

errors that usually occur in monitoring efforts and line stoppages to process new corrective actions. It also reduces product liability suits as well as higher insurance costs.

5. Framework for current Quality Systems Regulation (QSR)

Compliance with the Quality Systems Regulation is a prerequisite to the creation of a HACCP plan. Many of the activities that are established as components of HACCP program are already in existence if a company is compliant with the regulation. Therefore, the HACCP plan provides a framework around which to organize those components so that they can be reviewed in a method that leads to mitigation and reduction of hazards in the manufacturing process.

6. Preapproval Audits

Premarket Application and 510(k) inspections that use the HACCP approach in PMA submissions will benefit in shorter and more focused inspections. The PMA inspection will normally follow a clear road map that provides the essential manufacturing processes that are significant to the product function and relative risk. With the identification of the critical control points, critical limits, monitoring procedures for these parameters and corrective/preventive actions, PMA inspection time will be considerably reduced and limited to preapproved format.

7. Process Validation

Process validation has often been implicated in terms of expenditure of time and money. However, with HACCP plan in place, it becomes extremely simplified considering that

validation of process and equipment is an ongoing part of the plan and pertains specifically to critical components of production instead of everything else.

8. Training Tool

HACCP plans will serve as effective training tool for all associates, including senior management staff and supportive/floor associates.

9. Other benefits of HACCP plan will include:

- (a) provision of continuous review of cost and quality improvement
- (b) promotion of customer satisfaction
- (c) potential reduction of liability insurance cost

REGULATORY AFFAIRS AND HEALTH POLICY

As of 1996, U.S.-owned companies were responsible for 70% of the U.S. market of medical devices, 47% of the global market, 44% of the European Union market, and 28% of the Japanese market. The U.S. market accounts for \$54.6 billion (42%), the EU market accounts for \$36 billion (28%), and the Japanese market accounts for \$19.2 billion (15%) of the total global market, which is estimated to be \$129.5 billion. The U.S. trade surplus in medical devices has maintained a steady growth, reaching \$6.5 billion in 1996. An understanding of U.S. and foreign medical device regulation is therefore, very important for the domestic and foreign health care communities.

The FDA has considerable responsibility and influence because of its role in the protection of the public health and the sheer size of the health-related manufacturing

industry it regulates. Specifically there are about 23,000 manufacturers and more than 1,700 medical devices that the FDA regulates (33).

Prior to commercial distribution of the devices, FDA's clearance must be sought and obtained. This may be accomplished in one of three ways:

- (a) approval of a PMA application
- (b) clearance of a premarket notification submission, on the basis of section 510(k) of the FD&C Act
- (c) approval of a Humanitarian Device Exemption application, which is reserved for devices designed to treat rare conditions

In 1996, FDA received 20,236 device-related submissions (33). Most marketing approvals are achieved by means of the PMA application or 510(k) submission. For devices subject to the PMA or 510(k) regulations, the type of application required is a crucial distinction and depends mostly on the device classification, whether there are similar devices classified as class I or class II and the date at which the device was first marketed.

In the absence of other information, devices are presumed to be class III requiring an approved PMA application before distribution. If a sponsor can identify a similar legally marketed class I or class II device and document that the device is substantially equivalent to the existing device, then it may prepare a 510(k) submission. The 510(k) route is generally faster and less costly than the PMA application.

Each application is reviewed on the basis of scientific analysis of the information and data contained in the submission. And approval of a PMA application is a finding that the device is safe and effective, while clearance of a 510(k) submission is only a finding that the device is as safe and effective as the existing device with which it is compared.

PMA Application

The requirements for the PMA application are mandated by statute. It must include full reports of all information known to the sponsor concerning investigations to show safety and effectiveness; detailed description of all components, ingredients, properties, and principles of operation; detailed manufacturing data; samples of the device, where applicable; and the proposed labeling.

The application is then subjected to an in-depth scientific and regulatory review. After the FDA review, the application may be referred to the appropriate medical devices advisory panel, predominantly composed of practicing physicians, which makes a recommendation for action to the FDA. If recommended for approval, the FDA conducts a manufacturing site inspection, followed by final deliberations, documentation, and notification of the FDA decision.

Premarket Notification or 510(k)

The premarket notification or 510(k) submission is the most common mechanism by which devices are cleared for commercial distribution in the United States. The key

feature is that the manufacturer must establish that the new device is “substantially equivalent” to another device that is legally marketed in the United States as class I or class II – either of which is known as the predicate device.

Premarket notification is required when a device is introduced or if an existing device is significantly modified in such a way as to affect its safety and effectiveness or if there is a change in the indications for use of the device. Devices for which there is no substantially equivalent predicate device are termed “not substantially equivalent” and are placed by statute into class III and require a PMA application.

No matter the route a company choice to seek FDA’s approval of its product, HACCP plan will provide the capacity and flexibility needed to facilitate the approval process. By providing an early assessment of relevant Failure Mode and Effect Analysis, which is built into hazard analysis, those critical segments of design control are identified and documented. The HACCP Plan form provides information pertaining to the significance of all the identified critical control points, as well as the critical limits, monitoring procedures, corrective actions, verification and validation procedures, and record-keeping.

This information allows the FDA review and inspection team a quick browse of most of the essential components of the design and development plan of a product, thus facilitating decision relative to the safety and effectiveness of the product.

Though much of the information necessary for HACCP in terms of preparation for premarket approval (PMA) submissions have already been developed by class III device

manufacturers, since IDE, PMA rules, and HACCP programs all require the identification of critical operations. Overall, one significant impact of HACCP is the ability to enable a shorter, more predictable inspection process (23).

HACCP AND PUBLIC HEALTH

One of the most important gauges of the success of HACCP from a public health standpoint will be a determination whether the program actually results in fewer serious product incidents such as recalls, which may be voluntary or mandatory. Voluntary recalls may be undertaken by a firm either on its own initiative or in response to a request from the FDA. Mandatory recalls can be ordered by the FDA if there is a reasonable probability that a device intended for human use would cause serious, adverse health consequences or death. The FDA issues an order to the firm to immediately cease distribution of the device and to immediately notify health professionals and device user facilities to cease use of the device.

These are consequences of noncompliance to quality system regulation. Others are warning letters, which contain specific warning that failure to take prompt corrective action may result in enforcement action; and mandatory notification, which can be initiated by the FDA if a product “presents an unreasonable risk of substantial harm to the public health, and notification is necessary to eliminate the unreasonable risk of such harm and no more practicable means is available to eliminate such risk”.

In light of HACCP, these issues are addressed individually and specifically even before they occur. As indicated earlier, the benefits of the plan include these “intangibles”

which are difficult to account for because they are eliminated in the process of hazard analysis, monitoring of process, validation and preventive/corrective processes, which are all components of HACCP plan.

According to FDA's Frappaolo, "The agency would prefer manufacturers do an "up front" assessment and correct their own problems using HACCP tools rather than having to uncover problems during audits"(5).

HACCP provides ways of dealing with low-level, chronic problems, thus eliminating complaints and enhancing consumer satisfaction. This is the experience of the three major medical device manufacturers who have implemented the program and each has unequivocally testified to the benefits associated with its decision.

CONCLUSION

The HACCP pilot program is a new way of further reducing the basic risk analysis paradigm of 21 CFR 820. It is built on a strong GMP program, in which case the FDA, in case of any manufacturing violations, will use its authority under the GMP regulations to take appropriate action. Any quality system must be able to identify, review, and evaluate complaints; and then decide appropriate corrective and preventative actions, and monitor such actions to completion using tracking systems.

HACCP plans with these components will achieve the desirable task of focusing FDA's attention on the parts of the process that are most likely to affect product safety. In doing

this, the agency can bypass all the unnecessary learning processes involved with each inspection and rather key into the plan supplied by the company.

Therefore, the approach can benefit both the FDA and the medical device industry. HACCP puts the quality system regulation in perspective and thus reassures the general public that industry is complying with regulatory requirements. Although as with any regulation, there will be those who will view it as an intrusion into their traditional way of doing things, the fact remains that HACCP is a significant contribution to effective problem solving and continual monitoring in a quality assurance system.

REFERENCES:

1. Kurtzwell P. Critical Steps Toward Safer Seafood. *FDA Consumer* 1997
2. Seafood HACCP Regulation: *Code of Federal Regulations*, Chapter 21 Part 123. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1995
3. Yocher R. Medical Devices Current Good Manufacturing Practice (cGMP), Quality System Regulation. Presented to the Drug Regulatory Affairs Graduate students of Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health, Boston. August 2000
4. Rodriguez J. Medical Device HACCP Pilot. *Journal of cGMP Compliance* 2000
5. GMP Movement Toward Risk Management Seen. *Gold Sheet*, 2000; Vol. 34: 1-20
6. Pierson, Corlett. HACCP Principles and Applications. *International Commission on Microbiological Specifications for Food (ICMSF)*, 1986.
7. Schwartz AP. HACCP Inspections Approach for Medical Devices Industry Manufacturers. *J cGMP Compliance* 1998; 3: 1-10
8. Fish, Richardson PC. Current Good Manufacturing Practices for Medical Devices Manufacturers under the Quality Systems Regulation. *Regulatory Updates*, 1997; (Suppl): 1-18.

9. Galdi A. Hazard Analysis and Critical Control Points / A Study for Medical Device Manufacturing. *Center for Devices and Radiological Health*. Washington, DC: Food and Drug Administration.
10. CDRH's HACCP Re-Engineering Team. www.fda.gov/cdrh/gmp/haccp.html.
11. Medical Device HACCP Training Curriculum Manual (Draft edition), April 1999
12. Nordenberg, T. Beyond Drugs: Risks from Devices and Biological products. *The Magazines of the Food and Drug Administration*. 33: 8 – 13
13. U.S.- Food and Drug Administration – Center for Devices and Radiological Health. *HACCP for Medical Devices*, September 1997. www.fda.gov/cdrh/gmp/haccp2.html
14. U.S.- Food and Drug Administration – Center for Devices and Radiological Health. *Hazard Analysis and Critical Control Points Inspections*, February 2001. www.fda.gov/cdrh/gmp/haccp.html
15. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820
16. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.20(a)
17. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.20(b)(3)
18. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.20(d)
19. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.20(e)
20. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.22
21. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.25
22. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.30(b)
23. Maschino, S; Duffell Jr., W. Can Inspection Time Be Reduced?: Developing a HACCP Plan. *Medical Devices and Diagnostic Industry Magazine*, October 1998
24. Schwemer, WL. The Key to Product Quality Assurance. *Food and Drug Law Journal*. Vol 53:627 – 632
25. Bunk, S. FDA and Industry Improve Cooperation. *The Scientist* 14(5):17, March 2000
26. Watanabe, ME. Despite Economic Downturn, Pharmaceutical firm and their Suppliers expand. *The Scientist* 15(5):1, March 2001

27. HACCP: *Hazard Analysis and Critical Control Point Training Curriculum*, 2nd ed, publication UNC-SG-96-02, National Seafood Alliance, North Carolina Sea Grant, 1997.
28. Monsein, LH. Regulatory Mechanisms. Primer on Medical Device Regulation Part 111. *Regulatory Mechanisms and Import/Export Regulation*. www.rsna.org/Reg/research
29. Pritchard, Jr., WF, Carey, RF. FDA Approval for Marketing. Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation of Medical Devices in Radiology*.
30. Monsein, LH. Health Care Providers. Primer on Medical Device Regulation Part 111. *Regulatory Mechanisms and Import/Export Regulation*.
31. Pritchard Jr., WF, Carey, RF. Device Classification. Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation on Medical Devices in Radiology*.
32. Pritchard Jr., WF, Carey, RF. Medical Device Reporting. Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation of Medical Devices in Radiology*.
33. Pritchard Jr., WF, Carey, RF. Investigational Devices and FDA Approval for Clinical Trials. Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation of Medical Devices in Radiology*
34. Monsein, LH. Import and Export of Medical Devices. Primer on Medical Device Regulation Part 111. *Regulatory Mechanisms and Import/Export Regulation*.
35. Pritchard Jr., WF, Carey, RF. Introduction (Health Policy and Practice) Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation of Medical Devices in Radiology*

医療用具の製造プロセスにおける継続的改善のイニシアチブとしての HAZARD ANALYSIS AND CRITICAL POINTS(HACCP)プランの実施

O. VICTOR OPARAH, RPh, MS.

要約

Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP ; ハザード分析に基づく重要管理点監視方式) プランは、製造業者が重要管理点を設定し、管理がなされていることを保証するプログラムである。本プログラムによって、監査担当者および査察官は、医療用具製造の1つ1つの段階のハザード分析を通して発見される重要管理点 (CCP) に集中することができる。製造業者は、予防策として特異的な是正措置、モニタリング手順、検証、プロセスの妥当性確認を実施することによって、医療用具の不具合またはその他の問題にいたる可能性がある重要管理点に照準をあわせることができる。

HACCP プログラムに参加する資格を有する医療用具の製造業者は、Center for Device and Radiological Health (CDRH ; 医療用具・放射線製品センター) と連携して、そのプログラムを遂行する。同センターは7つの要素を採用している。これらはすべての製造業者に適用され、すでに品質システムに関する規制および ISO 9000 シリーズで要求されているものである。

QSR への適合は、HACCP プログラムへの参加のための必須条件であり、業界は特定の医療用具技術に適用される特異的な HACCP 要素を開発する予定である。本プログラムからは生じる計り知れないほどのベネフィットが得られるが、それには、従業員の品質意識の向上、査察時間の短縮、重要管理点の品質モニタリングを通じた医療用具の問題の減少などがあげられる。

緒言

2000年2月9日、BioEnterics社は、重度肥満の治療を目的とした外科用インプラントである LAP-BAND Adjustable Gastric Banding System の最初の市販前承認 (PMA) 申請を提出した。BioEnterics社は、FDA PMA Shell (特定のクラス III 製品の申請と承認

を支援するため必要とされる情報を特定するモジュールの枠組み)と Modular Review process を利用した。Manufacturing Module には、第一に継続的改善のイニシアチブとして、第二に FDA による製造プロセスの審査を円滑に進めるため、Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) プランが含まれた。

FDA の医療用具・放射線製品センター (CDRH) によれば、Becton Dickinson 社は 1999 年秋に、同社が「定期的なリスク」があると陳述したチョコレート寒天培地製品ラインにおける HACCP 実施の成果を報告した。品質エンジニアによれば、HACCP の実施により、再加工および廃棄の削減を通して、1 週間あたり \$2,000~\$3,000 を節約することができたとのことであった。これは 1 つの製品ラインについて 1 年あたりおよそ \$100,000 に相当した。Becton Dickinson 社は合計で 13,000 の製品を製造している。

Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) は、食品医薬品局の Office of Compliance と医療用具業界が次の段階の品質システム規制 (QSR) の展開として検討しているリスクマネジメントの概念である。通常、FDA の GMP 査察では、再加工および廃棄にいたる可能性がある設計管理および/または製造/プロセス管理に関連する可能性がある苦情ファイルと不適合報告書の閲覧が行なわれる。予算上の制約のため、Office of Compliance は、短期間で実施できて品質システム査察に重点を置いた方法を模索している。そして HACCP はその最上位の検討項目となっている。HACCP は医療用具の申請書の審査にかかる時間と労力に多大な影響を及ぼし、企業にとっては大きな費用削減をもたらすと思われる。

当初、HACCP の概念は、食品業界におけるプロセス管理法として設計された。現在、HACCP は医療用具規制における基礎を固めている途中であり、一方、医薬品の GMP 適合性を高めるメカニズムとして検討されている。HACCP は、特定の「重要管理点」(CCP) に注目することにより製造プロセスを理解および管理するための科学に基づく方法 (science-based method) である。これらの重要管理点は、異常が発生した場合に製品の信頼性を損なうような製造プロセスにおける重大なステップに相当し、体系的ハザード分析を通して特定される。

CCP の特定後、製造業者は特定の作業およびモニタリング手順について「管理基準 (critical limits)」を定め、これらの基準を超えないことを保証する。CCP が規格の範囲を超えたり限界値に近づいた場合には、是正措置および予防措置を講じる。また、HACCP は検証と記録保管手順の開発を必要とする。

HACCP の概念は、あらゆる小規模、地域的、国家的機関の作成するレシピと標準作業手順書に組み入れることができる。これまで、3 つの医療用具製造業者 (Cyberonics Inc、Becton Dickinson BioSciences、BioEnterics Corporation) が HACCP を実施し、様々なメディアを通して肯定的な結果を報告している。HACCP を有効に実施する上で、従業員のトレーニングは重大な要因である。従業員は、自身が実施する各製造ステップに関して、作業のどの管理点が重要であるか、およびこれらの管理点における管理基準は何かを習得する必要がある。マネジメントも、従業員が管理基準に従って管理対象のプロセスを維持していることを検証するため、日常的なモニタリングを通して作業を追跡することが要求される。

このような理由のため、CDRH および FDA は査察官に概念を正しく理解させ、HACCP 査察の実施を可能にするため訓練を行っており、今後も継続する。FDA の食品安全応用栄養センター (Center for Food Safety and Applied Nutrition ; CFSAN) および農務省、またコーデックス委員会 (Codex Alimentarius) および欧州連合等の国際機関は、その製造評価プログラムに HACCP を含めている。

HACCP 推進派は、この概念を、製造業者にプロセスの監視と管理のためのより正確な手段を提供し、ひいては大幅な効率の向上と費用削減をもたらす可能性があるものと考えている。FDA の視点からは、HACCP は、査察官が重要な製造作業に集中できるような監査ツールの開発を通して、十分でない査察資源を拡充する可能性を提供する。

HACCP の施行は、実際のところ、新製品および新手順が開発されるにつれて、またハザードとその管理方法が詳細に定義されるにつれて、継続的に進化し、さらに洗練されると思われる。本文書では、HACCP プランの構成要素を詳細に検討するとともに、製品の安全性を保証し、FDA の施設査察を円滑に進め、医療用具業界および一般的な公衆衛生団

体の費用削減のイニシアチブとするために、これを製造プロセスに取り入れる方法について考察する。

歴史

Pillsbury Company は、米航空宇宙局（NASA）、Natick Laboratories、米空軍 Space Laboratory Project Group の協力および参加のもとで、1960 年代前半に他に先駆けて HACCP の食品製造への適用を実施した。同社は、細菌性およびウイルス性病原体、毒素、宇宙飛行士の病気や傷害の原因となる可能性がある化学的または物理的ハザードによる汚染に対してほぼ 100%保証された、米国の宇宙計画のための食品を作り出した。この概念は、食品製造施設において考えられる安全性のリスクが起こりうる事例を特定し、そのリスクをコントロールし、最終製品に問題が起きる可能性をなくそうとした。その結果、最終的に、同社は安全性を保証するための最終製品の検査に代えて、普遍的に応用できる安全な食品製造のための予防システムを提供した。

このとき以来、HACCP は軍隊ならびに多くの食品加工業者および食品取り扱い機関によって採用されるようになった。また、欧州連合等の組織やカナダ、オーストラリア、アイスランド、タイ、ニュージーランド、および日本等の国によって世界的に是認された。この概念は、国際社会において、均一な査察手順を適用するメカニズムとして、より広く認知されるようになってきている。

HACCP の実績：

FDA は、1973 年にボツリヌス菌に対する予防策として弱酸性缶詰食品の加工において初めて HACCP を要求した。数年間のパイロット試験、データ収集、同様のプログラムの調査の後、1995 年に FDA は水産物加工業界における HACCP 必須要求事項に関する「最終規則」を発行した。現在、これらの規制は新規の「Section 123」のもとで CFR の Chapter 21 の一部を構成しており、すべての水産物の加工業者および輸入業者は、1997 年 12 月までにこれらの規制に適合する必要があることを明記している。1998 年以降、FDA の医療用具・放射線製品センター（CDRH）は HACCP の概念を医療用具に適用する方法、特に、査察の合理化手段として適用する方法を探究している。CDRH および現場スタッフの HACCP に関する経験と医療用具規制におけるリスクマネジメントを考慮しつつ、医薬品

の GMP 適合の領域への本プログラムの拡大も検討されている。この HACCP についての慎重な検討と支援を推し進める一因として、FDA の施行プログラム全体を通じた資源的制約がある。FDA の規制領域に分類される多種多様な医療用具企業は、特に CDRH に対し、より効率的なコンプライアンスアプローチを示すよう促した。結果として、医療用具について新しい品質の概念が活発に議論され、その妥当性を検討するためのパイロットプログラムの実施において CDRH が主導権を握った。

Becton Dickinson 社の経験から実証されているように、HACCP には、直接費および中間費について費用便益性があることが示された。この概念は、リスク対応型の製品品質システムに対する構造化された予測可能なアプローチであり、すべての参加者の役割と責任に焦点を合わせてこれを明確に描き出す。また、HACCP は、事前に承認された PMA および 510(k)申請のフォーマットを提供するという点で、また、FDA と医療用具業界が承認する確立された HACCP 原則を用いた GMP 文書の作成にとって、当面の時間と費用の節約につながる。

この概念の無形のベネフィットは、まず、設計、製造、品質に携わる従業員を、信頼性の最大化とリスクの最小化に専念する合同チームに参加させるという経営者の責務 (management commitment) である。本プランの長期的施行により、操業費が減少し従業員がモラル向上して生産性が最大限に高まると思われる。FDA/CDRH の Senior Regulatory Operations Officer である Mr. Joseph Salyer によれば、「自主的な HACCP への参加は、以下の確立されたガイドラインまたは基準を承認していることを意味するとともに、損害賠償保険費用の潜在的な削減に役立つ可能性がある」(5)。製品の誤設計をなくすべく製造の各段階を検査、分析することによって、このような製品から生じる傷害が最小限となり、消費者の満足度が増大し、製品に関する訴訟がなくなる。

定義 (9,11)

HACCP についての議論において多くの用語が使用されているが、プランを効果的に開発し、施行するためには、これらを明確に理解する必要がある。さらに議論を進める前に、ここで、よりよい理解のためこれらの用語の一部を定義することが妥当と考えられる。

許容基準 (Acceptable level) -

許容できない健康上のリスクを引き起こす可能性がないハザードが存在すること。

重要管理点 (Critical control point) -

管理不能となることで、許容できない健康上のリスクが引き起こされる可能性がある点。

管理基準 (Critical limit) -

特定された安全性ハザードの発生リスクを最小限にするため、重要管理点で管理される必要がある物理的、生物的、化学的パラメータの最高値または最低値。

逸脱 (Deviation) -

重要管理点において必要とされる管理基準に適合しないこと。

HACCP プラン (HACCP Plan) -

HACCP の原則に基づいた、特定の製品および特定のプロセスの管理を保証するため従うべき手順を描写した文書。

HACCP システム (HACCP System) -

企業の HACCP 関連活動（前提プログラム、HACCP トレーニング、HACCP プランなど）。

ハザード (危害、危害原因物質、Hazard) -

許容できない消費者の健康上のリスクをもたらす可能性がある生物的、化学的または物理的特性。

モニタリング (Monitoring) -

正確な記録を得るために設計され、管理基準により製品安全性が維持されることを保証することを目的とした管理基準の、計画された順序による観察または測定。

継続的モニタリング (Continuous monitoring) -

連続したデータの記録。

前提プログラム (Prerequisite Programs) -

企業において所定の場所で、HACCP の施行前に予め確立されたプログラムを。例：設計管理；品質システム；施設における衛生管理；要員；設備；製造および加工作業；適用されるすべての FDA 規制への適合。

予防策 (Preventive measure) -

効果的な手段を通してハザードを排除、破壊、除去または減少させ、欠陥を予防するための措置。

リスク (Risk) -

ハザード出現の可能性の予測。

検証 (Verification) -

使用中の HACCP システムが HACCP プランに適合しているかどうかを判定するために用いる方法、手順、試験。

HACCP の原則

1997 年の FDA 近代化法の一部として、CDRH は医療用具製造施設のより集中的かつ効率的な査察を行うため、いくつかのプログラムを導入した。これらのプログラムのうちの 1 つが HACCP である。現行の査察技術 (QSR および ISO 9001/13485) を検討するチームが結成され、HACCP の 7 つの原則との比較がなされた。

この 7 つの原則とは以下の通りである： (5,6,9,10)

1. ハザード分析を実施し、予防策を特定する。

ここでは、重大なハザードが起こる製造プロセスのステップの一覧化、および関連する予防策の説明を行う。

2. プロセスにおける重要管理点 (CCP) を特定する。

これは、管理可能で安全性ハザードを予防、除去または許容基準まで削減できるステップまたは手順である。

3. 特定された各 CCP に関連した予防策についての管理基準を定める。

4. CCP モニタリングの要求事項を定める。

モニタリング結果を用いてプロセスを調整し、管理を維持する手順を定める。以下のような点に注目して行われる：

- ・何を：通常は、CCP が管理基準の範囲内で機能しているかどうかを評価するための測定または観察を行う。
- ・どのようにして：通常は、物理的または化学的測定（量的管理基準）または観察（質的管理基準）により行う。
- ・いつ（頻度）：継続的に行う場合もあれば断続的に行う場合もある。
- ・誰が：特定のモニタリング活動の遂行のため訓練を受けた者が行う。

5. 管理基準の逸脱が起きたときにとるべき是正措置を定める。是正措置には以下が含まれる可能性がある：

- ・安全性評価のための製品の隔離と保管
- ・MRB 評価の実施
- ・製品の部品または製品の再加工／再作業または破壊

6. HACCP システムを文書化するための効果的な記録保管基準を定める。

HACCP システムの一部として次の 4 種類の記録を保管することができる：

- ・ HACCP プランとプランの開発に用いた補足文書
- ・ CCP モニタリングの記録
- ・ 是正措置の記録
- ・ 検証活動の記録

7. HACCP システムが正しく機能していることを検証する手順を定める。

この HACCP、QSR、ISO 9001/13485 の比較の概要（添付 1 参照）から、各アプローチおよび方法が基本的内容に関して類似していることがわかる。しかし、HACCP では製造プロセスを見易いスナップ写真で説明するプロセス・マッピングツールが用いられるため、原料の受け取りから原料の加工、最終製品の包装、ラベリング、出荷に至るまでの個々のステップを分析する機会が得られる。

HACCP の設計／施行

各 HACCP プランは、企業の経験はもちろんのこと、特定の製品、製造設備に応じて個

別に作成される。プラン開発の前に、BioEnterics、Cyberonics、Becton Dickinson の各社は、この概念の全般的な知識を得るため、水産物業界の HACCP コースに参加した。このコースは水産物加工に関するハザードの予防に特異的な内容であったが、カリキュラムは有益で、参加者は、ハザード分析の実施および HACCP プランの作成方法を含め、本アプローチの基本的原則を学んだ。

Medical Device HACCP Alliance のメンバーで BioEnterics 社の Senior QSR Compliance Manager である Ms. Jackelyn Rodriguez は、「施行の第一段階は、経営者の責務（management commitment）を得ることであり、次に HACCP の原則を取り入れる、部門の枠を越えたチームを編成することである」と述べている（4）。最終段階は、関連する Failure Mode and Effects Analysis（FMEA；故障モード影響解析）の正確性の評価である。所定の 3 つのステップの実施後に、チームは以下を含むハザード分析ワークシート（Hazard Analysis Worksheet）（添付 2）を開発する。

- ・ 医療用具および患者に関連した潜在的ハザードの特定
- ・ プロセスに関連した潜在的ハザードの特定
- ・ ハザード分析ワークシートの完成
- ・ 潜在的ハザードの明確な理解
- ・ 潜在的ハザードの重要性の決定
- ・ 重要管理点（CCP）の特定

HACCP プランフォーム

ワークシートの完成時に、HACCP プランフォーム（添付 3）を開発する。あるプロセスについて CCP とその重要度が決定されたら、次に各予防策の管理基準とモニタリング手順（何を、どのようにして、いつ（頻度）、誰が、等）を定める。管理基準からの逸脱が発生した場合に備えて、是正措置手順も定める。最後に、検証手順および記録保管システムを確立する。

本アプローチの基本的な使用の目的は、製品の部品の受け入れから破壊までの製造プロセスの各ステップを評価し、そのプロセスによって最終製品について潜在的ハザードを削

減または除去できるかどうかを判定することである。

ここに、HACCP アプローチをどのようにして製造作業のレビューに応用し、HACCP プランに沿って立ち上げることができるかの一例を示す：

ステップ 1. R&D チーム（エンジニア、コンサルタントおよび当該製品に精通するすべての専門家）が作業についての詳細なフローチャート／プロセスマッピングを作成する。

ステップ 2. ブレインストーミング法、ディシジョンツリー解析（FTA）、故障モード影響解析（FMEA）等のリスクマネジメントツールから得られたデータを用い、HACCP システムにおける材料およびプロセスのハザードを特定する。これによって当該プロセスの重要管理点（CCP）が決定される。各ハザードに関する質問の例を以下に示す：

- ・ハザードはどのくらいの頻度で出現するか？
- ・ハザード出現の結果はどのくらい重大か？
- ・ハザードの出現を防止するため十分な管理が行われているか？

ハザードが出現し、機能不全、遂行不能、健康上または安全上の許容できないリスクが起きることがかなり確実である場合、ハザードを管理しなければならない。ハザードには、生物的、化学的、物理的ハザードが考えられる。

ステップ 3. CCP が決定されたら、以下に関する HACCP プランを定める：

- ・重大な潜在的ハザード（あり／なし）
- ・各予防策についての管理基準
- ・モニタリング手順
- ・是正措置
- ・記録保管
- ・検証プロセス

ステップ 4. 次に各プロセスのプロセスマップ、ハザード分析ワークシート、HACCP プランフォームを用いてプログラムを施行する。