



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2015. szeptember

EMA/CHMP/ICH/214732/2007

Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerek Bizottsága (CHMP)

ICH Q10 útmutató – Gyógyszerészeti minőségügyi rendszer

Átadás a CHMP számára	2007. május
Átadás az érdekelt felek számára	2007. május
Véleményezési határidő	2007. november
CHMP általi végső elfogadás	2008. június
Hatályosság kezdete	2008. június

Dokumentum előzmények

Kód	Előzmény	Dátum
Q10	Az Irányítóbizottság jóváhagyása a 2. lépés alatt, és nyilvános konzultációra bocsátás.	2007. május 9.

Aktuális 4. lépés szerinti változat

Q10	Az Irányítóbizottság jóváhagyása a 4. lépés alatt, és elfogadásukra vonatkozó javaslat a három ICH szabályozó testület számára.	2008. június 4.
-----	---	-----------------

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

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

ICH Q10 útmutató – Gyógyszerészeti minőségügyi rendszer

Tartalomjegyzék

1. Gyógyszerészeti minőségügyi rendszer	4
1.1. Bevezetés	4
1.2. Hatáskör	4
1.3. Az ICH Q10 kapcsolata a regionális GMP követelményekkel, ISO szabványokkal és ICH Q7-el.	5
1.4. Az ICH Q10 kapcsolata a hatósági megközelítésekkel	6
1.5. Az ICH Q10 céljai	6
1.6. Támogatórendszerek: tudásmenedzsment és minőségügyi kockázatkezelés	6
1.7. Kialakítási és tartalmi megfontolások	7
1.8. Minőségügyi kézikönyv	8
2. Vezetőségi felelősség	8
2.1. Vezetőségi elköteleződés	8
2.2. Minőségügyi politika	9
2.3. Minőségtervezés	9
2.4. Források kezelése	10
2.5. Belső kommunikáció	10
2.6. Vezetőségi felülvizsgálat	10
2.7. Kiszervezett tevékenységek és beszerzett anyagok kezelése	10
2.8. A terméktulajdon változásának kezelése	11
3. A folyamatteljesítmény és termékminőség folyamatos fejlesztése	11
3.1. Életciklus állomáscélok	11
3.2. Gyógyszerészeti minőségügyi rendszer elemek	12
4. A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer folyamatos fejlesztése	17
4.1. A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer vezetőségi felülvizsgálata	17
4.2. A gyógyszerészeti minőségügyi rendszert befolyásoló belső és külső tényezők monitorozása	17
4.3. A vezetői felülvizsgálat és monitorozás eredményei	18
5. Szójegyzék	19
1. Melléklet	22
2. Melléklet	23

1. Gyógyszerészeti minőségügyi rendszer

1.1. Bevezetés

Ez a dokumentum az új, három részből álló ICH iránymutatás egyikét vezeti be, mely leírja a gyógyszeripar hatékony minőségirányítási rendszerének modelljét, melyre a továbbiakban a következőképpen lesz utalva: *Gyógyszerészeti minőségügyi rendszer*. Az útmutató egészében a „gyógyszerészeti minőségügyi rendszer” kifejezés az ICH Q10 modellt jelenti.

Az ICH Q10 egy átfogó modellt ír le a hatékony gyógyszerészeti minőségügyi rendszerre, amely a Nemzetközi Szabványügyi Szervezet (ISO) minőségkonceptióin alapul, és magába foglalja az alkalmazandó Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) előírásait, és kiegészíti az ICH Q8 „Gyógyszerészeti fejlesztés” és az ICH Q9 „Minőségügyi kockázatkezelés” elveit. Az ICH Q10 egy olyan gyógyszerészeti minőségügyi rendszer modellje, amelyet a termék életciklusának különböző szakaszaiba lehet beépíteni. Az ICH Q10 gyártóhelyekre alkalmazandó tartalmának nagy részét jelenleg a regionális GMP-előírások határozzák meg. Az ICH Q10-nak nem célja a jelenlegi hatósági követelményeken túli új elvárások megfogalmazása. Következésképpen az ICH Q10 tartalma, amely kiegészíti a jelenlegi regionális GMP-követelményeket, választható.

Az ICH Q10 demonstrálja az ipar és a hatóságok támogatását egy hatékony gyógyszerészeti minőségbiztosítási rendszerre nézve, amely a közegészségügy érdekében javítja a gyógyszerek minőségét és elérhetőségét az egész világon. Az ICH Q10-nak a termék teljes életciklusa alatt történő alkalmazásának elő kell segítenie az innovációt és a folyamatos fejlesztést, valamint meg kell erősítenie a kapcsolatot a gyógyszerfejlesztés és a gyártási tevékenységek között.

1.2. Hatáskör

Ez az útmutató azokra a rendszerekre vonatkozik, amelyek elősegítik a gyógyszerészeti hatóanyagok (API) és a gyógyszerkészítmények – beleértve a biotechnológiát és a biológiai termékeket is – fejlesztését és gyártását a termék életciklusa alatt.

Az ICH Q10 elemeit a termék életciklus-szakaszaira megfelelő és arányos módon kell alkalmazni, felismerve az egyes szakaszok közötti különbségeket és különböző célokat (lásd a 3. Szakaszt).

Ezen iránymutatás alkalmazásában a termék életciklusa magában foglalja az új és meglévő termékek következő technikai intézkedéseit:

- Gyógyszerészeti Fejlesztés
 - Hatóanyag-fejlesztés;
 - Formulálás-fejlesztés;
 - Kísérleti termékek gyártása;

- Szállítási rendszer-fejlesztés;
- Gyártási folyamat-fejlesztés és méretnövelés;
- Analitikai módszer-fejlesztés.
- Technológiaátadás
 - Új termékek továbbítása a Fejlesztés során a Gyártás révén;
 - Átadások a forgalomba hozott termékek gyártási és vizsgálati helyszínein belül vagy azok között.
- Kereskedelmi Célú Gyártás
 - Anyagok beszerzése és ellenőrzése;
 - Létesítmények, kiszolgáló rendszerek és berendezések biztosítása;
 - Gyártás (beleértve a csomagolást és a címkézést is);
 - Minőség-ellenőrzés és biztosítás;
 - Felszabadítás;
 - Raktározás;
 - Forgalmazás (kivéve a nagykereskedelmi tevékenységeket).
- Termékmegszüntetés
 - Dokumentáció megőrzése;
 - Ellenminták;
 - A termék folyamatos értékelése és jelentése.

1.3. Az ICH Q10 kapcsolata a regionális GMP követelményekkel, ISO szabványokkal és ICH Q7-el

Az ICH Q10 alapját a regionális GMP-követelmények, az ICH Q7 iránymutatás, az „Aktív gyógyszerészeti összetevők helyes gyógyszergyártási gyakorlati útmutatója” és az ISO minőségirányítási rendszerre vonatkozó irányelvek képezik. Az alább leírt célok elérése érdekében az ICH Q10 kiegészíti a GMP-ket azáltal, hogy leírja a meghatározott minőségbiztosítási rendszer elemeit és a vezetői felelősségeket. Az ICH Q10 harmonizált modellt biztosít a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerhez a termék teljes életciklusa alatt, és a regionális GMP követelményekkel együtt ajánlott az alkalmazása.

A regionális GMP-k nem foglalkoznak kifejezetten a termék életciklusának minden szakaszával (például a fejlesztéssel). Az ebben az útmutatóban ismertetett minőségügyi rendszerelemek és vezetési felelősségek célja, a tudományos és a kockázatalapú megközelítések alkalmazásának ösztönzése az életciklus minden szakaszában, ezáltal a termék teljes életciklusának folyamatos fejlesztésének az elősegítése.

1.4. Az ICH Q10 kapcsolata a hatósági megközelítésekkel

Egy adott termékre vagy gyártóüzemre vonatkozó hatósági megközelítéseknek arányosnak kell lenniük a termék és a folyamat megértésének szintjével, a minőségügyi kockázatkezelés eredményeivel és a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer hatékonyságával. Megvalósításukkor a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer hatékonyságát általában a gyártási helyszínen végzett hatósági inspekció során lehet értékelni. A tudományos és kockázatalapú hatósági megközelítések fejlesztésének lehetséges lehetőségeit az 1. melléklet határozza meg. A hatósági folyamatokat régióként határozzák meg.

1.5. Az ICH Q10 céljai

A Q10 modell megvalósításának három fő célkitűzést kell elérnie, amelyek kiegészítik vagy javítják a regionális GMP-követelményeket.

1.5.1. A termékmegvalósítás elérése

Olyan rendszer létrehozása, implementációja és karbantartása, amely lehetővé teszi a betegek, az egészségügyi szakemberek, a hatóságok (ideértve az elfogadott hatósági dokumentumoknak való megfelelést is) és más belső és külső ügyfelek igényeinek kielégítéséhez megfelelő minőségi jellemzőkkel rendelkező termékek előállítását.

1.5.2. A kontrollállapot kialakítása és fenntartása

Hatékony monitorozó és kontrollrendszerek kifejlesztése és használata a folyamatok teljesítményéhez és a termék minőségéhez, ezáltal biztosítva a folyamatok folyamatos megfelelőségét és képességét. A minőségügyi kockázatkezelés hasznos lehet a monitorozást és kontrollt végző rendszerek azonosításában.

1.5.3. A folyamatos fejlesztés elősegítése

A megfelelő termékminőség-fejlesztések, a folyamatfejlesztések, a bizonytalanság csökkentése, az innovációs lehetőségek és a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer fejlesztési lehetőségeinek azonosítása és végrehajtása, ezáltal a minőségügyi igények következetes teljesítőképességének növelése. A minőségügyi kockázatkezelés hasznos lehet a területek azonosításában és prioritásaik meghatározásában a folyamatos fejlesztés során.

1.6. Támogató rendszerek: tudásmenedzsment és minőségügyi kockázatkezelés

A *tudásmenedzsment* és a minőségügyi kockázatkezelés alkalmazása lehetővé teszi a vállalat számára az ICH Q10 hatékony és sikeres megvalósítását. Ezen támogató rendszerek megkönnyítik a fenti 1.5. Szakaszban leírt célok elérését azáltal, hogy eszközöket biztosítanak a termékminőséggel kapcsolatos tudományos és kockázatalapú döntésekhez.

1.6.1. Tudásmenedzsment

A termék- és a folyamatismeretet a fejlesztéstől a termék kereskedelemben maradásáig életéig, (beleértve a termékmegszüntést is) menedzselni kell. Például a tudományos megközelítéseket alkalmazó fejlesztési tevékenységek tudást szolgáltatnak a termékek és a folyamatok megértéséhez. A tudásmenedzsment a termékekkel, a gyártási folyamatokkal és összetevőikkel kapcsolatos információk megszerzésének, elemzésének, tárolásának és terjesztésének szisztematikus megközelítése. A tudás forrásai között szerepelnek, de nem korlátozódnak ezekre az előzetes ismeretekre (nyilvános vagy belsőleg dokumentált); gyógyszerfejlesztési vizsgálatok; technológiaátadási tevékenységek; a termék életciklusa alatt történő folyamatvalidálási vizsgálatok; gyártási tapasztalat; innováció; folyamatos fejlődés; és *változáskezelési* tevékenységek.

1.6.2. Minőségügyi kockázatkezelés

A minőségügyi kockázatkezelés szerves része a hatékony gyógyszerészeti minőségügyi rendszernek. Proaktív megközelítést nyújthat a lehetséges minőségügyi kockázatok azonosításához, tudományos értékeléséhez és ellenőrzéséhez. Ez megkönnyíti a folyamat teljesítményének és a termék minőségének folyamatos fejlesztését a termék életciklusa alatt. Az ICH Q9 elveket és példákat szolgáltat a minőségügyi kockázatkezelés eszközeire, melyek alkalmazhatók a gyógyszerminőség különböző aspektusaira.

1.7. Kialakítási és tartalmi megfontolások

- a) A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer kialakításának, felépítésének és dokumentációjának jól felépítettnek és egyértelműnek kell lennie, hogy megkönnyítse a közös megértést és a következetes alkalmazást.
- b) Az ICH Q10 elemeit a termék életciklus-szakaszaira megfelelő és arányos módon kell alkalmazni, felismerve az egyes szakaszokhoz rendelkezésre álló különböző célokat és ismereteket.
- c) Új gyógyszerészeti minőségügyi rendszer kialakításakor vagy a meglévő módosításakor figyelembe kell venni a vállalat tevékenységeinek méretét és összetettségét. A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer kialakításának tartalmaznia kell a megfelelő kockázatkezelési elveket. Noha a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer egyes szempontjai vállalati szintűek, mások pedig telephely-specifikusak, a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer hatékonysága általában telephelyi szinten van demonstrálva.
- d) A gyógyszerészeti minőségügyi rendszernek magába kell foglalnia a megfelelő folyamatokat, erőforrásokat és felelőségeket a *kiszervezett tevékenységek* és a vásárolt anyagok minőségének biztosításához, a 2.7. Szakaszban leírtak szerint.

- e) A 2. Szakaszban leírt vezetői felelősségeknek meghatározottaknak kell lenniük a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerben.
- f) A gyógyszerészeti minőségügyi rendszernek a következő elemeket kell tartalmaznia a 3. Szakaszban leírtak szerint: a folyamatteljesítmény és a termékminőség monitorozása, *helyesbítő és megelőző tevékenységek*, változáskezelés és vezetői felülvizsgálat.
- g) A 4. szakaszban leírt *teljesítménymutatókat* meg kell határozni és alkalmazni is kell a gyógyszerészeti minőségügyi rendszeren belüli folyamatok hatékonyságának nyomon követésére.

1.8. Minőségügyi Kézikönyv

Minőségi kézikönyvet vagy azzal egyenértékű dokumentációs megközelítést kell létrehozni, amelynek tartalmaznia kell a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer leírását. A leírásnak tartalmaznia kell:

- a) A *minőségügyi politikát* (lásd: 2. Szakasz);
- b) A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer hatáskörét;
- c) A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer folyamatainak, valamint azok sorrendiségének, kapcsolódásainak és kölcsönös függőségeinek azonosítását. A folyamatábrák és folyamatábrák hasznos eszközök lehetnek a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer folyamatainak vizuális ábrázolásának megkönnyítéséhez;
- d) A vezetői felelősségeket a gyógyszerészeti minőségügyi rendszeren belül (lásd: 2. Szakasz).

2. Vezetőségi felelősség

A vezetés alapvető jelentőséggel bír egy vállalati szintű, minőség iránti elköteleződés megteremtésében és fenntartásában, illetve a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer teljesítményére nézve is.

2.1. Vezetőségi elköteleződés

- a) A *felső vezetésnek* a végső felelőssége annak biztosítása, hogy hatékony gyógyszerészeti minőségügyi rendszer működjön a minőségi célok elérésének érdekében, valamint hogy a szerepeket, felelősségeket és jogosultságokat a vállalat egészében meghatározzák, kommunikálják és végre is hajtják.
- b) A vezetésnek:
 - 1) Részt kell vennie egy hatékony gyógyszerészeti minőségügyi rendszer megtervezésében, megvalósításában, monitorozásában és karbantartásában;

- 2) Demonstrálnia kell a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer erőteljes és látható támogatását, és biztosítania is kell annak végrehajtását szervezet egészében;
- 3) Gondoskodnia kell arról, hogy ki legyen alakítva egy időszerű és hatékony kommunikációs és továbbíteli folyamat a minőségügyi kérdéseknek a vezetés megfelelő szintjére történő továbbítására;
- 4) Meg kell határoznia a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerrel kapcsolatos összes szervezeti egység egyéni és kollektív szerepeit, felelősségeit, jogosultságait és kapcsolatait. Gondoskodnia kell arról, hogy ezeket a kapcsolatokat a szervezet minden szintjén kommunikálják és megértsék. A regionális szabályozás előír egy olyan független minőségügyi egységet/struktúrát, amely felhatalmazással rendelkezik bizonyos, a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerrel kapcsolatos kötelezettségek teljesítésére;
- 5) Vezetnie kell vezetőségi felülvizsgálatokat a folyamatok teljesítményéről és a termék minőségről, valamint magáról a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerről;
- 6) Támogatnia kell a folyamatos fejlesztést;
- 7) Biztosítania kell a megfelelő erőforrásokat.

2.2. Minőségügyi politika

- a) A felső vezetésnek olyan minőségpolitikát kell kidolgoznia, amely leírja a vállalat minőséggel kapcsolatos általános szándékait és irányítását.
- b) A minőségpolitikának tartalmaznia kell az alkalmazandó hatósági követelmények betartásának elvárását, és elő kell segítenie a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer folyamatos fejlesztését.
- c) A minőségpolitikát a vállalat minden szintjén kommunikálni kell és meg kell értenie a személyzetnek.
- d) A minőségpolitikát rendszeresen felül kell vizsgálni a hatékonyság folyamatos biztosításának érdekében.

2.3. Minőségtervezés

- a) A felső vezetésnek gondoskodnia kell a minőségügyi politika végrehajtásához szükséges minőségügyi célok meghatározásáról és közléséről.
- b) A minőségügyi célok elérését a vállalat minden releváns szintjén elő kell segíteni.
- c) A minőségügyi céloknak összhangban kell állniuk a vállalat stratégiáival és konzisztensnek kell lenniük a minőségügyi irányelvekkel.
- d) A vezetőségnek megfelelő erőforrásokat és képzést kell biztosítania a minőségügyi célok eléréséhez.

- e) A teljesítménymutatókat – amelyekkel mérik az előrehaladást a minőségi célkitűzésekkel szemben – létre kell hozni, azokat monitorozni kell, rendszeresen kommunikálni, és a jelen dokumentum 4.1. Szakaszában leírtak szerint eljárni.

2.4. Források kezelése

- a) A vezetőségnek meg kell határoznia és biztosítania kell az elegendő és megfelelő erőforrásokat (emberi, pénzügyi, anyagok, létesítmények és berendezések) a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer végrehajtásához és fenntartásához, valamint annak hatékonyságának folyamatos fejlesztéséhez.
- b) A vezetőségnek biztosítania kell, hogy az erőforrásokat megfelelő módon alkalmazzák egy adott termékre, folyamatra vagy telephelyre.

2.5. Belső kommunikáció

- a) A vezetőségnek biztosítania kell a megfelelő kommunikációs folyamatok kialakítását és végrehajtását a vállalatban.
- b) A kommunikációs folyamatoknak biztosítaniuk kell a megfelelő információáramlást a vállalat minden szintje között.
- c) A kommunikációs folyamatoknak biztosítaniuk kell a termékminőséggel és a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerrel kapcsolatos bizonyos kérdések megfelelő és időben történő elrendezését.

2.6. Vezetőségi felülvizsgálat

- a) A felső vezetésnek felelősséget kell vállalnia a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer irányításáért a vezetőségi felülvizsgálaton keresztül, annak folyamatos alkalmasságának és hatékonyságának biztosítására.
- b) A vezetőségnek értékelnie kell a folyamatteljesítmény és a termékminőség, valamint a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer időszakos felülvizsgálatának következtetéseit, a 3. és 4. Szakaszokban leírtak szerint.

2.7. Kiszervezett tevékenységek és beszerzett anyagok kezelése

A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer – beleértve az ebben a szakaszban leírt vezetői felelősségeket – kiterjed a kiszervezett tevékenységek és a vásárolt anyagok minőségének ellenőrzésére és felülvizsgálatára is. Végül soron a gyógyszeripari vállalat a felelős annak biztosításáért, hogy a megfelelő folyamatok valósuljanak meg a kiszervezett tevékenységek és a vásárolt anyagok minőségének ellenőrzésének érdekében. Ezeknek a folyamatoknak magukba kell foglalniuk a minőségügyi kockázatkezelést, illetve a következőket:

- a) A tevékenységek kiszervezése vagy az anyagszállítók kiválasztása előtt a másik fél alkalmasságának és kompetenciájának a felmérése (például auditok,

anyagértékelések, minősítések) az adott tevékenység elvégzésére vagy az anyag egy meghatározott ellátási lánc által történő felhasználásának biztosítására;

- b) Az érintett felek minőséggel kapcsolatos tevékenységeinek, felelősségi körének és kommunikációs folyamatainak meghatározása. A kiszervezett tevékenységek esetében ezt be kell építeni a megbízó és a megbízott közötti írásbeli megállapodásba;
- c) A megbízott teljesítményének vagy a szolgáltatótól származó anyagminőség ellenőrzése és felülvizsgálata, valamint a szükséges fejlesztések azonosítása és végrehajtása;
- d) A bejövő összetevők és anyagok ellenőrzése annak biztosítása érdekében, hogy azok a jóváhagyott forrásokból származnak-e a megállapodás szerinti ellátási láncon keresztül.

2.8. A terméktulajdon változásának kezelése

Amikor a terméktulajdon megváltozik (például akvizíciók révén), a vezetőségnek mérlegelnie kell ennek összetettségét, és biztosítania kell a következőket:

- a) A folyamatban lévő felelősségeket minden érintett társaság meghatározza;
- b) A szükséges információ transzferálva lett.

3. A folyamatteljesítmény és termékminőség folyamatos fejlesztése

Ez a szakasz az életciklus szakaszainak céljait és a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer négy konkrét elemét írja le, amelyek kiegészítik az ICH Q10 1.5. Szakaszában meghatározott célkitűzéseinek eléréséhez szükséges regionális követelményeket. Nem fejt ki újra az összes regionális GMP-követelményt.

3.1. Életciklus állomáscélok

Az egyes termékek életciklus-szakasz céljait az alábbiakban ismertetjük.

3.1.1. Gyógyszerfejlesztés

A gyógyszerfejlesztési tevékenységek célja, hogy úgy tervezzék meg egy terméket és annak gyártási folyamatait, hogy következetesen biztosítva legyen a tervezett teljesítmény, és megfeleljen a betegek és az egészségügyi szakemberek igényeinek, valamint a hatóságok és a belső vásárlók igényeinek. A gyógyszerfejlesztési megközelítéseket az ICH Q8 ismerteti. A feltáró és klinikai fejlesztési tanulmányok eredményei, bár ezen útmutató keretein kívül esnek, hozzájárulnak a gyógyszerfejlesztéshez.

3.1.2. Technológiai transzfer

A technológiaátadási tevékenységek célja a termékkel és folyamattal kapcsolatos tudás átadása a fejlesztés és a gyártás között, valamint a gyártási telephelyek között a termékmegvalósítás elérése érdekében. Ez az ismeret szolgál alapul a gyártási folyamathoz, a kontroll stratégiához, a folyamatvalidálási megközelítés meghatározásához és a folyamatos fejlesztéshez.

3.1.3. Kereskedelmi célú gyártás

A gyártási tevékenységek célja a termékmegvalósítás, a kontrollállapot kialakítása és fenntartása, valamint a folyamatos fejlesztés elősegítése. A gyógyszerészeti minőségügyi rendszernek biztosítania kell, hogy a kívánt termékminőséget rendszeresen megvalósítsák, elérjék a megfelelő folyamatteljesítményt, az ellenőrzések megfelelőek legyenek, a fejlesztési lehetőségeket azonosítsák és értékeljék, és az ismereteket folyamatosan bővítsék.

3.1.4. A termék gyártásának leállítása

A termékleállítási tevékenységek célja a termék életciklus végső szakaszának hatékony menedzselése. A termékleállításkor egy előre meghatározott megközelítést kell alkalmazni az olyan tevékenységek kezelésére, mint a dokumentáció és a minták megőrzése, valamint a termék folyamatos értékelése (pl. panaszkezelés és stabilitás), valamint jelentéstétel, a hatósági követelményekkel összhangban.

3.2 Gyógyszerészeti minőségügyi rendszer elemek

Az alábbiakban ismertetett elemekre szükség lehet, részben a regionális GMP-előírások szerint. Habár, a Q10 modell célja ezen elemek fejlesztése annak érdekében, hogy elősegítse a termékminőség életciklus-alapú megközelítését. Ez a négy elem a következő:

- Folyamatteljesítmény és termékminőség-monitorozó rendszer;
- Helyesbítő és megelőző tevékenységek (CAPA) rendszere;
- Változáskezelő rendszer;
- A folyamatteljesítmény és a termékminőség vezetőségi felülvizsgálata.

Ezeket az elemeket a termék életciklusának minden szakaszára megfelelő és arányos módon kell alkalmazni, felismerve az egyes szakaszok közötti különbségeket és különböző célokat. A termék életciklusa alatt a vállalatok ösztönözve vannak arra, hogy értékeljék a termékminőség fejlesztését célzó innovatív megközelítési lehetőségeket.

Mindegyik elemet az elem alkalmazásának példája követi a gyógyszer életciklus-szakaszok eseteire nézve.

3.2.1. Folyamatteljesítmény és termékminőség-monitorozó rendszer

A gyógyszeripari vállalatoknak meg kell tervezniük és végre kell hajtaniuk a folyamatok teljesítményét és a termékminőséget monitorozó rendszert a kontrollállapot fenntartása érdekében. A hatékony monitorozó rendszer biztosítja a folyamatok és ellenőrzések folyamatos megfelelőségét a kívánt minőségű termék előállításához és a folyamatos fejlesztési terület meghatározáshoz. A folyamatteljesítmény és a termékminőség-monitorozó rendszernek az alábbiaknak kell megfelelnie:

- a) Alkalmaznia kell a minőségügyi kockázatkezelést a kontrollstratégia létrehozásához. Ez magában foglalhatja a gyógyszeranyagokkal és a gyógyszerkészítmények anyagaival és összetevőivel kapcsolatos paramétereket és attribútumokat, a létesítmények és berendezések működési feltételeit, a gyártásközi ellenőrzéseket, a késztermék-specifikációkat, valamint a kapcsolódó módszereket és a monitorozási és ellenőrzési gyakoriságot. A kontrollstratégiának elő kell segítenie az időben történő visszajelzést/visszacsatolást, valamint a megfelelő helyesbítő és megelőző tevékenységeket;
- b) Biztosítania kell a kontrollstratégiában azonosított paraméterek és attribútumok mérésére és elemzésére szolgáló eszközöket (pl. adatkezelési és statisztikai eszközök);
- c) Elemeznie kell a kontrollstratégiában azonosított paramétereket és attribútumokat, hogy igazolja a kontrollállapoton belüli folyamatos működést;
- d) Azonosítania kell a folyamatok teljesítményét és a termék minőségét befolyásoló bizonytalansági forrásokat a bizonytalanság csökkentésére vagy ellenőrzésére vonatkozó fejlesztési folyamatok elősegítésének céljából;
- e) Tartalmaznia kell a termék minőségére vonatkozó visszajelzéseket mind belső, mind külső forrásokból, például panaszok, termékelutasítások, nem megfelelőségek, visszahívások, eltérések, auditok és hatósági inspekciók és megállapításaik;
- f) Biztosítania kell az ismereteket a folyamat megértésének fejlesztéséhez, a tervezési tér (*design space*) növeléséhez (ha van), és tegye lehetővé a folyamatvalidálás innovatív megközelítéseit.

1. Táblázat. A folyamatteljesítmény és a termékminőség-ellenőrző rendszer alkalmazása a termék teljes életciklusa alatt.

Gyógyszerfejlesztés	Technológiai transzfer	Kereskedelmi célú gyártás	Termék gyártásának leállítása
A folyamatokkal és a termékekkel kapcsolatos ismeretek, valamint a fejlesztés során végzett folyamat- és termékmonitorozás felhasználható a gyártási kontrollstratégia létrehozására.	A méretnövelő tevékenységek során monitorozás előzetes jelzést adhat a folyamat teljesítményéről és a gyártásba történő sikeres integrációjáról. Az átadás és a tevékenységek méretnövelése során szerzett ismeretek hasznosak lehetnek a kontrollstratégia továbbfejlesztésében.	A folyamatteljesítmény és a termékminőség-ellenőrzés monitorozásához egy jól meghatározott rendszert kell alkalmazni a teljesítmény kontrollállapotban való biztosítására, és a fejlesztési területek azonosításának érdekében.	A gyártás befejezése utáni monitorozásnak, például a stabilitási vizsgálatoknak a vizsgálatok befejezéséig folytatódniuk kell. A forgalomba hozott termékekkel kapcsolatos megfelelő intézkedéseket továbbra is a regionális szabályozásnak megfelelően kell végrehajtani.

3.2.2. Helyesbítő és megelőző tevékenységek (CAPA) rendszere

A gyógyszergyártónak rendelkeznie kell a panaszok, a termékelutasítások, a nem megfelelőségek, visszahívások, eltérések, auditok, hatósági inspekciók és megállapítások kivizsgálásaiból, valamint a folyamatteljesítmény és a termékminőség-ellenőrzés trendjeiből származó helyesbítő és megelőző intézkedések végrehajtására szakosodott rendszerrel. Strukturált megközelítésű kivizsgálási folyamatot kell használni a gyökérok meghatározására. Az erőfeszítésnek, a formalitásnak és a vizsgálat dokumentációjának arányosnak kell lennie a kockázat szintjével, összhangban az ICH Q9-el. A CAPA módszertannak termék- és folyamatfejlesztéseket, valamint a termékek és folyamatok jobb megértését kell eredményeznie.

2. Táblázat. Helyesbítő és megelőző tevékenységek alkalmazása a termék teljes életciklusa alatt

Gyógyszerfejlesztés	Technológiai transzfer	Kereskedelmi célú gyártás	Termék gyártásának leállítása
A termék vagy a folyamat változékonyságát feltérképezik. A CAPA módszertan akkor hasznos, ha a helyesbítő intézkedések és a megelőző intézkedések beépülnek az iteratív kialakítási és fejlesztési folyamatba.	A CAPA hatékony rendszer lehet a visszacsatoláshoz, az előrejelzéshez és a folyamatos fejlesztéshez.	A CAPA-t alkalmazni kell, és ki kell értékelni az intézkedések hatékonyságát.	A CAPA-nak folytatódnia kell a termékleállítás után is. A piacon maradó termékekre gyakorolt hatást, valamint az esetlegesen érintett egyéb termékeket is figyelembe kell venni.

3.2.3. Változáskezelő rendszer

Az innováció, a folyamatos fejlesztés, a folyamatteljesítmény és a termékminőség monitorozásának eredményei, valamint a CAPA rendszer változásokat indukál. A változások megfelelő értékelése, jóváhagyása és végrehajtása érdekében a vállalatnak hatékony változáskezelő rendszerrel kell rendelkeznie. Általában van különbség a változáskezelési folyamatok formalitásában a kezdeményező hatóság számára történő benyújtást megelőzően és a benyújtás után, amikor a regionális követelmények alapján a hatósági dokumentáció módosítására lehet szükség.

A változáskezelő rendszer biztosítja, hogy a folyamatos fejlesztéseket időszerűen és hatékonyan hajtsák végre. Nagyfokú bizonyosságot kell adnia, hogy a változásnak nem nincsenek szándékolatlan következményei.

A változáskezelő rendszernek a következőket kell tartalmaznia, az életciklus szakaszának megfelelően:

- a) A javasolt változások értékeléséhez minőségügyi kockázatkezelést kell alkalmazni. Az értékelés mélységének és dokumentáltságának arányosnak kell lennie a kockázat szintjével;
- b) A javasolt változtatásokat a forgalomba hozatali engedélyhez viszonyítva kell értékelni, beleértve a tervezési teret (*design space*) is, ha van, és/vagy az aktuális termék- és folyamatmegértést is. Értékelést kell végezni annak meghatározásának érdekében, hogy a regionális követelményeknek megfelelően szükség van-e a hatósági bejelentés módosítására. Amint azt az ICH Q8 megállapítja, a tervezési térben történő munkavégzés nem tekinthető változásnak (hatósági iratok szempontjából). A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer szempontjából azonban minden változást a vállalat változáskezelő rendszerének kell értékelnie;
- c) A javasolt változtatásokat olyan szakértői csoportoknak kell értékelniük, amelyek rendelkeznek az érintett területek megfelelő szakértelmével és tudásával (pl. Gyógyszerfejlesztés, Gyártás, Minőségügy, Hatósági Ügyek és Orvostudomány), annak biztosítása érdekében, hogy a változás technikailag is megalapozott legyen. Meg kell határozni a javasolt változásra a prospektív értékelési kritériumokat;
- d) A végrehajtás után értékelni kell a változtatást annak megerősítésére, hogy a változtatási célok megvalósultak-e, és hogy nincs káros hatás a termék minőségére nézve.

3. Táblázat. A változáskezelő rendszer alkalmazása a termék teljes életciklusa alatt

Gyógyszerfejlesztés	Technológiai transzfer	Kereskedelmi célú gyártás	Termék gyártásának leállítása
A változtatás a fejlesztési folyamat szerves része, ezért dokumentálni kell; a változáskezelési eljárás formalitásának összhangban kell állnia a gyógyszerfejlesztés szakaszával	A változáskezelő rendszernek biztosítania kell a technológiaátadások során, a folyamaton elvégzett változtatások kezelését és dokumentációját.	A kereskedelmi célú gyártáshoz hivatalos változáskezelési rendszert kell létrehozni. A minőségügyi egység által végzett felügyeletnek biztosítania kell a megfelelő tudományos és kockázatalapú értékeléseket.	A termékleállítás utáni bármilyen változtatásnak a megfelelő változáskezelő rendszeren kell keresztülmennie.

3.2.4. A folyamatteljesítmény és a termékminőség vezetőségi felülvizsgálata

A vezetőségi felülvizsgálatnak biztosítania kell, hogy a folyamatteljesítményt és a termékminőséget az életciklus során kezelik. A vállalat méretétől és komplexitásától függően a vezetőségi felülvizsgálat lehet több, a vezetés különböző szintjein végzett felülvizsgálatok sorozata is, és magába kell foglalnia az időszerű és hatékony kommunikációs és továbbítási folyamatokat, hogy a megfelelő minőségi kérdések felvetésre kerülhessenek a felső vezetés szintjére, felülvizsgálat céljából.

1) A vezetőségi felülvizsgálatnak a következőkre kell kiterjednie:

- a) A hatósági inspekciók és megállapítások, auditok és egyéb értékelések, valamint a hatóságokkal szemben vállalt kötelezettségek eredményei;
- b) Időszakos minőségi felülvizsgálatok, melyeknek a következőket kell tartalmaznia:
 - i.) Vevői elégedettség mérése, például termékminőséggel kapcsolatos panaszok és visszahívások;
 - ii.) A folyamatteljesítmény és a termékminőség monitorozás következtetései;
 - iii.) A folyamatok és a termékek változtatásainak hatékonysága, ideértve a helyesbítő és megelőző tevékenységekből fakadókat is.
- c) Az előző vezetőségi felülvizsgálatok utánkövetései.

2) A vezetőségi felülvizsgálati rendszernek azonosítania kell a megfelelő intézkedéseket, mint például:

- a) A gyártási folyamatok és termékek fejlesztése;
- b) Ellátás, oktatás és/vagy erőforrások átcsoportosítása;

c) Az ismeretek megszerzése és továbbítása.

4. Táblázat. A folyamatteljesítmény és a termékminőség vezetőségi felülvizsgálatának alkalmazása a termék életciklusa során

Gyógyszerfejlesztés	Technológiai transzfer	Kereskedelmi célú gyártás	Termék gyártásának leállítása
A vezetőségi felülvizsgálati aspektusok alkalmazhatóak a termék és a folyamat tervezésének megfelelőségének biztosítása érdekében.	A vezetőségi felülvizsgálati aspektusok alkalmazhatóak annak biztosítása érdekében, hogy a kifejlesztett termék és folyamat kereskedelmi méretekben előállítható legyen.	A vezetőségi felülvizsgálatának a fent leírtaknak megfelelően strukturált rendszernek kell lennie, és támogatnia kell a folyamatos fejlesztéseket.	A vezetőség felülvizsgálatának ki kell terjednie az olyan elemekre, mint a termékek stabilitása és a termékminőséggel kapcsolatos panaszok.

4. A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer folyamatos fejlesztése

Ez a szakasz azokat a tevékenységeket írja le, amelyeket a gyógyszerészeti minőségügyi rendszer irányítása és folyamatos fejlesztése érdekében kell elvégezni.

4.1. A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer vezetőségi felülvizsgálata

A vezetőségnek hivatalos eljárással kell rendelkeznie a gyógyszerminőségi rendszer rendszeres felülvizsgálatára. A felülvizsgálatnak tartalmaznia kell a következőket:

- 1) A gyógyszerészeti minőségügyi rendszeri célok elérésének mérése;
- 2) A gyógyszerminőség-rendszeren belüli folyamatok hatékonyságának monitorozására felhasználható teljesítménymutatók értékelése, mint például:
 - a) Panasz, deviáció, CAPA és változáskezelési folyamatok;
 - b) Visszajelzés a kiszervezett tevékenységekről;
 - c) Önértékelési folyamatok, ideértve a kockázatértékeléseket, a trendkészítést és az auditokat is;
 - d) Külső értékelések, például hatósági inspekciók és megállapítások, valamint vevői auditok.

4.2. A gyógyszerészeti minőségügyi rendszert befolyásoló belső és külső tényezők monitorozása

A vezetőség által ellenőrzött tényezők a következők lehetnek:

- a) Felmerülő rendeletek, útmutatások és minőségügyi kérdések, amelyek hatással lehetnek a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerre;
- b) Innovációk, amelyek fejleszthetik a gyógyszerészeti minőségügyi rendszert;
- c) Az üzleti környezet és a célok megváltozásai;
- d) Változások a terméktulajdonban.

4.3. A vezetői felülvizsgálat és monitorozás eredményei

A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer vezetőségi felülvizsgálatának eredményei, valamint a belső és külső tényezők monitorozása a következőket foglalhatja magába:

- e) A gyógyszerészeti minőségügyi rendszer és a kapcsolódó folyamatok fejlesztései;
- f) Erőforrások elosztása vagy újraelosztása és/vagy személyzet képzése;
- g) A minőségpolitika és a minőségi célok felülvizsgálata;
- h) A vezetőségi felülvizsgálat és intézkedések eredményeinek dokumentálása, időszerű és hatékony közlése, ideértve a megfelelő kérdések továbbítását is a felső vezetés felé.

5. Szójegyzék

Az ICH Q10-ben az ICH és az ISO általi meghatározások vannak használva, amennyiben vannak olyanok. Az ICH Q10 alkalmazásában, ahol a „követelmény”, „követelmények” vagy „szükséges” szavak szerepelnek az ISO meghatározásban, azok nem feltétlenül tükrözik a hatósági követelményeket. A meghatározás forrása a meghatározás után zárójelben szerepel. Ahol nem állt rendelkezésre megfelelő ICH vagy ISO meghatározás, ott egy ICH Q10 szerinti meghatározás került kidolgozásra.

Folyamatképesség:

A folyamat képessége egy olyan termék megvalósítására, melynél teljesültek a termékkel szemben támasztott követelményeket. A folyamatképesség fogalma statisztikailag is meghatározható. (ISO 9000:2005)

Változáskezelés:

Szisztematikus megközelítés a változások előterjesztésére, értékelésére, jóváhagyására, végrehajtására és felülvizsgálatára. (ICH Q10)

Folyamatos fejlesztés:

Ismétlődő tevékenység a követelményeknek való megfelelés növelésének érdekében. (ISO 9000: 2005)

Ellenőrzési stratégia:

A jelenlegi termék- és folyamatok megértéséből származó tervezett ellenőrzési eszközök halmaza, amely biztosítja a folyamat teljesítményét és a termék minőségét. Az ellenőrzések tartalmazhatnak paramétereket és attribútumokat, amelyek kapcsolódnak a gyógyszer- és gyógyszerkészítmény anyagokhoz és összetevőikhez, a létesítmények és berendezések működési feltételeihez, a gyártásközi ellenőrzésekhez, a késztermék specifikációkhoz, valamint a kapcsolódó módszerekhez és a monitorozási és ellenőrzési gyakorisághoz. (ICH Q10)

Helyesbítő tevékenységek:

Intézkedés a feltárt nem megfelelés vagy más nemkívánatos helyzet okának kiküszöbölésére. MEGJEGYZÉS: Helyesbítő intézkedéseket hoznak a megismétlődés megakadályozására, míg a megelőző intézkedéseket az események megelőzésére. (ISO 9000: 2005)

Tervezési tér (design space):

A bemeneti változók (például az anyagjellemzők) és a folyamatparaméterek többdimenziós kombinációja és interakciója, amelyekről bebizonyosodott, biztosítják a minőséget. (ICH Q8)

Támogató eszköz:

Olyan eszköz vagy folyamat, amely eszközöket nyújt a cél eléréséhez. (ICH Q10)

Visszajelzés/előrejelzés:

Visszajelzés (*Feedback*): A folyamat vagy rendszer módosítása vagy irányítása az eredmények vagy hatások alapján.

Előrejelzés (*Feedforward*): A folyamat módosítása vagy irányítása a várt eredmények vagy hatások felhasználásával. (Oxford English Dictionary. Oxford University Press; 2003)

A visszajelzés/előrejelzés technikailag alkalmazható a folyamatirányítási stratégiákban és fogalmilag a minőségirányításban. (ICH Q10)

Innováció:

Új technológiák vagy módszertan bevezetése. (ICH Q10)

Tudásmenedzsment:

A termékekkel, gyártási folyamatokkal és összetevőkkel kapcsolatos információk megszerzésének, elemzésének, tárolásának és terjesztésének szisztematikus megközelítése. (ICH Q10)

Kiszervezett tevékenységek:

A megbízott által a megbízói írásbeli megállapodás alapján végzett tevékenységek. (ICH Q10)

Teljesítménymutatók:

A minőségi célok számszerűsítésére használt mérhető értékek, amelyek tükrözik a szervezet, folyamat vagy rendszer teljesítményét, néhány régióban más néven „teljesítménymérő”. (ICH Q10)

Gyógyszerészeti minőségügyi rendszer (PQS):

Gyógyszeripari vállalatok irányítási rendszere, melynek célja a minőség irányítására és ellenőrzése. (ICH Q10 az ISO 9000: 2005 alapján)

Megelőző tevékenység:

A lehetséges nem megfelelés vagy más nem kívánt potenciális helyzet okának kiküszöbölése. MEGJEGYZÉS: Megelőző intézkedéseket tesznek az események megelőzésére, míg a helyesbítő intézkedéseket az újbóli előfordulás megelőzésére. (ISO 9000: 2005)

Termékmegvalósítás:

Az olyan minőségi jellemzőkkel rendelkező termék előállítása, amelyek megfelelnek a betegek, az egészségügyi szakemberek és a hatóságok igényeinek (ideértve a forgalomba hozatali engedélyben szereplő kritériumok betartását) és a belső vevők igényeinek is. (ICH Q10)

Minőség:

Annak mértéke, hogy egy termék, rendszer vagy folyamat jellemző tulajdonságainak halmaza megfelel-e a követelményeknek. (ICH Q9)

Minőségügyi kézikönyv:

A szervezet minőségirányítási rendszerét meghatározó dokumentum. (ISO 9000:2005)

Minőségügyi célok:

Annak eszköze, hogy a minőségpolitikát és a stratégiákat mérhető tevékenységekké alakítsák át. (ICH Q10)

Minőségtervezés:

A minőségirányítás azon része, melynek feladata a minőségügyi célok kitűzése és a minőségi célok teljesítéséhez szükséges működési folyamatok és kapcsolódó erőforrások meghatározására. (ISO 9000:2005)

Minőségügyi politika:

A szervezetnek a minőséggel kapcsolatos általános szándéka és irányítása, a felső vezetés által hivatalosan kifejtve. (ISO 9000:2005)

Minőségügyi kockázatkezelés:

A gyógyszer minőségét érintő kockázatok értékelésének, ellenőrzésének, kommunikációjának és felülvizsgálatának szisztematikus folyamata a termék életciklusa során. (ICH Q9)

Felső vezetés

Személy(ek), aki(k) a vállalatot vagy telephelyet a legmagasabb szinten irányítják és ellenőrzik, illetve meghatalmazással bírnak és felelősséggel tartoznak az erőforrások mobilizálására a vállalaton vagy a telephelyen belül. (ICH Q10, részben az ISO 9000:2005 alapján)

Kontrollállapot:

Olyan állapot, amelyben az ellenőrzések halmaza következetesen biztosítja a folyamatos folyamatlejárásmentes és a termék minőségét. (ICH Q10)

1. Melléklet

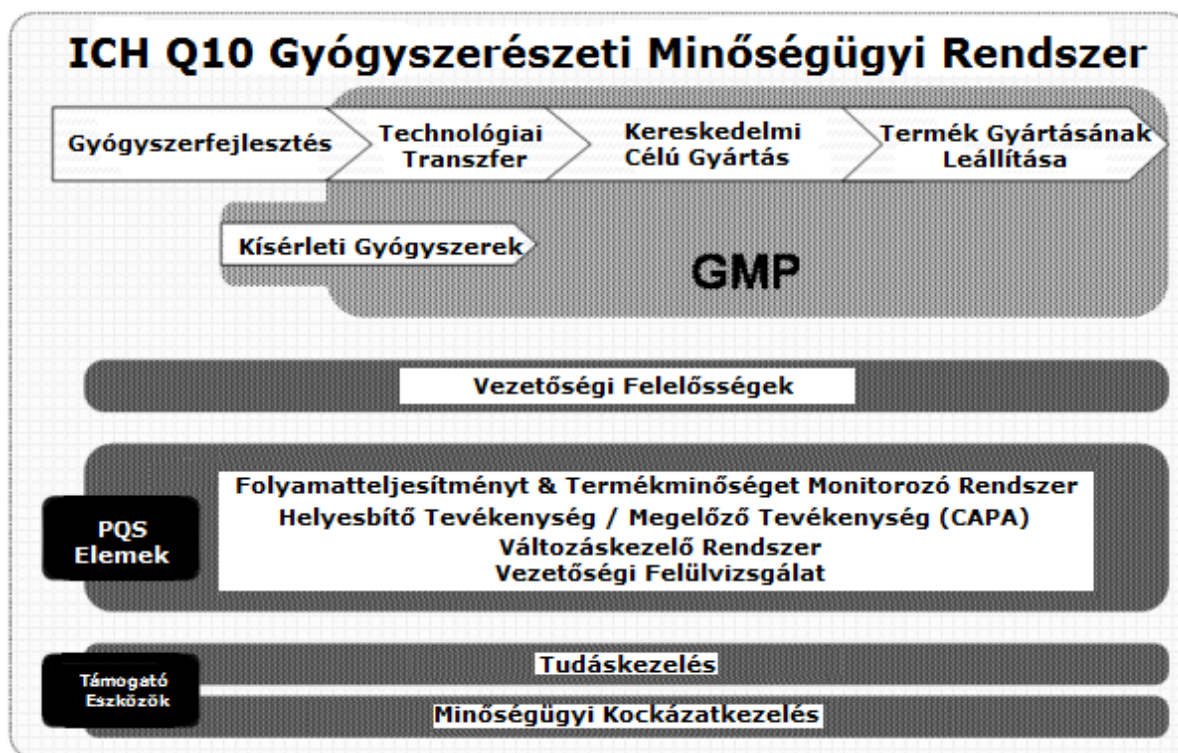
Potenciális lehetőségek a tudományos és a kockázatalapú hatósági megközelítések fejlesztésére*

*Megjegyzés: Ez a melléklet a hatósági megközelítések fejlesztésének lehetséges lehetőségeit tükrözi.

A tényleges hatósági folyamatot régióként kell meghatározni.

Forgatókönyv	Potenciális lehetőség
1. GMP-nek való megfelelés	Megfelelés – status quo
2. A hatékony gyógyszerészeti minőségügyi rendszer bemutatása, ideértve a minőségügyi kockázatkezelési elvek hatékony alkalmazását (például ICH Q9 és ICH Q10).	Lehetőség: a kockázatalapú megközelítések fokozott alkalmazása a hatósági inspekciók során.
3. Mutassa be a termék- és folyamatmegértést, ideértve a minőségügyi kockázatkezelési elvek hatékony alkalmazását is (például ICH Q8 és ICH Q9).	Lehetőség: a tudományos alapú gyógyszerminőség-értékelés elősegítése; innovatív megközelítések lehetővé tétele a folyamatvalidálásra; valós idejű felszabadítási folyamatok létrehozása.
4. Mutassa be a hatékony gyógyszerészeti minőségügyi rendszert, valamint a termék- és folyamatmegértést, ideértve a minőségügyi kockázatkezelési elvek alkalmazását (például ICH Q8, ICH Q9 és ICH Q10).	Lehetőség: a kockázatalapú megközelítések alkalmazásának fokozása a hatósági inspekciók során; a tudományos alapú gyógyszerészeti minőségügyi értékelés elősegítése; a tudományos és a kockázatalapú változás folyamatának optimalizációja az innováció és a folyamatos fejlesztés előnyeinek maximalizálása érdekében; innovatív megközelítések alkalmazása folyamatvalidálások során; valós idejű felszabadítási folyamatok kialakítása.

2. Melléklet



Ez az ábra az ICH Q10 gyógyszerészeti minőségügyi rendszer (PQS) modell főbb jellemzőit szemlélteti. A PQS lefedi a termék teljes életciklusát, ideértve a gyógyszerfejlesztést, a technológiaátadást, a kereskedelmi célú gyártást és a termékmegszüntetést is, ahogyan azt a diagram felső része szemlélteti. A PQS kiegészíti a regionális GMP-eket az ábrán látható módon. A diagram azt is szemlélteti, hogy a vizsgálati gyógyszerek gyártására a regionális GMP-k vonatkoznak.

A következő vízszintes sáv bemutatja a 2. Szakaszban ismertetett vezetőségi felelősség fontosságát a termék életciklusának minden szakaszára kiterjedően. A következő vízszintes sáv felsorolja azokat a PQS elemeket, amelyek a PQS modell fő pillérei. Ezeket az elemeket megfelelő módon és arányosan kell alkalmazni az életciklus minden szakaszára, felismerve a lehetőségeket a folyamatos fejlesztés területeinek meghatározására.

A vízszintes sávok alsó sorozata szemlélteti a lehetséges eszközöket: tudásmenedzsment és minőségügyi kockázatkezelés, amelyek az életciklus egész szakaszában alkalmazhatók. Ezek a támogatóeszközök segítik a PQS célok elérését, a termékek megvalósítását, a kontrollállapot kialakítását és fenntartását, valamint a folyamatos fejlesztések elősegítését.