

# آنالیز ریسک بایدی برای ورود به بازار دارویی جهان

مهندس محسن معصومی اشکوری

.....  
سرممیز APIC اروپا

## ■ مقدمه

اصول مدیریت ریسک (Risk Management) اکنون در زمینه‌های تولیدی، بازرگانی و در ساختارهای دولتی از جمله در بهداشت عمومی، امور مالی، بیمه و ... هم‌چنین توسط ادارات، موسسات و شرکت‌هایی که زمینه‌های صنعتی را تنظیم و هدایت می‌کنند، به‌طور وسیع اجرا می‌گردد. مدیریت ریسک کیفیت (Quality Risk Management) و استفاده ابزاری از آنالیز ریسک در صنایع داروسازی نیز امروزه بسیار معمول گشته است. مدیریت ریسک کیفیت (QRM) فرایند سیستماتیک برای ارزیابی (Assessment) کنترل (Control)، ارتباطات میان گروهی

(Communication) و بازنگری (Review) ریسک‌های مرتبط با کیفیت یک محصول دارویی در کل سیکل تولید (Life Cycle) آن دارو می‌باشد. هدف اصلی پیاده کردن چنین سیستمی در تولید دارو بر اساس GMP، جلوگیری از هر نوع آلودگی (Contamination) فیزیکی، شیمیایی و میکروبیولوژیکی است که می‌توانند تأثیرات منفی در مشخصه دارو (Specifications/Properties) داشته باشند. هدف دیگر ممانعت از انحراف (Deviation) در پارامترهای تعریف شده فرایند تولید می‌باشد. این انحرافات می‌توانند در فرایند تولید دارو و در

با Validation ابتدا در پیوست ۱۵ قانون GMP اروپا مطرح شد (EU-GMP Guide, Annex 15) که هدف اصلی آن کاهش مقدار فعالیت‌های اضافی برای validation بوده است.

A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation (of validation) یک آنالیز ریسک باید استفاده گردد تا مقدار و حدود فعالیت‌های validation را مشخص کند.

امروزه انجام آنالیز ریسک اجباری شده است. در آمریکا FDA's risk based approach و در قوانین GMP اروپایی، جلد چهارم قسمت اول (volume 4, part 1) برای تولید دارو و جلد چهارم قسمت دوم (volume 4, part 2) برای Active Substance قابل دسترسی می‌باشد. علاوه بر اینکه می‌توان برای جزئیات بیشتر درباره نیاز و طرز پیاده کردن یک سیستم مدیریت ریسک به منابع و مآخذ زیر مراجعه کرد:

- FDA risk based approved as 21st century initiative
  - ICH Q9 - Quality Risk Management
  - Annex 20 of European GMP guideline "Quality Risk Management"
- پیوست ۲۰ قانون GMP اروپا (مدیریت ریسک کیفیت)، فوریه ۲۰۰۸

■ چطور یک آنالیز ریسک را اجرا یا پیاده کنیم؟

عملاً تعداد زیادی از روش‌های انجام آنالیز ریسک

نتیجه در کیفیت دارو تاثیرگذار باشند. شرط اولیه اخذ مجوز لیسانس نهایی دارو، تولید آن در فرآیندهای قابل باز تولید (reproducible) است که همواره مشخصات تولید در محدوده پارامترها و مشخصه‌های تعریف شده قرار می‌گیرند.

قوانین جاری اروپا و FDA هم‌اکنون تاکید فراوان بر پیاده کردن سیستم مدیریت ریسک کیفیت (از این به بعد QRM) برای تولیدکنندگان دارو دارد.

پیاده کردن این سیستم مدیریتی و استفاده از این ابزار کیفیتی برای تولید مطمئن دارو و تجارت بین‌المللی به‌ویژه برای شرکت‌هایی که قصد صادرات دارو به دیگر نقاط جهان از جمله اروپا و یا قصد همکاری با آن‌ها را دارند الزامی است.

برای مثال، شرکت‌های دارویی چینی که هم‌اکنون یکی از مهم‌ترین شریک‌های تجاری تولیدکنندگان غربی می‌باشند، این ابزار کیفیتی را به‌عنوان اصلی اساسی برای صادرات دارو و یا مواد موثر اولیه (Active Substances) خود به اروپا و آمریکا در نظر گرفته‌اند. با استفاده از این ابزار، شرکت‌های تولید دارویی ایرانی نیز می‌توانند در تولید و تجارت جهانی مشارکت و همکاری نمایند.

در ادامه مقاله می‌خواهم با طرح سؤالاتی مربوط به QRM و دادن پاسخ‌هایی که چکیده‌ای از تجربه حرفه‌ایم می‌باشد، کمکی به آشنایی هموطنان متخصص با این سیستم بنمایم.

■ کدام مقررات (guidelines) تاکید بر انجام آنالیز ریسک دارند؟

آنالیز ریسک (Risk Assessment) در رابطه



## ■ چه کسانی باید در اجرای آنالیز ریسک شرکت کنند؟

در قسمت Scope از دستورالعمل ICH Q9 جمله زیر به چشم می‌خورد:

“The evaluation of the risk to quality should be based on scientific knowledge and ultimately link to the protection of the patient”

بدین معنی که ارزشیابی ریسک کیفیت باید براساس دانش علمی و بر پایه حمایت از مصرف‌کننده (بیمار) باشد. به عبارت دیگر شرکت‌کنندگان تیم ارزیاب در اجرای آنالیز ریسک باید اشخاص با تجربه باشند که دانش کافی از فرآیند تولید، محصول، ماشین‌آلات و تمامی موارد دیگر که مورد بحث در آنالیز ریسک می‌باشد را داشته باشند. معمولاً شرکت‌کنندگان تیم ارزیاب باید از قسمت‌های مختلف سازمان مثل قسمت تولید، واحد کیفیت شرکت، کنترل کیفیت، تحقیق و توسعه R&D، مهندسی و ... باشند. شرکت‌کنندگان در اجرای آنالیز ریسک باید روش مناسبی را اتخاذ کنند که آن‌ها را قادر به پیدا نمودن اغلب ریسک‌های موجود در سیستم بنماید. این اشخاص نه تنها باید دانش و تجربه کافی برای پیدا نمودن ریسک‌ها داشته باشند، بلکه در آنالیز ریسک، احتمال و شدت بروز ریسک را نیز ارزیابی نمایند. همچنین انتظار می‌رود که آن‌ها قادر به تعریف عملیات و فعالیت‌های پیش‌گیرنده (Preventive Action) و بهینه و سازنده (Corrective Action) باشند که از بروز ریسک جلوگیری و یا احتمال بروز آن را کاهش دهند. نظر

که از ساختار خوبی نیز برخوردارند، موجود می‌باشد. برای مشخص نمودن و آنالیز کردن ریسک‌های کیفیت، روش‌های زیر برای مثال در ICH Q9 آمده است:

- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
  - Failure Mode Effects & Criticality Analysis (FMECA)
  - Fault Tree Analysis (FTA)
  - Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
  - Hazard Operability Analysis (HAZOP)
  - Preliminary Hazard Analysis (PHA)
  - Risk Ranking and Filtering
  - Supporting Statistical Tools (e.g. Control charts, Process Capability Analysis)
- روش‌های عنوان شده برای استفاده ابزاری و هدف‌های متفاوت مد نظر قرار گرفته‌اند. روش‌های فوق هر یک کاربری در زمینه‌های خاصی را دارند. بدین معنی که روش‌ها نمی‌توانند بدون تعریف مشخص از هدف و قصد انجام آنالیز ریسک استفاده گردند. به‌طور مثال، روش HACCP برای صنایع غذایی کاربری دارد و هدف تعریف شده و مشخصی را داراست که این هدف کاملاً متفاوت از اهداف GMP در انجام آنالیز ریسک است.
- برای فرآیندهای GMP، روش FMEA یکی از معمول‌ترین روش‌هایی است که استفاده می‌گردد. البته، تعداد دیگری از روش‌ها نیز برای GMP قابل استفاده می‌باشد.

به این که QRM قسمتی از مدیریت کیفیت جامع سازمان است، مدیریت عالی ارشد سازمان نیز باید دخالت در تمام موارد آنالیز ریسک داشته باشد و یا حداقل از آن مطلع باشد.

### ■ آیا ارزیابی نمودن کلیه فرآیندهای تولید در انجام یک باره آنالیز ریسک توصیه می‌شود یا به چندین آنالیز نیاز می‌باشد؟

اصولاً شما می‌توانید مسایل مربوط به GMP را در یک آنالیز ریسک بحث کنید ولی با توجه به تجربه ما و با نظر به پیچیده بودن فرآیندهای تولید دارو اکیدا توصیه می‌شود که آنالیز ریسک کیفیت را به قسمت‌های متفاوت تقسیم کنید، از جمله آنالیز ریسک برای مراحل تحقیق و توسعه فرآیند دارو (R&D)، آنالیز ریسک فرآیند تولید آنالیز خود خط تولید (ریسک مسایل تکنیکی) ریسک‌های مربوط به شستشو و تمیز کردن فرآیند و ماشین‌آلات (Cleaning Risk)، ریسک سیستم‌های کامپیوتری (IT) و ... .

مزیت این جداسازی و دسته‌بندی متفاوت جهت بررسی، این است که هر آنالیز ریسک می‌تواند جداگانه در زمانی مشخص و با شرکت‌کنندگان مخصوص به خود انجام پذیرد.

برای مثال شما در انجام آنالیز ریسک کیفیت برای IT نیاز به اشخاص دیگری در مقایسه با آنالیز ریسک فرآیند تولید دارید. علاوه بر این که شما می‌توانید آنالیزها را در سطوح مختلف (از نظر ژرفای بررسی مطالب) انجام دهید. برای مثال شما قادر خواهید بود با یک آنالیز ساده (Simple impact analysis) شروع کنید. ساده به

این معنی که شما تعیین می‌کنید که چه قسمت از فرآیند تولید یا اجزای خط تولید تاثیر مستقیم غیرمستقیم و یا اساسا بدون تاثیر بر روی کیفیت تولید دارو می‌باشد. بر پایه این نتایج، شما در مراحل بعد تمرکز بیشتری را بر روی مسایل و ریسک‌های ناشی از تاثیرات مستقیم و غیرمستقیم خواهید داشت. این کار کمک بسیاری برای کاهش کارهای بعدی مربوط به آنالیز ریسک کیفیت می‌نماید.

### ■ مزایای پیاده کردن یک آنالیز ریسک چه می‌باشد؟

#### □ هدف اصلی انجام آنالیز ریسک

- بالا بردن کیفیت
- ازدیاد بازده
- کاهش اشتباه‌ها و در نتیجه کاهش هزینه‌ها می‌باشد.

یک مدیریت ریسک کیفیت موثر، کیفیت بالای داروها را برای مصرف‌کننده تضمین می‌کند. علاوه بر این که اجرای موفق سیستم مدیریت ریسک کیفیت و اجرای آنالیز ریسک برای فرآیندهای مختلف می‌تواند از Validation غیر ضروری بسیار در فرآیند تولید جلوگیری کند و ضمن ذخیره منابع شرکت، از هزینه‌های اضافی نیز پرهیز نماید.

نکته قابل ذکر دیگر این که شرکت بدین طریق نیازها و ضرورت‌های تعریف شده، مقررات جاری مربوط به تولید دارو و GMP را از طریق مدیریت ریسک به مرحله اجرا می‌رساند.

معمولا بازرس‌ها (Auditors) علاقمند به دیدن دلایل قابل قبول برای اتخاذ تدابیر فنی تعریف شده در شرکت‌ها می‌باشند، به‌ویژه دلایل تعریف شده در

رابطه با Validation و Qualification. یک آنالیز ریسک بر مبنای دلایل علمی، کمک به سزایی در پذیرفته شدن شرکت در بازرسی‌ها می‌کند.

این موضوع برای شما خوانندگان محترم پس از مطالعه مطالب ذیل از FDA شفاف‌تر خواهد شد: "FDA solution (21st century) is to move away from the uniform procedure of complex plant qualification & procedure validation toward risk assessment, which is given a key role but which is easier to inspect"

راه حل FDA (در قرن بیست و یکم) خروج از انجام فرآیندهای سخت و پیچیده Qualification و Validation به سمت استفاده از آنالیز ریسک می‌باشد که نقش کلیدی به آن داده شده و از جهتی بازرسی شرکت‌ها و فرآیندهای تولید نیز ساده‌تر می‌شود.

### ■ چه نتایجی را می‌توان از انجام یک آنالیز ریسک انتظار داشت؟

اصولاً نتایج انجام یک آنالیز ریسک به طرق سه‌گانه زیر کلاسه‌بندی می‌شود:

■ تدابیر فنی و مهندسی (بازسازی Reconstruction)، تغییرات در طراحی (Change of design) و اضافه

■ کم کردن ماشین‌آلات و وسایل فنی

■ آزمون و عملیات بازبینی (Verification) مانند Qualification, Validation, Calibration و Analytical check

■ تدابیر سازمانی (دستورالعمل‌های فرآیند تولید و SOPهای مدیریتی، سازمانی و تولیدی) در انتها باید ذکر شود که آنالیز ریسک و تدابیر اتخاذ شده حاصل از آن نوعی چک لیست (to do list) و کمک جهت اجرای کامل این تدابیر برای سازمان و فرآیند تولید می‌باشد.

### ■ آیا یک بار انجام آنالیز ریسک برای موضوع خاصی کافی است؟

بر اساس دستورالعمل ICH Q9 آنالیز ریسک باید قسمتی از فرآیند مدیریت ریسک کیفیت باشد و انجام یک بار آن برای سازمان کافی نیست. یک سیستم مدیریت ریسک که صحیح پایه‌گذاری شده باشد، کل واحدهای یک سازمان را در بر می‌گیرد و مراحل اساسی پارامترهای مهم و بحرانی (Critical) تولید را نیز شامل می‌شود تا ریسک موجود را کاهش داده یا در سازمان تحت کنترل قرار دهد.

موارد آنالیز مدیریت ریسک کیفیت برای تغییرات در فرآیند و سیستم، خطاهای (Deviations) فرآیند و سیستم، خطاها و نتایج متفاوت در آزمایشگاه Qualification (OOS)، ماشین‌آلات، اتاق‌های تمیز و سیستم‌های جانبی تولید (مانند تولید آب)، Validation فرآیند تولید، واحد شکایات (Complaint)، بازرسی، انتخاب یا تغییر Supplier، شرکت‌های سرویس‌دهنده جانبی و تغییرات در مواد اولیه می‌باشد.

بر اساس مطالب ذکر شده بالا مدیریت ریسک یک فرآیند بهینه‌سازی مداوم است و مکانیسمی می‌باشد که موارد اساسی و اتفاق‌ها را به صورت

خود و استفاده سازمان از مزایای پیاده کردن فرآیند مدیریت QRM می‌باشد. بنابراین همان‌طور که گفته شد پیاده‌سازی یک سیستم مدیریت ریسک به‌عنوان یک موقعیت برتر و نه کار اضافی برای سازمان باید در نظر گرفته شود.

تنها نقطه قابل تامل این است که چگونه باید این برنامه به نحو شایسته و پر بازده پیاده شود؟

#### منابع

1. Food & Drug Administration (FDA) - Risk based approach - cGMPs for the 21st century (09/04) initiative. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM071836>
2. International Conference on Harmonization (ICH) Q9 - Quality Risk Management. <http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html#Q9>
3. Annex 20 of European GMP guidelines "Quality Risk Management", Feb. 2008. [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008\\_02\\_12\\_gmp\\_annex20.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008_02_12_gmp_annex20.pdf)
4. GMP-Manual, Maas and Peither. [http://www.gmp-manual.com/index\\_rg.htm](http://www.gmp-manual.com/index_rg.htm)

مستمر مرور می‌نماید.

آنالیز ریسک نیاز به تکرار بر اساس موارد ذکر شده (مثلاً تغییر در ماشین‌آلات) و تکرار متناوب (زمانی) دارد و باید همیشه به روز نگاه داشته شود.

#### ■ نتیجه‌گیری

آنالیز ریسک امروزه بالاترین معنی را پیدا کرده و توسط آژانس‌های بین‌المللی و مقررات موجود برای تولید دارو با بالاترین ضریب در اطمینان (Safety) و کیفیت تاثیرگذاری و خالص بودن (Efficacy and Purity) تاکید شده است.

این تاکید بدین معنی است که به تمامی تولیدکنندگان این موقعیت و شانس را می‌دهد تا بتوانند تولیدات خود را صادر نمایند یا با شرکت‌های بین‌المللی مشارکت تولیدی داشته باشند.

فرآیند مدیریت ریسک کیفیت ICH Q9 و توصیه‌های FDA انتظار تغییرات ساختاری صنعتی ندارند، بلکه تغییراتی مورد نظر است که به دخالت بیشتر متخصصان خود سازمان در امور

