

IV. Специальное руководство по отдельным типам продукции (Часть В)

Лекарственные препараты животного происхождения (В1)

87. Настоящее руководство применяется к материалам животного происхождения, в том числе к материалам, полученным из таких предприятий, как скотобойни. Поскольку цепи поставок могут быть обширными и сложными, должны применяться средства контроля, основанные на принципах управления рисками для качества. При этом необходимо учитывать требования Государственной фармакопеи Российской Федерации, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Должна вестись соответствующая документация, обеспечивающая прослеживаемость цепи поставок с четким указанием роли каждого участника цепи поставок, включая, как правило, достаточно подробное описание схемы поставок.

88. (1) Необходимо наличие программ мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска должны быть приняты во внимание сообщения заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства, в том числе содержащие информацию о проверке состояния здоровья животных и программе(ах) контроля на государственном и местном уровнях, включая мероприятия контроля источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контроль во время транспортировки животных на скотобойню. Одной из организаций, осуществляющей мониторинг заболеваемости животных в мире, является Международное эпизоотическое бюро.

89. (2) Скотобойни должны соответствовать требованиям, установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации, при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Должны быть приняты во внимание сведения от уполномоченного федерального органа исполнительной власти, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации и (или) других стран, из которых сырье импортируется в Российскую Федерацию.

90. (3) Мероприятия по контролю исходного сырья и исходных материалов на таких предприятиях, как скотобойни, должны включать определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности.

91. (4) Должны быть предусмотрены мероприятия по контролю исходных материалов или исходного сырья, обеспечивающие предотвращение вмешательств, влияющих на качество указанных материалов или сырья, или, по меньшей мере, предоставляющие информацию о проведении таких мероприятий при продвижении исходных материалов или исходного сырья по производственной цепочке или цепочке поставки. Данные мероприятия должны проводиться в отношении перемещения указанных материалов или сырья от мест первичного сбора, проведения частичной и полной очистки до мест хранения, накопления, размещения и нахождения у посредников. Необходимо осуществлять детальную регистрацию проведенных мероприятий в рамках системы, обеспечивающей прослеживаемость продукции, включая регистрацию любых нарушений, связанных с ними расследований и принятых мер.

92. (5) Должны проводиться постоянные оценки поставщиков исходного сырья и исходных материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля исходного сырья и исходных материалов на разных стадиях производства. Производитель должен иметь полную документацию о расследованиях происшествий, проведенных с

тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Должны существовать системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

93. (6) Клетки, ткани и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, должны быть получены исключительно от животных, которые содержатся в неволе в условиях отсутствия контакта с другими животными и выращиваются специально для этих целей. Ни в коем случае не допускается использование клеток, тканей и органов диких животных или животных со скотобоем. Также не допускается использование тканей животных-основателей (животный организм, несущий чужеродный ген). Необходимо вести наблюдение и документацию относительно состояния здоровья животных.

94. (7) При ксеногенной клеточной терапии и обращении ксеногенных лекарственных препаратов должны соблюдаться требования нормативных правовых актов Российской Федерации, касающиеся поставки и испытаний клеток животных.

Лекарственные препараты аллергенов (B2)

95. Исходные материалы могут быть произведены путем извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

96. (1) Для гарантии соответствия поставки исходных материалов должно существовать их описание, включающее необходимые детали, в частности, общепринятое и научное название, происхождение, природу, пределы содержания контаминантов, метод взятия таких материалов. Материалы животного происхождения должны быть получены от здоровых животных. Для колоний (например, клещей, животных), которые используются для экстракции аллергенов, должна существовать соответствующая система контроля, обеспечивающая биологическую безопасность. Лекарственные препараты аллергенов должны храниться в соответствующих условиях, обеспечивающих их качество.

97. (2) Стадии технологического процесса, включающие предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, должны быть детально описаны и валидированы.

98. (3) Процессы модификации, используемые для производства модифицированных экстрактов аллергенов (например, аллергоидов, конъюгатов), должны быть описаны в соответствующей документации. Промежуточные продукты в технологическом процессе должны быть идентифицированы и проконтролированы.

99. (4) Смеси экстрактов аллергенов должны быть приготовлены из отдельных экстрактов исходных материалов, полученных из одного источника. Каждый отдельный экстракт должен быть определен как отдельная фармацевтическая субстанция.

Лекарственные препараты иммунных сывороток животных (B3)

100. (1) Производитель должен уделять особое внимание контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных (например, использование и (или) ведение антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизирующих агентов), и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией должно производиться в соответствии с документально оформленными процедурами.

101. (2) Процедуры иммунизации, исследования крови и отбора крови должны проводиться в соответствии с регистрационным досье.

102. (3) Условия производства лекарственных препаратов из субфрагментов антител (например, участки связывания антигена Fab и *) и любые дальнейшие модификации должны соответствовать валидированным и утвержденным параметрам. Если ферменты, используемые при производстве, состоят из нескольких компонентов, должна быть обеспечена их стабильность.

Вакцины (B4)

103. (1) При использовании эмбрионов птиц должно быть обеспечено здоровье всех стай, используемых для их получения (для стай, свободных от специфических патогенов, и для здоровых стай).

104. (2) Должна проводиться валидация целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения.

105. (3) В зонах, содержащих живые биологические агенты, запрещается открывание сосудов, содержащих инактивированные лекарственные препараты, и отбор проб из них.

106. (4) Последовательность прибавления активных компонентов, адъювантов и вспомогательных веществ в процессе производства промежуточного или готового продукта должна соответствовать технологическим инструкциям.

107. (5) В случае использования для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической опасности (например, пандемические штаммы) должны быть обеспечены необходимые меры изоляции. Должно быть получено документальное подтверждение разрешения на проведение упомянутых мероприятий от соответствующих уполномоченных федеральных органов исполнительной власти. Данная документация должна быть в наличии и доступна для проверки.

Рекомбинантные продукты (B5)

108. (1) Для обеспечения постоянства свойств лекарственного препарата, содержащего допустимые примеси в определенном диапазоне, должны соблюдаться валидированные условия технологических процессов при росте клеток, экспрессии белка и очистке. Для обеспечения отсутствия вирусной контаминации в определенных типах клеток, используемых в производстве, могут потребоваться дополнительные меры. Для лекарственных препаратов, производство которых предусматривает многократные сборы клеток при культивировании, его продолжительность должна находиться в утвержденных пределах.

109. (2) Процессы очистки от нежелательных продуктов, источником которых являются клетки хозяина, в частности от белков, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей, должны проводиться в рамках определенных валидированных пределов.

Лекарственные препараты моноклональных антител (B6)

110. (1) Моноклональные антитела могут быть произведены из мышинных или человеческих гибридом или с помощью технологий рекомбинантной ДНК. Для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата должны проводиться соответствующие мероприятия контроля в отношении исходных клеток (в том числе, питающих клеток, в случае их использования) и исходных материалов, используемых для

создания гибридомы и (или) линии клеток. Необходимо удостовериться, что данные мероприятия проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание должно уделяться доказательству отсутствия вирусов в лекарственном препарате. Для доказательства пригодности лекарственных препаратов, произведенных на одной и той же технологической основе, возможно использование данных, полученных при испытании одного из них.

111. (2) Должна быть проведена проверка того, что критерии на промежуточной и конечной стадиях производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах.

112. (3) Производственные условия для приготовления суб-фрагментов антител (например, Fab, *, scF v) и любых других модификаций (например, введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) должны соответствовать валидированным параметрам.

Лекарственные препараты трансгенных животных (B7)

113. Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

114. (1) Для производства биологических лекарственных препаратов могут использоваться различные виды животных, в том числе могут проводиться взятие и очистка биологических жидкостей (например, молока). Животные должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть предусмотрены дублирующие меры на случай утраты первичного идентифицирующего маркера.

115. (2) Условия содержания и ухода за животными должны обеспечивать наименьший возможный контакт животных с патогенными агентами и зоонозами. Должны быть разработаны соответствующие меры защиты окружающей среды. Должна быть разработана программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции. Необходимо удостовериться, что любые лекарственные препараты, применявшиеся для лечения животных, не приведут к контаминации производимого лекарственного препарата.

116. (3) Должна существовать документация с родословной от животного-основателя до животных, использующихся для производства. Запрещается смешивание материалов, полученных из разных трансгенных линий животных, так как они происходят от разных животных-основателей.

117. (4) Условия, при которых производится взятие материалов, должны соответствовать нормам регистрационного досье и протокола клинических исследований. График взятия материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства лекарственного препарата, должны соответствовать утвержденным процедурам и критериям приемлемости.

Лекарственные препараты трансгенных растений (B8)

118. Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании

стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

119. (1) Для предотвращения контаминации главных и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут потребоваться дополнительные меры, предшествующие или следующие за мероприятиями, указанными в Общем руководстве (пункты 15-86 настоящего Приложения). Контроль стабильности гена должен проводиться на протяжении определенного количества генераций.

120. (2) Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений растения должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть указаны их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, должно контролироваться с определенной периодичностью на протяжении периода выращивания.

121. (3) Должны быть установлены меры предосторожности для защиты культур. По возможности необходимо минимизировать их контаминацию микробиологическими агентами и перекрестную контаминацию растениями другого вида. Должны быть приняты меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как пестициды и удобрения. Должна быть разработана программа мониторинга с соответствующим внесением записей в документацию, также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе.

122. (4) Должны быть четко описаны условия, определяющие случаи, когда растения могут быть исключены из производственного процесса. Необходимо установить пределы приемлемости для материалов (например, основных белков), которые могут помешать процедуре очистки продукции. Должно быть подтверждено, что результаты находятся в пределах утвержденных норм.

123. (5) Должны быть зафиксированы условия окружающей среды (температура, дождь), которые могут повлиять на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка, начиная от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов. При оформлении указанной документации должны соблюдаться требования нормативных правовых актов Российской Федерации, регулирующих вопросы выращивания и сбора растений.

Лекарственные препараты генной терапии (B9)

124. Существует несколько типов лекарственных препаратов генной терапии (лекарственные препараты генной терапии, содержащие последовательность(ти) рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный(ые) микроорганизм(мы) или вирус(ы), и лекарственные препараты генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки), которые охватываются пунктами 124-136 настоящего Приложения. Для лекарственных препаратов генной терапии на основе клеток могут применяться некоторые положения, изложенные в пунктах 137-144 настоящего Приложения.

125. (1) Вследствие того, что клетки, используемые для производства лекарственных препаратов генной терапии, получены или от людей (аутологичные или аллогенные), или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов,

полученных от инфицированных доноров, должны, быть предусмотрены особые мероприятия. Для таких исходных материалов, а также для криопротекторов, питательных сред, клеток и векторов, надежность контрольных и испытательных мероприятий должна быть основана на принципах управления рисками для качества и должна соответствовать регистрационному досье. Созданные клеточные линии для производства вирусных векторов и проведения контрольных и испытательных мероприятий должны также основываться на принципах управления рисками для качества. В случае необходимости, должны использоваться вирусные посевные культуры и системы банков клеток.

126. (2) На возможное содержание примесей, посторонних агентов и перекрестную контаминацию влияют такие факторы, как природа генетического материала, тип вектора (вирусный или не вирусный) и тип клеток, что должно быть учтено при разработке общей стратегии минимизации риска. На основе данной стратегии должны быть разработаны технологический процесс, спроектированы производственные и складские помещения и оборудование, разработаны процедуры уборки и деконтаминации, а также упаковки, маркировки и реализации.

127. (3) Производство и испытание лекарственных препаратов генной терапии требует решения специфических вопросов безопасности и качества готового лекарственного препарата и вопросов безопасности пациентов и персонала. Должен применяться подход, основанный на управлении рисками, для обеспечения безопасности персонала, окружающей среды и пациентов, а также приняты меры контроля соответственно установленному классу биологической опасности. Меры по обеспечению безопасности должны соответствовать требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации.

128. (4) Передвижение персонала (включая персонал, занятый контролем качества, и обслуживающий персонал) и потоки материалов, включая те, которые хранят и испытывают (например, исходные материалы, образцы для внутрипроизводственного контроля, образцы готового лекарственного препарата и пробы производственной среды) должны организовываться на основе принципов управления рисками для качества. По возможности при этом используют однонаправленные потоки. Должно учитываться перемещение между зонами, содержащими различные генетически модифицированные организмы, и зонами, содержащими генетически не модифицированные организмы.

129. (5) При проектировании помещений и оборудования должны быть учтены все возможные специальные процедуры, требующиеся для деконтаминации или очистки от организмов, которые используются при производстве лекарственного препарата. Программа мониторинга состояния производственной среды, если это возможно, должна быть дополнена методами определения присутствия специфических микроорганизмов, культивирование которых производилось.

130. (6) При использовании вирусных векторов с ограниченной способностью к репликации должны приниматься меры по предотвращению попадания вирусов дикого типа, которое может привести к возникновению рекомбинантных векторов, способных к репликации.

131. (7) Должен быть предусмотрен план аварийных мероприятий на случай непредвиденного выброса живых микроорганизмов. План должен включать описание методов и процедур по изоляции микроорганизмов, защите операторов, уборке, по проведению деконтаминации и безопасному возобновлению эксплуатации. Должно быть оценено влияние выброса на лекарственные препараты, находящиеся в непосредственной близости, и на любые другие лекарственные препараты, находящиеся в зонах, подверженных такому выбросу.

132. (8) Должны быть предусмотрены меры для отделения помещений для производства вирусных векторов от других зон. Эффективность мер, используемых для разделения, должна быть доказана. Везде, где это применимо, следует использовать закрытые системы. Должен быть предотвращен выброс вирусного материала при отборе образцов, введении добавок и передаче материалов.

133. (9) Не допускается сопутствующее производство различных векторов генной терапии в одной и той же зоне. Одновременное производство невирусных векторов на одном участке должно контролироваться согласно принципам управления рисками для качества. Должна быть показана эффективность процедур перехода между кампаниями.

134. (10) Для обеспечения прослеживаемости лекарственного препарата от начальных стадий (плазмиды, целевые гены и регуляторные последовательности, банки клеток, а также запас вирусных или невирусных векторов) и до готового лекарственного препарата должно быть в наличии детальное описание производства векторов и генетически модифицированных клеток.

135. (11) Перевозка лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, должна соответствовать требованиям законодательства.

136. (12) К переносу генов в клетки-реципиенты, который проводится вне организма, предъявляются следующие требования:

а) (а) такой процесс должен происходить в помещениях, предназначенных для данных действий и имеющих соответствующий уровень изоляции;

б) (b) необходимо принять меры (включая требования, указанные в пункте 24 настоящего Приложения) для уменьшения возможности перекрестной контаминации и перепутывания клеток, полученных от разных пациентов. Должно быть также предусмотрено использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование разных вирусных векторов должно контролироваться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Не разрешается использование некоторых вирусных векторов (например, ретро- и лентивирусов) для производства генетически модифицированных клеток до доказательства отсутствия в них постороннего вектора, способного к репликации;

в) (c) требования прослеживаемости должны быть соблюдены. Необходимо четкое определение серии продукции, начиная от клеточного сырья и заканчивая контейнером с готовым лекарственным препаратом;

г) (d) физико-химические свойства лекарственных препаратов, при производстве которых используются небιологические средства доставки гена, должны быть исследованы и документально подтверждены.

Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии (B10)

137. Для лекарственных препаратов генетически модифицированных клеток, которые не определены как лекарственные препараты генной терапии, могут применяться пункты 124-136 настоящего Приложения.

138. (1) Для производства данных лекарственных препаратов по возможности должны быть использованы разрешенные источники (например, разрешенные к применению лекарственные средства или медицинские изделия) дополнительных материалов (в частности, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов, поддерживающих систем, матриц).

139. (2) В случае если изделия, включая те, которые производят на заказ, являются составной частью готовой продукции, должны соблюдаться следующие требования:

а) (а) между производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно быть заключено соглашение, содержащее достаточную информацию о медицинском изделии, для того, чтобы избежать изменения его свойств во время производства высокотехнологичного лекарственного препарата. Указанное соглашение должно содержать требование о контроле изменений, предложенных для медицинского изделия;

б) (b) соглашение производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно также предусматривать обмен информацией об отклонениях, имевших место при производстве медицинского изделия.

140. (3) Вследствие того, что соматические клетки получены или от людей (аутологичные или аллогенные) или от животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров должны, быть предусмотрены особые мероприятия. Должна быть обеспечена надежность контрольных и испытательных мероприятий для таких исходных материалов.

141. (4) Если невозможно провести стерилизацию готового лекарственного препарата при помощи стандартных методов, например фильтрацией, стадии технологического процесса должны быть проведены в асептических условиях.

142. (5) Должное внимание необходимо уделять специфическим требованиям для всех стадий криоконсервации, например, скорости изменения температур во время замораживания и размораживания. Тип камеры хранения, способы размещения материалов и процессы извлечения должны сводить к минимуму риск перекрестной контаминации, обеспечивать качество лекарственных препаратов и способствовать их правильному извлечению. Для обеспечения безопасности работы с лекарственными препаратами, в состав которых входят позитивные серологические маркеры, а также хранения этих лекарственных препаратов должны использоваться документально оформленные процедуры.

143. (6) Должны быть проведены испытания стерильности на предмет отсутствия бактериальной или грибковой контаминации в культурах клеток или банках клеток, не содержащих антибиотики. Должна также учитываться необходимость определения специфических микроорганизмов, требующих специальных условий культивирования.

144. (7) В случае необходимости должна проводиться программа мониторинга стабильности, включающая наличие контрольных и архивных образцов в количестве, достаточном для проведения дальнейших испытаний.