



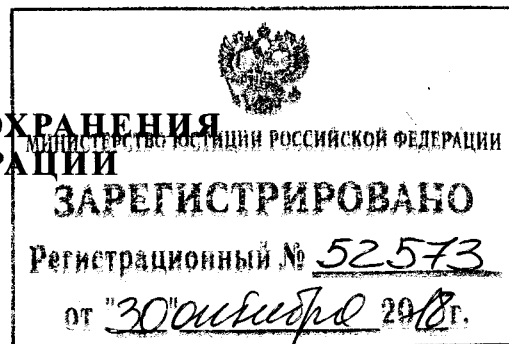
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(Минздрав России)

П Р И К А З

8 августа 2018 г.

Москва



№ 512н

**Об утверждении
Правил надлежащей практики по работе
с биомедицинскими клеточными продуктами**

В соответствии с частью 3 статьи 6 и частью 2 статьи 35 Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2016, № 26, ст. 3849) и подпунктом 5.2.207⁷ Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 608 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, № 26, ст. 3526; 2013, № 16, ст. 1970; № 20, ст. 2477; № 22, ст. 2812; № 33, ст. 4386; № 45, ст. 5822; 2014, № 12, ст. 1296; № 26, ст. 3577; № 30, ст. 4307; № 37, ст. 4969; 2015, № 2, ст. 491; № 12, ст. 1763; № 23, ст. 3333; 2016, № 2, ст. 325; № 9, ст. 1268; № 27, ст. 4497; № 28, ст. 4741; № 34, ст. 5255; № 49, ст. 6922; 2017, № 7, ст. 1066; № 33, ст. 5202; № 37, ст. 5535; № 40, ст. 5864, № 52, ст. 8131), **п р и к а з ы в а ю:**

Утвердить прилагаемые Правила надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами.

Врио Министра

Т.В. Яковлева

УТВЕРЖДЕНЫ
приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 8 августа 2018 г. № 512н

**Правила
надлежащей практики по работе
с биомедицинскими клеточными продуктами**

I. Общие положения

1. Правила надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами (далее – Правила) устанавливают общие требования к проведению доклинических исследований, производству и контролю качества биомедицинских клеточных продуктов (далее – БМКП).

2. Настоящие Правила применяются к клеточным линиям как к исходным материалам для производства БМКП, промежуточным продуктам производства БМКП или произведенным БМКП в случае, если они входят в исходном или обработанном виде в БМКП, являются продуктом производства, который должен пройти последующие стадии технологической обработки (далее – промежуточный продукт производства БМКП), или являются БМКП, предназначенным для производства других БМКП, соответственно.

II. Организация системы качества производства БМКП

3. Производитель БМКП (далее – организация) должен производить БМКП способом, гарантирующим его соответствие спецификации на БМКП¹, требованиям, установленным при его государственной регистрации, регистрационному досье и протоколу клинического исследования.

4. Для обеспечения соответствия производимого БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, регистрационному досье и протоколу клинического исследования в организации должна быть создана система качества производства БМКП (далее – система качества), обеспечивающая выполнение требований настоящих Правил и управление

¹ Статья 7 Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2016, № 25, ст. 3849; официальный интернет-портал правовой информации <http://www.pravo.gov.ru>, 3 августа 2018 г.) (далее – Федеральный закон № 180-ФЗ).

рисками для обеспечения качества БМКП. Эффективность функционирования системы качества в организации должна контролироваться. Ответственными за поддержание и контроль системы качества являются руководитель организации и уполномоченное(ые) лицо(а) организации.

5. Система качества должна основываться на следующих принципах:

а) производимый БМКП соответствует спецификации на БМКП и показателям качества, установленным нормативной документацией на БМКП²;

б) качество каждой серии БМКП (определенного количества БМКП, который произведен из определенных биологических и иных исходных материалов в едином цикле производства в окончательной упаковке и готов к выпуску) должно поддерживаться и контролироваться подразделением контроля качества на всех этапах и операциях, связанных с производством БМКП, включая приемку биологических и иных исходных материалов, их обработку и упаковку БМКП, результатом которых является получение серии БМКП (далее – технологический процесс);

в) объекты, процессы и условия их осуществления, оказывающие влияние на качество БМКП (далее – критичные объекты, процессы и условия их осуществления), контролируются подразделением обеспечения качества с подтверждением их состояния;

г) в организации проводится оценка эффективности производства БМКП в порядке, установленном внутренней документацией организации (далее – внутренняя документация);

д) внесение изменений во внутреннюю документацию в части требований к процессам, условиям производства и контролю качества БМКП осуществляется в целях улучшения качества БМКП.

6. Система качества должна обеспечивать, чтобы в организации:

а) выпускаемая серия БМКП соответствовала требованиям, установленным при его государственной регистрации, или, в случае незарегистрированного БМКП, соответствовала спецификации на БМКП и показателям качества, установленным в нормативной документации на БМКП (далее – БМКП надлежащего качества);

б) сбор информации о БМКП и процессе его производства осуществлялся на протяжении всех стадий производства БМКП;

в) операции по производству и контролю качества БМКП соответствовали требованиям настоящих Правил;

г) были определены должностные обязанности руководителей организации и его структурных подразделений, принимающих участие в организации обеспечения и контроля качества БМКП;

д) были приняты меры, обеспечивающие использование биологического материала, иных исходных, вспомогательных и упаковочных материалов (далее – материалы для производства БМКП), отвечающих требованиям спецификаций на них и другой внутренней документации;

² Часть 12 статьи 2 Федерального закона № 180-ФЗ.

е) руководителем организации были приняты меры, обеспечивающие контроль поставляемых материалов для производства БМКП;

ж) осуществлялось управление деятельностью по выполнению работ другими (сторонними) организациями (далее – аутсорсинг);

з) были разработаны и применялись способы мониторинга и контроля критичных объектов, процессов и условий их осуществления;

и) при выпуске серии БМКП, при рассмотрении несоответствия серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации и (или) нормативной документации на БМКП, и для принятия предупреждающих мер во избежание возникновения несоответствия требованиям, установленным при государственной регистрации БМКП и (или, в случае незарегистрированного БМКП) нормативной документации на БМКП использовались результаты мониторинга и контроля критичных объектов, процессов и условий их осуществления;

к) осуществлялся контроль промежуточных продуктов производства БМКП, в том числе неупакованных БМКП, контроль в процессе производства БМКП;

л) обеспечивалось соответствие методик, процессов, операций и систем требованиям, установленным внутренней документацией;

м) обеспечивалось применение методов и процессов, позволяющих получать результаты, которые соответствуют критериям приемлемости (далее – валидация);

н) обеспечивалось получение результатов, которые соответствуют критериям приемлемости, в существующих условиях производства (далее – верификация);

о) осуществлялось совершенствование системы качества и качества БМКП;

п) осуществлялась оценка изменений, относящихся к производству БМКП, и их утверждение до внедрения;

р) осуществлялась оценка изменений, относящихся к производству БМКП, после их внедрения для подтверждения отсутствия ухудшения качества БМКП и системы качества;

с) подразделением обеспечения качества проводилось рассмотрение причин возникновения несоответствия произведенных БМКП показателям качества БМКП, установленным нормативной документацией на БМКП (далее – отклонения), и проверки, оценки эффективности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий, в том числе с проведением независимой, обязательной и периодической проверок (далее – аудит);

т) выпуск БМКП для клинического применения осуществлялся после удостоверения уполномоченным лицом организации соответствия БМКП каждой серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, или, в случае незарегистрированного БМКП, спецификации на БМКП и показателям качества, установленным в нормативной документации на БМКП;

у) были предприняты меры, обеспечивающие качество БМКП в течение всего срока годности при его надлежащем хранении и обращении;

ф) была разработана процедура внутренних аудитов системы качества на предмет ее соответствия требованиям, установленным настоящими Правилами и внутренними документами.

7. Руководитель организации является ответственным за наличие эффективной системы качества.

8. Организация системы качества и порядок оценки эффективности ее функционирования должны определяться внутренней документацией. Для функционирования системы качества руководитель организации должен обеспечить наличие квалифицированных работников организации (далее – персонал), помещений, оборудования и технических средств.

9. Лицами организации, уполномоченными ее руководителем осуществлять контроль системы качества, должны проводиться обзоры функционирования системы качества с целью определения возможности улучшения качества БМКП, технологического процесса производства БМКП и системы качества.

10. Основными принципами управления рисками для качества БМКП является установление возможных негативных или нежелательных воздействий на качество БМКП (далее – оценка рисков), которое должно основываться на научных знаниях о БМКП, технологическом процессе производства БМКП и опыте производства БМКП.

11. Управление рисками для обеспечения качества БМКП подразделением обеспечения качества включает систематизированные процессы оценки, контроля параметров качества БМКП, а также обзоры рисков для качества БМКП, которые могут проводиться перспективно или ретроспективно.

12. Для оценки эффективности производства БМКП подразделением обеспечения контроля качества составляются обзоры качества БМКП. Целью составления обзоров качества БМКП является подтверждение постоянства технологического процесса производства БМКП и соответствия материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП действующим спецификациям на них. Оценка эффективности производства БМКП проводится с целью выявления тенденций по изменению параметров качества БМКП производимых серий БМКП и установления возможности усовершенствования БМКП и технологического процесса производств БМКП. Результаты обзоров качества БМКП утверждаются руководителем организации. Периодичность составления обзоров качества БМКП определяется количеством производимых серий БМКП, при этом для выявления статистически значимых тенденций по изменению параметров качества БМКП необходимы данные по показателям качества БМКП не менее чем шести серий БМКП.

13. Обзоры качества БМКП должны включать:

- а) обзор технологической и нормативной документации на БМКП;
- б) обзор произведенных серий БМКП за отчетный период (включая одобренные и забракованные серии БМКП, которые не соответствовали спецификациям на БМКП и показателям качества, установленным нормативной документацией на БМКП, результаты рассматриваний возникновения причин

несоответствия забракованных серий БМКП спецификациям на БМКП и показателям качества, установленным нормативной документацией на БМКП);

в) обзор материалов для производства БМКП с детализацией сведений о материалах, полученных от новых поставщиков, включая отдельный обзор цепи(ей) доставки(ок) биологических материалов с оценкой полноты такого обзора;

г) обзор результатов контроля в процессе производства и результатов контроля качества БМКП;

д) обзор несоответствий показателей качества БМКП, требованиям, установленным нормативной документацией, а также основных результатов рассмотрения причин возникновения таких несоответствий показателей качества БМКП;

е) обзор изменений, внесенных в технологический процесс и (или) методики контроля;

ж) обзор результатов испытаний и мониторинга стабильности БМКП и промежуточных продуктов производства БМКП (при наличии);

з) обзор связанных с качеством БМКП претензий, возвратов и отзывов из обращения;

и) обзор проведенных корректирующих и предупреждающих действий в отношении технологического процесса, технологического оборудования и систем;

к) обзор соответствия помещений, оборудования и (или) инженерных систем, используемых (задействованных) в производстве, контроле качества и хранении БМКП, требованиям Правил, их надлежащего функционирования, обеспечивающих получение ожидаемых результатов (далее – квалификация) и подтверждения;

л) обзор оценки выполненных сторонними организациями работ (оказанных ими услуг) и их соответствия требованиям настоящих Правил;

м) иные обзоры по решению руководителя организации.

14. В обзоре качества БМКП должны быть сделаны заключения и выводы о качестве серий БМКП, произведенных за отчетный период, в том числе с учетом заключений и выводов предыдущего обзора качества этого БМКП, с разработкой корректирующих и предупреждающих действий или выводом о необходимости проведения повторной валидации процессов и условий для их осуществления.

15. Для оценки эффективности системы качества в организации подразделением обеспечения качества составляются обзоры системы качества. Обзоры системы качества проводятся ежегодно за истекший год (далее – отчетный период) с учетом анализа данных предыдущих обзоров системы качества и утверждаются руководителем организации.

16. Обзоры системы качества должны включать:

а) сведения об обзорах качества БМКП, составленных в отчетном периоде;

б) обзор отклонений за отчетный период;

в) обзор поступивших претензий по качеству и отзывов из обращения выпущенных серий БМКП за отчетный период;

г) обзор внесенных изменений, относящихся к производству БМКП, которые оказывают непосредственное влияние на качество БМКП, за отчетный период;

д) обзор корректирующих и предупреждающих действий, предпринятых за отчетный период;

е) обзор ошибок и исправлений данных за отчетный период;

ж) обзор изданных за отчетный период внутренних документов, регламентирующих или обеспечивающих функционирование системы качества;

з) обзор проведенных оценок рисков для качества БМКП за отчетный период;

и) обзор проведенных подготовок (переподготовок), инструктажей персонала за отчетный период;

к) обзор аудитов (внутренних и внешних) за отчетный период;

л) обзор результатов мониторинга окружающей среды за отчетный период;

м) обзор проведенных работ по квалификации, верификации и валидации за отчетный период;

н) обзор результатов мониторинга очистки оборудования и помещений за отчетный период;

о) обзор результатов контроля материалов для производства БМКП за отчетный период;

п) иные обзоры по решению руководителя организации.

17. Для обеспечения качества БМКП в организации разрабатывается комплекс мероприятий, направленных на создание условий для производства БМКП, соответствующих спецификации на БМКП и показателям качества, установленным нормативной документацией на БМКП, осуществляемых в течение всего цикла производства (календарного периода времени с начала использования материалов для производства БМКП в производстве до получения БМКП, контроля качества произведенного БМКП и его передачи на хранение).

18. Процесс обеспечения качества БМКП состоит из следующих этапов:

а) оценка качества находящихся в обращении БМКП;

б) обеспечение показателей качества БМКП, в том числе в процессе разработки и формирования технологического процесса;

в) разработка стандартов и (или) стандартных процедур для системы качества;

г) контроль качества материалов для производства БМКП;

д) пооперационный контроль в цикле производства;

е) контроль качества БМКП произведенных серий БМКП;

ж) выбраковка материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП ненадлежащего качества;

з) анализ претензий по качеству, отзывов из обращения и возвратов выпущенных серий БМКП;

и) контроль и улучшение технологического процесса;

к) совершенствование системы качества.

19. В организации должна быть внедрена программа обеспечения системы качества. Программа обеспечения системы качества включает:

а) разработку внутренней документации для формирования, поддержания, развития и усовершенствования системы качества и производства БМКП качества;

б) оценку соответствия внутренней документации требованиям Правил и другим нормативным правовым актам Российской Федерации;

в) оценку соответствия записей и данных, используемых при обеспечении контроля цикла производства и качества БМКП, требованиям Правил;

г) управление рисками для обеспечения качества БМКП;

д) оценку осуществляемых изменений, последствий их реализации и эффективности;

е) рассмотрение и оценку отклонений в ходе разработки, производства и контроля качества БМКП;

ж) рассмотрение претензий по качеству БМКП и отзывов БМКП из обращения, возвратов выпущенных серий БМКП;

з) оценку объема и эффективности проводимых корректирующих и предупреждающих действий;

и) составление обзоров по качеству БМКП;

к) организацию работ по квалификации, валидации и верификации;

л) подготовку (переподготовку), инструктаж персонала;

м) проведение внутренних аудитов системы качества и аудитов систем качества организаций, оказывающих услуги по производству, контролю и испытанию материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП.

20. Внутренние аудиты качества проводятся подразделением обеспечения качества организации.

21. Внутренние аудиты качества должны проводиться с целью проверки соблюдения в организации требований Правил и внутренней документации с последующим формированием предложений по необходимым корректирующим и предупреждающим действиям по результатам проверки, а также по улучшению качества производимых БМКП и совершенствованию системы качества.

22. Программы обеспечения системы качества подлежат аудиту в соответствии с утвержденной(ыми) руководителем организации программой(ами) аудита(ов) с целью проверки их соответствия требованиям обеспечения качества БМКП.

23. По результатам проведения внутреннего аудита системы качества оформляется отчетная документация. Отчетная документация по результатам проведенного аудита системы качества должна включать результаты проведенной проверки и предложения по корректирующим и предупреждающим действиям.

III. Организация деятельности персонала организации

24. Персонал должен пройти подготовку (переподготовку), инструктаж в соответствии с должностными обязанностями, обеспечивающими выполнение

требований Правил. Персонал должен обладать квалификацией, соответствующей требованиям профессиональных стандартов³.

25. Руководитель организации должен определить лиц организации, ответственных за функционирование системы качества, их полномочия, обязанности и ответственность.

26. Персонал, работающий в зонах производства и контроля качества БМКП (в том числе персонал, осуществляющий очистку, обслуживание оборудования и помещений или контроль качества), должен проходить подготовку (переподготовку), инструктаж в соответствии со своими обязанностями и спецификой производимых БМКП.

27. С целью минимизации возможности загрязнения материалов или продуктов производства другим материалами или продуктами производства (далее – перекрестная контаминация) во внутренней документации должны регламентироваться передвижение персонала и его доступ в производственные помещения и зоны. При работе с биологическими материалами, промежуточными продуктами производства БМКП и БМКП без применения изоляторных технологий не допускается переход сотрудников из зон, в которых возможен контакт с инфицированными биологическими материалами и БМКП, в зоны, в которых проводятся работы с инактивированными или неинфицированными БМКП. В случае необходимости осуществления таких переходов должны быть приняты меры для контроля перекрестной контаминации согласно принципам управления рисками для обеспечения качества БМКП.

28. Руководитель организации должен назначить руководителя подразделения обеспечения качества, руководителя (руководителей) производства (подразделений производства), руководителя подразделения контроля качества и уполномоченное лицо (уполномоченных лиц) организации (в случае, если обязанности уполномоченного лица организации не возложены на руководителя организации и (или) руководителя подразделения обеспечения качества, руководителя подразделения производства или руководителя подразделения контроля качества).

29. Основные обязанности уполномоченных лиц организации включают:

а) осуществление документального подтверждения соответствия производства и контроля качества БМКП каждой серии БМКП требованиям законодательства Российской Федерации;

б) осуществление документального подтверждения соответствия произведенного БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации;

в) осуществление документального подтверждения соответствия произведенного БМКП спецификации на БМКП и показателям качества, установленным нормативной документацией на БМКП, в случае производства БМКП, не прошедшего государственную регистрацию, для доклинических исследований и клинических исследований;

³ Статья 195.1 Трудового кодекса Российской Федерации (Собрание законодательства Российской Федерации, 2002, № 1, ст. 3; 2012, № 50, ст. 6959; 2015, № 18, ст. 2625).

г) осуществление подтверждения соответствия импортируемой серии БМКП, произведенного частично или полностью за пределами Российской Федерации, требованиям законодательства Российской Федерации;

д) осуществление документального подтверждения соответствия процесса производства БМКП Правилам;

е) осуществление документального подтверждения соответствия осуществленных технологических операций и видов контроля требованиям внутренней технологической и нормативной документации перед выпуском каждой серии БМКП.

30. Уровень образования, квалификация и стаж работы уполномоченных лиц организации должны соответствовать требованиям к уполномоченному лицу организации, установленным законодательством Российской Федерации⁴.

31. Основными обязанностями руководителя подразделения обеспечения качества являются:

а) разработка и актуализация документации системы качества;

б) утверждение записей (протоколов) производства и контроля качества БМКП;

в) утверждение требований к материалам для производства БМКП, промежуточным продуктам производства БМКП;

г) участие в оценке качества и мониторинге предоставляемых услуг поставщиком материалов для производства БМКП;

д) осуществление мониторинга исполнения договоров по производству промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, материалов для производства БМКП, производимых по заказу;

е) осуществление мониторинга исполнения договоров с контрольными лабораториями для проведения испытаний материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП;

ж) утверждение документации по квалификации и мониторингу поставщиков материалов и услуг для производства БМКП;

з) составление периодических обзоров по качеству промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП;

и) участие в составлении обзоров по системе качества;

к) проведение оценки тенденций по изменению контролируемых параметров этапов и операций производства БМКП;

л) проведение инструктажа и обучения персонала подразделений организации с целью ознакомления с требованиями Правил и внутренней документации;

⁴ Часть 6 статьи 35 Федерального закона 180-ФЗ; приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 сентября 2017 г. № 694н «Об утверждении Порядка аттестации уполномоченного лица производителя биомедицинского клеточного продукта, требований к уровню образования и квалификации указанного уполномоченного лица и его полномочий по обеспечению качества биомедицинского клеточного продукта, вводимого в обращение» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 15.02.2017, регистрационный № 50048).

- м) участие в регулярных внутренних аудитах;
- н) участие в аудитах испытаний стабильности;
- о) участие в аудитах поставщиков материалов и услуг;
- п) консультирование руководителя организации по вопросам качества БМКП и функционирования системы качества;
- р) обеспечение своевременного доведения информации об отклонениях в системе качества до руководителей подразделений организации, руководителей подразделений контроля качества и обеспечения качества, руководителя организации.

32. Обязанности руководителя производства и подразделений производства включают:

а) обеспечение соответствия производства и хранения продуктов производства БМКП требованиям, установленным внутренней документацией и обеспечивающим качество БМКП;

б) обеспечение соблюдения технологического регламента, технологических инструкций, стандартных операционных процедур и других внутренних документов, касающихся технологического процесса, производственных объектов, процессов и условий их осуществления, и их анализ для определения целесообразности внесения в них изменений;

в) обеспечение составления и подписания записей (протоколов) персоналом в соответствии с должностными обязанностями перед передачей записей (протоколов) в подразделения контроля качества и обеспечения качества;

г) обеспечение квалификации, содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений, оборудования и инженерных систем производства БМКП;

д) обеспечение валидации технологического процесса, процессов очистки оборудования и помещений, отдельных этапов (операций) по осуществлению контроля, а также внутренний контроль результатов выполнения таких этапов (операций) (далее – внутривидеосный контроль);

е) обеспечение подготовки (переподготовки), инструктажа персонала.

33. Обязанности руководителя подразделения контроля качества включают:

а) одобрение или отклонение материалов для производства БМКП, а также промежуточных продуктов производства БМКП;

б) анализ документации, содержащей первичные данные по производству, упаковке и контролю качества, записей (протоколов) по результатам проведенных испытаний, документации по подтверждению соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации БМКП, или, в случае незарегистрированного БМКП, документации по подтверждению соответствия БМКП спецификации на БМКП и показателям качества, установленным в нормативной документации на БМКП, документации по выпуску серии БМКП, а также записей о распределении (реализации и (или) передаче) произведенной серии БМКП (далее – досье на серию БМКП);

в) обеспечение проведения контрольных испытаний БМКП в соответствии с нормативной документацией на БМКП;

г) анализ процедур отбора проб, методов испытаний и внутренних документов контроля качества БМКП для определения целесообразности внесения в них изменений;

д) оценку и визирование записей (протоколов) контроля качества перед их передачей в подразделения производства и обеспечения качества;

е) контроль проведения испытаний стабильности БМКП;

ж) контроль работы подчиненного(ых) структурного(ых) подразделения(ий), контроль за содержанием помещений, эксплуатацией и техническим обслуживанием производственного оборудования;

з) обеспечение проведения валидации оборудования, систем и методов испытаний, применяемых для контроля качества БМКП;

и) обеспечение проведения подготовки (переподготовки), инструктажа персонала подразделения(ий) производства;

к) обеспечение информированности руководителей подразделения обеспечения качества, производства и подразделений производства, уполномоченных лиц организации, руководителя организации по вопросам контроля качества БМКП.

34. Обязанности руководителей производства, подразделений производства и руководителя подразделения контроля качества включают:

а) мониторинг и контроль условий производства;

б) контроль соблюдения гигиенических требований;

в) участие в мониторинге и оценке качества услуг поставщиков материалов для производства БМКП;

г) участие в мониторинге поставщиков промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, материалов для производства БМКП;

д) осуществление мониторинга исполнения договоров с контрольными лабораториями для выполнения испытаний материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП;

е) определение и мониторинг условий хранения образцов материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП;

ж) мониторинг соблюдения требований Правил;

з) отбор проб (образцов) в целях проведения контроля качества;

и) участие в анализе функционирования процессов, качества БМКП, системы качества и выработке предложений по их улучшению;

к) обеспечение информированности руководителей подразделения обеспечения качества, уполномоченных лиц организации, руководителя организации по вопросам производства и контроля качества БМКП.

35. В организации должна быть разработана и утверждена ее руководителем программа по гигиене персонала с учетом особенностей производства БМКП, включая требования к одежде персонала. Руководитель организации должен обеспечить проведение инструктажа персонала по программе по гигиене персонала при подготовке (переподготовке) персонала.

36. Одежда лиц, находящихся в технологических и контрольных помещениях, должна соответствовать выполняемым в этих зонах операциям и классу чистоты воздуха помещения (рабочей зоны).

37. Персонал должен избегать непосредственного контакта открытых частей тела с БМКП, промежуточными продуктами производства БМКП, материалами для производства БМКП, а также частями оборудования, контактирующими с БМКП, промежуточными продуктами производства БМКП, материалами для производства БМКП. Персонал должен быть ознакомлен с порядком обработки открытых кожных покровов, установленным внутренней документацией.

38. В чистых помещениях (рабочих зонах) допускается нахождение минимально необходимого количества персонала. Проверочные и контрольные операции рекомендуется проводить, находясь за пределами чистых помещений.

39. Персонал (в том числе персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием оборудования), работающий в чистых помещениях (рабочих зонах), должен проходить регулярный инструктаж по вопросам надлежащего производства стерильного БМКП, включая вопросы гигиены и основы микробиологии, проводимый руководителем подразделения обеспечения качества. При необходимости нахождения в чистом помещении (рабочей зоне) лиц, не прошедших такого инструктажа, такие лица должны пройти инструктаж и за ними должно быть установлено наблюдение.

40. Одежду для чистых помещений (рабочих зон) необходимо очищать и обрабатывать таким образом, чтобы она не становилась причиной загрязнения БМКП. Операции очистки и обработки одежды должны выполняться в соответствии с внутренней документацией.

IV. Помещения

41. Площади помещений должны позволять разместить оборудование и материалы для производства БМКП в соответствии с Правилами, должны быть предусмотрены помещения для оборудования гигиенических комнат и раздевалок с горячим и холодным водоснабжением, воздушными сушилками или диспенсерами для одноразовых полотенец. Гигиенические комнаты должны быть отделены от технологических зон, но быть легкодоступны.

42. Зоны контроля качества следует отделять от технологических зон. Допускается размещение зон, используемых для контроля в процессе производства, в технологических зонах при условии, что операции технологического процесса не оказывают неблагоприятного влияния на точность контрольных испытаний, а контрольные испытания не оказывают неблагоприятного воздействия на технологический процесс и качество БМКП.

43. Для производства БМКП должна использоваться предназначенная для этих продуктов производственная база, исключая возможность их контаминации другими БМКП, промежуточными продуктами производства других БМКП, материалами для производства других БМКП. Необходимо исключить возможность перекрестной контаминации при производстве аутологичных и комбинированных БМКП.

44. Эксплуатация, проведение мониторинга, технического обслуживания и ремонта (в том числе инженерных систем) помещений не должны оказывать

отрицательного влияния на качество материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП. Порядок и периодичность уборки и дезинфекции помещений должны быть регламентированы внутренней документацией.

45. Освещенность, температурный режим, влажность и вентиляция в помещениях не должны оказывать отрицательного влияния на материалы для производства БМКП, промежуточные продукт производства БМКП и БМКП во время работы с ними или их хранения (при необходимости), а также на эксплуатацию оборудования и работу персонала.

46. При наличии риска микробиологической контаминации (например, при использовании в производстве инфицированного биологического материала) должны быть предусмотрены специальные изолированные помещения или рабочие зоны для работы с инфицированными биологическими материалами, промежуточными продуктами производства БМКП и БМКП.

47. Перемещение материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, отходов производства и передвижение персонала должно обеспечивать предотвращение случайной подмены материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП или возникновение риска их контаминации.

48. Передвижение персонала, перемещение биологических и других материалов, отходов производства должны быть регламентированы внутренней документацией.

49. На производстве должно быть предусмотрено наличие помещений для хранения уборочного инвентаря и средств для уборки. В чистых помещениях класс чистоты помещения хранения уборочного инвентаря должен соответствовать классу чистоты прилегающего помещения.

50. Отходы должны удаляться с соблюдением санитарно-гигиенического режима организации и требований санитарно-эпидемиологического законодательства Российской Федерации.

51. Среда помещений в части контаминации частицами и микроорганизмами должна соответствовать требованиям, устанавливаемым нормативной документацией на БМКП, и стадии технологического процесса и учитывать уровень контаминации исходных материалов и степень риска для обеспечения качества БМКП. В программу мониторинга среды помещений должны быть включены методы определения специфических микроорганизмов (в частности, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов).

52. Контрольные измерения, включая контроль инженерных систем и контроль среды помещений, должны проводиться в соответствии с принципами управления рисками для обеспечения качества БМКП на участках с технологическими процессами, осуществляемыми не в изолированной рабочей зоне, и на которых БМКП могут быть подвержены непосредственному воздействию среды помещений (например, во время добавления питательных сред, вспомогательных веществ, буферов, газов).

53. Допускается использование одного помещения для производства различных БМКП в случае выполнения следующих условий, направленных на предотвращение перекрестной контаминации:

а) проведен анализ основных характеристик БМКП, производство которых осуществляется в одних и тех же помещениях;

б) обеспечивается предотвращение попадания живых микроорганизмов и спор в смежные помещения путем определения потенциальных маршрутов перекрестной контаминации и использования одноразовых материалов и инженерных решений, обеспечивающих предотвращение попадания живых микроорганизмов и спор в смежные помещения;

в) разработаны и осуществляются мероприятия контроля по удалению микроорганизмов и спор перед началом манипуляций с другим БМКП;

г) производство БМКП осуществляется на основе принципа проведения однотипных циклов производства;

д) обеспечивается предотвращение перекрестной контаминации одних БМКП компонентами других БМКП.

54. Необходимость наличия специализированных помещений или изоляторов для приготовления нефасованного БМКП из его компонентов, его фасовки и упаковки зависит от характеристик биологического материала, используемого для производства БМКП, специфики БМКП и технологии его производства.

55. Работу со стерильным БМКП необходимо проводить в рабочих зонах с избыточным давлением. При этом в зонах с возможной локализацией микроорганизмов необходимо создавать отрицательный перепад давления для предотвращения распространения агентов, не входящих в состав БМКП и представляющих угрозу безопасности и (или) качеству БМКП (далее – контаминанты) за пределы этих зон. В случае если для работы в стерильных условиях используются рабочие зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, их следует окружать зонами соответствующего класса чистоты воздуха не ниже класса 8 ИСО⁵ с избыточным давлением. Внутренней документацией должны быть установлены значения перепадов давления и установлен порядок их постоянного контроля.

56. Воздушные фильтры системы очистки воздуха должны быть гидрофобными.

57. Помещения, в которых осуществляются производство, контроль качества и хранение БМКП, подразделяются на:

а) складские;

б) технологические;

в) контрольные;

г) вспомогательные;

⁵ ГОСТ ИСО 14644-1-2002. Межгосударственный стандарт. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха, введенный в действие постановлением Госстандарта России от 10.06.2003 № 190-ст (опубликован Издательством стандартов ИПК № 2003).

д) архивные.

58. Складские помещения должны обеспечивать упорядоченное хранение различных категорий материалов и продуктов с различным статусом:

а) находящихся на хранении до решения о пригодности или непригодности для использования биологических материалов, иных исходных, вспомогательных и упаковочных материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП (далее – карантин);

б) разрешенных для использования и (или) выпуска БМКП;

в) забракованных биологических материалов, иных исходных, вспомогательных и упаковочных материалов, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП;

г) отозванных из обращения и возвращенных серий БМКП.

59. При оснащении складских помещений следует предусматривать надлежащие условия хранения биологических материалов, иных исходных, вспомогательных и упаковочных материалов, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП. Складские помещения должны быть чистыми и сухими. В случае если требуются специальные условия хранения (температура, влажность), то такие условия хранения должны быть обеспечены с осуществлением их мониторинга.

60. В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП от воздействия погодных условий. Организация и оборудование мест приемки должны позволять проводить очистку упаковок с поступающими материалами перед складированием.

61. Режим карантина должен обеспечивать хранение материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП до принятия уполномоченными лицами подразделения контроля качества (уполномоченным лицом организации для БМКП) решения об их пригодности или непригодности для дальнейшего использования. Хранение материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП до принятия уполномоченными лицами подразделения контроля качества (уполномоченным лицом организации для БМКП) решения об их пригодности или непригодности для дальнейшего использования следует осуществлять в отдельных зонах, доступ в которые разрешен персоналу в соответствии с требованиями внутренней документации.

62. Для отбора проб поступивших материалов для производства БМКП должны быть организованы отдельная зона или помещение для отбора проб. Порядок отбора проб должен обеспечивать предотвращение контаминации или перекрестной контаминации.

63. Для хранения забракованных материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП, а также возвращенных и выведенных из обращения выпущенных серий БМКП должны быть предусмотрены изолированные зоны.

64. Высокоактивные вещества, легковоспламеняющиеся жидкости и прекурсоры должны храниться в отдельных безопасных и защищенных зонах.

65. Складские помещения должны пройти квалификацию перед их использованием в соответствии с главой XII Правил.

66. Размещение оборудования и материалов в рабочих и внутрипроизводственных зонах хранения должно сводить к минимуму риск случайной подмены материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП, обеспечивать отсутствие перекрестной контаминации, в том числе перекрестной контаминации аутологичных и комбинированных БМКП от различных доноров, и минимизировать риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа (операции) при производстве или контроле качества БМКП.

67. В технологических помещениях должны быть предусмотрены следующие рабочие зоны:

а) идентификации, контроля и оценки качества поступающих материалов для производства БМКП (далее – входного контроля), включая рабочие зоны по отбору проб поступающих биологических материалов для производства БМКП до завершения процесса входного контроля;

б) краткосрочного хранения образцов биологических материалов и промежуточных продуктов производства БМКП при их отсроченном использовании в технологическом процессе (при наличии);

в) хранения необходимого количества материалов для производства БМКП в количествах, достаточных для осуществления цикла производства БМКП;

г) фасовки, маркировки и упаковки БМКП.

68. В технологических помещениях, в которых происходит контакт биологических материалов, стерильных исходных, вспомогательных и упаковочных материалов, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП со средой помещений, должно создаваться и поддерживаться качество воздуха, необходимое для минимизации риска контаминации, в том числе перекрестной.

69. Технологические помещения должны пройти квалификацию перед их использованием в соответствии с главой XII Правил.

70. В чистых помещениях открытые поверхности должны быть гладкими, без механических дефектов и быть пригодными для мойки и дезинфекции.

71. В чистых помещениях не допускается наличие не поддающихся очистке углублений, выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы без углублений, недоступных для очистки.

72. В комнатах для переодевания персонала должен быть организован ламинарный поток воздуха. Зона перед выходом из чистого помещения для переодевания должна иметь тот же класс чистоты воздуха, что и чистое помещение, в которое она ведет.

73. Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания двух дверей должны использоваться блокировочные системы или системы визуального и (или) звукового предупреждения.

74. Подача фильтрованного воздуха в помещения должна поддерживать положительный перепад давления относительно помещения с более низким классом чистоты воздуха. В помещении должен быть организован ламинарный

поток воздуха. Смежные помещения с разными классами чистоты воздуха должны иметь разницу в давлении от 5 Па до 20 Па, смежные помещения с одним классом чистоты воздуха должны иметь разницу в давлении не менее 5 Па.

75. В технологических помещениях должна быть предусмотрена система аварийного оповещения об отказе системы вентиляции и о разнице в давлении между двумя помещениями ниже установленной в пункте 75 Правил. Значения перепада давления должны записываться уполномоченным персоналом или их контроль (мониторинг) должен осуществляться при помощи автоматизированной системы, обеспечивающей запись результатов контроля (мониторинга).

76. Микробиологические лаборатории и (или) микробиологические секторы зоны контроля качества должны быть отделены от других помещений контроля качества и технологических помещений.

77. Для контрольного оборудования, нуждающегося в защите от внешних факторов, включая вибрацию, электромагнитные поля, влажность воздуха, температурный режим, должны быть предусмотрены отдельные помещения (рабочие зоны).

78. Чистые помещения контрольных лабораторий должны пройти квалификацию в соответствии с главой XII Правил перед их использованием.

79. Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других помещений.

80. Технические зоны должны быть отделены от технологических и контрольных помещений. В случае если хранение запасных частей и инструментов необходимо осуществлять в технологических или контрольных помещениях, их следует содержать в предусмотренных для этого комнатах или на стеллажах (в шкафах).

81. Используемые шлюзы (для передачи образцов и для перехода персонала) должны пройти квалификацию перед использованием.

82. Организацией должно быть организовано специализированное хранилище, используемое для хранения, защиты, контроля, поддержания подлинности и целостности информации и образцов, а также гарантирующее доступ к данной информации в течение всего срока хранения (далее – архив). Не допускается использование помещений, в которых размещен архив (далее – архивное помещение) для принятия пищи, наличие в архивных помещениях гигиенических комнат.

83. В архивных помещениях должны быть организованы архив документации и архив образцов.

84. В архивных помещениях должны поддерживаться постоянная температура и относительная влажность, предотвращающие порчу архивированных документов и образцов.

85. В архивных помещениях должны быть предусмотрены:

а) вспомогательные помещения или зоны для хранения санитарного инвентаря и средств для уборки, растворов дезинфицирующих средств;

б) помещения для приема и выдачи документов и образцов.

86. Архив образцов должен быть укомплектован оборудованием, необходимым для долгосрочного хранения архивируемых образцов.

87. Помещения, в которых располагается архив образцов, и оборудование для долгосрочного хранения образцов должны пройти квалификацию перед их эксплуатацией в соответствии с главой XII Правил.

88. Обработку (очистку) помещений, в том числе чистых помещений, следует осуществлять в соответствии с устанавливаемой внутренней документацией процедурой. Для выявления резистентных штаммов микроорганизмов необходимо осуществлять контроль присутствия устойчивых к действию используемых дезинфицирующих средств микроорганизмов и ротацию дезинфицирующих средств.

89. Лица, ответственные за обработку помещений, в том числе ответственные за проведение дезинфекции, должны составлять графики проведения обработки, определять способы обработки помещений, оборудование и материалы, используемые при обработке помещений. Сведения о проведенной обработке помещений должны документально фиксироваться лицами, проводившими обработку.

90. Лица, ответственные за обработку помещений, должны осуществлять контроль микробиологической чистоты моющих и дезинфицирующих средств, за исключением растворов, прошедших стерилизацию. Прошедшие стерилизацию растворы необходимо хранить в предварительно очищенных контейнерах (таре) в пределах сроков хранения.

91. Различный уборочный инвентарь должен использоваться для:

- а) уборки помещений различного класса чистоты воздуха;
- б) уборки потолков, стен и пола;
- в) уборки вспомогательных помещений.

92. Внутренней документацией должны быть установлены показатели среды помещений и предусмотрено осуществление следующих видов контроля таких показателей в случае, если среда помещений может являться источником контаминации или перекрестной контаминации материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, производственного или контрольного оборудования, а также условия среды помещений могут приводить к повреждению хранящихся материалов и документов:

- а) контроль температуры и влажности;
- б) контроль концентрации аэрозольных частиц в воздухе (для чистых помещений);
- в) контроль скорости воздушного потока (для ламинарных зон чистого помещения);
- г) контроль кратности воздухообмена чистых помещений и объемных расходов на фильтрах чистого помещения;
- д) контроль перепада давления между чистыми помещениями и окружающей их средой помещений (для чистых помещений);
- е) микробиологический контроль, включая контроль обработки помещений при помощи смывов с оборудования, рабочих поверхностей, материалов и микробиологический контроль воздуха;

ж) метрологическое подтверждение пригодности оборудования, применяемого для замера контролируемых показателей среды помещений.

93. Для контроля установленных внутренней документацией показателей среды помещений в организации должна быть разработана и утверждена руководителем организации программа мониторинга условий среды помещений. Данные, получаемые в результате осуществления контроля условий среды помещений, должны документироваться и храниться в течение срока, определенного в программе мониторинга среды помещений.

94. Вода, используемая в технологическом процессе, должна быть пригодной для применения в соответствии с ее предполагаемым назначением. В случае если вода, контактирующая с материалами для производства БМКП, промежуточными продуктами производства БМКП, БМКП (как напрямую, так и косвенно через контактирующее с материалами для производства БМКП, промежуточными продуктами производства БМКП, БМКП оборудование) подвергается специальной обработке, процесс обработки воды должен пройти валидацию в соответствии с главой XII Правил с проведением контроля процесса валидации.

95. Инженерные системы, которые могут воздействовать и повлиять на качество продуктов производства БМКП, должны пройти квалификацию в соответствии с главой XII Правил.

V. Оборудование

96. Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания оборудования должны соответствовать назначению оборудования. Конструкция оборудования, включая оборудование для отбора проб, должна исключать возможность контаминации материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП во время проведения работ. Оборудование следует хранить в чистом состоянии.

97. Оборудование, функционирование которого может повлиять на качество БМКП, должно подвергаться квалификации и верификации в соответствии с главой XII Правил.

98. Конструкция оборудования должна обеспечивать возможность его очистки. Конструкция оборудования, обеспечивающего изоляцию объектов от среды помещения, должна исключать риск высвобождения биологических материалов, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, иных используемых при производстве БМКП биологических агентов в качестве исходных и (или) вспомогательных материалов, что должно быть подтверждено результатами проверок, порядок и периодичность которых должны быть определены внутренней документацией.

99. Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы минимизировать риски ошибок персонала или контаминации.

100. Технологическое оборудование не должно представлять опасности для материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП. Части технологического оборудования, контактирующие с

материалами для производства БМКП, промежуточными продуктами производства БМКП, БМКП, не должны вступать с ними в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество БМКП.

101. Руководитель организации должен обеспечить удаление неисправного оборудования из технологических и контрольных помещений или его маркировку как неисправного.

102. Точность и рабочий диапазон средств измерений должны соответствовать технологическим и контрольным операциям, в которых они используются.

103. Оборудование, не прошедшее квалификацию или верификацию, решением руководителя организации должно переводиться в карантин с исключением его использования в технологическом процессе и при проведении контроля до выяснения причин возникновения отклонений в ходе верификации и (или) квалификации.

104. Верификация используемого измерительного оборудования должна включать проведение поверки и (или) калибровки организацией в соответствии с установленными производителем измерительного оборудования процедурами.

105. Эксплуатация и контроль оборудования должны регламентироваться утвержденной руководителем организации внутренней документацией. Данные по эксплуатации, контролю, техническому обслуживанию, чистке, ремонту, калибровке, функциональному тестированию, поверке, определению нормированных характеристик испытательного оборудования, их соответствия требованиям нормативной документации и установление пригодности этого оборудования к эксплуатации должны фиксироваться документально.

106. Оборудование следует подвергать очистке и санитарной обработке в соответствии с требованиями внутренней документации. Инвентарь для очистки и дезинфекции в процессе его использования не должен являться источником контаминации. Оборудование, предназначенное для непрерывного технологического процесса или для производства последовательных серий одного и того же БМКП, следует подвергать периодической очистке во избежание риска контаминации. Процедуры очистки и стерилизации оборудования должны быть валидированы в соответствии с главой XII Правил.

VI. Использование изоляторных технологий

107. Изоляторные технологии предназначены для ограничения присутствия персонала в технологической зоне с целью снижения риска микробной и перекрестной контаминации БМКП при необходимости проведения манипуляции с ними в асептических условиях.

108. Изоляторные технологии включают применение изоляторных устройств, обеспечивающих изоляцию объектов от контаминантов, присутствующих в среде помещения. Изоляторные устройства могут быть различных конструкций и оснащены различными типами передаточных устройств – с передаточными камерами, передаточными шлюзами с одинарной или двойной дверью, или

являться полностью герметизированными системами, включающими устройства для стерилизации. Герметичность передаточного устройства и перчаток изоляторного устройства (при их наличии) должны контролироваться в порядке, определенном внутренней документацией. Руководитель производства и (или) его подразделений должны обеспечить осуществление контроля герметичности передаточного устройства и перчаток изоляторного устройства.

109. Для снижения риска контаминации следует использовать технологии, минимизирующие риск контаминации рабочей среды изоляторного устройства (RTP порты, технология «bag-in/bag-out», системы деконтаминации передаточных камер). В рабочей зоне передаточного устройства допускается отсутствие ламинарного потока воздуха.

110. Требования к чистоте воздуха в среде помещений, окружающей изоляторное устройство, определяются конструкцией его передаточного устройства и его назначением.

111. Изоляторные устройства могут быть использованы в технологическом процессе после проведения квалификации в соответствии с главой XII Правил.

112. После проведения квалификации изоляторные устройства и их передаточные устройства должны подвергаться верификации. Верификация должна включать проверку герметичности изоляторного и передаточного устройств, проверку целостности узлов «перчатка-рукав» (при их наличии), проверку системы деконтаминации, а также мониторинг рабочих параметров изоляторного устройства (температура, влажность, распределение потоков воздуха и других при необходимости).

113. Эксплуатация и контроль изоляторных и передаточных устройств должны осуществляться в соответствии с внутренней документацией. Данные по эксплуатации, контролю, техническому обслуживанию, чистке, стерилизации, ремонту, функциональному тестированию изоляторных и передаточных устройств должны фиксироваться документально.

VII. Использование компьютеризированных систем

114. В производственных процессах и (или) операциях допускается ввод данных, их электронная обработка и выдача информации, используемой для документального оформления и (или) автоматического управления производственными процессом (процессами) или операцией (операциями) (далее – компьютеризованная система).

115. Компьютеризированные системы мониторинга критических параметров процесса (автоматический мониторинг критических параметров процесса с установленными уровнями тревоги и реагирования), системы обработки и расчета полученных данных в ходе проведения анализа (программные и аппаратные средства хранения и анализа данных, специализированное программное обеспечение аналитического и производственного оборудования), системы документооборота, обеспечивающие согласование, утверждение, хранение, доступ к внутренним документам контроля, складские системы по списанию и

выпуску материалов и БМКП должны быть валидированы в соответствии с главой XII Правил.

116. Валидации подлежат планируемые к использованию функции компьютеризированной системы. Документация по валидации должна включать записи контроля изменений в случае их проведения в процессе валидации и отчеты об отклонениях, выявленных в ходе валидации. В организации должен вестись перечень (реестр) используемых в процессе производства и контроля качества компьютеризированных систем с указанием их функциональности.

117. В организации должна осуществляться проверка соответствия методов и алгоритмов тестирования компьютеризированной системы требованиям системы качества. Результаты оценки соответствия автоматизированных средств тестирования и режимов их работы требованиям системы качества должны быть оформлены документально.

118. В случае если функционирование компьютеризированной системы предусматривает перевод данных в другой формат или в другую систему данных, валидация должна включать проверку неизменности значения и смысла данных в процессе такого их перевода.

119. Компьютеризированные системы, осуществляющие электронный обмен данных с другими системами, должны содержать встроенные средства контроля правильного и безопасного ввода и обработки данных с целью минимизации рисков.

120. Для данных, вводимых вручную, необходимо предусмотреть дополнительный контроль точности ввода данных, который может осуществляться вторым оператором или с помощью валидированных электронных средств. Критичность и потенциальные последствия ошибочного или неправильного ввода данных в систему должны контролироваться системой управления рисками для обеспечения качества БМКП.

121. Данные компьютеризированной системы должны быть защищены от повреждений с применением физических и электронных мер и средств. Назначенные руководителем организации лица, ответственные за компьютеризированные системы, должны осуществлять проверку доступности, читаемости и точности сохраненных данных. Доступ к данным в компьютеризированной системе персоналу в соответствии с его должностными обязанностями должен быть обеспечен на протяжении всего периода хранения данных.

122. Лица, ответственные за компьютеризированные системы, должны выполнять резервное копирование хранящихся данных. Сохранность и точность резервных копий, а также возможность восстановления данных должны быть проверены в процессе валидации и контролироваться лицами, ответственным за компьютеризированные системы.

123. Для данных, хранящихся в электронном виде, должна быть предусмотрена возможность их получения на бумажном носителе. Для записей, на основании которых уполномоченным лицом организации принимается решение о выдаче разрешения на выпуск серии БМКП, должна быть

предусмотрена возможность их получения на бумажном носителе с указанием внесенных в записи изменений (при наличии).

124. Любые изменения в компьютеризированной системе, включая конфигурацию системы, должны проводиться в соответствии с процедурой, разработанной лицами, ответственными за компьютеризированные системы, и утвержденной руководителем организации.

125. В организации должны проводиться оценки компьютеризированных систем для подтверждения их соответствия требованиям Правил, включающие оценку имеющегося диапазона функциональных возможностей, записей об отклонениях, сбоях и обновлениях, отчетов об эксплуатации, надежности, защищенности и о валидационном статусе компьютеризированных систем.

126. Для обеспечения доступа к компьютеризированной системе персоналу в соответствии с их должностными обязанностями необходимо использовать физические и (или) логические способы контроля. Способы предотвращения несанкционированного доступа к системе могут включать в себя использование ключей, карточек доступа, персональных кодов с паролями, биометрических данных, ограничение физического доступа к компьютерному оборудованию и хранилищам данных. Степень защиты должна зависеть от критичности компьютеризированной системы. В организации должен осуществляться учет создания, изменения и аннулирования прав доступа персонала к компьютеризированной системе. Назначенными руководителем организации лицами должна быть разработана система управления данными и документами для идентификации операторов, осуществляющих вход в компьютеризированную систему, а также для регистрации изменения, подтверждения или удаления данных, включая дату и время совершения операций в компьютеризированной системе.

127. Отклонения от штатного функционирования компьютеризированной системы, включая системные сбои и ошибки в данных, должны документально оформляться оператором компьютеризированной системы в порядке, определенном внутренней документацией. Руководитель организации должен обеспечить установление причины сбоев и проведение анализа для разработки корректирующих мероприятий и предупреждающих действий.

128. Порядок эксплуатации и контроля компьютеризированных систем должен быть определен во внутренней документации. Сведения по эксплуатации, контролю, обслуживанию и другим видам деятельности с компьютеризированными системами должны оформляться документально.

VIII. Документация

129. Системой качества должны быть установлены виды используемой документации, форматы и формы сбора данных, правила их документальной фиксации и оформления. Документация может вестись на бумажном носителе или в электронном виде.

130. Система качества должна включать в себя внутреннюю документацию, документацию, содержащую сведения об осуществлении процессов, и

документацию, содержащую оценку соответствия осуществления процессов установленным внутренней документацией требованиями.

131. Руководитель организации должен организовать ведение документации:

а) определяющей действия персонала, выполнение технологического и других процессов, осуществление контроля качества, устанавливающей требования к объектам (материалам, помещениям, производственному оборудованию) и регламентирующей проведение проверок соответствия таким требованиям (далее – регламентирующая документация);

б) содержащей информацию для сведения (далее – информационная документация);

в) содержащей информацию и данные и (или) описывающей результаты деятельности (далее – описательная документация).

132. Для каждого производимого БМКП должен быть разработан технологический регламент производства, утверждаемый руководителем организации.

133. В зависимости от назначения технологические регламенты производства подразделяются на лабораторные и промышленные. Лабораторный технологический регламент определяет процесс производства БМКП в лабораторных условиях, обеспечивающий воспроизводимость технологического процесса, стабильный выпуск продукта и соблюдение правил техники безопасности.

134. Технологический регламент производства должен содержать следующие разделы:

а) спецификация на БМКП;

б) перечень используемых клеточных линий, лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций, медицинских изделий с указанием количества каждого из них;

в) детальная схема технологического процесса производства БМКП;

г) аппаратная схема технологического процесса производства БМКП, наименование и характеристика используемого оборудования;

д) наименование и характеристика используемого биологического материала (спецификация на биологический материал);

е) наименование и характеристика иных материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП (спецификации на материалы и промежуточные продукты производства БМКП);

ж) описание технологического процесса производства БМКП;

з) перечень технологических инструкций и применяемых операционных процедур;

и) перечень критичных для обеспечения стабильного качества БМКП параметров технологического процесса и контрольных точек;

к) методы контроля качества промежуточных продуктов производства БМКП;

л) расчет соотношения между количеством материалов для производства БМКП, и количеством БМКП, которое теоретически может быть получено с их использованием, и количеством фактически израсходованных при производстве

БМКП материалов для производства БМКП, и количеством фактически произведенного БМКП с учетом допустимых отклонений (далее – материальный баланс);

- м) обезвреживание отходов производства БМКП;
- н) безопасная эксплуатация производства (характеристики опасностей производства и меры безопасности в ходе технологического процесса);
- о) меры по охране окружающей среды;
- п) информационные материалы.

135. Для каждого производимого БМКП в организации должна быть разработана нормативная документация на БМКП. Нормативная документация на БМКП утверждается руководителем организации.

136. Нормативная документация на БМКП должна содержать следующую информацию:

- а) полное наименование документа;
- б) тип биомедицинского клеточного продукта (аллогенный, аутологичный, комбинированный);
- в) наименование БМКП, указание на его формы и количество (объем, масса, площадь);
- г) описание основного механизма действия;
- д) сведения о владельце регистрационного удостоверения БМКП, организации (при наличии);
- е) спецификацию на БМКП (включая общее описание);
- ж) состав БМКП (включая основной действующий компонент, описание клеточной линии (линий) и вспомогательный(ые) компонент(ы) на единицу упаковки);
- з) показатели качества и методы их определения;
- и) сведения об упаковке;
- к) сведения о маркировке;
- л) условия транспортировки;
- м) условия хранения;
- н) срок годности.

137. В случае если в состав БМКП входит лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция и (или) медицинское изделие, то в нормативной документации на БМКП дополнительно указывается следующая информация в отношении каждого лекарственного препарата, фармацевтической субстанции и (или) медицинского изделия, входящего в состав БМКП:

- а) наименование;
- б) фармакотерапевтическая группа по анатомо-терапевтическо-химической классификации (для лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций);
- в) вид (для медицинских изделий);
- г) количественное содержание;
- д) качественный состав;
- е) производитель и страна производства;
- ж) номер и дата выдачи регистрационного удостоверения (для лекарственных препаратов и медицинских изделий);

з) уникальный номер реестровой записи государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (для медицинских изделий)⁶;

и) номер реестровой записи государственного реестра лекарственных средств (для фармацевтических субстанций)⁷.

138. Для каждого производимого БМКП в организации должны быть разработаны и утверждены руководителем организации технологические инструкции по производству БМКП и инструкции по упаковке БМКП.

139. Технологическая инструкция по производству БМКП должна содержать:

а) сведения о месте нахождения производства БМКП и об оборудовании, которое необходимо использовать при производстве БМКП;

б) описание процедур или указание на процедуры, которые используются для подготовки производственного оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);

в) инструкции по проверке состояния оборудования и рабочего места перед началом выполнения технологической операции;

г) перечень необходимых материалов для производства БМКП, включая их характеристики и количество, с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый материал;

д) описание каждой технологической операции технологического процесса;

е) инструкции по внутрипроцессному контролю и описание контрольных образцов;

ж) требования к хранению материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, включая описание тары (упаковки), маркировку и специальные условия хранения (при необходимости);

з) инструкции по подготовке образцов промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП для контроля качества;

и) инструкции по подготовке образцов для архивирования (при необходимости);

к) специальные меры предосторожности.

140. Для каждого размера и типа упаковки БМКП руководителем организации должна быть утверждена инструкция по упаковке БМКП, включающая следующие сведения:

а) наименование БМКП, включая номер серии или код нефасованного БМКП, а также номер серии БМКП;

⁶ Часть 10 статьи 38 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2013, № 48, ст. 6165; 2016, № 18, ст. 2488).

⁷ Статья 33 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; 2014, № 52, ст. 7540; 2016, № 27, ст. 4283; 2018, № 1, ст. 9).

- б) описание формы и количества (объема, массы, площади) БМКП, если спецификация на БМКП содержит такую информацию;
- в) количество (объем, масса, площадь) БМКП в упаковке;
- г) перечень упаковочных материалов, включая их характеристики и количество, с указанием кода или номера, относящегося к каждому упаковочному материалу;
- д) инструкции по проверке качества очистки используемого оборудования и рабочего места и их готовности к использованию;
- е) описание процесса упаковки БМКП, включая вспомогательные операции;
- ж) перечень используемого оборудования;
- з) требования к хранению БМКП, включая тару, маркировку и специальные условия хранения (при необходимости);
- и) инструкции по подготовке образцов упаковки для контроля качества;
- к) инструкции по подготовке образцов упаковки для архивирования;
- л) специальные меры предосторожности.

141. Записи (протоколы) по производству серии БМКП должны содержать сведения, определяемые технологическим регламентом производства и технологическими инструкциями по производству БМКП, в том числе:

- а) наименование и номер серии БМКП;
- б) дату и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;
- в) фамилию и инициалы оператора каждой технологической операции и лица, осуществившего проверку выполнения технологической операции;
- г) фактически использованное количество каждого вида биологических материалов;
- д) фактически использованное количество и номер серии каждого вида иных материалов для производства БМКП;
- е) фактически использованное количество каждого вида промежуточных продуктов производства БМКП;
- ж) основные технологические операции или действия, с указанием использованного оборудования;
- з) записи по приготовлению образцов для контроля качества и внутрипроцессному контролю с указанием исполнителей и полученных результатов;
- и) о выходе промежуточных продуктов производства БМКП на различных стадиях технологического процесса;
- к) описание отклонений от технологического регламента производства и технологических инструкций, подписанное лицом, уполномоченным руководителем организации, с указанием даты;
- л) дату и подпись лица, ответственного за осуществление технологического процесса.

Записи (протоколы) по производству серии БМКП должны вестись одновременно с выполнением соответствующей операции.

142. Записи (протоколы) по упаковке серии БМКП (части серии БМКП) должны содержать сведения, определенные в инструкции по упаковке БМКП, в том числе:

- а) наименование и номер серии БМКП;
- б) дату (даты) и время проведения операций по упаковке;
- в) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и лиц(а), осуществивших проверку технологической операции;
- г) записи о проверках идентичности и соответствия инструкциям по упаковке БМКП, включая результаты внутрипроцессного контроля (при его проведении);
- д) об осуществленных операциях по упаковке, включая перечень использованного оборудования и упаковочных линий (при использовании);
- е) об отклонениях от порядка осуществления технологических операций с приложением подписанного лицом, уполномоченным руководителем организации, разрешением на такое отклонение от инструкций по упаковке;
- ж) о количестве, номерах, наименованиях упаковочных материалов и нефасованного БМКП, которые были выданы, использованы, уничтожены или возвращены на склад, а также о количестве упакованного БМКП;
- з) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.

143. Приемка материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, используемых для производства другого БМКП, должна подтверждаться записями (протоколами) по приемке на бумажном носителе. Записи (протоколы) по приемке должны содержать:

- а) наименование материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП) в накладной и на таре;
- б) внутреннее наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта Правил) и (или) код материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП);
- в) дату приемки;
- г) наименование поставщика и наименование организации;
- д) номер серии материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП) или иной идентификационный номер, присвоенный организацией;
- е) общее количество полученного материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП) и число единиц упаковок;
- ж) номер материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП), присвоенный после приемки.

144. Процедуры по внутренней маркировке, карантину и хранению материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства

БМКП, БМКП, используемых для производства другого БМКП, должны быть документально оформлены.

145. Лица, уполномоченные руководителем организации, должны осуществлять ведение и сохранение записей (протоколов) по распределению каждой выпущенной серии БМКП.

146. Руководителем организации должны быть утверждены следующие документы:

- а) порядок отбора проб;
- б) методика и порядок проведения испытаний;
- в) порядок выдачи разрешения и выбраковки материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП;
- г) порядок подтверждения соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации БМКП;
- д) порядок выдачи уполномоченным(и) лицом(ами) организации разрешения на выпуск серии БМКП;
- е) порядок учета распределения каждой выпущенной серии БМКП;
- ж) порядок эксплуатации используемого для производства БМКП оборудования;
- з) порядок архивирования оригиналов документов и записей (протоколов).

147. Внутренняя документация должна включать описание общих принципов и планы проведения:

- а) квалификации и валидации процессов, оборудования и систем;
- б) калибровки и (или) функционального тестирования оборудования;
- в) технического обслуживания, очистки и дезинфекции помещений, оборудования, систем;
- г) идентификации подписей, инструктажа персонала, проверки соблюдения Правил, гигиенических требований;
- д) мероприятий по деинсектизации и дератизации;
- е) мероприятий по рассмотрению претензий в отношении качества БМКП и отзывов из обращения выпущенных серий БМКП;
- ж) мероприятий по возврату выпущенных серий БМКП;
- з) контроля изменений;
- и) контроля отклонений;
- к) управления рисками для обеспечения качества БМКП;
- л) внутренних аудитов качества;
- м) выполнения обзоров качества БМКП;
- н) оценки поставщика, в том числе по месту осуществления деятельности поставщика;
- о) оценки выполнения Правил;
- п) заключения, отчеты, в том числе о предпринятых действиях (при наличии), по результатам проведенных мероприятий.

148. Лица, уполномоченные руководителем организации, должны вести журналы мониторинга использования оборудования, инженерных систем, среды помещений, в которых осуществляется производство БМКП.

149. Лица, уполномоченные руководителем организации, должны вести учет документов системы качества.

150. Система документации должна быть валидирована в соответствии с главой XII Правил.

151. Руководитель организации должен обеспечить хранение документации в соответствии со сроками, установленными Правилами или внутренней документацией.

152. Регламентирующие документы должны быть утверждены и подписаны лицами, имеющими право подписи, с указанием даты подписания и даты введения документа в действие. Каждый регламентирующий документ должен иметь уникальный идентификационный номер.

153. Внутренняя документация должна пересматриваться и актуализироваться с прекращением использования устаревших версий документов.

154. В случае если формой документа предусмотрено рукописное внесение сведений (данных), в таком документе должно быть предусмотрено место для внесения такой записи.

155. Для документальной фиксации данных должны использоваться установленные внутренней документацией формы записей (протоколов). Документальная фиксация данных должна осуществляться во время или непосредственно после завершения технологической операции, действия или наблюдения, в ходе которых эти данные получены.

156. Рукописные записи должны выполняться синими чернилами разборчивым почерком.

157. Изменение, вносимое в документ на бумажном носителе, должно быть заверено подписью лица, вносящего изменение, с указанием даты внесения изменений. Внесенное изменение не должно препятствовать прочтению исходной информации. При внесении изменений должна быть указана причина их внесения.

158. Персонал должен подтверждать внесенные им данные в форму записи (протокол) на бумажном носителе своей личной подписью и датой их внесения в форму записи (протокол) в предназначенных для этого полях формы записи (протокола). В случае если процедурой предусмотрен дополнительный контроль записей (протоколов), ответственные за него лица заверяют данные записи (протоколы) своей подписью и датой в установленных для этого местах.

159. Все графы, поля, ячейки, строки в формах записи (протоколах) на бумажных носителях должны быть заполнены. В незаполненные графы, поля, ячейки, строки вносится символ «Z» или обозначение «Н/П».

160. Не допускается использование символов (обозначений), указывающих на повторение данных.

161. Не допускаются выделение и подчеркивание данных маркерами или цветными ручками.

162. При документальной фиксации данных с использованием компьютеризированных систем ввод данных в электронные формы записи (протоколы) может осуществляться уполномоченным на ввод таких данных

персоналом в соответствии с его должностными обязанностями. Дополнение и изменение электронных данных возможно уполномоченным в соответствии с его должностными обязанностями на это персоналом, при этом должно быть обеспечено сохранение первоначально введенных данных. Факты внесения изменения или дополнения в формы записей (протоколов) должны документироваться.

163. Доступ к данным в электронной форме должен быть защищен паролями или другими средствами защиты от несанкционированного доступа. Сохранность данных в электронной форме должна обеспечиваться применением автоматического резервного копирования с возможностью восстановления резервных копий на резервных серверах, которые подлежат валидации в соответствии с главой XII Правил.

164. До утверждения документов лицами, уполномоченными руководителем организации, их хранение осуществляют лица, ответственные за их разработку и (или) ведение.

165. Оригиналы утвержденных лицами, уполномоченными руководителем организации, документов и записей (протоколов) с внесенными данными (сведениями) должны архивироваться и храниться в архивных помещениях.

166. Сроки хранения документов в архиве зависят от типа документа. Сроки хранения и условия хранения документов должны регламентироваться внутренней документацией.

167. Хранение описательной документации по производству серии БМКП осуществляется в течение одного года после окончания срока годности БМКП данной серии или в течение пяти лет после подтверждения соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации, и выдачи разрешения на выпуск серии БМКП уполномоченным лицом организации (в зависимости от того, какой срок дольше). Для серии БМКП, предназначенной для клинических исследований, описательную документацию следует хранить не менее пяти лет после завершения или прекращения клинических исследований БМКП, в которых был использован БМКП этой серии.

168. Описательная документация, включающая оригиналы записей, данные, введенные в компьютеризированную систему через интерфейс прибора, а также полученные с приборов без предварительной обработки, или их заверенные копии (далее – исходные данные), подтверждающие сведения и информацию, включенные в регистрационное досье на БМКП, должна храниться на протяжении срока действия регистрационного удостоверения БМКП.

169. Уничтожение документов осуществляется на основании документально оформленного обоснования их уничтожения. Перечень документов, подлежащих уничтожению, определяет руководитель организации.

IX. Материалы для производства БМКП

170. Лица, уполномоченные руководителем организации, должны осуществлять квалификацию поставщиков материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, предназначенных для

производства другого БМКП, с целью валидации технологического процесса производства до начала поставки продукции для ее использования в производстве БМКП. Квалификация поставщика клеточной линии, произведенной другой организацией, при ее использовании в качестве исходного материала для производства БМКП должна включать аудит процессов производства поставщика клеточной линии для проверки его соответствия Правилам.

171. Материалы для производства БМКП имеют производственный статус:

а) «Карантин» для материалов для производства БМКП до и во время проведения входного контроля (отбор проб, проведение испытания и выдачу разрешения на использование);

б) «Разрешено» для материалов для производства БМКП при соответствии результатов проведения входного контроля материалов для производства БМКП предъявляемым организацией требованиям;

в) «Брак» для материалов для производства БМКП при несоответствии результатов проведения входного контроля материалов для производства БМКП предъявляемым организацией требованиям.

172. Материалы для производства БМКП подлежат входному контролю с целью проверки их соответствия предъявляемым организацией требованиям. Допускается производство серии БМКП до получения результатов входного контроля материалов для производства БМКП в случае если срок проведения входного контроля превышает срок годности материалов для производства БМКП. Выпуск серии БМКП, произведенной до получения результатов входного контроля материалов для производства БМКП, осуществляется при наличии удовлетворительных результатов входного контроля материалов, использованных для производства серии БМКП.

173. При входном контроле материалов для производства БМКП в стерильных условиях без последующей стерилизации обязательным является проведение контроля стерильности.

174. В случае соответствия результатов проведения входного контроля материалов для производства БМКП предъявляемым организацией требованиям, руководитель организации выдает разрешение на использование материала, прошедшего входной контроль, в производстве БМКП.

175. При несоответствии по результатам входного контроля материала для производства БМКП требованиям, установленным спецификацией на него, материал забраковывается. Забракованный материал должен иметь маркировку «Брак».

176. Забракованные материалы в случае, если они не подлежат возврату поставщику, подлежат уничтожению. Уничтожение (передача на уничтожение) забракованного материала должно быть документально оформлено лицами, назначенными руководителем организации ответственными за уничтожение (передачу на уничтожение) забракованных материалов, в порядке, установленном внутренней документацией.

177. Руководитель организации должен обеспечить возможность идентификации материалов для производства БМКП на рабочих местах.

178. При необходимости стерилизации материалов для производства БМКП такая стерилизация должна проводиться термическим методом, газовым методом, радиацией или фильтрацией.

179. К материалам для производства БМКП (за исключением транспортной тары) предъявляются следующие требования:

а) отсутствие бактериальной и вирусной контаминации в материалах, включая лекарственные препараты, фармацевтические субстанции и медицинские изделия;

б) отсутствие контаминации возбудителями трансмиссивной губчатой энцефалопатии;

в) наличие разрешения для применения материалов к человеку (при наличии);

г) документальное подтверждение идентичности, чистоты (включая микробиологическую), стерильности (для стерильных материалов) и содержания бактериальных эндотоксинов;

д) отсутствие компонентов животного происхождения в материалах, которые не должны содержать такие компоненты;

е) быть рекомбинантными или человеческого происхождения (при существовании возможности закупки таких материалов);

ж) отсутствие антибиотиков (если их наличие не является необходимым и обосновано в технологическом регламенте производства).

180. Лицами, ответственными за получение материалов для производства БМКП, должен осуществляться контроль за соблюдением условий транспортировки термолабильных материалов для производства БМКП перед принятием таких материалов.

181. В случае если материалы для производства БМКП производятся организацией, то процесс их производства и методики контроля их качества должны быть валидированы в соответствии с главой XII Правил и контролироваться.

182. В организации должен осуществляться контроль целостности упаковки и пломб (при наличии), а также контроль соответствия сведений, указанных в накладной, сведениям на этикетках каждой партии (и серии, если партия состоит из нескольких серий) получаемых материалов для производства БМКП.

183. Упаковки материалов для производства БМКП, из которых были отобраны пробы материалов для проведения входного контроля, должны иметь маркировку.

184. В случае если партия материалов для производства БМКП состоит из различных серий, то входной контроль должен проводиться для каждой серии.

185. Находящиеся в складской и карантинной зонах материалы для производства БМКП должны быть маркированы этикетками. Этикетки должны содержать следующую информацию:

а) наименование и (или) внутренний код;

б) номер серии;

в) условия хранения;

г) срок годности (хранения) или дату, после которой требуется повторный контроль;

д) сведения о производственном статусе: «Карантин», «Разрешено», «Брак»;

е) иную информацию, установленную внутренней документацией.

186. В организации должен быть организован учет поступивших материалов для производства БМКП в складских помещениях в соответствии с требованиями внутренней документации с ведением учета текущего производственного статуса материалов («Карантин», «Разрешено», «Брак»). Биологический материал должен подлежать отдельному учету.

187. При использовании компьютеризированной системы учета и передвижения хранящихся материалов для производства БМКП допускается размещение на этикетке информации, позволяющей однозначно идентифицировать материал и соотнести его с соответствующей записью в компьютеризированной системе учета.

188. Материалы для производства БМКП должны выдаваться лицами, ответственными за их хранение и распределение, в соответствии с установленной внутренней документацией процедурой.

189. В подразделения производства должны поступать материалы для производства БМКП, на которые, по результатам входного контроля, получено разрешение на их использование, и срок годности которых не истек.

190. Ответственные лица, уполномоченные руководителем организации, должны осуществлять проверку состояния и производственного статуса выданных материалов для производства БМКП на рабочих местах и вести учет их использования в соответствии с требованиями внутренней документации.

191. Порядок использования материалов для производства БМКП на рабочих местах должен быть определен внутренней документацией. На упаковках материалов для производства БМКП должна быть нанесена дата их вскрытия с указанием лица, осуществившего вскрытие упаковки.

192. Хранение материалов для производства БМКП в складских зонах и на рабочих местах должно осуществляться в соответствии с условиями хранения, регламентируемыми производителем материалов. Специализированное оборудование, используемое для хранения материалов, должно быть квалифицировано в соответствии с главой XII Правил, должен проводиться мониторинг его функционирования.

193. Запрещается использовать в производстве и при осуществлении контроля качества материалы с истекшим сроком годности или пришедшие в негодность во время хранения.

194. Получение биологического материала от донора биологического материала для производства БМКП осуществляется в соответствии со статьей 33 Федерального закона № 180-ФЗ.

195. В случаях ввоза биологических материалов из других стран должны быть соблюдены требования качества и безопасности, установленные законодательством Российской Федерации.

196. Требования, предъявляемые к биологическим материалам, используемым для производства БМКП:

а) наличие сведений об инфицированности донора биологического материала, предназначенного для производства аутологичного и (или) комбинированного БМКП, по результатам тестирования донора в объеме не меньшем, чем предусмотрено нормативными правовыми актами Российской Федерации⁸;

б) отсутствие контаминации биологического материала и (или) инфицированности донора биологического материала, предназначенного для производства аллогенного БМКП или аллогенной части комбинированного БМКП, по результатам тестирования донора и (или) биологического материала в соответствии с требованиями нормативных правовых актов Российской Федерации⁶;

в) отсутствие микоплазменной контаминации клеток, поступивших из биобанков, предназначенных для хранения биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства БМКП;

г) отсутствие противопоказаний к донорству биологического материала (в соответствии со статьей 34 Федерального закона № 180-ФЗ).

197. Подтверждение в ходе обследования донора наличия инфекций, являющихся абсолютными противопоказаниями к донорству, установленными нормативными правовыми актами Российской Федерации⁶, является основанием для работы с биологическим материалом, полученным от такого донора, в специальных рабочих зонах для манипуляций с инфицированными материалами и к использованию такого биологического материала для получения аутологичного БМКП или аутологичной части комбинированного БМКП. Информация о наличии инфекций должна быть доступна в ходе всего цикла производства. Должны предприниматься меры для предотвращения перекрестной контаминации.

198. Принимаемые биологические материалы должны храниться в условиях, определенных технологическим регламентом производства. Данные о поступившем биологическом материале должны быть зафиксированы документально с присвоением биологическому материалу индивидуального идентификационного номера (кода). Данный номер (код) должен сохраняться в ходе всего цикла производства.

199. При осуществлении входного контроля биологического материала лицами, уполномоченными руководителем организации, осуществляется анализ сопроводительной документации, включая записи (протоколы) о заборе образца,

⁸ Статья 34 Федерального закона № 180-ФЗ; приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.03.2017 № 125н «Об утверждении порядка медицинского обследования донора биологического материала и перечня противопоказаний (абсолютных и относительных) для получения биологического материала» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28.05.2018, регистрационный № 51203).

сведения о доноре, результаты обследований донора, транспортной документации и условий транспортировки.

200. Контрольные испытания биологического материала проводятся при соответствии сопроводительной документации, упаковки и маркировки, а также условий транспортировки требованиям, установленным внутренней документацией.

Х. Производство БМКП

201. Технологические операции должны осуществляться персоналом в соответствии с технологическими инструкциями по производству БМКП, технологическим регламентом производства и требованиям Правил.

202. Операции технологического процесса с материалами для производства БМКП, промежуточными продуктами производства БМКП, БМКП, включая серии БМКП, должны осуществляться согласно установленным внутренней документацией процедурам и оформляться документально.

203. Осуществление (выполнение) этапов (операций) технологического процесса должно фиксироваться записями (протоколами) по производству серии БМКП и записями (протоколами) по упаковке серии БМКП.

204. Поступающие на производство материалы для производства БМКП должны быть проверены персоналом на предмет их соответствия требованиям, установленным внутренней документацией. Использование поступающих в технологические помещения материалов для производства БМКП должно быть одобрено лицами, уполномоченными руководителем организации, по результатам проведенного входного контроля материалов для производства БМКП. Биологические материалы, не подлежащие хранению, могут быть использованы для производства серии БМКП при нахождении в производственном статусе «Карантин» с одновременным проведением их входного контроля. Передача материалов для производства БМКП в технологические помещения должна осуществляться через материальные шлюзы или передаточные окна.

205. При поступлении биологического материала тара (транспортный контейнер), в которой поступил биологический материал, должна быть очищена и маркирована. Способ маркировки тары (транспортного контейнера), в которой поступил биологический материал, включая вносимые при маркировке сведения о поступившем биологическом материале, должны определяться внутренней документацией. Факты повреждения тары (транспортного контейнера) и упаковки, другие отклонения от правил транспортировки⁹, которые могут неблагоприятно повлиять на качество полученных материалов, должны быть зафиксированы документально и рассмотрены лицами, ответственными за

⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.08.2017 № 564н «Об утверждении Правил транспортировки биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов, и биомедицинских клеточных продуктов» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 22.12.2017, регистрационный № 49385).

получение материалов для производства БМКП, а информация о таких повреждениях тары (транспортного контейнера) и других отклонениях должна быть доведена до подразделений контроля качества и обеспечения качества.

206. Материалы для производства БМКП следует хранить в условиях, установленных внутренней документацией. Материалы для производства БМКП и БМКП должны быть защищены от микробной и другой контаминации на всех этапах (операциях) технологического процесса, в том числе перекрестной контаминации аутологичных и комбинированных БМКП. Контроль соответствия условий хранения установленным внутренней документацией требованиям осуществляет лицо, ответственное за хранение материалов для производства БМКП.

207. В организации должны проводиться проверки выхода продукта и материального баланса и их соответствие допустимым пределам, установленным в технологической документации на производство БМКП.

208. Произведенные серии БМКП должны быть помещены в карантин, функционирующий по принципу раздельного хранения. Помещение серии БМКП и образцов БМКП в карантин и выпуск серии БМКП и образцов БМКП из карантина следует осуществлять через материальные шлюзы или передаточные окна. Допускается использование одних и тех же материальных шлюзов или передаточных окон для передачи продуктов производства, образцов и материалов для производства БМКП при условии, что материальные шлюзы или передаточные окна являются активными и при условии разделения процессов передачи продуктов производства и материалов для производства БМКП во времени, с промежуточной обработкой материальных шлюзов или передаточных окон после каждой передачи.

209. БМКП следует хранить в условиях, установленных технологической инструкцией, в порядке, обеспечивающем разделение по сериям и очередность их использования.

210. Внутренней документацией должен быть определен порядок перемещения материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, а также отходов производства через технологические зоны.

211. Допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными БМКП в одном и том же помещении, если предприняты меры для исключения случайной подмены и перекрестной контаминации. Допускается производство различных БМКП в одном помещении при использовании изоляторной технологии, обеспечивающей асептические условия внутри изолятора (далее – закрытые системы).

212. Организация процесса производства БМКП должна обеспечивать отсутствие негативного влияния его условий на качество БМКП и безопасность персонала, участвующего в производстве.

213. Используемые в технологическом процессе материалы, транспортные контейнеры для материалов, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, оборудование, технологические помещения, материальные шлюзы и передаточные окна должны быть идентифицированы и маркированы этикетками

или иным способом, определенным во внутренней документации. Маркировка должна содержать информацию о принадлежности к этапу (операции) технологического процесса, если такая принадлежность определена.

214. Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или идентифицирующие помещения, должны быть четкими, однозначными, установленной внутренней документацией формы. В дополнение к информации на этикетках для маркировки статуса (например, «Карантин», «В ремонте», «Выведено из обращения») рекомендуется использовать цветовую кодировку.

215. В соответствии с технологическим регламентом производства БМКП, технологической инструкцией по производству БМКП и методиками испытаний с целью проверки качества производимого БМКП при осуществлении технологического процесса может проводиться внутривидеопроцессный контроль. Проведение внутривидеопроцессного контроля, в том числе получение образца для его проведения, не должно изменять БМКП или приводить к его контаминации.

216. Не допускаются отклонения от установленных процедур или незапланированные изменения в процессе реализации технологического процесса или его этапов (операций). В случае если произошло отклонение, то оно должно быть задокументировано с привлечением подразделения обеспечения качества и подразделения контроля качества. Незапланированное изменение должно быть оформлено документально с доведением информации об отклонении до подразделения обеспечения качества и подразделения контроля качества. Изменения в технологическом процессе или смежной с ним деятельности (процессах), которые оказывают влияние на технологический процесс или на качество БМКП, а также отклонения от технологического регламента производства, технологических инструкций по производству БМКП, процедур и методик испытаний в ходе внутривидеопроцессного контроля должны осуществляться в соответствии с требованиями внутренней документации по контролю за изменениями и управлению отклонениями.

217. Специальные требования в отношении производства БМКП, предназначенных для клинических исследований, содержатся в главе XVII Правил.

218. Организацией должна быть проведена оценка риска перекрестной контаминации, возникающей в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, аэрозолей, генетического материала, микроорганизмов или живых клеток от других материалов и продуктов производства в процессе их обработки, с одежды и тела операторов. Риск контаминации аутологичных и комбинированных БМКП компонентами БМКП, полученными от других доноров, и риск контаминации неинфицированных аутологичных БМКП компонентами инфицированных БМКП оцениваются отдельно.

219. Предотвращение перекрестной контаминации обеспечивается внедрением технических или организационных мер, в том числе эффективных и воспроизводимых процессов очистки для контроля риска перекрестной контаминации.

220. Организация для оценки и контроля риска перекрестной контаминации производимых продуктов должна использовать процесс управления рисками для

обеспечения качества БМКП, учитывающий планировку и назначение помещений и оборудования, порядок передвижения персонала и материалов, микробиологический контроль, особенности продуктов производства, характеристики технологического процесса, эффективность процессов очистки и аналитические параметры определения контаминантов. В процессе управления рисками для обеспечения качества БМКП должны быть определены помещения и оборудование, необходимые для производства конкретного БМКП или группы схожих по технологии производства БМКП.

221. В рамках процесса управления рисками для обеспечения качества БМКП в организации должен быть разработан перечень технических и организационных мер по контролю рисков перекрестной контаминации.

222. Технические меры по контролю рисков перекрестной контаминации включают:

- а) организацию выделенных производств (помещений и оборудования);
- б) организацию автономных производственных площадей, имеющих отдельное технологическое оборудование и отдельные, в том числе автономные, системы вентиляции и кондиционирования воздуха, изоляцию отдельных инженерных систем, используемых в различных зонах;
- в) особенности технологического процесса, помещений и оборудования, позволяющие свести к минимуму возможность перекрестной контаминации в процессе их эксплуатации, технического обслуживания и очистки;
- г) использование закрытых систем для обработки и передачи материала и продуктов производства;
- д) использование изоляторных устройств;
- е) использование одноразовых материалов;
- ж) использование воздушных шлюзов и перепадов давлений для локализации потенциального содержащегося в воздухе контаминанта в пределах определенного помещения (рабочей зоны);
- з) сведение к минимуму риска загрязнения, вызванного рециркуляцией или повторным использованием неочищенного или недостаточно очищенного воздуха;
- и) использование систем автоматической очистки с валидированной результативностью.

223. Организационные меры по контролю рисков перекрестной контаминации включают:

- а) выделение производства или автономных производственных площадей на основе производственных периодов (выделение с разделением во времени) с их последующей очисткой в соответствии с валидированными процедурами очистки;
- б) хранение специальной защитной одежды внутри рабочих зон, в которых производятся БМКП с высоким риском перекрестной контаминации;
- в) верификацию очистки после производства каждого вида БМКП;
- г) специальные меры по обращению с отходами производства БМКП, загрязненными промывными водами и загрязненной одеждой;
- д) разработку процессов очистки для помещений и оборудования, которые не несут риска перекрестной контаминации;

е) разработку форм записей (протоколов), заполняемых при проведении очистки, для контроля соответствия выполненных процедур утвержденному руководителем организации порядку проведения очистки и маркирования оборудования и производственных зон этикетками с информацией о статусе очистки;

ж) использование общих рабочих зон очистки по принципу производственных периодов с разделением по времени;

з) надзор за соответствием действий персонала требованиям Правил.

224. Упаковка БМКП должна обеспечивать сохранение его качества в течение всего срока годности при соблюдении условий хранения, что должно быть подтверждено исследованиями стабильности БМКП.

225. Упаковка нефасованного БМКП в первичную упаковку должна осуществляться с использованием стерильных упаковочных материалов в стерильных условиях в изолированных рабочих зонах или изоляторных устройствах с соответствующим классом чистоты воздуха.

226. При разработке инструкций по упаковке БМКП необходимо предусматривать проведение процедур, сводящих к минимуму риск перекрестной контаминации или случайной подмены. Упаковка аутологичных и комбинированных БМКП, содержащих клеточные линии различных доноров, должна быть разделена физически или по времени.

227. Перед началом операции по упаковке необходимо проверить статус очистки упаковочного места и сопряженных рабочих зон, изоляторных устройств, упаковочного оборудования и удостовериться в отсутствии в них использовавшихся ранее нефасованных БМКП, материалов для производства БМКП или документов, если они не требуются для выполнения запланированной операции. Уборку и очистку упаковочного места необходимо проводить согласно процедуре, установленной во внутренней документации.

228. Наименование и номер серии (внутренний код) упаковываемого нефасованного БМКП должны быть указаны на каждом упаковочном месте.

229. При поступлении нефасованного БМКП и упаковочных материалов на место упаковки следует проверять их количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке БМКП.

230. При упаковке нефасованного БМКП на линии следует контролировать:

а) общий внешний вид упаковок, в том числе отсутствие контаминантов первичной упаковки, таких как осколки стекла и (или) пластика и металлические частицы;

б) комплектность упаковок;

в) использование надлежащего вида нефасованного БМКП и упаковочных материалов;

г) правильность нанесения маркировки;

д) правильность работы контрольных устройств упаковочного оборудования.

231. Не допускается возврат образцов БМКП или материалов, взятых с упаковочной линии, на упаковочную линию.

232. При выявлении расхождения, установленного во время составления баланса между количеством упаковываемого нефасованного БМКП, упаковочного материала и числом произведенных единиц упаковок БМКП, организации следует провести рассмотрение и установить причину этого расхождения до выпуска серии БМКП.

233. После завершения операций по упаковке оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным на них номером серии БМКП должны быть уничтожены с документальным оформлением факта их уничтожения. Возврат на склад немаркированных упаковочных материалов должен производиться в соответствии с процедурой, определяемой внутренней документацией.

234. Маркировку серии БМКП следует осуществлять сразу после упаковки БМКП. При отложенной по времени маркировке серии БМКП после упаковки БМКП следует принять меры, предотвращающие ошибочную маркировку.

235. В организации должен быть организован контроль правильности осуществления маркировки (например, нанесения номеров серий, срока годности), осуществляемой как отдельная технологическая операция или в процессе упаковки, порядок осуществления которого должен определяться внутренней документацией.

236. Для маркировки серии БМКП следует использовать этикетки в рулоне. Использование разрезанных этикеток допускается при невозможности или нецелесообразности использования этикеток в рулоне.

237. В организации должны проводиться проверки функционирования электронных устройств считывания кода, счетчиков этикеток.

238. Маркировка упаковочных материалов, нанесенная с помощью печати или методом тиснения, должна быть четкой и устойчивой к выцветанию и стиранию в условиях хранения продуктов производства.

239. На первичной и вторичной упаковках на русском языке должны быть указаны сведения, предусмотренные статьей 36 Федерального закона № 180-ФЗ.

240. В случае использования низких температур хранения (минус 20 °С и ниже) должна использоваться маркировка, устойчивая к указанным температурам.

XI. Контроль качества БМКП, материалов, используемых для производства БМКП

241. Основными задачами при организации контроля качества БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП и материалов для производства БМКП, являются:

а) осуществление отбора проб материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП лицам, уполномоченными руководителем организации, в соответствии с порядком, определенным внутренней документацией;

б) проведение испытаний материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП лицам, уполномоченными

руководителем организации, в соответствии с порядком, определенным внутренней документацией;

в) проведение валидации методов испытаний в соответствии с главой XII Правил;

г) проведение исследования стабильности для образцов биологического материала, промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП;

д) составление записей (протоколов), документально подтверждающих проведение мероприятий по отбору, испытаниям и контролю проб;

е) оценка записей (протоколов), оформленных по результатам контрольных испытаний материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, включая нефасованный БМКП, на предмет их соответствия требованиям спецификаций, нормативной документации (для БМКП), требованиям внутренней документации, а также оценку отклонений от них;

ж) проведение в организации рассмотрения причин выявленных несоответствий при обнаружении несоответствий результатов испытаний материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП требованиям спецификаций и (или) нормативной документации на БМКП.

242. В структуру подразделения контроля качества должны входить одна или несколько контрольно-аналитических лабораторий.

243. Подразделение контроля качества должно обеспечивать:

а) организацию контроля качества промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП;

б) разработку и проведение мероприятий по повышению качества БМКП;

в) осуществление входного контроля и оценки соответствия качества материалов для производства БМКП установленным спецификациям;

г) осуществление межоперационного контроля на всех стадиях технологического процесса, контроля качества и комплектности БМКП;

д) разработку и внедрение внутренней документации, необходимой для функционирования подразделения контроля качества, способов и методов контроля качества, в том числе предусматривающих автоматизацию и механизацию контрольных операций, проведение неразрушающего контроля, а также в сфере производства и обеспечения качества БМКП;

е) определение критических показателей параметров и их оптимальных норм, а также по выбору средств их измерения;

ж) контроль за соблюдением условий среды помещений;

з) подготовку подразделений организации к аттестации;

и) проведение подтверждения соответствия серии БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации БМКП;

к) контроль за испытаниями, переданными на аутсорсинг;

л) подготовку претензий при нарушениях поставщиками требований к качеству поставок материалов для производства БМКП;

м) определение причин несоответствия свойств, характеристик и параметров объектов, систем, процессов и условий их осуществления

требованиям внутренней документации (далее - нарушение качества), нарушения технологии производства, ухудшения качества работ и выпуска брака, а также разработку корректирующих и предупреждающих действий по уменьшению и (или) устранению выявленных несоответствий и нарушений;

н) документальное оформление результатов контрольных операций, ведение учета показателей качества продуктов производства, брака и его причин, составление отчетности о качестве производимых серий БМКП;

о) участие в процессах улучшения качества производства и продуктов производства БМКП.

244. На подразделение контроля качества могут быть возложены иные обязанности, в том числе валидация методов контрольных испытаний, участие в оценке предлагаемых изменений в оборудование, системы, процессы, рассмотрении отклонений, претензий в отношении качества и отзыве выпущенных серий БМКП из обращения.

245. Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в складские и производственные зоны для отбора проб и проведения мониторинга.

246. Требования к контролю качества БМКП, предназначенных для клинических исследований, изложены в главе XVII Правил.

247. Для БМКП со сроком годности до 15 суток, для которых требуется осуществление выпуска серии БМКП до окончания проведения контрольных испытаний данной серии БМКП, должны применяться контрольные испытания, позволяющие проводить предварительное подтверждение соответствия серий таких БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации БМКП. Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии таких БМКП проводится в два этапа:

а) оценка уполномоченными лицами организации записей, относящихся к процессу производства серии БМКП, и результатов мониторинга среды помещений, условий производства, отклонений от установленных процедур и контрольных результатов для первичного выпуска серии БМКП;

б) оценка уполномоченным лицом организации результатов окончательных контрольных испытаний для заключительного подтверждения соответствия серии БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации БМКП.

248. Поставка серии БМКП, для которых требуется осуществление выпуска серии БМКП до окончания проведения контрольных испытаний, в сторонние организации должна осуществляться с приложением результатов предварительного контроля качества БМКП. Результаты окончательного контроля качества БМКП должны быть направлены в адрес организаций, в которые была осуществлена поставка БМКП этой серии, в течение 1 рабочего дня после оценки уполномоченным лицом организации результатов окончательных контрольных испытаний для заключительного подтверждения соответствия серии БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации БМКП.

249. В случае если допускается хранение промежуточных продуктов производства БМКП, должно быть проведено испытание их стабильности.

250. Подразделение контроля качества должно иметь доступ к следующей документации:

а) записям (протоколам) регистрации и исследования контрольных образцов;

б) записям результатов проведенных калибровок и квалификаций измерительных приборов;

в) результатам подтверждения соответствия БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, документам, подтверждающими качество материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП;

г) данным мониторинга среды помещений (воздух, вода, другие технологические среды);

д) записями (протоколами) по валидации методик контрольных испытаний.

251. В организации должно быть обеспечено хранение документации по контролю качества каждой серии БМКП в соответствии с требованиями к хранению документации по производству и упаковке серии БМКП, установленными Правилами.

252. Отбор образцов стерильных материалов для производства БМКП, стерильных промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП должен осуществляться в стерильных условиях в чистых помещениях с соответствующим классом чистоты воздуха.

253. Отбор образцов должен осуществляться в соответствии с порядком, определенным внутренней документацией и предусматривающим включение в документы по итогам отбора образцов сведений о лицах, уполномоченных руководителем организации осуществлять отбор проб, об используемых методах и оборудовании, о количествах проб, которые отобраны.

254. Порядок отбора образцов должен определять:

а) метод отбора образцов;

б) используемое оборудование;

в) количество образца, которое должно быть отобрано;

г) инструкции по подготовке образца к анализу;

д) тип контейнера, используемого для хранения образца;

е) маркировку контейнеров с отобранными образцами;

ж) меры предосторожности при отборе образцов материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП;

з) условия хранения образцов;

и) инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора образцов.

255. Перечень отбираемых образцов в ходе цикла производства БМКП определяется организацией с учетом принципов управления рисками для обеспечения качества БМКП.

256. Контейнеры с образцами должны быть маркированы с указанием содержимого (наименование и код), количества (объема, массы или площади) образца, названием методики испытания образца, даты отбора проб. Работа с образцами должна проводиться с обеспечением минимизации рисков их случайной подмены и негативного воздействия среды помещений на образцы.

257. Записи (протоколы) отбора образцов следует хранить один год после истечения срока годности серии БМКП, но не менее трех лет со дня их оформления.

258. Для проведения контрольных испытаний материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП могут привлекаться контрольно-аналитические лаборатории других организаций при условии осуществления контрольных испытаний в соответствии с требованиями Правил.

259. В случае проведения контрольного испытания в контрольно-аналитической лаборатории другой организации организация осуществляет передачу методики испытания в эту организацию.

260. Передаваемая методика испытания должна пройти валидацию в соответствии с главой XII Правил.

261. Передача методики испытаний от организации в контрольно-аналитическую лабораторию другой организации должна оформляться протоколом.

262. Полученные результаты контрольных испытаний образцов должны быть оформлены документально в виде записей (протоколов).

263. Записи (протоколы) результатов контрольных испытаний должны содержать:

а) наименование и коды анализируемых материалов, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП;

б) номер серии, наименование производителя БМКП и (или) его поставщика;

в) ссылки на спецификации на материалы, промежуточные продукты производства БМКП, БМКП и методики их контрольных испытаний;

г) перечень использованного оборудования и лабораторных материалов;

д) результаты контрольных испытаний, включая расчеты;

е) сроки годности использованных лабораторных материалов;

ж) даты проведения контрольных испытаний;

з) фамилии и инициалы лиц, выполнивших контрольные испытания;

и) фамилии и инициалы лиц, проверивших расчеты;

к) заключение о соответствии или несоответствии анализируемых материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП спецификациям, дату и подпись лица, утвердившего протокол.

264. Лабораторные материалы, используемые для проведения контрольных испытаний (реактивы, мерная посуда, титрованные растворы, стандартные образцы, питательные среды), должны соответствовать требованиям, содержащимся в методике испытания. Приготовление реактивов, титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред должно осуществляться в соответствии с методами, описанными в методике испытания.

265. Допускается при проведении контрольных испытаний использование веществ, посредством сравнения с которыми осуществляется контроль качества и которые применяются для калибровки стандартных образцов производителя

лекарственных средств, используемых для контроля качества и иных целей при обращении лекарственных средств (далее – стандартные образцы).¹⁰

266. В качестве стандартных образцов должны использоваться фармакопейные стандартные образцы (при их наличии). В случае отсутствия фармакопейных стандартных образцов лекарственных средств в организации могут быть разработаны, аттестованы¹¹ и использоваться стандартные образцы организации.

267. Лабораторные материалы для проведения контрольных испытаний (реактивы, их растворы, стандартные образцы и питательные среды) должны быть маркированы с указанием даты приготовления, даты вскрытия с проставлением подписи лица, проводящего контрольные испытания. На этикетках должны быть указаны сроки годности или хранения, а также условия хранения. Для титрованных растворов реагентов необходимо указывать дату последнего установления титра.

268. Питательные среды должны быть приготовлены в соответствии с инструкциями производителя питательной среды. Пригодность питательных сред должна проверяться организацией перед их использованием.

269. Испытания микробиологических образцов должны осуществляться в чистых помещениях или изолированных рабочих зонах с соответствующим классом чистоты воздуха. Для заведомо контаминированных образцов испытания должны проводиться только в изолированных рабочих зонах.

270. Испытания на стерильность образцов должны осуществляться в стерильных условиях в чистых помещениях или изолированных рабочих зонах с соответствующим классом чистоты воздуха.

271. Использованные микробиологические среды должны быть подвергнуты деконтаминации и утилизации в соответствии с требованиями внутренней документации.

272. Содержание, контроль и использование лабораторных животных для контроля материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП осуществляются в соответствии с требованиями, установленными Правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»¹² (далее – Правила надлежащей лабораторной практики).

¹⁰ Статья 4 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 42, ст. 5293; № 49, ст. 6409; 2013, № 27, ст. 3477; № 48, ст. 6165; 2014, № 43, ст. 5797; № 52, ст. 7540; 2015, № 29, ст. 4367; 2016, № 1, ст. 9; 2018, № 1, ст. 9).

¹¹ «ГОСТ ISO Guide 35-2015. Межгосударственный стандарт. Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации), введенный в действие приказом Росстандарта от 09.12.2015 № 2120-ст (опубликован М.: Стандартинформ, 2016).

¹² Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 15 августа 2016 г., регистрационный № 43232.

273. Срок хранения БМКП и срок хранения БМКП после вскрытия транспортировочного контейнера и (или) первичной упаковки определяются по результатам оценки стабильности БМКП.

274. Испытания стабильности БМКП должны проводиться в соответствии с разработанным в организации планом испытаний стабильности БМКП, утвержденным руководителем организации.

275. План испытания стабильности БМКП должен содержать:

- а) количество исследуемых серий БМКП;
- б) описание условий хранения серий БМКП;
- в) описание и (или) указание на физические, химические, микробиологические и биологические методики испытаний;
- г) критерии приемлемости результатов испытаний;
- д) описание первичной упаковки БМКП;
- е) периодичность проведения испытаний.

276. План испытания стабильности БМКП должен предусматривать исследование стабильности не менее одной серии БМКП в каждой производимой расфасовке и в каждом виде первичной упаковки БМКП.

277. Результаты испытания стабильности БМКП, полученные после его государственной регистрации и отличающиеся от полученных ранее результатов испытания стабильности, должны быть рассмотрены. Результаты испытания стабильности БМКП, не соответствующие спецификации на БМКП, или выявленная в ходе испытания стабильности БМКП после его государственной регистрации тенденция к уменьшению срока годности БМКП должны рассматриваться как информация, влияющая на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения БМКП, с рассмотрением соответствующих рисков¹³. Результаты испытания стабильности БМКП должны быть оформлены документально.

¹³ Приказ Росздравнадзора от 02.08.2018 № 5071 «Об утверждении Порядка осуществления владельцами регистрационных удостоверений биомедицинских клеточных продуктов, юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, либо уполномоченными ими другими юридическими лицами приема, учета, обработки, анализа и хранения поступающих в их адрес от субъектов обращения биомедицинских клеточных продуктов и органов государственной власти сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении биомедицинских клеточных продуктов, об особенностях их взаимодействия с лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, пищевыми продуктами, другими биомедицинскими клеточными продуктами, об индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 15.08.2018, регистрационный № 51900).

ХII. Квалификация, валидация и верификация

278. В организации должны осуществляться квалификация, валидация и верификация оборудования, систем и процессов, связанных с производством БМКП (далее – оборудование, системы, процессы), а также валидация процессов, обеспечивающих осуществление производства БМКП. Изменения оборудования, систем и процессов должны оформляться документально с проведением оценки их влияния на статус валидации (квалификации) и на качество БМКП.

279. Решения об объемах валидации и квалификации оборудования, систем и процессов должны основываться на оценке рисков для обеспечения качества БМКП. Результаты проведенных оценок рисков для обеспечения качества БМКП должны быть оформлены документально.

280. В организации должно осуществляться планирование квалификационных и валидационных мероприятий с разработкой валидационных и квалификационных программ организации, определенных в валидационном плане.

281. Валидационный план должен содержать:

- а) описание основных принципов валидации и квалификации;
- б) обязанности персонала, задействованного в составлении и выполнении валидационной программы;
- в) описание выполненных работ по валидации и квалификации, включающее обзор систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации и квалификации;
- г) сведения о планировании и разработке графика валидационных и квалификационных работ;
- д) описание порядка осуществления контроля за внесением изменений в оборудование, системы и процессы;
- е) обоснование установления критериев приемлемости в ходе валидационных и квалификационных работ;
- ж) описание мероприятий по подготовке (переподготовке), инструктажу персонала, осуществляющего проведение квалификации и валидации;
- з) перечень форм протоколов (записей) и отчетов по квалификации и валидации, установленных внутренней документацией;
- и) требования к периодичности проведения верификации.

282. Валидационные мероприятия должны проводиться персоналом в соответствии с его должностными обязанностями с соблюдением валидационных процедур, установленных внутренней документацией.

283. По результатам квалификации (валидации) персонал, осуществляющий эти работы, должен формировать отчет в порядке, установленном внутренней документацией.

284. На различные этапы производства БМКП могут разрабатываться отдельные валидационные планы.

285. При планировании валидационных мероприятий должен использоваться принцип управления рисками для обеспечения качества БМКП с повторной

оценкой рисков для обеспечения качества БМКП, проводимой после внесения изменений в оборудование, системы и (или) процессы.

286. В случае представления валидационных (квалификационных) протоколов другой организацией руководитель подразделения обеспечения контроля качества должен проверить их соответствие разработанным в организации валидационным (квалификационным) процедурам.

287. При наличии в валидационных (квалификационных) программах нескольких этапов проведения валидации (квалификации) выпуск на следующий этап валидации (квалификации) должен осуществляться лицами, уполномоченными руководителем организации, утверждающими валидационный (квалификационный) отчет. Выпуск на следующий этап валидации (квалификации) в случае наличия отклонений в представленных отчетах о проведении мероприятий по валидации (квалификации) осуществляется при условии наличия документально оформленной оценки отсутствия существенного влияния таких критериев и (или) отклонений на последующие процессы валидации (квалификации).

288. Квалификационные и валидационные требования к вводимым оборудованию и системам должны определяться с учетом их критических параметров и минимизации рисков для обеспечения качества БМКП.

289. После монтажа систем и оборудования должна проводиться их квалификация, включающая:

- а) квалификацию монтажа оборудования, трубопроводов, инженерного и контрольно-измерительного оборудования и подтверждение соответствия смонтированных систем и оборудования чертежам и спецификациям на них;
- б) проверку инструкций поставщика систем и оборудования и требований по их обслуживанию;
- в) калибровку контрольно-измерительного оборудования.

290. После квалификации монтажа систем и оборудования должна быть проведена квалификация их функционирования, включающая проведение испытаний по подтверждению границ рабочих диапазонов, выход за которые определяет наибольшую вероятность получения БМКП ненадлежащего качества.

291. По итогам проведения квалификации функционирования систем и оборудования может быть проведена доработка планов по обслуживанию систем и оборудования, стандартных операционных процедур и процедур очистки.

292. После проведения квалификации функционирования должна быть проведена квалификация эксплуатации. Допускается проведение квалификации эксплуатации с квалификацией функционирования или валидацией процесса производства БМКП.

293. Квалификация эксплуатации должна включать испытания с использованием материалов для производства БМКП и проводиться во всем рабочем диапазоне процессов производства БМКП.

294. Валидация процессов производства БМКП должна проводиться для подтверждения осуществления процессов производства БМКП в пределах рабочих диапазонов, позволяющих получать БМКП надлежащего качества.

295. При валидации процесса производства БМКП количество произведенных серий БМКП должно определяться с учетом ранее проведенных валидаций процессов производства этого БМКП.

296. По результатам валидации процесса производства БМКП должно быть установлено соответствие характеристик и параметров технологического процесса производства БМКП, необходимых для обеспечения производства БМКП надлежащего качества (далее – критические характеристики и параметры технологического процесса). Порядок определения критических характеристик и параметров технологического процесса производства БМКП должен быть определен внутренней документацией с учетом результатов оценки рисков для обеспечения качества БМКП.

297. Серии БМКП, произведенные с целью валидации процесса производства БМКП, должны состоять из того же количества БМКП, что и планируемые к производству серии БМКП. Системы и оборудование, используемые для валидации процесса производства БМКП, должны быть квалифицированы и используемые аналитические методики должны быть валидированы.

298. Выпуск произведенных валидационных серий БМКП осуществляется по решению уполномоченного лица организации в случае соответствия производства Правилам и соответствия БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, или спецификации на БМКП и требованиям нормативной документации на БМКП в случае производства незарегистрированного БМКП.

299. Запуск производства БМКП может быть осуществлен до завершения валидационной программы. Решение о запуске производства до завершения валидационной программы должно быть оформлено документально, основываться на оценке соотношения риска к пользе от применения БМКП и утверждено руководителем организации по представлению уполномоченного лица организации.

300. Валидация процесса производства БМКП осуществляется на основе последовательного производства нескольких серий БМКП. Для валидации процесса производства БМКП должно быть произведено не менее трех последовательных серий БМКП. Данные по валидации могут дополняться данными, полученными при производстве последующих серий БМКП.

301. Протокол валидации процесса производства БМКП должен включать:

- а) краткое описание процесса производства БМКП;
- б) краткий обзор показателей качества БМКП и критических характеристик и параметров технологического процесса;
- в) перечень используемого оборудования и систем (включая контрольно-измерительное оборудование);
- г) перечень мониторирующего и записывающего оборудования и сведения о его калибровке;
- д) перечень аналитических методик и сведения об их валидации;
- е) план отбора образцов материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП;

ж) порядок регистрации и оценки результатов анализа образцов материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов БМКП и БМКП;

з) обязанности персонала, проводящего валидацию процесса производства БМКП;

и) сроки проведения валидации процесса производства БМКП.

302. Во внутренней документации должен быть определен порядок верификации процессов, включающий процедуры контроля характеристик поступающих материалов для производства БМКП, перечни показателей качества БМКП и критических характеристик и параметров технологического процесса для обеспечения производства БМКП надлежащего качества, а также количество серий БМКП, необходимое для подтверждения производства БМКП надлежащего качества. Подразделение обеспечения качества должно проводить оценку процедуры контроля характеристик поступающих материалов для производства БМКП и критических характеристик и параметров технологического процесса.

303. Частота и объемы верификации процесса производства БМКП должны быть определены во внутренней документации. В организации должно быть обеспечено проведение обзоров верификации с внесением, при необходимости, изменений в процесс производства БМКП.

304. При валидации транспортировки должны быть определены маршруты транспортировки с учетом оценки рисков влияния в процессе транспортировки температурных условий, влажности, вибрации, времени транспортировки, сбоя устройств регистрации данных, необходимости доливки жидкого азота.

305. Условия среды помещений, которые могут повлиять на качество БМКП и материалов для производства БМКП, должны мониториться в процессе транспортировки.

306. Средства обеспечения (пар, вода, воздух, специальные газы), влияющих на качество БМКП, должны быть валидированы. Инженерные системы, обеспечивающие распределение и (или) получение таких средств обеспечения, должны быть квалифицированы.

307. Методики, используемые при квалификации и валидации процессов очистки, должны быть валидированы с учетом:

а) обеспечения обнаружения и количественного определения контаминантов в количествах, установленных внутренней документацией;

б) подтверждения отсутствия влияния компонентов анализируемого материала (продукта) на обнаружение и количественное определение контаминантов;

в) подтверждения отсутствия влияния на обнаружение и количественное определение контаминантов на поверхностях чистых помещений средств санитарной обработки.

308. При производстве БМКП рекомендуется использование одноразовых материалов (стерильных пластиковых расходных материалов, емкостей, дозаторов наполняющих устройств), не требующих проведения валидации процесса их очистки.

309. В случае применения автоматизированного процесса очистки должен быть валидирован используемый рабочий диапазон инженерной системы.

310. При валидации процессов очистки необходимо проводить оценку возможности микробиологического загрязнения и, в случае наличия в спецификации на БМКП требований по содержанию эндотоксинов, загрязнения эндотоксинами. Влияние времени перед очисткой оборудования и многоразовых материалов и времени между их очисткой и использованием на микробиологическую чистоту и загрязнение эндотоксинами после проведения очистки должно учитываться при определении времени выдержки в грязном и чистом состояниях оборудования и многоразовых материалов при планировании валидации процессов очистки.

311. Валидацию процесса очистки следует проводить при производстве нескольких серий БМКП. В этом случае при планировании валидации процесса очистки необходимо учитывать периодичность производства серий БМКП для получения достаточного количества данных для оценки качества очистки.

312. Протоколы валидации процесса очистки должны содержать описания мест отбора проб, обоснования выбора мест отбора проб и определять критерии приемлемости.

313. Пробы для контроля очистки, как правило, отбираются методом свабов и (или) ополаскивания на последней стадии очистки. Материал, используемый для отбора проб методом свабов, не должен оказывать влияния на результат исследования проб.

314. Периодичность очистки должна определяться на основании оценки рисков для качества БМКП и соответствовать критериям приемлемости для подтверждения валидации метода очистки.

315. В случае если при проведении валидации процесса очистки установлена неэффективность процесса очистки оборудования или валидация процесса очистки оборудования невозможна, то для производства каждого вида БМКП необходимо использовать отдельное оборудование.

316. Повторная валидация процессов, квалификация оборудования и систем должны проводиться в случае внесения в процесс, оборудование, системы изменений, которые могут привести к выходу из строя оборудования или систем, ухудшению качества производимого БМКП, ухудшению процессов очистки и транспортировки, а также создать иные риски для материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП.

ХIII. Подтверждение соответствия произведенного БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, и выпуск серии БМКП

317. В организации должно быть определено уполномоченное лицо организации, которое является ответственным за выпуск всех серий БМКП и должно иметь сведения об обеспечении качества всех серий БМКП и осуществлять координацию мер при установлении несоответствия качества производимой или произведенной серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации.

318. Каждая серия БМКП должна пройти процедуру подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, осуществляемую уполномоченным лицом организации до ее выпуска на внутренний рынок или на экспорт.

319. Производство, контроль качества, транспортировка и хранение серии БМКП могут осуществляться различными организациями. В случае производства серий одного БМКП различными организациями организации, осуществившие выпуск серий этого БМКП, должны предоставить владельцу регистрационного удостоверения на этот БМКП, информацию об уполномоченных лицах организации.

320. Уполномоченное лицо организации принимает решение о выдаче разрешения на выпуск серии БМКП при соответствии процесса производства БМКП требованиям Правил, соответствию БМКМ спецификации на БМКП и требованиям нормативной документации на БМКП.

321. Процедура подтверждения соответствия серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, и форма документа, подтверждающего соответствие серии БМКП таким требованиям, должны быть установлены внутренней документацией.

322. При подтверждении соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, уполномоченным лицом организации подтверждается:

а) наличие у организации лицензии на осуществление деятельности по производству БМКП¹⁴;

б) соответствие процесса производства серии БМКП и серий БМКП требованиям Правил и требованиям, установленным при государственной регистрации данного БМКП, а также требованиям внутренней документации;

в) осуществление поставки материалов для производства БМКП поставщиками, прошедшими квалификацию;

г) использование для производства БМКП материалов, соответствующих требованиям, установленным спецификациями на материалы;

д) соответствие промежуточных продуктов производства БМКП и нефасованных БМКП требованиям, установленным спецификациями на них;

е) осуществление контроля процессов производства и методов контроля качества БМКП;

ж) утверждение лицами, имеющими полномочия в соответствии с Правилами, отклонений и (или) изменений в технологическом процессе производства БМКП или контроле качества;

з) в случае внесения изменений в регистрационное досье на зарегистрированный БМКП – наличие решения уполномоченного федерального органа исполнительной власти о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный БМКП¹⁵;

¹⁴ Часть 19 статьи 2 Федерального закона 180-ФЗ.

¹⁵ Пункт 2 части 8 статьи 23 Федерального закона 180-ФЗ.

и) проведение проверок и контрольных испытаний (в том числе дополнительных отборов проб, инспектирования, проверок и испытаний, вызванных отклонениями в технологическом процессе или плановыми изменениями);

к) утверждение документации по технологическому процессу производства БМКП и контролю качества в соответствии с Правилами;

л) проведение внутренних аудитов в соответствии с требованиями Правил;

м) соответствие условий хранения серии БМКП установленным нормативной документацией на БМКП требованиям;

н) документальное оформление соответствия серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации.

323. По результатам подтверждения соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, составляется документ, в котором уполномоченным лицом организации дается заключение о соответствии или не соответствии произведенной серии БМКП спецификации на БМКП, требованиям нормативной документации на БМКП, требованиям Правил, и требованиям внутренней документации.

324. Серии БМКП должны выпускаться в обращение после подтверждения соответствия серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, уполномоченным лицом организации.

325. Для обеспечения недопущения выпуска серий БМКП, для которых не подтверждено их соответствие требованиям, установленным при государственной регистрации, должны применяться физические (посредством использования ограничение доступа, физического разделения и (или) маркировки) и электронные (посредством использования компьютеризированной системы или средств радиочастотной идентификации) ограничительные меры.

326. Выпуск серии БМКП оформляется документально. Порядок выпуска серии БМКП и форма документа о выпуске серии БМКП должны быть установлены внутренней документацией.

327. Выпуск серии БМКП должен быть зарегистрирован уполномоченным лицом организации в реестре выпущенных серий БМКП организации.

328. Записи о выпуске в обращение серии БМКП должны храниться в течение пяти лет после выпуска серии БМКП.

329. В случае если серия БМКП была произведена для другой организации, после документального оформления выпуска серии БМКП уполномоченное лицо организации должно направить уведомление о выпуске серии БМКП в адрес другой организации. Способ и форма уведомления о выпуске серии БМКП должны быть установлены внутренней документацией организации, осуществляющей выпуск серии БМКП.

XIV. Претензии по качеству БМКП и отзыв БМКП из обращения

330. В организации должны быть приняты меры по приему, учету, обработке, анализу и хранению, оценке и рассмотрению претензий к качеству выпущенных

серий БМКП¹⁶ и, при необходимости, по оперативному отзыву из обращения выпущенных серий БМКП.

331. При рассмотрении и оценке нарушений качества выпущенных серий БМКП, а также при принятии решений об отзыве из обращения выпущенных серий БМКП, корректирующих и предупреждающих действий и других мер по снижению риска организацией должны применяться принципы управления рисками для обеспечения качества БМКП.

332. Ответственным за рассмотрение претензий и нарушений качества БМКП и принятие решений о мерах по управлению потенциальными рисками для обеспечения качества БМКП, включая прием, учет, обработку, анализ и хранение, оценку и рассмотрение претензий по нарушению качества выпущенных серий БМКП, отзыв серии БМКП из обращения, является подразделение обеспечения качества. Уполномоченное лицо организации, которое участвовало в подтверждении соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, и выпуске соответствующей серии или серий БМКП, должно быть проинформировано о рассмотрении, действиях по снижению риска и отзыву выпущенных серий БМКП.

333. В ходе работы с претензиями и нарушениями качества БМКП должно быть установлено, относится ли претензия или нарушение качества выпущенных серий БМКП к фальсификации.

334. Претензии, которые не являются следствием нарушения качества БМКП, должны доводиться до сведения соответствующего подразделения или лица, ответственного за рассмотрение, для учета возможных нежелательных реакций или побочных действий применения БМКП соответствующих серий БМКП.

335. Рассмотрение нарушения качества выпущенной серий БМКП должно включать:

а) определение значимости нарушения качества БМКП, в том числе предусматривающее испытания архивных образцов и проверку записей (протоколов) производства, упаковки, контроля и распределения серии БМКП,

¹⁶ Приказ Росздравнадзора от 02.08.2018 № 5071 «Об утверждении Порядка осуществления владельцами регистрационных удостоверений биомедицинских клеточных продуктов, юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, либо уполномоченными ими другими юридическими лицами приема, учета, обработки, анализа и хранения поступающих в их адрес от субъектов обращения биомедицинских клеточных продуктов и органов государственной власти сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении биомедицинских клеточных продуктов, об особенностях их взаимодействия с лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, пищевыми продуктами, другими биомедицинскими клеточными продуктами, об индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 15.08.2018, регистрационный № 51900).

документации о подтверждении соответствия БМКП данной серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, и выпуске данной серии БМКП;

б) направление запроса лицу, заявившему претензию по качеству БМКП, о возврате образца БМКП и упаковки недоброкачественной серии БМКП, и, в случае получения образца БМКП, проведение соответствующей оценки;

в) оценку рисков, которые влекут нарушение качества выпущенной серий БМКП;

г) решение по принятию мер по снижению риска, в том числе отзыв из обращения выпущенной серий БМКП или другие действия;

д) оценку влияния, которое может оказать принятие решения об отзыве серии БМКП из обращения, на оказание медицинской помощи с применением отзываемого БМКП;

е) установление потенциальной причины (причин) нарушения качества выпущенной серий БМКП;

ж) необходимость в определении и осуществлении соответствующих корректирующих и предупреждающих действий по устранению условий для возникновения нарушения качества БМКП, а также в оценке их результативности.

336. В случае если обнаружено или предполагается наличие нарушения качества конкретной выпущенной серий БМКП, должна быть проведена проверка других серий этого БМКП, включая исследование других серий БМКП, которые могут содержать материалы, использованные при производстве и контроле недоброкачественной серии БМКП.

337. Рассмотрение нарушений качества выпущенной серий БМКП должно включать обзор нарушения качества ранее выпущенных серий БМКП на используемой технологической линии.

338. Решения, принятые в ходе и по итогам рассмотрения нарушения качества выпущенной серии БМКП, должны обеспечивать безопасность пациентов с учетом рисков, которые могут повлечь нарушения качества выпущенной серии БМКП.

339. Результаты рассмотрения претензий и нарушений качества БМКП, предназначенного для клинических исследований, должны рассматриваться с участием уполномоченного лица организации совместно с представителями организатора клинического исследования БМКП (в случае если это не одно и то же лицо). По результатам рассмотрения претензии должен быть сделан вывод о возможном влиянии претензии и нарушений качества БМКП, предназначенного для клинических исследований, на дальнейшее проведение клинического исследования БМКП.

340. В случаях, когда нарушение качества выпущенной серий БМКП может привести к ее отзыву из обращения, организация должна проинформировать об этом владельца регистрационного удостоверения БМКП (в случае если это не одно и то же лицо).

341. В случаях, когда причина нарушения качества не может быть определена, должен быть проведен анализ наиболее вероятной причины.

342. В случае если в качестве причины нарушения качества выпущенной серий БМКП предполагается или установлена ошибка персонала, должно быть проведено дальнейшее рассмотрение возможных причин, процессных, процедурных или системных ошибок.

343. При установлении нарушения качества выпущенной серий БМКП организацией должны быть разработаны и приняты корректирующие и предупреждающие действия. Подразделение обеспечения качества организации должно оценивать результативность таких действий.

344. Внутренней документацией должны быть установлены процедуры, регламентирующие деятельность по отзыву из обращения выпущенных серий БМКП.

345. Записи (протоколы) о распределении выпущенной серии БМКП должны быть доступны для лиц, ответственных за отзыв БМКП из обращения, и содержать информацию о получателях выпущенной серии (с указанием адреса, номеров телефона и (или) факса, номеров серий и количества упаковок БМКП поставленных серий БМКП), в том числе в отношении экспортируемых БМКП и образцов БМКП, переданных на экспертизу.

346. В дополнение к отзыву из обращения организация должна применять меры по минимизации рисков, создаваемых нарушениями качества выпущенной серии БМКП, включая информирование медицинских организаций в отношении использования потенциально недоброкачественной серии БМКП.

XV. Архивные образцы

347. Отбор и хранение образцов материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП (далее – архивные образцы) осуществляется для обеспечения возможности их исследования при рассмотрении претензий и нарушений качества БМКП, проверки соответствия БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации.

348. Подразделение обеспечения качества организации в соответствии с порядком, определенным внутренней документацией, должно вести записи (протоколы), позволяющие установить соответствие архивных образцов произведенным сериям БМКП.

349. Архивные образцы промежуточного продукта производства БМКП и БМКП должны храниться в течение одного года после истечения срока годности БМКП. Архивный образец БМКП должен быть упакован в первичную упаковку в соответствии с требованиями технологического регламента производства БМКП и технологической инструкции.

350. Архивные образцы серии БМКП для клинических исследований должны сохраняться не менее двух лет после завершения или прекращения клинического исследования, в котором использовалась данная серия БМКП (в зависимости от того, какой из периодов дольше).

351. Архивные образцы материалов для производства БМКП (кроме растворителей и разбавителей, буферов, воды, питательных сред) должны храниться не менее двух лет после выпуска серии БМКП. Указанный период

может быть сокращен, если в спецификации на материалы для производства БМКП указан их меньший срок годности. Архивные образцы упаковочных материалов БМКП должны храниться в течение срока годности соответствующего БМКП.

352. Минимальное количество архивных образцов БМКП должно быть достаточным для проведения не менее чем двух контрольных испытаний БМКП в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации БМКП. В случае производства малых серий БМКП минимальное количество архивных образцов БМКП должно быть достаточным для проведения одного контрольного испытания БМКП в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации БМКП.

353. Минимальное количество архивных образцов серии БМКП для клинических исследований должно быть достаточным для проведения одного контрольного испытания БМКП в соответствии с требованиями нормативной документации на БМКП.

354. Условия хранения архивных образцов должны соответствовать требованиям спецификаций на соответствующие материалы для производства БМКП, промежуточные продукты производства БМКП, БМКП и (или) технологического регламента производства БМКП.

355. В случае если организация не является владельцем регистрационного удостоверения на БМКП, порядок отбора, хранения и доступа к архивным образцам должен быть согласован с владельцем регистрационного удостоверения на БМКП.

XVI. Проведение доклинических исследований БМКП

356. Для определения объема доклинических исследований БМКП учитывается:

- а) тип БМКП (аутологичный, аллогенный и комбинированный);
- б) назначение БМКП (профилактика, диагностика, лечение заболеваний или состояний, сохранение беременности и медицинская реабилитация);
- в) наличие медицинского изделия в составе БМКП;
- г) наличие генетической модификации клеточной линии (клеточных линий) БМКП;
- д) наличие лекарственного препарата (препаратов) для медицинского применения и (или) фармацевтической субстанции (субстанций) в составе БМКП.

357. Базовая схема доклинических исследований применяется для исследования аутологичных БМКП, состоящих из клеточной линии (клеточных линий) без генетических модификаций и вспомогательных веществ, в состав которых не входят лекарственные препараты, фармацевтические субстанции и медицинские изделия. При проведении доклинических исследований аллогенного или комбинированного БМКП, а также БМКП, содержащего лекарственные препараты, фармацевтические субстанции, генетически модифицированные клеточные линии и (или) медицинские изделия, базовая схема доклинических

исследований должна быть дополнена исследованиями, предусмотренными пунктами 407-418 Правил.

358. Доклинические исследования проводятся на моделях патологического процесса и (или) состояния человека, демонстрирующих сходный с ожидаемым у человека биологический ответ на введение БМКП или гомологичной модели БМКП в организме животных или *in vitro* (далее – схожая модель).

359. Схожая модель должна обладать следующими признаками:

- а) быть создана в организме млекопитающих;
- б) быть сопоставимой по физиологическим реакциям с реакциями организма человека в части, относящейся к механизму действия БМКП;
- в) иммунная толерантность к вводимому БМКП;
- г) использовать способ введения БМКП, сходный со способом введения в человека.

360. При неполном соответствии схожей модели должен быть проведен анализ влияния таких несоответствий на эффективность и безопасность исследуемого БМКП.

361. Допускается использование не являющейся схожей модели для исследований, не связанных с клиническим эффектом биомедицинского клеточного продукта, например, для исследования безопасности способов введения (хирургических вмешательств, связанных с применением БМКП).

362. При проведении доклинических исследований допускается использование БМКП, в состав которого входит клеточная линия животного происхождения, сходного с БМКП, предназначенным для использования у человека в части фенотипа клеточной линии, состава, специфического действия на организм, фармакологических свойств, процесса производства в случаях, когда использование БМКП, предназначенного для применения у человека, недостаточно, невозможно или нецелесообразно (далее – гомологичная модель БМКП). Гомологичная модель БМКП должна быть получена при помощи технологий, сходных с технологиями получения БМКП, предназначенных для применения у человека. Различия в технологии производства БМКП могут быть обусловлены использованием животных в качестве донора и (или) реципиента. Гомологичная модель БМКП должна содержать клеточную линию, схожую с клеточной линией БМКП, предназначенного для применения у человека, и иметь схожий профиль экспрессируемых маркеров. Гомологичная модель БМКП должна содержать те же лекарственные препараты, фармацевтические субстанции и (или) медицинские изделия, наличие которых предусмотрено в БМКП, предназначенном для применения у человека.

363. Качество гомологичной модели БМКП должно быть сопоставимо с качеством БМКП, предназначенного для применения у человека, в части:

- а) процедуры забора биологического образца (образцов) и оценки их качества;
- б) процедуры получения и культивирования клеточной линии;
- в) манипуляции с геномом и рибонуклеиновыми кислотами (далее – РНК);
- г) процедуры дифференцировки и трансдифференцировки;

д) фенотипа и функциональных свойств БМКП (включая фенотип клеточной линии, при наличии - секрецию продуктов клеточной линии, биологическую активность *in vitro*);

е) формы БМКП, предназначенной к применению;

ж) состава БМКП (количество клеток клеточной линии, состав вспомогательных веществ, лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и медицинских изделий);

з) показателей жизнеспособности клеточной линии в БМКП.

364. Возможность экстраполяции полученных для гомологичной модели БМКП данных на БМКП, предназначенный для применения у человека, должна быть обоснована.

365. При планировании и проведении доклинических исследований БМКП, организацией должны быть учтены требования, применимые к доклиническим исследованиям лекарственных препаратов биологического происхождения.

366. Для разработанных за пределами Российской Федерации БМКП, в отношении которых доклинические исследования проведены в неполном объеме, необходимо проведение недостающих доклинических исследований, предусмотренных Правилами.

367. Доклинические исследования БМКП должны включать исследования:

а) специфического действия БМКП на организм;

б) общей и местной токсичности;

в) образования опухолевой ткани (как злокачественной, так и доброкачественной) непосредственно из клеточной линии БМКП, изменений клеточных линий, входящих в состав БМКП, в организме, которые можно рассматривать как предопухолевые (далее – туморогенность);

г) способности БМКП при его применении вызывать онкогенную трансформацию клеток реципиента и развитие из них опухоли (далее – онкогенность);

д) репродуктивной токсичности.

368. Онкогенность должна быть исследована для БМКП, содержащих неспециализированные клетки или секретирующих факторы, влияющие на рост и дифференцировку клеток, а также для БМКП, вызывающих иммуносупрессию или содержащих генетические модификации, кроме БМКП, предназначенных для терапии местнораспространенных и метастатических злокачественных опухолей.

369. Репродуктивная токсичность должна быть исследована в отношении БМКП, предназначенных для лечения заболеваний репродуктивных органов, влияния на течение беременности и развитие плода, заведомо преодолевающих гемато-плацентарный барьер.

370. В доклинических исследованиях БМКП должно быть установлено и обосновано количество БМКП, которое планируется применять при проведении клинического исследования, обоснованы критерии включения пациентов в клинические исследования и критерии исключения пациентов из клинических исследований, а также определены биологические маркеры эффективности и механизма действия БМКП.

371. Результаты токсикологических и кинетических исследований БМКП, предназначенного для лечения и профилактики опухолей и содержащего клеточную линию, состоящую из культивированных клеток иммунной системы (далее – клеточные вакцины), получение которых осуществляется с использованием неидентифицированной смеси аутологичных антигенов опухоли и окружающих тканей (например, лизат, смесь РНК), полученные в отношении одного типа аутологичной солидной опухоли, могут быть экстраполированы на другие типы аутологичной солидной опухоли при условии неизменности технологии производства клеточной вакцины, способа ее введения.

372. Исследования специфического действия БМКП на организм проводятся с целью демонстрации пригодности БМКП и механизма его действия при применении у человека для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или состояний пациента, сохранения беременности и медицинской реабилитации пациента.

373. При проведении доклинических исследований может быть использовано несколько схожих моделей.

374. При проведении доклинических исследований БМКП для подтверждения специфического действия БМКП на организм необходимо установить (исследовать):

- а) результат и (или) механизм действия исследуемого БМКП;
- б) влияние на состояние иммунитета и (или) течение иммунных реакций для БМКП, предназначенных для модификации иммунологических реакций;
- в) интеграцию БМКП в окружающие ткани;
- г) пролиферацию клеток клеточной линии БМКП в организме реципиента;
- д) сохранение или биодegradацию (замещение) БМКП *in vivo*;
- е) стадии дифференцировки клеточной линии, если продукт содержит клетки, не достигшие терминальной дифференцировки;
- ж) эффективное количество БМКП (если не предполагается использование одного неделимого количества);
- з) оптимальный режим и частоту введения в случае многократного введения БМКП;
- и) взаимодействие с лекарственными препаратами, если предполагается их совместное применение с БМКП, включая обоснование проведения такого исследования и его методов, а также перечня лекарственных препаратов, с которыми необходимо изучить взаимодействие, или обоснование отказа от проведения такого исследования.

375. Данные доклинических исследований включают:

- а) обоснование выбора модели;
- б) описание различий и сходств между патофизиологией заболевания (состояния), моделированного в ходе исследования специфического действия БМКП на организм, и патофизиологией заболевания (состояния), наблюдаемого у человека;
- в) обоснование влияния заболевания (состояния) модели на специфическое действие БМКП на организм;

371. Результаты токсикологических и кинетических исследований БМКП, предназначенного для лечения и профилактики опухолей и содержащего клеточную линию, состоящую из культивированных клеток иммунной системы (далее – клеточные вакцины), получение которых осуществляется с использованием неидентифицированной смеси аутологичных антигенов опухоли и окружающих тканей (например, лизат, смесь РНК), полученные в отношении одного типа аутологичной солидной опухоли, могут быть экстраполированы на другие типы аутологичной солидной опухоли при условии неизменности технологии производства клеточной вакцины, способа ее введения.

372. Исследования специфического действия БМКП на организм проводятся с целью демонстрации пригодности БМКП и механизма его действия при применении у человека для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или состояний пациента, сохранения беременности и медицинской реабилитации пациента.

373. При проведении доклинических исследований может быть использовано несколько схожих моделей.

374. При проведении доклинических исследований БМКП для подтверждения специфического действия БМКП на организм необходимо установить (исследовать):

- а) результат и (или) механизм действия исследуемого БМКП;
- б) влияние на состояние иммунитета и (или) течение иммунных реакций для БМКП, предназначенных для модификации иммунологических реакций;
- в) интеграцию БМКП в окружающие ткани;
- г) пролиферацию клеток клеточной линии БМКП в организме реципиента;
- д) сохранение или биодegradацию (замещение) БМКП *in vivo*;
- е) стадии дифференцировки клеточной линии, если продукт содержит клетки, не достигшие терминальной дифференцировки;
- ж) эффективное количество БМКП (если не предполагается использование одного неделимого количества);
- з) оптимальный режим и частоту введения в случае многократного введения БМКП;
- к) взаимодействие с лекарственными препаратами, если предполагается их совместное применение с БМКП, включая обоснование проведения такого исследования и его методов, а также перечня лекарственных препаратов, с которыми необходимо изучить взаимодействие, или обоснование отказа от проведения такого исследования.

375. Данные доклинических исследований включают:

- а) обоснование выбора модели;
- б) описание различий и сходств между патофизиологией заболевания (состояния), моделированного в ходе исследования специфического действия БМКП на организм, и патофизиологией заболевания (состояния), наблюдаемого у человека;
- в) обоснование влияния заболевания (состояния) модели на специфическое действие БМКП на организм;

г) обоснование возможности экстраполяции полученных для подходящей модели БМКП данных на БМКП, предназначенный для применения у человека;

д) обоснование причины невозможности демонстрации специфического действия БМКП в полном объеме с применением используемых моделей с указанием способов получения недостающих данных;

е) план проведенных исследований специфического действия БМКП на организм.

376. Доклинические исследования вторичного действия БМКП на организм проводятся в случаях:

а) наличия теоретических или экспериментально подтвержденных оснований полагать, что часть специфических эффектов БМКП может быть обусловлена не только взаимодействием БМКП с объектами воздействия БМКП (далее – мишени), но и взаимодействием с иными (сторонними) мишенями;

б) наличие теоретических или экспериментально подтвержденных оснований полагать, что часть специфических эффектов компонентов БМКП, не являющихся клеточной линией (лекарственные препараты, фармацевтические субстанции, медицинские изделия, продукты, секретируемые клеточной линией), обусловлена взаимодействием компонентов БМКП, не являющихся клеточной линией, со сторонними мишенями.

377. В качестве моделей для исследования вторичного действия БМКП на организм должны быть использованы схожие модели в соответствии с пунктами 358-360 Правил.

378. При исследовании вторичного действия БМКП на организм должны быть установлены наличие или отсутствие эффектов, обусловленных взаимодействием со сторонними мишенями, и степень выраженности таких эффектов.

379. Кинетические исследования проводятся с целью исследования миграции введенного БМКП или его части, продолжительности существования БМКП в организме и обоснования способов введения БМКП.

380. При проведении кинетических исследований допускается использование тех же моделей, что и при проведении исследований специфического действия БМКП на организм и токсикологических исследований.

381. Проведение кинетических исследований может быть совмещено с проведением токсикологических исследований и исследований специфического действия БМКП на организм.

382. В ходе проведения кинетических исследований необходимо продемонстрировать:

а) обоснованность способа введения (для БМКП, когда место действия БМКП отличается от его места введения);

б) миграцию клеток клеточной линии (клеточных линий) БМКП из места введения БМКП;

в) длительность существования БМКП в организме (если предполагается его полная или частичная элиминация) или его присутствие в организме в течение времени, необходимого для оказания терапевтического эффекта;

383. В случае если БМКП предназначен для секреции в организме человека фармакологически активного вещества, должна быть изучена фармакокинетика этого вещества.

384. Токсикологические исследования проводятся с целью оценки риска и ожидаемой пользы от применения БМКП. Токсикологические исследования должны проводиться с учетом:

- а) показаний к применению БМКП;
- б) предполагаемого режима введения (однократное, многократное);
- в) ожидаемого времени развития возможных токсических эффектов (немедленные, в течение 1-2 суток после первого применения, отсроченные);
- г) сведений о токсичности схожих БМКП;
- д) сведений о специфическом действии исследуемого БМКП на организм.

385. Токсикологические исследования должны проводиться с учетом требований Правил надлежащей лабораторной практики.

386. При проведении токсикологических исследований должны использоваться схожие модели.

387. В случае если схожая модель не может быть использована для всех запланированных исследований токсичности, часть исследований, не связанных с воздействием клеточной линии на организм, может быть проведена на модели, не являющейся схожей, например, исследование безопасности способа применения и предназначенного для этого медицинского изделия.

388. Часть исследований токсичности может быть проведена *in vitro* при наличии обоснования.

389. Следует использовать модель, на которой продемонстрировано специфическое действие БМКП на организм, если модель, на которой продемонстрировано специфическое действие БМКП на организм, позволяет провести токсикологические исследования в соответствии с Правилами.

390. Следует использовать здоровых животных, если использование здоровых животных позволяет применять исследуемый БМКП или гомологичную модель БМКП.

391. Допускается использование одного вида животных, если на нем возможно проведение исследований всех требуемых показателей токсичности. В случае невозможности исследования всех требуемых показателей на одном виде животных для исследования токсичности необходимо использовать несколько видов животных или дополнительно модель *in vitro*.

392. В случае если БМКП предназначен исключительно для применения у детей, токсикологические исследования общей токсичности должны быть проведены с использованием неполовозрелых животных либо половозрелых животных и модели *in vitro*, позволяющей продемонстрировать безопасность применения БМКП. В случае, если БМКП предназначен для применения не только у детей, проведения специальных доклинических исследований, обосновывающих применение у детей, не требуется.

393. По результатам токсикологических исследований должны быть установлены:

- а) наличие (отсутствие) токсических эффектов;

б) качественные и количественные характеристики наблюдаемых местных и общих токсических эффектов по системам органов, включая время их возникновения;

в) факт исчезновения токсических эффектов после прекращения применения БМКП;

г) зависимость токсических эффектов от количества БМКП (если предполагается применение различных количеств БМКП в клинических исследованиях);

д) безопасное количество БМКП для начала клинических исследований.

394. При использовании в составе БМКП вспомогательных веществ, токсичность которых ранее не исследовалась, в отношении таких веществ требуется проведение отдельных токсикологических исследований.

395. Требования к плану исследования общей токсичности:

а) план исследования общей токсичности должен соответствовать планируемому клиническому использованию БМКП. Следует использовать способ и кратность введения БМКП, которые предполагается использовать при клиническом применении БМКП. Несоответствия между планируемым клиническим применением БМКП и планом исследования общей токсичности должны быть обоснованы;

б) используемое количество животных должно быть достаточным для выявления токсических эффектов. Рекомендуется использовать не менее 6-8 особей мелких животных (грызуны) каждого пола (за исключением случаев, когда применение БМКП предусмотрено только у пациентов одного пола) и не менее 4-6 особей более крупных животных на одно исследуемое количество БМКП. Данные должны учитываться по каждому полу отдельно;

в) в исследовании общей токсичности необходимо использовать контрольную группу, состоящую из животных, не получающих БМКП. Животные контрольной группы могут быть ложнооперированы (если применение БМКП предусматривает оперативное вмешательство) и (или) получать отдельные компоненты БМКП или плацебо.

396. Исследования общей токсичности при однократном введении БМКП проводятся для БМКП, предназначенных для однократного и многократного применения. Для БМКП, предназначенных для многократного применения, также проводятся исследования общей токсичности при многократном применении БМКП. Допускается проведение исследований токсичности только при многократном введении БМКП при условии оценки состояния животных после первого введения. Длительность наблюдения при исследовании токсичности должна превышать продолжительность исследований специфического действия БМКП на организм или составлять не менее срока полной интеграции БМКП с окружающими тканями, если предполагается такая интеграция.

397. Максимальное использованное в исследованиях общей токсичности количество БМКП зависит от свойств БМКП и обосновывается в каждом случае индивидуально. В случае если в клинических исследованиях предполагается подбор безопасного и эффективного количества БМКП, в исследованиях общей токсичности необходимо изучить различное количество БМКП. В случае если в

клинических исследованиях будет исследоваться одно количество БМКП, в исследованиях общей токсичности должно быть исследовано максимально возможное количество БМКП для данной модели. При отсутствии зависимости эффекта применения БМКП от количества БМКП максимальное количество БМКП в исследовании общей токсичности должно быть обосновано исходя из экономических и технических соображений.

398. Исследования местной токсичности и взаимодействия БМКП с окружающими тканями проводятся в месте введения и, если предполагается, в месте интеграции БМКП в окружающие ткани, если оно отлично от места введения. Проведение гистологического исследования места введения БМКП и, при наличии, места интеграции БМКП в окружающие ткани является обязательным. При проведении исследования местной токсичности необходимо исследовать признаки изменения структуры БМКП, признаки местной воспалительной реакции, повреждения окружающих тканей, признаки воспалительной инфильтрации БМКП, признаки и динамику отторжения БМКП. Исследования местной и общей токсичности могут быть совмещены.

399. Исследования туморогенности БМКП должны проводиться на схожих моделях и включать в себя исследования возможности эктопического приживания клеточных линий, входящих в состав БМКП. В случае если предусмотрено топическое приживание клеток клеточной линии, входящей в состав БМКП, должны проводиться исследования возможности избыточного роста клеток клеточной линии, входящей в состав введенного БМКП, их иммортализации, в том числе в отсутствии избыточного роста, образования дисплазий, метаплазий и других изменений, которые можно расценить как предопухолевые. Для неспециализированных клеток, входящих в состав БМКП и предназначенных для регенеративной терапии, должны быть оценены направления их дифференцировки, показатели де- и трансдифференцировки и развитие из клеток клеточной линии, входящей в состав БМКП, тератом. Гистологические исследования при оценке туморогенности являются обязательными. Перечень оцениваемых изменений определяется свойствами конкретного БМКП и должен быть обоснован. Продолжительность исследования туморогенности не должна быть меньше продолжительности исследования общей токсичности. Исследования туморогенности и общей токсичности могут быть совмещены.

400. Исследования онкогенности БМКП должны проводиться на схожей модели для всех БМКП, содержащих неспециализированные клетки или секретирующие факторы, влияющие на рост и дифференцировку клеток, а также для БМКП, вызывающих иммуносупрессию и проникающих в системную циркуляцию. Исследования онкогенности должны проводиться для БМКП, подвергнутых генетической модификации, а также содержащих лекарственные препараты и (или) фармацевтические субстанции и секретирующих фармакологически активные вещества, если сведения об онкогенности фармакологически активных веществ, фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов отсутствуют. Исследования онкогенности не являются обязательными для БМКП, предназначенных для лечения пациентов с

местнораспространенными и метастатическими онкологическими заболеваниями. Необходимость исследований онкогенности иных БМКП должна обосновываться индивидуально исходя из показаний к применению, специфического действия БМКП на организм, фармакологических свойств и иных факторов. БМКП, в отношении которого не проведено исследований онкогенности, является потенциально онкогенным.

401. При проведении исследований онкогенности БМКП необходимо контролировать образование опухоли в месте введения БМКП и в отдаленных органах. Количество, частота и кратность введения БМКП должны быть обоснованы. Кратность введения БМКП в исследованиях онкогенности БМКП должна быть увеличена по сравнению с предполагаемой кратностью введения в клинических исследованиях БМКП. Срок наблюдения за лабораторными животными при исследованиях онкогенности должен составлять 24 месяца для крыс и 18 месяцев для мышей, или иной обоснованный срок, превышающий продолжительность исследования общей токсичности. Обязательным при проведении исследований онкогенности БМКП является использование контрольной группы животных, не получающих БМКП. Использование краткосрочных тестов и тестов *in vitro* для оценки онкогенности БМКП не допускается.

402. Исследования репродуктивной токсичности БМКП должны быть проведены в отношении БМКП, содержащих лекарственные препараты, фармацевтические субстанции или секретирующих фармакологически активные вещества, если сведения о репродуктивной токсичности лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и фармакологически активных веществ отсутствуют, а также для БМКП:

- а) предназначенных для лечения заболеваний репродуктивных органов;
- б) предназначенных для влияния на течение беременности и развитие плода;
- в) заведомо преодолевающих фетоплацентарный барьер;
- г) действие которых предусматривает распространение в системной циркуляции.

403. Исследования репродуктивной токсичности не проводятся в отношении БМКП, предназначенных для лечения пациентов с жизнеугрожающими состояниями с высоким риском смерти и местнораспространенными и метастатическими онкологическими заболеваниями, а также БМКП, предназначенных к применению у женщин в менопаузе. Необходимость исследований репродуктивной токсичности иных БМКП обосновывается исходя из показаний к применению, специфического действия на организм, фармакологических свойств. БМКП, в отношении которого не проведено исследований репродуктивной токсичности, должен рассматриваться как потенциально репродуктивно токсичный.

404. Для исследований репродуктивной токсичности БМКП допускается использование гомологичной модели БМКП.

405. Исследование иммуногенности и иммунотоксичности проводятся для БМКП, предназначенных для модификации иммунологических реакций

различного типа в рамках исследования их специфического действия на организм. Перечень исследуемых параметров должен быть обоснован исходя из особенностей специфического действия БМКП на организм.

406. Для аллогенных и комбинированных БМКП, БМКП, содержащих в своем составе генетически модифицированные клеточные линии, лекарственные препараты, фармацевтические субстанции и (или) медицинские изделия, в том числе медицинские изделия в качестве системы применения БМКП, требуется проведение дополнительных исследований.

407. Для аллогенных и комбинированных БМКП требуется проведение исследования иммуногенности к антигенам БМКП, не встречающимся у реципиента и (или) исследование *in vitro*, направленное на обнаружение клеточных цитотоксических реакций к поверхностным антигенам клеток клеточной линии, входящей в состав БМКП. Оценка иммуногенности производится в отношении БМКП и в отношении клеточных линий, входящих в состав БМКП, после их созревания и дифференцировки внутри организма реципиента. Возможно проведение исследования нарастания титра специфических антител и (или) клеточной цитотоксичности в процессе созревания клеточных линий, входящих в состав БМКП, в организме. Обязательным является проведение исследований местных воспалительных реакций в месте введения БМКП и в предполагаемом месте действия БМКП, в том числе в случае, если по результатам кинетических исследований БМКП в местах введения не обнаруживается. При использовании неспециализированных клеток в составе БМКП исследование местной токсичности и иммуногенности в месте действия БМКП следует проводить не менее двух раз: в течение 2-3 дней после достижения БМКП места его действия и после дифференцировки (созревания) основной части клеток продукта в срок, определенный по данным исследований специфического действия БМКП на организм.

408. Для БМКП, содержащих в своем составе генетически модифицированные клеточные линии, генетическая модификация которых приводит к продукции рецептора или секретируемого лиганда, кодируемого трансгеном, гомологичная модель БМКП, используемая при проведении доклинических исследований, должна обладать чувствительностью к продукту экспрессии трансгена (связывание с соответствующим лигандом или рецептором и фармакологический эффект взаимодействия).

409. Для БМКП, содержащих в своем составе генетически модифицированные клеточные линии, генетическая модификация которых приводит к продукции белка, кодируемого трансгеном, должна быть доказана продукция белка, кодируемого трансгеном, и определена длительность экспрессии трансгена и продукции кодируемого им белка.

410. Для БМКП, содержащих в своем составе генетически модифицированные клеточные линии, должна быть доказана необходимость присутствия трансгена в клетках клеточной линии, входящей в состав БМКП, для специфического действия БМКП на организм, в том числе в сравнительных исследованиях БМКП, в состав которых входят генетически модифицированная и немодифицированная клеточные линии.

411. При проведении кинетических исследований БМКП, содержащих в своем составе генетически модифицированные клеточные линии, в дополнение к требованиям, изложенным в пунктах 379-382 Правил, на модели *in vitro* или *in vivo* должно быть установлено отсутствие передачи трансгена клеткам немодифицированных клеточных линий, входящих в состав БМКП, и клеткам организма-реципиента. В случае если возможна передача трансгена клеткам немодифицированных клеточных линий, входящих в состав БМКП, и (или) клеткам организма-реципиента возможна, то для такого БМКП необходимо исследовать распределение трансгена и длительность присутствия трансгена в организме.

412. Для БМКП, содержащих в своем составе генетически модифицированные клеточные линии, необходимо провести исследования онкогенности, за исключением БМКП, предназначенных для лечения пациентов с местнораспространенными и метастатическими онкологическими заболеваниями.

413. Для БМКП, содержащих в своем составе генетически модифицированные клеточные линии, необходимо исследовать иммуногенность (выработку антител) непосредственно к продукту экспрессии трансгена, если он является нехарактерным для клеток клеточной линии, за исключением антиген-презентирующих клеток.

414. Для БМКП, содержащих лекарственные препараты и (или) фармацевтические субстанции, при проведении кинетических исследований необходимо исследовать фармакокинетику лекарственных препаратов и (или) фармацевтических субстанций, входящих в состав БМКП. В случае если БМКП предназначен для адресной доставки лекарственного средства, необходимо провести определение концентрации и (или) биодоступности лекарственного средства в органе, на который предполагается воздействие БМКП.

415. Для БМКП, содержащих в своем составе медицинские изделия или для применения которых используются медицинские изделия необходимо обосновать цель применения медицинского изделия в составе БМКП и его назначение. Способ применения используемого медицинского изделия в составе БМКП должен соответствовать классу потенциальной опасности медицинского изделия.

416. В доклинических исследованиях БМКП, содержащих в своем составе медицинские изделия или для применения которых используются медицинские изделия, должно использоваться медицинское изделие, идентичное предполагаемому к использованию при клинических исследованиях БМКП. Размер медицинского изделия может быть уменьшен соответственно размеру животного, используемого при проведении доклинических исследований, при этом материалы, из которого изготовлено медицинское изделие, должны оставаться неизменными. В случае если материал, из которого изготовлено медицинское изделие, является видоспецифичным (например, человеческий коллаген), допустимо использование его животного гомолога. При этом необходимо использовать плотность клеток клеточной линии на поверхности медицинского изделия, которая идентична предполагаемой для использования у человека. При проведении доклинических исследований БМКП, содержащих в

своем составе медицинские изделия или для применения которых используются медицинские изделия, допускается использование гомологичной модели БМКП.

417. При проведении доклинических исследований специфического действия БМКП на организм для БМКП, содержащих в своем составе медицинские изделия или для применения которых используются медицинские изделия, необходимо установить биосовместимость материала медицинского изделия с клеточными линиями, входящими в состав БМКП. В случае если для применения БМКП используется медицинское изделие, предназначенное для его введения, необходимо исследовать взаимодействие БМКП с таким медицинским изделием, в том числе в части повреждения клеток медицинским изделием, адсорбции клеток на медицинском изделии, сохранения жизнеспособности клеток на медицинском изделии в течении необходимого для введения БМКП времени.

418. В ходе кинетических исследований БМКП, содержащих в своем составе медицинские изделия или для применения которых используются медицинские изделия, должна быть изучена стабильность медицинского изделия и его миграция из места установки (введения).

419. Отчет по доклиническому исследованию БМКП должен включать:

- а) протокол доклинического исследования;
- б) описание плана доклинического исследования (использованные виды животных или модели *in vitro*, описание исследуемого БМКП и БМКП сравнения (если использовался), количеств, процедур и режимов введения БМКП, методов оценки (измерения) показателей);
- в) индивидуальные данные по исследованным животным (или экспериментам *in vitro*);
- г) описательную статистику наблюдений;
- д) сравнительную статистику;
- е) анализ и интерпретацию полученных результатов;
- ж) дополнительные сведения, полученные в ходе доклинического исследования.

420. Сведения о доклиническом исследовании БМКП оформляются в виде обзора доклинического исследования БМКП, содержащего описание и обоснование программы доклинического исследования, обобщенные данные по плану доклинического исследования и результатам доклинического исследования специфического действия БМКП на организм, фармакологических, кинетических и токсикологических исследований, интерпретацию результатов и выводы о готовности БМКП к клиническим исследованиям. В обзоре должны быть приведены ссылки на источники, обосновывающие программу доклинического исследования и план доклинического исследования. Обзор доклинического исследования должен состоять из следующих разделов:

- а) предполагаемые клинические свойства БМКП и показания к его применению;
- б) обзор и обоснование программы доклинических исследований БМКП;
- в) исследования специфического действия БМКП на организм;
- г) кинетические исследования БМКП;
- д) исследования общей токсичности БМКП;

- е) исследования специальных видов токсичности БМКП;
- ж) интерпретация результатов доклинических исследований БМКП;
- з) выводы.

XVII. Особенности производства, выпуска и уничтожения БМКП для клинических исследований

421. Руководитель организации должен определить персонал, осуществляющий производство и контроль качества каждой серии БМКП для клинических исследований.

422. Персонал, осуществляющий производство и контроль качества БМКП для клинических исследований должен пройти инструктаж.

423. При производстве БМКП для клинических исследований должны учитываться риски, связанные с возможным отсутствием информации о токсичности и активности исследуемого БМКП.

424. Организатору клинического исследования должен быть обеспечен доступ к сведениям о системе качества, внедренной в организации.

425. Для валидации стерильных (асептических) процессов при производстве БМКП для клинических исследований допускается использование числа упаковок БМКП, равного числу упаковок БМКП в серии БМКП.

426. В случае если для БМКП для клинических исследований используется упаковка, обеспечивающая его маскировку, на упаковку БМКП должен наноситься код, позволяющий идентифицировать БМКП организацией, в том числе установить его номер серии. Порядок кодирования БМКП для клинических исследований, согласованный с организатором клинических исследований (в случае если организатор клинических исследований и организация не одно и то же лицо), должен устанавливаться во внутренней документации.

427. Для целей проведения «слепых» (маскированных) клинических исследований вторичная упаковка БМКП сравнения, применяемого в клинических исследованиях, может быть изменена с целью маскировки БМКП сравнения. Не допускаются изменения первичной и вторичной упаковки, которые могут привести к потере качества БМКП.

428. В случае если вторичная упаковка БМКП сравнения подвергается изменению, подразделение контроля качества должно подтвердить, что такие изменения не окажут влияния на качество и срок хранения БМКП сравнения.

429. Срок годности БМКП сравнения, указываемый на измененной вторичной упаковке, должен соответствовать сроку годности БМКП сравнения, указанному на его оригинальной упаковке.

430. Выпуск серий БМКП для клинических исследований осуществляется уполномоченным лицом организации.

431. Для незарегистрированных на территории Российской Федерации БМКП для клинических исследований уполномоченным лицом организации должно быть подтверждено соответствие требованиям пункта 323 Правил (за исключением соответствия БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации), а также соответствие БМКП требованиям

регистрационного досье на БМКП, представленного для его государственной регистрации.

432. Для зарегистрированных на территории Российской Федерации БМКП для клинических исследований уполномоченным лицом организации должно быть подтверждено соответствие требованиям пункта 323 Правил, а также соответствие БМКП требованиям регистрационного досье на БМКП, представленного для его государственной регистрации.

433. Выпуск серии БМКП для клинических исследований оформляется документально. Порядок выпуска серии БМКП и форма документа о выпуске серии БМКП для клинических исследований должны быть установлены внутренней документацией.

434. Сведения о выпущенных сериях БМКП для клинических исследований вносятся в реестр выпущенных серий БМКП для клинических исследований организации, ведение которого осуществляется в порядке, установленном внутренней документацией.

435. Реестр выпущенных серий БМКП для клинических исследований организации должен храниться в течение пяти лет после выпуска серий БМКП.

436. Организация должна информировать организатора клинических исследований о нарушении качества БМКП для клинических исследований. В случае проведения клинических исследований БМКП, на который было выдано регистрационное удостоверение, организация должна информировать владельца регистрационного удостоверения БМКП о нарушении качества БМКП.

437. Возврат организации БМКП для клинических исследований, в том числе БМКП для клинических исследований ненадлежащего качества, должен осуществляться по требованию организатора клинических исследований. Порядок возврата серий БМКП для клинических исследований и его документального оформления должен быть согласован между организатором клинических исследований и организацией (в случае если это не одно и то же лицо) и быть определен во внутренней документации.

438. Возвращенные организации БМКП для клинических исследований должны быть идентифицируемыми. Подразделением по обеспечению качества БМКП организации должен осуществляться документальный учет возвращенных БМКП для клинических исследований в порядке, установленном во внутренней документации.

439. В случае уничтожения БМКП для клинических исследований организация должна направить организатору клинических исследований документ, подтверждающий уничтожение БМКП, с указанием даты уничтожения, серии уничтоженного БМКП и количества уничтоженного БМКП.