

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ МОЗ України
від 16.02.2009 р. № 95



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Належна лабораторна практика

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2009

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державною установою “Інститут фармакології та токсикології АМН України” разом із Державним підприємством «Державний фармакологічний центр» МОЗ України

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: О.Стефанов
акад. АМН України (керівник розробки); Т. Бухтіарова, д-р мед. наук;
В. Коваленко, д-р біол. наук, проф.; А. Соловійов, д-р мед. наук, проф.;
Л. Бондаренко, д-р біол. наук; Г.Шаяхметова, канд. біол. наук.

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2009-02-16№ 95
- 3 Настанова відповідає документу “Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (Настанова 2004/10/ЄС Парламенту та Ради Європи від 11 лютого 2004 року щодо гармонізації законів, правил та адміністративних положень, що стосуються застосування принципів належної лабораторної практики та перевірки їх застосування при випробуванні хімічних речовин”)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)
Переклад з англійської (en)

- 4 УВЕДЕНО ВПЕРШЕ

ЗМІСТ

Передмова документа “Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances”	4
Національний вступ	5
Сфера застосування	6
Нормативні посилання	6
Терміни та визначення понять	7
Принципи належної лабораторної практики	11
1. Організація дослідницької установи та персонал	11
Обов’язки керівництва дослідницької установи	11
Обов’язки керівника дослідження	12
Обов’язки головного дослідника	13
Обов’язки персоналу, що проводить дослідження	13
2. Програма забезпечення якості	13
Загальні положення	13
Обов’язки персоналу забезпечення якості	13
3. Приміщення	14
Загальні положення	14
Приміщення для тест-систем	14
Приміщення для тест-зразків та референс-зразків	15
Приміщення архіву	15
Видалення відходів	15
4. Обладнання, матеріали та реагенти	15
5. Тест-системи	16
Фізичні/хімічні тест-системи	16
Біологічні тест-системи	16
6. Тест-зразки та референс-зразки	17
Одержання, поводження, відбір та зберігання	17
Характеристики	17
7. Стандартні операційні процедури	17
8. Проведення дослідження	18
План дослідження	18
Зміст плану дослідження	19
Проведення дослідження	20
9. Звіт за результатами дослідження	20
Загальні положення	20
Зміст заключного звіту	21
10. Зберігання та забезпечення цілості звітів і матеріалів дослідження	22

ПЕРЕДМОВА

документа Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances

Державна влада та підприємства-виробники зацікавлені в якості доклінічних досліджень безпечності лікарських засобів для здоров'я людини та довкілля, які є основою для оцінки ризику. Тому, країни-члени ОЕСД встановили критерії щодо проведення цих досліджень. Для уникнення відмінностей у схемах проведення досліджень, здатних ускладнити міжнародну торгівлю, країни-члени ОЕСД дотримуються міжнародної гармонізації методів досліджень та належної лабораторної практики.

У 1979 та 1990 роках міжнародна група експертів, сформована в межах спеціальної програми щодо контролю за хімічними речовинами, застосовуючи загальновизнані організаційні і наукові підходи, а також національний і міжнародний досвід розробила "Принципи належної лабораторної практики ОЕСД" (GLP).

Ці принципи GLP були затверджені Радою ОЕСД у 1981 році, як Додаток до Рішення Ради стосовно взаємного прийняття даних з оцінки хімічних речовин (С(81) 30 (заключна версія).

В 1995 та 1996 роках була сформована нова група експертів для перегляду та оновлення принципів належної лабораторної практики. Даний документ є результатом домовленості, досягнутої цією групою. Він відмінняє та змінює початкові принципи, затверджені у 1981 році.

Метою цих принципів належної лабораторної практики є сприяння удосконаленню якості даних досліджень. Порівнювана якість даних досліджень формує основу взаємного визнання країнами цих даних. Можливість окремих країн з упевненістю покладатись на дані досліджень, одержані в інших країнах, дозволяє уникнути дублювання досліджень, зберігаючи, таким чином, час та ресурси. Застосування цих принципів повинно запобігти створенню технічних бар'єрів у торгівлі та в подальшому покращити охорону здоров'я людини та довкілля.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом «Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (codified version)

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству.

Ця настанова уводиться вперше.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами і прийнятими гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і додаткову інформацію, що було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються, позначено іншим шрифтом. До настанови внесено такі редакційні зміни:

– назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів»;

– додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Національний вступ», «Перелік редакційних змін та доповнень», «Бібліографія», оформлені згідно до вимог державних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів»;

– усі терміни та визначення понять наведено за абеткою у розділі «Терміни та визначення понять»

Повний перелік редакційних змін та доповнень наведено в національному додатку.

Довідкові джерела інформації наведено в додатку «Бібліографія».

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Належна лабораторна практика

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Надлежащая лабораторная практика

MEDICINAL PRODUCTS

Good laboratory practices

Чинна від 2008-__-01

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова встановлює принципи та правила (вимоги) проведення доклінічних досліджень безпечності лікарських засобів, що найчастіше є синтетичними хімічними речовинами, але можуть мати природне або біологічне походження, а в деяких випадках, бути живими організмами.

Метою доклінічних досліджень цих речовин є отримання даних щодо безпечності їх застосування для здоров'я людини.

Ця настанова стосується доклінічних досліджень безпечності лікарських засобів, що виготовляються з метою їх реєстрації або ліцензування.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

1. Закон України про лікарські засоби.
2. Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances.

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Наведені у цьому розділі визначення застосовують до термінів, які використовують у цій настанові.

Відхилення від плану (протоколу) дослідження (*study plan deviation*)

Непередбачений заздалегідь відступ від плану (протоколу) дослідження після дати початку дослідження.

Первинні (вихідні) дані (*raw data*)

Всі оригінальні записи та документація дослідницької установи або завірені їх копії, які є результатом оригінальних спостережень та дій у ході дослідження. Первинні дані також можуть включати, наприклад, фотографії, мікрофільми або копії мікрофіш, інформацію для зчитування на комп'ютері, надиктовані спостереження, записи даних з автоматизованих приладів або будь-яких інших засобів збереження інформації, визнані здатними безпечно зберігати інформацію протягом визначеного часу.

Головний дослідник (*principal investigator*)

Особа, яка при проведенні багатоцентрових дослідженнях діє від імені керівника дослідження та несе відповідальність за делеговану їй фазу дослідження. Відповідальність керівника дослідження за проведення дослідження в цілому не може бути делеговано головному досліднику(ам); це стосується плану дослідження та поправок до нього, затвердження кінцевого звіту, та гарантії того, що виконуються всі відповідні принципи належної лабораторної практики.

Головний графік робіт (*master schedule*)

Узагальнена інформація для оцінки робочого навантаження та відстеження досліджень, що проводяться дослідницькою установою.

Дата завершення дослідження (*study completion date*)

Дата підпису керівником дослідження заключного звіту.

Дата закінчення експерименту (*experimental completion date*)

Дата отримання останніх даних дослідження.

Дата початку дослідження (*study initiation date*)

Дата підпису керівником дослідження плану дослідження.

Дата початку експерименту (*experimental starting date*)

Дата отримання перших даних дослідження.

Доклінічне дослідження безпечності для здоров'я людини (*non-clinical health safety study*)

Експеримент або набір експериментів, якими тест-зразок випробовується в лабораторних умовах для отримання даних щодо його властивостей та/або безпечності, з метою подання на розгляд до відповідних регуляторних органів.

Дослідницька установа (*test facility*)

Персонал, приміщення та обладнання, необхідні для проведення доклінічних досліджень безпечності для здоров'я людини та довкілля. Для багатоцентрових досліджень, що проводяться в більш ніж одному підрозділі (установі), дослідницька установа включає місцезнаходження керівника дослідження та всі окремі місця проведення досліджень, що окремо або в сукупності можуть розглядатись як дослідницькі установи.

Керівник дослідження (*study director*)

Особа, що повністю відповідає за проведення доклінічного дослідження безпечності тест-зразка для здоров'я людини та довкілля

Керівництво дослідницької установи (*test facility management*)

Особа/и, що має відповідні повноваження і відповідає за організацію та функціонування дослідницької установи відповідно до принципів належної лабораторної практики.

Керівництво дослідницького підрозділу (при проведенні багатоцентрових досліджень) (*test site management*)

Особа/и, що відповідає за забезпечення виконання фаз/и дослідження відповідно до принципів належної лабораторної практики.

Короткострокове дослідження (*short-term study*)

Дослідження, що має короткий термін тривалості і проводиться за загальноприйнятими рутинними методами.

Дослідницький підрозділ для багатоцентрових досліджень (*test site*)

Місце(місця) виконання фаза/и дослідження.

Належна лабораторна практика (*Good laboratory practice, GLP*)

Система якості, пов'язана з організаційним процесом та умовами, за яких доклінічні дослідження безпечності для здоров'я людини та довкілля плануються, виконуються, контролюються, документуються, оформляються у вигляді звіту та зберігаються в архіві.

Носій (*vehicle*)

Будь-який агент, що застосовується для змішування, диспергування, розчинення тест-зразка або референс-зразка з метою полегшення введення/нанесення їх до тест-системи.

План (протокол) дослідження (*study plan*)

Документ, що визначає мету і схему проведення дослідження, та включає будь-які поправки до нього

Поправки до плану (протоколу) дослідження (*study plan amendment*)

Передбачена зміна плану (протоколу) дослідження після дати початку дослідження.

Проба (*specimen*)

Будь-який матеріал, отриманий з тест-системи для дослідження, аналізу або зберігання.

Програма забезпечення якості (*quality assurance programme*)

Визначена система, що включає незалежний від дослідження, що проводиться персонал, і гарантує керівництву дослідницької установи відповідність принципам належної лабораторної практики.

Референс-зразок (контрольний зразок) (*reference item (control item)*)

Будь-який продукт, що використовується для порівняння з тест-зразком.

Серія (*batch means*)

Певна кількість тест-зразка або референс-зразка, вироблена протягом певного виробничого циклу, таким чином, що можна сподіватись, що вона матиме однакові властивості та відповідно ідентифікована.

Спонсор (*sponsor*)

Суб'єкт, що ініціює, забезпечує та/або подає на розгляд регламентуючих органів дані доклінічного дослідження лікарських засобів щодо їх безпечності для здоров'я людини.

Стандартна операційна процедура (*standard operating procedures (SOPs)*)

Документально оформлена процедура, що описує, як проводити дослідження або дії, не деталізовані планом (протоколом) досліджень або методичними посібниками з проведення досліджень.

Тест-система (*test system*)

Будь-яка біологічна, хімічна або фізична система або їх комбінація, що використовується в дослідженні.

Тест-зразок (*test item*)

Продукт, що є предметом дослідження.

ПРИНЦИПИ НАЛЕЖНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ПРАКТИКИ

1 Організація дослідницької установи та персонал

1.1 Обов'язки керівництва дослідницької установи

1.1.1 Кожний керівник дослідницької установи повинен забезпечити дотримання принципів належної лабораторної практики.

1.1.2 До переліку обов'язків керівника дослідницької установи входить щонайменше:

- (а) забезпечення наявності в дослідницькій установі положення, яким визначається особа/особи, на які покладаються обов'язки керівництва, визначені принципами належної лабораторної практики;
- (б) забезпечення наявності достатньої кількості кваліфікованого персоналу, відповідних приміщень, обладнання та матеріалів для своєчасного і належного проведення дослідження;
- (в) забезпечення ведення записів щодо кваліфікації, навчання, досвіду та посадових інструкцій для кожного спеціаліста та технічного працівника;
- (г) гарантування чіткого розуміння персоналом функцій, які потрібно виконувати та, за необхідності, проведення навчання щодо виконання цих функцій;
- (д) забезпечення наявності і дотримання відповідних технічно валідованих стандартних операційних процедур, схвалення всіх первинних та переглянутих стандартних операційних процедур;
- (е) забезпечення наявності програми забезпечення якості та призначення персоналу забезпечення якості, зобов'язаного гарантувати виконання досліджень відповідно до принципів належної лабораторної практики;
- (є) перед початком кожного дослідження призначення керівника дослідження, що має відповідну кваліфікацію, підготовку та досвід. Заміщення керівника дослідження повинно проводитись відповідно до встановленої процедури та бути документально підтверджено;
- (ж) для багатоцентрового дослідження, у разі необхідності, - призначення головного дослідника, який відповідно підготовлений, кваліфікований, має досвід керування дорученою фазою/ами дослідження. Заміна головного дослідника повинна здійснюватись відповідно до встановленої процедури і бути документально підтвердженою;
- (з) забезпечення наявності плану дослідження, документально затвердженого керівником дослідження;
- (і) забезпечення узгодження керівником дослідження плану дослідження з персоналом гарантії якості;
- (ї) зберігання історичного файлу всіх стандартних операційних процедур;
- (й) призначення особи, відповідальної за ведення архіву(вів);

- (к) забезпечення ведення головного графіку робіт;
- (л) належне забезпечення дослідницької установи, що відповідає вимогам дослідження;
- (м) забезпечення чіткої лінії взаємозв'язку між керівником дослідження, головним дослідником, програмою забезпечення якості та персоналом дослідження при проведенні багатоцентрових досліджень;
- (н) переконатись, що тест-зразок і референс-зразок відповідним чином охарактеризовані;
- (о) визначення процедур гарантії того, що комп'ютерні системи відповідають їх призначенню, є валідованими, використовуються та підтримуються у відповідності до принципів належної лабораторної практики.

1.1.3 Якщо фаза(и) (багатоцентрового) дослідження виконується у визначеному дослідницькому підрозділі, на керівника дослідницького підрозділу (у разі призначення) мають покладатись зазначені вище обов'язки, за винятками: п.п. (є), (з), (і), (м) підрозділу 1.1.2

1.2. Обов'язки керівника дослідження

1.2.1 Керівник дослідження одноосібно контролює дослідження та відповідає за проведення дослідження в цілому та заключний звіт.

1.2.2 Ці обов'язки повинні включати, але не обмежуватись, наведеними нижче функціями, а саме, керівник дослідження повинен:

- (а) затверджувати датованим підписом план дослідження та будь-які поправки до нього;
- (б) гарантувати своєчасне отримання персоналом забезпечення якості копії плану дослідження і всіх поправок до нього, ефективно взаємодіяти з персоналом гарантії якості під час проведення дослідження;
- (в) гарантувати доступність плану дослідження, поправок та стандартних операційних процедур для персоналу, що бере участь у дослідженні,;
- (г) визначати та описувати у плані дослідження та заключному звіті багатоцентрових досліджень роль кожного головного дослідника, дослідницької установи та дослідницького підрозділу, залучених до проведення випробувань;
- (д) забезпечувати дотримання процедур, визначених планом дослідження, давати оцінку та документально підтверджувати наявність впливу будь-яких відхилень від плану дослідження на якість та цілісність дослідження, за необхідності, здійснювати, відповідні заходи по їх усуненню; підтверджувати відхилення від стандартних операційних процедур в ході проведення дослідження;
- (е) гарантувати, що всі отримані первинні дані повністю зафіксовані на матеріальному носії і записані;
- (є) забезпечувати перевірку комп'ютеризованих систем, що використовуються у дослідженні;

- (ж) підписувати і датувати заключний звіт на знак відповідальності за достовірність даних та визначення ступеня відповідності дослідження принципам належної лабораторної практики;
- (з) забезпечувати передачу до архіву плану дослідження, заключного звіту, первинних даних і супровідних матеріалів після завершення (або припинення) дослідження.

1.3. Обов'язки головного дослідника

Головний дослідник гарантує, що доручені йому фази дослідження виконуються у відповідності до прийнятих принципів належної лабораторної практики.

1.4. Обов'язки персоналу, що проводить дослідження

1.4.1 Персонал, залучений до проведення дослідження, повинен бути обізнаним з тією частиною принципів належної лабораторної практики, що стосується його участі у дослідженні.

1.4.2. Персонал, що проводить дослідження, повинен мати доступ до плану дослідження та стандартних операційних процедур, що стосуються досліджень, які він проводить. Він несе відповідальність за дотримання приписів, визначених цими документами. Будь-які відхилення від цих приписів повинні документуватись та повідомляти безпосередньо керівнику дослідження та/або, за необхідності, головному досліднику.

1.4.3. Весь персонал дослідження відповідальний за негайну та безпомилкову реєстрацію вихідних даних відповідно до принципів належної лабораторної практики і несе відповідальність за їх якість.

1.4.4. Персонал, що проводить дослідження, повинен вживати заходів перестороги для запобігання ризику для свого здоров'я та забезпечення цілісності дослідження. Вони повинні повідомляти відповідальну особу про будь-які суттєві відхилення у стані здоров'я або медичних показниках з метою їх усунення від процедур, здатних вплинути на дослідження.

2. Програма забезпечення якості

2.1. Загальні положення

2.1.1. Дослідницька установа повинна мати документально затверджену програму забезпечення якості, яка б гарантувала, що дослідження проводяться відповідно до принципів належної лабораторної практики.

2.1.2. Програма забезпечення якості повинна виконуватись призначеною особою/особами, обізнаними з процедурами дослідження і підзвітними безпосередньо керівництву дослідницької установи.

2.1.3. Ця особа(и) не повинна(і) залучатись до проведення дослідження.

2.2. Обов'язки персоналу забезпечення якості

Обов'язки персоналу забезпечення якості включають (але не обмежуються) наведені нижче функції:

(а) зберігати копії всіх затверджених планів досліджень та стандартних операційних процедур, що використовуються дослідницькою установою, і мати доступ до копії останнього головного графіку робіт;

(б) підтверджувати, що план дослідження містить інформацію, необхідну для дотримання принципів належної лабораторної практики. Це підтвердження має бути задокументованим;

(в) проводити перевірки з метою встановлення, що всі дослідження проводяться відповідно до принципів належної лабораторної практики, план дослідження та стандартні операційні процедури є доступними для персоналу, що проводить дослідження, і їх дотримується.

Перевірки можуть бути трьох типів, визначених стандартними операційними процедурами програми гарантії якості:

- перевірки дослідження,
- перевірки установи,
- перевірки процесу.

Записи таких перевірок повинні зберігатись;

(г) перевіряти заключний звіт для підтвердження, що методи, процедури та спостереження точно та повністю описані, і що результати, наведені у звіті, точно та повністю відображають первинні дані досліджень;

(д) своєчасно письмово повідомляти керівництво дослідницької установи та керівника дослідження і, за необхідності, головного дослідника та керівників відповідних підрозділів про результати перевірки;

(е) готувати та підписувати висновки, що долучаються до заключного звіту, якими визначаються типи проведених перевірок із зазначенням дати, фаз(и) дослідження, що перевірялось, дати надання звіту за результатами перевірок керівництву, керівнику дослідження і, за необхідності, головному досліднику. Цей висновок має також слугувати підтвердженням, що заключний звіт відображає первинні дані.

3. Приміщення

3.1. Загальні положення

3.1.1. Дослідницька установа повинна бути належних розмірів, конструкції та розташування, які б відповідали вимогам дослідження і зводили до мінімуму незручностей, здатних вплинути на достовірність дослідження.

3.1.2. План дослідницької установи повинен забезпечувати відповідний ступінь розподілу різних видів діяльності з метою створення умов для належного проведення кожного дослідження.

3.2. Приміщення для тест-систем

3.2.1. Дослідницька установа повинна мати достатню кількість приміщень або площ для забезпечення роз'єднання тест-систем та відокремлення окремих досліджень, включаючи приміщення для роботи з

речовинами чи організмами, що вважаються біологічно небезпечними або є припущення, що вони такими є.

3.2.2. Мають бути відповідні кімнати або площі для діагностики, лікування та контролю захворювань, щоб уникнути неприйняттого погіршення стану тест-системи.

3.2.3. Мають бути кімнати чи площі для зберігання обладнання і матеріалів. Вони мають бути відокремлені від кімнат чи площ, у яких утримуються тест-системи, та бути забезпечені відповідним захистом від інвазії, забруднення та/або ушкодження.

3.3. Приміщення для тест-зразків та референс-зразків

3.3.1. Для попередження забруднень чи плутанини щодо тест-зразків і референс-зразків мають бути окремі кімнати чи площі для їх отримання та зберігання, а також для змішування з розчинником.

3.3.2. Кімнати чи площі для зберігання тест-зразків повинні бути відокремлені від приміщень, у яких утримуються тест-системи. Вони мають повністю відповідати умовам збереження ідентичності, концентрації, чистоти та стабільності тест-зразків і гарантувати надійне збереження небезпечних речовин.

3.4. Приміщення архіву

Приміщення архіву має забезпечувати надійне зберігання, пошук планів досліджень, вихідних даних, заключних звітів, тест-зразків і проб. План архіву та умови архівування повинні захищати його вміст від передчасного псування.

3.5. Видалення відходів

Збір та утилізація відходів повинні проводитися таким чином, щоб не наражати на небезпеку цілісність дослідження. Це означає забезпечення належними засобами накопичення, збереження та утилізації відходів, а також процедури дезінфекції і транспортування.

4. Обладнання, матеріали та реагенти

4.1. Устаткування, включаючи валідовані комп'ютеризовані системи, що використовуються для одержання, збереження і пошуку даних, а також для контролю факторів довкілля, що стосуються дослідження, має бути належним чином розміщене і мати відповідну конструкцію й адекватні можливості.

4.2. Устаткування, що використовується в дослідженні, повинно періодично перевірятись, очищуватись, обслуговуватись та калібруватись відповідно до стандартних операційних процедур. Всі зазначені операції мають письмово реєструватись. Калібрування, в разі необхідності, має проводитись відповідно до національних чи міжнародних стандартів вимірювання.

4.3. Устаткування і матеріали, що використовуються у дослідженні, не повинні здійснювати негативний вплив на тест-системи.

4.4. Хімічні речовини, реактиви і розчини повинні бути промарковані для їх ідентифікації (якщо необхідно, із зазначенням концентрації) із зазначенням терміну придатності і специфічних умов зберігання. Повинна бути інформація про джерело, дату виготовлення та стабільність. Термін придатності може бути подовжено на основі оцінки чи аналізу, підтверджених документально.

5. Тест-системи

5.1 Фізичні/хімічні тест-системи

5.1.1. Устаткування, що використовується для одержання фізичних/хімічних даних, повинно бути відповідним чином розміщене, мати відповідну конструкцію й необхідну продуктивність.

5.1.2. Повинна бути забезпечена цілісність фізичних/хімічних тест-систем.

5.2 Біологічні тест-системи

5.2.1. З метою забезпечення якості даних необхідно визначити та дотримуватись належних умов збереження, розміщення, обслуговування та догляду біологічних тест-систем.

5.2.2. Щойно отримані тваринні або рослинні тест-системи мають бути ізольовані до оцінки стану їх здоров'я. У разі будь-яких випадків захворювання чи смертності дана партія не повинна використовуватись у дослідженнях і має бути знищена. На момент початку дослідження тест-системи не повинні бути хворими або у стані, здатному вплинути на результат або проведення дослідження. Тест-системи, що є хворими або зазнали ушкоджень в ході дослідження, повинні бути ізольовані та вилікувані, якщо це необхідно для збереження цілісності дослідження. Будь-який діагноз або проведене лікування до або під час дослідження має бути письмово зареєстровано.

5.2.3. Мають зберігатись записи щодо джерела постачання, дати надходження, стану тест-систем на момент отримання.

5.2.4. До початку уведення/нанесення тест-зразків або референс-зразків біологічні тест-системи повинні підлягати акліматизації до умов середовища проведення дослідження протягом відповідного періоду часу.

5.2.5. Вся інформація, необхідна для правильної ідентифікації тест-системи, повинна знаходитись на місці її утримання або на контейнерах. Будь-яке переміщення окремої тест-системи з місця її утримання або контейнера під час проведення дослідження повинно бути належним чином зазначене.

5.2.6. Через визначені проміжки часу місця утримання або контейнери для тест-систем повинні чиститись та підлягати санітарній обробці. Будь-який матеріал, що контактує з тест-системою, не повинен містити

забруднень, рівень яких здатний вплинути на дослідження. Підстилка для тварин повинна замінюватись відповідно до правил догляду за тваринами. Використання засобів боротьби з паразитами повинно документуватися.

6. Тест-зразки та референс-зразки

6.1. Одержання, поводження, відбір та зберігання

6.1.1. Повинні вестись записи, що включають характеристику тест-зразків і референс-зразків, дату їх одержання, термін придатності, кількість, що одержана та використана у дослідженні.

6.1.2. Повинні бути визначені процедури поводження, відбору та зберігання для цих зразків з метою забезпечення їх гомогенності та стабільності на належному рівні, а також запобігання можливого забруднення і плутанин.

6.1.3. На контейнерах для зберігання має бути інформація щодо ідентифікації, терміну придатності та особливості умов зберігання.

6.2 Характеристики

6.2.1. Кожний тест-зразок і референс-зразок мають бути відповідним чином маркований (наприклад, код, реєстраційний номер (номер CAS), назва, біологічні параметри).

6.2.2. Для кожного дослідження повинні бути відомі ідентифікаційні характеристики тест-зразка та референс-зразка, включаючи номер серії, чистоту, склад, концентрацію та ін.

6.2.3. Якщо тест-зразок надається спонсором, повинен існувати механізм, розроблений спонсором спільно із дослідницькою установою для підтвердження ідентичності тест-зразка, що є предметом дослідження.

6.2.4. Для всіх досліджень має бути інформація щодо стабільності тест-зразка та референс-зразка при їх зберіганні та в умовах проведення дослідження.

6.2.5. Якщо досліджувані речовини вводяться або наносяться в розчині/носії, має бути визначена однорідність, концентрація і стабільність тест-зразка в цьому розчині/носії.

6.2.6. Для всіх досліджень, крім короткострокових, повинні зберігатись проби для аналітичних досліджень кожної серії тест-зразка.

7. Стандартні операційні процедури

7.1. Дослідницька установа повинна мати написані і затверджені керівництвом установи стандартні операційні процедури, призначені для забезпечення якості та цілісності даних, отриманих дослідницькою установою. Переглянуті і виправлені стандартні операційні процедури мають затверджуватись керівництвом установи.

7.2. Кожний окремих підрозділ або ділянка дослідницької установи повинні мати доступні для використання поточні стандартні операційні

процедури, що стосуються їх діяльності. Друковані видання, аналітичні методи, статті та посібники можуть використовуватись, як додатки до стандартних операційних процедур.

7.3. Відхилення від дій, описаних в стандартних операційних процедурах, що мали місце у ході дослідження, повинні бути зареєстровані та визнані керівником дослідження а, за необхідності, головним дослідником.

7.4. Стандартні операційні процедури повинні охоплювати, але не обмежуватись зазначеними нижче категоріями діяльності дослідницької установи. Деталі, наведені під кожним заголовком, мають розглядатись як ілюстративні приклади.

7.4.1. Тест-зразок і референс-зразок

Отримання, ідентифікація, маркування, поводження, відбір зразків та зберігання.

7.4.2. Апаратура, матеріали та реактиви

(а) апаратура:

використання, обслуговування, очищення та калібрування;

(б) комп'ютеризовані системи:

валідація, використання, обслуговування, безпека, контроль за внесенням змін, дублювання створення резервних копій;

(в) матеріали, реактиви і розчини:

приготування та маркування

7.4.3. Ведення записів, підготовка звіту, зберігання та повернення

Кодування досліджень, збір даних, підготовка звітів, системи індексації, обробка даних, включаючи використання комп'ютеризованих систем.

7.4.4. Тест-система (в разі необхідності)

(а) підготовка приміщень та забезпечення належних умов довкілля для тест-системи;

(б) процедури отримання, передачі, належного розміщення, характеристики, ідентифікації та догляду за тест-системою;

(в) підготовка тест-систем, спостереження та аналізи перед, під час та після завершення дослідження.

(г) поводження з окремими тест-системами, які під час проведення дослідження виявлені помираючими або мертвими;

(д) збір, маркування та обробка окремих зразків, включаючи розтин трупа та гістологічні дослідження;

(е) розподіл та розміщення тест-систем на місці проведення дослідження.

7.4.5. Процедури гарантії якості

Дії персоналу гарантії якості щодо планування, розподілу складання графіка, проведення досліджень, підготовки документації та інспекторських перевірок.

8. Проведення дослідження

8.1. План дослідження

8.1.1. Перед початком кожного дослідження має бути написаний план дослідження, затверджений датованим підписом керівника дослідження та узгоджений з персоналом служби забезпечення якості щодо відповідності принципам GLP згідно пункту 1.2.2 (б). План дослідження повинен також бути узгоджений керівником дослідницької установи та спонсором, якщо це передбачено національним законодавством або законодавством країни, в якій проводиться дослідження.

8.1.2. (а) поправки до плану дослідження повинні бути обґрунтовані і затверджені датованим підписом керівника дослідження та зберігатися з планом дослідження;

(б) відхилення від плану дослідження повинні бути описані, пояснені, визнані, своєчасно та своєчасно датовані керівником дослідження та/або головним дослідником(ами) і зберігатися з первинними даними.

8.1.3. Для короткострокових досліджень може використовуватись загальний план досліджень з додатком стосовно конкретного дослідження

8.2. Зміст плану дослідження

8.2.1. План дослідження повинен містити але не обмежуватись наступною інформацією:

1. Назви дослідження, тест-зразка та референс-зразка

(а) описова назва;

(б) визначення мети і характеру дослідження;

(в) ідентифікація тест-зразка за кодом чи назвою (IUPAC; CAS номер, біологічні параметри, та ін.);

(г) дані про референс-зразок, що має використовуватися.

8.2.2. Інформація, що стосується спонсора та дослідницької установи:

(а) назва та адреса спонсора;

(б) назва та адреса кожної дослідницької установи та проведення дослідницьких підрозділів (залучених до випробувань);

(в) прізвище та адреса керівника дослідження;

(г) прізвище та адреса головного дослідника (ів) та фаз(и) дослідження, делеговані керівником дослідження головному досліднику(ам).

8.2.3. Дати:

(а) дата затвердження плану дослідження підписом керівника дослідження, дати узгодження плану дослідження підписами керівника дослідницької установи та спонсора, якщо це передбачено національним законодавством або законодавством країни, в якій проводиться дослідження;

(б) заплановані дати початку та закінчення дослідження.

8.2.4. Методи дослідження

Посилання на використані методичні рекомендації OECD або інші настанови щодо проведення досліджень та методів, щіщо мають використовуватися.

8.2.5. Передумови (якщо використовуються)

(а) обґрунтування вибору тест-системи;

- (б) характеристика тест-системи, із зазначенням виду, штаму, підштаму, джерела надходження, кількості, меж коливання ваги, статі, віку та іншої необхідної інформації;
- (в) спосіб уведення та обґрунтування його вибору;
- (г) рівні доз та/або концентрацій, частота і тривалість введення/ нанесення;
- (д) детальна інформація щодо дизайну експерименту, включаючи хронологічний опис процедур дослідження, всіх методів, матеріалів і умов, типу і періодичності аналізів, вимірювань, спостережень і досліджень, що повинні проводитись, та статистичні методи, що мають бути використані (якщо такі є).

8.2.6. Реєстрація даних

Перелік даних, що мають бути отримані.

8.3. Проведення дослідження

8.3.1. Кожне дослідження повинне мати свій індивідуальний код, який має бути на всіх зразках, що стосуються даного дослідження. Зразки, відібрані в ході дослідження, повинні бути марковані для підтвердження їх походження. Така ідентифікація забезпечує можливість відстеження зразків і досліджень.

8.3.2. Дослідження має проводитись відповідно до плану дослідження.

8.3.3. Всі дані, отримані в ході дослідження, повинні негайно безпосередньо, точно і розбірливо реєструватись особою, яка їх отримує. Ці записи мають бути підписані і датовані.

8.3.4. Будь-яке виправлення вихідних даних має робитись таким чином, щоб можна було відтворити попередній запис, а також вказуватись причина виправлення, дата і підпис особи, що вносить ці виправлення.

8.3.5. Дані, що безпосередньо вносяться в комп'ютер, повинні бути ідентифіковані в момент введення особою(ами), що відповідає(ють) за пряме внесення даних. Для відстеження всіх змін даних досліджень без втрати вихідних даних комп'ютеризовані системи повинні забезпечувати можливість отримання повних звітів щодо операцій з даними. Необхідно забезпечити можливість ідентифікації особи, що вносила зміни до вихідних даних, наприклад за допомогою електронного датування та підпису. Необхідно зазначати причину внесення таких змін.

9. Звіт за результатами дослідження

9.1. Загальні положення

9.1.1. За результатами кожного дослідження має бути підготовлений заключний звіт. Якщо це короткострокове дослідження, до стандартного заключного звіту має додаватись розширена інформація щодо конкретного дослідження.

9.1.2. Звіти головних дослідників або науковців, залучених до дослідження, повинні бути ними підписані і датовані.

9.1.3. Заключний звіт має бути підписаний і датований керівником дослідження, що засвідчує його відповідальність за достовірність даних. Також має зазначатись ступінь відповідності принципам належної лабораторної практики.

9.1.4. Виправлення та доповнення до заключного звіту повинні бути у вигляді поправок, в яких чітко зазначається причина виправлення або доповнення. Поправки мають бути підписані і датовані керівником дослідження.

9.1.5. Переформатування заключного звіту згідно вимог до документів, що подаються до національних реєстраційних чи керівних установ, не вважається виправленням, доповненням або поправкою до заключного звіту.

9.2. Зміст заключного звіту

Заклучний звіт повинен містити, але не обмежуватись наступною інформацією:

9.2.1. Назва дослідження, тест-зразка та референс-зразка

- (а) описова назва
- (б) ідентифікація тест-зразка за кодом чи назвою (IUPAC, CAS номер, біологічні параметри, та ін.)
- (в) ідентифікація референс-зразка за назвою
- (г) характеристика тест-зразка, включаючи чистоту, стабільність та однорідність.

9.2.2. Інформація стосовно спонсора та дослідницької установи

- (а) назва та адреса спонсора
- (б) назви та адреси дослідницьких установ та дослідів дослідницьких підрозділів
- (в) прізвище та адреса керівника дослідження
- (г) прізвища та адреси головного дослідника (ів) та доручених їм фаз(и) дослідження, в разі необхідності
- (д) прізвища та адреси науковців, звіти яких було включено до заключного звіту.

9.2.3. Дати

Дати початку та завершення експерименту.

9.2.4. Висновки

Висновки служби забезпечення якості із переліком типів та дат проведених перевірок, а також дати надання звітів про результати перевірок керівництву дослідницької установи, керівнику дослідження та головному досліднику (для багатоцентричних досліджень). Ці висновки також мають бути підтвердженням того, що заключний звіт відображає первинні дані.

9.2.5. Опис матеріалів та методів дослідження

- (а) опис використаних методів та матеріалів
- (б) посилання на методичні рекомендації OECD чи інші настанови щодо проведення досліджень або методи.

9.2.6. Результати

- (а) резюме результатів

- (б) вся інформація та дані, необхідні відповідно до плану дослідження
- (в) викладення результатів, включаючи обчислення і визначення статистичної значущості
- (г) оцінка та обговорення результатів і, за необхідності, висновки.

9.2.7. Зберігання

Визначення місця, де мають зберігатися план дослідження, тест-зразок і референс-зразок, проби, первинні дані та заключний звіт.

10. Зберігання та забезпечення цілості звітів і матеріалів дослідження

10.1. В архіві протягом часу, визначеного відповідним органом, має зберігатись наступне:

- (а) план дослідження, первинні дані, проби тест-зразків та референс-зразків, заключний звіт за результатами кожного дослідження;
- (б) звіти всіх перевірок, здійснених згідно програми забезпечення якості, а також головного графіку робіт;
- (в) записи щодо кваліфікації, навчання, досвіду роботи та функціональних обов'язків персоналу;
- (г) звіти та журнали щодо обслуговування та калібрування апаратури;
- (д) документація, щодо валідації комп'ютеризованих систем;
- (е) історичний файл всіх стандартних операційних процедур;
- (є) звіти з моніторингу довкілля;

За відсутності вимог щодо періоду зберігання матеріалів дослідження, остаточне місце їх знаходження має бути задокументоване. Якщо проби тест-зразків та референс-зразків або інші зразки з будь-яких причин утилізуються до завершення терміну зберігання, це має бути обґрунтовано та задокументовано. Проби тест-зразків та референс-зразків мають зберігатись настільки довго, наскільки їхня якість дозволяє провести їх оцінку.

10.2. Матеріали, що зберігаються в архіві, повинні мати свої індекси для удосконалення організації їх збереження, цілісності та пошуку.

10.3. Доступ до архіву можуть мати співробітники, уповноважені керівником установи. Рух матеріалів в архів та з архіву має бути належним чином задокументований.

10.4. Якщо дослідницька установа або архів, з яким підписано контракт, припиняє існування і не має юридичного наступника, архів має бути передано до архіву спонсора дослідження.

Національний додаток
(довідковий)

ПЕРЕЛІК РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН ТА ДОПОВНЕНЬ¹

До цієї настанови було внесено окремі зміни щодо Настанови з GLP ЄС, зумовлені правовими вимогами і прийнятими гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни і додаткову інформацію було долучено безпосередньо у пункти, до яких вони відносяться, позначено іншим шрифтом.

Технічні відхилення зазначені у розділі «Національний вступ».

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів»;

- зміст принципів належної лабораторної практики викладений не у вигляді додатку I до настанови GLP ЄС OECD, а як складова основного змісту;

- за структурою настанови не передбачено нумерацію підрозділів “Сфера застосування” та “Терміни та визначення понять”;

- підрозділи і пункти нумеровано в межах кожного розділу, наприклад, пункт 1. підрозділу 1.1. директиви ЄС в цій настанові нумерується як 1.1.1.;

- позначення підпунктів латиною замінені на позначення українською абеткою;

- додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Національний вступ», «Нормативні посилання», «Перелік редакційних змін та доповнень», «Бібліографія», оформлені згідно до вимог державних стандартів України: ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів»;

- усі терміни та визначення понять наведені за абеткою у розділі «Терміни та визначення понять».

Оскільки ця настанова стосується лише доклінічних досліджень лікарських засобів для людини і не поширюється на неклінічні дослідження безпечності для людини та довкілля речовин, які містяться у пестицидах, косметичних виробках, ветеринарних препаратах, а також у домішках до харчових продуктів і кормів та промислових хімічних речовинах, до тексту настанови внесено наступні зміни:

- у підрозділі “Сфера застосування” виключено абзац: “Неклінічні дослідження безпечності для здоров’я людини та оточуючого середовища, охоплені принципами належної лабораторної практики включають роботи, що виконуються в лабораторії, теплиці та в полі”;

¹ Див. також розділ «Національний вступ».

- вираз “неклінічні випробування безпечності для людини та довкілля речовин” в тексті настанови замінений на “доклінічні дослідження безпечності лікарських засобів”;

- з тексту настанови влучено слова “пестициди”, “харчові та кормові домішки”, “вироби косметики”, “ветеринарні препарати”, “промислові хімічні речовини”, “регламентація промислових хімічних речовин”.

- вилучено п.7 підрозділу 7.5.2 та останнє речення п.6.5 розділу 6, що стосуються неклінічних польових досліджень хімічних речовин.

До цієї настанови не включено:

- додаток II частина А (анульована настанова та поправка до неї);
- додаток II частина Б (кінцеві терміни для внесення змін у національні законодавства);
- додаток III (кореляційна таблиця)

**Національний додаток
(довідковий)**

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України про лікарські засоби.
2. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes.
3. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.
4. Directive 2003/65/EC of the European Parliament and of the Council of 22 July 2003 amending Council.
5. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
6. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products CPMP/ICH/2736/99 (Q1A R).
7. Directive 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP).
8. Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances
9. Council Directive 87/18/EEC of 18 December 1986 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances.
10. Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances.
- 11.
12. Note for Guidance on single toxicity. // EudraLex. -V. 3B.
13. Note for Guidance on repeated dose toxicity. // CPMP/SWP/1042/99.
14. Duration of chronic toxicity in animals (rodent and non-rodent toxicity testing. // CPMP/ICH/300/95 (ICH S4A).
15. Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals. // CPMP/ICH/141/95 (ICH S2A).
16. Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals. // CPMP/ICH/174/95 (ICH S2B).
17. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. // CPMP/ICH/140/95 (ICH S1A).

18. Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. // CPMP/ICH/299/95 (ICH S1B).
19. Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. // CPMP/ICH/383/95 (ICH S1C).
20. Addendum to Note for Guidance on dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals: addition of a limit dose and related doses. // CPMP/ICH/366/96 (ICH S1C [1]).
21. Points to consider on the Non-clinical assessment of the carcinogenic potential of human insulin analogues. // CPMP/SWP/372/01.
22. Reproductive toxicity: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility. // CPMP/ICH/386/95 (ICH S5A); CPMP/ICH/136/95 (ICH S5B).
23. Points to consider on the Need for reproduction studies in the development of human insulin analogues. // CPMP/SWP/2600/01.
24. Note for Guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. // CPMP/SWP/2145/00.
25. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. // CPMP/ICH/302/95 (ICH S6).
26. Note for Guidance on the preclinical evaluation of anti-cancer medicinal products. // CPMP/SWP/997/96.
27. Replacement of animal studies by in-vitro models. // CPMP/SWP/728/95.

УДК 615.07:615.9

Ключові слова: безпеність лікарських засобів, гарантія якості, доклінічні дослідження, належна лабораторна практика, стандартні операційні процедури.