https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-151-158
УДК 614.35

CC BY 4.0

Оригинальная статья/Research article

Оценка взаимосвязи между отклонениями от требований GMP и потенциальными дефектами качества лекарственной продукции: результаты опроса уполномоченных лиц

В. А. Орлов[1,2]*, В. Н. Шестаков[1]

1 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП»), 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6
2 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), кафедра экономики и управления, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

***Контактное лицо:** Орлов Владимир Александрович. **E-mail:** orlov@gilsinp.ru, orlov@ispe.ru

Статья получена: 09.03.2020. **Статья принята к печати:** 13.04.2020

Резюме

Введение. Одним из принципиальных вопросов в сфере оценки соответствия производителей лекарственных средств требованиям надлежащей производственной практики (GMP) является систематизированная методология классификации выявляемых нарушений (несоответствий, отклонений) по уровню их критичности. Представленные на сегодняшний день в нормативных документах сведения в части определений критических, существенных и несущественных (прочих) несоответствий не во всех случаях являются достаточными для их использования как в практике GMP-инспектирования и аудита, так и в системах управления качеством на фармацевтических предприятиях. В целях изучения подходов к классификации выявляемых отклонений от требований GMP, используемых в практике работы уполномоченных лиц производителей лекарственных средств в Российской Федерации, проведено исследование в форме анкетирования. Данная работа явилась логическим продолжением проведенного ранее исследования среди сотрудников фармацевтического инспектората Российской Федерации.

Цель. Установление взаимосвязей между классификацией критических и существенных отклонений от требований GMP и потенциально вызываемыми ими дефектами качества лекарственной продукции I и II классов опасности.

Материалы и методы. Исследование базировалось на опросе уполномоченных лиц производителей лекарственных средств (всего 56 респондентов) по специально разработанной анкете. Основная гипотеза исследования состоит в том, что специалисты (уполномоченные лица), которые принимают решения о классификации отклонений от требований GMP, ориентируются именно на потенциальные дефекты качества, которые могут быть вызваны указанными отклонениями. В рамках исследования использована существующая в руководствах PIC/S и EMA модель градации дефектов (нарушений показателей) качества лекарственных средств с разделением на I, II и III класс по степени их значимости (опасности). В то же время, как известно, для отклонений от требований GMP также используется трехуровневая система градации: критические, существенные и несущественные (прочие). При разработке анкет для проведения опроса акцент был сделан на примеры дефектов качества I и II классов и, соответственно, критические и существенные отклонения от GMP.

Результаты и обсуждения. Результаты обработки и анализа анкет резюмируют позицию большинства респондентов о прямой взаимосвязи между дефектами качества лекарственной продукции наиболее высокой степени опасности (класс I) и критическими отклонениями от требований GMP. Респонденты также высказали мнение о том, что отклонения, способные спровоцировать возникновение дефектов качества лекарственной продукции II класса опасности, в большинстве случаев следует классифицировать как критические. Полученные в ходе исследования результаты также свидетельствуют о схожести существующих подходов к классификации выявляемых отклонений (несоответствий) от требований GMP между уполномоченными лицами производителей лекарственных средств и фармацевтическими инспекторами.

Заключение. Итоги проведенного исследования показывают, что при классификации (определении критичности) выявляемых отклонений от требований надлежащей производственной практики (GMP) есть возможность использовать систему градации дефектов качества лекарственной продукции по степени их опасности для потребителя (пациента), представленную в нормативно-правовых документах ЕС и руководствах PIC/S. Результаты исследования также позволяют сделать вывод о том, что на сегодняшний день не только с позиции регуляторных органов, но и со стороны предприятий фармацевтической промышленности отмечается потребность в разработке методических руководств с фокусом внимания на риск-ориентированной классификации выявляемых отклонений (несоответствий) от требований GMP по степени критичности, учитывающей их потенциальное влияние на возникновение дефектов качества лекарственной продукции и, как следствие, угрозы жизни и здоровью потребителей (пациентов).

Ключевые слова: надлежащая производственная практика, GMP, уполномоченные лица, PIC/S, ЕАЭС, EMA, ФБУ «ГИЛС и НП», несоответствия, отклонения, инспектирование, качество, лекарственное средство, регуляторный орган, гармонизация, риск, дефект качества.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. В. Н. Шестаков и В. А. Орлов составили перечень вопросов для проведения исследования (анкетирования) уполномоченных лиц. В. А. Орлов разработал форму анкеты для проведения исследования и провел статистическую обработку полученных результатов. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов, их интерпретации, а также в написании текста статьи.

Для цитирования: Орлов В. А., Шестаков В. Н. Оценка взаимосвязи между отклонениями от требований GMP и потенциальными дефектами качества лекарственной продукции: результаты опроса уполномоченных лиц. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9(2): 151–158.

Assessing the Correlation Between GMP Deviations and Potential Quality Defects of Medicinal Products: the Result of the Survey of Qualified Persons

Vladimir A. Orlov[1,2]*, Vladislav N. Shestakov[1]

1 – State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia
2 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Department of Economics and Management, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

***Corresponding author:** Vladimir A. Orlov. **E-mail:** orlov@gilsinp.ru, orlov@ispe.ru

Received: 09.03.2020. **Accepted:** 13.04.2020

© Орлов В. А., Шестаков В. Н., 2020
© Orlov V. A., Shestakov V. N., 2020

Abstract

Introduction. One of the key issues in the field of assessing the conformity of drug manufacturers with the requirements of good manufacturing practice (GMP) is a systematic methodology for classifying revealed deficiencies (deviations, non-conformities) by their level of criticality. Today the information included into regulatory documents regarding the definitions of critical, major and minor (other) deficiencies is not always sufficient for the use in GMP inspection practice, as well as in quality management systems of the pharmaceutical manufacturers. In terms to study approaches to the classification of GMP deviations applied in the practice of the Qualified persons of drug manufacturers in the Russian Federation, a survey was conducted in the form of a questionnaire. This work became a logical continuation of a previous study among employees of the pharmaceutical inspectorate of the Russian Federation.

Aim. To identify the correlation between the classification of critical and major GMP deviations and potential class I and II quality defects of medicinal products.

Materials and methods. The study was based on a survey of Qualified persons of drug manufacturers (56 respondents) using a questionnaire specially designed. The main hypothesis of the study is that specialists (Qualified persons) who make decisions on the classification of GMP deviations are guided by potential quality defects that may be caused by the indicated deviations. In the framework of the study, authors used the model of gradation of quality defects of the medicinal products into 3 classes (class I, II and III) according to the rate of their significance as indicated in the PIC/S and EMA guidelines. At the same time, for GMP deviations a three-level gradation system is also used: Critical, Major and Minor (Other). In designing of questionnaires for the survey, the focus was made on examples of quality defects of classes I and II and, accordingly, Critical and Major GMP deviations.

Results and discussion. The results of the processing and analysis of questionnaires summarize the opinion of the majority of respondents about the direct relationship between product quality defects of the high risk (class I) and critical GMP deviations. Respondents also expressed the opinion that deviations that could trigger the occurrence of the class II quality defects in most cases will be classified as critical. The results obtained during the study also indicate the similarity of existing approaches of the classification of GMP deviations (deficiencies) between QPs of the drug manufacturers and pharmaceutical inspectors.

Conclusion. The results of the study show that for the purpose of classifying (determining the criticality) of GMP deviations (deficiencies) , it is possible to use the rating system for the quality defects of medicinal products by the rate of their significance for the patient which is presented in EU regulatory documents and PIC/S guidelines. The results of the study also will facilitate the drawing of conclusions that today, not only from the position of regulatory authorities, but also for the pharmaceutical industry, there is a need to develop methodological guidelines with a focus on a risk-based classification of GMP deviations (deficiencies). These guidelines should take into account the potential impact of the mentioned GMP-deviations on the occurrence of the quality defects of medicinal products and, as a result, threats to the life and health of patients.

Keywords: good manufacturing practice, Qualified person, GMP, PIC/S, EMA, FSI «SID&GP», deficiency, deviation, non-conformity, inspection, quality, medicine, authority, harmonization, risk, quality defect.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Vladislav Shestakov and Vladimir Orlov compiled a list of questions for the survey of Qualified persons. Vladimir Orlov developed a questionnaire form for the survey and conducted statistical processing of the results. Both authors took part in the discussion of the results, their interpretation, as well as in the writing of the text of the article.

For citation: Orlov V. A., Shestakov V. N. Assessing the correlation between GMP deviations and potential quality defects of medicinal products: the result of the survey of qualified persons. *Drug development & registration*. 2020; 9(2): 151–158.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения (несоответствия, отклонения) требований GMP, как правило, принято делить на три основные группы – *критические, существенные и несущественные (прочие)*, при этом базовым критерием классификации является потенциальное влияние выявленных нарушений на жизнь и здоровье пациентов. В большинстве случаев ключевым связующим звеном между выявленным несоответствием требованиям GMP и возможным риском для жизни и здоровья пациента выступает его негативное воздействие на показатели качества лекарственного средства.

На сегодняшний день не представлена какая-либо база статистических данных, позволяющая изучить зависимость между нарушениями требований GMP и возникновением тех или иных дефектов качества лекарственной продукции. Исторически в фармацевтической отрасли на отдельных производствах складывались определённые «внутренние» представления о таких взаимосвязях, которые в большей степени базировались на собственном производственном опыте и знаниях свойств выпускаемой продукции. В то же время прослеживается тенденция к постепенной трансформации этих представлений под влиянием изменений в нормативно-правовых требованиях и рекомендациях к обращению ЛС. Однако четких и однозначных указаний на то, как следует классифицировать выявляемые отклонения от требований GMP с позиции их взаимосвязи с предполагаемыми дефектами качества продукции и, в конечном итоге, влиянием на потребителей (пациентов), в действующих нормативно-правовых документах не предусмотрено. В результате решение вопроса о классификации отклонений от GMP с точки зрения рисков для жизни и здоровья пациентов принимают конкретные отраслевые специалисты, оказавшиеся перед необходимостью принимать такие решения.

В качестве гипотезы исследования нами было высказано предположение, что решения о классификации отклонений от требований GMP по уровню критичности принимаются специалистами исходя из того, как они определяют риски для качества лекарственных препаратов, потенциально связанные с этими отклонениями. Изучению вопроса о том, как отраслевые специалисты выстраивают взаимосвязь между категориями отклонений от требований GMP и по-

тенциально вызываемыми ими дефектами качества, посвящено несколько проведенных нами опросов.

В первом исследовании [1] было проведено анкетирование сотрудников фармацевтического инспектората Российской Федерации. Результаты показали, что при оценке критичности выявляемых несоответствий требованиям GMP сотрудники инспектората считают возможным ориентироваться на представленную в руководящих документах EMA [2] и PIC/S [3] градацию дефектов качества лекарственной продукции по степени опасности для потребителя (пациента). В ответах респондентов устанавливается определенная взаимосвязь между критическими и существенными отклонениями и, соответственно, дефектами качества наиболее высокой степени опасности (класс I) и средней степени опасности (класс II).

Наряду с сотрудниками фармацевтического инспектората, в сферу компетенций которых входит классификация несоответствий, выявляемых в ходе проводимых инспекций на соответствие GMP, схожие по сути действия осуществляются и уполномоченными лицами производителей лекарственных средств. В сферу ответственности уполномоченных лиц (далее – УЛ) при определении возможности выпуска серии лекарственного препарата в обращение входит и оценка влияния выявленных отклонений от требований GMP на показатели качества продукции. При этом базовые принципы организации работы УЛ на фармацевтическом предприятии, предусмотренные действующим законодательством ЕС, ЕАЭС и РФ, наделяют УЛ независимостью в принятии решений по ключевым вопросам, связанным с качеством производимых лекарственных препаратов. К их числу относится и оценка результатов расследования отклонений от GMP, возникающих в ходе производственного этапа жизненного цикла препарата. Необходимая квалификация и соответствующая аттестация УЛ являются одними из требований действующего законодательства [4]. Таким образом, УЛ, как и фармацевтические инспекторы, используют в своей работе подходы к определению критичности (классификации) выявляемых отклонений/несоответствий от требований GMP и, следовательно, также могут быть задействованы в качестве респондентов в проводимых исследованиях.

Терминологические различия, закрепленные в нормативной документации, состоят в том, что работа фармацевтических инспекторов связана с выявлением *несоответствий* требованиям GMP, в то время как в отношении УЛ в рамках внутренней работы на производственных площадках принято говорить об оценке и работе с *отклонениями* от требований GMP. Можно сказать, что фармацевтический инспектор является лицом, осуществляющим выявление и оценку нарушений требований GMP «извне» (со стороны), в то время как УЛ осуществляют данную работу на «внутреннем контуре». Далее в статье будут использоваться термин *несоответствие* в отношении деятельности фармацевтических инспекторов и термин *отклонение* в отношении работы УЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед авторами стояла цель установления взаимосвязей между классификацией отклонений от требований GMP и потенциально вызываемыми ими дефектами качества лекарственной продукции на основании опроса УЛ отечественных производителей лекарственных средств.

В рамках данной работы было проведено анкетирование 56 действующих УЛ, занятых в сфере производства лекарственных средств различных видов и групп, проходивших образовательные курсы на базе Центра повышения квалификации специалистов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета и кафедры промышленной фармации Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова в течение 2019 года.

Исследование включало в себя следующие задачи:

- получить информацию об использовании респондентами регламентирующих документов (а также оценку достаточности представленных в них сведений), содержащих указания относительно классификации выявляемых отклонений от требований GMP по уровню критичности;
- получить информацию о наличии в системе управления качеством компаний-производителей лекарственных средств, в которых заняты опрашиваемые УЛ, внутренней процедуры, описывающей подходы и критерии оценки выявляемых отклонений;
- оценить необходимость наличия подробного регламентирующего документа, содержащего примеры определения уровней критичности выявляемых отклонений от требований GMP;
- выяснить мнения респондентов относительно необходимости наличия определённого уровня знаний в области медицины для определения потенциальных рисков для жизни и здоровья пациента при классификации выявляемых отклонений;
- выяснить мнения респондентов относительно практической возможности прослеживания взаимосвязи между потенциальным вредом здоровью или жизни человека (пациента) и конкретными дефектами качества лекарственного средства;
- выяснить представление респондентов относительно возможной классификации отклонений в качестве критических и существенных, являющихся причиной предлагаемых к рассмотрению некоторых из примеров дефектов качества лекарственного средства, относящихся к I и II классу опасности;
- выяснить мнение респондентов об иных отклонениях, не связанных напрямую с дефектами качества продукции, которые могут быть отнесены критическим и существенным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что большинство респондентов из числа УЛ указывают на использование в своей рутинной работе, в первую очередь, *приказа Минпромторга России от 04.02.2016 № 261* (таблица 1). Аналогичные результаты были получены также при опросе сотрудников фармацевтического инспектората [1].

Более половины (54 %) УЛ указывают на использование *Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций»* [7], из числа сотрудников фармацевтического инспектората – это только 36 %. Указанный факт может свидетельствовать о возрастающем внимании отечественных производителей к подготовке и прохождению оценки на соответствие требованиям GMP ЕАЭС наряду с требованиями национальных правил GMP. Также следует отметить [8], что приведенные в Решении № 83 определения классификации отклонений/несоответствий требованиям GMP в большей степени гармонизированы с действующими документами ЕС, нежели соответствующие определения из приказа Минпромторга России от № 261.

Обращает на себя внимание тот факт, что 36 % УЛ отмечают также использование в своей работе *«Руководство PIC/S по классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP» (PI 040-1)* [6], которое было официально опубликовано лишь в начале 2019 года. *Шаблоном отчёта по результатам GMP-инспектирования ЕС* [5] пользуются 16 % респондентов (таблица 1).

При ответе на вопрос о достаточности сведений, приведённых в основных регламентирующих документах относительно классификации отклонений (несоответствий) от требований GMP (рисунок 1), голоса респондентов разделились примерно поровну: часть респондентов отметила нехватку указанных сведений, другая часть – сочла существующую нормативно-правовую базу не нуждающейся в дополнении. В то же время на вопрос о необходимости наличия подробного регламентирующего документа, содержащего примеры определения уровней критичности выявляемых отклонений, подавляющее большинство респондентов ответило утвердительно (рисунок 2). По этому вопросу УЛ солидарны с сотрудниками инспектората, что свидетельствует о существующей потребности у фармацевтической отрасли в разработке методических рекомендаций по классификации отклонений (несоответствий) от требований GMP в дополнение к существующей нормативно-правовой базе документов.

Рисунок 1. Являются ли достаточными представленные в перечисленных документах указания по определению уровней критичности выявляемых отклонений?

Figure 1. Are the guidelines provided in the listed documents for determining the criticality levels of revealed deviations sufficient?

Далее респондентам был задан вопрос о наличии в системе управления качеством фармацевтических компаний, сотрудниками которых они являются, внутренней процедуры, описывающей подходы и критерии оценки выявляемых отклонений. Получение сведений по данному вопросу является важной составляющей проведённого исследования, так как наличие подобной внутренней регламентирующей процедуры в

Таблица 1. Регламентирующие документы, содержащие указания относительно классификации выявленных отклонений по уровню критичности, которые респонденты используют в своей работе*

Table 1. Regulatory documents containing guidance on the classification of revealed deviations by criticality level that respondents use in their work*

Предложенные варианты ответа	Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 № 261 [9]	Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 83 [7]	Европейский союз (ЕС): формат шаблона отчёта по результатам GMP-инспектирования [5]	Руководство Министерства здравоохранения Канады «Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations (GUI-0023)» [10]	PIC/S inspection report format (PI 013-3) [11]	Руководство PIC/S по классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP (PI 040-1) [6]	Иные документы
Доля положительных ответов, полученных от общего числа респондентов	79 %	54 %	23 %	13 %	18 %	36 %	16 %

Примечание: *респондентам была предложена возможность выбора одновременно нескольких вариантов ответа.

Note: *respondents were offered the opportunity to select several answers at once.

Рисунок 2. Является ли необходимым наличие подробного руководства по классификации отклонений от требований GMP, учитывающего взаимосвязь между выявляемыми отклонениями, потенциальными дефектами качества продукции и рисками для жизни и здоровья пациента?

Figure 2. Is it necessary to have a detailed manual on the classification of deviations from GMP requirements, taking into account the relationship between revealed deviations, potential product quality defects and risks to the life and health of the patient?

структуре документации фармацевтической системы качества производителей лекарственных средств является одним из базисов структурированной и систематизированной работы с выявляемыми отклонениями, а также с результатами их расследования и оценки. Подавляющее число респондентов (91 %) ответило на этот вопрос утвердительно, что свидетельствует о наличии требуемой документальной основы для надлежащей работы по данному направлению.

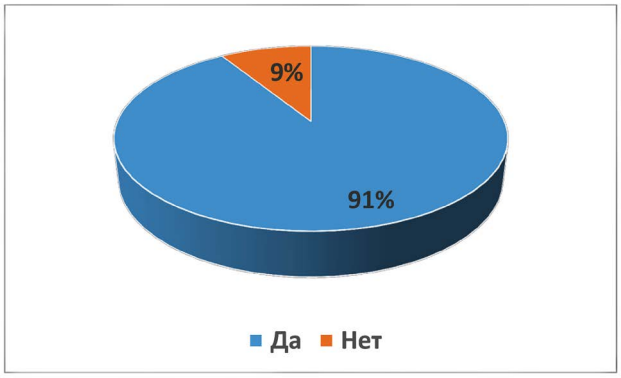

Рисунок 3. Разработана ли в системе управления качеством Вашей компании внутренняя процедура, описывающая подходы и критерии оценки выявляемых отклонений?

Figure 3. Has your company's quality management system developed an internal procedure that describes the approaches and criteria for assessing revealed deviations?

Значимый интерес вызывают результаты ответов респондентов на вопрос о необходимости наличия определённого уровня знаний в области медицины для достоверного определения потенциальных рисков жизни и здоровью пациентов при классификации выявляемых отклонений. Результаты анкетирования свидетельствуют, что основная часть респондентов (75 %) высказалась за необходимость наличия указанных знаний (рисунок 4). Данная тенденция в полной мере соответствует актуальным требованиям нормативно-правовой базы в области подготовки УЛ как на территории ЕАЭС, так и в Европейском союзе. В частности, согласно Решению № 73 Совета Евразийской экономической комиссии о порядке аттестации УЛ производителей лекарственных средств [12], аттестуемое УЛ помимо наличия законченного высшего образования по одному из соответствующих направлений должно иметь документированное подтверждение пройденного обучения, в т. ч. по таким дисциплинам медицинского направления, как физиология, токсикология и фармакология. Если же говорить о требованиях в рамках ЕС, то согласно положениям статьи 49 Директивы ЕС № 2001/83/ЕС [13], УЛ производителя лекарственных средств для медицинского применения также должно пройти обучение по приведённым дисциплинам (общее требование) или подтвердить наличие соответствующих знаний по ним (в ряде случаев). Очевидно, что надлежащая подготовка УЛ, в т. ч. в области медицинских дисциплин, является неотъемлемой составляющей их базовой подготовки, необходимой для квалифицированного выполнения основных профессиональных функций, включая оценку отклонений от требований GMP, дефектов качества лекарственных средств и потенциальных последствий для пациента от применения препаратов ненадлежащего качества. При этом важно отметить, что в существующей законодательной базе Российской Федерации однозначное требование о прохождении УЛ соответствующего обучения по отдельным дисциплинам, в т. ч. медицинского направления, не представлено.

В полученных ответах на вопрос о связи дефектов качества лекарственного средства с потенциальным риском для жизни и здоровья пациента (рисунок 5)

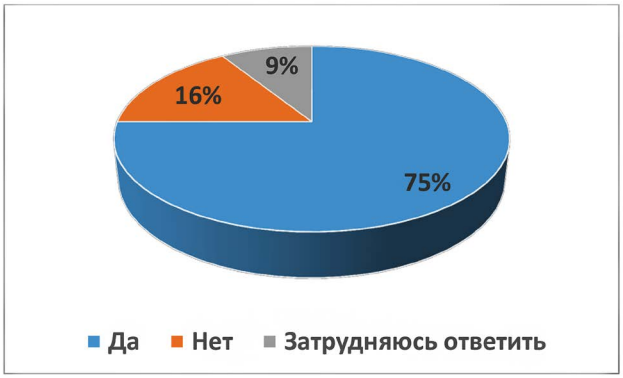

Рисунок 4. Является ли необходимым наличие определённого уровня знаний в области медицины (фармакологии, физиологии и пр.) для того, чтобы иметь возможность определять потенциальные риски для жизни и здоровья пациента при классификации выявляемых отклонений?

Figure 4. Is it necessary to have a certain level of knowledge in the field of medicine (pharmacology, physiology, etc.) in order to be able to determine the potential risks to the life and health of the patient when classifying the revealed deviations?

прослеживается схожая картина с результатами анкетирования сотрудников фармацевтического инспектората. В обоих случаях респонденты в своём большинстве (82 % и 96 % соответственно) ответили на предложенный вопрос утвердительно. Данные результаты свидетельствуют об единообразии позиций УЛ и фармацевтических инспекторов относительно прямой зависимости между дефектами качества лекарственного средства в части его несоответствия требованиям установленной спецификации и потенциальным риском для жизни и здоровья пациента.

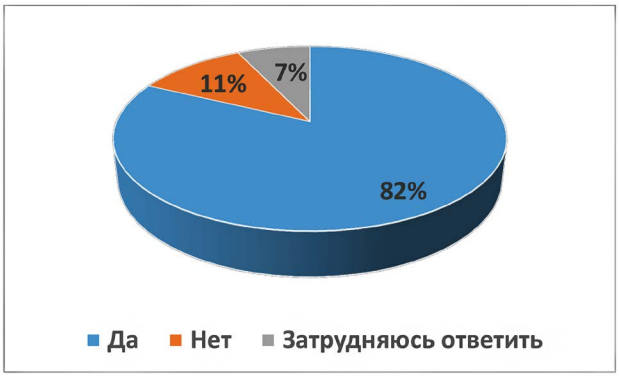

Рисунок 5. Возможно ли связать потенциальный риск для жизни и здоровья пациента с конкретными дефектами качества лекарственного средства, принимая во внимание показатели спецификации лекарственного средства?

Figure 5. Is it possible to relate the potential risk to the life and health of the patient with specific drug quality defects, taking into account the specification of the drug?

В числе ключевых пунктов анкеты фигурировал комплексный вопрос, связанный с рассмотрением распространенных примеров дефектов качества лекарственной продукции (таблица 2). Респондентам было предложено самостоятельно ранжировать связанные с ними отклонения от требований GMP по уровню критичности на существенные и критические. При этом опрашиваемые УЛ при оценке того или иного примера дефекта качества продукции не были лимитированы в указании исключительно одного из вариантов классификации отклонения (существенного или критического).

Как и в случае с сотрудниками фармацевтического инспектората, опрошенные УЛ в подавляющем большинстве определяют прямую взаимосвязь между дефектами качества I класса и критическим уровнем потенциально вызывающих их отклонений от требований GMP. В то же время большинство дефектов качества II класса респондентами также были квалифицированы как результат потенциально критических отклонений. В частности, такие примеры дефектов качества, как отсутствие или неправильная информация в инструкциях по медицинскому применению, химическая/физическая контаминация продукции (примеси, мех. частицы…), несоответствие требованиям спецификации по количественному содержанию действующих веществ (АФС), а также нарушение стабильности ЛС в течение срока годности, относящиеся ко II классу опасности (согласно указаниям EMA и PIC/S), были отнесены респондентами к возможным следствиям критического нарушения требований GMP. Полученные результаты подтверждают и даже усиливают выводы, сделанные по результатам предшествующего исследования среди сотрудников фармацевтического инспектората: выявляемые отклонения, являющиеся потенциальной причиной возникновения дефектов качества II класса опасности, во многих случаях классифицируются как критические.

Таблица 2. Классификация отклонений, являющихся потенциальными причинами дефектов качества лекарственного средства*

Table 2. Classification of deviations that cause the potential drug quality defects*

Дефект качества (предложенный вариант ответа)	Классификация отклонения, которое явилось причиной возникновения дефекта качества (количество ответов респондентов в процентах)	
	Критическое	Существенное
Перепутывание: ошибка в названии ЛС (несовпадение содержимого упаковки с этикеткой ЛС)	100 %	–
Перепутывание действующего вещества (АФС), входящего в состав ЛС	100 %	–
Грубая ошибка в отображении дозировки ЛС	98 %	2 %
Микробиологическая контаминация стерильного ЛС	100 %	–
Значительная химическая контаминация ЛС действующим веществом (АФС) другого ЛС	98 %	2 %
Ошибки в тексте/рисунках применительно к маркировке	32 %	68 %
Отсутствие или неправильная информация в инструкциях по медицинскому применению	68 %	34 %
Значительная микробиологическая контаминация нестерильной продукции	55 %	46 %
Химическая/физическая контаминация продукции (примеси, мех. частицы…)	79 %	23 %
Несоответствие требованиям спецификации по количественному содержанию действующих веществ (АФС)	80 %	23 %
Несоответствие ЛС требованиям спецификации по объёму/массе	46 %	61 %
Нарушение стабильности ЛС в течение срока годности	71 %	32 %
Перепутывание вспомогательных компонентов в составе ЛС	68 %	36 %
Иное	5 %	7 %

Примечание: *Респондентам была предложена возможность выбора одновременно обоих вариантов ответа по каждому из пунктов.

Note: *Respondents were offered the opportunity to choose both answers at the same time for each item.

В качестве заключительного пункта анкеты респондентам было предложено определить классификацию критичности отклонений (в качестве существенных или критических), напрямую не связанных с дефектами качества продукции. В числе общего списка фигурировали некоторые примеры из действующих документов ЕАЭС, EMA и PIC/S. Из числа полученных ответов следует отметить практически единогласное (91 % голосов) отнесение респондентами отклонений, связанных с выявлением фактов фальсификации данных, продукции и процессов, к категории критических, что соответствует актуальным регуляторным тенденциям в сфере GMP (таблица 3). Также обращает на себя внимание присвоение большинством респондентов статуса критических тем отклонениям, которые с точки зрения действующих нормативных требований с более высокой вероятностью могли бы быть классифицированы в качестве существенных, например:

- неспособность уполномоченного лица инспектируемого субъекта выполнять свои должностные обязанности;
- отклонение, свидетельствующее о значительном нарушении требований лицензии на производство ЛС.

Таблица 3. Классификация отклонений, не связанных напрямую с дефектами качества продукции*

Table 3. Classification of deviations not directly related to product quality defects*

Отклонения (предложенный вариант ответа)	Классификация отклонения (количество ответов респондентов в процентах)	
	Критическое	Существенное
Отклонения, связанные с фактами выявления фальсификации процессов, продукции или данных	91 %	9 %
Неспособность производителя осуществлять серийный выпуск лекарственных препаратов однородного качества	50 %	48 %
Неспособность уполномоченного лица инспектируемого субъекта выполнять свои должностные обязанности	61 %	39 %
Отклонение, которое свидетельствует о значительном нарушении требований лицензии на производство ЛС	68 %	34 %
Отклонение, способное привести к получению продукции, не соответствующей требованиям регистрационного досье	71 %	27 %
Иное	2 %	4 %

Примечание: *Респондентам была предложена возможность выбора одновременно обоих вариантов ответа по каждому из пунктов.

Note: *Respondents were offered the opportunity to simultaneously choose both answer options for each item.

Одновременно значительное число респондентов (более 70 %) присваивает статус критического отклонению, которое способно привести к получению лекарственного средства, не соответствующего требованиям регистрационного досье. Это соответствует тенденции, выявленной ранее при анкетировании сотрудников фармацевтического инспектората: подобные несоответствия требованиям регистрационного досье зачастую классифицируются в качестве критических, независимо от того, несут они в себе непосредственную угрозу для жизни и здоровья пациента или нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования в виде анкетирования уполномоченных лиц отечественных производителей лекарственных средств свидетельствуют о том, что при классификации (определении критичности) выявляемых отклонений от требований надлежащей производственной практики (GMP) в качестве потенциальных ориентиров можно использовать уже представленную в нормативно-правовых документах ЕС и руководствах PIC/S градацию дефектов качества лекарственной продукции по степени их опасности для потребителя (пациента). Итоги обработки и анализа анкет резюмируют мнения респондентов о прямой взаимосвязи между дефектами качества лекарственной продукции наиболее высокой степени опасности (класс I) и критическими отклонениями от требований GMP. Кроме того, в ходе исследования выявлена тенденция к отнесению в большинстве случаев отклонений, способных привести к возникновению дефектов качества продукции II класса опасности, к классу критических.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о схожести существующих подходов к классификации выявляемых отклонений (несоответствий) от требований GMP между фармацевтическими инспекторами и УЛ производителей лекарственных средств.

Аналогично итогам опроса сотрудников фармацевтического инспектората [1], результаты проведенного исследования среди УЛ позволяют сделать вывод о том, что на сегодняшний день не только с позиции регуляторных органов, но и со стороны предприятий фармацевтической промышленности отмечается потребность в разработке методического руководства, в фокусе внимания которого должна лежать систематизация работы с выявляемыми отклонениями (несоответствиями) от требований надлежащей производственной практики (GMP). Основой для их объективной и достоверной классификации может служить риск-ориентированная оценка потенциальных дефектов качества лекарственной продукции, которые могут явиться следствием указанных нарушений требований GMP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов В. А., Шестаков В. Н. Оценка взаимосвязи между отклонениями от требований GMP и потенциальными дефектами качества лекарственной продукции: результаты опроса сотрудников фармацевтического инспектората. *Ремедиум*. 2020; (1-2-3): 60–67.
2. Procedure for Handling Rapid Alerts Arising from Quality Defects. European Commission. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf#%5B%7B%22num%22%3A39%2C%22gen%22%3A0%7D%2C%7B%22name%22%3A%22XYZ%22%7D%2C191%2C551%2C0%5D.
3. Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Available at: https://picscheme.org/layout/document.php?id=1140.
4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. КонсультантПлюс. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350.
5. GMP Inspection Report – Union Format. European Commission. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf#%5B%7B%22num%22%3A371%2C%22gen%22%3A0%7D%2C%7B%22name%22%3A%22XYZ%22%7D%2C374%2C619%2C0%5D.
6. PIC/S Guidance on Classification of GMP Deficiencies. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Available at: https://picscheme.org/layout/document.php?id=1609.
7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций». Евразийская экономическая комиссия. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411936/cncd_21112016_83.
8. Орлов В. А., Шестаков В. Н. Проблемы классификации несоответствий требованиям GMP: регуляторный опыт. *Ремедиум*. 2019; (1-2): 48-54.
9. Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 № 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 09.03.2016 № 41341). КонсультантПлюс. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195085.
10. Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations. Health Canada. Available at: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/risk-classification-drug-gmp-observations-0023-eng.pdf.
11. PIC/S INSPECTION REPORT FORMAT. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Available at: https://picscheme.org/layout/document.php?id=137.
12. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 73 «О Порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств». Евразийская экономическая комиссия. Available at: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411909/cncd_21112016_73.
13. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001on the Community code relating to medicinal products for human use. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.

REFERENCES

1. Orlov V. A., Shestakov V. N. Assessing the relationship between deviations from GMP requirements and potential quality defects of medicinal products: a survey of employees of the pharmaceutical inspectorate. *Remedium*. 2020; (1-2-3): 60–67 (in Russ.).
2. Procedure for Handling Rapid Alerts Arising from Quality Defects. European Commission. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf#%5B%7B%22num%22%3A39%2C%22gen%22%3A0%7D%2C%7B%22name%22%3A%22XYZ%22%7D%2C191%2C551%2C0%5D.
3. Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Available at: https://picscheme.org/layout/document.php?id=1140.
4. Federal law «On circulation of medicines» No. 61-FZ dated by 12.04.2010. ConsultantPlus. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350 (in Russ.).
5. GMP Inspection Report – Union Format. European Commission. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf#%5B%7B%22num%22%3A371%2C%22gen%22%3A0%7D%2C%7B%22name%22%3A%22XYZ%22%7D%2C374%2C619%2C0%5D.
6. PIC/S Guidance on Classification of GMP Deficiencies. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Available at: https://picscheme.org/layout/document.php?id=1609.
7. Decision of Council of the Eurasian Economic Union Commission No. 83 dated by 3.11.2016 «On approval of the rules for conducting the pharmaceutical inspections». Eurasian Economic Union. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411936/cncd_21112016_83 (in Russ.).
8. Orlov V. A., Shestakov V. N. Classification issues of GMP inspection deficiencies: regulatory practices. *Remedium*. 2019; (1-2): 48–54 (in Russ.).
9. Decree of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated by 04.02.2016 No. 261 «On approval of application forms for issuing a conclusion on the conformity of a manufacturer (foreign manufacturer) of medicines for human use with the requirements of the rules of good manufacturing practice, an inspection report on the results of inspections of the manufacturers and foreign manufacturers of medicines for human use for compliance with the requirements of the rules of good manufacturing practice and the conclusion on the conformity of the manufacturer (foreign producer) of medicines for human use with the requirements of the rules of good manufacturing practice» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 09.03.2016 No. 41341). Consultant Plus. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195085 (in Russ.).
10. Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations. Health Canada. Available at: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/risk-classification-drug-gmp-observations-0023-eng.pdf.
11. PIC/S INSPECTION REPORT FORMAT. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Available at: https://picscheme.org/layout/document.php?id=137.
12. Decision of Council of the Eurasian Economic Union Commission No. 73 dated by 3.11.2016 «On the procedure for the certification of Qualified persons of drug manufacturers». Eurasian Economic Union. Available at: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411909/cncd_21112016_73 (in Russ.).
13. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.