

УДК 658.5.011/615



АНАЛИЗ ОТРАСЛЕВОЙ ПРАКТИКИ ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РОССИЙСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

А.Б. Каширина, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, В.В. Береговых

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: belyaev-mma@yandex.ru

Получено 11.09.2020

Принята к печати 30.10.2020

Цель работы: изучение текущей отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на фармацевтических предприятиях России, включая основные проблемы при внедрении системы управления рисками и соответствие общепринятым международным подходам.

Материалы и методы. В период с 6 апреля по 10 мая 2020 года был проведен онлайн-опрос ведущих сотрудников в области обеспечения качества российских производителей. Анкета, использованная при опросе, разработана по результатам анализа национальных нормативных правовых актов Российской Федерации, стран Европейского Союза, международных руководств ЕАЭС, ICH и ВОЗ в данной области. В опросе приняли участие 111 человек, возврат анкет составил 11,5%.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о превалировании в российской фармацевтической отрасли поверхностного подхода к управлению рисками для качества, наличия объективных и субъективных причин, мешающих эффективно внедрению этих методов, фрагментарности используемых систем и, в большинстве случаев, их неэффективному использованию. Наиболее значимыми причинами сложностей при внедрении этой методологии респонденты считают отсутствие рекомендаций Минпромторга России по созданию эффективной системы управления рисками для качества и дефицит в отрасли специалистов, готовых к проведению работ в этой области. Опрос выявил достаточно большие пробелы российских предприятий в развертывании системы управления рисками на предприятии и разрыв с устоявшейся международной практикой.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о крайней актуальности разработки рекомендаций по системе управления рисками для качества, опирающихся на положения российских нормативных правовых актов и международного опыта в этой области. Авторами предложены тезисы для этих рекомендаций.

Ключевые слова: риски для качества; лекарственные средства; российская фармацевтическая отрасль

Список сокращений: ЕС – Европейский союз; ЕАЭС – Евразийский экономический союз; ICH (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) – Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения; СОП – стандартные операционные процедуры; GMP (Good Manufacturing Practice) – надлежащая производственная практика; FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) – анализ видов и последствий отказов; HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) – анализ рисков и критических контрольных точек; FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis) – анализ видов, последствий и критичности отказов; PHA (Preliminary Hazard Analysis) – метод предварительного анализа опасностей; FTA (Fault tree analysis) – Анализ дерева отказов; MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) – Агентство Великобритании по контролю оборота лекарств и медицинских товаров; PDA (Parenteral Drug Association) – Ассоциация парентеральных препаратов; ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering) – Международное общество фармацевтического инжиниринга; ASTM (American Society for Testing and Methodology) – Американское общество по испытанию материалов

Для цитирования: А.Б. Каширина, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, В.В. Береговых. Анализ отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-362-376

©А.Б. Каширина, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, В.В. Беляев, В.В. Береговых, 2020

For citation: A.B. Kashirina, Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, V.V. Beregovykh. Analysis of industrial practice of drug quality risk management in russian pharmaceutical enterprises. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-362-376

ANALYSIS OF INDUSTRIAL PRACTICE OF DRUG QUALITY RISK MANAGEMENT IN RUSSIAN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

A.B. Kashirina, Zh.I. Aladysheva, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Belyaev, V.V. Beregovykh

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
Bld. 2-8, Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991

E-mail: belyaev-mma@yandex.ru

Received 11 Sep 2020

Accepted 30 Oct 2020

The aim of the research was to study the current industrial practice of drug quality risk management in Russian pharmaceutical enterprises, including the assessment of the main problems during the implementation of the risk management system and its compliance with the accepted international approaches.

Materials and methods. In the period from 6 April to 10 May 2020, an online survey of the leading employees in the field of quality assurance of Russian manufacturers was conducted. In the survey, the questionnaire was based on the results of the authors' analysis of the national regulatory legal acts of the Russian Federation, the European Union countries, international guidelines of the EAEU, ICH and WHO in this area. 111 people took part in the survey, the return of questionnaires was 11.5%.

Results. The data obtained indicate the prevalence of a superficial approach to quality risk management in the Russian pharmaceutical industry, the presence of objective and subjective reasons that hinder the effective implementation of these methods, the fragmentation of the systems used and, in most cases, their ineffective use. The respondents believe that the most significant reasons for the difficulties in implementing this methodology, are the lack of recommendations from the Ministry of Industry and Trade of Russia on creating an effective quality risk management system and a shortage of the specialists who are ready to work in the area of this industry. The survey revealed rather large gaps in the deployment of a risk management system at the enterprise and separation from the established international practice.

Conclusions. The data obtained indicate the extreme urgency of developing recommendations for a quality risk management system, which should be based upon and supported by Russian regulatory legal acts and international experience in this area. The authors propose highlights for these recommendations.

Keywords: quality risks; drugs; Russian pharmaceutical industry

Abbreviations: EU – European Union; EAEU – Eurasian Economic Union; ICH – The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; SOP – Standard Operating Procedures; GMP – Good Manufacturing Practice; FMEA – Failure Mode and Effects Analysis; HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points; FMECA – Failure Mode, Effects and Criticality Analysis; PHA – Preliminary Hazard Analysis; FTA – Fault tree analysis; MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; PDA – Parenteral Drug Association; ISPE – International Society of Pharmaceutical Engineering; ASTM – American Society for Testing and Methodology

ВВЕДЕНИЕ

Система управления рисками для качества включена в систему менеджмента качества предприятий во многих отраслях. К таким отраслям относятся, например, пищевая промышленность, производство медицинских изделий, автомобилестроение, авиастроение и другие¹. Риски могут

присутствовать на всех стадиях жизненного цикла продукции. Риск – ориентированный подход способствует обеспечению качества выпускаемой продукции, контролю технологических процессов, правильному распределению ресурсов [1, 2]. При этом, только в фармацевтической промышленности управление рисками для качества является обязательным элементом фармацевтической системы качества любого предприятия, предусмотренной надлежащей производственной деятельностью (GMP) и входит в лицензионные требования². Требования по надлежащему использованию управления рисками для качества лекарственных средств описаны в документах регуляторных органов многих стран, а также международных организаций [3–5]. Основополагающие принципы управления рисками для качества на российских фармацевтических предприятиях приведены в Правилах надлежащей про-

¹ 1. ГОСТ Р 51705.1-2001. Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования. 2. ГОСТ Р 54617.1-2011. Менеджмент риска в наноиндустрии. Общие принципы. 3. ГОСТ Р 54617.2-2011. Менеджмент риска в наноиндустрии. Идентификация опасностей. 4. ГОСТ Р 54762-2011. Программы предварительных требований по безопасности пищевой продукции. Часть 1. Производство пищевой продукции. 5. ГОСТ Р 58045-2017. Авиационная техника. Менеджмент риска при обеспечении качества на стадиях жизненного цикла. Методы оценки и критерии приемлемости риска. 6. ГОСТ Р 58050-2017. Техника авиационная. Менеджмент риска при обеспечении качества на стадиях жизненного цикла. Классификатор областей неопределенности. 7. ГОСТ Р 58139-2018. Системы менеджмента качества. Требования к организациям автомобильной промышленности. 8. ГОСТ Р ИСО 17666-2006. Менеджмент риска. Космические системы. 9. ГОСТ Р ИСО 17776-2012. Нефтяная и газовая промышленность. Морские добычные установки. Способы и методы идентификации опасностей и оценки риска. Основные положения.

² п. 5 Правил надлежащей производственной практики (утв. Приказом Минпромторга № 916 от 14.06.2013 г.).

изводственной практики, утвержденных приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июня 2013 г. № 916. Системный подход к управлению рисками для качества и повышения эффективности применения Правил надлежащей производственной практики описан в приказе Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 12 декабря 2013 года № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств». Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77, в отношении управления рисками для качества не отличаются от российских, в части 3 (глава «Управление рисками для качества») приводятся аналогичные рекомендации по организации работ по управлению рисками; часть 3 имеет рекомендательный характер³. В большинстве стран мира, включая страны ЕС и ЕАЭС, Российскую Федерацию, применяется процедура управления рисками, приведенная в руководстве ICH Q9 и аналогичная представленной в международном стандарте ISO 31000 (ГОСТ Р ИСО 31000).

Тем не менее, применение системы управления рисками вызывает у производителей затруднения [6–10]. Так, в базе писем-предупреждений FDA (Food and Drug Administration – Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) замечания к системе управления рисками встречаются достаточно часто⁴ [11]. В реестре отклонений от надлежащей производственной практики Агентства по регулированию лекарственных средств и медицинской продукции Великобритании (MHRA UK) только в 2018 году⁵ имеются 74 несоответствия по управлению рисками для качества, из них 54 (почти 73%) оценены как критические или существенные. Аналогичные данные результатов GMP-инспекций в Российской Федерации в открытом доступе отсутствуют. Внедрение системы управления рисками для качества в систему менеджмента качества предприятия может быть сложной задачей. Предприятия имеют широкий ассортимент выпускаемой продукции, лекарственные средства производят в разных условиях – от нестерильных до асептических, процессы производства имеют различные стадии и способы контроля. Каждому предприятию необходимо сделать свой индивиду-

альный выбор методов оценки рисков, способов информирования о рисках, разработать документацию и т.д., учитывая особенности своего производства и системы качества [12–16]. Проведенный поиск и анализ литературы показал, что в национальных и международных регламентирующих документах содержатся только принципиальные подходы к управлению рисками для качества, при этом разъясняющие методические материалы, содержащие конкретные примеры возможных подходов к управлению рисками для качества, в том числе для специфических производств, отсутствуют.

Важность применения управления рисками для качества на фармацевтическом производстве обусловлена несколькими причинами: во-первых, управление рисками позволяет обеспечить приемлемое качество продукции, а значит, и уменьшить риски для здоровья пациентов. Во-вторых, позволяет сконцентрировать внимание руководства компании на вопросах, сопряженных с наиболее высокими рисками для пациентов, следовательно, позволяет более эффективно распределить ресурсы. В-третьих, помогает в принятии наиболее обоснованных решений, касающихся разработки, контроля качества, производства лекарственных средств и т.д. В-четвертых, применение управления рисками является выполнением требований регуляторных органов [1, 8, 9, 17, 18].

Какие-либо публикации о состоянии данного вопроса на отечественных фармацевтических предприятиях отсутствуют. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения текущей отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях, включая основные проблемы при внедрении системы управления рисками и соответствие общепринятым международным подходам.

ЦЕЛЬ. Изучение текущей отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях, включая основные проблемы при внедрении системы управления рисками и соответствие общепринятым международным подходам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения информации о существующих на предприятиях подходах к управлению рисками для качества лекарственных средств был выбран метод анкетирования.

Разработка анкеты осуществлялась на основании проведенного анализа требований и рекомендаций по управлению рисками для качества, изложенных

³ Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

⁴ <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters> Доступно в интернет 30.09.2020

⁵ <https://www.gov.uk/government/statistics/good-manufacturing-practice-inspection-deficiencies> Доступно в интернет 30.09.2020

в национальных и международных регламентирующих документах, руководящих указаниях и руководствах⁶.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были выделены нижеперечисленные принципиальные требования к системе управления рисками для качества, принятые в международной фармацевтической отрасли и использованные при конструировании анкеты [10, 19–22].

Принципиальные требования к системе управления рисками для качества, принятые в международной фармацевтической отрасли

1. На предприятии должен быть в наличии документ высокого уровня (СОП, стандарт предприятия, политика), регламентирующий систему управления рисками для качества и используемые подходы к управлению рисками.

2. Должны быть определены области применения системы управления рисками в рамках фармацевтической системы качества.

3. Должны быть документально оформлены:

- приверженность руководства принципам системы;
- ответственность и функции ключевого персонала в этой системе;
- область применения, планирование и разработка графика работ;

– мониторинг работ и оценка их эффективности и результативности;

– порядок согласования работ и распространение информации о них;

– программы обучения персонала, включающие в себя информацию о системе управления рисками;

– требования к обучению персонала, непосредственно проводящего работы, связанные с управлением рисками для качества;

– используемые на предприятии инструменты и методы оценки риска;

– включение управления рисками в фармацевтическую систему качества;

– применение процедуры управления изменениями к работам по рискам;

– включение ссылок на систему рисков в основные контрольные процедуры предприятия.

4. Анализ и оценка риска:

– должны проводиться опытными специалистами, в том числе, с привлечением сторонних консультантов, с учетом современных научных знаний;

– должны быть документально оформлены;

– должны подлежать согласованию/утверждению;

– в основе оценки должна быть систематическая идентификация рисков;

– должны проводиться с применением не только качественных, но и количественных методов и инструментов;

– результаты оценки должны периодически пересматриваться;

– решения, принятые по результатам оценки рисков, не должны противоречить правилам GMP и регуляторным требованиям;

– уровень официальности и документального оформления должен соответствовать степени риска для пациента.

5. В наличии должен быть реестр рисков, содержащий обновляемый список основных идентифицированных рисков, перечень проведенных оценок рисков или ссылку на данный перечень, краткое описание мер по снижению основных идентифицированных рисков, а также обоснование для переоценки рисков.

6. Эффективность системы управления рисками должна периодически оцениваться. В процедуре оценки эффективности системы управления рисками, эффективности планов управления рисками должны быть указаны:

– частота проведения оценки;

– ответственность исполнителей;

– формальный перечень документации, проверяемый при оценке;

– способы информирования о результатах оценки;

– порядок выработки рекомендаций по совершенствованию;

– порядок реализации последующих действий и их проверки.

⁶ 1. Правила надлежащей производственной практики (утв. Приказом Минпромторга № 916 от 14.06.2013 г.). 2. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77. 3. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 12 декабря 2013 года № 1997 Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контролю качества лекарственных средств. Рекомендации по составлению основного досье производственной площадки, управлению рисками для качества, фармацевтической системе качества, сертификации серии (часть III). 4. Решение коллегии Евразийской экономической комиссии № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях» от 14 января 2020 года. 5. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Q9 Quality Risk Management, 2006. 6. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q8 (R1), Pharmaceutical Development, 2008. 7. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q9, Quality Risk Management, 2005. 8. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, 2008. 9. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Q11, Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), 2012. 10. MHRA Good Manufacturing Practice (GMP) – Quality Risk Management: Frequently asked questions, Available at <http://www.mhra.gov.uk>. 11. World Health Organization WHO Guideline on Quality Risk Management, Working document QAS/10.376/Rev.1 Draft for discussion, August 2011, pp. 9–10, Available at <http://www.who.int>.

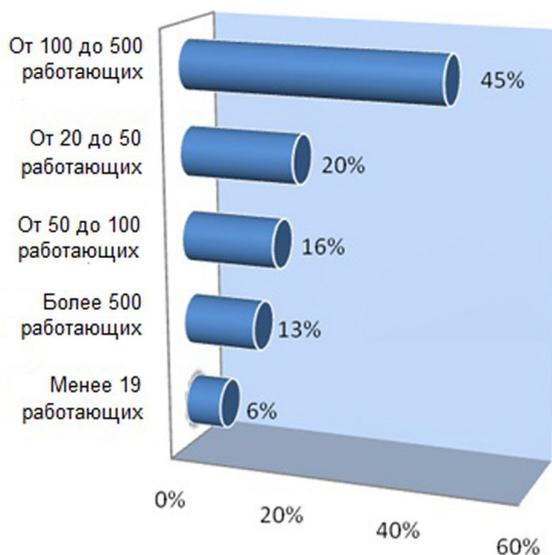


Рисунок 1 – Распределение респондентов по размеру предприятия, на котором они работают

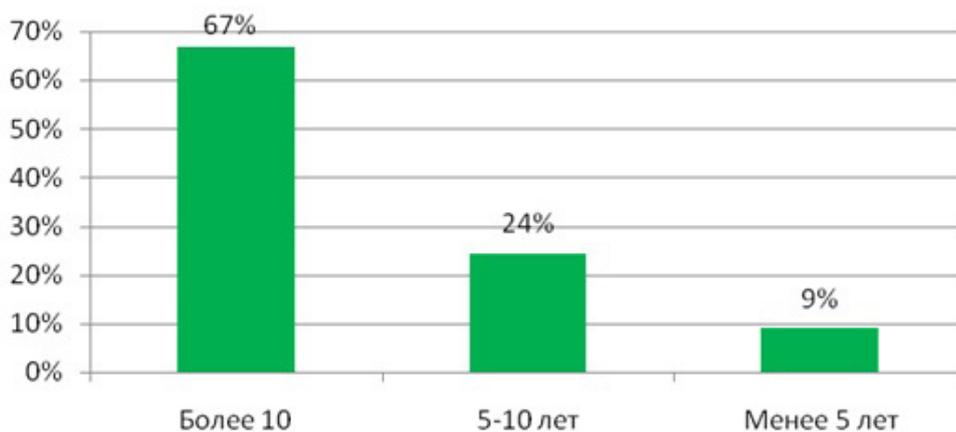


Рисунок 2 – Распределение респондентов по стажу работы в фармацевтической отрасли

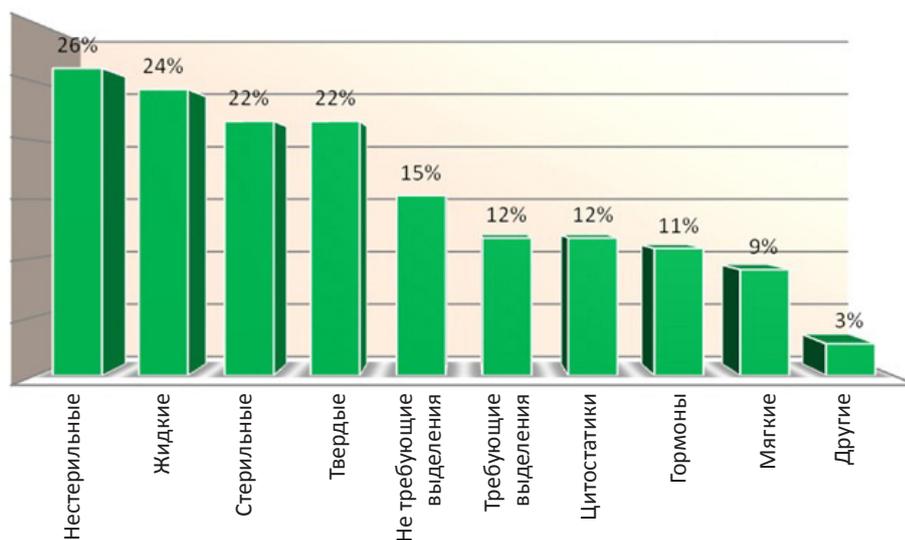


Рисунок 3 – Выпускаемые лекарственные формы

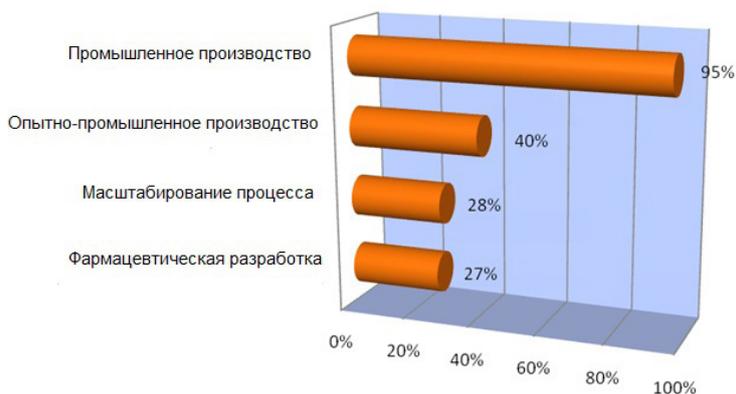


Рисунок 4 – Этапы жизненного цикла продукта, на которых применяется управление рисками для качества в российской фармацевтической отрасли

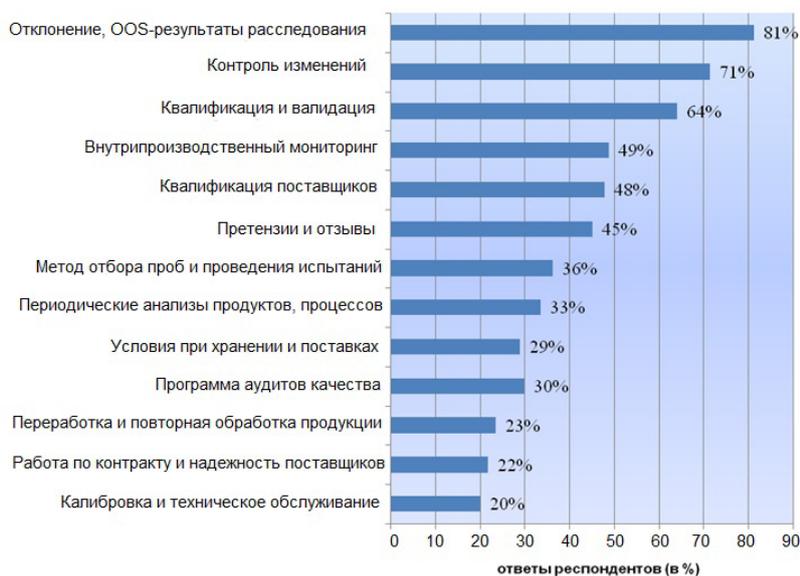


Рисунок 5 – Области работ, в которых чаще всего используется управление рисками для качества

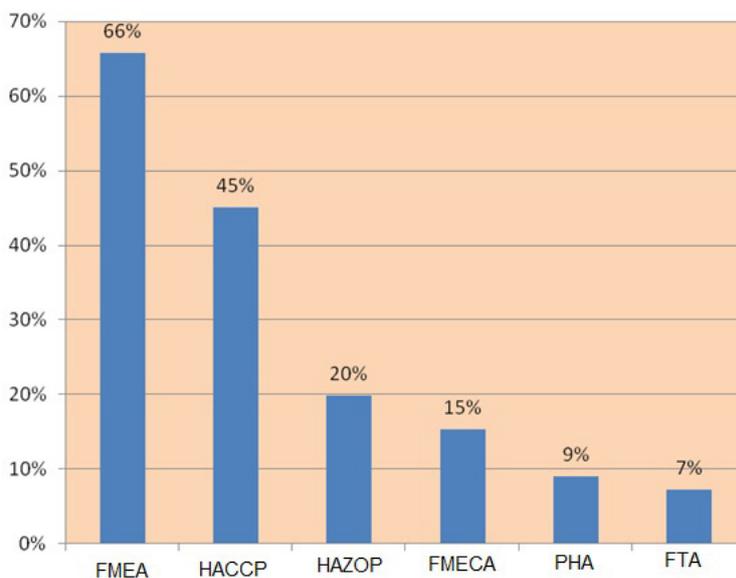


Рисунок 6 – Наиболее часто используемые инструменты и методы оценки риска



Рисунок 7 – Основные сложности, с которыми столкнулись предприятия при внедрении системы управления рисками для качества

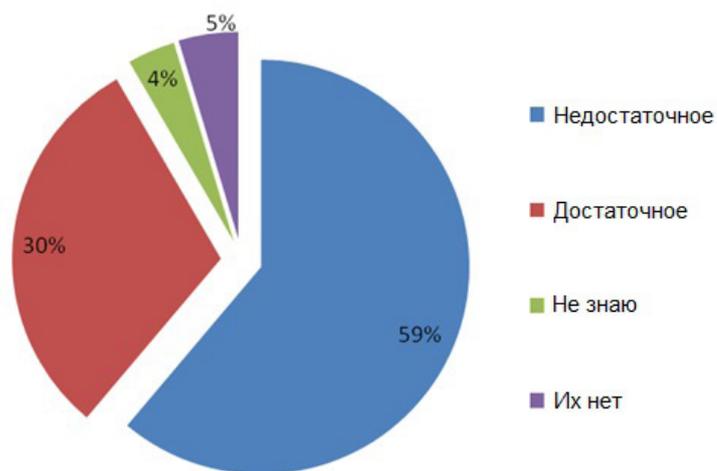


Рисунок 8 – Оценка достаточности количества сотрудников, обладающих необходимыми знаниями и опытом для проведения оценок рисков

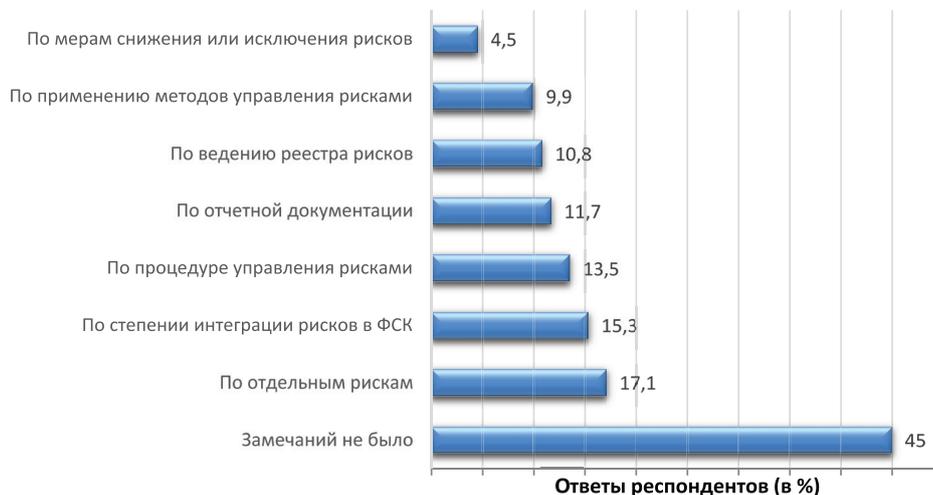


Рисунок 9 – Замечания к системе управления рисками для качества при внешних инспекциях



Рисунок 10 – Положительные эффекты применения управления рисками для качества для предприятия

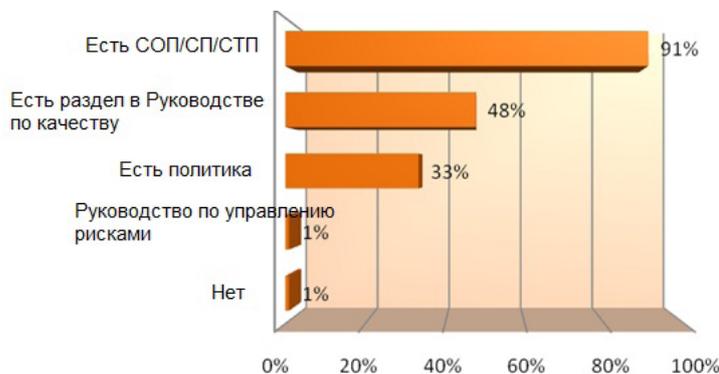


Рисунок 11 – Имеющиеся в наличии документы высокого уровня, регламентирующие систему управления рисками для качества

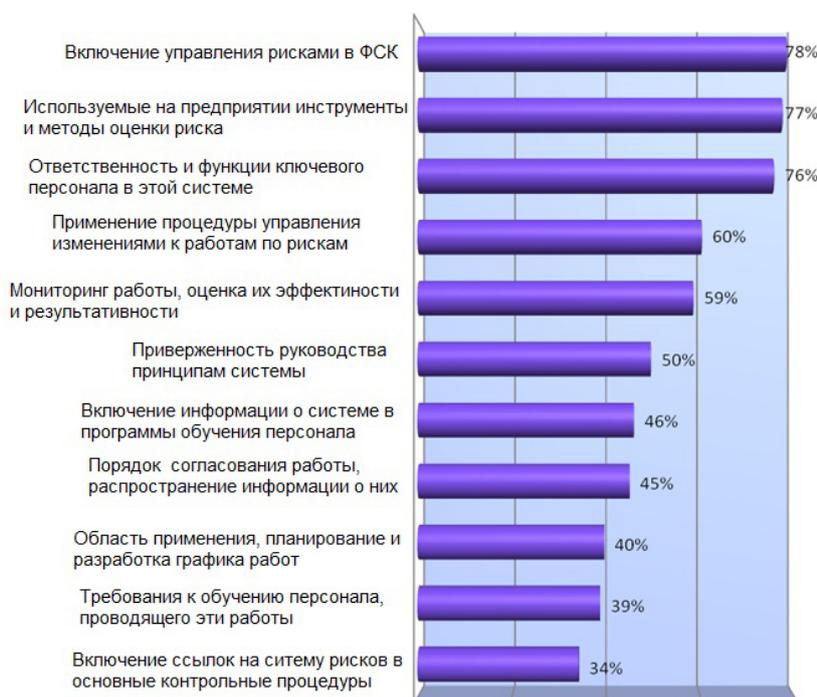


Рисунок 12 – Подходы к формализации системы управления рисками для качества



Рисунок 13 – Действия в отношении рисков для качества



Рисунок 14 – Содержание реестра рисков для качества

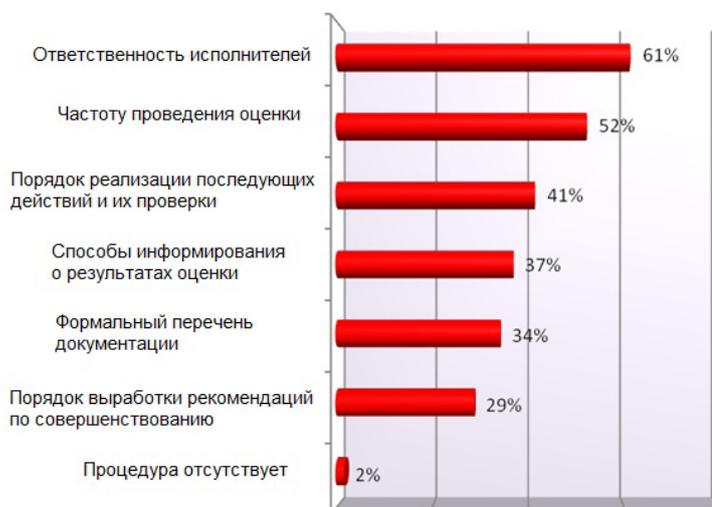


Рисунок 15 – Информация, содержащаяся в процедуре оценки эффективности системы управления рисками, эффективности планов управления рисками



Рисунок 16 – Меры, которые могут помочь повышению эффективности управления рисками для качества в российской фармацевтической отрасли

Анкета содержит 25 вопросов, часть из которых корреспондирует друг с другом. Понятность вопросов тестировалась при участии 42 человек, работающих в фармацевтической отрасли.

Опрос был проведен Сеченовским Университетом совместно с Национальной фармацевтической палатой в период с 6 апреля по 10 мая 2020 года. Опрос проводился онлайн с использованием электронной анкеты. Письмо о проведении анкетирования рассылалось на электронную почту уполномоченных лиц по качеству, проходивших обучение и аттестацию в Сеченовском Университете (981 человек, 48 субъектов Российской Федерации, более 300 предприятий).

В опросе приняли участие 111 специалистов фармацевтической отрасли, возврат анкет составил 11,3%. Около трети респондентов (35%) были в возрасте до 40 лет, 15 процентов – старше 55 лет. Более половины респондентов работают на средних и крупных фармацевтических предприятиях (45% и 13%), остальные – на малых предприятиях и микроорганизациях, что в целом отражает структуру российской фармацевтической промышленности (рис. 1).

Большая часть респондентов (63%) работают на предприятиях, выпускающих лекарственные средства химического происхождения, имеют стаж работы на фармацевтическом предприятии более 10 лет (67%) (рис. 2).

Большинство респондентов (87,4%) работают на предприятиях с полным производственным циклом, также в выборку попали респонденты, работающие в компаниях-держателях регистрационных удостоверений, использующих контрактные производственные площадки (4,5%). Из диаграммы на рисунке 3 видно, что был достигнут охват всех основных производимых в России лекарственных форм, включая требующих и не требующих выделения. На основании вышеприведенных данных был сделан вывод о достаточной репрезентативности полученной выборки.

В первой части опроса мы изучали общие подходы и проблемы отечественных фармацевтических предприятий при внедрении систем управления рисками для качества лекарственных средств.

Управление рисками для качества применяется в российской фармацевтической отрасли на различных этапах жизненного цикла продукта: большинство предприятий применяют управление рисками на этапе промышленного производства (95%), и только 28% предприятий применяют риск-ориентированный подход при масштабировании процесса (рис. 4).

Области работ, в которых предприятия используют управление рисками для качества, приведены на рисунке 5. Как видно, в целом, они совпадают с предлагаемыми в Приказе Министерства промышленности и торговли Российской Федерации № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств» областями деятельности на фармацевтическом предприятии, где применимо управление рисками для качества. Следует обратить внимание на незначительный процент предприятий, использующих эту методологию для организации работ по калибровке и техническому обслуживанию (20%), при переработке и повторной обработке продукции (23%), при хранении и поставках (29%).

В большинстве случаев для оценки и анализа рисков отечественные предприятия применяют количественные методы (FMEA, НАССР, FMECA, PNA, FTA и др.). Из 7 методов, указанных в руководстве ICH Q9 и в Приказе Министерства промышленности и торговли Российской Федерации № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств», наиболее часто используемые методы – FMEA (66%), НАССР (45%), HAZOP (20%), FMECA (15%) (рис. 6).

Реализация методологии управления рисками для качества на практике затруднена по различным причинам (рис. 7).

Основными причинами, по мнению респондентов, являются: дефицит кадров (50%), отсутствие руководства, пособий с алгоритмами по выработке решений и построению системы управления рисками (48%), отсутствие ясных руководств Минпромторга (41%), отсутствие руководств по применению основных инструментов анализа рисков (34%). Если суммировать все причины, связанные с отсутствием дополнительных руководств Минпромторга России, то это будет преобладающая причина сложности внедрения рассматриваемой методологии. Расширенный анализ ответов в отношении дефицита кадров выявил приблизительно одинаковый процент ответов у сотрудников малых и микропредприятий: проблему дефицита кадров отметили 59% респондентов, работающих предприятиях численностью от 20 до 50 работающих; 53% – от 50 до 100 работающих; 50% – от 100 до 500; 43% – от 500.

Проблема дефицита кадров, обладающих необходимыми знаниями и умениями в области управления рисками для качества, также выявилась при анализе ответов о достаточности на предприятии таких сотрудников: 59% респондентов указали на их нехватку (рис. 8).

При этом 88% респондентов указали, что внешних консультантов для работы с рисками на их предприятии не привлекают.

Интересные данные были получены при анализе ответов в отношении замечаний внешних аудиторов в отношении имеющейся на предприятии системе управления рисками для качества лекарственных средств (рис. 9). Чуть больше половины предприятий получали замечания по своей системе управления рисками. При этом количество замечаний по различным аспектам этих работ приблизительно одинаково, кроме мероприятий по снижению или исключению выявленных рисков для качества.

В целом, респонденты положительно оценили влияние системы управления рисками на деятельность предприятия (рис. 10). Более половины респондентов отметили, что управление рисками обеспечивает достижение необходимого уровня уверенности в процессах (66%), возможность установления наиболее вероятной причины отклонения (61%), определение необходимого объема валидационных работ (58%), получение информации, необходимой для принятия решений (57%). Обращает на себя внимание достаточно низкий процент предприятий, проводивших экономическую оценку применения системы управления рисками – 24% и использовавших методологию рисков для фармацевтической разработки – 25% (рис. 4, где 27% ответили о применении этой методологии при фармацевтической разработке). Обращает на себя внимание достаточно большое количество респондентов (57%), которые не считают эти работы обязательными и обеспечивающими соблюдение установленных требований, хотя

это требование вступило в действие почти 7 лет назад. Также, на наш взгляд, слишком мало предприятий (57%) используют риск-ориентированный подход для принятия решений.

Совпадение данных, полученных из различных вопросов, свидетельствует о валидности полученных нами данных.

На основании всех вышеприведенных данных мы сделали вывод о преобладании в российской фармацевтической отрасли поверхностного подхода к управлению рисками для качества, что обусловлено рядом объективных и субъективных причин. Из наиболее значимых следует выделить отсутствие рекомендаций Минпромторга России по созданию эффективной системы управления рисками для качества и дефицит в отрасли специалистов, готовых к проведению работ в этой области.

Во второй части опроса мы изучали используемые российскими предприятиями решения по реализации различных элементов системы управления рисками и степень их совпадения с выявленными нами принципиальными требованиями к системе управления рисками для качества в международной фармацевтической отрасли (см. выше).

В отношении документа, регламентирующего систему управления рисками для качества на предприятии и используемые подходы к управлению рисками, 91% респондентов подтвердили наличие на предприятии такого документа, и еще 33% отметили наличие политики в области системы управления рисками (рис. 11). Почти половина респондентов (48%) указали, что система управления рисками включена в руководство по качеству.

Используемые в российской фармацевтической отрасли подходы к формализации системы управления рисками приведены на рисунке 12. Как видно из приведенных данных, все международные критерии выполняются, но степень их выполнения варьирует от 78% случаев до 34%. Следует отметить, что и внешние аудиторы не обращают внимание производителей на отсутствие в описании системы управления рисками таких важных аспектов, как приверженность руководства принципам системы, ответственность и функции ключевого персонала в этой системе, порядок согласования работ и распространение информации о них, применение процедуры управления изменениями к работам по рискам, включение ссылок на систему рисков в основные контрольные процедуры предприятия (рис. 9). Значительное количество предприятий не обращает должного внимания на обучение персонала системе управления рисками (54%) и установление требований к обучению персонала (61%), на важность обеспечения информационных потоков в системе управления рисками (55%). В совокупности с данными, приведенными на рисунке 10, отсутствие формализованного подтверждения, другими словами – обязательств, приверженности

принципам системы управления рисками свидетельствует о низкой информированности и заинтересованности высшего руководства половины или более фармацевтических предприятий в России в системе управления рисками и ее возможностях для бизнеса.

Приблизительно такие же данные были получены в отношении работ, составляющих управление рисками для качества (рис. 13): следование международным критериям составляет от 85% до 26%. Как видно из приведенных данных, 15% респондентов отметили, что не оформляют документально результаты анализа и оценки рисков. Дальнейшее исследование показало, что такой неформализованный подход чаще наблюдается на малых предприятиях (численностью от 20 до 50 работающих). Полученные данные также свидетельствуют об отсутствии систематической работы с рисками для качества на более чем половине фармацевтических предприятий, участвовавших в опросе. Отдельно следует отметить низкий процент предприятий, где для работы с рисками используют научный подход – всего 26%.

Очень большой пробел был выявлен в отношении ведения реестра рисков для качества (рис. 14). Во-первых, только около 40% респондентов ответили, что на предприятии есть в наличии реестр рисков для качества (рис. 13 и 14). Во-вторых, содержание реестра рисков российского производителя также отличается от международной практики. Так, только 39% предприятий включают в реестр перечня проведенных оценок рисков или ссылки на данный перечень; наличие обновляемого списка ключевых идентифицированных рисков имеется только на 33% предприятий. Следует отметить очень низкий процент предприятий, включающих в реестр обоснований для переоценки рисков и для установления периодичности переоценки (14% и 6% соответственно), а также данные об остаточных рисках (11%).

Содержание процедуры оценки эффективности системы управления рисками и эффективности планов управления рисками в российской фармацевтической отрасли также отличается от международных подходов (рис. 15). При том, что отсутствие данной процедуры подтвердили только 2% респондентов, 61% респондентов подтвердили наличие в ней описания ответственности исполнителей, 52% – установление периодичности проведения оценок, 41% – порядок реализации последующих действий и их проверки, 37% – способы информирования о результатах оценки, 34% – формальный перечень документации, 29% – порядок выработки рекомендаций по ее совершенствованию.

Размер предприятия (по штату персонала), характер выпускаемой продукции практически не оказывали влияния на распределение ответов респондентов.

Следует отметить, что многие недостатки внедрения системы управления рисками для качества на российских предприятиях типичны и встречаются и у

зарубежных производителей, включая и неэффективное применение методов управления рисками, и отсутствие периодической переоценки выявленных рисков, и необоснованность принятых решений [1, 9, 10, 17, 18, 23]. Соответственно, для выработки мероприятий по улучшению сложившейся ситуации могли бы быть полезен и зарубежный опыт.

Мнения сотрудников фармацевтических предприятий, принявших участие в опросе, о мерах, которые могут помочь компаниям внедрить эффективную систему управления рисками для качества приведены на рисунке 16. Наиболее популярным был ответ о проведении консультаций инспекторскими органами (67%), но данный вид мер не используется ни в одной фармацевтически развитой стране. По количеству работающих в стране фармацевтических предприятий Россия сопоставима с Великобританией, Францией и Германией [24, 25].

По опыту работы и нашим наблюдениям, прямых индивидуальных консультаций зарубежные инспекторские органы (как и российские) не проводят. Распространенной практикой является проведение семинаров: самостоятельных от имени регулирующего органа, так и в рамках конгрессов и конференций [8, 18, 26]. Такие мероприятия имеют место и в нашей стране. Практика создания массовых открытых онлайн-курсов регуляторными органами или с участием регуляторных органов пока широко не распространена.

Нормативные правовые акты зарубежных регуляторов с подробным описанием системы управления рисками для качества мы не нашли. Рекомендации по работе с рисками для качества были выпущены только MHRA (Великобритания) и не являются обязательными к выполнению. Есть рекомендации профессиональных сообществ PDA (Parenteral Drug Association – Ассоциация парентеральных препаратов) и ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering – Международное общество фармацевтического инжиниринга). Описание риск-ориентированного подхода к валидации оборудования содержится в стандартном руководстве ASTM (American Society for Testing and Methodology) E2500-13⁷.

Крайне низко респонденты оценили возможный вклад в улучшение ситуации университетов и научных институтов. За рубежом, напротив, именно университеты, часто при содействии регуляторных органов и на гранты регуляторных органов, обобщают различные данные, разрабатывают и распространяют различные научно обоснованные рекомендации для фармацевтической отрасли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были проанализированы требования к управлению рисками в фармацевтиче-

⁷ ASTM E2500-13. Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment.

ской промышленности, выделены принципиальные элементы эффективной системы управления рисками для качества лекарственных средств. С помощью анкетирования получена валидная информация об отраслевой практике применения системы управления рисками на российских предприятиях, сложностях, с которыми столкнулись фармацевтические предприятия при внедрении системы управления рисками для качества, мнениях специалистов о мерах поддержки применения системы управления рисками для качества. Результаты анализа текущей отраслевой практики управления рисками для качества на российских фармацевтических предприятиях выявили превалирование поверхностного подхода к управлению рисками для качества, наличие объективных и субъективных причин, мешающих эффективному внедрению систем управления рисками для качества, фрагментарность используемых систем управления рисками для качества и в большинстве случаев их неэффективное использование. Основными проблемами внедрения системы управления рисками для качества являются: слишком схематичное описание требований регулятора к системе управления рисками для качества и отсутствие разъясняющих методических материалов, содержащих конкретные примеры возможных методических подходов к управлению рисками для качества, в том числе для специфических производств. Следует подчеркнуть, что ситуация носит системный характер, и одинакова во всех исследованных сегментах.

Учитывая вышеизложенное, разработка рекомендаций по системе управления рисками для качества является крайне актуальной.

На основании общих требований к системе управления рисками для качества в фармацевтической отрасли нами были сформулированы 17 шагов по внедрению системы управления рисками для качества на фармацевтических предприятиях. При их разработке учтены результаты проведенного анализа отраслевой практики по управлению рисками для качества лекарственных средств в Российской Федерации. Особое внимание уделялось описанию элементов системы управления рисками, практически отсутствующих на многих российских предприятиях. Более пристальное внимание было уделено элементам системы управления рисками, по которым предприятия получали замечания при внешних инспекциях, при этом, требования к которым не определены нормативными правовыми актами Российской Федерации.

Рекомендации по управлению рисками для качества на фармацевтических предприятиях

1. Разработать документ высокого уровня (стандартную операционную процедуру, стандарт предприятия, политику), регламентирующий систему

управления рисками для качества на предприятии и используемые подходы к управлению рисками. В документе указать:

- области применения системы управления рисками;
- лиц, на которых лежит ответственность за принятие решений;
- ответственность и функции ключевого персонала в системе управления рисками;
- обязанности и руководителей, и сотрудников, участвующих в анализе и оценке рисков;
- применяемые методы и инструменты анализа рисков;
- рекомендации по классификации рисков и документальному оформлению процессов;
- информацию о подготовке сотрудников для принятия участия в анализе и оценке рисков.

2. Включить систему управления рисками в руководство по качеству.

3. Создать реестр рисков. Включить в реестр рисков:

- перечень проведенных оценок рисков или ссылку на данный перечень,
- список ключевых идентифицированных рисков,
- краткое описание мер по снижению идентифицированных рисков;
- обоснования для переоценки рисков и для установленной периодичности переоценки;
- данные об остаточных рисках.

4. Периодически пересматривать результаты процесса управления рисками для качества, учитывая новые знания и опыт, поскольку ранее принятые решения могли быть основаны на недостоверных данных, выявленный риск мог быть недооценен или преувеличен, разработанные меры по снижению могли быть не обеспечены ресурсами. Периодичность пересмотра установить с учетом приоритетности риска.

5. Своевременно обновлять реестр рисков, учитывая результаты проведенных оценок рисков и пересмотра результатов процесса управления рисками для качества.

6. Включить ссылки на систему рисков в основные контрольные процедуры предприятия.

7. Разработать механизмы информирования о рисках. Установить документально порядок распространения информации о проведенных работах в рамках управления рисками для качества.

8. Рассмотреть возможность применения системы управления рисками для качества в тех областях работ, в которых на данный момент методы и инструменты управления рисками для качества не используются, например, при контроле изменений, квалификации поставщиков, квалификации и валидации, переработке и повторной обработке продукции, внутрипроизводственном мониторинге, калибровке и техническом обслуживании, разра-

ботке программы аудитов качества, оценке условий при хранении и поставках. Для самооценки по охвату областей работ использовать приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 12 декабря 2013 года № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств».

9. Рассмотреть возможность применения системы управления рисками на этапах фармацевтической разработки, опытно-промышленного производства и при масштабировании процесса.

10. Создать рабочую группу предприятия для проведения оценки рисков. Сформированная для проведения анализа и оценки рисков группа должна быть по возможности многопрофильной, иметь в своем составе узких специалистов, для того чтобы оценка рисков проводилась с разных точек зрения, обеспечивался конструктивный обмен информацией о выявленных рисках. Возложить ответственность за организацию анализа и оценки риска на отдельных экспертов, хорошо владеющих методологией оценки риска и методами и инструментами анализа рисков.

11. Включить в программы обучения персонала предприятия информацию о системе управления рисками. Документально оформить требования к обучению персонала, непосредственно проводящего работы, связанные с управлением рисками для качества. Разработать процедуры по обучению персонала методам и инструментам анализа и оценки рисков.

12. Документально оформить возможность при-

влечения внешних консультантов для проведения анализа и оценки рисков при недостаточном количестве сотрудников, обладающих необходимыми знаниями и опытом для проведения данных работ.

13. Разработать стандартные операционные процедуры, содержащие описание процедур контроля, согласования и утверждения результатов оценки и переоценки рисков, а также формы протоколов анализа и оценки риска.

14. Документально оформлять все проведенные анализы и оценки рисков.

15. По результатам проведенных оценок рисков разрабатывать планы работ по снижению значимых рисков.

16. Разработать процедуру оценки эффективности системы управления рисками, эффективности планов управления рисками с указанием:

- частоты проведения оценки;
- ответственности исполнителей;
- формального перечня документации, проверяемого при оценке;
- способов информирования о результатах оценки;
- порядка выработки рекомендаций по совершенствованию;
- порядка реализации последующих действий и их проверки.

17. Документально оформить применение процедуры управления изменениями к работе по рискам.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

А.Б. Каширина – анализ литературы, написание статьи, планирование исследования; проведение всех этапов исследования, формализация списка литературы;

Ж.И. Аладышева – идея, разработка дизайна исследования, консультация по вопросам проведения всех этапов исследования, написание статьи;

В.В. Беляев – анализ литературы, написание статьи, консультация по вопросам планирования исследования и обработки данных, обработка данных, формализация списка литературы;

Н.В. Пятигорская – планирование исследования; консультация по вопросам проведения всех этапов исследования, написание статьи;

В.В. Береговых – консультация по вопросам проведения отдельных этапов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ивашина М.М., Наципаева Е.А., Попова Л.Ф. Риск-ориентированный подход как направление совершенствования системы менеджмента качества промышленных предприятий // Экономический журнал. – 2018. – № 2(50). – С. 28–38.
2. Черненький А.В. Применение риск-ориентированного подхода при построении менеджмента качества // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 8 (50) Часть 1. – С. 92–96.
3. Claycamp H.G. Probability Concepts in Quality Risk Management // PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology January. – 2012. – Vol. 66. – No.1. – P. 78–89. DOI: 10.5731/pdajpst.2012.00801.
4. O'Donnell K., Greene A., Zwickovits M., Calnan N. Quality Risk Management: Putting GMP Controls First // PDA J Pharm Sci Technol. – 2012. – Vol. 66. – No.3. – P. 243–61. DOI: 10.5731/pdajpst.2012.00859.
5. Vega H., Rivera R. Quality Risk Management for Legacy Products in CMOs // Pharmaceutical Engineering. – 2016. – P. 84–90.

6. Assem A. Implementation of Quality Risk Management for Manufacturing of a Non-Sterile Pharmaceutical Product – Case study // *Cohesive Journal of Microbiology & Infectious Disease*. – 2018. – Vol. 1. – No.3. DOI: 10.31031/CJMI.2018.01.000514.
7. Powar P.V., Shirole D.S. Quality by Design: Predefined Objected Quality and Quality Risk Management // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2020. – Vol. 65. – No.1. – P. 14–26.
8. Reddy V.V., Vishal Gupta N., Raghunandan H.V., Nitin Kashyap U. Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry: A Review // *International Journal of PharmTech Research*. – 2014. – Vol. 6. – No.3. – P. 908–914.
9. Vartak R.P., Bhagure G.R. Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry-A Overview // *Asian Journal of Chemistry*. – 2012. – Vol. 24. – No.12. – P. 5576–5578.
10. Vesper J., O'Donnell K. Current Challenges in Implementing Quality Risk Management // *Pharmaceutical Engineering*. – 2016. – P. 73–79.
11. Sattar Khan A., Khan F., Rao N. Quality risk management in pharmaceutical industries // *International journal of research in pharmacy and chemistry*. – 2020. – Vol. 10. – No.2. – P. 215–223.
12. Mollah H., Baseman H., Long M. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing // *Wiley*. – 2013. – 414 p.
13. Александров А.В. Воспитание привычки к управлению рисками для качества // *Фармацевтическая отрасль*. – 2015. – № 4 (51). – С. 112–114.
14. Александров А.В. Фактор субъективности при оценке риска по качеству // *Фармацевтическая отрасль*. – 2011. – № 5 (28). – С. 116–119.
15. Hajimolaali M., Asl A.A. Quality Risk Assessment Production of Beta Lactams by FMEA Model and Fuzzy Theory Method // *Gen Med (Los Angel)*. – 2016. – Vol. 4. – No.1.
16. Omar A. Ismael, Moyassar I. Ahmed. Using Quality Risk Management in Pharmaceutical Industries: A Case Study // *Quality Access to success*. – 2020. – Vol. 21. – No.178. – P. 106–113.
17. Mandhare T.A., Khuspe P.R., Nangare P.S., Vyavhare R.D. Quality Risk Management: A Review // *American Journal of PharmTech Research*. – 2018. – Vol. 8. – No.2. – P. 56–86.
18. Parashar N., Geete A. Step wise approach for the Quality Risk Management (QRM) in pharmaceutical industries. URL: <https://www.linkedin.com/pulse/step-wise-approach-quality-risk-management-qrm-neha/> (дата обращения: 19.02.2021).
19. Mire-Sluis A., Ramnarine E., Siemiatkoski J. et al. Practical Applications of Quality Risk Management // *BioProcess International*. – 2010. – Vol. 8. – No.3. – P. 20–32.
20. H. Gregg Claycamp. Perspective on Quality Risk Management of Pharmaceutical Quality // *Drug Information Journal*. – 2007. – Vol. 41. – P. 353–367.
21. Alemayehu D., Alvir J., Levenstein M., Nickerson D. A data-driven approach to quality risk management // *Perspectives in Clinical Research*. – 2013. – Vol. 4. – No.4. – P. 221–226. DOI: 10.4103/2229-3485.120171.
22. O'Connor T., Yang X., Tian G., Chatterjee S., Lee S. Quality risk management for pharmaceutical manufacturing: The role of process modeling and simulations // *Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations*. – 2017:15–37. DOI: 10.1016/B978-0-08-100154-7.00002-8.
23. Das A., Kadwe P., Mishra J.K., Moorkoth S. Quality Risk Management (QRM) in Pharmaceutical Industry: Tools and Methodology // *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*. – 2014;5(3):13–21.
24. Germany Trade & Invest. Industry overview. The Pharmaceutical Industry in Germany. Issue 2017/2018. URL: <https://www.vfa.de/embed/the-pharmaceutical-industry-in-germany.pdf> (дата обращения: 30.09.2020).
25. The European Expertise Center for Pharmacy Education and Training (EEC-PET). PHARMINE project. Country profiles. URL: <https://eec-pet.eu/pharmacy-education/country-profiles/> (дата обращения: 30.09.2020).
26. Haddad G., Greene A. Quality Risk Management – A Role-Based Competency Model // *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. – 2020. – Vol. 74. – No.1. – P. 58–72. DOI: 10.5731/pdajpst.2019.009944.

АВТОРЫ

Каширина Анна Борисовна – студент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (на момент написания статьи). ORCID ID: 0000-0002-9010-4326

Аладышева Жанна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2441-3542. E-mail: zhaladysheva@gmail.com

Пятигорская Наталья Валерьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Се-

ченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-4901-4625. E-mail: osipova-mma@list.ru

Беляев Василий Викторович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-3011-9390. E-mail: belyaevmma@yandex.ru

Береговых Валерий Васильевич – доктор технических наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-0210-4570. E-mail: beregovykh@ramn.ru