подлежащих инспекциям в рамках (национальной) программы соответствия настоящим правилам, уровни соответствия национальным принципам настоящих правил и дата(-ы) проведения инспекций должны ежегодно по запросу предоставляться в (национальные)

контролирующие органы в других государствах-членах Таможенного союза (см. Приложение 7).

4. Утверждение национальных программ контроля соответствия принципам настоящих правил в других государствах-членах Таможенного союза может произойти не сразу. Государства-члена Таможенного союза должны быть готовы принять оригинальные идеи в духе сотрудничества. Может быть так, что государство-член Таможенного союза неспособно судить о приемлемости программ контроля соответствия принципам настоящих правил другой страны только на основании обмена письменной информацией. В таких случаях государства-члены Таможенного союза могут искать необходимое подтверждение через консультации и обсуждение с соответствующими (национальными) контролирующими органами.

5. Для поддержания международной взаимосвязи и непрерывного обмена информацией образование одного контролирующего органа, охватывающего все виды деятельности лабораторной практики в государстве-члене Таможенного союза, имеет очевидные преимущества. Если существует более одного органа, государство-член Таможенного союза должно обеспечить их совместное функционирование и наличие аналогичных программ контроля соответствия настоящим правилам. Орган или органы, несущие ответственность за международные контакты, должны быть названы государствами-членами Таможенного союза.

6. Могут возникнуть ситуации, когда национальному контролирующему органу в государстве-члене Таможенного союза потребуется информация о статусе соответствия настоящим правилам лаборатории, расположенной в другом государстве-члене Таможенного союза. В редких случаях и по веской причине регулирующий орган другого государства-члена Таможенного союза может запросить проведение специфической проверки исследования. Должны быть достигнуты договоренности, в соответствии с которыми эти запросы могут быть выполнены и результаты сообщены в запрашивающий регулирующий орган.

7. Между контролирующими органами должна быть установлена официальная международная связь по обмену информацией. Тем не менее, это не следует понимать, как предотвращение неофициальной связи между контролирующими органами государств-членов Таможенного союза в том объеме, в котором эта связь допускается заинтересованными государствами-членами Таможенного союза.

8. Национальные органы должны иметь в виду, что органы из другого государства-члена Таможенного союза могут изъявить желание присутствовать при инспекции лаборатории или проверки исследования, о проведении которых они специально запросили; или они могут изъявить желание, чтобы представитель(-и) из государства-члена Таможенного союза, осуществляющий инспекцию лаборатории или проверку исследования, присутствовал на инспекции или проверке. В этих случаях государства-члены Таможенного союза должны позволить инспекторам из другого государства-члена Таможенного

союза участвовать в инспекциях лабораторий и проверках исследований, проводимых их контролирующим органом.

**РУКОВОДСТВО ДЛЯ ОРГАНОВ КОНТРОЛЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ
ПО ПОДГОТОВКЕ ЕЖЕГОДНЫХ ОБЗОРОВ ПРОВЕРЕННЫХ ЛАБОРАТОРИЙ**

Краткие обзоры инспекций доклинических (неклинических) исследований должны ежегодно передаваться членам Экспертной группы Комиссии Таможенного союза до конца марта. Следующая минимальная информация позволяет согласование кратких обзоров, передаваемых среди национальных контролирующих 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 постановления:** 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 доклинических (неклинических) исследований или только проверка исследований, а также была ли инспекция стандартной или нестандартной и любые другие органы, участвующие в инспекции.

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 лабораторий, которая будет полезна для других национальных контролирующих 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» истолковывается по-разному и изменчивые правовые и административные системы не позволяют согласованного использования этого понятия, выражение «не закончено» должно сопровождаться объяснениями в ходе национального обзора проверенных лабораторий. Такие объяснения должны включать, например, «не законченная

повторная инспекция», «отложенный ответ из лаборатории», «не законченное завершение административных процедур» и т.д.

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

7. **Основные недостатки:** В ежегодных обзорах проверенных лабораторий должно быть сообщено об отдельных исследованиях, в результате проверки которых были обнаружены серьезные недостатки соблюдения настоящих правил и которые впоследствии были признаны негодными получающим органами. Так как многие исследования одновременно направляются в органы в нескольких странах, рекомендуется, чтобы эта информация была распространена среди национальных органов как можно быстрее на временной основе в соответствующих случаях в дополнение к ежегодным обзорам.

8. **Заключение о соответствии:** При направлении заключений о соответствии в лаборатории национальными контрольными органами, в них должна использоваться одинаковая терминология и виды ежегодных обзоров.

9. **Распространение ежегодных обзоров:** Обзоры должны рассылаться ежегодно до конца марта членам Экспертной группы Комиссии Таможенного 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
<http://ecvam.jrc.it/publication/index5007.html>
2. Руководство MIAME (Минимальная информация об эксперименте с применением микрочипа) <http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html>
3. База методов ECVAM (Европейский центр по официальному утверждению альтернативных методов) <http://ecvam.jrc.it/index.htm>
4. База ICCVAM (Межведомственный координационный комитет по официальному утверждению альтернативных методов) <http://iccvam.niehs.nih.gov/>