



Центр неклинических испытаний на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН

**Инспекции исследований службой по
обеспечению качества. Стандарты оценки
качества выполнения исследования**

Гуляева Елена Петровна

Руководитель Службы обеспечения качества

Санкт-Петербург,

2022 г.

СТАНДАРТ

- **Стандарт** (от англ. *standard* — норма, образец) в широком смысле слова — образец, эталон, модель, принимаемые за исходные для сопоставления с ними других подобных объектов.
- Можно ли создать для СОК стандарт оценки качества выполнения исследования?

Критерии качества выполнения исследования – следование всем нормам и требованиям к проведению исследования, изложенным в стандартах GLP



Инспекции исследований

ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP), ГОСТ 31883-2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Обеспечение качества в соответствии с принципами GLP

- **СОК** должна осуществлять систематический контроль (QC) за проведением исследований в соответствии правилами GLP и доступностью плана исследования и СОП персоналу, вовлеченному в исследование.
- В финальном заключении СОК об исследовании, прилагаемом к заключительному отчету, должна содержаться информация о том, что методы, процедуры, наблюдения изложены в отчете точно и полностью, что первичные данные исследования отражены в заключительном отчете достоверно.




Стандартизация инспекций. Документация

- 1. График проведения инспекционных проверок исследования**
- 2. Отчеты о проверке исследования**
- 3. Отчеты о проверке первичных данных (бланки первичных данных, перенос данных в таблицы Excel и приложения к отчету, проверка расчетов средних значений)**
- 4. Отчет о проверке чернового отчета об исследовании**
- 5. Заключение службы обеспечения качества на отчет**
- 6. Заключение службы обеспечения качества о неклиническом исследовании**



График проведения инспекционных проверок исследования


 УТВЕРЖДАЮ
 Руководитель ЦНИ
 Е.Л. Завьялов
 «08» 09 2021 г.

| № п/п | Инспектируемые объекты согласно фазам выполнения исследования и процедурам | Место и время проверки* | Планируемая дата проверки | Фактическая дата проверки |
|-------|--|--|---------------------------|---|
| 1 | Фаза исследования: акклиматизация животных (СОП СЖ/5) | к.312 | 05.10.21. | 05.10.21. |
| 2 | Фаза исследования: «Определение беременности, отсадка покрытых самок и рандомизация на группы» (СОП МИ/1, МЖ/4). | к.312 | 21.10.21 | 21.10.21. |
| 3. | Фаза исследования: «Определение массы тела, потребления корма и воды, клинический осмотр» (СОП МЖ/3, МИ/4, МЖ/9) | к.312 | 21.10.21 | 21.10.21. |
| 5 | Фаза исследования: «Введение исследуемого вещества»(МЖ/1) | к.312 | 18.10.21 | 18.10.21. |
| 6 | Фаза исследования: «Эвтаназия и вскрытие беременных самок» (СОП МЖ/2, МЖ/7), «Эвтаназия и исследование эмбрионов» (СОП МИ/11, МИ/15) | к.341 | 09.11.21. | 09.11.21. |
| 5 | Фаза исследования: «Выявление аномалий скелета плода и процесса окостенения»: | | | |
| | Фиксация и окрашивание костной системы эмбрионов | к.341 | 14.12.21 | 15.12.21. |
| | Выявление аномалий скелета плода и процесса окостенения | к.341 | 24.01.22 | 20.01.22. |
| 6 | Проверка первичных данных (СОП СД/5, ОК/7) | В ходе выполнения исследования и подготовки отчета | | 03.12.21. 08.12.21. 03.02.22. |
| 7 | Проверка переноса первичных данных в таблицы отчета (СОП ОК/7) | по предоставлению | | 03.02.22. 12.02.22. 06.02.22. 14.02.22. 10.02.22. 11.02.22. |
| 8 | Проверка чернового отчета (СОП ОК/7) | по предоставлению | | 11.02.22. 14.02.22. |

* - время проверки будет дополнительно согласовываться с руководителем исследования накануне проверки

Составлен:

Руководитель СОК


подпись, дата:

22.09.21.

Е.П. Гуляева

Частота проведения проверок исследования

- **Проверка выполнения процедур критических фаз исследования:**
- 1 раз в случае краткосрочных исследований;
- 1 раз в месяц в случае длительных исследований;

Отчет о проверке исследования. Бланк.

Название исследования ...

Код исследования ...

Инспектируемые объекты согласно фазам выполнения исследований и процедурам ...

Дата, время, место проведения проверки...

Результаты проверки...

Замечания...

Предложения...

Выполнение корректирующих действий...



Отчет о проверке исследования. Результаты



- **Результаты проверки:**
- *ФИО сотрудников и выполняемые ими процедуры*
- *Используемое оборудование (название прибора, серийный №, данные о поверке/валидации)*
- *Температура и влажность в помещении на момент проверки*
- *Описание хода работы с указанием кодов обследованных тест-систем или шифров препаратов.*
- *Описание полученных при проведении инспекции данных с указанием бланков для их фиксации*
- *Наличие на рабочем месте копий используемых в работе СОП с указанием № версии и поправок*
- *Информация о том, что исследование выполнялось в соответствии с планом*

Несоответствия, выявленные при проверке исследований

| № п/п | Количество проверок | Отсутствие копии СОП | Отсутствие ярлыка на оборудовании | Оформление бланков ПД | Не велось протоколирование процедуры | Отклонения от СОП | Параметры окр. среды | Маркировка объекта исслед. |
|-------|---------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------------|
| 1 | 8 | - | - | 2 | - | - | - | - |
| 2 | 13 | 1 | - | 2 | - | 4 | - | - |
| 3 | 10 | 2 | 1 | 3 | - | 5 | - | - |
| 4 | 6 | 1 | 1 | 2 | 1 | - | - | - |
| 5 | 7 | - | - | - | - | 3 | - | - |

Проверка данных чернового отчета об исследовании

- Для проверки предоставляется бумажная и электронная версии чернового отчета и приложения к отчету с таблицами индивидуальных данных и бланки с первичными данными
- Проверяется правильность переноса данных в таблицы Excel из бланков первичных данных и из таблиц Excel в таблицы приложений к отчету (не менее 20 %);
- Для проверки соответствия средних данных, представленных в таблицах отчета, полученным в исследовании первичным данным, проводится выборочная проверка расчетов. Проверке подлежат не менее 20 % средних данных.



Несоответствия, выявленные при проверке первичных данных

| № п / п | Ведение записей первичных данных* | Несоответствия при переносе данных в таблицы Excel | Несоответствия при переносе из таблиц Excel в отчет | Несоответствия при расчете средних данных | Некорректные округления |
|---------|-----------------------------------|--|---|---|-------------------------|
| 1 | 36 | 70 | - | 4 | 3 |
| 2 | 8 | - | - | - | - |
| 3 | 12 | - | 1 | 1 | - |
| 4 | 12 | - | 1 | | 2 |
| 5 | 7 | 7 | 1 | 6 | 1 |

* - **Несоответствия при ведении записей первичных данных:** не указана дата исправления; дата и причина исправления или исправление никак не заверено; нет подписи выполнившего процедуру; не перечеркнуты пустые графы/строки; неправильно сделаны исправления (написано поверх предыдущих данных); в бланке не указан код животного; не указан шифр раствора для введения

Проверка отчета об исследовании

Целью аудита заключительного отчета является определение того, что:

- исследование точно и в полном объеме отражено в отчете;
- отчет содержит все элементы, требуемые Принципами GLP;
- отчет соответствует плану;
- отчет характеризуется последовательностью и внутренней непротиворечивостью;
- данные, представленные в отчете, соответствуют полученным первичным данным.



Несоответствия, выявленные при проверке чернового отчета

| № п/п | несоответствия между планом и отчетом | опечатки | стилистика | несоответствия первичных данных данным отчета | несоответствия по количеству животных | неверные ссылки на СОП/отсутствие ссылок | отсутствует требуемая информация* | прочие отклонения в отчете** |
|-------|---------------------------------------|----------|------------|---|---------------------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|
| 1 | - | 1 | 1 | - | 2 | 1 | 4 | - |
| 2 | 1 | 4 | 5 | - | 1 | - | 2 | 2 |
| 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | - | - | 3 | 4 |
| 4 | - | 1 | 2 | - | - | - | | 1 |
| 5 | - | - | - | - | - | - | 3 | - |

***Отсутствие требуемой информации:** обязательные в соответствии с ГОСТ 33044 пункты отчета; отсутствие указания оборудования, используемого для исследования; отсутствие информации об исключенных из расчета первичных данных; отсутствие информации о методе расчета показателей

****Прочие отклонения в отчете:** не указана ученая степень исследователя, в исполнителях указан исследователь, не принимавший участие в исследовании, нет расшифровки обозначений и сокращений; разные значения одного и того же показателя в разных пунктах отчета (в описании дизайна период адаптации животных составляет 6 дней, в схеме исследования – 5 дней);

Заключение службы обеспечения качества на отчет

| | |
|--|---|
| Центр неклинических испытаний на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН | Приложение 3 к СОП ОК/2 «Аудит данных и заключительного отчета», версия 3 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ СЛУЖБЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА НЕКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ №2 | Страница 1 из 1 |

Служба обеспечения качества неклинических исследований ЦНИ на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН рассмотрела скорректированный отчет доклинического исследования «Учет хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих при однократном и многократном внутрибрюшинном введении Метотрексата мышам линии C57Bl»

Код исследования: MT/AX/19

Руководитель исследования Д.В. Петровский.

ВЫЯВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРАВИЛ GLP: НЕТ

ЗАМЕЧАНИЯ и РЕКОМЕНДАЦИИ: НЕТ

ВЫВОД: Представленный отчет соответствует Правилам лабораторной практики GLP OECD.

Руководитель службы обеспечения качества неклинических исследований ЦНИ на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН

Е.П. Гуляева

Дата 07.11.19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ вручено 27.11 2019 г.

Руководитель исследования Д.В. Петровский DP
(подпись)

Аудит заключительного отчета для проверки:

- все вопросы, поднятые в ходе проверки чернового отчета, рассмотрены в заключительном отчете;
- все предварительно согласованные действия завершены;
- в отчет не было внесено никаких изменений, требующих дальнейшего аудита



Финальное заключение Службы обеспечения качества

| | |
|--|--|
| Центр неклинических испытаний на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН | Приложение 1 СОП ОК/8, в.3, поправка 1 |
| Заключения службы обеспечения качества о неклиническом исследовании | Страница 1 из 2 |

Финальное заключение Службы обеспечения качества

Наименование исследования: Испытание по оценке токсического воздействия препарата «Метотрексат» на пренатальное развитие крыс линии SD при подкожном введении с 6 по 19 сутки беременности.

Код исследования: МТ/ЭТ/19.

Доклиническое исследование выполнено в Центре неклинических исследований на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН.

Руководитель исследования А.С. Хоцкина.

Протокол исследования был рассмотрен Службой обеспечения качества 25.03.19.

Заключение Биотической комиссии было выдано 18.03.19.

В ходе исследования было проведено 16 инспекций:

| Дата проведения инспекции | Тип инспекции | Фаза исследования | Даты передачи результатов инспектирования | |
|---------------------------|---------------|---|---|---------------------------|
| | | | администрации ЦНИ | руководителю исследования |
| 28.03.19. | исследование | Установочный семинар | 28.03.19. | 28.03.19. |
| 04.04.19 | исследование | Определение беременности, отсадка покрытых самок и рандомизация на группы | 04.04.19 | 04.04.19 |
| 04.04.19 18.04.19 | исследование | Определение массы тела, потребления корма и воды, клинический осмотр. | 04.04.19 18.04.19 | 04.04.19 18.04.19 |
| 05.04.19 30.04.19 | исследование | Приготовление растворов исследуемых веществ | 05.04.19 30.04.19 | 05.04.19 30.04.19 |
| 08.04.19 18.04.19 | исследование | «Введение исследуемого вещества» | 08.04.19 18.04.19 | 08.04.19 18.04.19 |
| 24.04.19 | исследование | «Эвтаназия и вскрытие беременных самок» «Эвтаназия и исследование эмбрионов» | 24.04.19 | 24.04.19 |
| 23.05.19 14.06.19 | исследование | «Выявление аномалий скелета плода и процесса окостенения»: Фиксация и окрашивание костной системы эмбрионов | 23.05.19 14.06.19 | 23.05.19 14.06.19 |

| | |
|--|--|
| Центр неклинических испытаний на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН | Приложение 1 СОП ОК/8, в.3, поправка 1 |
| Заключения службы обеспечения качества о неклиническом исследовании | Страница 2 из 2 |

| Дата проведения инспекции | Тип инспекции | Фаза исследования | Даты передачи результатов инспектирования | |
|-------------------------------------|---------------|--|---|-------------------------------------|
| | | | администрации ЦНИ | руководителю исследования |
| 02.07.19. | исследование | «Выявление аномалий скелета плода и процесса окостенения»: Выявление аномалий скелета плода и процесса окостенения | 02.07.19. | 02.07.19. |
| 19.07.19. 25.07.19. 01.08.19 | исследование | Проверка бланков первичных данных | 19.07.19. 25.07.19. 02.08.19 | 19.07.19. 25.07.19. 01.08.19 |
| 02.08.19. | исследование | Перенос первичных данных в таблицу Excel | 02.08.19 | 02.08.19 |
| 16.08.19. 04.09.19. 09.09.19. | исследование | Черновой отчет | 16.08.19. 04.09.19. 09.09.19. | 16.08.19. 04.09.19. 09.09.19. |

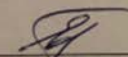
Отчет об исследовании был рассмотрен Службой обеспечения качества 10.09.19.

Методы, процедуры, наблюдения изложены в отчете точно и полностью.

Первичные данные исследования отражены в заключительном отчете достоверно.

В ходе исследования нарушений принципов надлежащей лабораторной практики ОЭСР не выявлено.

Руководитель СОК Е.П. Гуляева

 02.03.2019
ПОДПИСЬ, ДАТА

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВЫПОЛНЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ



Качественное исследование

нет замечаний/мало замечаний СОК?

качественная
работа
исследователей?

некачественная
работа СОК?

Устранение всех выявленных несоответствий.
Несоответствия не повлияли на ход исследования и достоверность полученных данных

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

