

Об утверждении правил проведения доклинических (неклинических) исследований и требования к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-255/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 15 декабря 2020 года № 21794.

В соответствии с пунктом 2 статьи 236 Кодекса Республики Казахстан "О здоровье народа и системе здравоохранения" **ПРИКАЗЫВАЮ:**

Сноска. Преамбула - в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 12.04.2023 № 68 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

1. Утвердить прилагаемые правила проведения доклинических (неклинических) исследований и требования к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий.

2. Департаменту науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан в установленном законодательством Республики Казахстан порядке обеспечить:

1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан;

3) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан предоставление в Юридический департамент Министерства здравоохранения Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1) и 2) настоящего пункта.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Гиният А.

4. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

*Министр здравоохранения
Республики Казахстан*

А. Цой

Утвержден приказом
Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 11 декабря 2020 года
№ ҚР ДСМ-255/2020

Правила проведения доклинических (неклинических) исследований и требования к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий

Глава 1. Общие положения

1. Настоящие правила проведения доклинических (неклинических) исследований (далее – Правила) и требования к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий разработаны в соответствии с пунктом 2 статьи 236 Кодекса Республики Казахстан "О здоровье народа и системе здравоохранения" (далее – Кодекс) и определяют порядок проведения доклинических (неклинических) исследований и требования к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий (далее – доклинические базы).

Сноска. Пункт 1 - в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 12.04.2023 № 68 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

2. В настоящих Правилах используются следующие термины и определения:

1) лекарственное средство – средство, представляющее собой или содержащее вещество либо комбинацию веществ, вступающее в контакт с организмом человека, предназначенное для лечения, профилактики заболеваний человека или восстановления, коррекции или изменения его физиологических функций посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия, или для диагностики заболеваний и состояния человека;

2) доклиническое (неклиническое) исследование – химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое и другое экспериментальное исследование или серия исследований по изучению исследуемого вещества (лекарственного средства) путем применения научных методов оценки в целях изучения специфического действия и (или) получения доказательств безопасности для здоровья человека;

3) медицинские изделия – изделия медицинского назначения и медицинская техника;

4) исследования (испытания) оценки биологического действия медицинских изделий – исследования (испытания), проводимые с целью определения соответствия медицинских изделий общим требованиям безопасности и эффективности медицинских изделий, требованиям к их маркировке и эксплуатационной документации на них.

Глава 2. Порядок проведения доклинических (неклинических) исследований

3. Доклинические (неклинические) исследования проводятся только в том случае если исследования направлены на получение новых научных данных и внедрение их в практическое здравоохранение.

4. Доклинические (неклинические) исследования проводятся при наличии следующих документов:

- 1) положительного заключения Локальной комиссии по биоэтике;
- 2) положительного заключения консультативно-совещательного органа, уполномоченного рассматривать вопросы научной и (или) научно-технической деятельности (ученый, научный, научно-клинический, экспертный совет) в исследовательском центре (далее – Совет).

5. Спонсор или руководитель исследования представляет в Локальную комиссию по биоэтике следующие документы:

- 1) заявку на биоэтическую экспертизу с сопроводительным письмом в произвольной форме;
- 2) протокол доклинического (неклинического) исследования с обоснованием использования лабораторных животных;
- 3) информацию об исследовательском центре проведения доклинического (неклинического) исследования;
- 4) сведения о лабораторных животных, условиях их содержания;
- 5) резюме исследователя по форме, согласно приложению к настоящим Правилам;
- 6) сертификат о прохождении курсов по надлежащей лабораторной практике – Гуд Лаборатори Практик (Good Laboratory Practice).

6. Срок биоэтической экспертизы материалов доклинического (неклинического) исследования и выдача заключения, не превышает четырнадцати рабочих дней со дня оплаты экспертных работ и представления полного перечня документов.

7. В случае предоставления неполного пакета документов Локальная комиссия по биоэтике возвращает документы спонсору (или руководителю исследования) в течение трех рабочих дней с даты официального приема документов.

8. Локальная комиссия по биоэтике проводит биоэтическую экспертизу материалов доклинического (неклинического) исследования в соответствии с положением, утвержденным приказом первого руководителя организации здравоохранения, при которой создана данная комиссия.

9. При необходимости Локальная комиссия по биоэтике запрашивает у спонсора или руководителя исследования дополнительные разъяснения по представленным документам. Время, необходимое для представления спонсором или руководителем исследования дополнительных данных, запрашиваемых Локальной комиссией по биоэтике не входит в сроки проведения биоэтической экспертизы и не превышает шестьдесят календарных дней.

10. По результатам биоэтической экспертизы доклинического (неклинического) исследования Локальная комиссия по биоэтике принимает одно из следующих решений:

- 1) о выдаче положительного заключения на доклиническое (неклиническое) исследование в произвольной форме;
- 2) о необходимости доработки материалов заявки на проведение доклинического (неклинического) исследования;
- 3) об отказе в выдаче положительного заключения на доклиническое (неклиническое) исследования.

11. Основанием для отказа в выдаче положительного заключения является:

- 1) отсутствие научной обоснованности в проведении исследования;
- 2) неприемлемость проведения исследования с биоэтической точки зрения;
- 3) нарушение основных принципов проведения исследований, отраженных в Стандарте надлежащей лабораторной практике (GLP) утвержденном приказом исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 "Об утверждении надлежащих фармацевтических практик" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 22167) (далее – Стандарт GLP) и Стандарта ГОСТ ISO 10993-10-2011 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия" (далее – Стандарт ISO 10993).

Сноска. Пункт 11 - в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 12.04.2023 № 68 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

12. Решение Локальной комиссии по биоэтике по результатам биоэтической экспертизы оформляется в порядке, установленном Положением о Локальной комиссии по биоэтике, и направляется спонсору или руководителю исследования.

В случае возникновения разногласий у руководителя исследования с результатами экспертизы, Локальная комиссия по биоэтике повторно рассматривает материалы доклинического (неклинического) исследования с участием самого спонсора (руководителя исследования) и привлечением независимых экспертов.

13. На основании положительного заключения Локальной комиссии по биоэтике исследователи представляют заявку на проведение доклинического (неклинического) исследования в Совет исследовательского центра.

Заявка на проведение доклинического (неклинического) исследования включает пакет документов, указанных в пункте 5 настоящих Правил и положительное заключение Локальной комиссии по биоэтике.

14. Заявка на проведение доклинического (неклинического) исследования рассматривается на заседании Совета, который принимает одно из следующих решений :

- 1) о выдаче положительного заключения на доклиническое (неклиническое) исследование в произвольной форме;
- 2) о необходимости доработки материалов заявки на проведение доклинического (неклинического) исследования;
- 3) об отказе в выдаче положительного заключения на доклиническое (неклиническое) исследования.

Срок рассмотрения заявки на проведение доклинического (неклинического) исследования с момента ее поступления в секретариат Совета исследовательского центра зависит от периодичности проведения заседаний Совета, но не превышает 30 календарных дней.

15. Решение о выдаче положительного заключения на доклиническое (неклиническое) исследования принимается при наличии в исследовательском центре условий, указанных в Стандарте GLP и Стандарте ISO 10993, а также при соответствии материалов заявки требованиям законодательства Республики Казахстан в области здравоохранения и науки, международным и национальным биоэтическими нормам и надлежащими практикам проведения биомедицинских исследований.

Решение о целесообразности доработки материалов заявки на проведение доклинического (неклинического) исследования принимается при наличии устранимых замечаний по оформлению и содержанию заявки.

Решение о нецелесообразности проведения доклинического (неклинического) исследования принимается при отсутствии в исследовательском центре условий, указанных в Стандарте GLP и Стандарте ISO 10993, а также при несоответствии материалов заявки требованиям законодательства Республики Казахстан в области здравоохранения и науки, международным и национальным биоэтическими нормам и надлежащими практикам проведения биомедицинских исследований.

16. Протокольное решение Совета, указанное в подпункте 1) пункта 14 настоящих Правил, является основанием для проведения доклинического (неклинического) исследования.

17. Спонсор выбирает исследовательский центр для проведения доклинического (неклинического) исследования.

18. Доклинические (неклинические) исследования лекарственных средств проводятся в соответствии со Стандартом GLP.

Сноска. Пункт 18 - в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 12.04.2023 № 68 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

19. Доклиническое (неклиническое) исследование проводится согласно плану исследования с составлением отчета, в котором содержатся результаты исследований.

20. Для организации и проведения доклинического (неклинического) исследования спонсор привлекает организации, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования (далее – сторонняя организация).

21. Организация, проводящая исследование, разрабатывает стандартные операционные процедуры, в которых подробно и последовательно описан порядок осуществления и учета всех лабораторных и производственных операций, включая:

1) поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение и уничтожение (утилизацию) исследуемых образцов лекарственных средств, стандартных образцов и тест-систем (в случае их использования);

2) обслуживание и поверку оборудования;

3) приготовление реактивов, питательных сред;

4) ведение записей, отчетов, протоколов и их хранение;

5) обслуживание помещений, в которых проводится доклиническое (неклиническое) исследование;

6) прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию экспериментальных животных, уход за ними.

22. До начала проведения исследования утверждается план исследования с указанием даты его утверждения. Указанный план исследования содержит:

1) наименование исследования;

2) наименование и адрес организации, проводящей исследование, место проведения исследования;

3) фамилию, имя, отчество (при наличии) лица, ответственного за проведение исследования, и лиц, участвующих в проведении исследований;

4) цель и задачи исследования;

5) срок (месяц, год) начала и планируемый срок (месяц, год) окончания исследования;

6) сведения об исследуемом лекарственном средстве (физические, химические, фармацевтические, биологические свойства);

7) сведения о стандартном образце (образцах) (в случае его (их) использования);

8) количество экспериментальных животных в группе, способы и пути введения экспериментальным животным исследуемого лекарственного средства;

9) периодичности оценки состояния экспериментальных животных и отбора проб, оцениваемые показатели в процессе исследования и методики оценки, их обоснование;

10) описание биологического материала, отбираемого для проведения исследования, способов его отбора и хранения, их обоснование;

- 11) описание процедуры статистической обработки результатов исследования;
- 12) обоснование необходимости (отсутствия необходимости) проведения валидации метода (методов) исследования;
- 13) критерии оценки контролируемых в процессе исследования показателей;
- 14) порядок внесения изменений в план исследования;
- 15) ссылки на литературные источники (в случае их использования);
- 16) дополнительную информацию (в случае необходимости).

23. План исследования подписывает лицо, ответственное за проведение доклинического исследования, с указанием должности, места работы.

24. При проведении исследования лица, участвующие в проведении исследования, ведут протокол исследования на бумажном носителе и (или) в электронном виде, в котором фиксируются действия, предусмотренные планом исследования.

25. Протокол исследования включает:

- 1) наименование исследования, проводимого в рамках доклинического (неклинического) исследования;
- 2) описание использованного оборудования, средств измерения и реактивов, реагентов, стандартных образцов и тест-систем (в случае их использования);
- 3) первичные данные о результатах измерений и наблюдений;
- 4) результаты вычислений и преобразования данных (в том числе промежуточные);
- 5) описание и оценку процедур статистического анализа с указанием использованного программного обеспечения;
- 6) сведения об используемых экспериментальных животных (вид, возраст, количество, масса, пол и количество групп экспериментальных животных в каждом виде исследований);
- 7) сведения, имеющие непосредственное отношение к исследованию и позволяющие воспроизвести ход исследования.

26. Протокол исследования подписывается всеми лицами, участвовавшими в проведении исследования, с указанием фамилии, имени, отчества (при наличии), ученой степени (при наличии), а также с указанием даты подписания и номера протокола исследования, позволяющих идентифицировать данный протокол.

27. Изменения сведений, содержащихся в протоколе исследования, оформляются в виде дополнений к протоколу, которые подписываются всеми лицами, участвовавшими в проведении исследования, с указанием причин изменений, даты и номера дополнения к протоколу исследования.

28. После завершения доклинического (неклинического) исследования лицом, ответственным за проведение данного исследования, составляется и подписывается отчет о результатах исследования, который содержит:

- 1) наименование исследования;
- 2) код и идентификация отчета;

3) наименование, адрес организации, проводившей исследование, и место проведения исследования;

4) даты начала и завершения исследования;

5) цель и задачи исследования;

6) фамилию, имя, отчество (при наличии), ученую степень (при наличии) лица, ответственного за проведение исследования, и лиц, участвующих в проведении исследования;

7) описание исследуемого лекарственного средства, включая состав, физико-химические, биологические, фармацевтические свойства, номер серии, срок годности;

8) описание хода исследования с указанием использованных материалов и методов;

9) описание использованных оборудования, средств измерения и реактивов, реагентов, стандартных образцов и тест-систем (в случае их использования);

10) информацию об экспериментальных животных (вид, пол, возраст, масса тела, количество животных в группе);

11) способ введения, дозы и кратность введения лекарственного средства;

12) описание и оценку процедур статистического анализа с указанием использованного программного обеспечения;

13) результаты исследования со ссылками на соответствующие первичные данные о результатах измерений и наблюдений, а также их статистический анализ;

14) выводы исследования.

29. К отчету о результатах доклинического (неклинического) исследования прилагаются методы контроля, подлежащие валидации, копии протоколов валидации (в случае их использования).

30. Руководитель организации, проводящей доклиническое (неклиническое) исследование, обеспечивает выполнение требований, установленных планом исследования, объективность и независимость проведения исследования, а также достоверность получаемых результатов.

31. Используемые при проведении доклинического (неклинического) исследования реактивы и реагенты, стандартные вещества и тест-системы соответствуют требованиям, указанным в плане исследования, применяются до истечения срока их годности, имеют маркировку, позволяющую их идентифицировать.

32. Все процедуры, связанные с уходом за экспериментальными животными, подлежат учету на бумажном носителе и (или) в электронном виде.

33. Вновь поступившие экспериментальные животные подлежат карантинированию не менее семи календарных дней для оценки состояния здоровья.

34. Для обеспечения индивидуального наблюдения в процессе проведения доклинического (неклинического) исследования экспериментальные животные

идентифицируются. В отношении мелких грызунов допускается групповая идентификация.

35. Все клетки, вольеры, контейнеры, предназначенные для содержания экспериментальных животных маркируются.

36. Экспериментальные животные одного вида содержатся в одинаковых условиях, оптимальных для данного вида животных, имеют свободный доступ к кормам и воде. Корма и вода обеспечивают потребности животных в питательных веществах и не влияют на результаты исследования.

37. При работе с экспериментальными животными соблюдаются следующие Принципы гуманного и бережного отношения к животным:

1) использование научно обоснованного и соответствующего поставленным задачам исследования вида экспериментальных животных;

2) использование экспериментальных животных в минимальном количестве, которое требуется для получения научно достоверных и статистически обоснованных результатов;

3) использование, при возможности, научно обоснованных альтернативных методов и материалов, включающих беспозвоночных животных, культуры клеток, микроорганизмы взамен теплокровных экспериментальных животных;

4) проведение продолжительных, болезненных манипуляций, хирургических операций на экспериментальных животных с применением седативных, анальгетических лекарственных препаратов, лекарственных препаратов для наркоза;

5) умерщвление животных безболезненным способом в конце или в процессе доклинического исследования.

38. На начало проведения доклинического (неклинического) исследования используются здоровые экспериментальные животные, не являющиеся носителями биологических агентов, способных повлиять на результаты исследования, если иное не предусмотрено планом доклинического (неклинического) исследования.

39. Отбор проб биологических материалов проводится в пробирки (флаконы, контейнеры) с соответствующей маркировкой и кодировкой.

40. Образцы лекарственного средства сопровождаются представленной разработчиком документацией, содержащей условия и сроки хранения, информацию о мерах по обеспечению безопасности работы с исследуемым лекарственным средством, растворителями и при необходимости информацией о процедуре растворения, устройствами для введения лекарственного средства экспериментальным животным.

41. Образцы исследуемых лекарственных средств подлежат учету по приему, расходу, возврату или утилизации в соответствии с процедурой, утвержденной в лаборатории, проводящей исследование.

42. Хранение образцов исследуемого лекарственного средства осуществляется в условиях, установленных разработчиком, в упаковке, обеспечивающей защиту от

загрязнения или порчи, обеспечивающих их стабильность в процессе хранения, в отдельной зоне помещений, предназначенных для проведения доклинического (неклинического) исследования, с ограниченным доступом. Параметры окружающей среды зоны хранения образцов регулярно регистрируются в порядке, утвержденном организацией, проводящей исследование.

43. Образцы лекарственного средства, представленные для проведения доклинического (неклинического) исследования, имеют срок годности, достаточный для завершения доклинического (неклинического) исследования. Использование в доклиническом (неклиническом) исследовании образцов лекарственного средства с истекшим сроком годности или хранившихся в условиях, не соответствующих условиям хранения, установленным разработчиком, не допускается. В случае длительного доклинического (неклинического) исследования, превышающего срок годности лекарственного средства, условия замены образцов лекарственного средства и критерии приемлемости описываются в плане исследования.

44. Уничтожение остатков исследуемого образца осуществляется в соответствии с установленными в лаборатории процедурами.

45. Документы, оформляемые при проведении доклинического (неклинического) исследования в соответствии с настоящими Правилами, подлежат учету в электронном и (или) бумажном виде организацией, их оформившей, в журнале (журналах) учета.

46. Документы, оформляемые при проведении доклинического (неклинического) исследования в соответствии с настоящими Правилами, или их копии подлежат хранению по установленным требованиям у исполнителя.

47. Документы, оформляемые сторонней организацией при проведении доклинического (неклинического) исследования в соответствии с настоящими Правилами, или их копии подлежат хранению в течение трех лет. Необходимость дальнейшего хранения в сторонних организациях указанных документов определяется договором, заключенным разработчиком и сторонней организацией.

48. Исследования (испытания) оценки биологического действия медицинских изделий проводятся для определения приемлемости любого потенциального неблагоприятного биологического ответа, возникающего в результате контакта материалов медицинского изделия с организмом человека.

49. Исследования (испытания) оценки биологического действия медицинских изделий проводятся в соответствии со Стандартом GLP и Стандартом ISO 10993.

50. Все доклинические (неклинические) исследования, проводимые на территории Республики Казахстан, подлежат регистрации в Национальном регистре биомедицинских исследований в порядке, определяемой в соответствии с пунктом 10 статьи 227 Кодекса.

Глава 3. Требования к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий

51. Требованиями к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий являются:

1) соответствие требованиям Стандарта GLP (при проведении доклинических исследований лекарственных средств);

2) соответствие требованиям Стандарта GLP и Стандарта ISO 10993 (при проведении исследований (испытаний) оценки биологического действия медицинских изделий).

Приложение
к Правилам проведения
доклинических (неклинических)
исследований и требования
к доклиническим базам оценки
биологического действия
медицинских изделий
Форма

Резюме исследователя

Ф.И.О. (при его наличии)	
Дата рождения	
Образование (с указанием учебного заведения)	
Специальность	
Последипломное образование	
Ученая степень и звание (если имеется)	
Место работы и должность	
Стаж работы по специальности	
Научные труды, публикации (указать количество и названия статей, монографий имеющих отношение к проблеме исследования, год публикации и издательство)	
Наличие опыта по проведению исследований (область исследования)	
Наличие сертификатов об обучении на курсах по Надлежащей клинической практике и (или) Надлежащей лабораторной практике, иных сертификатов об этике и (или) методологии научных исследований	
Адрес организации, контактный телефон, факс, e-mail	
Подпись главного исследователя (исследователя)	
Подпись руководителя, заверенная официально (отдел кадров)	
Дата	

© 2012. РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан»
Министерства юстиции Республики Казахстан