*наименование органа государственного контроля (надзора)*

*вид государственного контроля (надзора*

|  |
| --- |
| **Проверочный лист (список контрольных вопросов)** |

По адресу/адресам:

*(место проведения проверки)*

На основании:

*(вид документа с указанием реквизитов (номер, дата))*

была проведена плановая проверка в отношении:

*(наименование юридического лица, фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) индивидуального предпринимателя)*

*(учетный номер проверки и дата присвоения учетного номера проверки в едином реестре проверок)*

Лицо(а), проводившее проверку:

*(фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии), должность должностного лица (должностных лиц), проводившего(их) проверку; в случае привлечения к участию в проверке экспертов, экспертных организаций указываются фамилии, имена, отчества (последнее – при наличии), должности экспертов и/или наименования экспертных организаций с указанием реквизитов свидетельства об аккредитации и наименование органа  
по аккредитации, выдавшего свидетельство)*

При проведении проверки присутствовали:

*(фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии), должность руководителя, иного должностного лица (должностных лиц) или уполномоченного представителя юридического лица, уполномоченного представителя индивидуального предпринимателя, уполномоченного представителя саморегулируемой организации (в случае проведения проверки члена саморегулируемой организации), присутствовавших при проведении мероприятий  
по проверке)*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Приложение № 2 ПРОИЗВОДСТВО***  ***БИОЛОГИЧЕСКИХ (В ТОМ ЧИСЛЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ)***  ***ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ*** | | | | | |
| принципы управления рисками для качества соблюдаются при разработке методов контроля на всех стадиях производства | п. 8. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для сведения к минимуму возможности контаминации производитель уделяет основное внимание планированию технологического процесса, конструкции оборудования, помещений, систем обеспечения, условиям приготовления и добавления буферов и реагентов, отбору проб и обучению персонала | п. 9. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| спецификации на продукцию определяют, могут ли вещества и материалы иметь определенный уровень бионагрузки или же они должны быть стерильными | п. 10. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| производство соответствует требованиям, изложенным в регистрационном досье либо в протоколе клинического исследования | п. 10. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для биологических материалов, которые не могут быть простерилизованы, производство проводится в асептических условиях для минимизации риска внесения контаминантов | п. 11. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для регламентации производственных методов, руководствуются соответствующими утвержденными процедурам | п. 11. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| контроль включает в себя биологические аналитические методы, которые характеризуются более высокой степенью вариабельности, чем физико-химические методы | п. 12. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| биологические лекарственные препараты, в состав которых входят донорские ткани или клетки, как например, определенные высокотехнологичные лекарственные препараты, соответствуют требованиям законодательства Российской Федерации в части прослеживаемости, уведомления уполномоченного федерального органа исполнительной власти о неблагоприятных реакциях и клинических случаях в ходе терапии, а также в части технических требований по идентификации, обработке, предохранению, хранению и транспортировке донорских тканей и клеток. Забор материалов и проведение испытаний проводятся в соответствии с системой качества, для которой определены стандарты и технические требования | п. 13. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты соответствуют требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации в отношении уменьшения риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии животных и латентных вирусов через лекарственные препараты для медицинского применения и для применения в ветеринарии | п. 14. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| персонал, работающий в зонах производства и контроля биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (в том числе персонал, занятый очисткой, обслуживанием или контролем качества), проходит обучение и периодическое повторное обучение в соответствии со своими обязанностями и спецификой производимой продукции, включая все особые меры предосторожности для защиты продукции, персонала и охраны окружающей среды | п. 15. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для обеспечения безопасности продукции принимается во внимание здоровье персонала. Сотрудники, занятые в производстве, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (в том числе осуществляющие контроль), вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами, а также проходят регулярные медицинские осмотры | п. 16. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| любые заболевания персонала, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукта, препятствуют работе персонала в производственной зоне, а соответствующие записи сохраняться. | п. 17. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| в производстве вакцины БЦЖ и лекарственных препаратов туберкулина могут заняты только сотрудники, которые регулярно проходят проверку иммунного статуса или рентгенологическое обследование грудной клетки. Сотрудники проходят медицинский осмотр с учетом риска, которому они подвержены | п. 17. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| контролируется ограничение движения персонала на основе принципов управления рисками для качества. Не допускается переход сотрудников из зон, где возможен контакт с живыми микроорганизмами, генетически модифицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, где проводятся работы с другой продукцией, инактивированной продукцией или другими организмами. При переходе из таких зон приняты меры для контроля контаминации согласно принципам управления рисками для качества | п. 18. (4) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| соответствует степень контроля производственной среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях виду фармацевтической субстанции, промежуточной и готовой продукции и стадии технологического процесса | п. 19. (5) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| учитывается уровень контаминации исходных материалов и степень риска для готового продукта | п. 19. (5) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| включены дополнительные методы в программу мониторинга производственной среды для определения присутствия специфических микроорганизмов (в частности, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов), если на это указывает процесс управления рисками для качества | п. 19. (5) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| разработан проект производственных и складских помещений с учетом требований к классам чистоты, а процессы спланированы таким образом, чтобы предотвратить контаминацию продукции посторонними веществами | п. 20. (6) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| учитываются принципы при выборе последовательных классов чистоты в производственных помещениях и соответствующих методов контроля | п. 20. (6) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| учитываются принципы управления рисками для качества, изложенные в соответствующих пунктах [Приложения N 1](#Par1756) к Правилам | п. 20. (6) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| используются только специально предназначенные производственные помещения при работе с живыми клетками, устойчивыми к среде производственных помещений | п. 21. (7) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| используются специализированные помещений для финишной обработки (в частности, для приготовления, наполнения, упаковки) в отношении специфики биологического лекарственного препарата и характеристик другой продукции, включая любые небиологические продукты, производимые в тех же помещениях | п. 23. (9) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| используются необходимые зоны для работы со стерильной продукцией с избыточным давлением, а в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов создан отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон | п. 26. (12) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы для работы в асептических условиях с материалами, составляющими особый риск (например, с патогенными микроорганизмами), и окружены зонами соответствующего класса чистоты с избыточным давлением | п. 26. (12) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| определены перепады давления и находятся под постоянным контролем с соответствующими настройками аварийной сигнализации | п. 26. (12) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| исключена возможность контаминации во время проведения работы на конструкциях оборудования, используемого с живыми микроорганизмами и клетками, включая оборудование для отбора проб | п. 27. (13) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| обеспечена первичная изоляция конструкций, и исключает риск утечки биологических агентов в непосредственное рабочее пространство, и подтверждаются результатами тестирования с определенной периодичностью | п. 28. (14) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| определен срок службы воздушных фильтров в процессе валидации путем проверки целостности с определенной периодичностью согласно соответствующим принципам управления рисками для качества | п. 30. (16) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| проводится эффективная нейтрализация и деконтаминация сточных вод для исключения риска перекрестной контаминаци с целью минимизации риска контаминации окружающей среды в соответствии с рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства | п. 31. (17) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| осуществляется хранение небольших запасов исходного сырья на протяжении срока, установленного на основании соответствующих критериев (например, длительность производства серии или длительность кампании), ввиду изменчивости свойств биологических лекарственных средств | п. 32. (18) приложения №2 Правил |  |  |  |  |
| Особое внимание уделяется предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые используются в качестве сырья, и у животных-доноров. Принимаемые меры включают контроль источников, помещений, пастбищ, контроль биологической безопасности, режимов проведения испытаний, контроль вспомогательных материалов и кормов для животных. Особенную значимость имеют проверки животных, свободных от специфических патогенов. Определены требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах) | п. 36. (21) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, обеспечена отслеживаемость исходных животных, использованных для создания из них трансгенных животных | п. 37. (22) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| особое внимание уделено выполнению требований нормативных правовых актов Российской Федерации, регулирующих вопросы защиты животных, используемых в экспериментальных целях, в отношении вивариев, в которых содержатся животные, ухода за животными и карантина. Виварии, в которых содержатся животные, используемые для производства и контроля качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, отделены от зон производства и контроля качества | п. 38. (23) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для различных видов животных определены основные показатели, которые затем контролируют и регистрируют. Показатели включают возраст, пол, вес и состояние здоровья животных | п. 39. (24) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для предотвращения риска перепутывания животных, биологических агентов и результатов проведенных испытаний и предотвращения возможных опасностей, существует система их идентификации | п. 40. (25) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| в отношении аутологичного лекарственного препарата и лекарственного препарата от специально подобранного донора, продукция рассматривается как одна серия | п. 42. (27) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| обеспечено на разных этапах жизненного цикла продукции повышение надежности и устойчивости процесса, снижая тем самым его вариабельность и повышая воспроизводимость. Повторная оценка проводится в процессе обзоров качества продукции | п. 44. (29) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| контролируется согласно установленным требованиям и процедурам риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья для высокотехнологичных лекарственных препаратов на основе клеток | п. 45. (30) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| четко определяется источник, происхождение и пригодность биологических исходного сырья и исходных материалов для последующего их использования. Проводится идентификация всех исходных материалов | п. 46. (31) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при оценке рисков контаминации исходного сырья и исходных материалов во время их прохождения по цепи поставок особое внимание уделяется риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных и латентными вирусами, при этом уделено внимание исходным материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (таким как питательные среды, используемые для симуляции асептического розлива, и смазочные материалы, которые могут контактировать с продуктом) | п. 47. (32) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| установление стратегии контроля для защиты продукции, приготовления растворов, буферов и добавляемых компонентов основывается на принципах и руководящих указаниях, содержащихся в соответствующих пунктах Приложения N 1 к Правилам с учетом важности контрольных мероприятий, необходимых для проверки качества исходных материалов, а также для процесса асептического производства продукции на клеточной основе, где финишная стерилизация не является возможной, а способность удаления микробных побочных продуктов ограничена | п. 48. (33) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| поддерживается установленный уровень бионагрузки | п. 48. (33) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при необходимости стерилизации исходного сырья и материалов, стерилизация, стерилизация проводится термическим методом. или используются другие соответствующие методы для инактивации биологических материалов | п. 49. (34) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при использовании антибиотиков на ранних этапах производства их применение в технологическом процессе прекращено на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований | п. 50. (35) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для человеческих тканей и клеток, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, учитываются необходимые требования | п. 51. (36) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| в отношении генной терапии учитываются необходимые требования | п. 52. (37) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах, тканях и органах животных, основано на системе главной и рабочей вирусных посевных культур и (или) банков клеток | п. 54. (39) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической фармацевтической субстанцией либо лекарственным препаратом соответствует требованиям спецификаций в регистрационном досье или протоколе клинических исследований | п. 55. (40) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, являются частью управления жизненным циклом продукции и проводится в надлежащих условиях. Производственная среда находится под соответствующим контролем для обеспечения безопасности систем посевных культур и банков клеток, а также персонала, работающего с ними | п. 56. (41) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при создании посевных культур и банков клеток не допускается одновременная работа с другими живыми или инфицирующими материалами в одной и той же зоне или одного и того же персонала | п. 56. (41) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| доступна документация, позволяющая обеспечить прослеживаемость стадий, предшествующих генерации главной посевной культуры или главного банка клеток, где могут быть применены только принципы Правил. Документация включает информацию относительно компонентов, использовавшихся во время разработки и возможно влияющих на безопасность продукции, от начального источника и до главного клеточного или главного посевного банка | п. 56. (41) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| после формирования основного и рабочего банков клеток и посевных культур соблюдаются процедуры по карантину и разрешению банков к использованию. Проведены соответствующие квалификация и испытания в отношении контаминантов. Их дальнейшая пригодность впоследствии подтверждена стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции | п. 57. (42) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток оформляется документально. Содержание записей позволяет проводить оценку тенденций | п. 57. (42) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| посевные культуры и банки клеток создают, хранят и используют таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения минимальный. В случае хранения различных посевных культур и банков клеток в одних и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования приняты меры по предотвращению перепутывания и перекрестной контаминации с учетом инфекционной природы материалов | п. 58. (43) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| лекарственные препараты на основе клеток производятся из клеточного запаса, полученного из ограниченного количества пассажей. Количество производственных циклов на основе клеточного запаса ограничено количеством аликвот, полученных после роста, и не распространяется на весь жизненный цикл продукции. Протокол валидации учитывает изменения клеточного запаса | п. 59. (44) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| емкости для хранения герметично закрыты и четко маркированы; содержатся при соответствующей температуре. Ведется документальный учет хранящихся емкостей. Температуру хранения непрерывно регистрируется, а в установках с жидким азотом контролируют его уровень. Отклонения параметров хранения от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие и предупреждающие действия оформлены документально | п. 60. (45) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| разделяют запасы на части и хранят раздельно во избежание полной утраты. Контроль месторасположения обеспечивает выполнение требований | п. 61. (46) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| условия хранения и обработки запасов определяются согласно процедурам и параметрам. После взятия контейнеров из хранилища посевной культуры или банка клеток не возвращают их в хранилище повторно | п. 62. (47) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при управлении изменениями с установленной периодичностью рассматриваются эффекты, включая кумулятивные эффекты изменений, влияющие на качество, безопасность и эффективность готового лекарственного препарата | п. 63. (48) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| критические операционные (технологические) или другие исходные параметры, влияющие на качество лекарственного препарата, определены, валидированы, документированы и поддерживаются в соответствии с установленными требованиями | п. 64. (49) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| стратегия контроля поступления исходного сырья и исходных материалов в производственные зоны основывается на принципах управления рисками для качества. Для асептических процессов термостойкие исходное сырье и исходные материалы, попадающие в чистую или чистую и изолированную зону, при наличии возможности, поступают в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. | п. 65. (50) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| нетермостойкие исходное сырье и исходные материалы вносятся через воздушные шлюзы с блокировкой дверей, подвергаясь процедурам эффективной санитарной обработки поверхности. | п. 65. (50) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| разрешается стерилизация предметов и материалов в другом месте при условии, что они содержат количество оберток, соответствующих числу стадий, необходимых для прохождения в чистую зону, и вносятся в нее через воздушный шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности путем санитарной обработки поверхностей | п. 65. (50) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| подтверждены ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды стерилизуются на месте. | п. 66. (51) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей к ферментерам используются стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи | п. 66. (51) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| добавление веществ или культур в ферментеры и другие сосуды, а также отбор проб из них проводится в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. При внесении добавок или отборе проб контролируется правильность подсоединения сосудов | п. 67. (52) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| осуществляется постоянный контроль некоторых производственных процессов с внесением результатов контроля в записи по производству серии. При производстве с использованием метода непрерывного культивирования соблюдаются специальные требования к контролю качества, подлежащие применению в результате выбора такого производственного метода | п. 68. (53) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| процессы центрифугирования и смешивания продуктов проводятся в изолированных зонах | п. 69. (54) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при случайной утечке, в особенности живых микроорганизмов, приняты неотложные меры безопасности. Для каждого вида или группы микроорганизмов предусмотрены специальные мероприятия по деконтаминации. | п. 70. (55) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| материалы, использующиеся для производства и контроля, дезинфицированы, или информация передается другими способами | п. 71. (56) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при инактивации или удалении вирусов в ходе производства принимаются меры против повторной контаминации обработанной продукции со стороны необработанной продукции | п. 72. (57) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для продуктов, инактивируемых при помощи добавления реагентов, процесс гарантирует полную инактивацию живых микроорганизмов. После тщательного смешивания культуры и инактивирующего агента учитывается все контактирующие с продуктом поверхности, пребывавшие в контакте с культурой | п. 73. (58) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при применении хроматографических методов используют разные виды оборудования. Принципы управления рисками для качества соблюдаются при разработке стратегии контроля сорбентов, корпусов колонок и другого оборудования при их использовании для производства в режиме кампаний или в производственной среде, предназначенной для производства нескольких типов продукции. Установлены критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок | п. 74. (59) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| существует система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и предусмотрены процедуры на случай любых утечек или просыпаний и проливов, в случае если продукт или промежуточный продукт представляют особый риск | п. 76. (61) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для операций по розливу и упаковке существуют процедуры по соблюдению условий, обеспечивающих поддержание продукта в установленных пределах | п. 76. (61) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| работа с контейнерами, содержащими биологические агенты, проводится таким образом, чтобы избежать контаминации других лекарственных препаратов или проникновения живых агентов в производственную или окружающую среду. Для принятия решения относительно управления данными рисками приняты во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности) | п. 77. (62) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| уделяется должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную и вторичную упаковку специфической информации для пациент-специфических продуктов или об использовании методов генетической инженерии | п. 78. (63) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| в случае если высокотехнологичные лекарственные препараты предназначены для аутологичного применения, на этикетке указываются уникальный идентификатор пациента и надпись "только для аутологичного применения". Если внешняя упаковка отсутствует, данная информация указывается на первичной упаковке | п. 78. (63) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при использования сверхнизких температур хранения устойчивость маркировки к используемым температурам подтверждена | п. 79. (64) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| когда информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), имеющая значение для качества продукции, становится доступной после закупки, это учитывается в процедурах отзыва | п. 80. (65) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| контроль в процессе производства является более важным для обеспечения стабильности качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, чем для других лекарственных препаратов. Межоперационный контроль осуществляется на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готового продукта | п. 81. (66) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| в случае если промежуточные продукты могут храниться на протяжении длительного времени, рассмотрена возможность включения в текущую программу испытания стабильности таких серий готовой продукции, которые произведены из промежуточных продуктов с максимальным периодом хранения в процессе производства | п. 82. (67) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для определенных типов клеток, которые могут быть доступны в ограниченных количествах, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов оформляется документально | п. 83. (68) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для клеточных высокотехнологичных лекарственных средств тесты на стерильность проводятся на культурах клеток или банках клеток, свободных от антибиотиков | п. 84. (69) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| осуществляется соответствующая стратегия контроля для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности, до 14 дней. Проводится непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции. Предусмотрены альтернативные методы получения соответствующих результатов, позволяющих проводить предварительное подтверждение соответствия серий в случаях, если невозможно провести испытания готового лекарственного препарата из-за его короткого срока годности | п. 85. (70) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрена процедура, описывающая необходимые мероприятия, в случае получения результатов испытаний, выходящих за границы спецификаций. Такие случаи расследуются в полном объеме, соответствующие корректирующие и предупреждающие действия, направленные на предотвращение возможности повторения таких случаев, регистрируются документально | п. 86. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| применяются средства контроля, основанные на принципах управления рисками для качества. При этом учитываются требования Государственной фармакопеи Российской Федерации, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Ведется соответствующая документация, обеспечивающая прослеживаемость цепи поставок с четким указанием роли каждого участника цепи поставок, включая, как правило, достаточно подробное описание схемы поставок | п. 87. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| имеется программа мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска приняты во внимание сообщения заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства, в том числе содержащие информацию о проверке состояния здоровья животных и программе(ах) контроля на государственном и местном уровнях, включая мероприятия контроля источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контроль во время транспортировки животных на скотобойню. | п. 88. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| скотобойни соответствуют требованиям, установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации, при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Приняты во внимание сведения от уполномоченного федерального органа исполнительной власти, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации и (или) других стран, из которых сырье импортируется в Российскую Федерацию | п. 89. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| мероприятия по контролю исходного сырья и исходных материалов на таких предприятиях, как скотобойни, включают определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности | п. 90. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрены мероприятия по контролю исходных материалов или исходного сырья, обеспечивающие предотвращение вмешательств, влияющих на качество указанных материалов или сырья, или, по меньшей мере, предоставляющие информацию о проведении таких мероприятий при продвижении исходных материалов или исходного сырья по производственной цепочке или цепочке поставки | п. 91. (4) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| проводятся постоянные оценки поставщиков исходного сырья и исходных материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля исходного сырья и исходных материалов на разных стадиях производства. Производитель имеет полную документацию о расследованиях происшествий, проведенных с тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Существуют системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий | п. 92. (5) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| клетки, ткани и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, получены исключительно от животных, которые содержатся в неволе в условиях отсутствия контакта с другими животными и выращиваются специально для этих целей. Ни в коем случае не допускается использование клеток, тканей и органов диких животных или животных со скотобоен. Также не допускается использование тканей животных-основателей (животный организм, несущий чужеродный ген). Ведется наблюдение и документацию относительно состояния здоровья животных | п. 93. (6) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при ксеногенной клеточной терапии и обращении ксеногенных лекарственных препаратов соблюдаются требования нормативных правовых актов Российской Федерации, касающиеся поставки и испытаний клеток животных | п. 94. (7) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для гарантии соответствия поставки исходных материалов существует их описание, включающее необходимые детали, в частности, общепринятое и научное название, происхождение, природу, пределы содержания контаминантов, метод взятия таких материалов. Материалы животного происхождения получены от здоровых животных. Для колоний, которые используются для экстракции аллергенов, существует соответствующая система контроля, обеспечивающая биологическую безопасность. Лекарственные препараты аллергенов хранятся в соответствующих условиях, обеспечивающих их качество | п. 96. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| стадии технологического процесса, включающие предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, детально описаны и валидированы | п. 97. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| процессы модификации, используемые для производства модифицированных экстрактов аллергенов, описаны в соответствующей документации. Промежуточные продукты в технологическом процессе идентифицированы и проконтролированы | п. 98. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| смеси экстрактов аллергенов приготовлены из отдельных экстрактов исходных материалов, полученных из одного источника. Каждый отдельный экстракт определен как отдельная фармацевтическая субстанция | п. 99. (4) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| производитель уделяет особое внимание контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией производится в соответствии с документально оформленными процедурами | п. 100. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| процедуры иммунизации, исследования крови и отбора крови должны проводятся в соответствии с регистрационным досье | п. 101. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| условия производства лекарственных препаратов из субфрагментов антител и любые дальнейшие модификации соответствуют валидированным и утвержденным параметрам. Если ферменты, используемые при производстве, состоят из нескольких компонентов, обеспечена их стабильность | п. 102. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| при использовании эмбрионов птиц обеспечено здоровье всех стай, используемых для их получения | п. 103. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| проводится валидация целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения | п. 104. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| в зонах, содержащих живые биологические агенты, запрещается открывание сосудов, содержащих инактивированные лекарственные препараты, и отбор проб из них | п. 105. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| последовательность прибавления активных компонентов, адъювантов и вспомогательных веществ в процессе производства промежуточного или готового продукта соответствует технологическим инструкциям | п. 106. (4) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| в случае использования для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической опасности, обеспечены необходимые меры изоляции. Получено документальное подтверждение разрешения на проведение упомянутых мероприятий от соответствующих уполномоченных федеральных органов исполнительной власти. Данная документация в наличии и доступна для проверки | п. 107. (5) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для обеспечения постоянства свойств лекарственного препарата, содержащего допустимые примеси в определенном диапазоне, соблюдаются валидированные условия технологических процессов при росте клеток, экспрессии белка и очистке. Для лекарственных препаратов, производство которых предусматривает многократные сборы клеток при культивировании, его продолжительность находится в утвержденных пределах | п. 108. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| процессы очистки от нежелательных продуктов, источником которых являются клетки хозяина, в частности от белков, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей, проводится в рамках определенных валидированных пределов | п. 109. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата проводятся соответствующие мероприятия контроля в отношении исходных клеток и исходных материалов, используемых для создания гибридомы и (или) линии клеток. Особое внимание уделяется доказательству отсутствия вирусов в лекарственном препарате. Для доказательства пригодности лекарственных препаратов, произведенных на одной и той же технологической основе, возможно использование данных, полученных при испытании одного из них | п. 110. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| проведена проверка того, что критерии на промежуточной и конечной стадиях производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах | п. 111. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| производственные условия для приготовления субфрагментов антител и любых других модификаций соответствуют валидированным параметрам | п. 112. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Соблюдаются повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии | п. 113. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для производства биологических лекарственных препаратов могут использоваться различные виды животных, в том числе могут проводиться взятие и очистка биологических жидкостей (например, молока). Животные имеют четкую и уникальную маркировку, предусмотрены дублирующие меры на случай утраты первичного идентифицирующего маркера | п. 114. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| в условиях содержания и ухода за животными обеспечен наименьший возможный контакт животных с патогенными агентами и зоонозами. Разработаны соответствующие меры защиты окружающей среды. Разработана программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции | п. 115. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| существует документация с родословной от животного-основателя до животных, использующихся для производства. Запрещается смешивание материалов, полученных из разных трансгенных линий животных | п. 116. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| условия, при которых производится взятие материалов, соответствует нормам регистрационного досье и протокола клинических исследований. График взятия материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства лекарственного препарата, соответствует утвержденным процедурам и критериям приемлемости | п. 117. (4) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| соблюдаются повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии | п. 118. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| контроль стабильности гена проводится на протяжении определенного количества генераций | п. 119. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений растения имеется четкая и уникальная маркировка, и указаны их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, контролируется с определенной периодичностью на протяжении периода выращивания | п. 120. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| установлены меры предосторожности для защиты культур. Необходимо минимизировать их контаминацию микробиологическими агентами и перекрестную контаминацию растениями другого вида. Приняты меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как пестициды и удобрения. Разработана программа мониторинга с соответствующим внесением записей в документацию, расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе | п. 121. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| четко описаны условия, определяющие случаи, когда растения могут быть исключены из производственного процесса. Установлены пределы приемлемости для материалов, которые могут помешать процедуре очистки продукции. Подтверждено, что результаты находятся в пределах утвержденных норм | п. 122. (4) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| зафиксированы условия окружающей среды, которые могут повлиять на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка, начиная от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов. При оформлении указанной документации соблюдаются требования нормативных правовых актов Российской Федерации, регулирующих вопросы выращивания и сбора растений | п. 123. (5) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| существует документация с родословной от животного-основателя до животных, использующихся для производства. Запрещается смешивание материалов, полученных из разных трансгенных линий животных | п. 116. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| условия, при которых производится взятие материалов, соответствует нормам регистрационного досье и протокола клинических исследований. График взятия материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства лекарственного препарата, соответствует утвержденным процедурам и критериям приемлемости | п. 117. (4) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| соблюдаются повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии | п. 118. Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| контроль стабильности гена проводится на протяжении определенного количества генераций | п. 119. (1) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений растения имеется четкая и уникальная маркировка, и указаны их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, контролируется с определенной периодичностью на протяжении периода выращивания | п. 120. (2) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| установлены меры предосторожности для защиты культур. Необходимо минимизировать их контаминацию микробиологическими агентами и перекрестную контаминацию растениями другого вида. Приняты меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как пестициды и удобрения. Разработана программа мониторинга с соответствующим внесением записей в документацию, расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе | п. 121. (3) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| четко описаны условия, определяющие случаи, когда растения могут быть исключены из производственного процесса. Установлены пределы приемлемости для материалов, которые могут помешать процедуре очистки продукции. Подтверждено, что результаты находятся в пределах утвержденных норм | п. 122. (4) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |
| зафиксированы условия окружающей среды, которые могут повлиять на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка, начиная от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов. При оформлении указанной документации соблюдаются требования нормативных правовых актов Российской Федерации, регулирующих вопросы выращивания и сбора растений | п. 123. (5) Приложение №2 Правил |  |  |  |  |