

**Правила надлежащей практики доклинических, клинических испытаний, обеспечение производства и контроль качества лекарственных средств в соответствии с требованиями GxP**



**Аудит содержания и подготовки лабораторных животных при проведении доклинических исследований**

**Слушатели курсов:**

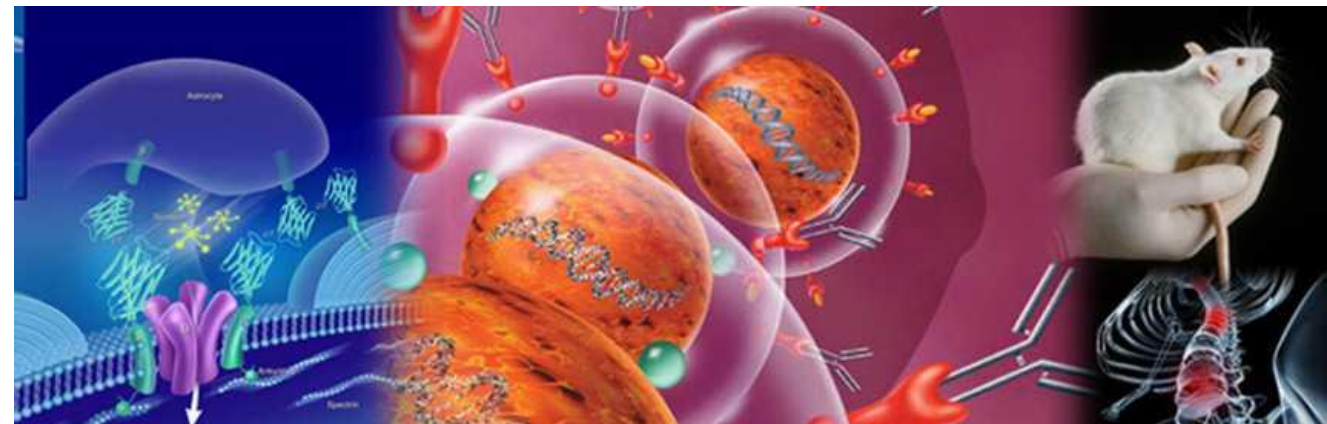
**В.А. Морозов**

**Ю.А. Морозов**

**Е.В. Морозова**

**М.С. Макиева**

При подготовке использовано: Макарова М.Н. Аудит доклинического центра: система координат. Лабораторные животные для научных исследований. 2019; 1. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-01-05>



**Организация деятельности в сфере обращения лекарств требует отдельного подхода к системе менеджмента и управления качеством собственной деятельности и деятельности контрагентов. Данное требование распространяется в том числе на деятельность по организации и проведению доклинических (неклинических) исследований с использованием лабораторных животных.**

**Реализация правил GxP в сфере проведения предусматривает проведение:**

- внутренних аудитов через запланированные интервалы времени для получения информации о том что система менеджмента качества соответствует требованиям к ее организации, результативно внедрена и функционирует.**
- внешних аудитов деятельности со стороны контрагентов. Например в тех случаях, когда фармацевтическая компания, заказывает доклинические исследования в центре.**



**Особое место в аудите деятельности занимает оценка условий содержания животных, их благополучие, контроль их здоровья и другие вопросы, находящиеся в компетенции ветеринарных специалистов и оказывающих очевидное влияние на результаты исследований.**

**Как и аудит системы менеджмента качества, аудит по благополучию лабораторных животных начинается с проверки документации. Исследования с использованием лабораторных животных регламентируется несколькими законодательными актами.**

- 1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 81 "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств«**
- 2. "ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики"**
- 3. Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes).\**
- 4. ГОСТ 33215-2014. Правила оборудования помещений и организации процедур.**
- 5. ГОСТ 33216-2014. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.**
- 6. ГОСТ 33217-2014. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими.**
- 7. ГОСТ 33218-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами.**
- 8. ГОСТ 33219-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями.**
- 9. ФЗ № 4979-1 от 14.05.1993 «О ветеринарии».**
- 0. ФЗ № 52 от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».**

## Проверка на обязательное наличие ключевых документов

Нормативный акт	Обязательное наличие
ФЗ № 4979-1 от 14.05.1993 «О ветеринарии».	Регистрация доклинического центра (ДЦ), работающего с животными, в электронной системе «Меркурий», что позволяет отслеживать перемещения лабораторных животных, товаров для их жизнеобеспечения и отходов.
ФЗ № 4979-1 от 14.05.1993 «О ветеринарии».	Сведения о ежегодном прохождении инспекции регионального ветеринарного управления с выдачей ветеринарного удостоверения
ФЗ № 52 от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».	Сведения о проинспектировании Роспотребнадзором и наличие санитарно-эпидемиологического заключения в соответствии с ФЗ № 52 от 30.03.1999
ФЗ № 6 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.	Наличие фармацевтической лицензии у ДЦ, позволяющее обеспечить надлежащие лечебные и профилактические мероприятия, использовать обезболивающие средства при проведении манипуляций с животными в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.
Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 81 "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств"	Наличие стандартных операционных процедур (СОП) на поступление животных в организацию, учет их поголовья, манипуляции, оказание ветеринарной помощи, выведение животных из эксперимента, уход за животными, контроль их здоровья. Разработанные СОП не должны противоречить Директиве 2010/63/EU.
"ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики"	

## Аудит персонала

Объект проверки	Документы
<p><b>Аудит персонала ДЦ включает в себя наличие следующих специалистов: ветеринарного врача, зоотехников, специалистов по уходу за животными, патоморфологов (или патологов), лаборантов или научных сотрудников, умеющих выполнять введение лекарственных средств животным, анестезию, эвтаназию и другие процедуры. Компетенции персонала должны быть документально подтверждены.</b></p>	<p><b>Штатное расписание Копии документов об образовании повышении квалификации Соответствие кадров Приказу Минтруда России от 22.05.2017 N 432н "Об утверждении профессионального стандарта "Специалист по промышленной фармации в области исследований лекарственных средств" План-график повышения квалификации</b></p>
<p><b>В ходе документарной проверки важно также наличие биоэтической комиссии, включающей специалистов в области доклинических исследований и ветеринарных специалистов, которые коллегиально рассматривают каждое планируемое исследование, оценивая его с точки зрения соблюдения гуманных принципов (3Rs) и соответствия Директиве 2010/63/EU.</b></p>	<p><b>Приказ о создании комиссии Протоколы рассмотрений</b></p>

## Подтверждение статуса здоровья животных



**Декларация об использовании животных категории SPF не является априори подтверждением статуса здоровья животных. Статус здоровья должен быть подтвержден либо поставщиком лабораторных животных (питомник), либо самим ДЦ. При этом нет необходимости подтверждать статус каждой партии животных, достаточно выполнять в полном объеме план мониторинга здоровья животных. Преимущественно при планировании мониторинга здоровья животных ДЦ руководствуется рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по лабораторным животным (FELASA, Federation of European Laboratory Animals Science Associations, создана в 1978 г.). Однако необходимо иметь в виду, что эти рекомендации ориентированы только на предотвращение инфекционных заболеваний у лабораторных животных. Нельзя забывать о потенциальной возможности развития общесоматических заболеваний у животных при некачественном рационе кормления и нарушении условий содержания (температура, кратность воздухообмена, влажность, обогащение среды и др.), что также должно быть оценено в ходе мониторинга здоровья животных.**

**Важен также вопрос о том, какие виды и линии животных доступны для испытательного центра, поскольку это определяет:**

- возможность использования различных фармакологических моделей;**
- вариабельность использования различных путей введения, методов регистрации и пр.;**
- скорость выполнения работ за счет отсутствия или наличия ожидания поставки животных, а также различий периода акклиматизации.**



**Если документарная проверка пройдена успешно, следующим этапом должна стать проверка выездная. Руководством ДЦ должен быть обеспечен беспрепятственный визит аудиторов на площадку.**

**Знакомство с ДЦ начинается с рассмотрения планов помещений и потоков перемещения животных (при поступлении и выбытии), «чистых» и «грязных» материалов, персонала. Далее проводится фактический обход помещений. Устройство помещений должно соответствовать СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (№51 утв. 29.08.2014) и удовлетворять потребности различных видов животных.**

**Информацию о благоприятных условиях среды и размещении животных можно получить из [1–7]:**

- Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. Пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. – М.: ИРБИС, 2017;**
- Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes);**
- ГОСТ 33215-2014. Правила оборудования помещений и организации процедур;**
- ГОСТ 33216-2014. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами;**
- ГОСТ 33217-2014. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими;**
- ГОСТ 33218-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами;**
- ГОСТ 33219-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями.**



**При проверке необходимо убедиться, что заявленные в СОПах процедуры соответствуют их фактическому выполнению (например, показания гигрометров или датталогеров на момент аудита соответствуют данным, внесенным в листы регистрации температуры и влажности и т.п.).**

**Планируя исследование в ДЦ, желательно предварительно ознакомиться с системой записей, которые будут вестись в ходе исследования, при этом особое внимание стоит уделить непредвиденным ситуациям, например, как и в каком объеме будет оказываться помощь животным, если их состояние резко ухудшилось в ходе проведения исследования, какие действия будут предприниматься, если обнаружится исчезновение животного и т.п.**

**В ходе аудита необходимо убедиться, что животные размещены должным образом (нет перенаселенности), есть все необходимые материалы в клетке с животными (корм, вода, подстил, элементы обогащения среды), визуально оценить санитарное состояние помещений, инвентаря. Убедиться в наличии графиков кормления, поения, замены подстила, уборки помещений, дезинфекции и их выполнении (например, по соответствующим отметкам в графиках или по факту выполнения); при этом возможно проведение интервью с персоналом.**

**Проверка возможности инструментальных методов исследований**

**Если в исследовании планируются инструментальные методы исследования, или хирургические вмешательства, следует убедиться, что ДЦ обладает необходимым оборудованием и квалифицированным персоналом для выполнения соответствующих манипуляций.**

**Проверка архивных данных  
Такого рода данные могут быть проверены выборочно.**

**По возможности нужно убедиться, что в архиве организации хранятся данные предыдущих периодов, отражающие**

- статус здоровья животных,**
- данные о температуре и влажности в помещениях содержания животных,**
- данные о кормлении, поении, замене клеток и др.**

**Целесообразно использовать при проведении аудита чек-листы**

**Далее приведен пример чек-лист аудита.**

1. Наличие документа, подтверждающего соответствие ветеринарно-санитарных условий для содержания и разведения лабораторных животных регламентирующим стандартам (ветеринарное удостоверение на основании ФЗ № 4979-1 от 14 мая 1993 г.)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
2. Зарегистрирован ли ДЦ в программе «Меркурий» (на основании Приказа Министерства сельского хозяйства Российской Федерации № 589 от 27.12.2016 г.)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
3. Наличие ветеринарных документов:		
• на животных	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• на корм	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• на подстил	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• другое	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
4. Подтверждение статуса здоровья животных:		
А. Статус здоровья животных подтвержден ДЦ:		
бактериологические показатели	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
паразитологический показатели	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
вирусологические показатели	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
Б. Статус здоровья животных подтвержден Поставщиком лабораторных животных:		
• На основании аудита поставщика лабораторных животных	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Поставщик в открытом доступе предоставляет информацию	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• На основании ветеринарного свидетельства	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
В. Статус здоровья животных не подтвержден: <input type="checkbox"/>		
5. Наличие достаточного персонала для обслуживания животных:	В штате (количество)	Внештатные сотрудники
• Ветеринарный врач	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Персонал, выполняющий манипуляции с животными	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Персонал по уходу за животными	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ветеринарный врач-патоморфолог	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Гистолог	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Врач клинической лабораторной диагностики	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Гуманное обращение с животными:		
• Наличие биоэтической комиссии (БЭК)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Количественный состав БЭК	<input type="checkbox"/>	
• Документ, регламентирующий работу БЭК		

7. Наличие лечебно-профилактических мероприятий (ЛПМ), направленных на оздоровление или профилактику лабораторных животных, а также проводится ли вакцинация лабораторных животных:	ЛПМ	Вакцинация
• Крысы	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Мыши	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Морские свинки	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Кролики	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Хорьки	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Другие (указать)		
8. Обеспечивает ли планировка ДЦ разделение помещений:		
• Склад (кормов, подстила, расходных материалов и т.д.)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Помещения для содержания животных	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Помещения для карантинирования	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Манипуляционная	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Секционная	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Операционная	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Помещения временного хранения отходов	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Помещение для обеззараживания	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Дезинфекционно-моечная	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Другие (указать)		
9. Наличие надлежащего и эффективного оборудования для поддержания необходимых условий окружающей среды, требуемых для содержания лабораторных животных:		
• Вентиляционная система	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Система бесперебойного питания	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Система обеспечения светового цикла	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Другие (указать)		
10. Соответствие общей организации помещений требованиям, предъявляемым к ДЦ:		
• Процедура защиты и борьбы с насекомыми	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Процедура защиты и борьбы с грызунами	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Процедура защиты от повреждений вследствие неблагоприятных условий окружающей среды	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Другие (указать)		

11. Движение по территории (персонала, отходов, биологических образцов и т.д.) осуществляется в соответствии с поточностью. Наличие документированных потоков и требований к пользованию средствами индивидуальной защиты (подтверждающий документ)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
12. Наличие и надлежащее выполнение контроля окружающей среды в помещениях ДЦ (подтверждающий документ):		
• Температура	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Влажность	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• NH <sub>3</sub>	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• CO <sub>2</sub>	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Другие	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
13. Соответствие условий содержания лабораторных животных регламентирующим стандартам:		
• Температура	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Влажность	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Световой цикл день / ночь	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Содержание животных	Индивидуальное <input type="checkbox"/>	
	Групповое <input type="checkbox"/>	
	(указать количество)	
14. Подвергаются ли периодической санитарной обработке места содержания животных и производственные помещения (документ, подтверждающий качество санитарной обработки)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
15. Подвергаются ли периодической санитарной обработке клетки содержания животных, кормушки, резервуары и другие контейнеры, а также сопутствующее оборудование (поилки, средства обогащения среды и т.д.) (документ, подтверждающий качество санитарной обработки)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
16. Проведение мониторинга окружающей среды и вспомогательных систем (подтверждающий документ)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
17. Наличие маркировки помещений, клеток, вольеров, контейнеров, предназначенных для содержания лабораторных животных	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
18. Одновременно в ДЦ могут быть размещены следующие виды животных:	Указать количество	
• Крысы	<input type="checkbox"/>	

• Мыши	<input type="checkbox"/>	
• Морские свинки	<input type="checkbox"/>	
• Кролики	<input type="checkbox"/>	
• Другие животные	<input type="checkbox"/>	
19. Наличие процедуры по уходу за лабораторными животными	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
20. Наличие документированных процедур по кормлению, поению, а также депривации кормом лабораторных животных	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
21. Разделение различных видов животных в пространстве и/или времени	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
22. Возможность ежедневного наблюдения за животными с учетом выходных и праздничных дней	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
23. Наличие процедур по движению/перемещению лабораторных животных (подтверждающие документы)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
24. Наличие документальных записей об осмотре, карантине, заболеваемости, смертности, поведении, диагнозе и лечении животных	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
25. Возможность выполнения лабораторных исследований:		
• Клинический анализ крови	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Биохимический анализ крови	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Общий анализ мочи	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Другие (указать)		
26. Возможность выполнения физикального и/или инструментального исследований:		
• АД	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• ЧСС	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• ЧДД	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• ЭКГ	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Физиологические тесты (тест «открытое поле», «приподняты крестообразный лабиринт и т.д.)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Другие	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
27. Возможность проведения эвтаназии, патоморфологического исследования, гистологического исследования (наличие гистологической лаборатории, соответствующего оборудования)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>

28. Способ утилизации отходов:		
• Собственный крематор	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Договор на утилизацию отходов класса А	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Договор на утилизацию отходов класса Б	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
• Договор на утилизацию отходов класса Г	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
29. Наличие документации о надлежащей утилизации отходов животных, биологических образцов, трупов лабораторных животных и т.д., отходов класса Г (фармацевтических субстанций)	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>