

В.А. ОРЛОВ, В.Н. ШЕСТАКОВ

ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-48-54>

Проблемы классификации несоответствий требованиям GMP: регуляторный опыт

В статье представлен обзор применяемой терминологии и существующей регуляторной практики в области классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP, рассмотрены возможные механизмы классификации указанных несоответствий, основанные на оценке рисков для показателей качества лекарственного средства.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных тенденций последних лет является гармонизация регуляторных требований в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения. В числе основных драйверов данных процессов такие организации и объединения, как ICH (Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения), ВОЗ, а также PIC/S (Организация по взаимодействию фармацевтических инспекторов) [1].

Механизмы реализации процессов гармонизации также различны. Например, в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) предполагается их реализация путем перехода к единому рынку обращения лекарственных средств, основные принципы функционирования которого отражены в Соглашении о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза [2], в их числе:

- принятие мер, необходимых для гармонизации и унификации законодательства государств-членов в сфере обращения лекарственных средств;

- принятие единых правил и требований регулирования обращения лекарственных средств;
- обеспечение единства обязательных требований к безопасности, эффективности и качеству лекарственных средств на территории государств-членов и их соблюдения;

SUMMARY

Keywords: *good manufacturing practice, GMP, GDP, PIC/S, EAEU, ICH, deficiency, inspection, quality, medicine, authority, harmonization.*

The article gives an overview of current regulatory practices for classification of GMP-inspection deficiencies together with analysis of relevant definitions used. Special focus is given to potential mechanisms of classification of deficiencies based on risk-based evaluation of associated product-specific quality defects.

V.A. Orlov, V.N. Shestakov
Federal State Budgetary Institution «State Institute of Drugs and Good Practices», Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of Russia
CLASSIFICATION ISSUES OF GMP-INSPECTION DEFICIENCIES: REGULATORY PRACTICES

Ключевые слова:

GMP, GDP, PIC/S, ЕАЭС, ICH, несоответствия, инспектирование, качество, лекарственное средство, регуляторный орган, гармонизация

- обеспечение единых подходов к созданию системы обеспечения качества лекарственных средств;
 - гармонизация законодательства государств-членов в области установления ответственности за нарушение требований в сфере обращения лекарственных средств.
- Рассматривая механизмы принятия единых правил и требований регулирования обращения лекарственных средств, обратимся к вопросам оценки соответствия производственных площадок требованиям GMP [3]. Важно отметить, что проведение подобной оценки требует наличия четкой, однозначной и прозрачной системы классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP, включающей современные подходы к оценке рисков в отношении конечного потребителя лекарственного средства (пациента).
- В рамках ЕАЭС основные принципы проведения инспекций на соответствие требованиям GMP сформулированы в руководящих документах, описывающих единые требования к системе управления качеством фармацевтического инспектора (Решение №82 Совета ЕЭК

«Об утверждении общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств-членов Евразийского экономического союза» [4]), а также описывающих единые правила проведения фармацевтических инспекций (Решение №83 Совета ЕЭК «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» [5]). В последнем из указанных документов приведены ключевые положения, касающиеся подходов к классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP по результатам проведения фармацевтических инспекций.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСООТВЕТСТВИЙ ТРЕБОВАНИЯМ GMP: ОБЗОР МИРОВОЙ ПРАКТИКИ

Основные принципы классификации несоответствий GMP основываются, как правило, на документах, описывающих процедуры составления отчетов по результатам GMP-инспектирования производителей лекарственных средств, и тесно связаны с терминологией и определениями, приводимыми в них (рис. 1).

Общепринятым на сегодняшний день является разделение выявляемых несоответствий на 3 класса – критические, существенные и несущественные (прочие). При использовании указанной классификации наибольшее значение приобретают критические и существенные несоответствия, т.к. именно от их наличия и числа, как правило, зависит постинспекционный «статус» производственной площадки.

Правильность применения критериев, определяющих принадлежность несоответствия к указанным двум классам, является одним из «тонких» моментов в работе регуляторных органов в разных странах мира. Примерами документов, в которых приводятся классификация и определения несоответствий, являются: Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 №261 [6]; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» (ЕАЭС) [5]; Формат отчета по результатам GMP-инспектирования (ЕС) [7]; Руководство по риск-классификации несоответствий требованиям надлежащей производственной практики (GUI-0023) (Канада) [8]; документ PIC/S «Формат отчета по результатам GMP-инспектирования» PI 013-3 [9].

Проанализируем приведенные в представленных выше документах определения критических и существенных несоответствий.

Критические несоответствия

ЕАЭС: «критические несоответствия – несоответствия, которые вызывают или приводят к значительному риску производства лекарственного средства, опасного для здоровья и жизни человека».

Формулировки критических несоответствий, используемые в законодательствах Российской Федерации, ЕС, PIC/S и Канады, близки по смыслу к приведенной, но имеют некоторые различия.

Российская Федерация: «критическое несоответствие – нарушение (несоответствие) требований Правил надлежащей производственной практики или требований регистрационного досье на лекарственное средство для медицинского применения, которые привели или могут привести к производству некачественного лекарственного средства для медицинского применения, которое причинило или может причинить вред здоровью или жизни человека».

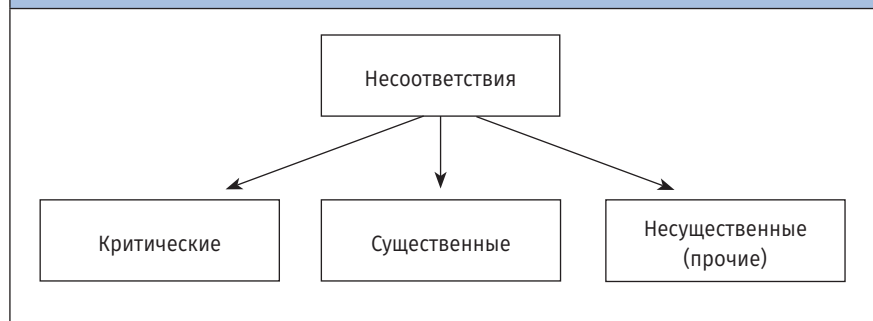
ЕС и PIC/S: «критические несоответствия – несоответствия, которые привели или могут привести к значительному риску получения продукции, опасной для человека или животного, или продукции, которая может привести к накоплению опасных компонентов в животном, используемом для получения пищевых продуктов».

Канада: «критическое несоответствие – ситуация, которая может повлечь за собой получение продукции, представляющей непосредственный или скрытый риск для здоровья, а также ситуация, связанная с фальсификацией процессов, продукции или данных».

В действующих нормативно-правовых документах Российской Федерации к критическим несоответствиям относится не только непосредственное нарушение требований GMP, но и в отдельности **нарушение** требований регистрационного досье на лекарственное средство, **которое** может нанести вред жизни и здоровью человека. В данном случае можно видеть процедурное разделение нарушения требований GMP и нарушения требований регистрационного досье на лекарственное средство. Однако, как известно, соблюдение требований регистрационного досье само по себе является одним из ключевых требований правил GMP в привязке к каждому конкретному лекарственному средству.

В формулировке критического несоответствия в законодательстве ЕС и в документе PIC/S отражены риски не только для человека, но и для животного. В первую очередь

РИСУНОК 1 Существующая система классификации несоответствий требованиям GMP



это связано со сферой действия документа: формат отчета по результатам GMP-инспектирования в ЕС и PIC/S распространяется на лекарственные средства как для медицинского, так и для ветеринарного применения. Кроме того, в указанных документах рассматриваются потенциальные риски накопления опасных для человека компонентов в сельскохозяйственных животных вследствие использования ветеринарных препаратов. Таким образом, здесь мы можем видеть опосредованную оценку риска для человека, обусловленного применением лекарственных средств в ветеринарии.

В документе Министерства здравоохранения Канады (GUI-0023) к критическим отнесены не только несоответствия, создающие риск для жизни и здоровья человека, но и отдельно обозначены риски, связанные с фальсификацией продукции, процессов и данных. Очевидно, что в данном случае любая фальсификация данных, имеющая отношение к производству лекарственного средства, может рассматриваться в качестве критического несоответствия вне зависимости от того, насколько сами эти данные влияют на показатели качества лекарственного средства. Примерами фальсификации данных могут служить фактически любые нарушения целостности производственных записей: валидационных отчетов, рабочих журналов, протоколов анализа, записей по обучению персонала и пр., вне зависимости от формы носителя указанной информации – бумажной или электронной. Формулировка, содержащаяся в указанном документе (GUI-0023), позволяет считать любой факт из перечисленных выше поводом для вынесения вердикта критического несоответствия производственной площадке, на которой данный факт был выявлен в ходе инспекции.

Существенные несоответствия

ЕАЭС: «существенные несоответствия – несоответствия, которые не могут классифицироваться как критические, но:

- привели или могут привести к производству лекарственного средства, не соответствующего документам регистрационного досье данного лекарственного препарата;
 - указывают на существенное отклонение от правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза;
 - указывают на существенное отклонение от требований иных актов законодательства в сфере обращения лекарственных средств;
 - указывают на неспособность инспектируемого субъекта осуществлять серийный выпуск лекарственных препаратов однородного качества или неспособность уполномоченного лица инспектируемого субъекта выполнять свои должностные обязанности;
 - комбинация несоответствий, ни одно из которых само по себе не является существенным, но которые в совокупности представляют существенное несоответствие и должны объясняться и фиксироваться в качестве такового».
- Формулировки существенных несоответствий, используемые в законодательствах Российской Федерации, ЕС и PIC/S также близки по смыслу к указанной, но содержат некоторые различия и дополнения, рассмотрим их.

Российская Федерация: «существенное несоответствие – нарушение (несоответствие) требований Правил надлежащей производственной практики, которое привело или может привести к производству некачественного лекарственного средства для медицинского применения, которое не может причинить вреда здоровью или жизни человека...». Здесь необходимо обратить внимание на использование термина «некачественное лекарственное средство». Если обратиться к действующей редакции Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «Об обращении лекарственных средств» [10], то в нем под качеством лекарственного средства понимается соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной

статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа. Следовательно, термин «некачественное лекарственное средство» подразумевает лекарственное средство, не соответствующее требованиям спецификации, т.е. с нарушениями показателей качества (дефектами качества). Важно отметить, что именно в указанной выше формулировке существенного несоответствия обозначена связь между классификацией несоответствия и потенциальным дефектом качества лекарственного средства.

ЕС и PIC/S: «существенное несоответствие – некритическое несоответствие, которое... свидетельствует о значительном нарушении требований производственной лицензии (для стран ЕС или PIC/S)...». Данная формулировка отсылает к нарушению требований лицензии на производство лекарственного средства как к одному из критериев существенного несоответствия GMP.

Интересно отметить, что в Российской Федерации соответствие производителя требованиям GMP, наоборот, является одним из лицензионных требований, предъявляемых к производству лекарственных средств.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСООТВЕТСТВИЙ: ПРОБЛЕМАТИКА

Классификация несоответствий на практике – это комплексная и непростая задача, и единой регуляторной практики в этом процессе на данный момент не существует.

В последнее время предпринимаются попытки гармонизировать указанный процесс. В частности, с 2012 г. в разработке находился **проект Руководства PIC/S по классификации несоответствий (PI 040-1)**. Данный документ предназначен не только для систематизации рекомендаций по риск-ориентированной классификации выявляемых несоответствий, но и для описания механизмов «быстрого» обмена информацией между регуляторами в случае выявления **значительных** (критических или существенных) несоответствий

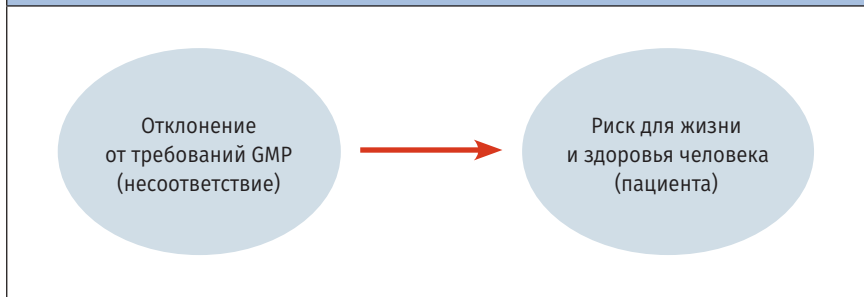
GMP. (На момент выхода данной статьи Руководство PIC/S по классификации несоответствий уже опубликовано на интернет-сайте PIC/S. Обзору указанного документа будет посвящена отдельная публикация. – Примеч. авт.)

В задачи GMP-инспектора, как правило, входит не только выявление фактических и потенциальных несоответствий требованиям GMP, но и определение того, каким образом данные несоответствия способны повлиять на жизнь и здоровье пациента, т.к. именно эта формулировка заложена в принципы классификации выявляемых несоответствий. Как следует из вышесказанного, в арсенале инспектора для этого присутствуют лишь «сухие» определения, на основании которых сделать однозначные выводы о классификации того или иного несоответствия зачастую затруднительно.

Как правило (это применимо, в частности, к странам ЕС, ЕАЭС и Российской Федерации), обязанность и ответственность за классификацию выявленных несоответствий возлагается *исключительно* на GMP-инспектора (ов), проводившего (их) инспекцию. При этом в некоторых странах существует несколько иная практика: например, при проведении инспекций FDA США (U.S. Food and Drug Administration) GMP-инспекторы (Investigators) фиксируют все выявленные несоответствия требованиям GMP в инспекционном отчете, но сами в одиночку не проводят их классификацию. Эти действия находятся также в компетенции должностных лиц по надзору за нормативно-правовым соответствием (Compliance Officers), которые совместно с инспекторами проводят оценку выявленных несоответствий на предмет необходимости дальнейших административных действий в отношении производителя – фактически таким образом осуществляется их классификация по степени риска для потребителя (пациента) (рис. 2).

Согласно общемировым стандартам, GMP-инспектор должен обладать глубокими знаниями в области

РИСУНОК 2 Принципиальная взаимосвязь между несоответствием GMP и риском для жизни/здоровья человека (пациента)



производства и контроля качества лекарственных средств, что позволяет ему выявлять нарушения (отклонения) в производственном процессе и интерпретировать их в соответствии с пунктами правил GMP. При этом, как уже было отмечено ранее, для корректной классификации выявленных отклонений (несоответствий) необходимо оценить их потенциальное влияние на жизнь и здоровье человека. Данный процесс требует определенных знаний в таких областях медицины, как, например, патанатомия, патофизиология, токсикология, фармакология. При этом лишь часть GMP-инспекторов имеет профильное высшее образование, включающее подготовку в области указанных дисциплин – например, фармацевтическое или, собственно, медицинское. В то же время очевидно, что лица с исключительно медицинским образованием (без соответствующего опыта работы в производстве лекарственных средств) не могут обладать достаточными знаниями в области технологии, процессов и оборудования, что является необходимым для оценки их соответствия требованиям GMP.

Необходимо обратиться к вопросу квалификационных требований, предъявляемых к GMP-инспектору. Ниже приведен перечень отечественных и европейских нормативно-правовых документов, в которых содержатся требования к уровню квалификации (образованию и опыту работы) GMP-инспектора:

Российская Федерация: *Постановление Правительства Российской Федерации от 3 декабря 2015 г.*

№1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики» [11];

ЕАЭС: *Решение №83 Совета ЕЭК «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» [5];*

ЕС: *Guideline on Training and Qualifications of GMP Inspectors [12].*

В приведенном выше документе Российской Федерации [11] в число квалификационных требований, предъявляемых к GMP-инспектору, входит наличие стажа работы не менее 5 лет в области производства и (или) контроля качества лекарственных средств, высшего образования по одной из таких специальностей (направлений подготовки), как биология, биотехнология, ветеринария, клиническая медицина, радиационная, химическая и биологическая защита, фармация, фундаментальная медицина, химическая технология и химия. В то же время в соответствующем документе ЕАЭС указано лишь то, что требования к квалификации GMP-инспекторов должны быть приведены в соответствующем Руководстве по качеству фармацевтического инспектората. Таким образом, формирование конкретных требований в этой области относится к внутренней компетенции каждой страны – члена ЕАЭС. Если же обратиться к указанному выше документу ЕС, то в нем приводятся общие сведения о необходимости прохождения GMP-инспектором базового теоретического и практического курса обучения вкупе с последующим

периодическим обучением, продолжительность которого должна составлять не менее 10 календарных дней ежегодно. Согласно этому же документу, желательным является наличие у GMP-инспектора уровня квалификации, соответствующего квалификации уполномоченного лица на территории ЕС.

Важно отметить, что ни в одном из указанных документов не содержится требования о наличии у GMP-инспектора исключительно фармацевтического (и тем более медицинского!) образования.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСООТВЕТСТВИЙ: МЕХАНИЗМ

Что необходимо для корректной классификации выявленного несоответствия? Следует задаться вопросом, на что в первую очередь повлияет отклонение от требований GMP? Безусловно, в конечном счете любое значимое несоответствие так или иначе может оказать влияние на жизнь и здоровье потребителя (пациента), однако во многих случаях установление связи между формальным нарушением требований (пунктов) GMP и риском для жизни/здоровья пациента является затруднительным, а сама указанная связь – неочевидной.

В качестве механизма определения влияния конкретного отклонения от требований GMP (несоответствия) на жизнь и здоровье пациента может быть рассмотрена последовательная оценка потенциального влияния выявленного несоответствия GMP на показатели качества лекарственного средства, а затем – влияния

нарушения (дефекта) конкретного показателя качества лекарственного средства на жизнь и здоровье потребителя (пациента) (рис. 3).

В связи с этим важно обратиться к трактовке понятия «качество» применительно к лекарственному средству. В различных источниках можно встретить несколько отличающиеся по смыслу определения [13], а это, в свою очередь, способно отразиться и на трактовке связанного с этим понятия «показатель качества лекарственного средства».

Проанализируем несколько определений.

- **ICH:** «качество – это пригодность фармацевтической субстанции или лекарственного препарата для использования по их целевому назначению. Определение понятия включает такие показатели, как подлинность, дозировка и чистота».

- **Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «Об обращении лекарственных средств»** [10]: «качество лекарственного средства – соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа».

- **Рекомендация Коллегии ЕЭК от 2 мая 2017 г. № 12 «Об Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»** [14]: «качество лекарственного средства – совокупность свойств и характеристик фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, обеспечивающая

их соответствие целевому назначению согласно требованиям актов органов Союза».

Таким образом, в формулировках ICH и ЕАЭС в качестве основных фигурируют критерии пригодности и соответствия лекарственного средства целевому назначению. Важнейшими характеристиками «пригодности» лекарственного средства являются его **эффективность и безопасность**. В действительности формулировка ICH как раз и интерпретирует две указанные характеристики посредством дополнительно введенных в состав определения качества терминов «подлинность, дозировка и чистота».

В то же время в определении из № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» акцент сделан на соответствии лекарственного средства требованиям его спецификации. В данном случае понятие соответствия лекарственного средства требованиям спецификации следует рассматривать в разрезе конкретных показателей качества лекарственного средства, которые, в свою очередь, и обеспечивают упоминаемые выше характеристики пригодности его использования по назначению, т.е. эффективность и безопасность.

Таким образом, в большинстве случаев именно оценка воздействия конкретного отклонения от требований GMP на показатели качества лекарственного средства является ключевым связующим звеном между самим отклонением и его влиянием на пациента. Для корректной классификации выявленного

РИСУНОК 3 Детальная взаимосвязь между несоответствием GMP и риском для жизни/здоровья человека (пациента)

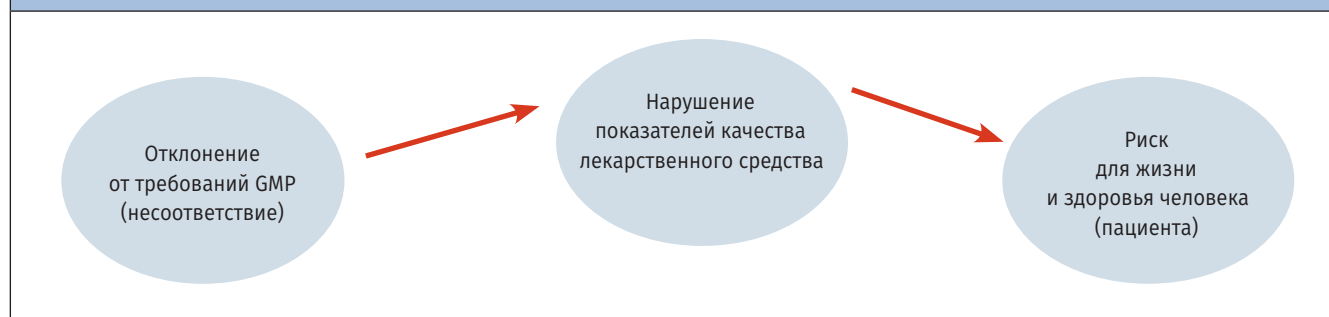


РИСУНОК 4 Поэтапная схема определения влияния несоответствия GMP на пациента

несоответствия необходимо определить два характера воздействия (влияния) (рис. 4).

Очевидно, что определение указанных воздействий (влияний) является по сути двумя отдельными, но при этом взаимосвязанными задачами. В ряде случаев определение воздействия 1 является более прогнозируемым (например, влияние нарушения температурного режима хранения биологического лекарственного средства на его активность). В то же время определение воздействия 2 является, как правило, более сложной и многофакторной задачей. Среди значимых факторов здесь может выступать не только сам по себе дефект качества продукции (например, нарушение качественного или количественного состава лекарственного средства), но и предполагаемое текущее состояние здоровья целевой группы пациентов – потребителей продукции, например возраст, иммунный статус и т.д. Кроме того, негативным влиянием на жизнь и/или здоровье пациента должны считаться нарушения показателей качества лекарственного средства, влияющие как на его безопасность (например, нестерильность инъекционного препарата), так и на его эффективность (например, снижение содержания действующего вещества в препарате).

Именно для определения воздействия 2 требуется использование упомянутых выше знаний в области фармакологии, токсикологии, физиологии и пр. Указанные знания могут быть как частью компетенций самого GMP-инспектора, так и консультативной поддержкой со стороны третьих лиц. Рассмотренный выше подход к поэтапному определению воздействия

выявленного несоответствия GMP на показатели качества лекарственного средства и влияния указанного нарушения (дефекта) качества на потребителя (пациента) может быть применен в большинстве случаев выявления несоответствий требованиям GMP. Однако существуют ситуации, когда проблематично напрямую соотнести выявляемые несоответствия с дефектами качества. Например, в случае выявления фальсификации данных, не имеющих прямого отношения к показателям качества лекарственного средства, или в случаях выявления неспособности уполномоченного лица инспектируемого субъекта выполнять свои должностные обязанности, либо при нарушении требований лицензии на производство лекарственных средств, если указанные нарушения не имеют прямого влияния на показатели качества лекарственного средства.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕСООТВЕТСТВИЙ: ВОЗМОЖНЫЕ ОРИЕНТИРЫ

В качестве потенциального ориентира для определения воздействия 2 («дефект качества – угроза жизни и здоровью») целесообразно обратиться к документу PIC/S «Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects» («Процедура по работе с оперативными оповещениями и отзывами с рынка по результатам выявления дефектов качества продукции») [15].

Данная процедура описывает механизмы взаимодействия и обмена информацией между регуляторными органами в случае выявления различного рода дефектов качества

лекарственных средств, а также организации экстренного отзыва продукции из обращения с рынка в указанных случаях.

В данной процедуре представлена классификация дефектов качества лекарственного средства в разбивке на 3 класса – I, II и III. Рассмотрим дефекты качества I и II классов.

Дефекты качества I класса требуют незамедлительной реакции со стороны регуляторных органов (в т. ч. организации отзыва серии продукции из обращения с рынка в течение 24 часов), фактически под такими дефектами качества продукции подразумеваются те, которые представляют прямую угрозу жизни человека. А несоответствия требованиям GMP, которые явились их причиной, ожидаемо могут быть классифицированы как *критические*.

Дефекты качества I класса:

- перепутывание: ошибка в названии лекарственного средства;
- перепутывание активной фармацевтической субстанции (АФС), входящей в состав лекарственного средства;
- перепутывание лекарственного средства внутри контейнера потребительской упаковки;
- существенная ошибка в отображении дозировки лекарственного средства;
- микробиологическая контаминация стерильного лекарственного средства;
- обширная химическая контаминация лекарственного средства;

Дефекты качества II класса не представляют прямую угрозу жизни пациента, однако способны негативно отразиться на его здоровье или стать причиной неправильного лечения.

Они также требуют оперативной реакции со стороны регуляторных органов. Несоответствия требованиям GMP, которые явились их причиной, ожидаемо могут быть классифицированы как существенные.

Дефекты качества II класса:

- ошибки в тексте/изображениях применительно к маркировке;
- отсутствие или неправильная информация в инструкциях по медицинскому применению;
- значительная микробиологическая контаминация нестерильного лекарственного средства;
- химическая/физическая контаминация (примеси и т.д.);
- несоответствия требованиям спецификации лекарственного средства по количественному содержанию АФС;
- несоответствия лекарственного средства требованиям спецификации по объему/массе;

- нарушения стабильности лекарственного средства в течение срока годности;

- ненадежное закрывание контейнера (первичной упаковки) для некоторых групп препаратов (например, таких как цитостатики, высокоактивные препараты, препараты для детей).

Выводы

Очевидно, что в настоящее время полностью «стандартизировать» процесс классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP вряд ли возможно. Однако существует возможность применения методики, позволяющей систематизировать подходы к их классификации. В основу данной методики должна быть положена оценка потенциальных дефектов качества продукции как «промежуточного звена» между выявленным несоответствием

требованиям GMP и его влиянием на жизнь и здоровье пациента.

Это позволит:

- упорядочить процедуры классификации выявляемых несоответствий;
 - выработать единообразие в подходах к оценке «статуса» фармацевтического производителя (или дистрибьютора) по результатам инспекции.
- Кроме того, данная методика может быть использована в процессе оценки соответствия не только требованиям GMP, но и требованиям надлежащей дистрибьюторской практики (GDP), т.к. в обоих указанных процессах оцениваются, прежде всего, риски для потребителя/пациента, а отличие заключается лишь в том, что указанные риски потенциально возникают на различных этапах жизненного цикла лекарственного средства.



ИСТОЧНИКИ

1. Орлов В.А., Шестаков В.Н. К вопросу об оценке перспектив присоединения России к PIC/S. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2016;12:42–45.
2. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Евразийская экономическая комиссия URL: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sogl_LS_itog.pdf (дата обращения: 15.01.2019).
3. Мешковский А.П. Роль инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие надлежащей производственной практике в обеспечении качества лекарственных препаратов на рынке. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016;1 (23) 6:81–88.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государственных Евразийского экономического союза. Евразийская экономическая комиссия URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd_2112016_82 (дата обращения: 15.01.2019).
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций». Евразийская экономическая комиссия URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411936/cncd_2112016_83 (дата обращения: 15.01.2019).
6. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 4 февраля 2016 г. N 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранный производитель) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранный производитель) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики». КонсультантПлюс URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195085/ (дата обращения: 15.01.2019).
7. GMP Inspection Report – Union Format. European Commission URL: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf (дата обращения: 15.01.2019).
8. Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations // Health Canada URL: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/risk-classification-drug-gmp-observations-0023-eng.pdf> (дата обращения: 15.01.2019).
9. PIC/S INSPECTION REPORT FORMAT. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme URL: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=137> (дата обращения: 15.01.2019).
10. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. КонсультантПлюс URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 15.01.2019).
11. Постановление Правительства РФ от 03.12.2015 № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики». КонсультантПлюс URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_190256/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994e5633b/ (дата обращения: 15.01.2019).
12. Guideline on Training and Qualifications of GMP Inspectors // European Commission URL: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf (дата обращения: 15.01.2019).
13. Васильев А.Н., Реутская Л.А., Байдуллаева Ш.А., Горячев Д.В., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. Качество лекарственных препаратов. Суть вопроса и зарубежный опыт. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2014;10:14–27.
14. Рекомендация Коллегии ЕЭК от 2 мая 2017 г. № 12 «Об Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Евразийская экономическая комиссия URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01417297/clcr_04052017 (дата обращения: 15.01.2019).
15. Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme URL: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=1140> (дата обращения: 15.01.2019).