

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 24.12. 2020 року № 3019



**НАСТАНОВА
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020
(The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.
Volume 4. Good Manufacturing Practice
Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced
Therapy Medicinal Products, MOD)

Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належна виробнича практика
Спеціальні правила належної виробничої практики
лікарських засобів передової терапії

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2020

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **Р. Ісаєнко., Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.12.2020 № 3019

Ця настанова відповідає документу «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Належна виробнича практика. Правила зі спеціальної належної виробничої практики для лікарських засобів передової терапії»)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 Цю настанову розроблено згідно з правилами стандартизації фармацевтичної продукції, установленими Міністерством охорони здоров'я України, та з урахуванням правил, установлених в національній стандартизації України
- 5 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Право власності на цю настанову належить Міністерству охорони здоров'я України

© Міністерство охорони здоров'я України, 2020
© Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками

ЗМІСТ

Національний вступ	С. VI
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	2
Терміни та визначення понять	4
Позначки та скорочення	11
1. Вступ	12
1.1. <i>Пояснення щодо</i> сфери застосування	12
1.2. Загальні принципи	14
2. Підхід, оснований на оцінюванні ризиків	15
2.1. Вступ	15
2.2. Застосування підходу, оснований на оцінюванні ризиків, виробниками лікарських засобів передової терапії	16
2.3. Приклади застосування підходу, оснований на оцінюванні ризиків	19
2.3.1. Підхід, оснований на оцінюванні ризиків, стосовно вихідних матеріалів	19
2.3.2. Підхід, оснований на оцінюванні ризиків, стосовно стратегії випробувань	19
2.3.3. Додаткові аспекти стосовно лікарських засобів передової терапії, що не піддають суттєвим маніпуляціям	21
2.3.4. Додаткові аспекти стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії	22
3. Персонал	23
3.1. Загальні принципи	23
3.2. Навчання	23
3.3. Гігієна	24
3.4. Ключовий персонал	26
4. Приміщення	27
4.1. Загальні принципи	27
4.2. Багатоцільові технічні засоби	28
4.2.1. Розділення у просторі:	28
4.2.2. Розділення у часі:	29
4.3. Виробничі зони	29
4.3.1. Проектування та будівництво	29
4.3.2. Асептичне середовище	31
4.3.3. Моніторинг середовища	32
4.3.4. Зливи	36
4.4. Зони для зберігання	36
4.5. Зони контролю якості	36
4.6. Допоміжні зони	37

5. Обладнання	37
5.1. Загальні принципи	37
5.2. Технічне обслуговування, очищення, ремонт	38
6. Документація	38
6.1. Загальні принципи	38
6.2. Специфікації та інструкції	39
6.3. Протоколи/звіти	42
6.4. Інша документація	44
6.5. Збереження документів	44
6.6. Дані з простежуваності	45
7. Сировина та вихідні матеріали	46
7.1. Загальні принципи	46
7.2. Сировина	47
7.3. Вихідні матеріали	49
8. Система посівних культур і банків клітин	53
9. Виробництво	55
9.1. Загальні принципи	55
9.2. Поводження з вхідними матеріалами та продукцією	56
9.3. Системи постачання	57
9.3.1. Вода	57
9.3.2. Медичні гази	57
9.3.3. Чиста пара	58
9.4. Запобігання перехресній контамінації при виготовленні	58
9.5. Асептичне виробництво	60
9.5.1. Загальні принципи	60
9.5.2. Валідація виробництва в асептичних умовах	62
9.5.3. Стерилізація	64
9.6. Інші принципи роботи	64
9.7. Упаковка	65
9.8. Готова продукція	66
9.9. Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали	67
10. Кваліфікація та валідація	68
10.1. Кваліфікація приміщень та обладнання	68
10.1.1. Загальні принципи	68
10.1.2. Етапи процесу кваліфікації	69
10.2. Валідація очищення	70
10.3. Валідація процесу	72
10.4. Валідація методик випробувань	74
10.5. Валідація умов транспортування	75
11. Уповноважена особа та випуск серії	75
11.1. Загальні принципи	75
11.2. Уповноважена особа	76

11.3. Видача дозволу на випуск серії	78
11.3.1. Процес видачі дозволу на випуск серії	78
11.3.2. Видача дозволу на випуск серії до отримання результатів випробувань з контролю якості	80
11.3.3. Процес видачі дозволу на випуск серії у разі децентралізованого виробництва	81
11.4. Заходи у разі незапланованих відхилень	82
11.5 Застосування препаратів, що не відповідають специфікації	83
12. Контроль якості	83
12.1. Загальні принципи	83
12.2. Відбір проб	84
12.2.1. Загальні принципи	84
12.2.2. Архівування зразків	85
12.3. Випробування	87
12.4. Програма поточного дослідження стабільності	88
13. Аутсорсингова діяльність	88
13.1. Загальні принципи	88
13.2. Обов'язки замовника	89
13.3. Обов'язки виконавця	89
14. Дефекти якості та відкликання продукції	89
14.1. Дефекти якості	89
14.2. Відкликання продукції та інші заходи зі зменшення ризиків	91
15. Заходи з контролю навколишнього середовища у разі лікарських засобів передової терапії, що містять ГМО або складаються з ГМО	92
16. Підготовлення препарату до застосування після випуску серії	93
16.1. Дії з підготовлення до застосування	93
16.2. Обов'язки виробника лікарського засобу передової терапії стосовно підготовлення до застосування	94
17. Автоматизоване виробництво лікарських засобів передової терапії	94
17.1. Загальні принципи	94
17.2. Автоматизоване обладнання	95
17.3. Персонал	96
17.4. Приміщення	96
17.5. Технологічний процес і валідація процесу	96
17.6. Уповноважена особа та сертифікація серії	97
Додаток НВ Бібліографія	98
Додаток НГ Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень	100

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії» є розробленим методом перекладу та перероблення нормативним документом (НД) (модифікованим НД МОЗ України), що гармонізований з нормативним документом Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» («Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії») (далі Настанова з GMP ATMPs) [1], який входить до «EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice» («EudraLex. Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Належна виробнича практика»). Настанова з GMP ATMPs є частиною IV нормативного документа «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Правила Європейського Союзу з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії»). Тому розроблена настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 є частиною 4 Настанови 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [2].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено вперше у зв'язку з прийняттям Європейською Комісією 22.11.2017 року Настанови з GMP ATMPs [1]. В Європейському Союзі (ЄС) правовою основою для розробки настанови «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products», що введено до частини IV Настанови з GMP ЄС [3], є ст. 5 Регламенту (ЄС) 1394/2007 [4]. Виробники лікарських засобів передової терапії повинні були виконувати положення Настанови з GMP ATMPs не пізніше 22 травня 2018 р.

У частині IV Настанови з GMP ЄС викладені принципи та правила GMP, застосовні до виробництва лікарських засобів передової терапії, до яких віднесено лікарські засоби для генної терапії (gene therapy medicinal products), лікарські засоби для терапії соматичними клітинами (somatic cell therapy medicinal products) та препарати тканинної інженерії (tissue engineered products) (див. ст. 2 Регламенту (ЄС) 1394/2007 [4]). Інші нормативні документи, що регламентують в ЄС вимоги GMP для лікарських препаратів, не можуть бути застосовані для виробництва лікарських засобів передової терапії, якщо це спеціально не обумовлено в настанові «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» [1].

Цю настанову також введено у зв'язку з тим, що прийнята МОЗ України актуалізована Настанова 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [2] передбачає частину 4 «Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії», яка складається з цієї настанови.

Всі редакційні зміни та доповнення, внесені в цю настанову в порівнянні з Настановою з GMP ATMPs [1] наведено в додатку НГ «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

Ця настанова придатна для організації виробництва лікарських засобів передової терапії відповідно до принципів і правил GMP, а також для аудиту, інспектування, сертифікації виробничих ділень на відповідність GMP та ліцензування виробництва лікарських засобів передової терапії.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до Настанови з GMP ATMPs [1].