



Обзорная статья/Review article

## Анализ нового риск-ориентированного регуляторного подхода к классификации нарушений в сфере GMP (обзор)

В. Н. Шестаков<sup>1</sup>, Ю. В. Подпружников<sup>2</sup>

1 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») Минпромторга России, 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6  
2 – Национальный фармацевтический университет (НФаУ), 61002, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская, д. 53

\***Контактное лицо:** Шестаков Владислав Николаевич. **E-mail:** shestakov@gilsinp.ru

**ORCID:** В. Н. Шестаков – <https://orcid.org/0000-0002-6507-7530>; Ю. В. Подпружников – <https://orcid.org/0000-0001-6923-0806>.

**Статья поступила:** 14.05.2020. **Статья принята в печать:** 00.08.2020. **Статья опубликована:** 00.08.2020

### Резюме

**Введение.** Настоящая публикация посвящена анализу предложенного Организацией по сотрудничеству фармацевтических инспекций (PIC/S) нового риск-ориентированного регуляторного подхода к классификации нарушений, выявляемых в ходе инспекций фармацевтических производств, который, несомненно, является актуальным.

**Текст.** В статье дается характеристика новых определений нарушений, которые выявляются в сфере фармацевтического производства, отмечаются отличия предлагаемой градации нарушений от той, которая используется в настоящее время. Предлагаемой новацией в регуляторной деятельности является то, что критическое несоответствие может состоять из нескольких связанных с ним несоответствий, ни одно из которых самостоятельно не может быть критическим, но которые в совокупности могут представлять собой критическое нарушение или системный сбой. Излагается новый подход к классификации нарушений, который основан на оценке риска для пациента. Характеризуются основные этапы риск-ориентированного алгоритма: подробная оценка нарушения для его предварительной классификации; оценка факторов увеличения или снижения риска, независимо от начальной классификации; принятие решения об окончательной классификации с учетом факторов повышения, снижения риска или их отсутствия. Приводятся и характеризуются блок-схемы и иллюстративные примеры, на основе которых проводится предварительное присвоение выявленному нарушению того или иного уровня критичности. Рассматриваются факторы увеличения или снижения риска. В заключение эти факторы экстраполируются на категорию нарушения, т.е. могут как повысить предварительную присвоенную категорию, так и снизить ее, а могут оставить предварительную классификацию неизменной.

**Заключение.** Проанализирован предложенный Организацией по сотрудничеству фармацевтических инспекций PIC/S новый риск-ориентированный регуляторный подход к классификации нарушений требований правил надлежащей производственной практики, приведена его подробная характеристика. В основе рассматриваемого подхода лежит системное и методическое применение риск-менеджмента, нацеленное на обоснованное присвоение выявленному нарушению определенной категории критичности, что позволяет повысить объективность и прозрачность инспекционных процедур. Дальнейшая апробация регуляторами России и государств-членов ЕАЭС и возможное поэтапное внедрение указанного нового подхода является очень важным как для регуляторов, так и для производителей лекарственных средств, что особенно важно в рамках общего рынка лекарственных средств ЕАЭС.

**Ключевые слова:** надлежащая производственная практика, инспектирование производителей лекарственных средств, классификация несоответствий, риск-ориентированный регуляторный подход.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** В. Н. Шестаков провел анализ регуляторной составляющей, Ю. В. Подпружников провел анализ технической составляющей нового подхода к классификации нарушений в сфере GMP. Оба автора в равной степени участвовали в подборе и обработке материалов, написании и обсуждении статьи.

**Для цитирования:** Шестаков В. Н., Подпружников Ю. В. Анализ нового риск-ориентированного регуляторного подхода к классификации нарушений в сфере GMP. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(3):24–32. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-24-32>

## An Analysis of New Risk-based Regulatory Approach to Classification of GMP Deficiencies (Review)

Vladislav N. Shestakov<sup>1\*</sup>, Yuri V. Podpruzhnikov<sup>2</sup>

1 – State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia  
2 – National University of Pharmacy, 53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine

\***Corresponding author:** Vladislav N. Shestakov. **E-mail:** shestakov@gilsinp.ru

**ORCID:** Vladislav N. Shestakov – <https://orcid.org/0000-0002-6507-7530>; Yuri V. Podpruzhnikov – <https://orcid.org/0000-0001-6923-0806>.

**Received:** 14.05.2020. **Revised:** 00.08.2020. **Published:** 00.08.2020

### Abstract

**Introduction.** This paper is devoted to analysis of a new risk-based regulatory approach to the classification of deficiencies found by inspections of medicines manufacturers, which is undoubtedly relevant.

**Text.** The article describes the new definitions for the deficiencies found in the medicinal products manufacturing, the proposed gradation of non-conformances distinguishes from the one that is currently used. The proposed innovation in regulatory activity is that a critical deficiency can consist of several related nonconformities, none of which can be critical on their own, but which together can constitute a critical nonconformity or system failure. The proposed approach to the classification of deficiencies, which is based on a risk assessment for the patient, is described. The main stages of the risk-based algorithm are characterized: a detailed assessment of the deficiency for its preliminary classification; assessment of risk increase or decrease factors, regardless of the initial classification; making a decision on the final classification, taking into account the factors of increasing, reducing risk or their absence. Block diagrams and illustrative examples are described, on the basis of which preliminary assignment of a revealed deficiency of one or another level of criticality is carried out. The factors of increasing or decreasing risk are considered. These factors are

extrapolated to the category of deficiency and they can both increase the preliminary assigned category or decrease it, and can leave the preliminary classification unchanged.

**Conclusion.** A new risk-oriented regulatory approach to the classification of non-conformances with the requirements of Good Manufacturing Practice, proposed by the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PIC / S, is described. An analysis of this approach and its characterization are made. The new approach is based on the systematic and methodological application of risk management tools, aimed at justifiably assigning a certain criticality category to a revealed deficiency. The implementation of the new approach allows to increase the objectivity and transparency of inspection procedures. Further detailed study and possible step-by-step implementation of this new approach is very important for regulators so for medicines manufacturers.

**Keywords:** good manufacturing practice, inspection of medicines manufacturers, classification of deficiencies, risk-based regulatory approach.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** Vladislav N. Shestakov analyzed the regulatory component, Yurii V. Podpruzhnikov analyzed the technical component of the new approach to the classification of deficiencies in the scope of GMP. Both authors were equally involved in the selection and processing of materials, writing and discussion of the article.

**For citation:** Shestakov V. N., Podpruzhnikov Y. V. An analysis of new risk-based regulatory approach to classification of GMP deficiencies. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(3):24–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-24-32>

## ВВЕДЕНИЕ

Соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP) обеспечивает безопасность, эффективность и качество лекарственных препаратов (ЛП) на этапе их промышленного производства, т. е. дает потребителю гарантию, что ЛП будет отвечать своему предназначению, как это задекларировано и утверждено в процессе его государственной регистрации. Подтверждение соответствия производственной площадки требованиям GMP является одной из ключевых регуляторных процедур, а инспектирование – обязательным этапом оценки соответствия предприятия указанным требованиям, без чего обращение ЛП, в т. ч. их медицинское применение, не допускается. В процессе проведения инспекций производственных площадок неизбежно выявляются определенные нарушения требований GMP, т. е. несоответствия. От степени критичности выявленных нарушений и их количества зависят дальнейшие регуляторные действия, которые могут заключаться в решении о выдаче сертификата GMP (или аналогичного по сути документа) или отказе в его выдаче, распоряжении об устранении нарушений, приостановлении или аннулировании лицензии на производство, регистрационного удостоверения, изъятии отдельной или всех серий ЛП из обращения и пр. Поэтому правильная классификация тех или иных нарушений, т. е. обоснованное отнесение их к категории «критических», «существенных» или «несущественных» («прочих») является чрезвычайно важным. Согласно международной практике наличие в отчете об инспектировании хотя бы одного критического нарушения всегда влечет за собой вывод о несоответствии GMP производственного участка либо предприятия в целом [1–3]. Если инспекция не выявляет критических нарушений, очень важным становится количество и характер выявленных существенных нарушений (при их наличии). Уполномоченные регуляторные органы не-

которых стран (Канада, Украина и др.), признают предприятие не соответствующим требованиям GMP, если в ходе инспекции было выявлено более 5 или 6 существенных нарушений, такой же подход рекомендован ВОЗ [1] и по сути поддерживается со стороны PIC/S [2]. В ряде других стран, в т. ч. в России, площадка обычно признается не соответствующей требованиям GMP и при меньшем количестве существенных нарушений, хотя в зарубежной [4] и российской [5] нормативной базе точное допустимое количество таких нарушений не указано.

До настоящего времени в сфере GMP-инспектирования практически во всех странах оставались нерешенными вопросы унификации подходов к классификации тех или иных выявляемых нарушений. Поэтому вопрос выработки единых подходов к интерпретации выявляемых нарушений является очень важным для GMP-инспекций всех стран, поскольку новый риск-ориентированный подход может быть внедрен в нормативную базу в сфере GMP-инспектирования и сертификации. До последнего времени была известна лишь одна профессиональная попытка стандартизовать и унифицировать классификацию нарушений GMP. Такая попытка была предпринята GMP-инспектором Канады [3], который разработал соответствующую внутриинспекционную стандартную операционную процедуру (СОП). При всей своей полезности, этот документ не лишен недостатков. Так, он предусматривает возможность повышения уровня критичности (с существенного до критического), что увеличивает субъективность оценки. В указанной СОП приведен перечень типичных нарушений критического и существенного уровня для препаратов разной степени риска. К сожалению, этот перечень является далеко не исчерпывающим и не охватывает некоторые наиболее часто выявляемые нарушения в сфере GMP, а сам предложенный подход к классификации нарушений нуждается в значительном усовершенствовании.

Вместе с тем, указанный подход получил частичное распространение и за пределами Канады. Так, Гослекслужба Украины изменила свой порядок подтверждения соответствия условий производства препаратов требованиям GMP, введя в него приложение с классификацией типичных несоответствий, которое является переводом указанного канадского СОПа. Однако как показала практика, использование в инспекторской деятельности этого подхода не уменьшает субъективности в оценке тех или иных выявляемых нарушений. В рамках тренингов по GMP для инспекторов и аудиторов в России и Украине, которые проводили авторы настоящей публикации, слушателям предлагалось выполнить следующее практическое задание. Им предлагалось классифицировать подборку типичных нарушений, после чего их ответы сравнивались с категориями этих нарушений, которые были указаны в оригинальном документе [3]. Такое задание было предложено слушателям шести тренингов, в которых участвовали профессионалы с большим опытом работы в фармацевтическом производстве и инспектировании (аудите). Сравнение показало, что уровень совпадения присвоенной градации с классом нарушений в первоисточнике не превышал 50 %. Как правило, в ходе практических занятий как российские, так и украинские инспекторы (аудиторы) оценивали типичные несоответствия более жестко (то есть присваивали нарушениям более высокий уровень критичности), чем канадская GMP-инспекция.

Для решения задачи выработки унифицированных подходов к классификации нарушений в сфере GMP в 2013 году в рамках Организации по сотрудничеству фармацевтических инспекций (PIC/S) была создана рабочая группа. Прогрессу в работе данной группы способствовал семинар PIC/S, посвященный надлежащей практике инспектирования (Кейптаун, ЮАР, 2011) и результаты анкетирования инспекторов (как входящих в PIC/S, так и подавших заявки на вступление) по обсуждаемой тематике.

Результатом этой рабочей группы стало Руководство PI 040-1 по классификации нарушений в сфере GMP (далее – Руководство) [6], которое было опубликовано в январе 2019 года на официальном веб-сайте PIC/S. Основной целью Руководства является гармонизация и достижение и согласованности в действиях регуляторов разных стран и улучшение коммуникации между инспекторатами. По своему статусу Руководство не является обязательным к внедрению всеми регуляторами, входящими в PIC/S, или находящимися в процессе вступления в эту организацию. Вместе с тем, мы считаем, что внедрение данного подхода в практику GMP-инспектирования в России и ЕАЭС будет способствовать дальнейшему прогрессу на пути вступления в PIC/S и сближению с этой организацией.

Хотя данный документ и ориентирован прежде всего на инспекторов и инспектораты GMP, он в не меньшей степени касается фармацевтической промышленности в плане ее информирования о новых

регуляторных подходах. Кроме того, приведенные в Руководстве методологические подходы могут быть распространены на другие «надлежащие практики», т. е., с нашей точки зрения, Руководство обладает большой степенью общности в рамках глобальной фармацевтической системы качества, являющейся симбиозом всех «надлежащих практик» [7].

Настоящая публикация посвящена анализу указанного нового риск-ориентированного регуляторного подхода к классификации нарушений, выявляемых GMP-инспекциями, который, несомненно, является актуальным. Российским инспекторатом с апреля 2016 по декабрь 2019 года было проведено 1857 инспекций зарубежных производственных площадок. При этом 586 производственным площадкам было отказано в выдаче заключения о соответствии требованиям правил GMP в рамках действующего нормативно-правового поля [5]. Классификация выявленных несоответствий осуществляется в настоящее время в соответствии с международной практикой [8]. Однако апробация и рассмотрение возможности внедрения рекомендуемых риск-ориентированных подходов к классификации нарушений является для российского GMP-инспектората также очень важной. После апробации нового подхода в условиях реальных инспекций, проводимых российским инспекторатом, и при успешных результатах такой апробации, возможно дальнейшее внедрение этого подхода во внутриинспекционные процедуры (в рамках системы качества инспектората), либо в нормативную базу. Актуальность перспективы внедрения рассматриваемого подхода повышается, если учесть факт одобрения со стороны Исполнительного Комитета PIC/S предварительной заявки российских регуляторов на вступление в эту авторитетную международную организацию [9] и связанную с этим необходимость последовательной дальнейшей гармонизации с международными нормами российской нормативной базы в сфере GMP, а также нормативной базы ЕАЭС.

## НОВАЦИИ В ОПРЕДЕЛЕНИЯХ КАТЕГОРИЙ ВЫЯВЛЯЕМЫХ НАРУШЕНИЙ

Согласно принятому Руководству [6] рекомендуется все нарушения в сфере GMP подразделять на 4 категории: «критические», «существенные», «прочие» (ранее назывались «несущественными») и «комментарии». Претерпевает изменение не только количество категорий, на которые разбиваются все выявляемые нарушения, но и содержание, которое вкладывается в ту или иную категорию нарушения.

Под «критическим» нарушением (несоответствием) предлагается понимать нарушение:

- которое привело или имеет высокий риск привести к производству лекарственного средства (ЛС), опасного для жизни человека или животного, или к опасным остаточным количествам ЛС в продуктивных животных (последняя часть определения относится к ветеринарным препаратам), либо

- когда установлено, что производитель участвовал в мошенничестве, искажении или фальсификации продукции или данных, либо
- которое может состоять из нескольких связанных между собой нарушений, ни одно из которых само по себе не может быть критическим, но которые в совокупности могут представлять критическое несоответствие или системный сбой, когда риск вреда выявлен и следует его таким образом классифицировать и документировать.

Как видно из определения, в современной формулировке особое значение уделяется вопросу целостности данных, который в настоящее время является очень актуальным [10–12]. Кроме того, в рассматриваемом документе полагается, что «критическое» нарушение может состоять из нескольких связанных между собой не критических нарушений. Впервые в регуляторной практике, существующей в сфере GMP, предполагается, что такие нарушения могут в совокупности представлять собой (т. е. «объединяться») в «критическое» нарушение. Тот же подход к группированию связанных друг с другом некритических нарушений в критическое предлагается применять в случае наличия системного «сбоя», когда был выявлен риск причинения вреда пациенту.

Под «существенным» нарушением в новом Руководстве понимают нарушение, которое:

- привело или может привести к производству ЛС, не соответствующего регистрационному досье на данное ЛС, либо досье на ЛС для клинических исследований, спецификации на продукцию или фармакопейным требованиям;
- не гарантирует эффективное осуществление необходимых контрольных мероприятий в рамках GMP;
- указывает на существенное отклонение от требований лицензии на производство;
- указывает на несоответствие в осуществлении надлежащих процедур выпуска серий или неспособность уполномоченного лица (УЛ) выполнять свои должностные обязанности;
- состоит из нескольких несущественных связанных друг с другом нарушений.

Под «прочим», либо «несущественным» нарушением, как и ранее, понимается такое, которое не подпадает под две вышеуказанные категории. Кроме этого, к категории несущественного нарушение будет отнесено в случае наличия ограниченной информации, которая недостаточна для того, чтобы классифицировать нарушение как «критическое» или «существенное».

В отличие от используемой в настоящее время градации нарушений [5, 8, 13], в новом документе введена еще одна категория – «комментарий». Под «комментарием» понимают одноразовые незначительные отклонения, которые обычно формально не считают нарушениями, но в то же время комментарии привлекают внимание производителя к данной проблеме.

Как видно из приведенных выше определений, формулировки различных категорий нарушений претерпевают значительные изменения, становятся все более сложными и взаимосвязанными, поэтому риск-ориентированная методология присвоения выявленному нарушению правильной градации выдвигается на передний план для повышения объективности и прозрачности процесса инспектирования и соответствующей отчетности.

## **РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ИНСПЕКТОРОВ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ**

Как было подчеркнуто выше, новым основным принципом для классификации нарушений, выявляемых в ходе GMP-инспекций, является риск-ориентированный подход [14]. Если выявленное нарушение не очевидно подпадает под вышеуказанное определение «критического», то производятся следующие последовательные этапы:

I. Подробная оценка нарушения для его предварительной классификации.

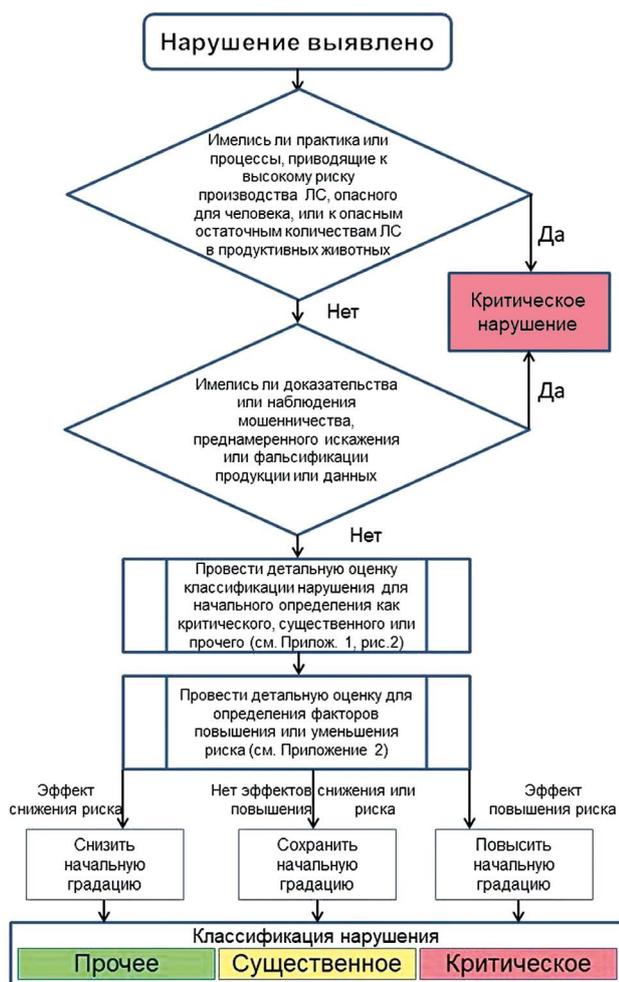
II. Оценка факторов увеличения или снижения риска независимо от начальной классификации.

III. Принятие решения об окончательной классификации с учетом факторов повышения, снижения риска или их отсутствия.

Общий риск-ориентированный алгоритм классификации нарушений представлен на рисунке 1.

В практике GMP-инспектирования нарушения критического уровня встречаются довольно редко. Например, количество критических нарушений, выявленных российским инспекторатом в 2019 году составляет всего 2 % от всех обнаруженных нарушений [15]. Тем более важным нам представляется объективный подход к случаям, когда такое нарушение не является совершенно однозначным, другими словами «несомненным». В инспекторской практике зачастую встречаются ситуации, когда выявленное нарушение занимает «пограничное» положение, например, между «критическим» и «существенным», либо между «существенным» и «прочим». В этих случаях риск-ориентированный подход является той основой, которая позволит принять правильное решение, с одной стороны, не поставив здоровье пациента под угрозу, с другой, – не применить излишне жесткие меры к нарушителю, если сама категория нарушения этого не требует и риск для пациента незначителен или отсутствует вообще.

С нашей точки зрения, алгоритм принятия решений о классификации нарушений, основанный на оценке рисков, является очень полезным как для регуляторов, так и для промышленности. Сначала выполняется этап I алгоритма, который заключается в

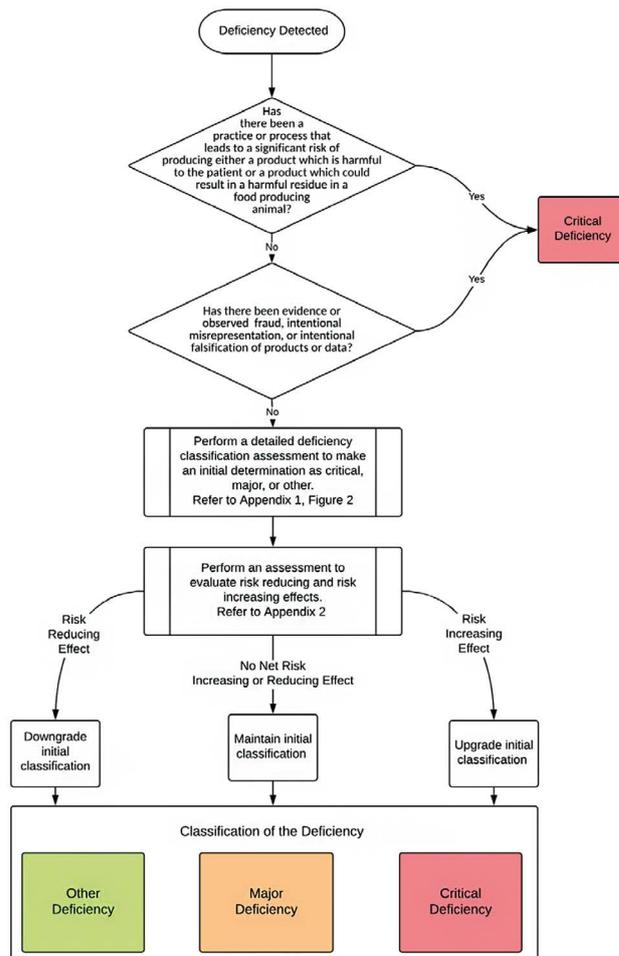


**Рисунок 1.** Общая схема риск-ориентированного алгоритма классификации нарушений

подробной оценке нарушения для его предварительной классификации (он изложен в Приложении 1 Руководства [6]). Этап I приведен в Руководстве в виде блок-схем, в которые включены отдельные блоки типичных нарушений требований GMP. На рисунках 2 и 3 представлены, соответственно, шаг 1 и 2 этапа I алгоритма для предварительной классификации нарушения как «критического». Как видно из рисунков, на первом этапе, когда проводится предварительная оценка выявленного нарушения как возможного «критического», должны быть рассмотрены следующие факторы риска для здоровья пациента, связанного с

- контаминацией и перекрестной контаминацией;
- оборудованием;
- персоналом;
- системой качества;
- целостностью данных;
- процессом производства стерильных ЛС.

Для каждого из вышеперечисленных факторов риска приводятся пояснительные примечания и иллюстративные примеры нарушений, которые дают

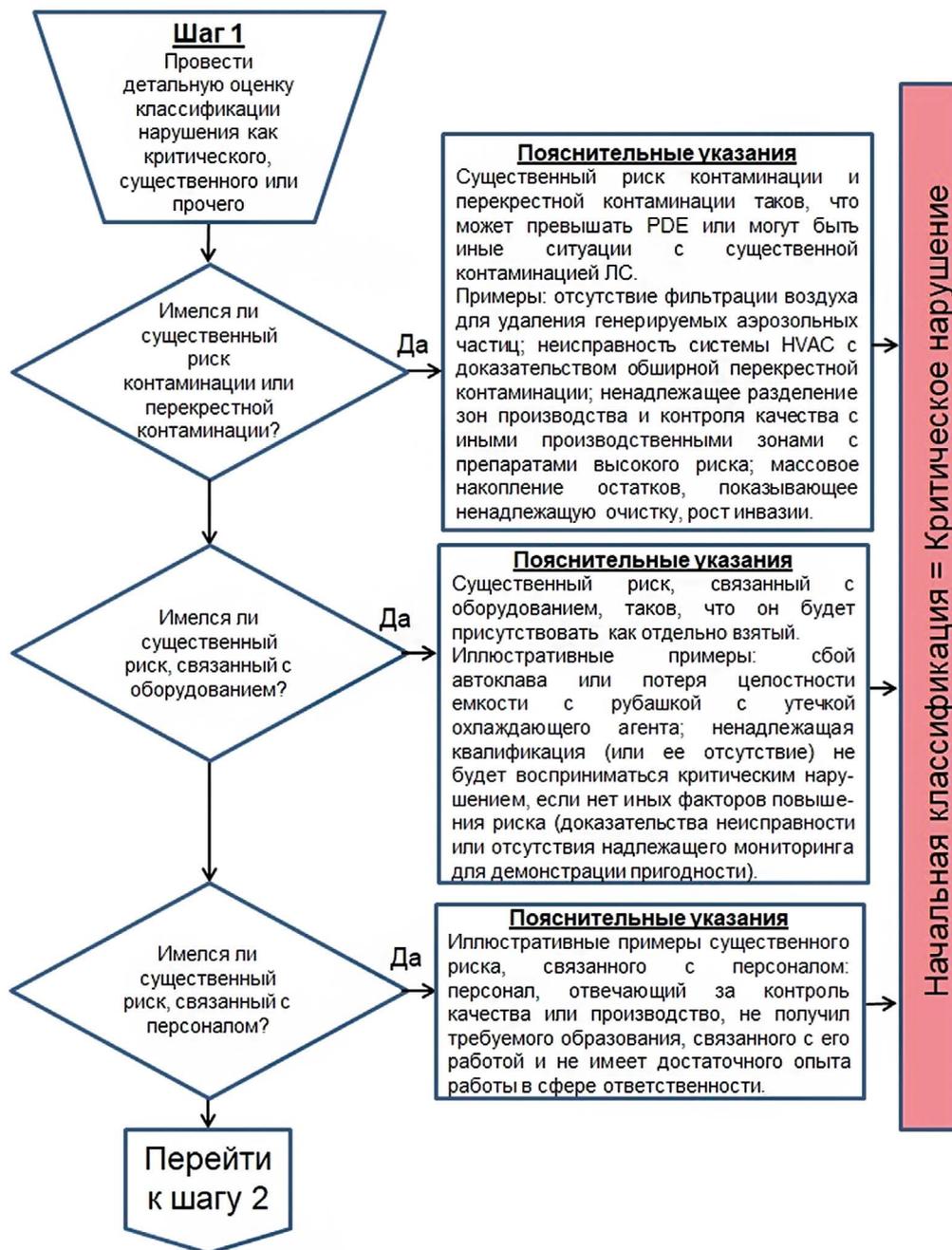


**Figure 1.** General diagram of the risk-oriented deficiencies classification algorithm

инспекторам методическую помощь в отношении предварительного отнесения нарушения к категории «критического». Факторы риска рассматриваются поочередно, т. е. последовательно, как это отражено в блок-схемах на рисунках 2 и 3.

Если риск представляет собой критический уровень, нарушение предварительно классифицируется как «критическое», если же нет, нарушение подвергается дальнейшей подробной оценке на предмет его предварительной классификации как «существенного». Подробно предлагаемые шаги такой оценки представлены на рисунках 4 и 5 (соответственно, шаг 3 и 4 алгоритма).

Факторы риска в отношении «существенного» нарушения рассматриваются так же последовательно, что отражено в блок-схемах. Оцениваемые факторы риска, включенные в блок-схемы, взяты из приведенного выше определения «существенного» нарушения, проиллюстрированы примерами, которые могут использоваться для предварительного отнесения нарушения к данной категории.



**Рисунок 2.** Шаг 1 предварительной оценки нарушения как «критического»

В случае, если выявленное нарушение не подпадает под факторы риска, используемые на шагах 1–4 алгоритма, оно классифицируется предварительно как «прочее».

После подробной предварительной оценки выявленного нарушения реализуется этап II алгоритма (он изложен в Приложении 2 Руководства [6], в котором описаны факторы увеличения или снижения риска). На этом этапе анализируются факторы повышения или снижения риска выявленного нарушения. Эти факторы интерполируются на категорию нарушения, т. е. могут как повысить предварительно присвоенную на этапе I категорию, так и понизить ее, а могут оста-

вить предварительную классификацию неизменной. К факторам повышения риска относятся:

- повторяющиеся или периодические нарушения (в т. ч. необоснованно «затянутая» реализация плана корректирующих и предупреждающих мероприятий – CAPA);
- группирование или комбинация нарушений;
- риск продукта (препараты высокого риска – те, которые являются наиболее уязвимыми к контаминации в ходе технологического процесса);
- неспособность производителя определить и принять нужные меры для снижения риска пациента в

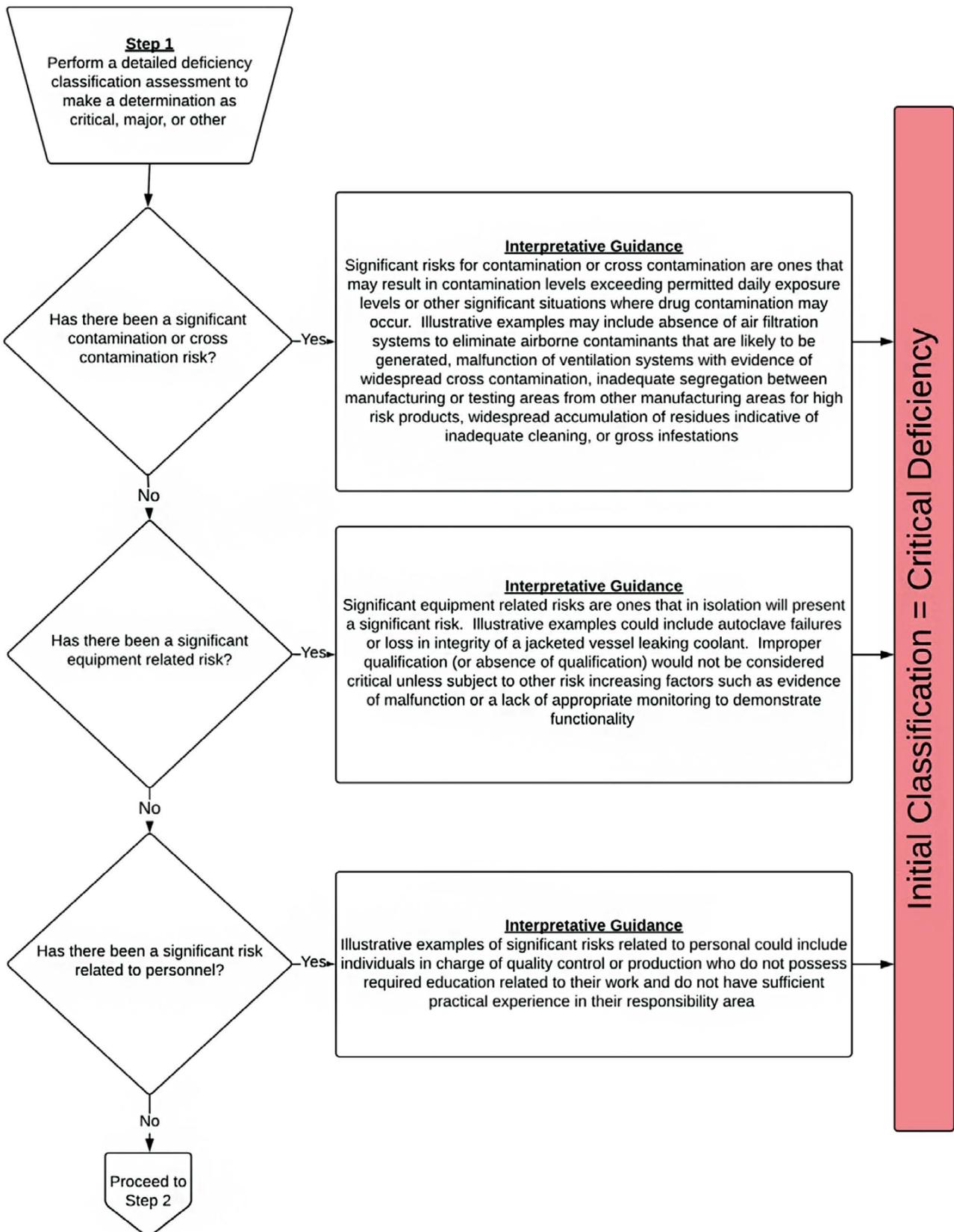
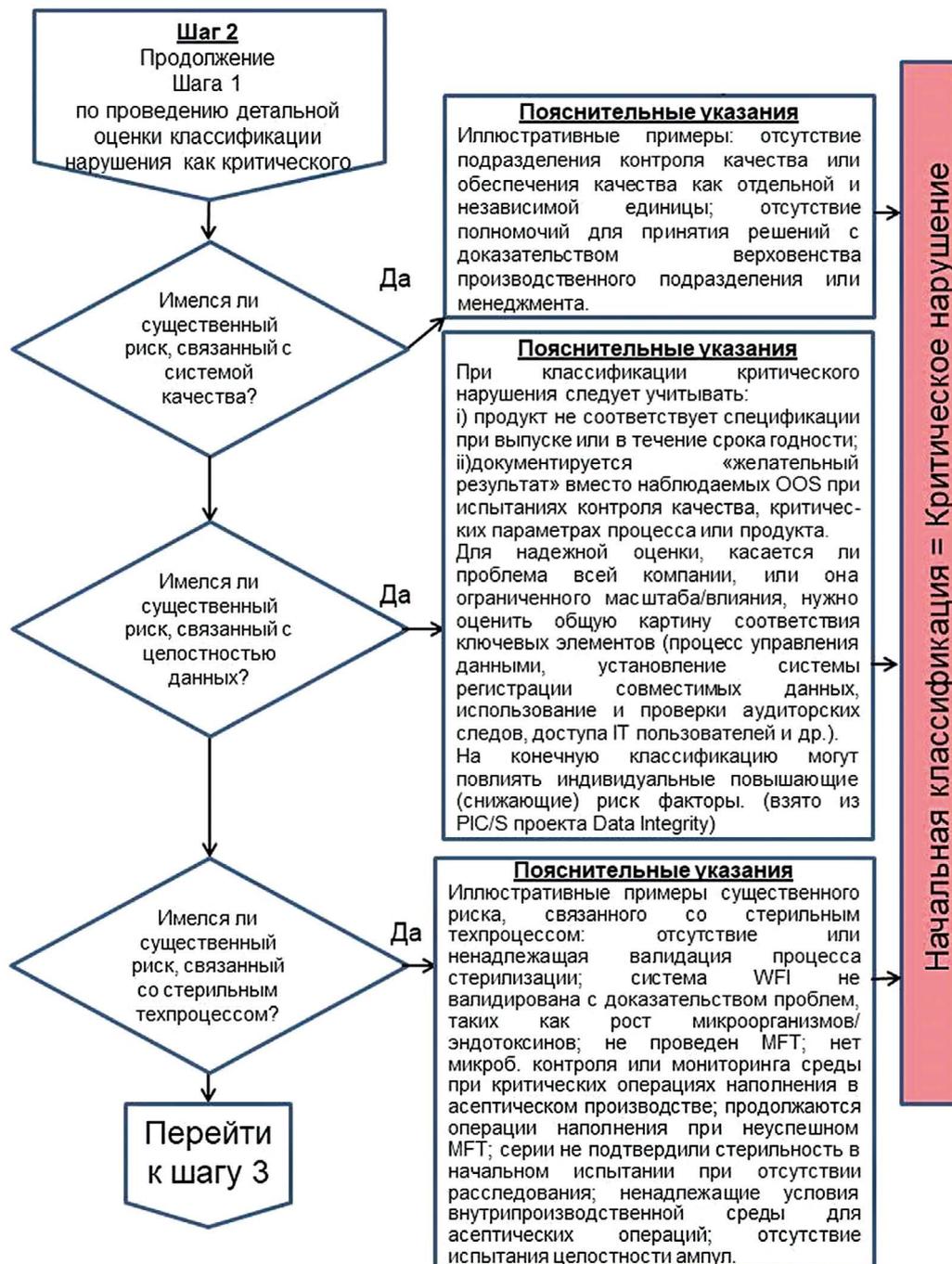


Figure 2. Step 1 of the initial classification of the deficiency as «critical»



**Рисунок 3.** Шаг 2 предварительной оценки нарушения как «критического»

отношении ЛС, находящегося в обращении; а также проведение последующего производства ненадлежащим образом или посредством ненадлежащего процесса.

К факторам, снижающим риск, т. е. к тем, которые могут снизить категорию критичности выявленного нарушения, относятся:

- минимизация риска продукта (препараты низкого риска – это те, для которых контаминация в ходе процесса производства является маловероятной);

- минимизация риска причинения вреда пациенту;
- другие факторы сокращения риска (если установлена альтернативная, т. е. «дублирующая» система, которая может снизить риски, связанные с нарушением);
- действия, предпринятые производителем, например, план CAPA по снижению риска нарушения.

При наличии ряда факторов, повышающих и снижающих риск, их следует учитывать одновременно, а затем уже окончательно давать общую оценку риска для понижения или повышения предварительно определенной категории нарушения.

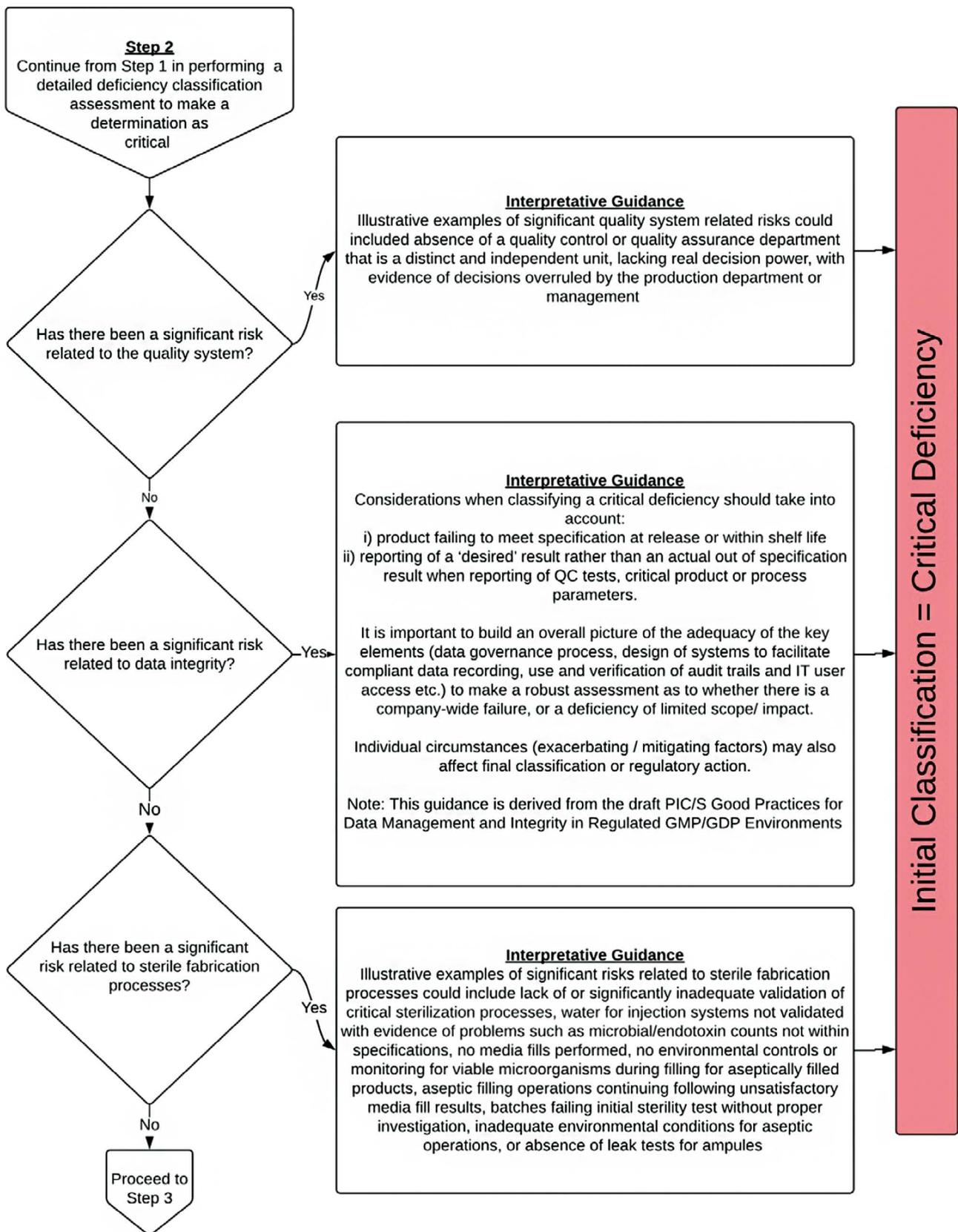


Figure 3. Step 2 of the preliminary classification of the deficiency as «critical»

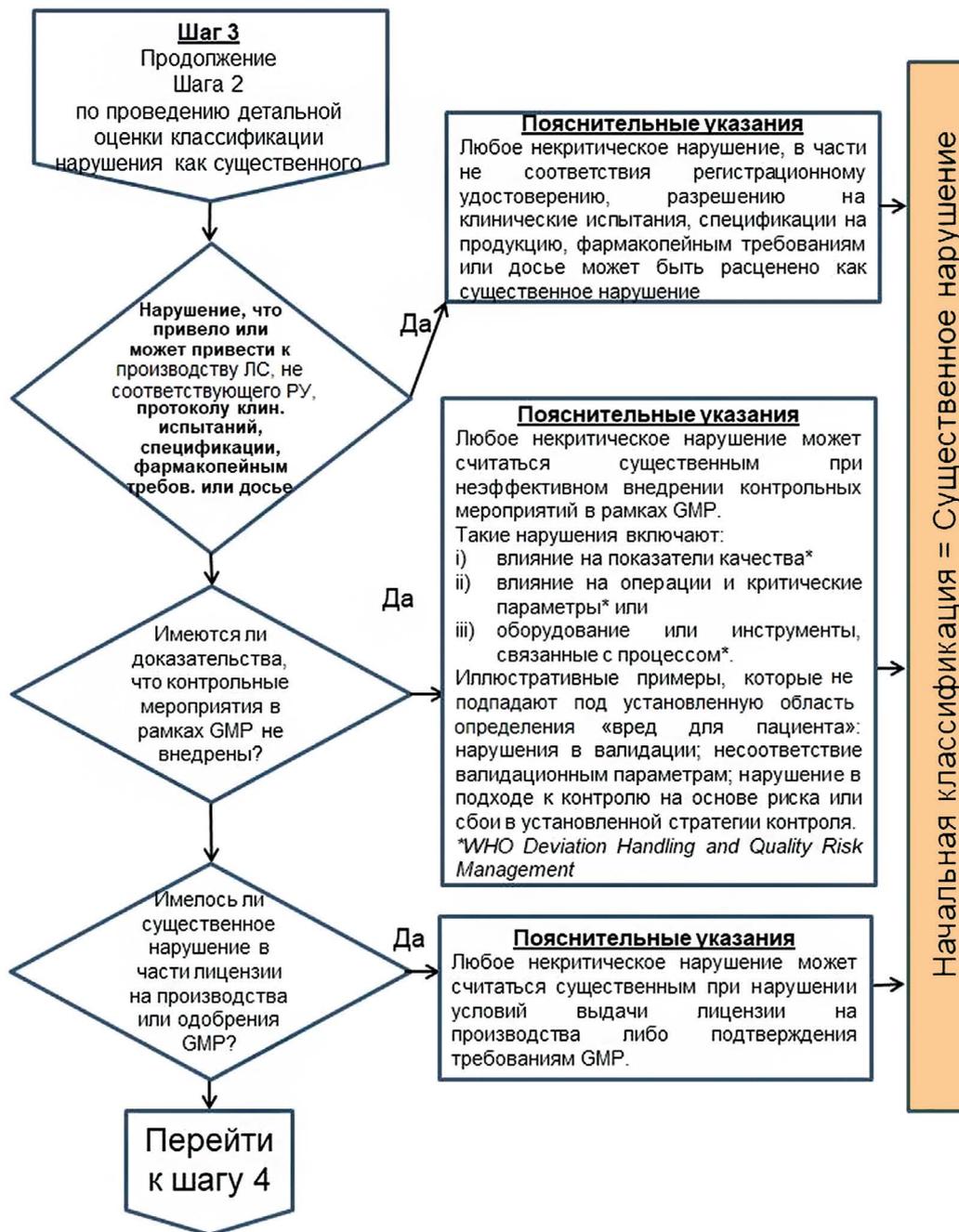


Рисунок 4. Шаг 3 предварительной оценки нарушения как «существенного»

В [6] приведены примеры критических и существенных нарушений в отсутствии факторов снижения риска. Эти примеры можно рассматривать как иллюстрацию применения изложенных выше подходов к классификации нарушений в сфере GMP. Хотя Руководство [6] и не позиционируется как обязательное для внедрения и использования, оно безусловно является полезным, поэтому представляется целесообразным рассмотреть возможность внедрения изложенных подходов в практику GMP-инспектирования, которое проводят регуляторы Российской Федерации и государств-членов ЕАЭС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализирован предложенный PIC/S новый риск-ориентированный регуляторный подход к классификации нарушений в сфере GMP, подробно охарактеризованы его основные этапы.

Показано, что в основе нового подхода лежит системное и методическое использование принципов риск-менеджмента, что охватывает как обоснованное присвоение выявленному нарушению определенной категории критичности, так и возможные последующие регуляторные действия. Применение предлагаемого подхода позволит повысить объективность и

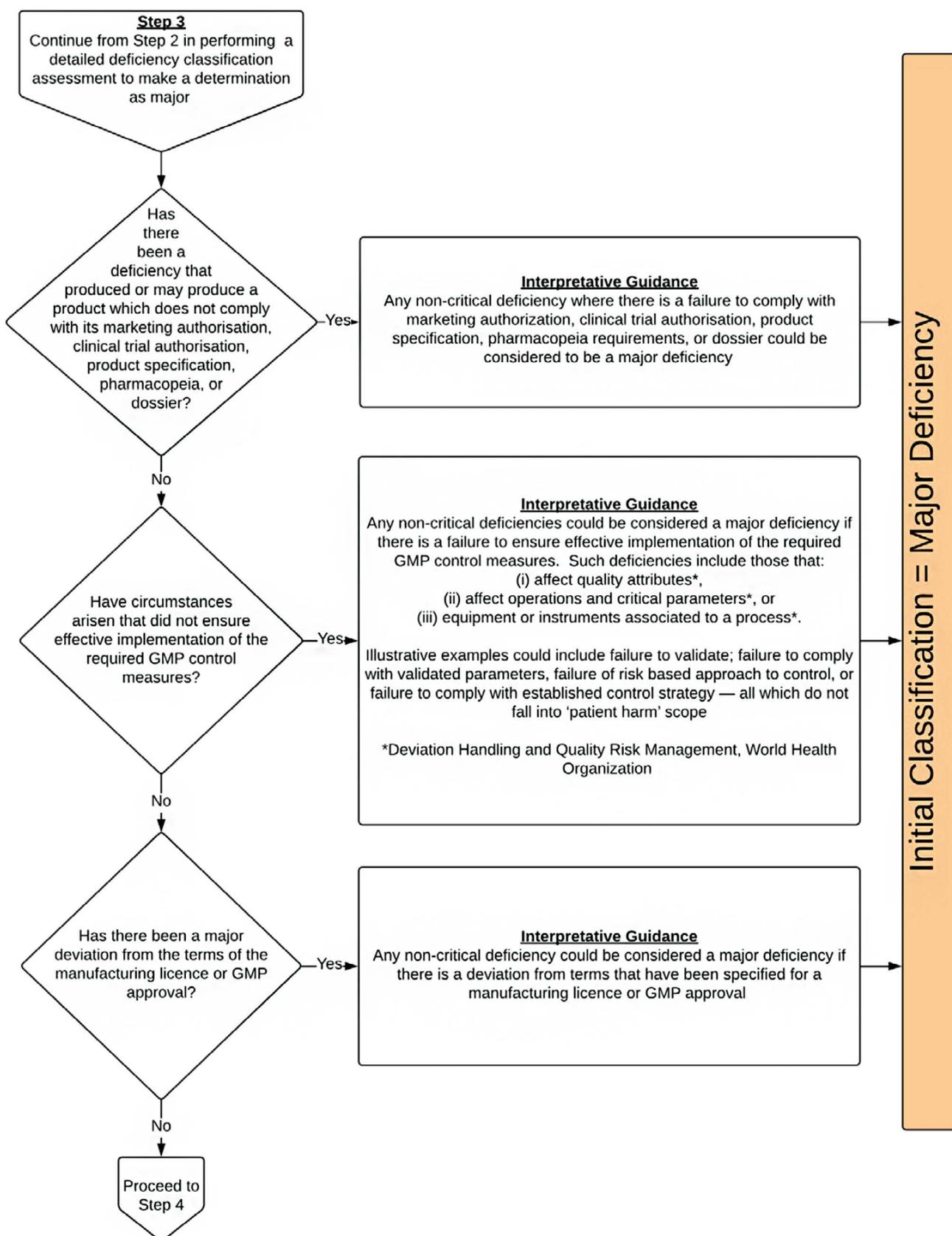
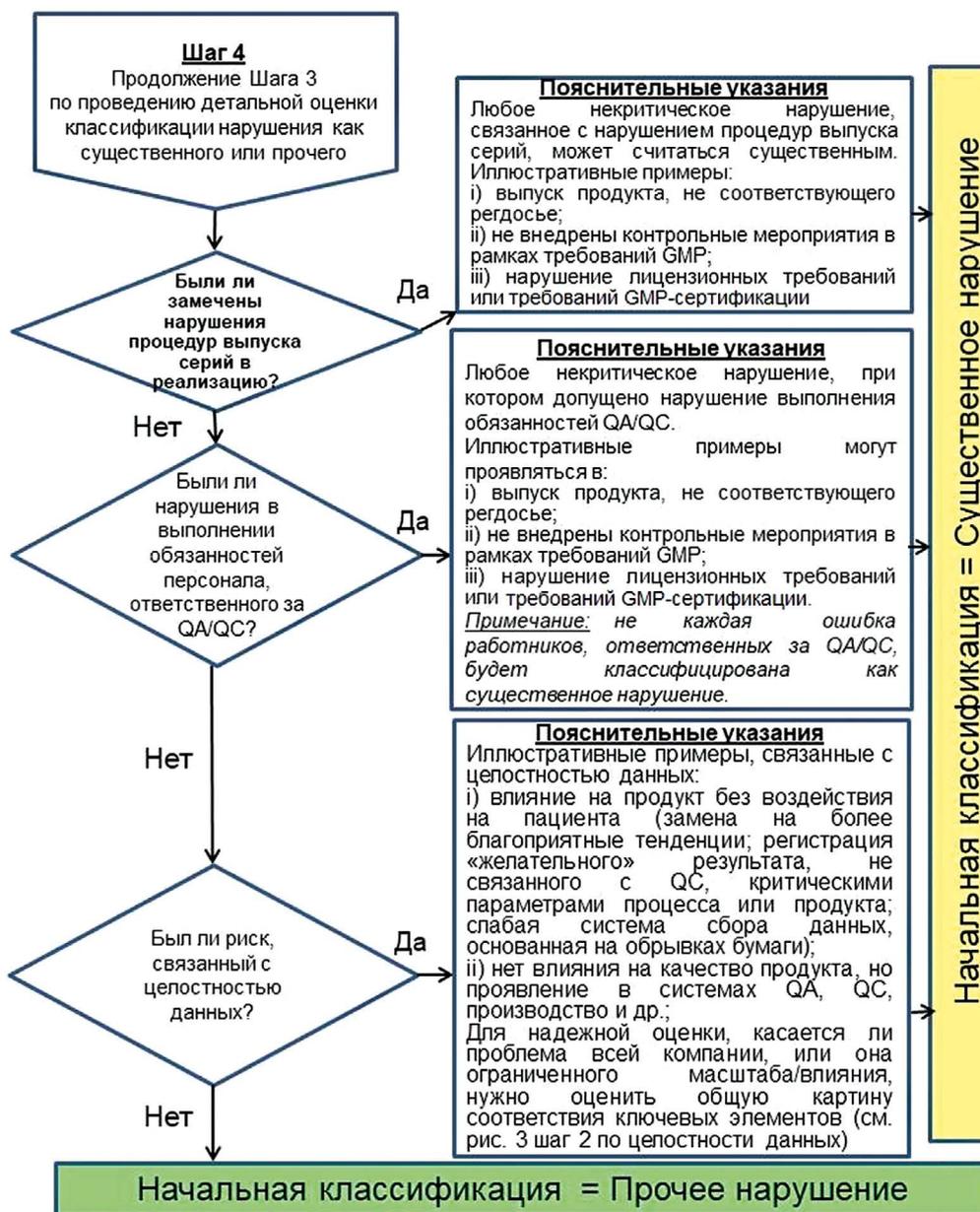


Figure 4. Step 3 of the preliminary classification of the deficiency as «major»



**Примечание:** классификация «Прочее» для целостности данных может быть при отсутствии влияния на продукт, либо при возможности нарушения целостности или прослеживаемости данных в отдельной области, либо в некоторых сферах в приемлемой альтернативной системе

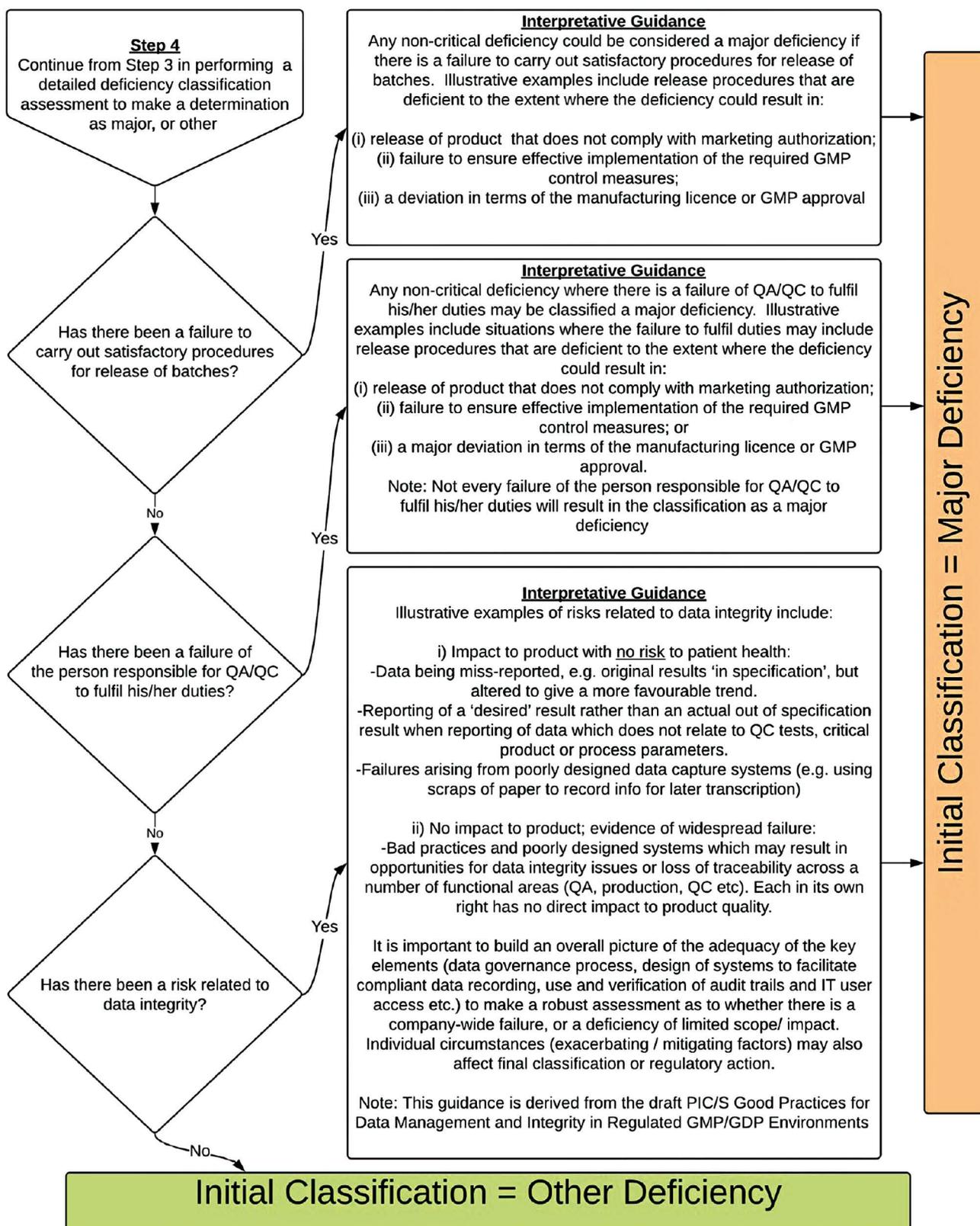
**Рисунок 5.** Шаг 4 предварительной оценки нарушения как «существенного»

прозрачность инспекционных процедур и их документального оформления.

Дальнейшая апробация регуляторами России и государств-членов ЕАЭС и возможное поэтапное внедрение указанного нового подхода является очень важным как для регуляторов, так и для производителей лекарственных средств, что особенно важно в рамках общего рынка лекарственных средств ЕАЭС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Guidance on Good Manufacturing Practices: inspection report. WHO Technical Report Series, No. 996, Annex 4, 2016. Available at: <http://www.who.int>. (accessed 27.04.2020).
- PI 037-1. A recommended model for risk-based inspection planning in the GMP environment. 2 Appendices. PIC/S Recommendation 1 January 2012. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
- Risk Classification of Good Manufacturing Practices (GMP) Observations GUI-0023 Health Canada. Health Products and Food Branch Inspectorate. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/> (accessed 27.04.2020).
- EMA/572454/2014 Rev.17. GMP Inspection Report – Union Format. P.175-178. Available at: <http://www.ema.europa.eu/> (accessed 27.04.2020).
- Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 4 февраля 2016 г. № 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей произ-



Note: For data integrity issues an "Other" classification may be considered when there is no impact to product or limited evidence of failure such as:  
i) Bad practice or poorly designed system which result in opportunities for data integrity issues or loss of traceability in a discrete area, or  
ii) Limited failure in an otherwise acceptable system.

Figure 5. Step 4 of the preliminary classification of the deficiency as «major»

- водственной 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 (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 9 марта 2016 г. Регистрационный № 41341). Консультант Плюс. Available at: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения 27.04.2020).
6. PI 040-1. PIC/S guidance on classification of GMP deficiencies. 3 Appendices. 1 January 2019. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
  7. Подпруджников Ю. В., Немченко А. С., Андрюкова Л. Н., Гумениук Н. И. Система качества и надлежащие практики в фармацевции. Киев: *Наш формат*, 2017. 652 с.
  8. PI 013-3. Standard operating procedure PIC/S Inspection Report format. Annex 1. PIC/S 25 September 2007. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
  9. Press release: PIC/S Meetings in Toyama. Japan. December 2019. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
  10. Guidance on good data and record management practices WHO TRS 996. Annex 5, 2016. Available at: <http://www.who.int> (accessed 27.04.2020).
  11. «GXP» Data Integrity Guidance and Definitions. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), March 2018. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity> (accessed 27.04.2020).
  12. PI 041-1(Draft 3). Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments, 30 November 2018. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
  13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций». Available at: <http://www.eurasiancommission.org/> (дата обращения 27.04.2020).
  14. ICH harmonised tripartite guideline. Q9: Quality risk management. Available at: <http://www.ich.org/> (accessed 27.04.2020).
  15. Шестаков В. Н., Гуляев И. В. Несоответствия требованиям GMP, выявленные «ГИЛС и НП» за 2017–2019 годы. Available at: <https://gmpnews.ru/2020/04/nesootvetstviya-trebovaniyam-gmp-vyyavlennyye-gils-i-np-za-2017-2019-gody/> (дата обращения 27.04.2020).
  - Registration No. 41341.). Consultant Plus. Available at: <http://www.consultant.ru/> (дата accessed 27.04.2020). (In Russ.).
  6. PI 040-1. PIC/S guidance on classification of GMP deficiencies. 3 Appendices. 1 January 2019. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
  7. Pidpruzhnykov Y. V., Nemchenko A. S., Andrukova L. N., Gumenuk N. I. Quality system and good practices in pharmacy. Kyiv: *Nash Format*, 2017. 652 p. (In Russ.).
  8. PI 013-3. Standard operating procedure PIC/S Inspection Report format. Annex 1. PIC/S 25 September 2007. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
  9. Press release: PIC/S Meetings in Toyama. Japan. December 2019. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
  10. Guidance on good data and record management practices WHO TRS 996. Annex 5, 2016. Available at: <http://www.who.int> (accessed 27.04.2020).
  11. «GXP» Data Integrity Guidance and Definitions. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), March 2018. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity> (accessed 27.04.2020).
  12. PI 041-1(Draft 3). Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments, 30 November 2018. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
  13. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016. № 83 «On approval of the Rules for the conduct of pharmaceutical inspections». Available at: <http://www.eurasiancommission.org/> (accessed 27.04.2020). (In Russ.).
  14. ICH harmonised tripartite guideline. Q9: Quality risk management. Available at: <http://www.ich.org/> (accessed 27.04.2020).
  15. Shestakov V. N., Guliaev I. V. Non-compliances with GMP requirements identified by GILS and NP for 2017–2019 Available at: <https://gmpnews.ru/2020/04/nesootvetstviya-trebovaniyam-gmp-vyyavlennyye-gils-i-np-za-2017-2019-gody/> (accessed 27.04.2020). (In Russ.).

## REFERENCES

1. Guidance on Good Manufacturing Practices: inspection report. WHO Technical Report Series, No. 996, Annex 4, 2016. Available at: <http://www.who.int>. (accessed 27.04.2020).
2. PI 037-1. A recommended model for risk-based inspection planning in the GMP environment. 2 Appendices. PIC/S Recommendation 1 January 2012. Available at: <http://www.picscheme.org/> (accessed 27.04.2020).
3. Risk Classification of Good Manufacturing Practices (GMP) Observations GUI-0023 Health Canada. Health Products and Food Branch Inspectorate. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/> (accessed 27.04.2020).
4. EMA/572454/2014 Rev.17. GMP Inspection Report – Union Format. P.175-178. Available at: <http://www.ema.europa.eu/> (accessed 27.04.2020).
5. Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of February 4, 2016 No. 261 «On approval of application forms for issuing a conclusion on the conformity of the manufacturer (foreign manufacturer) of medicinal products for medical use with the requirements of the rules of good manufacturing practice, an inspection report on the results of inspection of the manufacturer and the foreign manufacturer of medicinal products for medical use for compliance with the requirements of the rules of good manufacturing practice and a conclusion on conformity of the manufacturer (foreign manufacturer) of medicinal products for medical use with the requirements of the rules of good manufacturing practice» (Registered in the Ministry of Justice on March 9, 2016.