



Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ



«Подготовка испытательного центра для проведения аккредитации по GLP ОЭСР, анализ проведения отечественных и зарубежных инспекций»

Зайцева Мария Анатольевна

Верведа А.Б., Лянгинен Л.В.

Руководитель отдела обеспечения качества,
заведующий лабораторией, к.м.н., MRQA

Москва

2019 г.



Основные процессы

- Распределение ответственности - 1 уровень
- Процедуры деятельности СОП– 2 уровень
- Система обучения– 3 уровень
- Валидация элементов/процедур – 4 уровень
- Система внутренних инспекции – 5 уровень
- Архивация - 6 уровень.
- Организация и проведение исследования -
Внешняя оценка соответствия – финальная точка!



Распределение ответственности 1 уровень

- Образование
- Квалификация
- Опыт
- Ответственность
- Подчиненность





Категории персонала

- ☐ А) работа по уходу за лабораторными животными
(ветеринары, лаборанты, уборщицы);
- ☐ В) эксперименты на животных
(со-исследователи,
руководители исследования);
- ☐ С) отдел обеспечения качества
(руководитель, аудитор);
- ☐ D) архивация документации
(руководитель, архивариус).



Уровни компетенции персонала испытательного центра

№	Базовое образование	Квалификация	Опыт работы	Ответственность	Контроль со стороны высшего уровня	Участие в управлении
1	Среднее специальное	-	-	СОП	Персонал 2 уровня	-
2	Среднее специальное	Да	1 год на 1 уровне	СОП и персонал 1 уровня	Персонал 3 уровня	Персонал 1 уровня
3	Высшее, биология, медицина или ветеринария.	Да	2 года на 2 уровне	СОП и персонал 2 уровня	Персонал 4 уровня	Персонал 2 уровня
4	Высшее, биология, медицина или ветеринария, научная степень.	Да	2 года на 3 уровне	СОП и персонал 3 уровня	Администрация Регуляторные органы	Персонал 3 уровня



Процедуры деятельности СОП

2 уровень

1. Разработка, утверждение, распространение, пересмотр СОПов
2. Осуществление программы по обеспечению качества доклинических исследований лекарственных средств.
3. Обучение персонала
4. Кормление, поение, смена подстилки, пересаживание, мытье клеток, уборка помещений, в которых содержатся животные
5. Поступление, идентификация, маркировка испытуемых объектов
6. Обслуживание и поверка измерительных приборов и оборудования для контроля окружающей среды
7. Приготовление реактивов, питательных сред, кормов
8. Ведение записей, отчетов и их хранение
9. Обслуживание помещений, в которых содержатся тест-системы
10. Прием, транспортировка, размещение, описание, идентификация и уход за тест-системами
11. Обращение с тест-системами, включая обезвреживание, уничтожение или утилизацию тест-системы



Система обучения– 3 уровень

- ☐ Первичное обучение
- ☐ Плановое обучение
- ☐ Проект-специфичное обучение
- ☐ Внешнее обучение
- ☐ Теоретическое и практическое обучение





Валидация элементов/процедур

4 уровень

- Мониторинг тест-систем и помещений
- Валидация оборудования
- Контроль качества испытываемых объектов
- Контроль знаний персонала





Система аудитов/инспекций - 5 уровень

- Инспекции

1. исследований на **критических этапах**
2. площадок - оснащения – оборудования
3. процессов

- Аудит

1. поставщиков
2. планов исследований
3. отчетов и первичных данных





Архивация – 6 уровень

- Документация/Электронные данные
- Испытуемые объекты
- Биологические образцы
- Срок хранения
- Условия хранения
- Система хранения





Проведение исследования





Порядок признания и оценки соответствия принципам GLP

Заявление
и комплект
документов

Инспекционная
группа

Предварительная
инспекция

Полная инспекция
(возможно/
не возможно)

Полная
инспекция

Включение
в реестр ИЛ(Ц)
соответствующих
принципам GLP

Заявление и
комплект
документов
(не позднее 2-х лет
со дня присвоения
статуса)

Инспекционная
группа

Проведение
инспекции

Подтверждение/
не подтверждение
статуса
соответствия
принципам GLP



Инспекция ФСА

- Должностные инструкции персонала
- Процессы архивации
- Отклонение от протокола
- Разделение потоков ИЦ
- Калибровка оборудования
- Валидация испытательного, технологического оборудования
- Аудит исследовательского файла



Инспекция СНАС

- Позиция персоны, отвечающей за IT
- Должностная инструкции специалиста по статистике
- Записи о проведении инспекций отдела качества
- Протоколы калибровки оборудования
- Положение о менеджменте риска испытательного центра Руководство ОЭСР № 17,
- Список компьютеризированных систем, с градацией сложности и описанием процессов для каждой системы (внутренняя проверка, калибровка, аттестация, валидация, контроль изменений, управление рисками, перенос данных, вывод из обращения)
- Оценка риска для компьютеризированных систем,
- Руководства ОЭСР № 19





Оценка соответствия ФГБУН ИТ ФМБА России

- 1. Предварительная инспекция РФ 17.12.2014г.**
- 2. Полный аудит РФ 30.03-02.04.2015г.**
- 3. Подтверждение соответствия РФ 2017, 2019 гг.**
- 4. Предварительная инспекция СНАС, 07-09.12.2016г.**
- 5. Полный аудит СНАС, Словакия, 10-14.07.2017г.**
- 6. Подтверждение компетентности СНАС 2018, 2019 гг.**
- 7. Расширение области аккредитации СНАС
07.07.2019 – токсикокинетика, фармакокинетика
GLP certificate G-048**



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО АККРЕДИТАЦИИ

РОСАККРЕДИТАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

*Настоящим подтверждается, что испытательная лаборатория
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического
агентства» подтвердила соответствие принципам надлежащей
лабораторной практики ОЭСР, о чем сделана запись в
соответствующем Реестре под номером 2.*

Заместитель Руководителя

М.А. АкUTOва



*Москва, Россия,
14 апреля 2015 г.*



SLOVENSKÁ NÁRODNÁ AKREDITAČNÁ SLUŽBA
Karloveská 63, 840 00 Bratislava 4, Slovenská republika

CERTIFICATE OF GLP COMPLIANCE

No. G-048

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:

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency

Bechtereva Str. 1, St. Petersburg, 192019

Russian Federation

ID Number: 1037825009090

Area of expertise: Toxicity studies, Toxicokinetic (incl. Pharmacokinetic) studies.

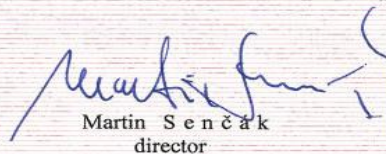
The above mentioned test facility is included in the Slovak National GLP Compliance Program and is inspected by Slovak National Accreditation Service on a regular basis.

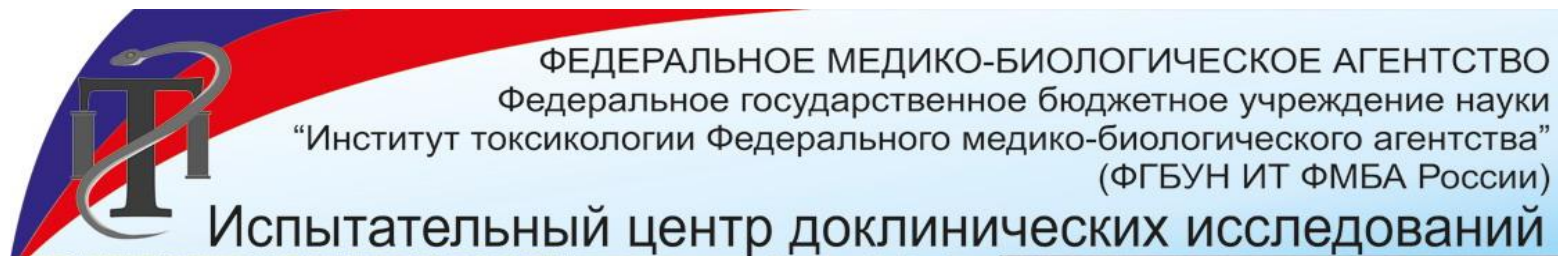
Maxim Ivanov, Director, is the statutory body of the test facility, who manages and represents it and acts on its behalf.

This statement is issued on 15.08.2019 and is valid until 19.10.2020.

Bratislava 15.08.2019




Martin Senčák
director



Мария Зайцева

ФГБУН ИТ ФМБА России

Руководитель отдела обеспечения качества,

в.н.с., к.м.н., MRQA

+7-812-365-06-80

e-mail:alpha-2@mail.ru

2017



Предпосылки

- Увеличение экспортной деятельности
- Расширение области аккредитации исследования
in vitro, in silico
- Исследование сельскохозяйственной, ветеринарной продукции
- Использование дополнительных тест-систем
- Гармонизация методик тестирования химической продукции ЕАЭС и ОЭСР
- Внедрение риск-ориентированного подхода
- Расширение реестра испытательных
- Образовательные GLP проекты





Управление рисками для качества доклинического исследования

- **OECD Advisory Document No. 17 *THE APPLICATION OF GLP PRINCIPLES TO COMPUTERISED SYSTEMS* – risk management**
- *«Основной целью управления рисками для качества является исключение или снижение потенци-ального ущерба для достоверности и/или надежности получаемых в ходе исследования данных»*

(Бурова Е. Д., Ходько С. В., Гущина С. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г., 2017).»



Методические подходы к организации управления рисками

1. Управление рисками для качества в GMP - ГОСТ Р 52249-2009
 - Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77
 - ICH Q9
 - The Committee of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission (COSO).
2. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования», «риск-ориентированное мышление»,
 - процессный подход "Планируй - Делай - Проверяй - Действуй" (PDCA)
3. «Универсальный менеджмент риска» - ГОСТ Р ИСО 31000-2010, ISO 31000:2009 «Risk management - Principles and guidelines», ISO 31000:2018(E)



«Универсальный менеджмент риска» - элемент менеджмента организации

Управление рисками испытательного
центра доклинических исследований

Подсистемы:

- Управление рисками доклинического исследования
- Управление рисками подразделения
- Управление рисками процесса



Общие компоненты подсистем в части рисков

- концепция (политика);
- организационная структура;
- структура планирования;
- структура процессов;
- система информационного обмена;
- структура документации;
- подходы к управлению персоналом;
- подходы к мониторингу и контролю деятельности (внутренним аудитам);
- выполнение корректирующих и превентивных действий (по совершенствованию).



Специфические компоненты подсистем в части рисков

- Специфические компоненты подсистем:
- Идентификация факторов рисков
- Оценка рисков
- Контроль рисков (эскалация, устранение, приемлемость)
- Коррекционные и превентивные действия
- Пересмотр рисков
- Коммуникация в части рисков



Матрица оценки рисков коэффициент влияния фактора



Влияние	незначительно 0.05	слабо 0.1	умеренно 0.2	значительно 0.4	крайне выражено 0.8
Цели					
Сроки					
Качество					
Прибыль	снижение до 1%	снижение до 5%	снижение до 10%	снижение до 20%	снижение более 20%



Вероятность риска

Качественные характеристики	Коэффициент	Вероятность
Очень редко, теоретически (практически не случается никогда).	0,1	менее 10%
Практически случается редко.	0,3	10-30%
Случается часто.	0,5	30-50%
Случается очень часто.	0,7	50-80%
Случается постоянно.	0,9	80-100%



Индекс риска = Вероятность х
Коэффициент влияния

Высокий риск	0,18-0,72
Средний риск	0,04-0,14
Низкий риск	0,005-0,02



Матрица индексов риска

Вероятность					
0.9	0,045	0,09	0.18	0,36	0,72
0.7	0,035	0,07	0,14	0,28	0,56
0.5	0,025	0,05	0,10	0,20	0,40
0.3	0,015	0,03	0,06	0,12	0,24
0.1	0,005	0,01	0,02	0,04	0,08
Влияние	0.05	0.1	0.20	0.40	0.80



Контроль рисков- процессы

- **Высокий риск**

Устранение – анализ причин, коррекционный план, превентивные действия, контроль

- **Средний риск**

Элиминация – анализ причин, превентивные действия, контроль

- **Низкий риск**

Приемлемость – контроль





Оценка риска процесса для биологических тест-систем

- СОП «Измерение параметров микроклимата в зоне содержания тест-систем»
- Коэффициент влияния фактора (качество данных) – 0.4
- случается часто – 0.5
- Индекс риска = $0.4 \times 0.5 = 0.2$ – **высокий риск!!!**



Устранение

1. Анализ причин- квалификация/оборудование
2. Коррекционные действия – обучение персонала/замена оборудования/система микроклимата
3. Превентивные действия – внеплановая инспекция процесса QA
4. Контроль процесса – Ветеринарный врач/Руководитель исследования, плановая инспекция процесса QA



Оценка риска доклинического исследования в части ТЕСТ-СИСТЕМЫ

- Неправильная техника введения при изучении острой токсичности субстанции
- Коэффициент влияния фактора (качество) – 0.4
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.4 \times 0.3 = 0.12$ – **средний риск!!!**

Элиминация

1. Анализ причин - квалификация персонала
2. Превентивные действия –
обучение, внеплановая инспекция процесса QA
1. Контроль процесса –Руководитель исследования, плановая инспекция процесса QA



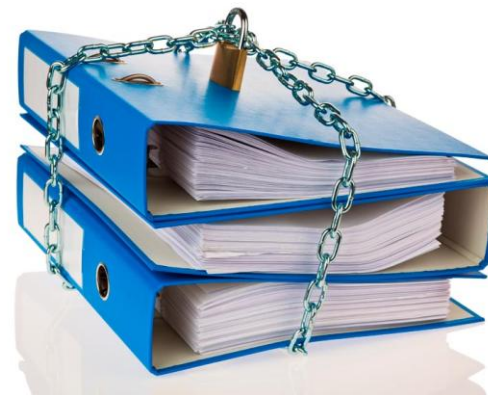


Оценка риска подразделения (виварий)

- Отклонение по показателям стерильности в автоклавируемом корме животных
- Коэффициент влияния фактора (цели) – 0.2
- случается крайне редко – 0.1
- Индекс риска = $0.2 \times 0.1 = 0.02$ – **низкий риск!!!**

Приемлемость

1. Контроль процесса – плановая инспекция процесса QA



Испытательный центр доклинических исследований

Компетенции подтверждены:

- **Федеральной службой по аккредитации (Росаккредитация) (Свидетельство Росаккредитации № 2 о подтверждении соответствия принципам надлежащей лабораторной практики ОЭСР,);**
- **Приказ Росаккредитации № НЛП-11 от 07 июля 2017 г.)**
- **Словацким мониторинговым органом по аккредитации – СНАС (Certificate SNAS № G-048). – ТОКСИКОЛОГИЯ, ТОКСИКОКИНЕТИКА И фармакокинетика.**





Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ



Спасибо за внимание!

ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
“Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства”
(ФГБУН ИТ ФМБА России)

Испытательный центр доклинических исследований

Испытательный центр доклинических исследований

РОСАККРЕДИТАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

Настоящим подтверждается, что испытательная лаборатория
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института токсикологии Федерального медико-биологического
агентства подтвердила соответствие требованиям стандарта
лабораторной практики ИСО 9001 и тем самым получила
сертификат соответствия ИСО 9001.

Выдано: 14.04.2015 г. 14.04.2015 г.

М.П. ИТ ФМБА
14 апреля 2015 г.

GLP