



Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ



**«Риск- ориентированный подход к
управлению качеством доклинического
исследования на примере изучения
токсичности при многократном введении
испытуемого объекта по методологии OECD»**

Зайцева Мария Анатольевна

Заместитель руководителя испытательного центра,
заведующий лабораторией лекарственной токсикологии,
к.м.н., MRQA

Санкт-Петербург

2020 г.



Управление рисками для качества доклинического исследования

- **OECD Advisory Document No. 17 *THE APPLICATION OF GLP PRINCIPLES TO COMPUTERISED SYSTEMS* – risk management**
- *«Основной целью управления рисками для качества является исключение или снижение потенциального ущерба для достоверности и/или надежности получаемых в ходе исследования данных»*

(Бурова Е. Д., Ходько С. В., Гущина С. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г., 2017).»



Управление рисками

- Идентификация факторов рисков
- Оценка рисков
- Контроль рисков (деэскалация, устранение, приемлемость)
- Коррекционные и превентивные действия
- Пересмотр рисков
- Индекс качества



Матрица оценки рисков коэффициент влияния фактора



Влияние	незначительно 0.05	слабо 0.1	умеренно 0.2	значительно 0.4	крайне выражено 0.8
Целостность данных
Качество данных



Вероятность риска

Качественные характеристики	Коэффициент	Вероятность
Очень редко, теоретически (практически не случается никогда).	0,1	менее 10%
Практически случается редко.	0,3	10-30%
Случается часто.	0,5	30-50%
Случается очень часто.	0,7	50-80%
Случается постоянно.	0,9	80-100%



Матрица индексов риска

Вероятность					
0.9	0,045	0,09	0.18	0,36	0,72
0.7	0,035	0,07	0,14	0,28	0,56
0.5	0,025	0,05	0,10	0,20	0,40
0.3	0,015	0,03	0,06	0,12	0,24
0.1	0,005	0,01	0,02	0,04	0,08
Влияние	0.05	0.1	0.20	0.40	0.80



Индекс риска = Вероятность х
Коэффициент влияния

Высокий риск	0,18-0,72
Средний риск	0,04-0,14
Низкий риск	0,005-0,02



Контроль рисков- процессы

- **Высокий риск**

Устранение – анализ причин, коррекционный план, превентивные действия, контроль

- **Средний риск**

Элиминация – превентивные действия, контроль

- **Низкий риск**

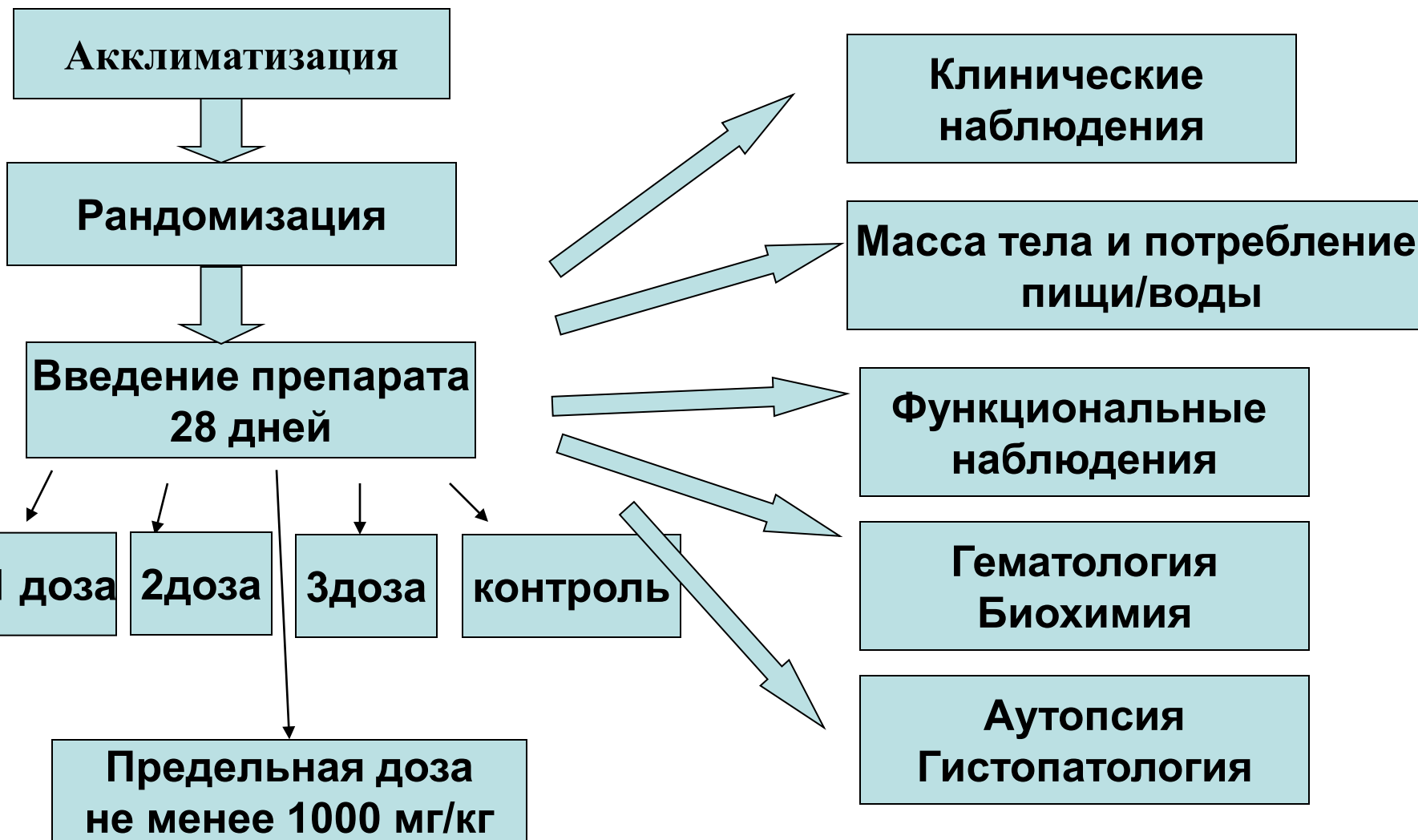
Приемлемость – контроль





ОЭСР Тест №407

схема эксперимента



ОЭСР Тест №407

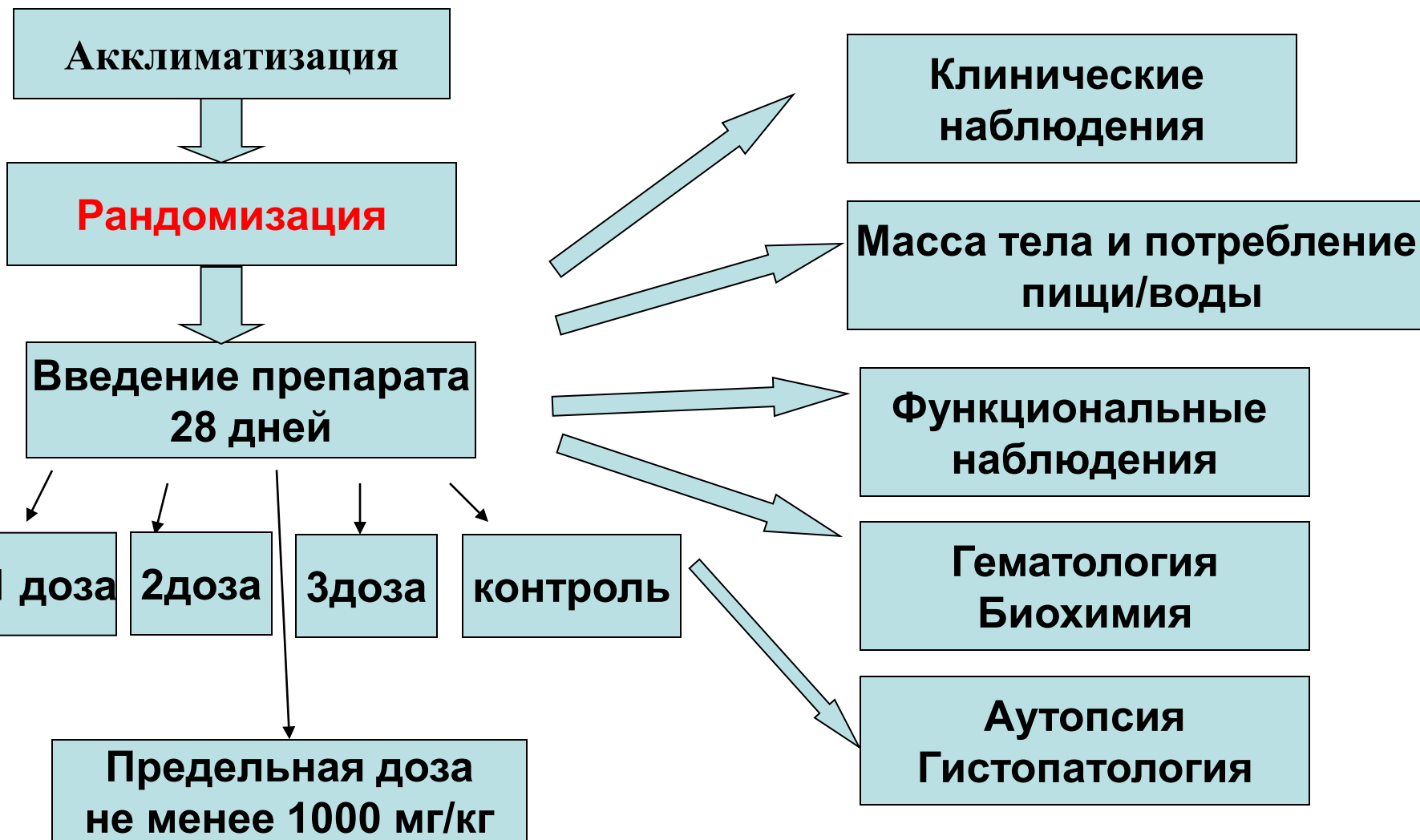
схема эксперимента

Критерий	Тест № 407
Путь введения	пероральный
Вид животных	половозрелые крысы и прочие грызуны
Акклиматизация	не менее 5 дней
Количество животных в группе	20 (10 ♂+10 ♀)+ на отсроченные проявления по 5 ♂ +5 ♀
Количество исследуемых доз	≥ 3доз + контроль предельная доза 1000 мг/кг
Период введения веществ	28 дней



ОЭСР Тест №407

схема эксперимента





Оценка риска для критической фазы

- Рандомизация. Неправильная рандомизация животных.
- Коэффициент влияния фактора (качество данных) – 0.8
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.8 \times 0.3 = 0.24$ – **высокий риск!!!**



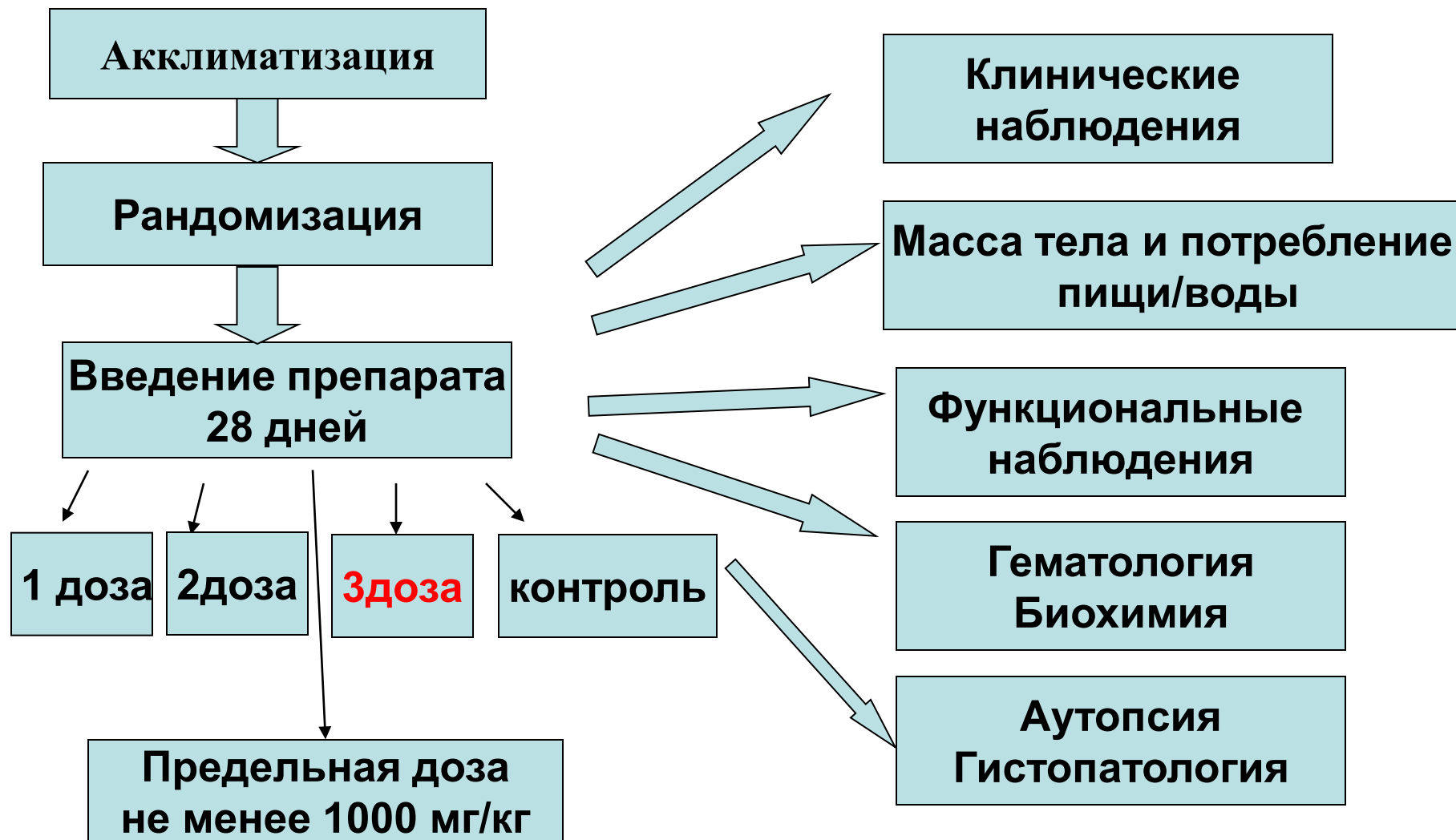
Устранение

1. Анализ причин – животные/квалификация персонала/СОП
2. Коррекционные действия – повторное исследование /замена персонала
3. Превентивные действия – обучение персонала/внеплановая инспекция процесса QA
4. Контроль процесса – Ветеринарный врач/Руководитель исследования, плановая инспекция процесса QA



ОЭСР Тест №407

схема эксперимента





Оценка риска для критической фазы

- Неправильное дозирование на уровне введения 3 дозы
- Коэффициент влияния фактора (качество) – 0.8
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.8 \times 0.3 = 0.24$ – **высокий риск!!!**



Устранение

1. Анализ причин – субстанция/квалификация персонала/СОП
2. Коррекционные действия – повторное исследование /замена персонала/система микроклимата
3. Превентивные действия – обучение персонала/внеплановая инспекция процесса QA
4. Контроль процесса – Ветеринарный врач/Руководитель исследования, плановая инспекция процесса QA



Оценка риска для критической фазы

- Неправильное дозирование на уровне введения 3 дозы в течение 28 дней
- Коэффициент влияния фактора (качество) – 0.8
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.8 \times 0.3 = 0.24$ – **высокий риск!!!**
- Неправильное дозирование на уровне введения 3 дозы в первый день с коррекцией
- Коэффициент влияния фактора (качество) – 0.2
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.2 \times 0.3 = 0.06$ – **средний риск!!!**





Матрица индексов риска

Вероятность					
0.9	0,045	0,09	0.18	0,36	0,72
0.7	0,035	0,07	0,14	0,28	0,56
0.5	0,025	0,05	0,10	0,20	0,40
0.3	0,015	0,03	0,06	0,12	0,24
0.1	0,005	0,01	0,02	0,04	0,08
Влияние	0.05	0.1	0.20	0.40	0.80



Пересмотр риска для критической фазы

- Рандомизация - нет нарушений в течение года.
- Коэффициент влияния фактора (качество данных) – 0.8
- Не случается – 0.1
- Индекс риска = $0.8 \times 0.1 = 0.08$ – **средний риск!!!**



Элиминация

1. Превентивные действия – обучение персонала/внеплановая инспекция процесса QA
2. Контроль процесса – Ветеринарный врач/Руководитель исследования, плановая инспекция процесса QA



Оценка риска процесса

- Отклонение по показателям стерильности в автоклавируемом корме животных
- Коэффициент влияния фактора (цели) – 0.2
- случается крайне редко – 0.1
- Индекс риска = $0.2 \times 0.1 = 0.02$ – **низкий риск!!!**

Приемлемость

1. Контроль процесса – плановая инспекция подразделения





Оценка качества исследования

Рандомизация. Неправильная рандомизация животных.

- Коэффициент влияния фактора (качество данных) – 0.8
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.8 \times 0.3 = 0.24$ – **высокий риск!!!**

Неправильное дозирование на уровне введения 3 дозы в течение 28 дней

- Коэффициент влияния фактора (качество) – 0.8
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.8 \times 0.3 = 0.24$ – **высокий риск!!!**

Отклонение по показателям стерильности в автоклавируемом корме животных

- Коэффициент влияния фактора (цели) – 0.2
- случается крайне редко – 0.1
- Индекс риска = $0.2 \times 0.1 = 0.02$ – **низкий риск!!!**

Предполагаемый индекс качества $1/(0.24+0.24+0.02)=2$



Оценка качества исследования

Сценарий 1

- Рандомизация - нет нарушений в течение года.
- Коэффициент влияния фактора (качество данных) – 0.8
- Не случается – 0.1
- Индекс риска = $0.8 \times 0.1 = 0.08$ – **средний риск!!!**

Неправильное дозирование на уровне введения 3 дозы в течение 28 дней

- Коэффициент влияния фактора (качество) – 0.8
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.8 \times 0.3 = 0.24$ – **высокий риск!!!**

Отклонение по показателям стерильности в автоклавируемом корме животных

- Коэффициент влияния фактора (цели) – 0.2
- случается крайне редко – 0.1
- Индекс риска = $0.2 \times 0.1 = 0.02$ – **низкий риск!!!**

Фактический индекс качества $1/(0.08+0.24+0.02)=2.94$



Оценка качества исследования

Сценарий 2

- Рандомизация - нет нарушений в течение года.
- Коэффициент влияния фактора (качество данных) – 0.8
- Не случается – 0.1
- Индекс риска = $0.8 \times 0.1 = 0.08$ – **средний риск!!!**

Неправильное дозирование на уровне введения 3 дозы в первый день с коррекцией

- Коэффициент влияния фактора (качество) – 0.2
- случается редко – 0.3
- Индекс риска = $0.2 \times 0.3 = 0.06$ – **средний риск!!!**

Отклонение по показателям стерильности в автоклавируемом корме животных

- Коэффициент влияния фактора (цели) – 0.2
- случается крайне редко – 0.1
- Индекс риска = $0.2 \times 0.1 = 0.02$ – **низкий риск!!!**

Фактический индекс качества $1/(0.08+0.06+0.02)=6.25$



Управление качеством

- Высокий риск – критическая фаза – инспекция исследований
- Средний риск – инспекция процесса
- Низкий риск – инспекция площадки с оценкой нескольких процессов

- Программа качества – три вида инспекций
- Комбинация инспекций с учетом временного фактора
- **Суммарный индекс риска исследования – Оценка качества исследования**

Предполагаемый индекс качества $1/(0.24+0.24+0.02)=2$

1 - Фактический индекс качества $1/(0.08+0.24+0.02)=2.94$

2- Фактический индекс качества $1/(0.08+0.06+0.02)=6.25$






Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ



Спасибо за внимание!



ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
“Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства”
(ФГБУН ИТ ФМБА России)
Испытательный центр доклинических исследований

