

Зарегистрировано в Минюсте России 15 августа 2016 г. N 43232

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ПРИКАЗ
от 1 апреля 2016 г. N 199н**

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

В соответствии с пунктом 18 статьи 5 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, N 16, ст. 1815; 2012, N 26, ст. 3446; 2013, N 27, ст. 3477; 2014, N 52, ст. 7540) и подпунктом 5.2.142 Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. N 608 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, N 26, ст. 3526; 2013, N 16, ст. 1970; N 20, ст. 2477; N 22, ст. 2812; N 45, ст. 5822; 2014, N 12, ст. 1296; N 26, ст. 3577; N 30, ст. 4307; N 37, ст. 4969; 2015, N 2, ст. 491; N 12, ст. 1763; N 23, ст. 3333), приказываю:

1. Утвердить прилагаемые Правила надлежащей лабораторной практики лекарственных препаратов для медицинского применения.

2. Признать утратившим силу приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 августа 2010 г. N 708н "Об утверждении Правил лабораторной практики" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 13 октября 2010 г., регистрационный N 18713).

Врио Министра
И.Н.КАГРАМАНЯН

Утверждены
приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 1 апреля 2016 г. N 199н

ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

I. Общие положения

1. Настоящие Правила надлежащей лабораторной практики (далее - Правила) устанавливают требования, направленные на обеспечение качества доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения (далее соответственно - доклинические исследования, лекарственные средства), в том числе требования к процессам организации, планирования, порядку проведения и контроля качества доклинических исследований лекарственных средств, оформлению их результатов и архивированию.

2. Организация и проведение доклинического исследования осуществляется разработчиком лекарственного средства в научно-исследовательских организациях независимо от организационно-правовой формы, образовательных организациях высшего профессионального образования, имеющих необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования <1> (далее - испытательная лаборатория).

<1> См. часть 3 статьи 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, N 16, ст. 1815; 2013, N 27, ст. 3477; 2014, N 52, ст. 7540).

3. Доклиническое исследование осуществляется посредством химических, физических, биологических, микробиологических, фармакологических, токсикологических и других экспериментальных исследований или

серий 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.

Фазы, этапы доклинического исследования могут проводиться на двух и более испытательных площадках, в том числе географически удаленных, организационно обособленных (далее - многоцентровое доклиническое исследование).

4. Датой начала доклинического исследования является дата подписания руководителем доклинического исследования протокола (плана, программы) доклинического исследования, содержащего основные задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты, организацию и планирование доклинического исследования (включая его этапы и части), а также меры по обеспечению безопасности участвующих в нем систем (далее - протокол исследования).

Датой окончания доклинического исследования является дата подписания руководителем доклинического исследования заключительного отчета о проведенном доклиническом исследовании.

II. Требования к испытательной лаборатории и персоналу испытательной лаборатории, система обеспечения качества доклинических исследований

5. Испытательная лаборатория должна иметь достаточное количество помещений и (или) зон для изоляции, обеспечения безопасности, защиты от заражения, загрязнения или повреждения используемых в доклиническом исследовании биологической, химической, физической системы, аналитического оборудования или их комбинаций (далее - тест-система), образцов вещества, лекарственного средства, используемых в качестве основы для сравнения с исследуемым веществом, лекарственным средством (далее - образец сравнения), веществ, используемых для смешивания, диспергирования или растворения исследуемого вещества, лекарственного средства или образца сравнения и позволяющих облегчить его введение в тест-систему (далее - растворитель), материалов, полученных из испытательной тест-системы с целью изучения, анализа или сохранения (далее - образец, проба).

Помещения, зоны для хранения тест-систем, образцов сравнения, образцов, проб, растворителей должны обеспечивать сохранение их состава, концентрации, чистоты, стабильности.

Тест-системы, образцы сравнения, образцы, пробы, растворители маркируются с указанием состава, концентрации, срока годности, особенностей хранения, источника получения, даты приготовления и стабильности.

Хранение, перемещение, использование, обработка и иные виды обращения тест-систем, образцов сравнения, образцов, проб, растворителей подлежат документированию.

6. Руководитель испытательной лаборатории обеспечивает комплекс мер, направленных на соблюдение персоналом испытательной лаборатории настоящих Правил при организации и проведении доклинических исследований (далее - система обеспечения качества), посредством утверждения стандартных операционных процедур, в которых детально, подробно и последовательно регламентируется порядок проведения доклинического исследования или порядок осуществления процедур, не описанных подробно в протоколе исследования (далее - стандартные операционные процедуры).

7. Стандартные операционные процедуры регламентируют в том числе:

а) поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение, уничтожение, утилизацию исследуемых веществ, лекарственных средств и образцов сравнения;

б) обслуживание и поверку измерительных приборов и оборудования;

в) приготовление реактивов, питательных сред, кормов;

г) ведение записей, отчетов и их хранение;

д) содержание помещений, используемых при проведении исследования;

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

ж) выполнение протокола исследования.

Стандартные операционные процедуры подлежат пересмотру в целях их актуализации лицом (лицами), назначенными руководителем испытательной лаборатории ответственным (ответственными) за систему

обеспечения качества испытательной лаборатории, с учетом накопленного опыта и научных достижений.

В испытательной лаборатории ведется каталог действующих стандартных операционных процедур с указанием их версии, даты вступления в силу и даты их пересмотра.

Исследователи должны иметь на своих рабочих местах копии актуальных версий стандартных операционных процедур и проходить обучение в случае их пересмотра.

8. Руководитель испытательной лаборатории назначает лицо (лиц), ответственное за систему обеспечения качества испытательной лаборатории, в обязанности которого входит:

а) разработка стандартных операционных процедур и своевременный пересмотр в целях их актуализации, доведение утвержденных стандартных операционных процедур до сведения персонала испытательной лаборатории и систематическая проверка их соблюдения;

б) проведение инспекции с целью подтверждения соответствия проводимого доклинического исследования настоящим Правилам, доступности персонала, участвующему в проведении доклинического исследования, протоколу исследования и стандартным операционным процедурам, а также подтверждение факта их соблюдения при проведении доклинического исследования;

в) проверка заключительных отчетов с целью подтверждения того, что изложенные в нем сведения о методах, процедурах, наблюдениях и результатах доклинического исследования соответствуют первоначальным данным о доклиническом исследовании;

г) сообщение в письменном виде о результатах проверок руководству испытательной лаборатории, руководителю исследования, а также в случае проведения многоцентрового доклинического исследования - лицу, ответственному за проведение этапа, фазы доклинического исследования на соответствующей испытательной площадке (далее - ведущий исследователь), в части, касающейся проведения проверки данной испытательной площадки;

д) подготовка и подписание по результатам проверки соответствующего заключения.

9. Руководитель испытательной лаборатории обеспечивает:

а) наличие достаточного количества квалифицированных сотрудников, при необходимости их соответствующее обучение и подготовку, соответствующего оборудования, средств и материалов для своевременного и надлежащего проведения доклинического исследования;

б) наличие утвержденных стандартных операционных процедур, изменений и дополнений к ним и соблюдение их персоналом испытательной лаборатории;

в) наличие системы обеспечения качества, системы программного обеспечения, необходимого для надлежащего проведения доклинического исследования, его этапа, фазы и контроль проведения валидации системы программного обеспечения (далее соответственно - компьютеризированная система, валидация компьютеризированной системы), и ответственных за них лиц;

г) назначение руководителя доклинического исследования, ведущего исследователя, исследователей из числа лиц, обладающих квалификацией, соответствующей задачам и целям исследования, его этапа, фазы, замену указанных лиц, осуществляемую в соответствии с установленной процедурой;

д) надлежащую организацию документооборота испытательной лаборатории, в том числе при проведении доклинического исследования, многоцентрового доклинического исследования, в соответствии с требованиями стандартных операционных процедур;

е) при проведении многоцентрового доклинического исследования надлежащее взаимодействие между руководителем исследования, ведущим исследователем и исследователями.

10. Руководитель доклинического исследования обеспечивает:

а) утверждение протокола исследования, изменений и дополнений к ним;

б) проведение доклинического исследования, распределение обязанностей между исследователями;

в) своевременное представление лицам, ответственным за систему обеспечения качества, копии протокола исследования, изменений и дополнений к ним;

г) представление исследователям протокола исследования, изменений в них, а также стандартных операционных процедур, относящихся к доклиническому исследованию;

д) соблюдение процедур, указанных в протоколе исследования, оценку и документирование любых отклонений от протокола исследования на качество и достоверность исследования, и, при необходимости, предпринимает соответствующие корректировочные меры;

е) документальное оформление и регистрацию всех полученных при проведении доклинического исследования исходных данных;

ж) прохождение валидации компьютеризированных систем, используемых в доклиническом исследовании;

з) подписание заключительного отчета доклинического исследования.

11. Исследователи должны иметь доступ к протоколу исследования и необходимым стандартным операционным процедурам. Любые отклонения от протокола исследования оформляются документально и передаются руководителю исследования и (или) ведущему исследователю.

При проведении доклинического исследования исследователь обеспечивает своевременную и точную регистрацию полученных данных, их достоверность и объективность.

12. Проведение доклинических исследований осуществляется в помещениях, отвечающих требованиям санитарно-эпидемиологических правил и гигиенических нормативов <1>.

<1> Федеральный закон от 30 марта 1999 г. N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, N 14, ст. 1650; 2003, N 2, ст. 167; N 27, ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2007, N 49, ст. 6070; 2008, N 29, ст. 3418; 2009, N 1, ст. 17; 2011, N 1, ст. 6; N 30, ст. 4590, 4596; 2012, N 26, ст. 3446; 2013, N 27, ст. 3477; N 30, ст. 4079; N 48, ст. 6165; 2014, N 26, ст. 3366, 3377; 2015, N 1, ст. 11; N 27, ст. 3951; N 29, ст. 4339, 4359; N 48, ст. 6724).

13. Оборудование, компьютеризированные системы, используемые для сбора и хранения данных доклинического исследования, контроля факторов окружающей среды в помещениях, зонах, где проводится доклиническое исследование, его этапы, фазы, размещаются, устанавливаются с учетом особенностей, целей и назначения, соответствующих видам проводимых исследований.

14. Оборудование, используемое при проведении доклинического исследования, подлежит периодическому техническому обслуживанию, включая регулярный профилактический осмотр, уход, калибровку в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации об обеспечении единства измерений <1>.

<1> Федеральный закон от 26 июня 2008 N 102-ФЗ "Об обеспечении единства измерений" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2008, N 26, ст. 3021).

Оборудование, используемое для физико-химических доклинических исследований, должно соответствовать видам проводимых исследований.

15. Регистрация источника получения, даты и условий транспортировки тест-систем осуществляется при ее поступлении сотрудником, назначенным руководителем испытательной лаборатории, в рабочем журнале. Используемые тест-системы обеспечиваются соответствующей маркировкой для их надлежащей идентификации.

16. Животные, растительные испытательные системы, поступившие для проведения доклинического исследования, изолируются в соответствии со стандартными операционными процедурами и допускаются к использованию, если соответствуют виду и целям исследования.

Испытательные системы, пораженные болезнью или поврежденные при проведении доклинического исследования, изолируются и исследуются в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Биологические испытательные системы перед первым введением, применением адаптируются к условиям доклинического исследования в соответствии со стандартными операционными процедурами.

17. Для экспериментальных исследований обязательно наличие вивария, отвечающего санитарно-эпидемиологическим требованиям <1>.

<1> Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.2.1.3218-14 "Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)", утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. N 51 (зарегистрировано Министерством юстиции Российской Федерации 31 октября 2014 г.,

регистрационный N 34547).

Корма, оборудование и инвентарь для ухода за животными необходимо хранить в помещениях, изолированных от мест содержания животных.

Все процедуры, связанные с уходом за животными (кормление, поение, смена подстилки, пересаживание, мытье клеток, уборка помещений, в которых содержатся животные), описываются в стандартных операционных процедурах.

III. Проведение доклинического исследования

18. Доклиническое исследование проводится в соответствии с утвержденным руководителем исследования протоколом исследования, содержащим в том числе следующую информацию:

а) сведения, идентифицирующие доклиническое исследование, исследуемое вещество, лекарственное средство и образец сравнения;

б) описание дизайна доклинического исследования, целей и задач доклинического исследования;

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

г) наименование и адрес организатора доклинического исследования;

д) наименования и адреса участвующих в проведении доклинического исследования испытательных лабораторий, испытательных площадок;

е) фамилии, имена, отчества (при наличии) и адреса руководителя доклинического исследования, ведущего исследователя, исследователей, принимающих участие в доклиническом исследовании;

ж) планируемые даты начала и завершения доклинического исследования;

з) подробное описание методов исследований, наименований тест-систем, используемых в доклиническом исследовании, с обоснованием их выбора, способы и пути введения исследуемого вещества, лекарственного средства, методы статистической обработки.

19. Изменения, дополнения в протокол исследования утверждаются руководителем исследования и приобщаются к протоколу исследования.

Отклонения от протокола исследования описываются, обосновываются и согласовываются с руководителем исследования или ведущим исследователем с сохранением исходных данных доклинического исследования.

20. Каждому доклиническому исследованию присваивается уникальный идентификационный номер.

21. Все используемые в доклиническом исследовании тест-системы, образцы сравнения, образцы, пробы, растворители, компьютеризированные системы описываются в материалах исследования с целью их прослеживаемости.

Все данные, получаемые в ходе доклинического исследования, точно и разборчиво описываются исследователем в отчетах о проведении доклинического исследования с указанием даты составления такого отчета, указанием фамилии, имени, отчества (при наличии) исследователя и проставлением подписи исследователя.

Составление отчетов о ходе клинического исследования в электронном виде допускается при наличии валидированных компьютеризированных систем. Валидация компьютеризированных систем осуществляется до начала ее эксплуатации и проводится в соответствии с планом, утвержденным руководителем испытательной лаборатории.

Валидацию компьютеризированных систем организует назначенное руководителем испытательной лаборатории лицо (лица), ответственное за разработку, валидацию, эксплуатацию и обслуживание компьютеризированных систем и имеющее соответствующую квалификацию, опыт и подготовку.

IV. Оформление результатов доклинического исследования

22. По окончании каждого доклинического исследования составляется заключительный отчет, содержащий в том числе следующие сведения:

а) характеристика и обоснование тест-системы, отобранной для доклинических исследований. В случае

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

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

в) описание методов статистической обработки и краткий обзор результатов доклинического исследования;

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

д) оценка результатов и выводы доклинического исследования;

е) сведения о принятых исследователями, ведущим исследователем и руководителем доклинического исследования обязательствах предоставлять достоверные данные и соблюдать конфиденциальность при проведении доклинического исследования.

23. Заключительный отчет подписывается руководителем доклинического исследования.

Изменения, дополнения к заключительному отчету подписываются руководителем доклинического исследования и оформляются в виде приложения.

Отчеты о доклинических исследованиях, составляемые ведущим исследователем, исследователями в ходе проведения доклинического исследования, подписываются соответственно ведущим исследователем, исследователями с указанием фамилии, имени, отчества (при наличии) и даты подписания отчета.

V. Хранение документов и материалов доклинического исследования

24. Хранение документов и материалов доклинического исследования осуществляется в помещениях, имеющих режим ограниченного доступа и обеспечивающих конфиденциальность получаемых при доклинических исследованиях материалов и данных.

К таким документам и материалам относятся:

а) протокол исследования, исходные данные, пробы, образцы сравнения, отчеты о доклиническом исследовании;

б) документы о проведенных проверках при проведении доклинических исследований;

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

г) документы и отчеты об использовании и калибровке оборудования;

д) документы о валидации компьютеризированных систем;

е) документы обо всех утвержденных, измененных, пересмотренных, отмененных стандартных операционных процедурах.

25. Доступ к архивным документам и материалам доклинического исследования должны иметь только специально уполномоченные работники испытательной лаборатории.

26. Документы и материалы доклинического исследования, помещенные в архив, обозначаются в соответствии с порядком хранения для быстрого поиска. Срок хранения архивных материалов определяется организатором доклинических исследований.

По истечении срока хранения документов и материалов клинического исследования руководитель испытательной лаборатории уведомляет в письменной форме организатора доклинических исследований о намерении уничтожить материалы и документы доклинического исследования.

До истечения установленного срока хранения документы и материалы доклинического исследования могут быть уничтожены только с согласия организатора доклинического исследования.

27. В случае прекращения деятельности испытательной лаборатории до истечения установленного срока хранения документов и материалов доклинического исследования архив испытательной лаборатории передается правопреемнику такой испытательной лаборатории или при его отсутствии организатору доклинического исследования.

