



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 1 מתוך 12

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה
 ירושלים

טיוטה להערות

הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של

תכשירים רפואיים

נוהל מספר **EX-014/01**

שם	תפקיד	תאריך	חתימה
רוני תורג'מן	מעריכת תיקים		
דרי עפרה אקסלרוד	מנהלת המכון		
דרי רמי קריב	סגן מנהל המכון לתכשירים כימיים		
רחל שימונוביץ	מפקחת GMP ארצית		
שרה קובריגרו	מנהלת הבטחת איכות		



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 2 מתוך 12

מבוא

תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים התשס"ט 2008), מחייבים את יצרני התכשיר המוגמר להשתמש בחומרי גלם פעילים (APIs) שיוצרו על פי כללי תנאי הייצור הנאותים. תפקיד הרוקח האחראי (QP) של היצרן לוודא ולהצהיר בתיק הרישום על עמידת יצרן ה-API בדרישות ה-GMP. במאי 2014 ה- (EMA) European Medicines Agency הוציאה הנחייה המגדירה תבנית להצהרת QP לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים. הנחיה זו נועדה לתמוך בהצהרה ולידית, בעלת פורמט אחיד. משרד הבריאות הישראלי מאמץ בנוהל זה את ההנחיות האירופאיות.

1. מהות

נוהל זה נועד ליצור אחידות בין הדרישות הרגולטוריות של משרד הבריאות הישראלי ובין הדרישות הרגולטוריות האירופאיות באשר לתבנית ההגשה של הצהרת QP לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים.

2. מסמכים ישימים

- 2.1 פקודת הרוקחים נוסח חדש- תשמ"א 1981
- 2.2 תקנות הרוקחים (תכשירים) - התשמ"ו 1986
- 2.3 תקנות הרוקחים תנאי ייצור נאותים לתכשירים – התשס"ט 2008.
- 2.4 חוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 18.8.2009 – "הצהרה לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים".
- 2.5 הנחיות (CTD M4Q(R1) - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Quality
- 2.6 נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לצורך חידוש רישום של תכשיר רפואי EX-005/01.
- 2.7 נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות EX-009/01.
- 2.8 נוהל הגשת תיק חדש להערכה מקדמית (כימיה) EX-010/02.
- 2.9 נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לתכשיר ביולוגי חדש EX-013/01.
- 2.10 Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template" EMA/196292/2014.
- 2.11 Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template" EMA/334808/2014.



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 3 מתוך 12

3. הגדרות

- 3.1** Qualifies person (QP): מי מטעם היצרן העונה על הגדרות "Qualified person" בהתאם לדרישות ב-Directive 2001/83/EC. במדינת ישראל הרוקח האחראי על פי תקנות הרוקחים "תנאי ייצור נאותים". בארה"ב יתכן גם מנהל הבטחת איכות של היצרן.
- 3.2** תבנית הצהרת QP לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים: פורמט הצהרת ה-QP בהתאם לתבנית ב-EMA/334808/2014.
- 3.3** מדינה מוכרת: כהגדרתה בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986.
- 3.4** תעודת CEP: "Certification of suitability of European Pharmacopoeia monographs". תעודה הניתנת ליצרן ע"י EDQM – European Directorate for the Quality of Medicines – ומוכיחה כי החומר עבורו הגיש היצרן בקשה לקבלת התעודה מיוצר בהתאם לפרמקופיאה האירופאית.
- 3.5** ASMF: "Active Substance Master File". תיק המידע והאיכות האירופאי המלא עבור החומר הפעיל.
- 3.6** CTD: "Common Technical Document". פורמט מוסכם בינלאומי עבור הגשת המידע המלא של תכשיר רפואי לצורך רישומו ברשויות השונות.

4. אחריות

- 4.1** באחריות בעל הרישום באמצעות הרוקח הממונה למלא את דרישות הנוהל.

5. יישום

- 5.1** הצהרת ה-QP נדרשת לכלל התכשירים ההומניים והוטריוניים ויש להגישה בכל בקשה של תכשיר חדש, חידוש וכאשר מתאים בשינוי. כולל שינויים בנושא יצרן חומר המוצא/ריאגנט/חומר ביניים בייצור החומר הפעיל, יצרן החומר הפעיל ויצרן התכשיר המוגמר בהתאם לנדרש בנוהל השינויים האירופאי. כל זאת בנוסף למסמכי האיכות של החומר הפעיל (תעודת CEP, ASMF או תיק CTD מלא).
- 5.1.1** בכל מקרה של שינוי אתר במהלך תקופת הרישום על היצרן להציג הצהרת QP חדשה.
- 5.1.2** אין צורך בהגשת הצהרת QP עבור דם ומרכיביו מאחר ואינם מסווגים תכשירים רפואיים. יש צורך בהצהרת QP עבור תכשירים רפואיים המיוצרים מדם ומרכיביו (למשל פקטורי קרישה).
- 5.1.3** אין צורך בהגשת הצהרת QP מאתרי אריזה ובדיקות של התכשיר המוגמר.
- 5.2** הצהרת QP נדרשת מכל יצרן אשר משתמש בחומר הגלם הפעיל בפועל ומכניסו לתהליך ייצור התכשיר ומכל יצרן האחראי על שחרור התכשיר המוגמר של תכשירים הומניים ווטריוניים.
- 5.3** כאשר יותר מיצרן אחד מעורב בתהליך ייצור התכשיר המוגמר, ניתן לקבל הצהרה אחת, החתומה ע"י QP יחיד

באם מצוין בבירור כי:



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 4 מתוך 12

- 5.3.1** ההצהרה חתומה בשם כל ה-QPs המעורבים בתהליך.
- 5.3.2** ההסדר בין ה-QPs השונים מעוגן בהסכמים טכניים עדכניים.
- 5.3.3** ה-QP החתום על ההצהרה מזוהה בהסכם מסעיף 5.3.2 כאחראי על תנאי ייצור נאותים של יצרני חומר הגלם הפעיל.
- 5.4** על היצרן לוודא תקפותם של אישורי GMP לכל יצרן חומר פעיל גם אם אתר מסוים אינו בשימוש קבוע. כמו כן, עליו להגדיר ולהבין את שרשרת האספקה במלואה ולוודא כי החומר הפעיל המשמש לייצור התכשיר המוגמר מסופק דרך שרשרת האספקה הספציפית המוכרת לו. כאשר היצרן אינו אחראי ישירות לביצוע ביקורת באתרי ייצור החומר הפעיל, על ה-QP מטעם היצרן לוודא כי קיימים הסכמים טכניים נאותים בין היצרן ובין החברות האחראיות על הביקורות.
- 5.5** הבסיס להצהרת QP צריך להיות ביצוע ביקורת אצל יצרני החומר הפעיל באתרי הייצור של החומר הפעיל. הביקורת תבוצע ע"י היצרן או מי מטעמו, מנוסה בעל הסמכה מתאימה. לא ניתן להמיר ביצוע ביקורת באתר ייצור החומר הפעיל באישור GMP קיים מרשות מוסמכת (מדינה מוכרת) מקבילה.
- 5.6** כללי הייצור הנאותים לחומרי גלם פעילים מוגדרים ב-ICH Q7 (הזהים לכללי תנאי הייצור הנאותים האירופאים part II). הבסיס ל-GMP של חומר פעיל כולל את כל שלבי הייצור החל בתהליך הייצור, דרך אריזה, התוויה, שחרור ועד לתנאי אחסון והפצה כולל כל הבקורות המתאימות לכל שלב.
- 5.7** בחומרים פעילים ביולוגים יש להתייחס גם ל-Annex 2 and Annex 5 למדריך תנאי הייצור הנאותים האירופאי.
- 5.8** כאשר נהוג כי פרטי ספקי חומרי המוצא חסויים, באחריות יצרן החומר הפעיל לבצע ביקורות ולהעריך את התאמתם לייצור החומר הפעיל.
- 5.9** תבנית ההצהרה מפורטת בטופס המצורף וכוללת את 5 הסעיפים הבאים:
- חלק א' – אתרי ייצור חומר פעיל.
- בחלק זה יש לציין את שם החומר הפעיל, שם וכתובת כל אתר ייצור המעורב בתהליך ייצור החומר הפעיל החל מהאתר העושה שימוש בחומרי המוצא לסיומת החומר הפעיל. יש לציין את כל אתרי הייצור כולל אתרי ייצור חומרי ביניים (בהתאם להגדרתם ב-4 Eudralex).
 - לחומרים פעילים בעלי CEP, על היצרן לברר אצל יצרן החומר הפעיל מה שמות וכתובות כל אתרי הייצור המעורבים ביצור החומר הפעיל, כולל אתרי ייצור לחומרי הביניים גם אם אינם מצוינים ב-CEP.
 - יש לציין מהי הפעילות ואחריות כל אתר בתהליך ייצור החומר הפעיל (סינתזה מלאה, סינתזה ביניים, מיקרוניזציה וכדומה).
 - כתובת אתר הייצור צריכה להיות מפורטת ומדויקת (כולל מספרי בניינים במידת הצורך).
 - במקרה של חומר ביניים המשמש בעצמו כחומר הפעיל ויש עבורו CEP או ASMF, אתר ייצור החומר

צריך להיות רשום ברשות המשווקת ונדרשת עבורו הצהרת QP נוספת נפרדת.



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 5 מתוך 12

חלק ב' – פרטי היצרנים עבורם הצהרת ה-QP תקפה.

ראה סעיפים 5.2 ו-5.3. יש לציין את האתר הרשום, מספרו, תחום פעילותו ואחריותו.

חלק ג' - הבסיס להצהרה.

- יש לסמן בהצהרה במקום המתאים האם בוצעה ביקורת כנדרש.
- באם ויצרן החומר הפעיל מסיבה שאינה מוצדקת אינו מאשר כניסה או מאפשר כניסה מוגבלת ליצרן לאתר יצרן החומר הפעיל, על היצרן לחפש מקור אחר לחומר הפעיל, זאת על בסיס אחריותו לבריאות הציבור.
- במקרים חריגים כאשר ביקורת באתר אינה מעשית עקב פעילות שאינה אופיינית, כגון חומר פעיל שאינו חומר רפואי ולכן אתר הייצור שלו אינו מותאם לענות על הדרישות של לקוחות כמו חברות פרמצבטיות, ניתן לשקול ביצוע ביקורת המבוססת על בדיקת ניירת בלבד, (שאלון, בדיקת ניירת, תעודות ISO, תוצאות בדיקות אנליטיות, ניסיון קודם עם הספק וביצוע הערכת סיכונים), כל מקרה נבחן לגופו. במקרה כזה, יש להתחשב בהנחיות הנהלים ולצפות למערכות בקורות ואיכות מתאימות מיצרני החומר הפעיל והתכשיר המוגמר. בקורות אלה חייבות להבטיח כי החומר הפעיל מתאים למטרה מסוימת ולא ישפיע באופן שלילי על בטיחות ויעילות התכשיר המוגמר. מצופה מה-QP להצדיק בקורות אלה מבחינה מדעית ולבצע הערכת סיכונים לתכשיר. היצרן צריך לפרט באיזו מידה קיימת התאמה של אתר הייצור לדרישות ה-GMP.
- ביצוע ביקורת, שמות המבקרים ותאריך ביצוע:
- הביקורת צריכה להתבצע ע"י היצרן או מוסמך מטעמו. יש למלא בהצהרה את פרטי מבצע הביקורת מטעם היצרן, פרטי האתר הנבדק ותאריך ביצוע הביקורת. תכנית הביקורת באתר צריכה לכלול מרוחי זמן מקובלים לביצוע ביקורות חוזרות, בדרך כלל כל 3 שנים. במידה ויש חריגה מזמן זה יש לתת הצדקה.
- מידע נוסף:
- מידע נוסף מהיצרן המיועד לתמוך בהצהרת QP המבוססת על הערכת סיכונים ונובעת מסדרי עדיפות בתוכנית הביקורת. לדוגמא – תוצאות ודו"ח ביקורת, הסכמי הכרה הדדית ועוד. יש למנות את המסמכים בטבלה מצורפת.

חלק ד' – ההצהרה.

- רשימת הצהרות המרכיבות את הצהרת ה-QP.
- ה-QP החתום על ההצהרה (בכללותה) מאשר כי הצהרות אלה נכונות ועל סמך הצהרות אלה ניתן לאשר את הגשת ההצהרה מבחינה רגולטורית.
- אחריות ה-QP.
- החתימה מאשרת כי הוא/היא מוסמכים כ-QP לאשר תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים וכי דוחות הביקורת וכל שאר המסמכים הנלווים יהיו זמינים במידה וידרשו ע"י הרשויות.
- התאמה לדרישות GMP.
- החתימה מאשרת כי יצרן החומר הפעיל עונה על דרישות ה-GMP לחומרים פעילים בהתבסס על הביקורת שבוצעה באתר.



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 6 מתוך 12

- ביקורת. החתימה מאשרת כי במקרה של ביצוע הביקורת ע"י צד ג' מוסמך שאינו היצרן, הוא הוערך ע"י היצרן וקיים ביניהם הסכם טכני בתוקף. החתימה מאשרת כי בכל המקרים הביקורת בוצעה ע"י צוות מיומן, מוסמך ומתאים לביצוע הביקורת. • אחריות במקרה של ריבוי יצרנים. החתימה מאשרת שהצהרה ניתנה בשם כל ה-QPs המעורבים ואשר שמותיהם מצוינים בחלק ב' של ההצהרה. החתימה מאשרת כי קיים תיעוד לחלוקת האחריות בנושא GMP וכי ישנם הסכמים טכניים עדכניים בין כל החברות המעורבות בחלוקת אחריות זו. חלק ה' – שם וחתימת ה-QP האחראי להצהרה. פרטי ה-QP (שם, סטטוס, שם ומספר יצרן) וחתימתו. (יש לוודא, במידה ויש, כי קיימת אחידות בפרטי ה-QP בין מסמכי הרישום השונים והרשאות היצרן). • על היצרנים לוודא כי לפחות אחד ממוקם במדינה מוכרת. הצהרות QPs המועסקים אצל יצרנים אשר ממוקמים במדינות שאינן מוכרות אינן מקובלות. אולם אלה יכולים לספק מידע נוסף לצרכי ההצהרה בהתאם לסעיף 5.9 חלק ג' "מידע נוסף" במסמך זה. • 5.11 בהתאם לחוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 18.8.2009 – "הצהרה לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים", בתכשירים ביולוגיים ובחומרי גלם פעילים סטריליים נדרשת, בנוסף להצהרת QP, תעודת GMP עדכנית. חתומה ע"י רשות ממדינה מוכרת.

6. נספחים

נספח מס' 1: תבנית הצהרת QP לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים – לכתוב לינק לנוהל התבנית

WC500167853: Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template"



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 7 מתוך 12

נספח מס' 1:

21 May 2014
 EMA/334808/2014
 Compliance and Inspections Department

Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template"

Reference Number _____

PART A: Concerned active substance manufacturing sites

Name of Active Substance:

Name and Address of Active Substance Manufacturing Site ^{1,2}	Manufacturing Operation / Activity ³

- List each site involved in the synthesis of the active substance beginning with the introduction of the designated active substance starting material, include intermediate manufacturing sites / part-processing sites.
- State the site name and address in detail, including the building numbers (if applicable).
- For example – Full or partial manufacture of the active substance, micronisation.



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 8 מתוך 12

PART B: Manufacturing / Importer Authorisation Holder(s) (MIAHs) to which this QP declaration applies

This QP declaration is applicable to the following registered MIAH(s), that use the active substance as a starting material and/or is responsible for QP certification of the finished batch of a human or veterinary medicinal product, where the active substance is registered as a starting material and is manufactured at the sites listed in Part A:

MIAH Site	MIAH Number	Manufacturing Activity

PART C: Basis of QP Declaration of GMP Compliance

Please tick section (i), complete the table in section (ii) and, if applicable, add the supplementary supporting information to section (iii).

(i) **On-site audit of the active substance manufacturer(s)**

(ii) **Audit(s) of the active substance manufactured at the site(s) listed in PART A has/have been completed either by the MIAH(s) listed below or by a third party auditing body(ies) i.e. contract acceptor(s) on behalf of the MIAHs i.e. contract giver(s) as listed:**

MIAH Site (or contract giver)	Auditing body (contract acceptor)	Site audited	Date of audit ⁴



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 9 מתוך 12

MIAH Site (or contract giver)	Auditing body (contract acceptor)	Site audited	Date of audit ⁴

4 Justification should be provided if the date of last audit exceeds 3 years:

(iii) Supplementary supportive information (optional):

Results of inspections or GMP certificate(s) issued by EEA, MRA partners or other recognised authority together with other supporting information are attached.



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 10 מתוך 12

Summary of supporting information provided

PART D: QP declaration of GMP compliance

I declare that:

QP Responsibility

- I am a QP with specific responsibility for GMP compliance of the active substance manufactured at the sites listed in Part A and I am authorised to make this declaration.
- The audit report(s) and all the other documentation relating to this declaration of GMP compliance of the active substance manufacturer(s) will be made available for inspection by the competent authorities, if requested.

GMP Compliance

- The manufacture of the named active substance at sites given in Part A is in accordance with the detailed guideline on good manufacturing practice for active substances used as starting materials as required by Article 46(f) of Directive 2001/83/EC and Article 50(f) of Directive 2001/82/EC.



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 11 מתוך 12

- This is based upon an audit of the active substance manufacturer(s).
- The outcome of the audit confirms that the manufacturing complies with the principles and guidelines of good manufacturing practice.

Audit

- In the case of third party audit(s), I have evaluated each of the named contract acceptor(s) given in Part C and that technical contractual arrangements are in place and that any measures taken by the contract giver(s) are documented e.g. signed undertakings by the auditor(s).
- In all cases, the audit(s) was/were conducted by properly qualified and trained staff, in accordance with approved procedures.

Responsibilities in the case of multiple MIAH(s):

- This declaration is made on behalf of all the involved QPs named on the relevant MIAH(s) specified in Part B;
- A documented procedure defining GMP responsibilities is in place and that technical agreements exist between the named companies concerning management of GMP responsibilities.

Part E: Name and Signature of QP responsible for this Declaration

This declaration is submitted by:



המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/01	עמוד 12 מתוך 12

<p>Signatory</p> <hr/> <p>Print name</p> <hr/> <p>Date</p> <hr/> <p>Status (job title)</p> <hr/>	<p>MIAH Site</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <p>MIAH number</p> <hr/>
--	---