

חוזר המשנה למנהל הכללי



משרד הבריאות

כ"ה כסלו, תשע"ח
13 דצמבר 2017

הנדון: IMC-GMP ייצור קנביס לשימוש רפואי (עדכון 3 – דצמבר 2017)

1. כללי

הננו להביא בזאת לידיעתכם חוברת המכילה מידע מקיף בנושא ייצור קנביס רפואי – Medical Grade. המידע בחוברת זו מתווה את ההנחיות המחייבות לייצור מוצרי הקנביס. חוברת זו נכתבה בשיתוף מיטב המומחים ואנשי מקצוע רלוונטים והיא משמשת חלק בלתי נפרד מהסדרת תחום השימוש בקנביס למטרות רפואיות.

2. מטרה

קביעת דרישות איכות ואמות מידה נדרשות לייצור בתנאים נאותים של קנביס רפואי.

3. עקרונות

כלל העקרונות וההנחיות בחוברת זו, לטיפול בקנביס רפואי מבוססים על הכרה בחשיבות השמירה על תנאי איכות נאותים: "Good Practice" של משרדנו, כל זאת בהתייחס גם לגידול, להפצה, לאבטחת תנאים מיטביים נאותים ולטיפול באמצעותו.

הואילו להעביר תוכן חוברת זו לידיעת הנוגעים בדבר במוסדכם.

בכבוד רב,

פרופ' איתמר גרוטו

המשנה למנהל הכללי



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 2 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
----------------	--	-----------------	------------------

1. כללי

קנביס אינו תרופה, אינו רשום כתרופה ויעילותו ובטיחותו בשימוש למטרות רפואיות טרם הוכחו. יחד עם זאת קיימות עדויות לכך שקנביס עשוי לסייע לחולים הסובלים ממצבים רפואיים מסוימים ולהקל על סבלם. על כן ממשלת ישראל ומשרד הבריאות רואים יעד חשוב בהסדרת הגידול, הייצור, האריזה, ההפצה והניפוק של קנביס רפואי באופן הדומה ככל הניתן לנוהג והקיים ביחס לתכשירים רפואיים (תרופות).

הסדרת התחום, וכחלק מהסדרה זו נוהל זה, נועדה להבטיח כי איכות שרשרת האספקה של קנביס רפואי, הכוללת גידול, ייצור, אחסון הפצה וניפוק של מוצרי הקנביס רפואי, תהיה ברמת האיכות הגבוהה ביותר, דומה ככל שניתן לאיכות שרשרת האספקה של תרופות ותכשירים לשימוש רפואי וכמו כן, ליצור מכנה משותף פרמקולוגי- רגולטורי בסיסי, אשר מהווה את אבן היסוד הראשונה בדרך לתחום רפואי מוסדר הכולל מוצרים בעלי תועלת רפואית מבוססת מחקר – Evidence based Medicine.

2. מטרת הנוהל

פירוט הדרישות והכללים לייצור מוצרי קנביס – התנאים הנאותים לייצור של מוצרי קנביס רפואי – Medical Grade. עדיפות נוהל זה – בכל הנוגע לייצור מוצרי קנביס, במקרה בו האמור בנוהל זה, או בהנחיה, כללית או פרטנית שניתנה על ידי היק"ר או תינתן על ידה בעתיד, תסתור נוהל אחר (בכלל זה את נוהל 126 שמאוזכר בנוהל זה או נוהל אחר של היק"ר שאינו ייעודי לנושא הייצור), האמור בנוהל זה או בהנחיה היק"ר יחול. במקרה של סתירה בין נוהל זה לבין הנחיה פרטנית שניתנה בכתב מאת היק"ר – תחול הנחיה היק"ר.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 3 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
----------------	--	-----------------	------------------

3. הגדרות

- א. "הפקודה" או "פקודת הסמים המסוכנים": פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג – 1973.
- ב. "פקודת הרוקחים": פקודת הרוקחים [נוסח חדש] התשמ"א -1981.
- ג. "קנביס": כל חלקי צמח הקנביס וכל מוצר המיוצר מהצמח ולמעט שמן המופק מזרעיו.
- ד. "יק"ר": היחידה לקנביס רפואי במשרד הבריאות.
- ה. "המנהל": מנכ"ל משרד הבריאות, מנהל היק"ר או מי שהוסמך על ידי מנכ"ל משרד הבריאות בכתב לתת רישיונות לעיסוק בקנביס למטרות רפואיות.
- ו. "המכון": המכון לביקורת תקנים של חומרי רפואה/אגף הרוקחות, משרד הבריאות.
- ז. "רישיון": היתר בכתב שניתן מאת ה"מנהל" לפי פקודת הסמים המסוכנים.
- ח. "רישיון למפעל לייצור מוצרי קנביס": רישיון מהיק"ר לניהול מפעל לייצור מוצרי קנביס לשימוש רפואי.
- ט. "ייצור": לרבות ייצור חלקי, פירוק אצוות, אריזה ותווי מחדש, בקרה ושחרור אצוות.
- י. "עוסק" או "יצרן מוצרי קנביס": בעל רישיון תקף למפעל לייצור מוצרי קנביס.
- יא. "קוד עוסק": מספר זיהוי ייחודי למפעל לייצור מוצרי קנביס של העוסק המונפק ע"י היק"ר לעוסק או למבקש רישיון.
- יב. "תעודת GMP": תעודה (אישור) המעידה כי בוצע ביקורת על ידי גורם מוסמך במשרד הבריאות ונמצא כי הנבדק עומד בתנאי ייצור נאותים.
- יג. "אישור IMC-GMP": אישור הניתן על עמידה בתנאי ייצור נאותים למוצרי קנביס.
- יד. "תנאי ייצור נאותים": Good Manufacturing Practice - GMP - מכלול הפעולות שנועדו להבטיח כי מוצר מיוצר לשימוש המיועד באופן הדיר ומבוקר לפי עקרונות הדירקטיבה האירופית EC/2003/94 לתכשירים לשימוש בני אדם ו- EEC/91/412 ובהתאם למדריך ה- GMP האירופאי 4 Eudralex-Vol. כלל ובפרט Annex 7: Manufacture of Herbal Medicinal Products, לרבות תיקונים שנעשו בכל אלה מזמן לזמן.
- טו. "אבטחת איכות": סך כל הפעולות השיטתיות שנועדו להבטיח כי מוצר קנביס יעיל, בטוח ואיכותי ביחס להתוויה או לשימוש שהוא נועד להם.
- טז. "בקרת איכות": תהליך בקרה מתמשך שנועד להבטיח כי חומרי הגלם והמוצר המוגמר לא ישוחררו לייצור, למכירה או לשיווק, לפי העניין, קודם שנקבע כי איכותם תואמת את המפרט (specification) המאושר להם.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 4 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
----------------	--	-----------------	------------------

- יז. "אישור IMC-GSP" או "אישור אבטחה": אישור לעמידה בדרישות ובתנאי האבטחה הנאותים לקנביס לשימוש רפואי כמפורט בחוזר משנה למנכ"ל משרד הבריאות - נוהל 150 (אבטחה בתנאים נאותים של שרשרת האספקה לקנביס לשימוש רפואי – הנחיות, דרישות איכות ואמות מידה נדרשות).
- יח. "תעודת GDP": תעודה (אישור) המעידה כי בוצעה ביקורת על ידי גורם מוסמך במשרד הבריאות ונמצא כי הנבדק עומד בתנאי הפצה נאותים.
- יט. "אישור IMC-GDP": תעודה (אישור) הניתן על עמידה בתנאי הפצה נאותים למוצרי קנביס.
- כ. "חווה" או "חוות קנביס" או "חוות גידול": עסק או מתחם מוגדר המשמש לגידול של קנביס רפואי, אשר הינו בעל רישיון תקף לעיסוק בקנביס לפי פקודת הסמים המסוכנים מהיק"ר.
- כא. "מפעל לייצור מוצרי קנביס": עסק בעל רישיון תקף לפי פקודת הסמים המסוכנים המשמש לייצור ואריזה של מוצרי קנביס רפואי.
- כב. "בית מסחר למוצרי קנביס": עסק בעל רישיון תקף לפי פקודת הסמים המסוכנים לשמש לאחסון, למכירה סיטונית, לחלוקה סיטונית או להפצה של מוצרי קנביס רפואי.
- כג. "בית מרקחת": כהגדרתו בפקודת הרוקחים [נוסח חדש], תשמ"א-1981, בעל רישיון עסק תקף ובעל רישיון לפי הפקודה מהיק"ר להחזקה ולניפוק של מוצרי קנביס למטופלים בעלי רישיונות שימוש למטרות רפואיות.
- כד. "אצוות גידול": כמות מקובצת של תפרחות צמח הקנביס מסוג אחד ("זן"), שגודלו במתחם גידול אחד, ובעונת גידול או בזמן גידול אחד, בעלי זהות גנטית, שמקורן מקו צמחי גידול אחד.
- כה. "אצוות ייצור": כמות מוגדרת ומקובצת של מוצרי קנביס, שיוצרו מ"אצוות גידול" אחת או יותר, בזמן ייצור ואריזה אחד.
- כו. "חומר גלם" – כל חלק מצמח הקנביס המשמש בייצור מוצרי קנביס.
- כז. "תעודת אצווה (Batch certificate)" - תעודה הכוללת בין השאר: תאריך ייצור ותפוגה של המוצר, תוצאות בדיקות מעבדה, שם וכתובת המעבדה הבודקת, שם וכתובת יצרנים ומפעל הייצור, שם היבואן או יצואן וכתובתו, הפניה לתעודת GMP לפי העניין, ופרטים נוספים הנוגעים לעניין כפי שהמנהל ימצא לנכון.
- כח. "פרוטוקול דיגום": מסמך המתאר במפורט את אופן הדיגום של יחידות הפריט המיועדות לבדיקת מעבדה, מהאצווה המיועדת.
- כט. "תפרחות קנביס": תפרחות מיובשות לאחר "טרימינג" עפ"י אמות המידה כפי שנקבעו ע"י היק"ר.
- ל. "מוצר קנביס": מוצר המיועד לשימוש רפואי ומכיל קנביס, העומד באמות מידה מקצועיות שגיבש משרד הבריאות לעניין התצורה וריכוז החומרים הפעילים, למעט תכשיר רשום בפנקס התכשירים ("תרופות").



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 5 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
----------------	--	-----------------	------------------

4. ייצור מוצרי קנביס רפואי

- 4.1. כללי - על פי הוראות פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג 1973 (להלן הפקודה), קנביס הוא חומר המוגדר כ"סם מסוכן" שחל לגביו איסור שימושי אלא אם ניתן לדבר רישיון כדון.
- 4.2. בנוסף להוראות הפקודה והתקנות, "האמנה היחידה לסמים נרקוטיים" משנת 1961 קובעת משטר פיקוח ובקרה ייחודי לסם זה, ובכלל זה קיומה של סוכנות ממשלתית האחראית להסדרת הנושא. על פי החלטת הממשלה, משרד הבריאות - היחידה לקנביס רפואי (יק"ר) משמש "סוכנות ממשלתית".
- 4.3. על כן כל עיסוק או מגע בקנביס בארץ, בכלל זה ייצור מוצרי קנביס רפואי, מחויב ברישיונות מתאימים מאת ה"מנהל", כהגדרתו בפקודה, ובקיום תנאיו. הסמכות על פי הפקודה לתת רישיון לעיסוק בקנביס היא של מנכ"ל משרד הבריאות או של מנהל היק"ר אשר הוסמך על ידו (להלן ה-"מנהל").
- 4.4. רישיון – מפעל לייצור מוצרי קנביס יחזיק בכל עת רישיון תקף לפי פקודת הסמים המסוכנים שניתן על ידי היק"ר. באחריות עוסק לדאוג להגיש מבעוד מועד, ולא יאוחר מ- 90 יום לפי תום תקופת הרישיון, בקשה לחידוש הרישיון ככל שברצונו להמשיך ולהפעיל מפעל לייצור מוצרי קנביס. תנאי נדרש, אך לא מספק, לקבלת רישיון כאמור – קיומם של אישור תקף על עמידה בתנאי ייצור נאותים "IMC- GMP", כמפורט בנוהל זה, וכן אישור אבטחה תקף (IMC-GSP).
- 4.5. עמידה בדרישות הדין - ניהול מפעל לייצור מוצרי קנביס מחויב בעמידה בהוראות כל דין וזאת בנוסף לעמידה בתנאי הרישיון ותנאי נוהל זה.
- 4.6. מוצרים - מוצרי הקנביס המותרים לייצור הינם מוצרי קנביס כפי שאושרו לייצור והפצה על ידי משרד הבריאות – היק"ר.
- 4.7. ייצור – מוצרי קנביס ייוצרו בתנאי ייצור נאותים על פי עקרונות הדירקטיבה האירופית EC/2003/94 לתכשירים לשימוש בני אדם והמפורטים במדריך GMP של האיחוד האירופי (Eudralex vol. 4) על כל חלקיו לרבות Annex 7: Manufacture of Herbal Medicinal Products. מקור חומר הגלם ששימש לייצור מוצרי הקנביס יהיה חוות גידול קנביס בעל רישיון תקף או מקור אחר שאושר בכתב ומראש על ידי היק"ר ובכלל זה מקור ביבוא. שיטות ופרוטוקולי הייצור של מוצרי הקנביס יעברו תיקוף (וולידציה) ע"י היצרן ויהיו חייבים באישור היק"ר (כחלק



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 6 מתוך 36
------------------	-----------------	--	----------------

מהליך קבלת אישור (IMC-GMP) ויכללו בדיקות מעבדה כמפורט בנוהל זה. מפעל לייצור מוצרי קנביס יתנהל בהתאם לאמות מידה מקצועיות הולמות ותנאי ייצור נאותים. מפעל למוצרי קנביס יחזיק בכל עת, מלבד רישיון תקף לפי פקודת הסמים המסוכנים, גם "אישור IMC-GMP". היק"ר יוכל לאשר שינוי או התאמה בכלל מכללי ה-IMC-GMP למפעל לייצור מוצרי קנביס, לשלב או תהליך, לאחר שהוצג רציונל תקף לנושא השינוי המבוקש ע"י המפעל והרציונל אושר ע"י היק"ר – כולו, חלקו או בסייגים.

4.8. הפצה - ניתן להפיץ את מוצרי הקנביס רק לבית מסחר למוצרי קנביס או לאתר השמדה מאושר על ידי משרד הבריאות, לפי העניין.

4.9. מיקום - מפעל לייצור מוצרי קנביס יהיה מופרד פיזית ומובדל מחוות גידול או מבית מסחר למוצרי קנביס (גם אם בסמיכות באותו מתחם).

4.10. אחסון והובלה - אחסון והובלה של מוצרי קנביס, במפעל או ממנו, יעשה ב"טמפרטורת החדר" ובהתאם להגדרת מונח זה ולמפורט לעניין זה בנוהל 126 של המנהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות, אגף הרוקחות (תנאי אחסון והובלה של תכשירים) שהינו מסמך ישים ונלווה לנוהל זה. הוראות נוהל 126 יחולו במלואם על אחסון והפצת מוצרי קנביס, ויראו המפורט בו והמתייחס לתכשירים כמתייחס למוצרי קנביס, בשינויים המחויבים ובכלל זה, כי הובלת מוצרי קנביס תעשה רק על ידי בעל רישיון תקף לעניין המורשה להוביל מוצרי קנביס (לעניין סעיף 3.6.3.1 לנוהל האמור), וכי קיים נוהל דיווח וטיפול במוצרי קנביס שנחשפו לחריגות טמפרטורה.





IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 7 מתוך 36
------------------	-----------------	--	----------------

5. אישור IMC-GMP : בקשה לקבלת האישור, פרטי האישור ותוקפו

יזם שקיבל אישור ראשוני לעיסוק בתחום הייצור של מוצרי קנביס, יגיש ליק"ר בקשה לקבלת אישור IMC-GMP כמפורט להלן.

5.1. תנאים ודרישות לקבלת אישור IMC-GMP

אישור IMC-GMP יינתן למפעל לייצור מוצרי קנביס העומד בכל התנאים הבאים:

- הוא בעל רישיון עסק שניתן לפי חוק רישוי עסקים, התשכ"ח-1968, ככל שהוא חייב בו;
- הוא ממלא אחר הוראות נוהל זה, להנחת דעתו של המנהל ולאחר שעמד בביקורת לקיום תנאי IMC-GMP ושקיבל חוות דעת המכון לביקורת ותקנים שערך בקרה למפעל;
- הוא מנוהל בידי אנשי מקצוע מיומנים בעלי הכשרה רלוונטית לתפקידם ובהם **מנהל אבטחת האיכות, רוקח אחראי ומנהל העסק** או בעל תפקיד אחר האחראי על הייצור. מנהל אבטחת האיכות, הרוקח האחראי ומנהל הייצור חייבים בקבלת אישור היק"ר; אישור היק"ר לרוקח האחראי - בהתייעצות עם הרוקח מחוזי;

5.2. בקשה לאישור IMC-GMP, פרטי האישור ותוקפו

- בקשה ליק"ר לקבלת אישור IMC-GMP או להידוש אישור תוגש בחתימת מנהל אבטחת האיכות בעסק.
- בבקשה יצוין סוג מוצרי הקנביס המיוצרים על ידי העסק (או האמורים להיות מיוצרים), ויצורפו לה נספחים אלה:
 - בסיס תכנון הכולל עקרונות תכנון להתאמת המבנה והמערכות לייצור מוצרי קנביס ואחסונם, שמירה על ניקיון, תחזוקה ומניעת זיהום בכלל, וזיהום הדדי (צולב) בפרט;
 - תרשימים הנדסיים של תנוחה וחתך של העסק הכוללים -
 - רוחב כל חדר ואגף בעסק אורכו, גובהו, שטחו וייעודו;
 - מקומם ומידותיהם הפנימיות של כל פתחי האוורור הטבעיים ומתקני האוורור המלאכותי, לרבות הספקיהם, רמות סינון, הפרשי לחצים, יחס בין אוויר מסוחרר ואוויר צח ודרגת ניקיון של חדרי הייצור;
 - חומר הציפוי של הקירות;
 - סימון כל הקבועות הסניטריות, האבזרים הסניטריים, צינורות אספקת המים וצינורות סילוק השפכים בציון קוטרם, שיפועם, ושיטת סילוק השפכים;



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 8 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
----------------	--	-----------------	------------------

- v. סימון כלי קיבול לפסולת ומיתקנים לאחסנת הפסולת ונפחם;
3. העתק תרשים של המבנה בקנה מידה 1:100 או בקנה מידה אחר שיורה המנהל אם מצא כי קנה המידה אינו משקף די הצורך את הפרטים;
4. מסמכים המעידים על התאמת המבנה מבחינת תנאי תשתית נאותים לייצור מוצרי קנביס ואחסנתם, לפי דרישת המנהל;
5. קורות חיים של מנהל אבטחת האיכות, הרוקח האחראי והמנהל האחראי על הייצור, ובין השאר פירוט הכשרתם וניסיונם בייצור מוצרי קנביס או תכשירים, בצירוף מסמכים המאמתים את הנתונים האמורים;
6. הצהרה בכתב של מנהל אבטחת האיכות, הרוקח האחראי והמנהל האחראי על הייצור, כי הם מכירים היטב את פקודת הסמים המסוכנים ותקנותיו והנהלים הנוגעים לניהול מפעל לייצור מוצרי קנביס;
7. פירוט סוג מוצרי הקנביס שייצרו, צורת המתן של המוצרים ואתר הייצור שלהם;
8. תכנית העסק ותיאורו;
9. תרשימי זרימה של חומרי ייצור (material flow);
10. תרשימי זרימה של סגל עובדי העסק (personnel flow);
11. תרשימי זרימה של פסולת (waste flow).
- ג. לפני הרחבה בעסק או ביצוע שינויים מהותיים בו שיש בהם כדי לשנות את האמור בנספחי בקשה המפורטים לעיל יגיש בעל האישור למנהל נספחים חדשים, לפי העניין, לאישורו.
- ד. סעיף משנה (ג) לא יחול על בקשה לחידוש אישור אם נתקיימו אלה:
1. לא חל שינוי מהותי בעסק, בפסי הייצור או במוצרים המיוצרים כך שהנספחים שצורפו לבקשה המקורית משקפים את המצב הקיים;
2. לבקשה לחידוש צורפה הצהרה בכתב של מנהל אבטחת האיכות כי הנספחים שהוגשו לעניין הבקשה המקורית משקפים עדיין נכונה את המצב בעת הגשת הבקשה לחידוש האישור.
- ה. היק"ר ימסור את החלטתו בבקשה לאישור או לחידוש, ואם סורבה הבקשה, תהיה ההודעה מנומקת.
- ו. נדרשה השלמת נתונים או נתונים נוספים ממבקש אישור, לא ימשיך היק"ר לבחון הבקשה כל עוד לא נמסרו כל ההשלמות שהתבקשו.
- ז. תוקפו של אישור יהיה לחמש שנים; היק"ר רשאי לחדש את תוקפו של אישור לתקופות נוספות שלא יעלו על חמש שנים כל אחת. הערה – קיומו של אישור תקף הינו תנאי לקבלת או החזקת רישיון לייצור מוצרי קנביס אך אינו מהווה לכשעצמו רישיון לפי פקודת הסמים המסוכנים.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 9 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
----------------	--	-----------------	------------------

ח. בקשה לחידוש אישור תוגש למנהל לא יאוחר מ-120 ימים לפני פקיעתו;
ט. הוגשה במועד בקשה לחידוש אישור IMC-GMP של העסק הכוללת את כל הפרטים הנדרשים בהתאם לנוהל זה, יראו את האישור הפוקע כמוארך עד להחלטת היק"ר בבקשה. הערה – אישור IMC-GMP תקף אינו פותר את בעל העסק מהחזקת רישיון תקף לפי פקודת הסמים המסוכנים וחידושו במועד.

5.3. ביקורת המכון

הוגשה ליק"ר בקשה לקבלת אישור IMC-GMP, נבחנה על ידי היק"ר ונמצאה שלמה, יעביר היק"ר למכון בקשה לבחינת המפעל. המכון ייתן ליק"ר את חוות דעתו אחרי שביצע ביקורת בעסק. חוות דעת המכון כי העסק עומד בתנאי ייצור נאותים על פי נוהל זה הינו תנאי נדרש לקבלת אישור IMC-GMP אך אינו מהווה לכשעצמו אישור IMC-GMP.

5.4. ביצוע בקרה וביקורת תקופתית על ידי המכון

המכון יבצע בקרה או ביקורת תקופתית לעמידה בתנאי IMC-GMP על פי המפורט בנוהל זה ובהתייחס לנוהלי רשות התרופות האירופית המרכזית Eudralex vol. 4.

5.5. חובות בעל אישור IMC-GMP

- בעל אישור לא ייצר מוצרים, זולת כאמור בתנאי האישור.
- בעל האישור יוודא שפעילות הייצור תבטיח שהמוצרים המיוצרים יעמדו בתקנים המקובלים לחזק, איכות וטוהר (Purity) בהתאם לתיק המוצר הספציפי.
- על כל כוונה לבצע שינוי מהותי בתנאי הייצור בהתייחס לתיק המוצר או בתנאי האישור או שינוי האישור - יש להודיע למנהל; המנהל יחליט על מתן אישור בכתב לביצוע השינוי המהותי או אם סירב לתת האישור – ייתן נימוקיו בכתב.
- בעל אישור יבחן באופן שוטף את שיטות הייצור בעסק על פי הטכנולוגיות והידע המדעי העדכניים הקיימים.
- בעל אישור יקים ויישם מערכת אבטחת איכות יעילה בעסק.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 10 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

5.6. תשתיות וציוד

א. תשתיות ומיתקנים שמיוצרים ומאוחסנים בהם מוצרי קנביס יפורטו ב- SMF (Site Master File) ויכללו בין היתר:

1. גודל וחלוקה מספיקים כדי לאפשר ייצור ואחסנה נאותים ובטוחים;
2. יהיו שלמים ותקינים באופן המתאים לייצור ואחסנה, המאפשר תנאי עבודה הולמים;
3. יהיו נקיים ומתוחזקים היטב כדי למנוע זיהום בכלל וזיהום הדדי בפרט או תופעות לוואי העלולות להשפיע על איכות המוצרים;
4. יהיו מתוכננים באופן המקטין את הסיכון לטעויות בייצור ולפגיעה באיכות המוצרים;
5. יהיו מאווררים וממוזגים לשם שמירה על טמפרטורה, לחות ורמת ניקיון המתאימים למוצרים המיוצרים ומאוחסנים במקום.

ב. התשתיות, המיתקנים, המערכות והציוד הקריטיים שמייצרים בהם המוצרים יעברו תיקוף (validation) כדי לוודא שהם מתאימים ליעודם.

5.7. כוח אדם

א. מפעל לייצור מוצרי קנביס ינוהל על ידי אנשי מקצוע מיומנים בעלי הכשרה מתאימה לתפקיד לרבות הכשרה וניסיון בייצור תכשירים רפואיים צמחיים (Herbal Medicinal products) ויהיו ויכללו לפחות:

- ✓ רוקח אחראי - CRP
- ✓ אחראי לעניין שחרור אצוות - CQP (הערה: אחראי לעניין שחרור אצוות יכול להיות גם מנהל אבטחת האיכות).
- ✓ מנהל אבטחת האיכות (הערה: רוקח אחראי יכול, באישור היק"ר, לשמש גם מנהל אבטחת האיכות, אך לא יכול לשמש גם כאחראי לעניין שחרור אצוות).
- ✓ מנהל הייצור

ב. ייצור, אחסון או בדיקה של אצוות מוצרים ייעשו בידי כוח אדם בהיקף מתאים ושהוא מקצועי ומיומן בסוג העבודה המתבצעת.

ג. תפקידי כוח האדם המקצועי והמבנה הארגוני יוגדרו על ידי היזם/ בעל האישור בכל הנוגע לאחריותו לתנאי הייצור הנאותים. בבקשה ראשונה לקבלת אישור יכלול היזם התחייבות להעסקת כ"א הנדרש אם תאושר בקשתו ואם המפעל יתחיל לעבוד בפועל.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 11 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

- ד. בעל האישור יעסיק אנשי מקצוע כמפורט לעיל כל עוד המפעל לייצור קנביס עובד בפועל, ויודיע ליק"ר בכתב על כל שינוי בכוח האדם האמור.
- ה. בעל האישור ידאג לקיום נוהלי עבודה מסודרים לבעלי תפקידים המשפיעים על תנאי הייצור הנאותים, וידאג להכשרתם, להדרכתם ולהסמכתם.
- ו. הרוקח האחראי, מנהל אבטחת האיכות ומנהל הייצור יוודאו בכל עת כי הייצור בעסק מתנהל בהתאם לתנאי הייצור הנאותים ובהתאם להוראות נוהל זה.
- ז. בעל אישור יספק לכוח האדם המיומן כאמור, את כל המשאבים הנדרשים למילוי תפקידו.

5.8. רוקח אחראי (CRP)

בכל מפעל יהיה "רוקח אחראי" בהתאם להגדרתו בחוק, שאושר על ידי היק"ר בהתייעצות עם הרוקח המחוזי. הרוקח האחראי יועסק בהיקף התואם את הפעילות במפעל.

רוקח אחראי יכול להיות בנוסף גם מנהל אבטחת האיכות, בהתאם להיקף הפעילות במפעל ובאישור היק"ר.

5.9. אחראי לעניין שחרור אצוות (CQP)

- א. בכל מפעל יהיה אחראי לעניין שחרור אצוות, שאושר על ידי היק"ר בהתייעצות עם המכון לביקורת תקנים וחומרי רפואה של משרד הבריאות, שיועסק בהיקף התואם את הפעילות במפעל.
- אחראי לעניין שחרור אצוות, יכול להיות בנוסף גם מנהל אבטחת האיכות בעל ניסיון קודם בייצור תכשירים רפואיים בתעשיית התרופות בתנאי ייצור נאותים ובאישור היק"ר.
- אחראי לעניין שחרור אצוות יהיה רוקח מורשה/רופא/כימאי/מהנדס או בעל תואר אקדמי במדעי החיים שמינה בעל אישור ובעל ניסיון מוכח של שנתיים במפעל לייצור תכשירים או במפעל לייצור מוצרי קנביס, בין היתר בפעילות של בדיקות איכותיות של חומרי גלם ותכשירים, בבדיקות כמותיות של חומרי גלם ומוצרים מוגמרים ובבדיקות הנדרשות כדי להבטיח את איכות התכשיר; לאחראי לעניין שחרור אצוות בעל תואר שני בתחום המדעים נדרש ניסיון כאמור של שישה חודשים בלבד.
- ב. תפקידו העיקריים של אחראי לעניין שחרור אצוות, הם כמפורט להלן:
1. להבטיח שכל אצווה של מוצר המשוחררת לשיווק, תיוצר ותיבדק בהתאם למפורט בנוהל זה;



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 12 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

2. לאשר את מסמכי שחרור האצוות בהתאם לתיק המוצר ולרכז את כל האישורים בהתאם ולשמור אותם תחת אחריותו; מקבץ האישורים האמור יהיה מעודכן בכל עת ויישמר חמש שנים לפחות; הרוקח האחראי יעמיד את קובץ האישורים האמור לעיונו של המנהל בכל עת;

5.10. אבטחת איכות

א. ככל מפעל יהיה מנהל אבטחת איכות שהתקיימו בו כל אלה:

1. כפוף להנהלה בלבד;
 2. הינו רוקח מורשה/רופא/כימאי/מהנדס או בעל תואר אקדמי במדעי החיים שמינה בעל אישור, בעל ניסיון מוכח של שלוש שנים לפחות בתעשיית התרופות או מוצרי הקנביס בתחום אבטחת האיכות;
 3. לרשותו עומדות מעבדות בקרת איכות מוכרות לצורך בדיקות איכות הנדרשות לחומרי גלם, חומרי אריזה, מוצרים בתהליך הייצור וביקורת למוצר הקנביס הסופי. בדיקות המעבדה הנדרשות למוצרי קנביס הן כמפורט בנוהל זה.
 4. ככל שאין ביכולת מנהל אבטחת האיכות לבצע בעצמו כל המשימות המפורטות בנוהל זה, לרבות בשל גודל והיקף הפעילות של המפעל, לרשותו עובדים נוספים, הכפופים אליו בלבד, לביצוע המשימות.
- ב. לא תשווק אצווה של מוצר קנביס, אלא לאחר שנתינו אישורים מן האחראי לעניין שחרור אצוות ואישור מהרוקח האחראי על תקינות המוצר והאצווה; לעניין זה, "מתן אישור" - לרבות לבדיקות מעבדה, לתנאי ייצור, לתוצאות בקרת תהליך הייצור, למסמכי הייצור, לדוחות חריגים ולהתאמת המוצר למפרטים המתאימים שאושרו על ידי היק"ר.
- ג. כל מוצר שהוחזר מן השוק לא ישווק או ייארז מחדש.
 - ד. כל שינוי בתהליכי ייצור ובקרת תכשיר רפואי מחייב אישור של מנהל אבטחת האיכות.
 - ה. שיטות ייצור, אריזה, שיווק ואחסון שעלולה להיות להם השלכה על איכות המוצר, צריך שייבדקו על ידי מנהל אבטחת האיכות להנחת דעתו ויקבלו את אישורו כי השיטות מקצועיות, מתאימות וראויות ואין בהן משום פגיעה בבריאות הציבור.
- ו. מנהל אבטחת האיכות אחראי שכל בדיקות האיכות ייעשו במעבדות מורשות ע"י היק"ר ובהתאם לבדיקות הנדרשות והמפורטות בנוהל זה.
 - ז. מנהל אבטחת האיכות אחראי על כך שכל תלונה הקשורה לאיכות המוצרים בעסק תחקר.
 - ח. ראה המנהל שמנהל אבטחת האיכות עושה אחת מאלה:



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 13 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

- i. פועל באופן המזיק או העלול להזיק לבריאות הציבור או בניגוד לתקנות אלה;
- ii. התנהג בדרך שאינה הולמת את המקצוע;
- iii. גילה חוסר אחריות או רשלנות חמורה במילוי תפקידו;
- iv. הורשע בעבירה שמחמת מהותה, חומרתה ונסיבותיה אינו מתאים, לדעת המנהל, לעסוק בעבודת אבטחת האיכות.

רשאי הוא לאסור על בעל אישור להעסיקו בתפקידו בעסק.
 ט. המנהל לא ייתן הוראה על איסור העסקה אלא לאחר שנתן לבעל האישור או למנהל אבטחת האיכות, לפי העניין, הזדמנות להשמיע את טענותיו לפניו; ואולם אם מצא המנהל כי השהיית מתן ההוראה עלולה לסכן את בריאותו של הציבור, רשאי הוא לתת הוראה כאמור לאלתר, ובלבד שייתן לבעל האישור או למנהל אבטחת האיכות, לפי העניין, להשמיע את טענותיו בהזדמנות הראשונה לאחר מכן.

5.11 מנהל הייצור

בכל מפעל יועסק מנהל ייצור בהיקף משרה התואם את הפעילות במקום. מנהל הייצור יבקר את תהליך הייצור בין השאר על ידי פעולות אלה:

- א. יודא כי הוא מתנהל לפי נוהלי עבודה אחידים (SOP) ולידיים לכל אחת מפעילויות הייצור והפעילויות התומכות, כתובים ומאושרים מראש, בהתאם לתנאי ייצור נאותים;
- ב. יודא כי המוצר נדגם ונבדק בשלבים שונים של תהליך הייצור;
- ג. יתעד ויחקור כל חריגה ופגם במוצר ובתהליך הייצור;
- ד. ינקוט כל אמצעי טכני וארגוני העומד לרשותו כדי למנוע זיהום בכלל וזיהום הדדי בפרט וערבוב של מוצר או תכשיר אחד במוצר או בתכשיר אחר;
- ה. יהיה אחראי על תיקוף תהליכי הייצור; יבדוק כי תהליכי ייצור חדשים או שינויים מהותיים יעברו תיקוף (וולידציה); יבדוק כי השלבים המהותיים בתהליך הייצור, המשפיעים על איכות התכשיר, יעברו תיקוף חוזר באופן תקופתי.

5.12 פעילות מקצועית ראויה

- א. ראה המנהל שאיש המקצוע: הרוקח האחראי, או האחראי לעניין שחרור אצוות, או מנהל אבטחת האיכות, או מנהל הייצור, עושה אחת מאלה:



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 14 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

- i. פועל באופן המזיק או העלול להזיק לבריאות הציבור או בניגוד לתקנות אלה;
- ii. התנהג בדרך שאינה הולמת את המקצוע;
- iii. גילה חוסר אחריות או רשלנות חמורה במילוי תפקידו;
- iv. הורשע בעבירה שמחמת מהותה, חומרתה ונסיבותיה אינו מתאים, לדעת המנהל, לעבודה רוקחית או לעבודה עם סם מסוכן.

רשאי הוא לאסור על בעל האישור להעסיקו בתפקידו בעסק.

- ב. המנהל לא ייתן הוראה כאמור מעלה אלא לאחר שנתן לבעל האישור או לאיש המקצוע, לפי העניין, הזדמנות להשמיע את טענותיו לפניו; ואולם אם מצא המנהל כי השהיית מתן ההוראה עלולה לסכן את בריאותו של הציבור, רשאי הוא לתת הוראה כאמור לאלתר, ובלבד שייתן לבעל האישור ו/או לאיש המקצוע, לפי העניין, להשמיע את טענותיו בהזדמנות הראשונה לאחר מכן.

5.13 תיעוד

- א. בעל האישור יקים מערכת תיעוד מסמכים הכוללת את כל אלה:
 - i. מפרטים, הרכב והוראות יצור ואריזה;
 - ii. פירוט שלבי של יצור ובדיקת כל אצוות יצור;
 - iii. נוהלי עבודה אחידים (SOP) לפעילויות היצור והבקרה בעסק;
 - iv. נוהלי מעקב אחר חומרי גלם ומוצרים אחרים המשמשים בתהליך הייצור;
 - v. ביקורות שונות.
- ב. המסמכים יאפשרו מעקב היסטורי אחר כל אצוות הייצור, לרבות שינויים שהוכנסו, משלב הפיתוח ועד הייצור המסחרי וכן אצוות פסולות.
- ג. מסמכי הייצור יישמרו שנה לפחות לאחר תאריך תפוגת מוצר הקנביס או חמש שנים מיום ייצור המוצר, לפי המאוחר.
- ד. מסמכי מוצר קנביס ניסיוני יישמרו חמש שנים לפחות מיום תום הניסוי הקליני האחרון שנעשה בו שימוש באצוות הייצור.
- ה. שימוש ברשומות אלקטרוניות במקום במסמכים כתובים יתאפשר רק לאחר תיקוף מערכת התיעוד ווידוא שהמידע נשמר באופן מתאים, לתקופה שלא תפחת ממשך התקופה הנדרשת כמפורט לעיל.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 15 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

1. מערכות חומרה ותוכנה המשמשות לרשומות האלקטרוניות יהיו מהימנות ומעניקות הגנה סבירה מפני חדירה, שיבוש, הפרעה או גרימת נזק לרשומות, ומקנות רמה סבירה של זמינות, אמינות וגיבוי המידע.
2. כל המסמכים יהיו בהירים, בדוקים, מעודכנים וזמינים בכל עת לביקורתו של המנהל.
3. האסמכתאות לנתוני תוצאות הבדיקה של כל נק' דיגום יישמרו אצל העוסק והיו זמינים לביקורת.
4. לכל אצוות גידול (צובר תפרחות קנביס בשלב עיבוד סופי ולאחר אריזה) אשר הגיעה מחוות גידול הקנביס תתבצע אנליזה השוואתית לנתונים המופיעים בתעודת האצווה שהתקבלה מחוות גידול הקנביס.
5. לכל אצוות ייצור (צובר מוצרי קנביס מוגמר וארוז) אשר מיועדת להעברה לבית מסחר למוצרי קנביס, תונפק תעודת אצווה חתומה על ידי האחראי לשחרור אצוות בעסק, הכוללת:

- i. שם מוצר הקנביס (שם "גנרי") על פי שם הפריט ותצורתו (כגון תפרחות קנביס רפואי, תפרחות קנביס רפואי מגולגלות, שמן קנביס רפואי וכו') שבתבלאות הפריטים שבסעיף 7.4 בנוהל זה.
- ii. תאריך ייצור ותפוגה של האצווה.
- iii. מספר אצווה
- iv. גודל האצווה ומספר היחידות הכולל באצווה
- v. אתר ייצור ובדיקה
- vi. ריכוזי החומרים THC, CBD ו-CBN
- vii. ספציפיקציות ואת תוצאות הבדיקות ע"פ הספציפיקציות
- viii. תנאי אחסון
9. תעודת האצווה תימסר לרוכש והעתקים יישמרו בידי העוסק ובמפעל הייצור.

5.14 חובת שמירה על בריאות העובדים ועל תנאי היגיינה

- א. בעל האישור ידאג להכנת נהלים ברורים בכל הנושאים הקשורים לבריאות העובדים, שמירה על כללי היגיינה ולבוש למניעת אפשרות פגיעה באיכות המוצרים וידאג לקיומם של הדרכות והכשרות לעובדים בדבר נהלים אלה.
- ב. בעל האישור יארגן הדרכה מתאימה לכל העובדים, בזמן קבלתם לעבודה וכן אחת לשנה לפחות, לגבי סיכוני הבטיחות, הגהות והבריאות הנובעים מעבודה בגורמים מסוכנים, והשיטות למניעת הסיכונים האמורים.
- ג. בעל האישור יודא שעובד הבין את החומר שהודרך בו וכי העובד מבצע את כל ההוראות והנהלים שנקבעו לגבי העבודה בגורמים מסוכנים.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 16 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

5.15 שמירת דוגמאות

- א. בעל האישור ישמור דוגמאות של חומרי הגלם ושל מוצרי הקנביס המוגמרים, לתקופה שלא תפחת משנה מתאריך פג התוקף של אצוות מוצר הקנביס שחומרי הגלם שימשו בייצורו;
- ב. הדוגמה השמורה של חומרי הגלם תהיה בכמות המספיקה לשתי בדיקות מלאות ותשמר בוואקום ובהקפאה.
- ג. דוגמאות האצוות של מוצרי הקנביס המוגמרים, יישמרו בהתאם לתנאי האחסון המאושרים שנקבעו למוצר, לתקופה של שנה לפחות לאחר תאריך תפוגת השימוש במוצר.
- ד. בזמן בדיקה, ייטול בעל אישור וישמור דוגמאות מכל אצוות ייצור של מוצר קנביס מוגמר, בכמות המספיקה לביצוע שתי בדיקות מעבדה מלאות לצורך מעקב ובקרה עתידיים.
- ה. תוצאות הבדיקות יישמרו לתקופה של 5 שנים או של שנה לאחר תאריך תפוגת השימוש של האצווה, לפי המאוחר מבניהן.
- ו. תוצאות הבדיקות והדוגמאות, יעמדו במשך התקופה האמורה לשמירתן כאמור, בכל עת לבדיקתו של המנהל.

5.16 תלונות והחזרה מהשוק

- א. כל תלונה על פגם באיכות מוצר קנביס תיחקר ותתועד על ידי מנהל אבטחת האיכות; בעל האישור ידווח על פי נוהל PUB-003 - "הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים" וכן למנהל או לכל גורם אחר שהמנהל יורה עליו, על כל פגם שעלול להוביל להגבלת ייצור ואספקת המוצר או להחזרתו מהשוק. הדיווח יועבר לכתובת המייל כמפורט בנוהל הנ"ל.
- ב. בעל אישור ינקוט כל פעולה המאפשרת לו לבצע מעקב אחר אצווה וכמות התכשירים שנמכרו, לצורך החזרת מוצר פגום בהוראת המנהל או במקרה שמוצר עלול לסכן את בריאות הציבור.
- ג. מוצר שהמנהל הודיע שהוא פגום, יופסק שיווקו מיד ויינקטו פעולות לאיסוף המוצר ו/או השמדתו בהתאם להנחיות היק"ר.

5.17 ביקורת פנימית

בעל אישור יבצע ביקורת פנימית תקופתית כחלק מאבטחת האיכות כדי לבדוק את יישומם של תנאי הייצור הנאותים (IMC GMP) ולנקוט פעולות מתקנות כנדרש; בעל האישור יתעד את הביקורות וכל פעולה מתקנת שנקטה בעקבותיהם.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 17 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

5.18 פיקוח

- לשם פיקוח על ביצוע נהלים אלה רשאי המנהל או מי מטעמו ובכלל זה עובד המכון -
- להיכנס, לאחר שהזדהה, למקום שמיוצרים, מוחזקים או מוצעים בו למכירה חומרי גלם או מוצרי קנביס, כדי לבדוק אותם ואת תהליכי ייצורם ואם קוימו הוראות תקנות אלה;
 - לדרוש מאדם הנוגע בדבר למסור לו מידע ומסמכים הנוגעים לחומרי הגלם ולתכשירים;
 - ליטול דוגמאות של חומרי הגלם ומוצרי הקנביס המוגמרים, בכמות מספקת לביצוע בדיקות שונות, ולנהוג בהן בכל דרך; הדוגמאות יימסרו למנהל בלא תשלום;
 - לבצע בקרה או ביקורת פתע בעסק.

5.19 איסור הפרעה

לא יסרב אדם ליתן למנהל או למי מטעמו כניסה לחצרים שמייצרים בהם מוצרי קנביס, או שמייצרים, שמאחסנים או שמובילים בהם חומרי גלם, לא יפריע ולא יעכב כניסה כאמור, ולא יימנע מלהציג, לפי דרישה, את כל מלאי המוצרים, חומרי הגלם ודוגמאות שבהחזקתו או בשליטתו ואת הרשומות והפנקסים שעליו להחזיק ומסמכים אחרים שנדרשו, הנוגעים לעסקאותיו בחומרי גלם ומוצרי קנביס.

5.20 הגבלה על פעולות במוצרי קנביס

ראה היק"ר שמפעל לייצור קנביס פועל באופן המזיק או העלול להזיק לבריאות הציבור או בניגוד לנוהל זה או בניגוד לתנאי האישור שלו, רשאי הוא לאסור ייצור או מכירה של המוצרים או ייצור, אחסון או הובלה של חומרי הגלם, לתפסם ולהשמידם במידת הצורך, וכן רשאי הוא לבטל את האישור, להשהיתו או שלא להחדשו.

היק"ר לא יורה כאמור אלא לאחר שנתן לבעל האישור, הזדמנות להשמיע את טענותיו לפניו; ואולם אם מצא היק"ר כי השהיית מתן ההוראה עלולה לסכן את בריאותו של הציבור, רשאי הוא לתתה לאלתר, ובלבד שייתן לבעל האישור, להשמיע את טענותיו בהזדמנות הראשונה לאחר מכן.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 18 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

6. אצוות ומוצרים - אריזה וסימון

6.1. דרישות לאריזה ולסימון מוצרי קנביס:

המוצרים יסומנו ויארזו באופן אשר יבטיח בטיחותם, איכותם ושימוש נאות של המשתמשים בתכשיר – כמפורט בהמשך נוהל זה.

התוויות ועלוני המידע של התכשירים יאושרו על ידי היק"ר.

א. אריזת מוצרי קנביס:

1. כל מוצר יארז ויסומן כנדרש וכמתבקש מהוראות הדין הנוגע לאריזת וסימון מוצרים וסמים מסוכנים ומהנחיות היק"ר כפי שיינתנו מעת לעת.

2. כל האריזות בהן יארזו מוצרי הקנביס תהינה אריזות באיכות לאריזת תרופות ותכשירים רשומים, ולידיות, אטומות לאור ולאוויר ובעלות אפשרות כי לאחר פתיחתן הראשונית תיווצר עדות לפתיחה הראשונית וכן תהיינה ניתנות לסגירה חוזרת.

3. הבקבוק למיצוי קנביס יהיה בעל טפי ומדיד של 0.05 סמ"ק לטיפה (20 טיפות בסמ"ק).

4. עוגיות יארזו באריזות בטיחות - child proof/ child resistant packing

5. כל האריזות של כל מוצרי הקנביס יהיו מאיכות ובעיצוב כמקובל וכראוי למוצר לשימוש רפואי.

ב. סימון "מוצרי קנביס":

1. יש לסמן על כל מוצר קנביס לכל הפחות את כל המפורט להלן:

i. שם מוצר הקנביס (שם "גנרי") על פי שם הפריט ותצורתו (כגון תפרחות קנביס רפואי, תפרחות קנביס רפואי מגולגלות, שמן קנביס רפואי וכו') שבטבלאות הפריטים שבסעיף 7.4 בנוהל זה

ii. ריכוזי החומרים THC, CBD ו- CBN

iii. כל רכיב של המוצר שאינו התפרחות עצמן "Excipients" (לדוגמה: במיצוי שמן קנביס - סוג השמן).

iv. על כל מוצר יופיע הסימון "סם מסוכן" באדום

v. חודש הקטיפה של הקנביס, חודש העיבוד וחודש האריזה של המוצר וכן פרטי אצוות הגידול ואצוות הייצור

הייצור

vi. שם בעל או בעלי רישיונות הגידול, העיבוד והאריזה

vii. תאריך תפוגה

viii. תנאי אחסון



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 19 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

2. סימון המפורט בסעיפים i עד iii לעיל יעשה לכל הפחות בעברית ובאנגלית, באותיות מודגשות (בפונט "Bold").

3. גודל האותיות של הכיתוב האמור לא יפחת מגודל פונט של 12 פיקסלים והכיתוב יהיה תחום במסגרת. את המפורט בסעיפים v-vi ניתן לסמן בדרך אחרת ובכלל זה בקוד ובתנאי שצורת הסימון תאפשר שחזור הנתונים לרבות לדרישת היק"ר.

4. יותרו סימונים נוספים או מיתוג המוצרים ובכלל זה ציון שם המגדל או חוות הגידול או שם קווי הגזע ("זנים").

5. כל סימון, תוכנו וצורתו, יתאימו למוצר המיועד לשימוש רפואי, לא יטעו את הציבור על המוצר ותכונותיו ויהיה בהלימה למקובל בסימון תכשירים ("תרופות").

6.2 מעבדות בדיקה ותעודת אצווה

א. יצרן קנביס יערוך על חשבונו, בדיקות סדירות כנדרש, על מנת לוודא ולתעד כי אצוות הגידול המגיעות למפעל מחוות הגידול ואצוות הייצור המיוצרות במפעל, עומדות בסטנדרטים שנקבעו.

א. הבדיקות ייערכו ב:

i. מעבדה פנימית (במפעל), אשר מוסמכת ע"י המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה (משרד הבריאות) לביצוע בדיקות מעבדה, ואשר מחזיקה רישיון בתוקף מאת היק"ר לערוך בדיקות בקנביס בהתאם להיקף פירוט ההסמכה של המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה (משרד הבריאות).

או

ii. מעבדה חיצונית (לא בתחום המפעל), אשר מוסמכת ע"י הרשות הלאומית להסמכת מעבדות וע"י המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה (משרד הבריאות) לביצוע בדיקות מעבדה, ואשר מחזיקה רישיון בתוקף מאת היק"ר לערוך בדיקות בקנביס בהתאם לפירוט היקף ההסמכה של הרשות הלאומית להסמכת מעבדות ושל המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה (משרד הבריאות).



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 20 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

6.3. דיגום ונוהל דיגום

- א. שיטת הדיגום תתבסס על רציונל מדעי סטטיסטי להוכחה ששיטת הדיגום מייצגת את האצווה. כגון טבלאות ה- Military standard, או כגון המונוגרף הישים בפרמקופיאה האירופית (EP) 2.8.20. Herbal Drugs: Sampling and sample preparation;
- ב. הדיגום יבוצע על פי תכנית דיגום המתבססת על פרק 6 של ה- Eudralex vol. 4 תוך פירוט ה: שיטה, ציוד, כמות הדגימה שנלקחה, מכלי הדיגום, זיהוי תכולה, תנאי אחסון והוראות ניקיון ואחסון לכלי הדגימה.
- ג. כל מפעל ייצור יחזיק נוהל דיגום עבור נקודות הדיגום השונות, הנוהל יישמר וכל שינוי בו יתועד באופן הזמין לביקורת בכל עת. תהליך הדיגום יעשה רק בהתאם לנוהל.
- ד. כל נוהל דיגום יאושר על ידי נציג ממחלקת אבטחת האיכות של המפעל.
- ה. האישור יישמר במפעל כחלק מדפי ומסמכי הייצור.

6.4. מסמכי אצווה ותיעוד

- א. האסמכתאות לנתוני תוצאות הבדיקה של כל נק' דיגום יישמרו אצל העוסק ויהיו זמינים לביקורת.
- ב. לכל אצוות גידול (צובר תפרחות קנביס בשלב עיבוד סופי ולאחר אריזה) אשר הגיעה מחוות גידול הקנביס תתבצע אנליזה השוואתית לנתונים המופיעים בתעודת האצווה שהתקבלה מחוות גידול הקנביס.
- ג. לכל אצוות ייצור (צובר מוצרי קנביס מוגמר וארוז) אשר מיועדת להעברה לבית מסחר למוצרי קנביס, תונפק תעודת אצווה חתומה על ידי האחראי לשחרור אצוות בעסק, אשר תפרט לפחות את:
 - i. שם מוצר הקנביס (שם "גנרי") על פי שם הפריט ותצורתו (כגון תפרחות קנביס רפואי, תפרחות קנביס רפואי מגולגלות, שמן קנביס רפואי וכו') שבטבלאות הפריטים שבסעיף 7.4 בנוהל זה.
 - ii. תאריך ייצור ותפוגה של האצווה.
 - iii. מספר אצווה
 - iv. גודל האצווה ומספר היחידות הכולל באצווה
 - v. אתר ייצור ובדיקה
 - vi. ריכוזי החומרים THC, CBD ו- CBN
 - vii. ספציפיקציות ואת תוצאות הבדיקות ע"פ הספציפיקציות
 - viii. תנאי אחסון
- ד. תעודת האצווה תימסר לרוכש והעתקים יישמרו בידי העוסק ובמפעל הייצור.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 21 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

6.5. סטנדרטי ייחוס

- א. העוסק יכשיר את הסטנדרט הראשוני על פי הנחיות הפרמקופיאה האירופית (EP) – מונוגרף 5.12 reference "standards העדכני."
- ב. קביעת ואפיון סטנדרט ראשוני יהיה על פי המפרט בסעיף 4 "Establishment of Reference Standards" להנחיות אלו. הקביעה תכלול את כל המבחנים המצוינים בסעיף זה והתיעוד המתאים אשר יישמרו אצל העוסק ויהיו זמינים לביקורת.
- ג. יודגש כי בהיות המפורט לעיל, סטנדרטי ייחוס ראשוניים, רשאי היק"ר לקבוע סטנדרט אחיד ומחייב.
- ד. בהיקבע סטנדרט אחיד כאמור בסעיף ג' יהיה הוא סטנדרט מחייב לכלל הבדיקות, והעוסקים יתאימו פעילותם לסטנדרט זה.





IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 22 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

7. "תיק מוצר" למוצרי הקנביס

7.1. המוצרים:

א. מוצר קנביס יהיה אך ורק מוצר שהינו חלק מ"אצוות ייצור" והינו מוצר אשר ריכוזי החומרים שבו, THC, CBD, CBN ידועים ומוגדרים כפי שהוא אחד מאלה בלבד:

i. "תפרחות קנביס רפואי": תפרחות מיובשות וארוזות באריזות בהן המשקל הכולל של הקנביס (נטו) בכל אריזה הוא 10 גר'.

"תפרחות קנביס רפואי מגולגלות": ("גליליות") תפרחות מיובשות, כסוסות ומגולגלות בתצורת גליליות ("כסיגריות") בעלות פילטר או קצה לאחיזה – פיית שאיפה, באריזות בהן המשקל הכולל של הקנביס (נטו) בכל אריזה הוא 10 גר'.

ii. "שמן קנביס רפואי" ("מיצוי קנביס"): מיצוי תפרחות קנביס מהול בשמן, ארוז בבקבוקים שהמשקל הכולל של מיצוי הקנביס המהול (נטו) הוא 10 גר'.

iii. "עוגיות קנביס רפואי" - המשקל הכולל של הקנביס (נטו) בעוגיות הקנביס בכל אריזה הוא 10 גר'.
 ב. ניתן יהיה להפיץ גם מוצרים אחרים, בין בתצורות אחרות ובין בריכוז חומרים פעילים אחר, אך ורק אם יאושרו על ידי משרד הבריאות - היק"ר, לאחר אישורו ולאחר שהמבקש שכנע בדבר בטיחות ויעילות המוצר.
 ג. לכל מוצר קנביס יהיה תיק מוצר כפי שיפורט להלן.

7.2. חומרי הגלם (API) - המשמשים בייצור המוצרים מגודלים ומוכנים בארץ בתנאי גידול נאותים לחומרים אלה (IMC-G.A.P) אוחסנו והופצו עד הגעתם למפעל בתנאי הפצה נאותים למוצרי קנביס (IMC-GDP) או מקורם ביבוא שאושר על ידי היק"ר.

7.3. שיטות, פרוטוקולי הייצור ויציבות המוצרים

- א. שיטות ותרשימי זרימה של הייצור - יהיו מתוקפים ויוגשו מסמכים המתעדים את התיקוף אשר בוצע כאשר:
- כל שלבי הפיתוח של התכשירים יהיו מתועדים.
 - יש לתקף את שיטת הייצור.
 - מסמכים המתעדים את מערכת הפעילויות הנדרשות לוודא כי התכשירים המיוצרים עומדים בתקנים המקובלים לחוזק ואיכות ובריכוזים הנדרשים על ידי היק"ר.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 23 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

iv. שיטת מיצוי התפרחות תתבצע בהתאם למקובל בתכשירים רפואיים ויוכה כי אין נוכחות של ממסים שארייטיים אשר אסורים על פי הפרמקופיאות המוכרות.
 ב. יציבות המוצרים - על פי דרישת היק"ר, יוגשו נתונים על יציבות המוצר המוכיחים את עמידתו במפרטים לכל אורך חיי המדף, על פי הנחיות ה- (ICH Q1A R2).

7.4. טווח ריכוזי החומרים הפעילים במוצרי הקנביס לייצור ולהפצה:

שיטות הבדיקה בכלל והשיטה האנליטית לבדיקת הקנבינואידים השונים בפרט, תעבורנה תיקוף על פי עקרונות הפרמקופיאה לתיקוף שיטה אנליטית (מהפרמקופיאות USP או EP) יודגש כי תנאי מחייב לשיטות הבדיקה הוא יכולת השיטה האנליטית להפרדה בין הקנבינואידים הרבים השונים שבצמח כדוגמת CBG, CBGA, THCV, CBC. יתר על כן ויודגש כי חובה על השיטה האנליטית להבדיל בין הקנבינואידים והצורונים החומציים שלהם (למשל THC לעומת THC acid).
 טווח ריכוזי החומרים הפעילים המותר לכל מוצר כפי שמופיע בטבלאות המוצרים שלהלן מתייחס לריכוז הכולל של הקנבינואידים והצורונים החומציים שלהם, למשל THC מתייחס לסכום הריכוז הכולל של THC יחד עם THC acid).
 במוצרי הקנביס טווח הסטייה המותרת הינו על פי הטווח שבסוגריים ולא תותר סטייה נוספת.





IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 24 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

"תפרחות קנביס רפואי IMC-Medical Grade":

Exp.	CBN	CBD	THC	פריט	סוג
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	24% (28% - 20%)	0% (0.5% - 0.0%)	"קנביס רפואי T0/C24 CBD"	CBD Rich
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	20% (24% - 16%)	1% (2.5% - 0.0%)	"קנביס רפואי T1/C20 CBD"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	15% (19% - 11%)	3% (5.5% - 0.5%)	"קנביס רפואי T3/C15 CBD"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	5% (7.5% - 2.5%)	"קנביס רפואי T5/C10 CBD"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	10% (14% - 6%)	"קנביס רפואי T10/C10"	THC Rich
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (3.8% - 0.2%)	10% (14% - 6%)	"קנביס רפואי T10/C2 סאטיבה מקור/אופי של זני Sativa"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (3.8% - 0.2%)	10% (14% - 6%)	"קנביס רפואי T10/C2 אינדיקה מקור/אופי של זני Indica"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	3% (5.5% - 0.5%)	15% (19% - 11%)	"קנביס רפואי T15/C3 סאטיבה מקור/אופי של זני Sativa"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	3% (5.5% - 0.5%)	15% (19% - 11%)	"קנביס רפואי T15/C3 אינדיקה מקור/אופי של זני Indica"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	4% (7% - 1%)	20% (24% - 16%)	"קנביס רפואי T20/C4 סאטיבה מקור/אופי של זני Sativa"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	4% (7% - 1%)	20% (24% - 16%)	"קנביס רפואי T20/C4 אינדיקה מקור/אופי של זני Indica"	



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 25 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

"שמן קנביס רפואי IMC-Medical Grade":

Exp.	CBN	CBD	THC	פריט	סוג
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	24% (28% - 20%)	0% (0.5% - 0.0%)	"שמן קנביס רפואי T0 C24 CBD"	CBD Rich
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	20% (24% - 16%)	1% (2.5% - 0.0%)	"שמן קנביס רפואי T1/C20 CBD"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	15% (19% - 11%)	3% (5.5% - 0.5%)	"שמן קנביס רפואי T3/C15 CBD"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	5% (7.5% - 2.5%)	"שמן קנביס רפואי T5/C10 CBD"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	10% (14% - 6%)	10% (14% - 6%)	"שמן קנביס רפואי T10/C10"	THC Rich
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	2% (3.8% - 0.2%)	10% (14% - 6%)	"שמן קנביס רפואי T10/C2"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	3% (5.5% - 0.5%)	15% (19% - 11%)	"שמן קנביס רפואי T15/C3"	
מינימום חצי שנה	0% (Up to 1.5%)	4% (7% - 1%)	20% (24% - 16%)	"שמן קנביס רפואי T20/C4"	





IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 26 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

7.5. מפרט קבלה (ספציפיקציות)

כל מוצר יעמוד במפרט קבלה (ספציפיקציות) כאמור בסעיף זה.
[הערה: המספרים המופיעים בסוגריים (2.____), הינם השיטות המתוארות (מונוגרף) בפרמקופיאה האירופית (EP) בפרק 1433]

א. מופע

1. עצמאי (לפי הגדרת היצרן).
2. בדיקות מאקרוסקופיות של החומר (תפרחות) שאינו גרוס ואינו בעל עלים המניצים ביותר מ-10% לאורך הפרחים.
3. נראות הגבעולים ותיאורם.

ב. זיהוי

זיהוי על ידי התיאור המאקרוסקופי והמיקרוסקופי שלהם וכל בדיקה נוספת נדרשת או אשר עשויה להידרש (כגון Thin-layer chromatography).

ג. בדיקות

- i. כמות וריכוז החומרים הפעילים: THC, CBD, CBN:
ע"י ספקטרוסקופיית מסה בשילוב עם כרומטוגרפיית נוזל (LC/MS) או ע"י ספקטרוסקופיית מסה בשילוב עם כרומטוגרפיית גז (GC/MS) או ע"י כרומטוגרפיית נוזל (HPLC).
יודגש כי חובה על הבדיקה להבדיל בין הפיטו-קנבינואידים לבין הצורונים החומציים שלהם (למשל THC לעומת THC acid).
- ii. חומרים זרים (2.8.2):
יש לבצע בדיקה לנוכחות חומרים זרים, אלא אם כן הוחלט/הוצדק ואושר אחרת.
בדיקה ספציפית מקובלת, יכולה להיעשות באופן מהימן עבור המוצרים עצמם.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 27 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

באם לא ניתן לבצע בדיקה לחומרים זרים על חומר צמחי שבמוצר, שהינו חתוך/גרוס או עבר מיצוי, החומר החתוך/גרוס ייבחן תחת ההנחה שהבדיקה לנוכחות חומרים זרים שנבדקה על החומר הצמחי לפני חיתוכו הינה בהתאמה לבדיקה זו.

iii. איבוד לאחר ייבוש (2.2.32):

a. יש לבצע בדיקה לאיבוד מרכיבים (חומרים פעילים, מים וכו') לאחר ייבוש, אלא אם כן הוחלט/הוצדק ואושר אחרת.

b. מים (2.2.32): קביעת המים יכולה להתבצע במקום בדיקה לאיבוד לאחר ייבוש עבור חומר צמחי בעל תכולה גבוהה של שמן חיוני רק אם הוחלט/הוצדק ואושר אחרת.

iv. חומרי הדברה (2.8.13):

חומר צמחי לשימוש רפואי חייב לעמוד בדרישות רמות השאירטיות המותרות של חומרי הדברה. הדרישות תיקחנה בחשבון את טבע הצמח, אופי הגידול, צורת הגידול ומצעי הגידול לגבי הטיפולים המלאים שעבר הצמח וכל אצוות הגידול. ניתן לבדוק גם ע"י ספקטרוסקופיית מסה בשילוב עם כרומטוגרפיית נוזל (LC/MS) ו/או כרומטוגרפיית גז (GC/MS).

v. מתכות כבדות (2.74.27):

כל עוד לא הוצדק ואושר אחרת ייבדקו המתכות הכבדות:

a. קדמיום (cadmium)

b. עופרת (lead)

c. כספית (mercury)

d. ארסן (arsenic)

e. ניקל (nickel)

f. אבץ (zinc)

הגבולות והרמות המותרות יהיו כמפורט בסעיף 7.7 בחוזר זה. ככל שנהוג, גבולות למתכות כבדות נוספות ייתכן וייקבעו על ידי היק"ר.



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 28 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

.vi גורמים מיקרוביאליים:

מוצרי הקנביס ייבדקו לנוכחות גורמים מיקרוביאליים, הגבולות והרמות המותרות יהיו כמפורט בסעיף 7.7 בחוזר זה.

בדיקות מיקרוביולוגיה, הכוללות לפחות את אלה:

- a. ספירה כללית
- b. שמרים ועובשים
- c. E.coli
- d. O157 E.coli
- e. סלמונלה
- f. אנטרובקטריום
- g. ליסטריה
- h. P. Aeruginosa
- i. S. Aureus

.vii רעלנים:

מוצרי הקנביס ייבדקו לנוכחות רעלנים, הגבולות והרמות המותרות יהיו כמפורט בסעיף 7.7 בחוזר זה. בדיקות רעלנים, הכוללות לפחות את אלה:

- a. B1-Aflatoxin (2.8.18)
- b. אפלטוקסינים (כללי) (B1, B2, G1, G2) Total-Aflatoxins
- c. Ochratoxin A (2.8.22)

.viii בדיקות נוספות:

ככל שיונחה על ידי היק"ר, מוצרי הקנביס ו/או החומר הצמחי יעמדו בבדיקות נוספות:

- a. תכולת אפר (2.4.16)
- b. אפר שאינו מסיס בחומצה הידרוכלורית (2.8.1)
- c. אינדקס התנפחות (2.8.4)



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 29 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

7.6 שיטות (Assays) לבדיקות החובה

- יוצג Assay לכל בדיקה מבדיקות חומרי מוצא תוך תהליכיים ומבדיקות המוצר המוגמר.
- בדיקות החובה אשר נדרשות עבור כל נק' דיגום יופיעו בתעודת האצווה.
- הבדיקות יבוצעו עבור נקודות הדיגום הבאות לפחות:

שלב הדיגום	אוכלוסייה מיוצגת בדיגום	חומר הדיגום	הדיגום
תוצר גידול (תפרחת) שהינו חומר הגלם למפעל, בקבלתו למפעל	אצוות גידול שמקורה מאצוות ריבוי אחת	תפרחת	מדגם מכל אצווה
חומר הגלם לאחר עיבוד ראשוני	חומר גלם מעובד שמקורו באצוות הגידול	חומר הגלם המעובד	מדגם מכל אצווה
מוצר קנביס מוגמר	אצוות ייצור	תפרחת, שמן או כל מוצר קנביס ולידי	מדגם מכל אצווה

7.7 הרמות המותרות

- החומרים הפעילים THC, CBD, CBN :**
רמות החומרים הפעילים בשלבי הבדיקה על פי הטבלאות שבסעיף 7.4 לנוהל זה ובאצוות הגידול והייצור הינן כפי שיקבע על ידי היק"ר מעת לעת ובהתאם לרמות המותרות במוצרי הקנביס שיוורשו לניפוק למטופלים.
- שאריות חומרי הדברה:**
רמות שאריות חומרי הדברה המותרות שיוחלו הינן על פי התקנות לחומרי הדברה כפי שמופיעים ב"תקנות בריאות הציבור(מזון)(שאריות חומרי הדברה) התשנ"א 1991" ביחס לשיעורים מותרים לגבי מזון המיוצר בישראל לגבי סוג מזון (סעיף 3) : "שלא פורט בתוספת הראשונה, בתוספת השנייה או בקודקס לעניין חומר הדברה מסוים".
כלומר : "שארית שאינה עולה על 10% מהרמה המרבית הנמוכה ביותר שפורטה בתוספת הראשונה, בתוספת השנייה או בקודקס לאותו חומר ההדברה, והעדכונים לתקנות אלה ככל שיהיו מעת לעת".



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 30 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

ג. המצאות מתכות כבדות:

רמות המתכות הכבדות המותרות שיחולו התייחסו לרמות שמופיעות בדרישות הפרמקופיאה האירופית העדכנית [Europe(EP)] מונוגרף 1433 "Herbal Drug" וב"קווים מנחים לכמות מרבית של מתכות כבדות במזון" המפורסמים באתר רשות המזון ארצי ועל עדכניהם:
 לסיווג 3.1: "ירקות עליים, סלרי, פטריות, צמחי מאכל, צמחי תבלין, כרובים וחזרת" – עבור תוצרת טרייה – "תפרחת רטובה" ועל פי סיווג 3.2: "ירקות עליים, סלרי, פטריות, צמחי מאכל, צמחי תבלין מיובשים" – עבור התוצרת לאחר ייבוש - "תפרחות קנביס" ועבור "מוצרי קנביס" כהגדרתם בנהלי היק"ר.
 הרמות המותרות של מתכות כבדות הינן:

קדמיום (cadmium): maximum 0.5 ppm

עופרת (lead): maximum 5.0 ppm

כספית (mercury): maximum 0.1 ppm

ארסן (arsenic): indicative

ניקל (nickel): indicative

אבץ (zinc): indicative

ד. גורמים מיקרוביאליים:

רמות הגורמים המיקרוביאליים המותרות שיחולו נקבעו על ידי היק"ר גם בהתייחס לדרישות הפרמקופיאה העדכנית [Europe(EP)] וכן לתקנות ה-ISO, HACCP, לאיכות ובטיחות של מזון מוכן לאכילה-ירקות מקוררים ארוזים (6) - ראה טבלאות מטה:



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 31 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

ל"מוצרי הקנביס" המאושרים:

רמה מקסימלית מותרת (מס' מושבות)		גורם מיקרוביאלי
"שמן קנביס רפואי" [CFU/ml]	"תפרחות קנביס רפואי" (מיובשות או מגולגלות) [CFU/g]	
200	20,000	ספירה כללית
20	2000	עובשים ושמרים
שלילי	20	E. coli
שלילי	שלילי	O-157 E. coli
שלילי	שלילי	סלמונלה
שלילי	שלילי	שיגלה
שלילי	שלילי	אנטרובקטיום
שלילי	שלילי	ליסטריה
שלילי	שלילי	S. Aureus
שלילי	שלילי	P. Aeruginosa



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

תאריך: יולי 2016	מספר הנוהל: 152	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	עמוד 32 מתוך 36
------------------	-----------------	--	-----------------

למוצרי קנביס העתידיים:

צורת מתן	ספירה כללית (TAMC)	עובשים ושמרים (TYMC)	מיקרואורגניזם ספציפי [CFU/ml או CFU/g]
הכנות לא נוזליות לשימוש דרך הפה	2,000	200	העדר נוכחות E. Coli ל- 1g או ל- 1ml
הכנות נוזליות דרך הפה	200	20	העדר נוכחות E. Coli ל- 1g או ל- 1ml
שימוש רקטלי	200	20	
שימוש דרך ריריות, חניכיים, עורי, אף, אוזן	200	20	<ul style="list-style-type: none"> העדר נוכחות <i>S. Aureus</i> ל- 1g או ל- 1ml העדר נוכחות <i>P. Aeruginosa</i> ל- 1g או ל- 1ml
שימוש וגינלי	200	20	<ul style="list-style-type: none"> העדר נוכחות <i>S. Aureus</i> ל- 1g או ל- 1ml העדר נוכחות <i>P. Aeruginosa</i> ל- 1g או ל- 1ml העדר נוכחות candida albicans ל- 1g או ל- 1ml
Patches טרנסדרמליים	200	20	<ul style="list-style-type: none"> העדר נוכחות <i>S. Aureus</i> ל- patch העדר <i>P. Aeruginosa</i> ל- patch
אינהילציה	200	20	<ul style="list-style-type: none"> העדר נוכחות <i>S. Aureus</i> ל- 1g העדר נוכחות <i>P. Aeruginosa</i> ל- 1g העדר נוכחות bile-tolerant gram-negative bacteria ל- 1g
מוצרים למתן אורלי המכילים חומרי גלם ממקור טבעי (צמחים), בעלי חיים או מינרלים בהם לא ניתן לטפל מיקרוביאלית ולפיכך לא ניתן להוריד את העומס המיקרוביאלי	20,000	200	<ul style="list-style-type: none"> לא יותר מ- 10^2 מושבות של bile-tolerant gram-negative bacteria ל- 1g או ל- 1ml העדר נוכחות <i>Salmonella</i> ל- 10g או ל- 10ml העדר נוכחות E. Coli ל- 1g העדר נוכחות <i>S. Aureus</i> ל- 1g

בעתיד, ניתן יהיה להפיץ גם מוצרים וצורות מתן אחרות (בין בריכוזי חומרים פעילים אחר ובין בתצורות אחרות – כמופיעות בטבלה זו) אך ורק אם יאושרו על ידי משרד הבריאות – היק"ר, לאחר שהמבקש שכנע בדבר בטיחות ועילות המוצר. לכן יודגש כי הנ"ל הינו רלוונטי ומתייחס רק למוצרי קנביס שיאושרו על ידי משרד הבריאות – היק"ר.

Associate Director General

Ministry of Health

P.O.B 1176 Jerusalem 91010

mmancal@moh.health.gov.il

המשנה למנהל הכללי

משרד הבריאות

ת.ד. 1176 ירושלים 91010

mmancal@moh.health.gov.il



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 33 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

ה. רעלנים:

לא יותר ממות נוכחות של רעלנים משום סוג, למעט:

B1-Aflatoxin עד $2\mu\text{g}/\text{Kg}$ חומר,

או

לכלל האפלטוקסינים (B1, B2, G1, G2) Total-Aflatoxins - עד $4\mu\text{g}/\text{Kg}$ חומר.

ו. אחוזי לחות:

רמות אחוזי הלחות המותרים במוצרי הקנביס הינן 12% עם טווח סטייה של עד $\pm 3\%$.

ניתן יהיה להתיר רמות של אחוזי לחות בטווח בין 6% - 9% במוצר המוגמר לאחר הצגת רציונל תקף לנושא וקבלת אישור מהיק"ר.

ז. מזיקים חיצוניים:

לא יותר ממות נוכחות של מזיקים חיצוניים (כגון מזיקי גבעול או עלווה, כנימות, טפילים, מכרסמים).

ח. חומרים זרים:

תכולת החומר הזר לא תעלה על 2% (m/m), אלא אם כן הוחלט/הוצדק ואושר אחרת.





IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 34 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

8. חובת עדכון המידע:

באחריות בעל הרישיון והרוקח האחראי לעדכן באופן סדיר את היק"ר על כל שינוי הנוגע לרישיונות ולאישורים התקפים אשר נדרשים לקבלת/חידוש רישיון להחזקת והפצת מוצרי קנביס לשימוש רפואי ועל כל שינוי בפרטים של החברה או אנשי הקשר או העובדים או כל שינוי אחר בסטטוס הנתונים הנדרשים להנפקת קוד עוסק כפי שמוגדרים על ידי היק"ר.

9. בקרה ופיקוח ע"י היק"ר:

אין בסמכות המכון לבצע מבדקים או בקרות כדי לגרוע מסמכות היק"ר, או מי מטעמו, לבצע מבדקים, בקרות או פיקוח לפי שיקול דעתו ובכלל זה לדרוש מעת לעת מהעוסק תיעוד להוכחת עמידה בתנאי נוהל זה כולו או מקצתו ו/או עריכת בקרות מתואמות או בקרות פתע והכל לפי שיקול דעת היק"ר.

10. אחריות ליישום:

- א. היחידה לקנביס רפואי (יק"ר)
- ב. המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה של משרד הבריאות
- ג. יזמים ועוסקים
- ד. מפעלים לייצור מוצרי קנביס
- ה. רוקחים מחוזיים



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 35 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

11. מסמכים ישימים:

- א. האמנה היחידה לסמים נרקוטיים - "Single Convention on Narcotic Drugs" 1961
- ב. פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש] התשל"ג-1973.
- ג. תקנות הסמים המסוכנים, תש"ם-1979.
- ד. פקודת הרוקחים [נוסח חדש], תשמ"א-1981.
- ה. נוהל תנאי אחסון והובלה של תכשירים (126)
- ו. נוהל PUB-003 "הודעה על פגם בתכשירים רפואיים וחומרי גלם פעילים"
- ז. IMC-GSP אבטחה בתנאים נאותים של שרשרת האספקה לקנביס לשימוש רפואי – הנחיות, דרישות איכות ואמות מידה נדרשות
- ח. IMC-GAP גידול בתנאים נאותים של קנביס לשימוש רפואי - הנחיות, דרישות איכות ואמות מידה נדרשות
- ט. IMC-GDP ניהול בית מסחר למוצרי קנביס – אחסון והפצה בתנאים נאותים של מוצרי קנביס לשימוש רפואי
- י. Directive 2003/94/EC and 91/412/EEC, Eudralex vol. 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Eudralex vol. 4 Good manufacturing practice (GMP) Annex 7: Manufacture of Herbal Medicinal Products
- יא. European Pharmacopoeia – Herbal Drugs, 1433, plantea medicinals
- יב. European Medicines Agency, 2011 – "Guidelines on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances¹, herbal preparations² and herbal medicinal products³/traditional herbal medicinal products"
- יג. European Pharmacopoeia – Monograph 2.8.20 - : "Herbal drugs: sampling and sample preparation"



IMC-GMP דרישות איכות לייצור מוצרי קנביס רפואי

עמוד 36 מתוך 36	עדכון 2: אפריל 2017 עדכון 3: דצמבר 2017	מספר הנוהל: 152	תאריך: יולי 2016
-----------------	--	-----------------	------------------

12. תחולה:

נהלים אלה בתוקף מידי וכל שינויי בהם יחייב בהם רק אם נעשה בכתב ופורסם.

תתימה ותאריך:	תפקיד:	כותבי הנוהל:
	מנהל תחום, היחידה לקנביס רפואי, משרד הבריאות מנהל המחלקה ליבוא וסמים – אגף הרוקחות, משרד הבריאות מפקחת ארצית תנאי ייצור נאותים, המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה – אגף הרוקחות, משרד הבריאות מנהלת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה וסגנית ראש אגף הרוקחות, משרד הבריאות מנהל היחידה לקנביס רפואי, משרד הבריאות	בועז אלבו ד"ר טל לביא מגר' רחל שימונוביץ ד"ר עפרה אקסלרוד מגר' יובל לנדשפט
תתימה ותאריך:	תפקיד:	מאשר הנוהל:
	המשנה למנכ"ל משרד הבריאות	פרופ' איתמר גרוטו