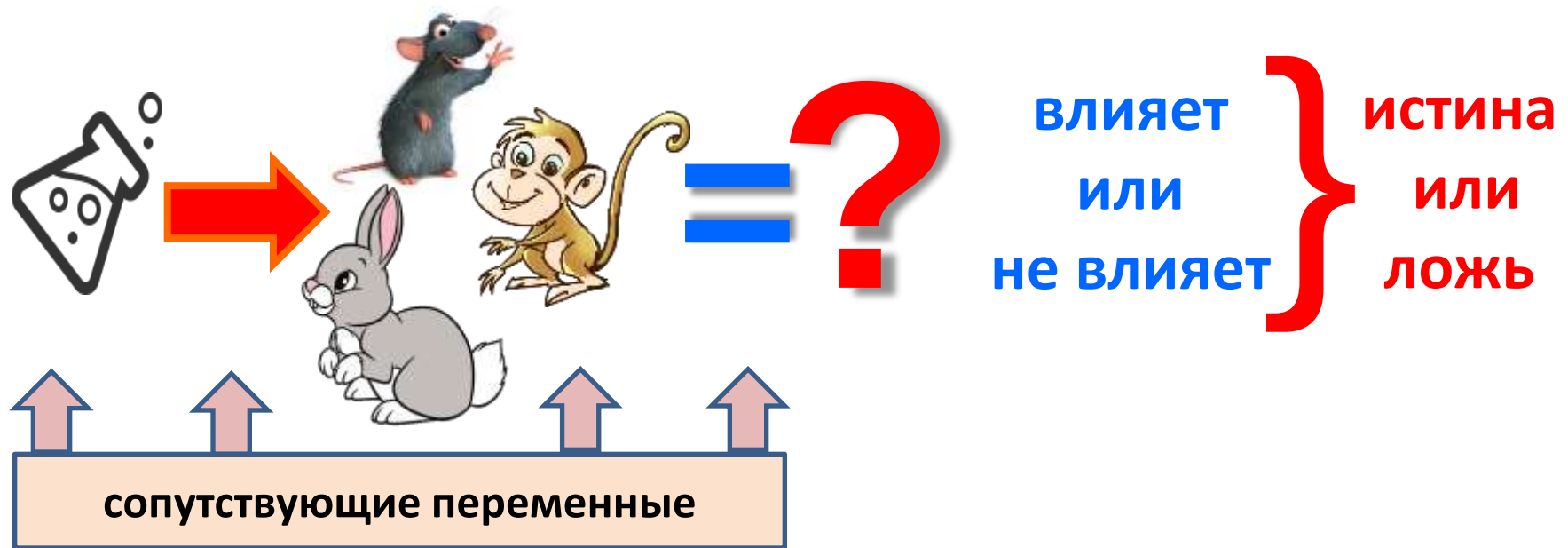


GLP-МЕТОДОЛОГИЯ НЕКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мурашев Аркадий Николаевич
murashev@bibch.ru

НЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice, GLP) снижает влияние сопутствующих переменных

GLP - система обеспечения качества, имеющая отношение к процессам организации, планирования, порядку проведения, оформления и представления результатов, архивирования, контролю **исследований в области охраны здоровья человека и безопасности окружающей среды**

GLP стандарты

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ

«OECD Principles on Good Laboratory Practice» (*OECD*, ENV/MC/CHEM(98)17, 1997)

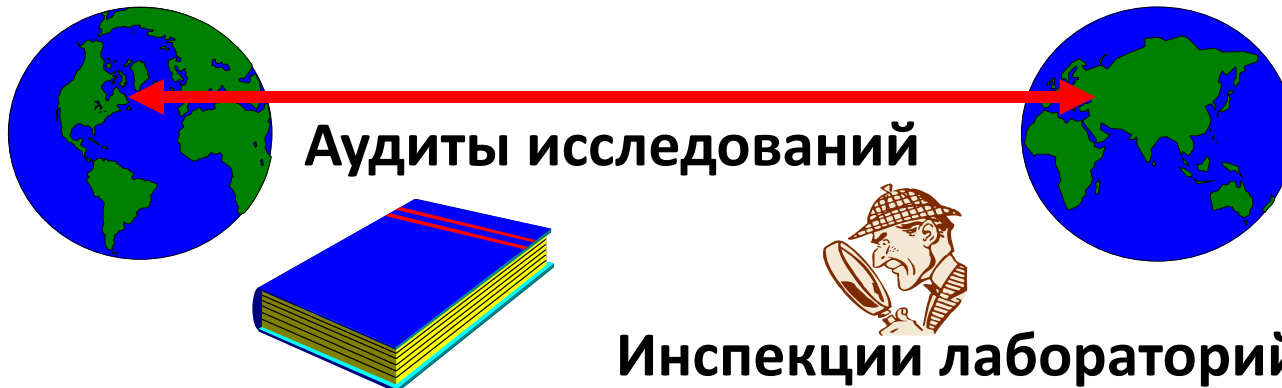
НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ

РФ. Распоряжение Правительства от 8 ноября 2013 №2067-р

США. Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies (*FDA*, 21 CFR Part 58, 22 декабря 1978)

США. Good Laboratory Practice Standards (*EPA*, 40 CFR Part 160, 29 ноября 1983)

Взаимное признание результатов исследований



GLP OECD руководства

OECD Principles of GLP

No 1: **OECD Principles on Good Laboratory Practice**

GLP consensus documents

No 4: **Quality Assurance** and GLP

No 5: Compliance of Laboratory **Suppliers** with GLP Principles

No 6: The Application of the GLP Principles to **Field Studies**

No 7: The Application of the GLP Principles to **Short Term Studies**

No 8: The Role and Responsibilities of the **Study Director** in GLP Studies

No 10: The Application of the Principles of GLP to **Computerised Systems**
(this document has been replaced by Advisory Document **No 17:**
Application of GLP Principles to Computerised Systems)

No 13: The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation
and Management of **Multi-Site Studies**

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>

GLP OECD руководства

Guidance Documents for Compliance Monitoring Authorities

No 2: Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice

No 3: Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audit

No 9: Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports

Advisory Documents of the Working Group on GLP

No 11: The Role and Responsibility of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP

No 12: Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country

No 14: The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies

No 15: Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP

No 16: Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology

No 19: Management, Characterisation and Use of Test Items

Position Papers

No 18 : OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>

НАЦИОНАЛЬНЫЕ GLP-СИСТЕМЫ

Нормативная и законодательная база

Орган мониторинга

**Испытательные
лаборатории**

**Органы исполнительной власти,
осуществляющие регистрацию**

Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2012 №2603-р

«Об утверждении Национальной программы реализации принципов надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований...»

Распоряжение Правительства РФ от 8 ноября 2013 №2067-р

«...утвердить прилагаемый перечень документов, соблюдение требований которых при проведении исследований обеспечивает соответствие испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики (GLP)...»

Распоряжение Правительства РФ от 8 ноября 2013 №2067-р

Стандарты, обеспечивающие соответствие GLP

**ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей
лабораторной практики»**

ГОСТ 33044-2014 введен с 1 августа 2015

***Настоящий стандарт идентичен международному
документу OECD Guide 1:1998 OECD Principles of good
laboratory practice (Принципы надлежащей лабораторной
практики)***

Распоряжение Правительства РФ от 8 ноября 2013 №2067-р

Стандарты, обеспечивающие соответствие GLP

ГОСТ 31881-2012 «Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP»

ГОСТ 31882 - 2012 «Организация и контроль архивов»

ГОСТ 31883 - 2012 «Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP»

ГОСТ 31884 - 2012 «Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP»

ГОСТ 31887 - 2012 «Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам»

ГОСТ 31888 - 2012 «Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP»

Распоряжение Правительства РФ от 8 ноября 2013 №2067-р

Стандарты в зависимости от видов проводимых исследований

ГОСТ 31885 - 2012 «Применение Принципов GLP к исследованиям в полевых условиях»

ГОСТ 31886 - 2012 «Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям»

ГОСТ 31890 - 2012 «Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках»

ГОСТ 31891 - 2012 «Применение Принципов GLP к исследованиям *in vitro*»

Постановление Правительства РФ от 17.12.2013 №1172

**«О признании и об оценке соответствия
испытательных лабораторий (центров) принципам
надлежащей лабораторной практики ...» (вместе с
"Правилами признания и оценки соответствия...»)**

**Документы (заявления) представляются в
Федеральную службу по аккредитации (орган
мониторинга)**

Постановление Правительства РФ от 17.12.2013 №1172

Испытательные лаборатории (центры) вправе в **добровольном порядке** подать заявление в орган мониторинга в целях получения или подтверждения статуса соответствия принципам GLP

Признание соответствия испытательной лаборатории (центра) принципам GLP проводится в форме **предварительной (200 тыс.руб.) и полной (300 тыс.руб.) инспекций**

Каждые 2 года после признания проводятся **инспекции оценки соответствия** принципам GLP **(300 тыс.руб.)**

Приказ Минэкономразвития России от 25.12.2015 №980

Административный регламент предоставления
Росаккредитацией **государственной услуги** по

- ✓ **признанию и оценке соответствия** испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики
- ✓ внесению изменений **в реестр** испытательных лабораторий (центров)
- ✓ предоставлению сведений из указанного реестра

определяет сроки и последовательность административных процедур Росаккредитации, ее структурных подразделений и должностных лиц при взаимодействии с заявителями, **отраслевыми инспекторами**, иными федеральными органами исполнительной власти в процессе предоставления государственной услуги

Приказ Минэкономразвития России от 25.12.2015 №980

Заявление

о прохождении предварительной инспекции в целях признания соответствия испытательной лаборатории (центра) принципам надлежащей лабораторной практики

1. _____
наименование юридического лица,

идентификационный номер налогоплательщика,

адрес (местонахождение), номер контактного телефона, адрес электронной почты

адрес(а) места (мест) проведения неклинических лабораторных исследований

2. Методики (методы), применяемые испытательной лабораторией (центром) при проведении неклинических (доклинических) лабораторных исследований в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики.

3. Опись прилагаемых документов.

Руководитель юридического лица _____
подпись расшифровка подписи

м.п. "___" _____ 20__ г.

Приказ Минэкономразвития России от 25.12.2015 №980



РЕЕСТР РОСАККРЕДИТАЦИИ О СООТВЕТСТВИИ

Наименование юридического лица	Дата присвоения	Дата оценки
Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН	30.04.2014	30.06.2016
Институт токсикологии ФМБА	14.04.2015	07.07.2017
Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана Роспотребнадзора	30.04.2015	18.05.2017
Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии	20.05.2015	11.10.2017
Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения Росздравнадзора (Ростов-на-Дону)	01.06.2015	25.12.2017
Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве Роспотребнадзора	01.06.2015	08.12.2017
Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (Санкт-Петербург)	03.06.2015	31.01.2018
Институт иммунологии ФМБА	02.07.2015	19.06.2018
Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения Росздравнадзора (Красноярск)	14.07.2015	04.09.2017
Институт физиологически активных веществ РАН	02.02.2017	
Российский государственный аграрный университет МСХА имени К.А.Тимирязева	21.11.2017	

СВИДЕТЕЛЬСТВО ПРИЗНАНИЯ СООТВЕТСТВИЯ GLP



Международные связи Росаккредитации в области GLP

Росаккредитация в рамках 27-ой Генеральной ассамблеи ILAC (*International Laboratory Accreditation Cooperation*) и IAF (*International Accreditation Forum*), проходившей 23-25 октября 2013 года в Сеуле, подписала Соглашение о сотрудничестве в сфере GLP со **Словацкой национальной службой по аккредитации.**

«... обязательное участие сотрудников Росаккредитации в инспекциях испытательных лабораторий, проводимых Словацким органом по GLP на территории России...»

Словацкая национальная служба по аккредитации

← → - 100% + www.snas.sk/index.php?l=en&p=19&ps=58 ☆ Google

 **SLOVAK NATIONAL ACCREDITATION SERVICE**



Entry for registered user. User: Password: Log In Quick

[HOME](#)
[SNAS IDENTIFICATION](#)
[SNAS POLICIES](#)
[ACCREDITATION](#)
[ACCREDITED ORGANIZATIONS](#)
[ILC and PI](#)
[DOCUMENTS](#)
GLP
[Slovak National GLP Compliance Programme](#)
[Forms for the Applicants for GLP](#)
[GLP Guidelines](#)
[List of GLP Test Facilities](#)

FORMS FOR THE APPLICANTS FOR GLP

 Application
 Annex for Application

www.snas.sk

Application for GLP statement
Annex for Application →

No.	Area of expertise	Regulation OECD	Type of product (test item)
1	ACUTE ORAL TOXICITY — FIXED DOSE PROCEDURE	OECD TG 420	Pharmaceutical, pesticide...

**LIST OF TEST FACILITIES IN THE SLOVAK NATIONAL
GLP COMPLIANCE MONITORING PROGRAMME
(UP TO DATE JUNE 1st, 2018)**

TEST FACILITY	Validity
Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS	16.07. 2016 16.07. 2021
Institute of Toxicology of FMBA	19.10.2017 19.10.2020
Erisman Federal Scientific Center	20.12.2017 20.12.2020
Moscow hygiene and epidemiologic center	24.05.2018 24.05.2021

МЕЖДУНАРОДНОЕ ПРИЗНАНИЕ СООТВЕТСТВИЯ ПРИНЦИПАМ GLP

 **SNAS** SLOVAK NATIONAL ACCREDITATION SERVICE
Karlínska 63, 840 00 Bratislava 4, Slovak Republic

**STATEMENT
OF GLP COMPLIANCE**

No. G-044

Slovak National Accreditation Service certifies

conformity with GLP according to the Act No. 67/2010 Coll., the OECD Principles of GLP and Directive 2004/10/EC of European Parliament and of the Council, in the test facility:

**Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic
Chemistry (Branch), RAS
Biological Testing Laboratory**
Prospekt Nauki 6, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia
ID Number: 1037739009110

Area of expertise: Toxicity studies.

The above-mentioned test facility is included in the Slovak National GLP Compliance Program and is inspected by Slovak National Accreditation Service on a regular basis.

Prof. Arkady N. Murashev, Head of Biological Testing Laboratory, is the statutory body of the test facility, who manages and represents it and acts on its behalf.

This statement is issued on 15 July 2013 and is valid until 15 July 2016

Bratislava 15.07.2013

 
Martin Seneák
Director

2013-2016

 **SNAS** SLOVAK NATIONAL ACCREDITATION SERVICE
Karlínska 63, 840 00 Bratislava 4, Slovak Republic

**STATEMENT
OF GLP COMPLIANCE**

No. G-044

Slovak National Accreditation Service certifies

conformity with GLP according to the Act No. 67/2010 Coll., the OECD Principles of GLP and Directive 2004/10/EC of European Parliament and of the Council, in the test facility:

**Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic
Chemistry (Branch), RAS
Biological Testing Laboratory**
Prospekt Nauki 6, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia
ID Number: 1037739009110

Area of expertise: Toxicity studies, Mutagenicity studies, Analytical and Clinical Chemistry testing.

The above mentioned test facility is included in the Slovak National GLP Compliance Program and is inspected by Slovak National Accreditation Service on a regular basis.

Prof. Arkady N. Murashev, Head of Biological Testing Laboratory, is the statutory body of the test facility, who manages and represents it and acts on its behalf.

This statement is issued on 16.07.2016 and is valid until 16.07.2021.

Bratislava 14.06.2016

 
Martin Seneák
Director

2016-2021

GLP-методология

Содержание руководства №1 GLP OECD

1. Организация **испытательного центра** и его **персонал**
2. Программа обеспечения качества
3. **Помещения**
4. **Оборудование**, материалы и реагенты
5. Тест-системы
6. Тестируемые и стандартные объекты
7. **Стандартные операционные процедуры**
8. Проведение исследований (*план исследования, первичные данные исследования*)
9. **Отчет о результатах исследований**
10. **Хранение записей и материалов**

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР / ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА (test facility/ test site)

Фактическое место проведения неклинических исследований (*отдельных этапов*), где расположены

✓ коллектив специалистов

✓ помещения

✓ оборудование

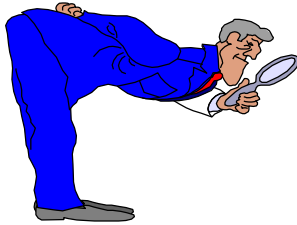


ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СХЕМА ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА (ЛАБОРАТОРИИ)



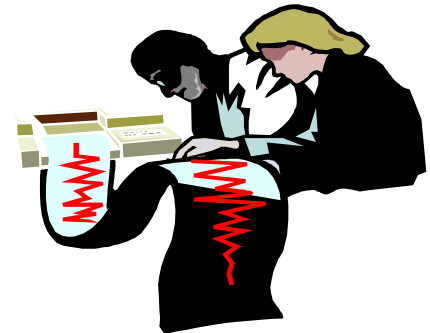
КЛЮЧЕВОЙ ПЕРСОНАЛ ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

Администрация испытательного центра / *площадки*
(test facility / *site* management)



Служба обеспечения качества
(quality assurance unit)

Руководитель исследования
(study director)
ответственный исследователь
(*principal investigator*)



Архивариус (archivist)

КЛЮЧЕВОЙ ПЕРСОНАЛ ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

Администрация испытательного центра (test facility management):

Лицо или лица, **официально** возглавляющие испытательный центр и **ответственные** за организацию и соблюдение в нем принципов надлежащей лабораторной практики.

Руководитель исследования (study director):

Лицо, **ответственное** за проведение неклинического исследования медицинской и экологической безопасности **от начала до конца**.

Программа обеспечения качества (quality assurance programme):

Программа работ, выполняемых **персоналом, независимым от проведения исследований**, и направленных на обеспечение администрацией испытательного центра соблюдения принципов надлежащей лабораторной практики.

Обязанности администрации испытательного центра

Администрация испытательного центра должна гарантировать, что принципы надлежащей лабораторной практики будут соблюдены в полном объеме:

1) утвердить **положения**, согласно которым определяют **лицо(-а)**, выполняющее (-ие) обязанности **руководства** согласно принципам надлежащей лабораторной практики;

Приказ об организации испытательного центра и о его руководстве

2) обеспечивать наличие в достаточном количестве компетентного **персонала**, соответствующих **помещений, оборудования и материалов**, необходимого для своевременного и надлежащего проведения исследований;

Программа реализации принципов GLP

3) обеспечивать поддержание в актуальном состоянии **документации** об уровне квалификации, образовании, опыте работы и должностных обязанностях специалистов и технического персонала;

СОП о персональной папке

4) гарантировать **четкое понимание своих обязанностей** сотрудниками, и, при необходимости, обеспечивать им соответствующее обучение и подготовку;

СОП о программе обучения

Обязанности администрации испытательного центра

5) нести ответственность за выполнение исследовательских работ в соответствии с действующими стандартными операционными процедурами (СОП); **утверждать все действующие СОП** и поправки к ним;

Программа СОП

6) нести ответственность за **организацию программы обеспечения качества** с назначенным персоналом и ее реализацию в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики;

Приказ / распоряжение о создании службы обеспечения качества

7) назначить до начала исследования в качестве **руководителя исследования** сотрудника, имеющего соответствующее образование, квалификацию и опыт работы;

СОП о назначении руководителя исследования

8) назначать, в случае необходимости, при проведении исследования на нескольких испытательных площадках **ответственного исследователя**;

СОП о назначении ответственного исследователя

9) гарантировать, что **план исследования** будет документально **утвержден** руководителем исследования;

СОП об утверждении плана исследования

Обязанности администрации испытательного центра

10) гарантировать, что руководитель исследования предоставит службе по обеспечению качества **доступ к утвержденному плану** исследования;

СОП об утверждении плана исследования

11) обеспечивать **сохранность** исторических файлов всех **СОП**;

Программа СОП

12) назначать **ответственного за управление архивом** (архивами);

Приказ / распоряжение об организации архива

13) гарантировать выполнение **основного плана-графика**;

СОП о ведении основного плана-графика

14) гарантировать, что ресурсы испытательного центра соответствуют требованиям, предъявляемым к их использованию в исследовании;

Программа реализации принципов GLP

15) при проведении исследований на нескольких испытательных площадках обеспечивать четкое и согласованное взаимодействие между руководителем исследования, ответственным(ми) исследователем(ями), службой по обеспечению качества и специалистами, выполняющими данное исследование;

СОП о выполнении исследований на нескольких площадках

Обязанности администрации испытательного центра

16) гарантировать, что **исследуемые объекты** описаны должным образом; СОП о прослеживаемости от момента поставки до полного использования, о подтверждении гомогенности, стабильности и концентрации исследуемых объектов в условиях эксперимента, о введении исследуемых объектов в тест-системы в заявленных дозах и в нужное время

17) устанавливать процедуры для подтверждения того, что **компьютеризированные системы** соответствуют своему назначению, **валидируются** и поддерживаются согласно принципам GLP.

СОП о компьютеризированных системах, состоящих из аппаратной части (компьютера и периферических устройств), программного обеспечения (ПО) и интерфейсов



Обязанности руководителя исследования

Руководитель исследования осуществляет общее руководство проведением исследования, отвечает за подготовку отчета:

- 1) **утверждать план исследования** и поправки к нему датированной подписью;
- 2) гарантировать, что **служба по обеспечению качества имеет копии** плана исследования со своевременно полученными поправками к нему, и находиться с сотрудниками службы в постоянном контакте на протяжении всего исследования;
- 3) гарантировать, что планы исследований, поправки к ним и **стандартные операционные процедуры доступны** специалистам, выполняющим исследования;
- 4) гарантировать, что в плане исследования и отчете о результатах исследования, выполненного на нескольких испытательных площадках, **определены роли всех ответственных исполнителей**;
- 5) гарантировать, что при выполнении исследования проводятся **оценка и документирование влияния любых отклонений** от плана исследования и стандартных операционных процедур на качество и целостность проведения исследования и при необходимости принимаются корректирующие действия;

Обязанности руководителя исследования

6) гарантировать, что регистрация всех **первичных данных** исследования проводится **в полном объеме**;

7) гарантировать, что **компьютеризированные системы**, используемые в исследовании, **валидированы**;

8) утверждать датированной подписью **отчет**, принимая на себя **ответственность за достоверность информации** и за выполнение исследования в **соответствии с принципами GLP**;

Юридическая ответственность руководителя исследования устанавливается национальным законодательством и судопроизводством, а не принципами GLP

9) гарантировать, что после завершения (включая прекращение) исследования план исследования, отчет, первичные данные исследования и все сопутствующие материалы **передаются в архив**.



Администрация устанавливает требования к **образованию**, квалификации и **опыту работы** для руководителя исследования

Программа обеспечения качества

Испытательный центр должен иметь **документированную программу обеспечения качества**, чтобы гарантировать, что проводимые в нем исследования соответствуют принципам надлежащей лабораторной практики

За выполнение программы обеспечения качества **отвечает**(-ют) уполномоченное(-ые) **лицо**(-а), назначаемое(-ые) администрацией испытательного центра, непосредственно подчиняющееся(-ие)ся ей и знакомое(-ые) с методами исследований

Лицо(-а), отвечающее(-ие) за обеспечение качества, не должно(-ы) быть **вовлечено**(-ы) в проведение исследования

Обязанности службы обеспечения качества

- 1) иметь в наличии копии утвержденных **планов исследования, стандартных операционных процедур** и доступ к текущему варианту **основного плана-графика**;
- 2) проверять, чтобы **план** исследования содержал информацию, необходимую для **соответствия принципам GLP**;
- 3) осуществлять **инспекции отдельных исследований, инспекции испытательного центра, инспекции отдельных процессов**;
- 4) проверять **отчеты** и подтверждать, что методы, процедуры, наблюдения изложены точно и полностью и что результаты в полной мере **отражают первичные данные исследований**;
- 5) своевременно **представлять результаты об инспекциях в письменном виде** администрации испытательного центра, руководителю исследования, ответственному(-ым) исследователю(-ям) и, при необходимости, другим руководящим работникам;

Обязанности службы обеспечения качества

6) предоставлять в отчет подготовленное и подписанное **заключение** о типах **инспекций** и датах их проведения с информацией о дате передачи результатов инспектирования администрации испытательного центра, руководителю исследования и ответственному исследователю в случае необходимости.

Это **заключение** также должно содержать информацию о том, что **первичные данные** исследования достоверно отражены в отчете.

ТРЕБОВАНИЯ К ПОМЕЩЕНИЯМ



Размеры, устройство и
расположение
помещений должны
**отвечать задачам
исследований**



ТРЕБОВАНИЯ К ОБОРУДОВАНИЮ

✓ Оборудование по характеристикам и расположению должно **соответствовать целям и задачам исследования**

✓ Проводить периодическое техническое обслуживание, включая регулярный профилактический осмотр, уход и контроль

✓ Все работы должны сопровождаться соответствующими записями



**Индивидуальный
журнал
(Logbook)**

КЛЮЧЕВЫЕ ДОКУМЕНТЫ GLP ИССЛЕДОВАНИЙ

Что будет сделано?

**План
исследования**

Как будет сделано?

**Стандартные
Операционные
Процедуры (СОП)**

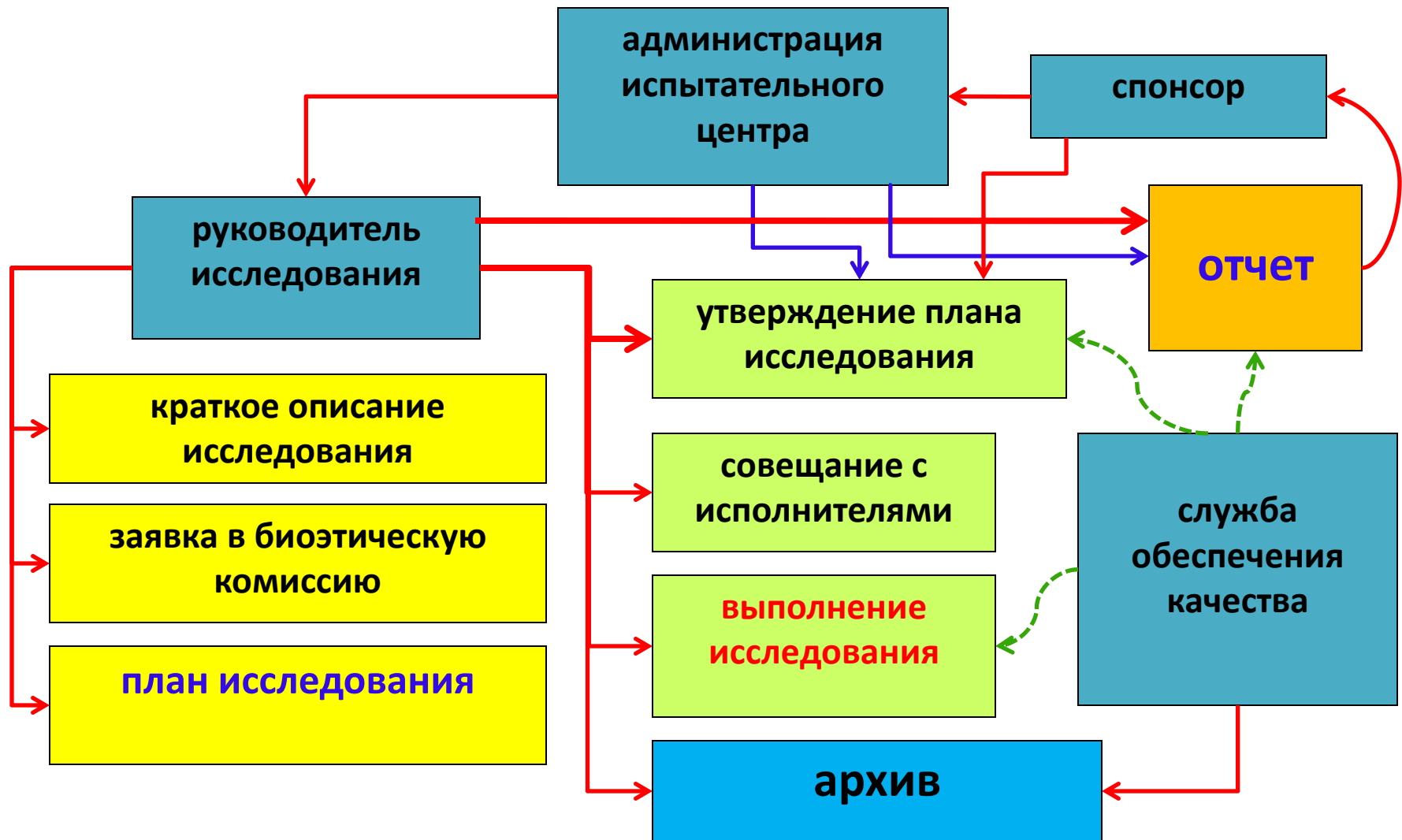
**Что и как делалось?
Что получалось?**

**Первичные
данные**

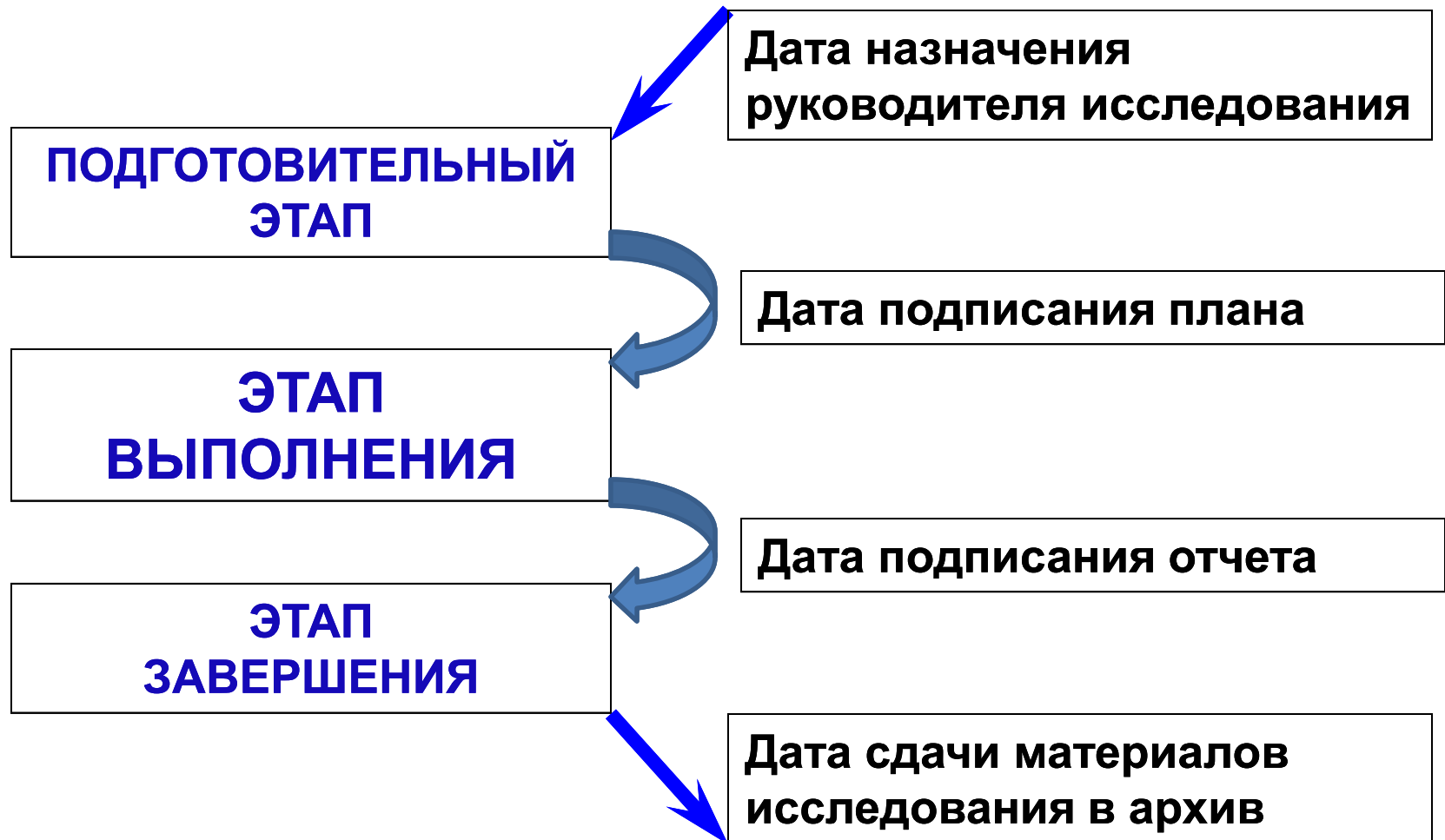
**Что и как было сделано?
Что получилось?**

Отчет

СХЕМА ОРГАНИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЙ

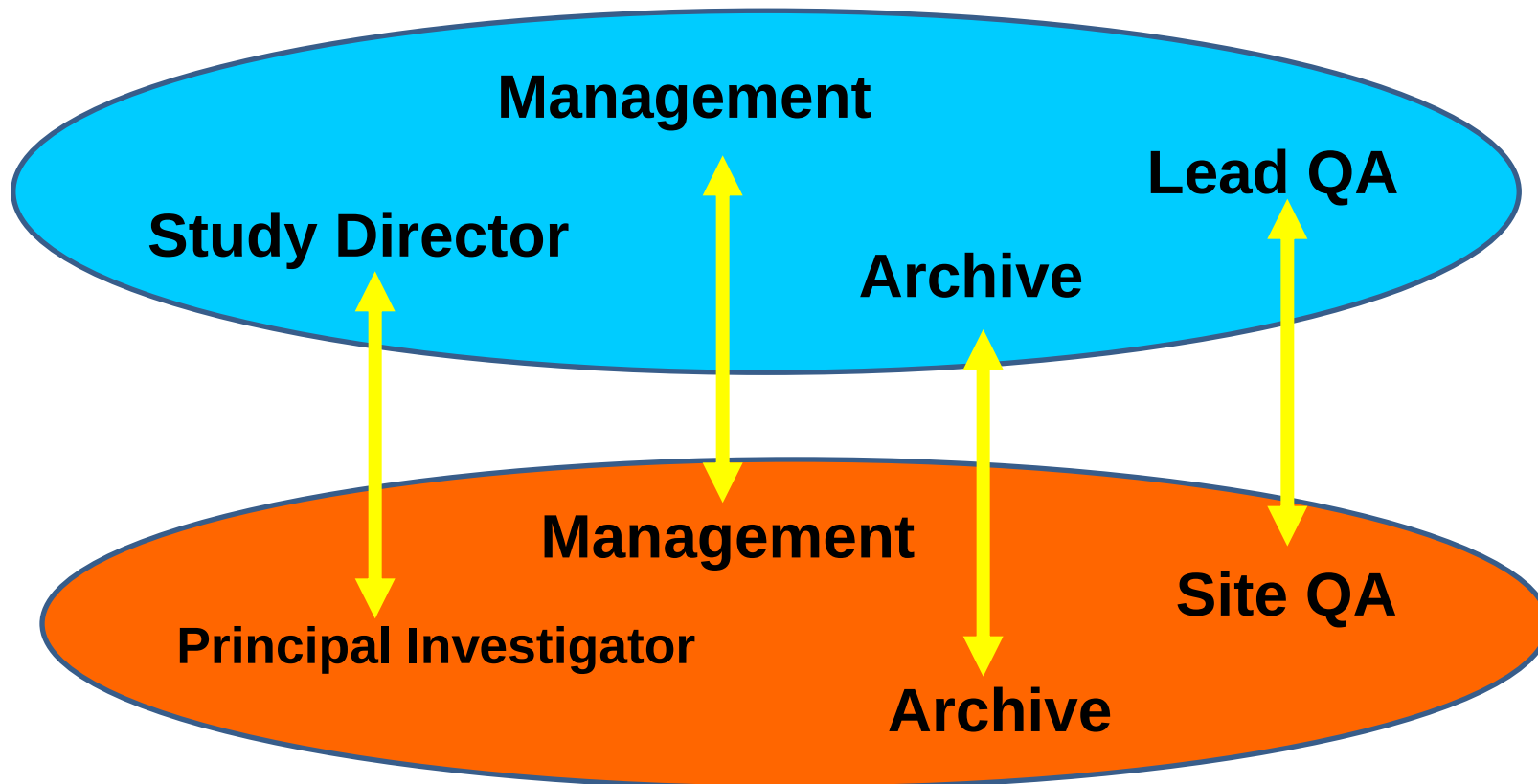


КЛЮЧЕВЫЕ ДАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



Исследования на нескольких площадках (Multi-Site Studies)

TEST FACILITY



TEST SITE

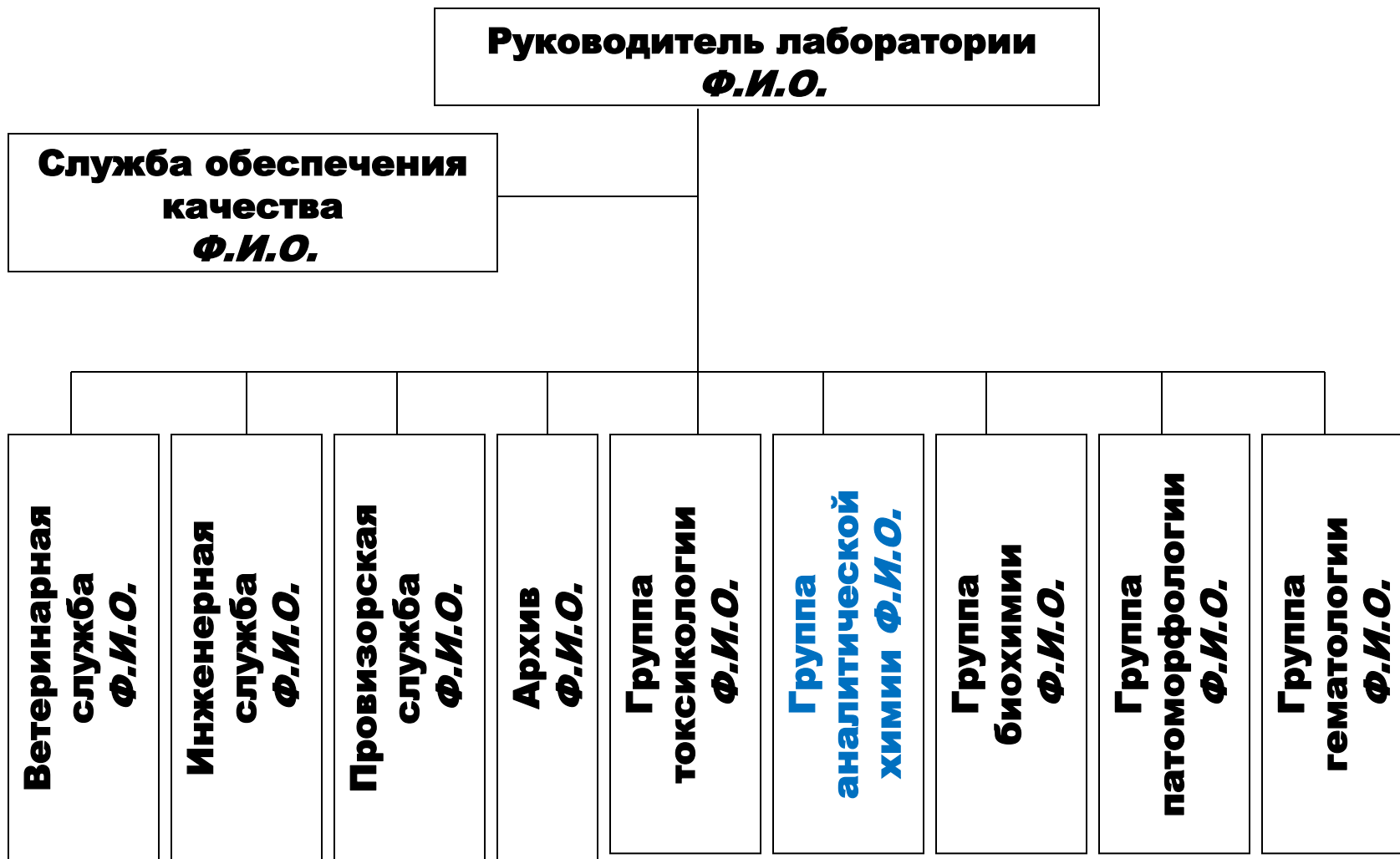
Исследования на нескольких площадках (Multi-Site Studies)

ГОСТ 31890-2012 «Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках» (GLP OECD. N13. *The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies*)

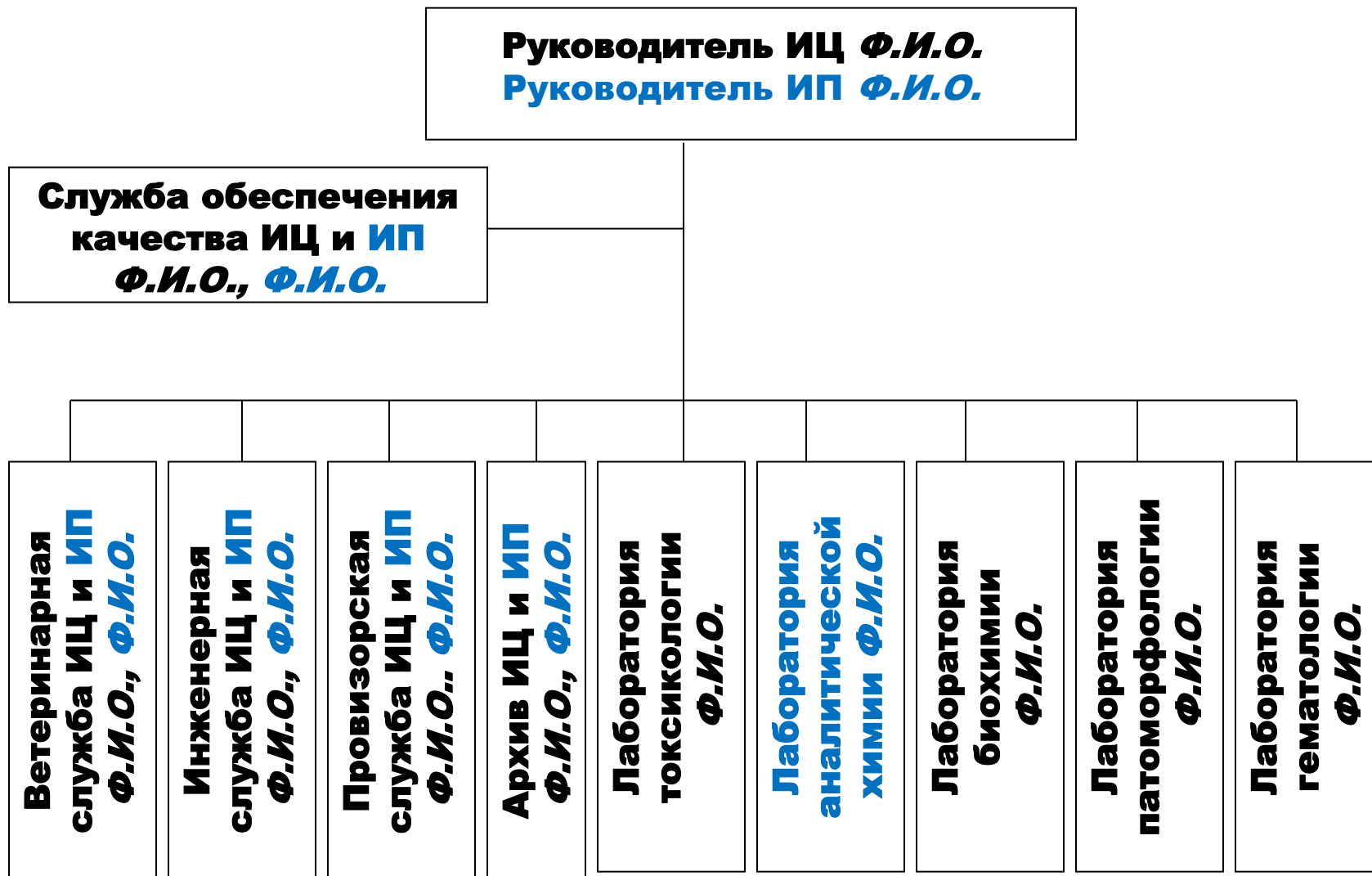
пункт 2.3.2 «Механизм обмена информацией, связанной с исследованием, должен быть заранее согласован и документирован»

пункт 2.5.3 «Если возникает необходимость использования испытательной площадки, не включенной в национальную программу мониторинга соответствия Принципам GLP, обоснование выбора данной площадки должно быть документировано»

ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СХЕМА ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА (ЛАБОРАТОРИИ) С «ЗАВИСИМОЙ» ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ПЛОЩАДКОЙ



ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СХЕМА ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА С «ЗАВИСИМОЙ» ГЕОГРАФИЧЕСКИ УДАЛЕННОЙ ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ПЛОЩАДКОЙ



Исследования на нескольких площадках (Multi-Site Studies)

Договор о научно-техническом сотрудничестве между организациями (юридическими лицами), которые планируют на своих площадках проводить совместные неклинические исследования, выполняемые в соответствии с принципами GLP

1. Предмет договора

1.1. Предметом Договора является расширение научно-технологического сотрудничества путем организации и проведения неклинических исследований, выполняемых в соответствии с принципами GLP, с использованием интеллектуального потенциала и материально-технической базы Сторон

Исследования на нескольких площадках (Multi-Site Studies)

1. Предмет договора

1.2. Стороны осуществляют сотрудничество на основе **равноправного партнерства** при неукоснительном соблюдении действующего законодательства Российской Федерации и Уставов Сторон. Организация и проведение Исследований будут осуществляться в соответствии с **ГОСТ 33044-2014 и ГОСТ 31890-2012**

Исследования на нескольких площадках (Multi-Site Studies)

1. Предмет договора

1.3. Исследования будут выполняться на площадках Сторон. Площадка Стороны №1 **включена** в национальную программу мониторинга соответствия Принципам GLP, а площадка Стороны №2 **не включена** в национальную программу мониторинга соответствия Принципам GLP, что соответствует ГОСТ 31890-2012 (**пункт 2.5.3**)

Исследования на нескольких площадках (Multi-Site Studies)

1. Предмет договора

1.4. Договор направлен на **обоснование выбора площадки** Стороны №2 для проведения Исследований, что соответствует ГОСТ 31890-2012 (пункт 2.5.3). Исследования будут проводится на основе заключенных **договоров** на выполнение исследований, в которых одна из Сторон будет выступать **исполнителем**, а другая **соисполнителем**

Исследования на нескольких площадках (Multi-Site Studies)

2. Обязанности Сторон

2.1. Стороны обязуются на своих площадках реализовывать принципы **GLP в полном объеме** в соответствии с ГОСТ 33044-2014.

2.2. Стороны договорились, что площадка Стороны №1 будет размещаться в следующих **помещениях**: _____, площадка Стороны №2 будет размещаться в следующих **помещениях**

2.3. Стороны обязуются рассматривать персонал, оборудование и помещения, обозначенные в пункте 2.2 Договора, как **фактическое место** для проведения Исследований.

Исследования на нескольких площадках (Multi-Site Studies)

2. Обязанности Сторон

2.4. Назначить ответственным за организацию и проведение Исследований, выполняемых на **обеих площадках**, обозначенных в пункте 2.2 Договора, **Ф.И.О.**, сотрудника Стороны **№1**.

2.5. Документация необходимая для проведения инспекций по оценке соответствия принципам GLP организации и выполнения на площадках Сторон Исследований будет представляться от **одного юридического лица** Стороны №1 (организации, которая включена в национальную программу мониторинга соответствия Принципам GLP).

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- ✓ **Архив** (archive) - определенные зоны или помещения для безопасного хранения документов, образцов и других материалов
- ✓ **Электронные архивы** (electronic archives) - помещения и компьютерные системы, предназначенные для поддержания и сохранения электронных данных
- ✓ **Архивное помещение** может представлять собой одно или несколько зданий, комнат, сейфов, **запираемых шкафов** или других мест, обеспечивающих достаточный уровень безопасности

СОП по архивированию

В стандартных операционных процедурах по архивированию должны рассматриваться следующие вопросы:

Определение и описание архива

Процедуры индексации, включая электронные записи

Условия хранения документов и материалов

Процедуры получения документов и материалов а архив

Процедуры доступа, удаления и выдачи документов и материалов

Обязанности архивариуса и персонала архива

Безопасность архивного помещения

Регулирование микроклимата

Срок хранения

Контрактное предоставление услуг по архивированию

Передача архивных материалов спонсорам или третьим лицам

Восстановление после аварий

Требования к обучению архивариуса и персонала архива

Частота архивирования записей, не относящихся к исследованию

Периодическое обновление электронных записей

Архивирование общей документации испытательного центра

Документы и материалы испытательного центра, требующих хранения:

- ✓ **Записи всех инспекций, выполняемых службой обеспечения качества**
- ✓ **Основные планы-графики**
- ✓ **Организационные структуры испытательного центра**
- ✓ **Планы помещений испытательного центра**
- ✓ **Записи о квалификации, подготовке, опыте и должностных инструкциях персонала**
- ✓ **Записи и отчеты об обслуживании и калибровке приборов**
- ✓ **Документация по валидации компьютеризированных систем**
- ✓ **Исторические файлы всех стандартных операционных процедур**
- ✓ **Записи мониторинга окружающей среды**

ЛИСТ ПЕРЕДАЧИ В АРХИВ ОБЩЕЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТА	КОЛИЧЕСТВО ЛИСТОВ

Сдал: _____

Ф.И.О.

Дата/Подпись

Материалы получены в удовлетворительном состоянии:

Ф.И.О.

Дата/Подпись

Архивирование документации исследования

ЛИСТ ПЕРЕДАЧИ В АРХИВ ДОКУМЕНТОВ И МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Номер исследования:
Название исследования:
Руководитель исследования:
Заказчик, адрес, телефон:
Представитель Заказчика:
Статус исследования (GLP, non-GLP):
Срок хранения в архиве:

МАТЕРИАЛЫ, СДАВАЕМЫЕ В АРХИВ

Бумажная документация

1	Аудиты СОК
2	Итоговый отчет
3	План исследования
4	Расписание исследования
5	Рассмотрение/распространение плана исследования

Архивирование документации исследования

ЛИСТ ПЕРЕДАЧИ В АРХИВ ДОКУМЕНТОВ И МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

6	Отклонения
7	Назначение руководителя исследования
8	Заметки руководителя исследования
9	Технический контроль данных в отчете
10	Переписка
11	Получение веществ
12	Сертификаты качества/анализа веществ
13	Стабильность веществ
14	Данные температуры и влажности в провизорской
15	Учет веществ
16	Архивирование образцов веществ
17	Подготовка доз
18	Введение доз животным
19	Протокол IACUC
20	Прием и качество животных

Архивирование документации исследования

ЛИСТ ПЕРЕДАЧИ В АРХИВ ДОКУМЕНТОВ И МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

21.	Формирование экспериментальных групп
22.	Карта комнаты содержания животных и карточки клеток
23.	Рутинный уход за животными и общий осмотр
24.	Температура и влажность в комнате содержания животных
25.	Качество подстила, воды, корма
26.	Взвешивание животных
27.	Клинический осмотр
28.	Проверка весов
29.	Потребление корма
30.	Лишение корма
31.	Некропсия
32.	Местное действие вещества на ткани
33.	Масса органов
34.	Взятие крови и обработка на сыворотку
35.	Биохимия
36.	Подготовка мазков крови
37.	Гематологический анализ
38.	Подсчет лейкоформулы
39.	Листы отслеживания гистологических образцов
40.	Отчеты специалистов

Архивирование документации исследования

ЛИСТ ПЕРЕДАЧИ В АРХИВ ДОКУМЕНТОВ И МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологические образцы и стекла

Парафиновые блоки

Гистологические препараты на стеклах

Коллекция органов и тканей в фиксаторе

Мазки крови на стеклах

Образцы исследуемых объектов

Тестируемое вещество

Вещество сравнения

Руководитель исследования:

Ф.И.О.

Дата/Подпись

Материалы получены в удовлетворительном состоянии:

Ф.И.О. архивариуса

Дата/Подпись

ЛИСТ ПЕРЕДАЧИ В АРХИВ ДОКУМЕНТОВ И МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Номер исследования:	
Название исследования:	
Руководитель исследования:	
Заказчик, адрес, телефон:	
Представитель Заказчика:	
Статус исследования (GLP, не-GLP):	
Срок хранения в архиве:	

МАТЕРИАЛЫ, СДАВАЕМЫЕ В АРХИВ

Бумажная документация:			
..	Аудиты	__стр	21. Формирование групп
1.	Итоговый отчет	__стр	22. Карта комнаты животных и карточки клеток
1.	План исследования	__стр	23. Рутинный уход за животными и общий осмотр
1.	Хронология процедур	__стр	24. Температура и влажность в комнате животных
1.	Рассмотрение/распространение плана	__стр	25. Качество подстила, воды, корма
1.	Отклонения	__стр	26. Взвешивание животных
1.	Назначение руководителя исследования	__стр	27. Клинический осмотр
1.	Заметки руководителя исследования	__стр	28. Проверка весов
1.	Технический контроль данных в отчете	__стр	29. Потребление корма
0.	Переписка	__стр	30. Лишение корма
1.	Получение веществ	__стр	31. Некропсия
2.	Сертификаты качества/анализа веществ	__стр	32. Местное действие вещества на ткани
3.	Стабильность веществ	__стр	33. Масса органов
4.	Данные температуры и влажности в провизорской	__стр	34. Взятие крови и обработка на сыворотку
5.	Учет веществ	__стр	35. Биохимия
6.	Архивирование образцов веществ	__стр	36. Подготовка мазков крови
7.	Подготовка доз	__стр	37. Гематологический анализ
8.	Введение доз животным	__стр	38. Подсчет лейкоформулы
9.	Протокол IACUC	__стр	39. Листы отслеживания гистологических образцов
10.	Прием и качество животных	__стр	40. Отчеты специалистов
Гистологические образцы и стекла:			
	Парафиновые блоки	__шт	Мазки крови на стеклах
	Гистологические препараты на стеклах	__шт	
	Остатки тканей в фиксаторе	__шт	
Образцы веществ:			
	Тестируемый препарат	__уп	Комн: _____
	Препарат сравнения	__уп	Комн: _____

Другое (уточнить):

Руководитель исследования:		
	Ф.И.О.	Дата/Подпись

Материалы получены в удовлетворительном состоянии:		
	Ф.И.О. архивариуса	Дата/Подпись

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



ГОСТ Р 56701-2015 «Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств» (ICH M3(R2):2009)

РУКОВОДСТВО ПО ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

РУКОВОДСТВО ПО ПРОВЕДЕНИЮ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Москва, 2012



Macaca fascicularis

ПРОГРАММА ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

Москва, 2012 (глава 59)

Наименование исследований	1	2
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ	+	
ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ	+	
ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ	+	
ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ		
Острая токсичность	+	+
Субхроническая токсичность	+	+
Хроническая токсичность	+	
Генотоксичность	+	
Репродуктивная токсичность	+	
Канцерогенность	+	

Инновационность ЛС: 1 - оригинальные, 2 - воспроизведенные

РУКОВОДСТВА МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО ГАРМОНИЗАЦИИ (ICH) ПО ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- S1 CARCINOGENICITY STUDIES**
- S2 GENOTOXICITY STUDIES**
- S3 TOXICOKINETICS AND PHARMACOKINETICS**
- S4 TOXICITY TESTING**
- S5 REPRODUCTIVE TOXICOLOGY**
- S6 BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS**
- S7 SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES**
- S8 IMMUNOTOXICITY STUDIES**
- S9 NONCLINICAL EVALUATION FOR ANTICANCER
PHARMACEUTICALS**
- S10 PHOTOSAFETY EVALUATION**

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Названия исследований	TG OECD	REACH	ГОСТ
Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure	420	1 bis	32296-2013
Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method	423	1 tris	32644-2014
Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure (UDP)	425		
Acute Dermal Toxicity	402	3	32373-2013
Acute Inhalation Toxicity	403	2	32542-2013
Acute Inhalation Toxicity – Acute Toxic Class Method	436		32646-2014
Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents	407	7	32641-2014
Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents	408	26	32637-2014
Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents	409	27	56697-2015
Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study	410	9	32642-2014
Subchronic Dermal Toxicity: 90-day Study	411	28	32639-2014
Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study	412	8	32643-2014
Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study	413	29	32636-2014
Chronic Toxicity Studies	452	30	32383-2013 32437-2013 32519-2013

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Название исследования	TG OECD	REACH	ГОСТ
Bacterial Reverse Mutation Test	471	13/14	32376-2013
In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test	473	10	
Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test	474	12	
Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test	475	11	
In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test	476	17	32638-2014
Genetic Toxicology: Sex-Linked Recessive Lethal Test in <i>Drosophila melanogaster</i>	477	20	32648-2014
Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test	478	22	
Genetic Toxicology: In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells	479	19	
Genetic Toxicology: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , Gene Mutation Assay	480	15	
Genetic Toxicology: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , Mitotic Recombination Assay	481	16	
Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells in vitro	482	18	
Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test	483	23	
Genetic Toxicology: Mouse Spot Test	484	24	
Genetic toxicology, Mouse Heritable Translocation Assay	485	25	
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells in vivo	486	39	
In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test	487		32635-2014
Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays	488		
In vivo mammalian alkaline comet assay	489		
IN VITRO MAMMALIAN CELL TRANSFORMATION TESTS		21	

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Название исследования	TG OECD	REACH	ГОСТ
Prenatal Development Toxicity Study	414	31	32380-2013
One-Generation Reproduction Toxicity Study	415	34	32378-2013
Two-Generation Reproduction Toxicity	416	35	56698-2015
Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test	421		32379-2013
Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test	422		
Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study	443		
Carcinogenicity Studies	451	32	32377-2013
Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies	453	33	32647-2014

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Название исследования	TG OECD	REACH	ГОСТ
Acute Dermal Irritation/Corrosion	404	4	32436-2013
Skin Sensitisation	406	6	32375-2013
Skin Absorption: In Vivo Method	427	44	32371-2013
Skin Absorption: In Vitro Method	428	45	32435-2013
Skin Sensitisation	429		
In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER)	430	40	
In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test	431	40 bis	32634-2014
In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion	435		
In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method	439		
Skin Sensitization Local Lymph Node Assay: DA	442A	42	
Skin Sensitization - Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA	442B		
Acute Eye Irritation/Corrosion	405	5	32374-2013
Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants	437		
Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants	438		
Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants	460		

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Название исследования	TG OECD	REACH	ГОСТ
Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure	418	37	
Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study	419	37	
Neurotoxicity Study in Rodents	424	43	32645-2014
Developmental Neurotoxicity Study	426		
Uterotrophic Bioassay in Rodents	440		
Hershberger Bioassay in Rats	441		
Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists	455		
H295R Steroidogenesis Assay	456		
BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists	457		
In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test	432	41	32372-2013
Toxicokinetics	417	36	

Плановые выездные проверки учреждений, проводящих доклинические исследования, Росздравнадзором

Предметом проверки является соблюдение требований, которые установлены в следующих документах:

- ✓ Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»**
- ✓ Приказ Минздрава от 1.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»**
- ✓ ГОСТ 33044-2014 "Принципы надлежащей лабораторной практики»**

**Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»
Федеральный закон от 22.12.2014 №429-ФЗ
«О внесении изменений в Федеральный закон «Об
обращении лекарственных средств»**

Статья 11

2. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти

5. Проведение проверок соблюдения правил надлежащей лабораторной практики и правовых норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Мурашев Аркадий Николаевич

murashev@bibch.ru

