



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2015. szeptember
EMA/CHMP/ICH/24235/2006
Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerek Bizottsága (CHMP)

ICH Q9 útmutató – Minőségügyi kockázatkezelés

Átadás a CHMP számára	2005. június
Átadás az érdekelt felek számára	2005. június
Véleményezési határidő	2005. október
CHMP általi végső elfogadás	2005. november
Hatályosság kezdete	2006. január

Hivatkozás: [ICH Q8/Q9/Q10 Képzési anyag](#)

Hivatkozás: [ICH Q8/Q9/Q10 Figyelembe veendő pontok](#)

ICH Q9 útmutató – Minőségügyi kockázatkezelés

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Hatáskör	4
3. A minőségügyi kockázatkezelés elvei	4
4. Az általános minőségügyi kockázatkezelési eljárás	4
4.1. Felelősségek.....	5
4.2. A minőségügyi kockázatkezelési folyamat indítása	5
4.3. Kockázatbecslés.....	5
4.4. Kockázatkontroll	7
4.5. Kockázatkommunikáció.....	7
4.6. Kockázat felülvizsgálat.....	8
5. Kockázatkezelési módszertan	8
6. A minőségügyi kockázatkezelés beépítése az ipari és hatósági tevékenységekbe	9
7. Definíciók	10
8. Hivatkozások	12
I. Melléklet: kockázatkezelési módszerek és eszközök	13
I.1 Alapvető kockázatkezelést támogató módszerek.....	13
I.2 Hibamód és hatáselemzés (FMEA)	14
I.3 Hibamód, hibahatás és hibakritikusság elemzés (FMECA).....	14
I.4 Hibafa-elemzés (FTA).....	14
I.5 Veszélyelemzés és kritikus ellenőrzőpontok (HACCP).....	15
I.6 Veszély- és működőképesség-elemzés (HAZOP)	15
I.7 Előzetes veszélyelemzés (PHA).....	16
I.8 Kockázatrangsorolás és szűrés	16
I.9 Statisztikai segédeszközök.....	17
II. Melléklet: A minőségügyi kockázatkezelés lehetséges alkalmazásai	17
II.1 A minőségügyi kockázatkezelés, mint az integrált minőségirányítás része.....	18
II.2 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a hatósági tevékenységek része.....	19
II.3 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a fejlesztés része	20
II.4 A minőségügyi kockázatkezelés létesítmények, berendezések és kiszolgáló rendszerek számára.....	20
II.5 A minőségügyi kockázatkezelés, mint az anyagkezelés része	22
II.6 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a gyártás része	22
II.7 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a laboratóriumi ellenőrzés és stabilitásvizsgálatok része	23
II.8 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a csomagolás és címkézés része	23

1. Bevezetés

A *kockázatkezelési* elveket sikeresen alkalmazzák számos üzleti és kormányzati területen, beleértve a pénzügyeket, biztosításokat, munkahelyi biztonságot, közegészségügyet, farmakovigilanciát, és az ezen iparágakat szabályozó hivatalokat is. Bár található példa a *minőségügyi kockázatkezelés* gyógyszeripari alkalmazására is, az meglehetősen korlátozott, és így nincs az általa nyújtható hozzájárulás teljes mértékben kihasználva. Továbbá, a *minőségügyi rendszerek* fontossága már fel lett ismerve a gyógyszeriparban, és egyre magától értetődőbbé válik, hogy a minőségügyi kockázatkezelés értékes részét képezi egy hatékony minőségügyi rendszernek.

A *kockázat* általában a *veszély* megjelenési valószínűségének és a veszély *súlyosságának* kombinációjaként van definiálva. Mégis nehéz biztosítani a kockázatkezelés alkalmazásának egységes értelmezését a különböző *érdekeltek* között, mivel minden egyes érdekelt különbözőképpen értelmezheti a lehetséges veszélyeket, és így más előfordulási valószínűséget és súlyosságot rendelhet hozzájuk. A gyógyszerek esetében - habár többféle érdekelt van, beleértve a pácienseket és a gyakorló egészségügyi dolgozókat, illetve a kormányt és az ipart is - a minőséget érintő kockázatkezelés elsődleges céljaként a páciensek védelmét kell kitűzni célul.

A gyógyszerek gyártása és használata, beleértve az összetevőiket is, jár egy bizonyos fokú kockázattal. A minőséget érintő kockázat pedig csak egy a sok közül. Fontos megérteni, hogy a termék minőségét fent kell tartani a *termék életciklusa* során, olyan módon, hogy a gyógyszer minőségét meghatározó paraméterek konzisztensek maradjanak a klinikai vizsgálatok során alkalmazott gyógyszerek paramétereivel. A hatékony minőségügyi kockázatkezelési megközelítések alkalmazásával tovább biztosítható a gyógyszer magas minősége, mivel így lehetővé válik a lehetséges minőségi hibák proaktív azonosítása és kontrollálása a fejlesztés és gyártás során. Továbbá, a minőségügyi kockázatkezelés alkalmazása elősegítheti a döntéshozatalt minőségi hiba felmerülése esetén is. A hatékony minőségügyi kockázatkezelés elősegítheti a jobb és megalapozottabb döntéseket, megnövelheti a hatóságok bizalmát a vállalatok kockázatkezelési képességeit illetően, és előnyösen hathat a közvetlen hatósági felügyelet mértékére és mélységére nézve is.

E dokumentum célja a minőségügyi kockázatkezelés rendszeralapú megközelítésének bemutatása. Olyan alap- vagy forrásdokumentumként szolgál, mely független, de mégis kapcsolódik más ICH Minőségügyi dokumentumokhoz, és kiegészít a gyógyszeriparban és hatósági közegben használatos meglévő minőségügyi tevékenységeket, követelményeket, szabványokat, és útmutatókat. Specifikusan nyújt iránymutatást az olyan minőségügyi kockázatkezelési elvekkel és eszközökkel kapcsolatban, mely lehetővé teszik a hatékonyabb és konzisztensebb kockázat alapú döntéshozatalt - mind a hatóságokra és iparra nézve - a hatóanyagok és gyógyszerek minőségét illetően a termék életciklus alatt. Az útmutatónak nem célja az aktuális hatósági követelményeken túli, új elvárások megfogalmazása.

Nem mindig megfelelő vagy éppen szükséges a hivatalos kockázatkezelési eljárás alkalmazása (elfogadott eszközök és/vagy belső eljárások, pl. szabványműveleti eljárások). A nem hivatalos kockázatkezelési eljárások (empirikus eszközök és/vagy belső eljárások) is elfogadhatóak esetenként. A megfelelő minőségügyi kockázatkezelés alkalmazása elősegítheti a hatósági követelményeknek való megfelelést, de nem helyettesíti sem azokat, sem az ipar és hatóságok közötti megfelelő kommunikációt.

2. Hatáskör

Ebben az útmutatóban olyan minőségügyi kockázatkezelési elvek és példaeszközök találhatók, melyek alkalmazhatóak a gyógyszeripar különböző területeire. Ezek a területek magukba foglalják a hatóanyagok, gyógyszerek, biológiai és biotechnológiai termékek (beleértve a gyógyszerek, biológiai és biotechnológiai termékek előállításához szükséges nyersanyagok, oldószerek, segédanyagok, csomagoló és címkeanyagok használatát) fejlesztését, gyártását, forgalmazását, ellenőrzését és az ezekkel kapcsolatos folyamatok kezdeményezését/felülvizsgálatát.

3. A minőségügyi kockázatkezelés elvei

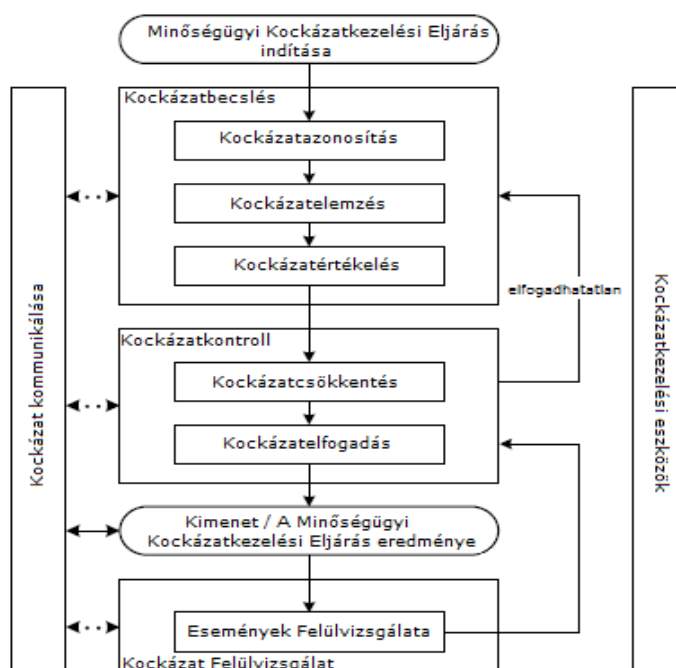
A minőségügyi kockázatkezelés két alapelve a következő:

- A minőséget érintő kockázat értékelésének tudományos ismereteken kell alapulnia és végső soron a páciens védelmére kell irányulnia; és
- A minőségügyi kockázatkezelési eljárás során az erőfeszítés nagyságrendjének, formalitásának és dokumentációjának arányosnak kell lennie a kockázat nagyságrendjével.

4. Az általános minőségügyi kockázatkezelési eljárás

A minőségügyi kockázatkezelés egy szisztematikus eljárás a termék életciklus során a gyógyszer minőségét érintő kockázatok értékelésére, kontrollálására, kommunikálására és felülvizsgálatára. A diagramon (1. Ábra) látható a minőségügyi kockázatkezelés egy modellje. Alkalmazhatóak más modellek is. A kockázatkezelési keretrendszer egyes komponenseinek kihangsúlyozottsága különböző lehet az egyes esetekben, de egy robusztus eljárás során minden elemet figyelembe kell venni, mégpedig az adott kockázat mértékével arányosan részletezett módon.

1. Ábra. Egy tipikus minőségügyi kockázatkezelési eljárás áttekintése



A döntési csomópontok nincsenek feltüntetve a diagramon, mivel döntések bármikor születhetnek az eljárás során. Ezek a döntések lehetnek visszatérések az előző lépéshez további információkeresés vagy a kockázati modellen történő igazítás céljából, vagy akár jelenthetik a kockázatkezelési eljárás lezárását is, ha az ilyen döntést ezt támogató információk alapszik. Megjegyzés: az „elfogadhatatlan” a folyamatábrán nemcsak a törvényi, jogszabályi vagy hatósági követelmények nem teljesülésére utal, hanem a kockázatbecslési folyamat újraértékelésének szükségességére is.

4.1. Felelősségek

A minőségügyi kockázatkezelési tevékenységeket általában - de nem mindig - interdiszciplináris csapatok végzik. A csapatok kialakításakor be kell vonni a megfelelő területek szakértőit (pl. minőségügyi egység, üzleti fejlesztés, mérnökség, hatósági kapcsolatok, gyártási műveletek, eladás és marketing, statisztika és klinikum) is a minőségügyi kockázatkezelési eljárásban jártas egyének mellé.

A döntéshozóknak

- kell felelősséget vállalniuk a minőségügyi kockázatkezelés koordinálásáért a szervezetük különböző egységei és osztályai között; és
- biztosítaniuk kell a minőségügyi kockázatkezelési eljárás meghatározottságát, kivitelezettségét és felülvizsgálatát, illetve a szükséges erőforrások elérhetőségét.

4.2. A minőségügyi kockázatkezelési folyamat indítása

A minőségügyi kockázatkezelésnek magába kell foglalnia - a kockázat figyelembevételével - a tudományos alapú döntéshozatal koordinálására, elősegítésére és fejlesztésére kialakított szisztematikus folyamatokat. A minőségügyi kockázatkezelési eljárás kezdeményezésére és tervezésére alkalmazható lehetséges lépéseknek a következőket kellene tartalmaznia:

- A probléma és/vagy kockázati kérdés definiálását, beleértve a lehetséges feltételezéseket a kockázati potenciállal kapcsolatban;
- Az összegyűjtött háttér-információkat és/vagy adatokat a lehetséges veszélyről, kárról, vagy a kockázatbecslési szempontból releváns, emberi egészségre gyakorolt hatásról;
- A kinevezett vezetőt és a szükséges erőforrásokat;
- A meghatározott idővonalat, átadhatóságokat és minőségügyi kockázatkezelési folyamathoz szükséges megfelelő döntéshozatali szintet.

4.3. Kockázatbecslés

A **kockázatbecslés** a veszélyek azonosításából, és az e veszélyeknek való kitettségből fakadó kockázatok elemzéséből és értékeléséből áll (alább definiálva). A minőségügyi kockázatbecslések egy jól definiált problémaleírással vagy kockázati kérdéssel kezdődnek. Amikor a kérdés tárgyát képező kockázat jól van definiálva, akkor a megfelelő kockázatkezelési eszköz (példák az 5. szakaszban) és a kockázati kérdés

megválaszolásához szükséges információk is könnyebben azonosíthatóak. Három alapvető kérdés szokott gyakran hasznosnak bizonyulni a kockázatok egyértelmű definiálásához a kockázatbecslés során:

1. Mi károsodhat?
2. Mi ennek a károsodásnak a valószínűsége? (valószínűség)
3. Mik a következmények? (súlyosság)

A **kockázatazonosítás** az információk szisztematikus használata, melynek célja a kockázati kérdéssel vagy a problémaleírással kapcsolatos veszélyek feltárása. Az információ lehet előzményekből származó adat, teoretikus elemzés, tájékozott vélemény, és az érdekeltek aggodalmát képező tárgy is. A kockázatazonosítás válaszolja meg a „Mi károsodhat?” kérdést, beleértve a lehetséges következmények meghatározását is. Ez szolgáltatja alapját a minőségügyi kockázatkezelési eljárás további lépéseinek.

A **kockázatelemzés** az azonosított veszélyekkel kapcsolatos kockázatok megbecslése. Ez a veszély előfordulási valószínűségének és a veszély súlyosságának az összekapcsolásának kvalitatív vagy kvantitatív folyamata. Néhány kockázatkezelési eszköz esetén a veszély detektálásának képessége (detektálhatóság) is részét képezi a kockázatbecslésnek.

A **kockázatértékelés** összehasonlítja az azonosított és kielemezett kockázatot egy adott kockázati kritériummal. A kockázatértékelések figyelembe veszik mindhárom alapvető kérdés esetén a bizonyítékok erejét.

Egy hatékony kockázatbecslés során fontos tényező az adathalmaz robusztussága is, mivel ez határozza meg a kimenet minőségét. A feltételezések és ésszerű bizonytalanság-források feltárása megnöveli a kimenet megbízhatóságát és/vagy segít annak korlátainak meghatározásában. A bizonytalanságot a folyamat nem teljes körű ismeretének és a folyamat várt vagy nem várt változékonyságának a kombinációja okozza. Tipikus bizonytalanság-források a gyógyszerészeti és az egyes folyamatokat, illetve a veszélyforrásokat érintő ismeret-hiányosságok (pl. a folyamatok meghibásodási módjai, változékonyságot okozó források), és a detektálási valószínűséget érintő problémák.

A kockázatbecslés kimenete lehet egy kockázat kvantitatív becsült értéke vagy egy kockázattartomány kvalitatív leírása. Ha a kockázatot kvalitatívan írják le, akkor azt számszerű valószínűséggel kell jellemezni. Vagy ennek alternatívájaként, a kockázat leírható kvalitatív jellemzőkkel is, mint például „magas”-ként, „közepes”-ként, vagy „alacsony”-ként is, de ezeket minél jobban részletezni kell. Néha a „kockázatpont” is használatos a jellemzők definiálásakor a kockázatok rangsorolásnál. A kvantitatív kockázatbecslés során a becsült kockázat írja le egy specifikus következmény bekövetkezésének valószínűségét, egy adott kockázat-generáló körülmények halmazára nézve. Vagyis a kvantitatív kockázatbecslés hasznos lehet egy egyéni következmény jellemzésére. Ezzel szemben, néhány kockázatkezelési eszköz a relatív kockázatot használja a többféle szintű súlyosságok és valószínűségek összegző leírására, lehetővé téve így egy adott relatív kockázat átfogó megbecslését. Egy pontozáson alapuló folyamat közbülső lépései néha kvantitatív kockázatbecslést is alkalmazhatnak.

4.4. Kockázatkontroll

A **kockázatkontroll** a kockázatcsökkentéssel és/vagy elfogadással kapcsolatos döntéshozatalt foglalja magába. A kockázatkontroll célja a kockázat elfogadható szintre való csökkentése. A kockázatkontrollba fektetett erőfeszítésnek arányosnak kell lennie kockázat jelentőségével. A döntéshozók különböző folyamatokat is használhatnak – beleértve az előny/kockázat-elemzést is – a kockázatkontroll optimális szintjének megállapítására.

A kockázatkontroll a következő kérdésekre fókuszálhat:

- A kockázat az elfogadható szint felett van?
- Mit lehet tenni a kockázatok csökkentésére vagy eliminálására?
- Mi a megfelelő egyensúly az előnyök, kockázatok és erőforrások között?
- Jelennek meg új kockázatok az azonosított kockázatok kontrollálásának eredményeképpen?

A **kockázatcsökkentés** a minőségügyi kockázatok mérsékelésére vagy elkerülésére irányuló folyamatokra fókuszál, amennyiben a kockázatok átlépnek egy meghatározott (elfogadható) határt (lásd: 1. Ábra). A kockázatcsökkentés jelentheti a veszély súlyosságának és előfordulási valószínűségének a csökkentését is. A veszélyek és minőségügyi kockázatok detektálhatóságát megnövelő folyamatok is használhatóak a kockázatkontroll stratégia részeként. A kockázatcsökkentő intézkedések bevezetése új kockázatokot vihet be a rendszerbe, vagy meg is növelheti más, már jelenlévő kockázatok szignifikanciáját. Ebből kifolyólag, a kockázatcsökkentő eljárás során indokolt lehet a kockázatbecslés újbóli áttekintése, a kockázati megváltozások azonosítása és kiértékelése miatt.

A **kockázatelfogadás** a kockázat elfogadását támogató döntés. A kockázatelfogadás lehet formális döntés, mely során elfogadásra kerül a fennmaradó kockázat, vagy lehet passzív döntés is, mely során a fennmaradó kockázatok elhanyagolásra kerülnek. Néhány veszély esetén még a legjobb minőségügyi kockázatkezelési módszerek sem képesek a kockázat teljes mértékű eliminálására. Ilyen körülmények között elfogadott lehet az, hogy egy megfelelő minőségügyi kockázatkezelési stratégia alkalmazásával a minőségügyi kockázat le lett csökkentve egy meghatározott (elfogadható) szintre. Ez az (meghatározott) elfogadható szint sok paraméter függvénye, és emiatt minden egyes esetre külön kell meghatározni.

4.5. Kockázatkommunikáció

A kockázatkommunikáció a kockázatokkal és a kockázatkezeléssel kapcsolatos információk megosztása a döntéshozók és mások között. Az egyes felek a kockázatkezelési eljárás bármely fázisa alatt kommunikálhatnak egymással (lásd: 1. Ábra: szaggatott nyilak). A minőségügyi kockázatkezelési eljárás kimenetét/eredményét megfelelően kell lekommunikálni és dokumentálni (lásd: 1. Ábra: nem szaggatott nyilak). A kommunikáció az érdekelt felek közül a következőket érintheti: pl. hatóságok és ipar, ipar és a páciensek, a vállalaton, iparon és hatóságon belülieket, stb. A megosztott információ a következőkre vonatkozhat: a minőségügyi kockázatok létezésére,

természetére, megjelenési formájára, valószínűségére, súlyosságára, elfogadhatóságára, kontroljára, kezelésére, detektálhatóságára vagy egyéb aspektusaira is. Nem szükséges minden egyes kockázatfogadást lekommunikálni. Az ipar és hatóságok közötti minőségügyi kockázatkezelési döntésekkel kapcsolatos kommunikáció megvalósítható az egyes jogszabályokban és útmutatókban meghatározott módokon is.

4.6. Kockázat felülvizsgálat

A kockázatkezelésnek a minőségirányítási rendszer folyamatos részének kell lennie. Be kell vezetni egy az események felülvizsgálatát és monitorozását végző mechanizmust.

Az új ismeretek és tapasztalatok figyelembevételének érdekében felül kell vizsgálni a kockázatkezelési eljárás kimenetét/eredményeit. Amikor már egy kockázatkezelési eljárás el lett indítva, az eljárásba be kell vonni azon események eseteit is, melyek befolyásolhatják az eredeti kockázatkezelés eredményét, legyenek azok az események tervezettek (pl. termék felülvizsgálat eredményei, inspekciók, auditok, változáskövetések) vagy nem tervezettek (pl. hibakivizsgálások gyökérokai, visszahívások). A felülvizsgálatok gyakoriságát a kockázatok nagyságrendjének függvényében kell meghatározni. A kockázat felülvizsgálat kiterjedhet a kockázatfogadási döntésekre is (4.4. szakasz).

5. Kockázatkezelési módszertan

A minőségügyi kockázatkezelés a tudományos és gyakorlatias döntéshozatalhoz nyújt segítséget. Dokumentált, átlátható és reprodukálható módszereket szolgáltat a kockázati valószínűség, súlyosság és néha detektálhatóság megbecslésének aktuális ismerethalmazán alapuló kockázatkezelési eljárás lépéseinek sikeres kivitelezésére.

Hagyományosan a minőségi kockázatokat különféle informális módon értékelték és kezelték (empirikus és/vagy belső eljárások), melyek pl. megfigyelések gyűjteményén, trendeken és egyéb információkon alapultak. Ezek a megközelítések továbbra is hasznos információforrások, melyek segíthetnek a panaszkezelés, minőségi hibák, deviációk és erőforrás-átcsoportosítások eseteit tekintve.

Mindezek mellett, a gyógyszeripar és a hatóságok is használhatnak elfogadott kockázatkezelési eszközöket és/vagy belső eljárásokat (pl. szabványműveleti eljárások) a kockázatok megbecslésére és kezelésére. Alább látható a nem teljes listája néhány ilyen eszköznek (további részletek az I. Mellékletben és a 8. fejezetben):

- Alapvető kockázatkezelést elősegítő módszerek (folyamatábrák, űrlapok stb.);
- Hibamód és hatáselemzés (FMEA);
- Hibamód, hibahatás és hibakritikusság elemzés (FMECA);
- Hibafa-elemzés (FTA);
- Veszélyelemzés és kritikus ellenőrzőpontok (HACCP);
- Veszély- és működőképesség-elemzés (HAZOP);

- Előzetes veszélyelemzés (PHA);
- Kockázatrangsorolás és szűrés;
- Statisztikai segédeszközök.

Megfelelő lehet ezeket az eszközöket, a hatóanyag- és a gyógyszerminőséggel kapcsolatos, meghatározott területekre vonatkoztatva alkalmazni. A minőségügyi kockázatbecslési módszerek és a statisztikai segédeszközök kombinálva is alkalmazhatóak (pl. Valószínűségi Kockázatbecslés). A kombinált használat olyan rugalmasságot biztosít, mely elősegítheti a minőségügyi kockázatkezelési elvek alkalmazását.

A minőségügyi kockázatkezelési szigorúság és formaiság mértékének tükröznie kell az elérhető tudásszintet és arányosnak kell lennie a vizsgált probléma komplexitásával és/vagy kritikusságával.

6. A minőségügyi kockázatkezelés beépítése az ipari és hatósági tevékenységekbe

A minőségügyi kockázatkezelés elősegíti a tudományos alapú és gyakorlatias döntéshozatalt, a minőségügyi rendszerbe való beépítettsége esetén (II. Melléklet). Ahogyan az a bevezetőben is leírásra került, a minőségügyi kockázatkezelés megfelelő alkalmazása sem mentesíti az ipart a hatósági követelményeknek való megfelelése alól. Habár, a hatékony minőségügyi kockázatkezelés alkalmazása elősegítheti a jobb és megalapozottabb döntéseket, megnövelheti a hatóságok bizalmát is a vállalatok kockázatkezelési képességeit illetően, és előnyösen hathat a közvetlen hatósági felügyelet mértékére és mélységére nézve is. Továbbá, a minőségügyi kockázatkezelés elősegítheti az egyes felek erőforrásainak jobb felhasználását is.

Az ipari és hatósági személyek minőségügyi kockázatkezelésben való képzése maga után vonja a döntéshozatali folyamatok nagyobb fokú megértését és megnöveli a minőségügyi kockázatkezelési eredmények megbízhatóságát.

A minőségügyi kockázatbecslést be kell építeni a már meglévő műveletekbe és megfelelően kell dokumentálni is kell azokat. A II. Melléklet olyan példaeseteket tartalmaz, melyeknél a minőségügyi kockázatkezelés alkalmazása olyan információt szolgáltat, mely felhasználható több gyógyszerészeti eljárásban is. Ezek a példák csak illusztrációként szolgálnak, és nem szabad rájuk végleges vagy mindent felölelő listaként tekinteni. A példáknak nem célja az aktuális hatósági követelményeken túli, új elvárások megfogalmazása.

Példák az ipari és hatósági műveletekre (lásd: II. Melléklet):

- Minőségirányítás

Példák az ipari műveletekre és tevékenységekre (lásd: II. Melléklet):

- Fejlesztés;

- Létesítmények, berendezések és kiszolgáló rendszerek;
- Anyagkezelés;
- Gyártás;
- Laboratóriumi ellenőrzés és stabilitás vizsgálatok;
- Csomagolás és címkézés.

Példák a hatósági műveletekre (lásd: II. Melléklet):

- Inspekciók és értékelési tevékenységek.

Míg a hatósági döntéseket továbbra is regionális alapon hozzák, a minőségügyi kockázatkezelési elvek közös megértése és alkalmazása elősegítheti a kölcsönös bizalmat és az ugyanazon információk alapján hozott konzisztensebb hatósági döntéseket. Ez az együttműködés fontos lehet a minőségügyi kockázatkezelési alkalmazások beépítését és támogató irányelvek és útmutatók megtervezésekor.

7. Definíciók

Döntéshozó(k):

A minőségügyi kockázatkezelési döntések meghozatalához szükséges kompetenciával és jogkörrel rendelkező személy(ek).

Detektálhatóság:

A veszély felfedezésének vagy meghatározásának képessége.

Károsodás:

Egészségkárosodás, beleértve egy termék minőségéből vagy elérhetőségéből fakadó kárt is.

Veszély:

A károsodás potenciális forrása (ISO/IEC Guide 51).

Termék életciklus:

A termék életének minden fázisa a kezdeti fejlesztéstől a forgalmazáson át a termékleállításig.

Minőség:

Annak mértéke, hogy egy termék, rendszer vagy folyamat jellemző tulajdonságainak halmaza megfelel-e a követelményeknek (lásd a hatóanyagok és gyógyszerek "minőségére" specifikus ICH Q6A definíciót).

Minőségügyi kockázatkezelés:

A gyógyszer minőségét érintő kockázatok értékelésének, ellenőrzésének, kommunikációjának és felülvizsgálatának szisztematikus folyamata a termék életciklusa során.

Minőségügyi rendszer:

A minőségi irányelveket végrehajtó és a minőségi célok elérését biztosító rendszer valamennyi aspektusának összessége.

Követelmények:

A páciensek vagy képviselőik kifejezett vagy hallgatólagos igényei vagy elvárásai (pl. egészségügyi szakemberek, hatóságok, törvényhozók). Ebben a dokumentumban a "követelmények" nemcsak a törvényi, jogszabályi vagy hatósági követelményekre utal, hanem az ilyesféle igényekre és elvárásokra is.

Kockázat:

Egy károsodás előfordulási valószínűségének és súlyosságának a kombinációja (ISO/IEC Guide 51).

Kockázatelfogadás:

A kockázat elfogadásának eldöntése (ISO Guide 73).

Kockázatelemzés:

Az azonosított veszélyekhez rendelt kockázatok megállapítása.

Kockázatbecslés:

A kockázatkezelési folyamaton belül meghozandó kockázati döntés alátámasztására szolgáló információk szisztematikus szervezése. A veszélyek azonosításából és az ezeknek a veszélyeknek való kitettséghez kapcsolódó kockázatok elemzéséből és értékeléséből áll.

Kockázatkommunikáció:

A kockázatokkal és a kockázatkezeléssel kapcsolatos információk megosztása a döntéshozók és mások között.

Kockázatkontroll:

Kockázatkezelési döntéseket végrehajtó intézkedések (ISO Guide 73).

Kockázatértékelés:

A becsült kockázat az adott kockázati kritériumokkal, kvantitatív vagy kvalitatív skálán való összehasonlítása a kockázat jelentőségének meghatározására.

Kockázatazonosítás:

Az információk szisztematikus felhasználása a lehetséges káros források (veszélyek) azonosítására, az adott kockázati kérdéssel vagy a problémaleírással kapcsolatban.

Kockázatkezelés:

A minőségirányítási irányelvek, eljárások és gyakorlatok szisztematikus alkalmazása a kockázatok megbecslésének, ellenőrzésének, kommunikációjának és felülvizsgálatának céljából.

Kockázatcsökkentés:

Egy veszély előfordulási valószínűségének és súlyosságának a csökkentésének céljából hozott intézkedések.

Kockázat felülvizsgálat:

A kockázatkezelési folyamat kimenetének/eredményeinek felülvizsgálata vagy monitorozása, figyelembe véve (ha az megfelelő) a kockázattal kapcsolatos új ismereteket és tapasztalatokat.

Súlyosság:

Egy veszély lehetséges következményeinek mértéke.

Érdekelt:

Bármely olyan egyén, csoport vagy szervezet, amely befolyásolhatja a kockázatot, befolyásolható a kockázat által vagy úgy érzékelheti, hogy egy kockázat befolyással van rá. A döntéshozók is lehetnek érdekelték. Ezen útmutató alkalmazásában elsődleges érdekelt félnek minősül a páciens, az egészségügyi szakember, a hatóság és az ipar.

Trend:

A változó(k) megváltozásának irányára vagy változási sebességére utaló statisztikai kifejezés.

8. Hivatkozások

ICH Q8 Pharmaceutical Development.

ISO/IEC Guide 73:2002 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards.

ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards.

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA).

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA).

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 *Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals*.

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP).

ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices.

ISO 7870:1993 - Control Charts.

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts.

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts.

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts.

What is Total Quality Control?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

I. Melléklet: kockázatkezelési módszerek és eszközök

E melléklet célja azon elsődleges eszközök általános áttekintése és referenciáinak bemutatása, melyek alkalmazhatóak az ipari és hatósági minőségügyi kockázatbecslési folyamatok során. A referenciák segítséget nyújtanak az egyes eszközökkel kapcsolatos további ismeretek és adatok megszerzéséhez. Ez nem egy mindent kimerítő lista. Fontos megjegyezni, hogy egyetlen eszköz vagy eszközkészlet sem alkalmazható minden olyan helyzetben, amikor minőségi kockázatkezelési eljárást alkalmaznak.

I.1 Alapvető kockázatkezelést támogató módszerek

Néhány egyszerű módszer, amelyet általában a kockázatkezelés megszervezésére használnak, az adatok rendszerezésének és a döntéshozatal elősegítésének érdekében:

- Folyamatábrák;
- Űrlapok;
- Folyamat feltérképezés;
- Ok-okozati diagramok (vagy másik néven Ishikawa diagram vagy halcsont diagram).

I.2 Hibamód és hatáselemzés (FMEA)

Az FMEA (lásd: IEC 60812) a folyamatok lehetséges meghibásodási módjainak és ezek eredményekre és/vagy termékteljesítményre való hatásának megállapítására használható. A meghibásodási módok meghatározása után a kockázatcsökkentés alkalmazható a lehetséges hibák kiküszöbölésére, korlátozására, csökkentésére vagy kontrolljára. Az FMEA a termék- és folyamatmegértésen alapszik. Az FMEA módszeresen bontja a komplex folyamatok elemzését kezelhető lépésekre. Ez egy hatékony eszköz a fontos hibamódok, az ezen hibamódokat okozó tényezők, és hibák valószínű következményeinek összegzésére.

Lehetséges Felhasználási Terület(ek)

Az FMEA felhasználható a kockázatok rangsorolására és a kockázatkontroll tevékenységek hatékonyságának monitorozására.

Az FMEA alkalmazható berendezésekre és létesítményekre, illetve egy gyártási művelet, és ennek termékre vagy folyamatra gyakorolt hatásának elemzésére. Az FMEA kimenetei/eredményei felhasználhatóak erőforrás átcsoportosítások kialakítására vagy további elemzésére vagy irányítására.

I.3 Hibamód, hibahatás és hibakritikusság elemzés (FMECA)

Az FMEA kiterjeszhető a következmények súlyossági fokának, azok előfordulási valószínűségének és kimutathatóságának vizsgálatára, ezáltal a hibamód, hibahatás- és kritikus elemzéssé válhat (FMECA; lásd: IEC 60812). Az ilyen elemzés elvégzéséhez meg kell határozni a termékre vagy a folyamatra vonatkozó specifikációkat. Az FMECA meghatározhatja azokat a helyeket, ahol a további megelőző tevékenységek lehetnek szükségesek a kockázatok minimalizálásához.

Lehetséges Felhasználási Terület(ek)

Az FMECA-t leginkább a gyártási folyamatokkal kapcsolatos hibák és kockázatok esetén kellene használni a gyógyszeriparon belül; de a módszer nem limitált pusztán erre az alkalmazási módra. Az FMECA kimenete minden egyes hibamódra egy relatív kockázati "pont", mely felhasználható az egyes módok relatív kockázat alapú rangsorolására.

I.4 Hibafa elemzés (FTA)

Az FTA eszköz (lásd: IEC 61025) egy olyan megközelítés, mely egy termék vagy folyamat működési hibáját feltételezi. Ezen eszköz a rendszer (vagy alrendszer) hibákat értékeli - egyszerre egyet - de többféle hibaokozatot is képes egyesíteni okozati láncok meghatározásával. Az eredményeket képszerűen jeleníti meg a hibamódok "fájaként". A fának minden egyes szintjén logikai operátorokkal (ÉS, VAGY, stb.) történik a hibamódok kombinációjának leírása. Az FTA a szakértők folyamatmegértésén alapszik az okozati faktorok megállapításában.

Lehetséges Felhasználási Terület(ek)

Az FTA alkalmazható a hiba gyökérokaihoz vezető útvonal megállapításához. Az FTA alkalmazható még a panaszok vagy deviációk kivizsgálására is, a gyökérokuk teljes

megértésének érdekében, és annak biztosítására, hogy a tervezett javítások teljesen mértékben megoldják a problémát és nem vezetnek újabb problémákhoz (pl. ha egy probléma megoldása egy másik problémát okoz). A hibafa elemzés hatékony eszköz annak bemutatására, hogy hogyan befolyásol több faktor egy adott tényezőt. Az FTA kimenete magába foglalja a hibamódok vizuális megjelenítését is. Ez pedig hasznos mind a kockázatbecslés, mind a monitorozó programok kifejlesztése során.

1.5 Veszélyelemzés és kritikus ellenőrzőpontok (HACCP)

A HACCP egy szisztematikus, proaktív és preventív eszköz a termékminőség, megbízhatóság és biztonság biztosítására (lásd: WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7). Ez egy olyan jól szerkesztett megközelítés, mely technikai és tudományos elveket alkalmaz a termékek kialakításából, fejlesztéséből, gyártásából és használatából fakadó veszélyek kockázatainak vagy negatív következményeinek elemzésére, értékelésére, megelőzésére és kontrolljára vagy az azokból fakadó.

A HACCP a következő hét lépésből áll:

1. veszélyek elemzése, majd a megelőző tevékenységek azonosítása folyamat minden egyes lépésére;
2. a kritikus ellenőrzőpontok meghatározása;
3. kritikus határok megállapítása;
4. a kritikus ellenőrzőpontok monitorozását végző rendszer kialakítása;
5. helyesbítő tevékenység megállapítása, abban az esetben, ha a monitorozó rendszer eredményei alapján a kritikus ellenőrzőpontok nincsenek kontroll alatt;
6. a HACCP rendszer hatékony működését megerősítő rendszer kialakítása;
7. feljegyzések tárolására szakosodott rendszer kiépítése.

Lehetséges Felhasználási Terület(ek)

A HACCP használható a fizikai, kémiai és biológiai veszélyekkel (beleértve a mikrobiológiai veszélyeket is) kapcsolatos kockázatok azonosítására és kezelésére. A HACCP akkor a leghasznosabb, ha a termék- és a folyamatmegértés kellően átfogó ahhoz, hogy elősegítse a kritikus ellenőrzőpontok azonosítását. A HACCP elemzés kimenete egy olyan kockázatkezelési információ, mely elősegíti a kritikus pontok monitorozását, de nemcsak a gyártási folyamatban, hanem más életciklus fázisokban is.

1.6 Veszély- és működőképesség-elemzés (HAZOP)

A HAZOP (lásd: IEC 61882) egy olyan elméleten alapszik, mely azt feltételezi, hogy a kockázati eseményeket a kialakítási vagy működési szándéktól való deviációk okozzák. Ez egy szisztematikus ötleteléses technika a veszélyek "útmutató-szavakkal" való azonosítására. Az "útmutató-szavakat" (pl. Nem; Több mint XY,; Más Mint XY; XY Része, stb.) alkalmazzák a releváns paraméterekre (pl. szennyeződés, hőmérséklet), hogy elősegítsék a normális használati vagy kialakítási szándékoktól való lehetséges deviációk

azonosítását. Gyakran olyan csapatot igényel, akik szakértelemmel bírnak a folyamat vagy termék kialakításával és alkalmazásával kapcsolatban.

Lehetséges Felhasználási Terület(ek)

A HAZOP alkalmazható a gyártási folyamatokra, beleértve a kiszervezett gyártást és formulálást, csakúgy, mint hatóanyag- és gyógyszer-beszállítókat, -berendezéseket és -létesítményeket. A gyógyszeriparban alkalmazták már elsődlegesen a folyamat biztonságosságára vonatkozó veszélyek értékelésére. Mint a HACCP esetében, a HAZOP elemzés kimenete egy kockázatkezelési kritikus műveletek listája lesz. Ez elősegíti a kritikus pontok monitorozását a gyártási folyamatban.

1.7 Előzetes veszélyelemzés (PHA)

A PHA egy olyan elemzőeszköz, mely egy veszéllyel vagy hibával kapcsolatos előzetes tapasztalaton vagy ismereten alapul, és célja a potenciálisan károsító hatású, jövőben lehetségesen előforduló veszélyek, veszélyes helyzetek és események azonosítása, illetve az előfordulási valószínűségük megbecslése, adott tevékenységgel, létesítménnyel, termékkel vagy rendszerrel kapcsolatban. Az eszköz a következő elemekből áll: 1) a kockázati esemény bekövetkezési lehetőségeinek azonosítása, 2) a lehetséges egészséget károsító hatás mértékének kvalitatív értékelése, 3) a veszély relatív rangsorolásának előállítása az előfordulás súlyosságának és valószínűségének kombinálásával, és 4) a lehetséges javító intézkedések azonosítása.

Lehetséges Felhasználási Terület(ek)

A PHA hasznos lehet a meglévő rendszerek elemzésekor vagy a veszélyek rangsorolásakor, amikor a körülmények megakadályozzák egy szélesebb körű technika alkalmazását. Alkalmazható a termék-, folyamat és létesítménykialakítások során, illetve kezdetben az általános terméktípusnál, majd a termékosztálynál, és később a konkrét terméknél előforduló lehetséges veszélytípusok értékelésére. A PHA-t leggyakrabban a projektek fejlesztési fázisában alkalmazzák, amikor még kevés információ van a kialakítás részleteivel vagy a műveleti eljárásokkal kapcsolatban; ezért e módszer mindig a későbbi vizsgálatok kiindulópontja lesz. Általában a PHA-val azonosított veszélyeken tovább becsléseket végeznek más kockázatkezelési eszközökkel, mint például amilyenek e szakaszban is bemutatásra kerülnek.

1.8 Kockázatrangsorolás és szűrés

A kockázatrangsorolás és szűrés a kockázatok összehasonlítására és rangsorolására szolgáló eszköz. Az összetett rendszerek kockázatrangsorolása általában több, különböző kvantitatív és kvalitatív faktor értékelését igényli minden egyes kockázatra nézve. Az eszköz magába foglalja az alap kockázati kérdés annyi komponensre való felosztását, amennyi szükséges a kockázatban szereplő faktorok megállapításához. Ezek a faktorok összekombinálhatóak egy relatív kockázatértékké, mely már alkalmazható a kockázatrangsorolás során. A „szűrők” mint - súlyozási tényezők vagy kockázati pontszám - határértékek formájában használhatók a kockázat rangsorolásához vagy a vezetési vagy irányelvi célokhoz való igazításhoz.

Lehetséges Felhasználási Terület(ek)

A kockázatrangsorolás és szűrés alkalmazható mind a hatóság mind az ipar által gyártóhelyek rangsorolására az inspekciókhoz/auditokhoz. A kockázatrangsorolási módszerek különösképpen hasznosak az olyan szituációkban, melyekben a kezelni kívánt kockázatok terítéke és a rejtett következményei sokrétűek és nehéz összehasonlítani azokat egy eszközzel. A kockázatrangsorolás hasznos akkor is, amikor a vezetőségek értékelnie kell mind a kvantitatívan és kvalitatívan becsült kockázatokat ugyanazon szervezeti kereten belül.

I.9 Statisztikai segédeszközök

A statisztikai eszközök támogathatják és elősegíthetik a minőségügyi kockázatkezelést. Lehetővé tehetik a hatékony adatkiértékelést, segítik az adathalmaz(ok) szignifikanciájának meghatározását, és elősegíthetik a megbízhatóbb döntéshozatalt. A következő listán néhány, a gyógyszeriparban általánosan használatos statisztikai eszköz látható:

- Ellenőrző Diagramok, például:
 - Elfogadási Ellenőrző Diagramok (lásd: ISO 7966);
 - Számtani Átlaggal és Figyelmeztető Határértékekkel ellátott Ellenőrző Diagramok (lásd: ISO 7873);
 - Kumulatív Összegdiagramok (lásd: ISO 7871);
 - Shewhart Ellenőrző Diagramok (lásd: ISO 8258);
 - Súlyozott Mozgóátlag.
- Kísérletek tervezése (DOE);
- Hisztogramok;
- Pareto Diagramok;
- Folyamatteljesítmény Elemzés.

II. Melléklet: A minőségügyi kockázatkezelés lehetséges alkalmazásai

Ezen Melléklet célja a minőségügyi kockázatkezelési elvek és eszközök lehetséges alkalmazásainak bemutatása az ipar és hatóságok részére. Mindenesetre, az egyes kockázatkezelési eszközök kiválasztása teljes mértékben a specifikus tények és körülmények függvénye.

Ezek a példák mindössze bemutató jellegűek és a minőségügyi kockázatkezelés lehetséges alkalmazásaira tesznek javaslatot. A Mellékletnek nem célja az aktuális hatósági követelményeken túli, új elvárások megfogalmazása.

II.1 A minőségügyi kockázatkezelés, mint az integrált minőségirányítás része

Dokumentáció

A hatósági elvárások aktuális interpretációinak és alkalmazásainak felülvizsgálata;

SOP-k, iránymutatók, stb. tartalmának fejlesztésének a kívánatosságának a meghatározása;

Képzés és oktatás

A kezdeti és / vagy folyamatban lévő képzések megfelelőségének meghatározása az alkalmazottak oktatása, tapasztalata és munka szokásai, valamint a korábbi képzések időszakos értékelése alapján (pl. hatékonyságuk).

Azon képzés, tapasztalat, képesítés és fizikai képességek azonosítása, amelyek lehetővé teszik a személyzet számára, hogy megbízhatóan és a termék minőségét nem befolyásoló módon hajtsák végre a műveleteket.

Minőségi hibák

Alapot szolgáltatni a feltételezett minőségi hibák, panaszok, trendekhez, eltérések, deviációk, kivizsgálások a specifikáción kívüli eredmények stb. lehetséges feltételezett minőséget érintő hatásainak azonosításához, értékeléséhez és kommunikálásához;

A kockázatkommunikáció elősegítése és a megfelelő tevékenységek meghatározása a jelentős termékhibák kezelése érdekében, a szabályozó hatóságokkal együttműködve (pl. visszahívás).

Auditálás/Inspekción

Mind a belső, mind a külső audit gyakoriságának és kiterjedésének a meghatározására, beleértve a következő faktorokat is:

- A meglévő jogi követelmények;
- A vállalat vagy létesítmény összesített megfeleltégi állapota;
- A vállalat minőségügyi kockázatkezelési tevékenységeinek robusztussága;
- A telephely összetettsége;
- A gyártási folyamatok összetettsége;
- A termék összetettsége és terápiás jelentősége;
- A minőségi hibák (pl. visszahívás) száma és jelentősége;
- Az előző auditok/inspekciók eredményei;

- Az épületet, berendezést, folyamatokat, kulcsszemélyzetet érintő jelentős változások;
- A termékgyártással kapcsolatos tapasztalatok (pl. gyakoriság, nagyságrend, tételszám)
- A hivatalos ellenőrző laboratóriumok vizsgálati eredményei.

Periodikus felülvizsgálat

A termékminőségi felülvizsgálaton belüli adatok eredményeinek a kiválasztása, értékelése és értelmezése;

A monitorozási adatok értelmezése (pl. az újvalidálási vagy mintavételezési változások megfelelőségi értékelésének az elősegítése).

Változáskezelés / Változáskövetés

A változások kezelése a gyógyszerfejlesztésben és a gyártás során felhalmozódott ismeretek és információk alapján;

A változások hatásának értékelése a végtermék elérhetőségére nézve;

Annak értékelése, hogy a létesítmény, a berendezés, az anyag, a gyártási folyamat vagy a technikai transzferek milyen hatással vannak a termék minőségére;

A változás végrehajtását megelőző megfelelő intézkedések meghatározása, pl. kiegészítő tesztelés, újrakvalifikálás, újvalidálás, vagy a hatóságokkal való kommunikáció.

Folyamatos fejlesztés

A folyamatok folyamatos fejlesztésének elősegítése a termék életciklusa alatt.

II.2 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a hatósági tevékenységek része

Inspekciós és értékelési tevékenységek

Az erőforrások elosztásának elősegítése, például az inspekciók tervezését és gyakoriságát, valamint az inspekciók és értékelések intenzitását (lásd: a II.1 Melléklet "Auditálás/Inspekció" szakasza);

Például a minőségi hibák, a lehetséges visszahívások és az inspekciós észrevételek jelentőségének értékelése;

Az ellenőrzés utáni hatósági nyomon követés megfelelőségének és típusának meghatározása;

Az ipar által benyújtott információk értékelése, ideértve a gyógyszerfejlesztési információkat is;

A javasolt variációk vagy változások hatásának értékelése;

Azon kockázatok azonosítása, amelyekről az inspektoroknak és az értékelőknek kommunikálniuk kell, hogy jobban megértsék, hogyan vannak a kockázatok ellenőrizve / lehet a kockázatokat ellenőrizni (pl. Parametrikus felszabadítás, Folyamatelemző Technológia (PAT)).

II.3 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a fejlesztés része

Minőségi termék és gyártási folyamatának megtervezése a termék tervezett teljesítményének következetes megvalósítása érdekében (lásd ICH Q8);

A termékteljesítmény ismeretének javítása az anyagjellemzők széles skáláján (például részecskeméret-eloszlás, nedvességtartalom, áramlási tulajdonságok), a feldolgozási lehetőségeknél és a folyamatparamétereknél;

A nyersanyagok, oldószerek, hatóanyag (API) kiindulási anyagok, segédanyagok vagy csomagolóanyagok kritikus tulajdonságainak felmérése;

Megfelelő előírások meghatározása, a kritikus folyamatparaméterek azonosítása és a gyártási ellenőrzések kialakítása (pl. a gyógyszerfejlesztési vizsgálatokból származó információk felhasználásával a minőségi tulajdonságok klinikai jelentőségére és a feldolgozás során történő ellenőrzésük képességére vonatkozóan);

A minőségi jellemzők variabilitásának csökkentése:

- csökkentse a termék- és anyaghibákat;
- csökkentse a gyártási hibákat.

További vizsgálatok szükségességének felmérése (pl. bioekvivalencia, stabilitás) a méretnövelés és a technológiaátadás vonatkozásában;

A „design space” koncepció kihasználása (lásd ICH Q8).

II.4 A minőségügyi kockázatkezelés létesítmények, berendezések és kiszolgáló rendszerek számára

Létesítmény / berendezés kialakítás

Az épületek és létesítmények tervezésekor a megfelelő zónák meghatározása, pl.:

- anyag- és személyforgalom;
- szennyezés minimalizálása;
- kártevőirtó intézkedések;
- összekeveredések megelőzése;
- nyitott vs. zárt berendezés;
- tiszta terek vs. izolátor technológiák;

- dedikált vagy elkülönített létesítmények / berendezések.

A berendezésekhez és tartályokhoz megfelelő termékkel érintkező anyagok meghatározása (pl. rozsdamentes acél típus, tömítések, kenőanyagok kiválasztása);

A megfelelő kiszolgáló rendszerek meghatározása (pl. gőz, gázok, energiaforrás, sűrített levegő, fűtés, szellőztetés és légkondicionálás (HVAC), víz);

Meghatározza a kapcsolódó berendezések megfelelő megelőző karbantartását (pl. a szükséges alkatrészek leltárát).

Higiéniai szempontok a létesítményekben

A termék védelme a környezeti veszélyektől, ideértve a kémiai, mikrobiológiai és fizikai veszélyeket is (pl. a megfelelő ruházat és munkaruházat meghatározása, higiéniai szempontok);

A környezet (pl. személyzet, a keresztszennyeződési lehetőség) védelme érdekében a gyártandó termékkel kapcsolatos veszélyekkel szemben.

A létesítmény/berendezés/kiszolgáló rendszer kvalifikálás

A létesítmények, épületek, gyártóberendezések és/vagy laboratóriumi műszerek (beleértve a megfelelő kalibrálási módszereket is) kvalifikálás kiterjedtségének és mértékének meghatározása.

Berendezések tisztítása és környezetellenőrzés

Az erőfeszítések és döntések megkülönböztetése a rendeltetésszerű felhasználás alapján (például a többcélú és az egycélú, tételenkénti vs. folyamatos gyártás);

Az elfogadható (meghatározott) tisztítás validálási határértékek meghatározása.

Kalibrálás/megelőző karbantartás

A megfelelő kalibrálási és karbantartási ütemtervek beállítása.

Számítógépes rendszerek és számítógép-vezérlésű berendezések

A számítógépes hardver és szoftver kialakításának kiválasztása (például moduláris, strukturált, hibátűrés);

A validálás mértékének meghatározása, pl.:

- a kritikus teljesítményparaméterek azonosítása;
- a követelmények és a kialakítás kiválasztása;
- kód áttekintés;
- a tesztelés és a tesztelési módszerek mértéke;

- az elektronikus iratok és aláírások megbízhatósága.

II.5 A minőségügyi kockázatkezelés, mint az anyagkezelés része

Beszállítók és szerződéses gyártók értékelése

A beszállítók és a szerződéses gyártók átfogó értékelése (pl. auditálás, beszállítói minőségi megállapodások).

Kiindulási anyag

A kiindulási anyagok változékonyságával kapcsolatos különbségek és lehetséges minőségi kockázatok (például életkor, szintézis útja) felmérése.

Anyagok felhasználása

Annak meghatározása, hogy helyénvaló-e karanténban lévő alatt anyagot felhasználni (pl. további belső feldolgozásra);

Annak meghatározása, hogy megfelelő-e az visszadolgozás, az átdolgozás, a visszaküldött áruk felhasználása.

Tárolási, logisztikai és forgalmazási feltételek

Annak felmérése, hogy megfelelőek-e az intézkedések a megfelelő tárolási és szállítási feltételek fenntartásához (pl. hőmérséklet, páratartalom, tartálykialakítás);

Annak meghatározása, hogy a tárolási vagy szállítási körülmények közötti eltérések milyen hatással vannak a termék minőségére (pl. a hideg lánc kezelése), más ICH iránymutatásokkal összefüggésben.

Az infrastruktúra fenntartása (pl. kapacitás a megfelelő szállítási feltételek biztosításához, ideiglenes tárolás, veszélyes anyagok és ellenőrzött anyagok kezelése, vámkezelés);

Információnyújtás a gyógyszerek rendelkezésre állásának biztosításához (pl. a szállítási lánc kockázatainak rangsorolása).

II.6 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a gyártás része

Validálás

A hitelesítési, kvalifikálási és validálási tevékenységek (pl. analitikai módszerek, folyamatok, berendezések és tisztítási módszerek) terjedelmének és mértékének meghatározása;

A nyomon követési tevékenységek (pl. a mintavétel, a monitorozás és újvalidálás) kiterjedtségének meghatározása;

Megkülönböztetni a kritikus és a nem kritikus folyamatokat a validációs vizsgálat megtervezésének megkönnyítése érdekében.

Gyártásközi mintavétel és vizsgálat

A gyártásközi ellenőrzések gyakoriságának és mértékének értékelése (pl. a csökkentett mértékű ellenőrzés igazolása a bevált ellenőrzés körülményei között);

A folyamatelemző technológiák (PAT) alkalmazásának értékelése és igazolása parametrikus és valós idejű felszabadítások eseteiben.

Gyártástervezés

Megfelelő gyártástervezés meghatározása (például dedikált, kampány és párhuzamos gyártási folyamatsorozatok).

II.7 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a laboratóriumi ellenőrzés és stabilitásvizsgálatok része

Specifikáción kívüli eredmények

A lehetséges okok és a helyesbítő intézkedések azonosítása a specifikáción kívüli eredmények kivizsgálásai során.

Újravizsgálási idő/lejárat dátum

A félkész termékek, segédanyagok és kiindulási anyagok tárolásának és vizsgálatának megfelelőségének értékelése.

II.8 A minőségügyi kockázatkezelés, mint a csomagolás és címkézés része

Csomagolások kialakítása

A másodlagos csomag megtervezése az elsődlegesen csomagolt termék védelme érdekében (például a termék hitelességének, a címke olvashatóságának biztosítása).

A konténerzárási rendszer kiválasztása

A tartályzárási rendszer kritikus paramétereinek meghatározása.

Címkeellenőrzések

Címkeellenőrzési eljárások megtervezése, melyek a különböző termékcímkék lehetséges összekeveredési lehetőségein alapulnak, beleértve ugyanazon címke különböző verzióit is.