

各項目の持ちよりであることと、リスク管理の適用事例が具体的にいらしたため27ページにわたる長いものであった。この間、専門家グループの一部はISO等の各基準のリスク管理規格の比較、リスク管理手法の説明資料収集および適用事例の収集を行なった。

B1 ワシントン品質関連国際専門家会議参加（2004年6月5日・11日）

本会合では①各項目間の調整、②全体の構成、③重要課題の議論が行われ、Version 2の作成が行なわれた。リスク管理手法の説明をどの程度行なうか、事例をどこにどの程度入れるか、および項目間の調整および全体の構成の中心議論であった。本質的な議論としてはB項で述べた企業・行政の目論見にまつわる意見が様々は事例について交換された。意見交換の結果“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもない。Q9は医薬品品質分野においてリスク管理の導入の土台作りである。”との了解が出来上がった。本会議においては企業から再びQuality System (QS) トピックの提案があったものの、QSの議論は、Q9のSTEP 2到達後始めるとの合意が運営会議でなされた。

この他の本質的な議論として、製剤開発(Q8)ガイドラインとの連携をどうとるかが二つのトピック間でたびたび行われた。その結果、リスク管理の適用の具体例は両方のガイドラインからひとまず除くこととし、それに代わり、企業活動への組み込みが可能な領域をQ9に箇条書きとして述べることとなった。

ワシントン会議後Version 2に対するコメントが集められた。主なコメントは①元々のconcept paperで約束された設問のほとんどが曖昧にされている。②Q8との連携がQ8ドラフトからもQ9ドラフトからも読み取れない。リスク管理と製造科学との繋がりがわからない。③Q9をもしcore documentにとどめるのであれば、教育トレーニング資料が無ければガイドラインとして機能しない。④このガイドラインは新しい規制を導入する

のではとの懸念がある一方、恩恵が全く見通せない、などであった。

B2 Q9 専門家電話会議（2004年9月29日）

この電話会議ではVersion 2への重要コメントを踏まえ次回の横浜会議までに以下の作業をし、Version 3作成することが決定された。①に対しそれぞれの担当がconcept paperの設問に対応するガイド内容を書き加える作業を行なうこと。②に対してはQ9に製造科学を事例・適用例として書き込むに留まらず、Q8に、リスク管理の概念に基づく記述をし(Q9から提案する)製剤開発、プロセス設計においてリスク管理を如何に使うべきかの理解を進めること。③教育トレーニング資料はSTEP 2後に作成すること。④に対しては“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないと同時に規制緩和を約束するものでもない。Q9は医薬品品質分野においてリスク管理の導入の土台作りである。”ことが明白となるように文書に取り込むこと。

B3 横浜品質関連国際専門家会議参加（2004年11月）

この会議では、① concept paperの設問に対応するガイド内容を各章間で調整を図った。②Q8 専門家会議へは、リスク管理の概念に基づく記述の提案を行い、その一部がQ8ガイドラインに採択され、当該ガイドラインはSTEP 2へ到達した。③教育トレーニング資料はSTEP 2後に作成することを確認した。④“Q9 そのものは新しい薬事規制を作るものでないこと”をガイドラインに明記した。⑤ 多数提案されていたQ9の原則を以下の二つに絞り込んだ。

The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient

The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge.

これらの議論を受けVersion 4が12月始めに纏

められた。

B4 品質リスク管理専門家電話会議(2005年2月22日)

この電話会議においては各極からの多数会議の結果ドラフト version 6 (添付資料 ハ) が作成され STEP 2 に至った。

B5 医薬品品質フォーラム国際シンポジウム(2004年11月20日東京)におけるリスク管理関連の議論

Q9 専門家会議を代表し、EFPIA の Peter Gough 氏が Q9 ガイドライン案の概説を行なった。この中でリスクの概念、Q9 の原則を重点に説明を行ない、製薬企業としての展望を述べた(添付資料 イ)。EU の Emer Cooke 氏は EU の行政としての Q9 ガイドラインへの期待(添付資料 ロ)を、筆者は日本の薬事法改正との関連で Q9 ガイドラインの展望をそれぞれ述べた。(添付資料 ニ)

B6 リスク管理に関する議論が行なわれた学会 日本PDA国際セミナー(2004年8月東京)(参考文献1))

じほうセミナー(2004年9月22日東京)
(研究発表 2)、参考文献2)、参考文献3))
製剤機械技術研究会(2004年10月岐阜)
日本薬学会関東支部シンポジウム(2004年10月千葉)などで品質リスク関係の議論が行われた。

C Process Analytical Technology (PAT) の最近の展開

C1 FDA の PAT 最終ガイダンス(添付資料ホ)の発行

2003年発行のドラフトでは製造工程の管理にのみ焦点があてられていたが、品質保証システムとして捉えられていることに注目したい。要点は以下のものである。

- ・PAT は原料・中間製品の最重要物性、工程を(製造途中などに)遅滞なく測定することにより、

製造を設計、分析、管理するためのシステム

- ・PAT のゴールは、製造工程を理解し管理することで最終製品の品質を保証すること
- ・品質は造りこむべきもの、設計すべきもの
- ・PAT における”analytical”という用語は、「統合された方法で化学的、物理的、微生物学的、数学的及びリスクベース的分析を行うこと」と、と広義に解釈される

本ガイダンス注意を促しているのは、PATは単なる分析手法ではないということである。すなわち、工程を理解することの必要性、革新ならびに業界と当局の科学に係る高度の情報交換により製造効率を向上させることに着目し、品質を製品に作りこむ・設計することを強調している(Quality by Design)。

また、PAT によって達成しようとしていることは、次のとおりである。

- ・原料、製造工程、環境のそれぞれが持つ変動要因とこれらが品質に与える影響との間にある多変量関係(multi-factorial)に焦点を当てること
- ・製剤と工程にある多くの重要要因間の関係を解明、理解でき、効果的なリスク軽減戦略(製品規格、工程管理、教育訓練など)を発展させること
- ・この関係の理解に役立つデータ、情報は、製品のライフサイクルの中で集めた製造データの解析や、プレフォーミュレーションプログラム中あるいは開発・スケールアップ研究中の情報により補強すること

C2 医薬品品質フォーラム国際シンポジウム(2004年11月20日東京)における PAT 関連の議論

このシンポジウムは B 項で報告した ICH リスク管理(Q9)及び製剤開発(Q8)が主題であったため、PAT を中心とした議論はなされなかった。しかし、FDA の Ajaz Hussain 氏は Q8 の議論の

中で PAT は工程管理の手法ではなく品質システムとして捉えるべきだとの主張を行なった。EU の Emer Cooke 氏はリスク管理の講演のなかで① PAT は製造工程において品質リスクの同定とコントロールを行う有用な手法であること。②EU 内で審査と監視合同の PAT チームを結成した。③企業からの説明を受ける場を設けるとともに、模擬的な PAT ベースの申請を受け付けると述べた。

C3 米国 FDA 主催 PAT ワークショップ（2004年12月8日）における議論

FDA の Watts 氏、Afnan 氏は前出のガイダンスを説明した上で以下のことを強調した。（添付資料 へ、ト）

- ・ FDA は局内に審査および監視共同で PAT のチームを2003年より結成した。
- ・ PAT ベースの新規申請はこの特別チームが審査にあたる。
- ・ 査察官対象の PAT 専門教育プログラムを完成させた。この教育コースには EU、日本など海外の査察当局へも参加を呼びかける。
- ・ PAT の基準設定の必要性を FDA は訴え ASTM と共同作業を行なっている。

筆者は PAT が改正薬事法下でどのように位置付けられるのかを議論した。品質保証の概念の歴史的変遷“品質保証のパラダイムシフト”と PAT を考察し、展望した。（添付資料 チ）

C5 日本 PDA 製薬学会 PAT 検討発表会（2005年2月25日参考文献4））

①製造プロセスへの PAT の応用、②研究開発段階における PAT の適用、③PAT における分析・解析技術の展開、④PAT における品質保証のあり方の報告があった。品質保証の演題では“米国の規制のハードルの高さが米国医薬品産業における新技術の積極的な導入あるいは技術革新の阻害となったとの認識がある。一方で日本国内では、承認申請手続き等米国で課題になっている、医薬品製造への新技術の導入に対する障害があったとは必ずしもいえない。”と状況の違いを指摘し、“品質

保証の概念の歴史的変遷をその背景とともに理解し、規制環境の変化（改正薬事法や FDA の cGMP イニシアチブ、ICH など）と照らし合わせることが、PAT の本質の理解に有用であると思われる。”との興味深い講演が行なわれた。

D 昨年本研究班の報告事項に関する進捗

2003年7月の GMP ワークショップで発表した GMP ガイドライン、技術移転ガイドラインおよび試験検査室管理ガイドラインは厚生労働科学研究班でまとめられ、厚生労働省より事務連絡される。（参考文献5））

E 考察

リスク管理（Q9）専門家会議においては、官民ともに、当該ガイドラインでは新規の規制導入になることを避け、原則の合意に到達した。これにより、リスク管理をより多く取り入れた品質保証体系および規制体系を目指していることが2003年7月のブラッセル会議当時より明確になってきたことがうかがえる。将来の具体的品質保証・規制体系の議論は今後の Quality System（Q10）などの議論に委ねられることが予想される。

欧米企業では PAT の技術導入を積極的に捉えている一方、日本企業からは“品質はもう十分担保されており、PAT を導入するにはコストがかかるのみでメリットがない”、“開発のスピードを要求されるため、より良き製剤。製造プロセスのための時間はない”などの発言が多く、PAT 導入へのためらいが感じられる。これは“品質を工程で作りこむ”ことより、“規格に合えば十分である”との意識が強く残っているためと思われる。

規制側に目をむけると、FDA、EU とも行政内に審査・監視合同の PAT チームを結成しているが日本にはそれらに相当するチームは存在しない。しかし日本へもそう遠くない将来 PAT をベースにした医薬品承認申請が行なわれるのは間違いないだろう。PAT ベースの申請においては①“製造工程

パラメーターの管理ではなく、工程管理が品質に直接関係する測定値が採用”、② “3ロットの実製造の確認が行なわれない:必要とされない”、③ “品質規格・試験は設定されているが、試験の実行はほとんどスキップする”などの提案が想定される。こういった申請を、過去の PRACTICE にとらわれず、申請内容を科学的にかつリスクベースで審査・調査にあたり、妥当な判断を行なうことが求められる。

FDA においては過去、製造工程を技術的に深く監視をするよりもむしろ Compliance 中心に監視をしてきているため査察官および審査官への技術教育の必要性を表明し、教育プログラムを構築し海外の行政にも参加をよびかけている。行政官の技術教育が欧州・米国に比較し立ち遅れが否めない我が国においては、いっそうの技術教育を行なう必要がある。一方、行政がどの程度、企業活動の詳細に立ち入るべきかの基本的方針を設定すべきである。

医薬品の品質保証体制は PAT に代表される技術革新を取り込みつつ Quality System など国際専門家会議の議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。我が国においては改正薬事法施行を好機と捉え、企業・行政とも競争力をつけることが必須であることに変わりはない。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

- 1) Yukio Hiyama, “Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations”, *Industrial Pharmacy, Issue 2, 19-20 (2004)*
- 2) 檜山 行雄 “医薬品の品質管理のグローバル化とリスク管理の取り込み” *PHARMA TECH JAPAN, 20, 2336-2339(2004)*

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

- 1) 大場徹也 “日本 PDA 主催「最新の世界の品質保証と規制動向」セミナーレポート、*PHARMA TECH JAPAN, 20, 2407-2411(2004)*
- 2) 松村行栄 “品質に関わるリスクと GMP” *PHARMA TECH JAPAN, 20, 2340-2344(2004)*
- 3) 山田 哲 “リスク管理に基づく Total Life Cycle Quality Management—承認後の変更管理” *PHARMA TECH JAPAN, 20, 2345-2349(2004)*
- 4) 技術教育委員会「PAT と新しい品質保証の流れ」報告書 (2005) 日本 PDA 製薬学会
- 5) 檜山 行雄 (主任研究者) 平成16年度厚生労働科学研究報告 “医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”

添付資料 リスト

- イ Peter H. Gough(EFPIA): ICH Q9 'Quality Risk Management- an industry view 第三回医薬品品質フォーラム (2004年11月22日 長井記念館ホール)
- ロ Emer Cooke(EMEA). Quality Risk Management- an EU regulator's perspective 第三回医薬品品質フォーラム
- ハ ICHQ9 品質リスク管理ガイドラインステップ2版 version 6.0 (2005年3月1日版)
- ニ Yukio Hiyama(MHLW) Quality Regulation under Revised Pharmaceutical Affair Law 第三回医薬品品質フォーラム
- ホ 米国 FDA の最終 PAT ガイダンス <http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.htm>
<http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf>
へ、ト D Christopher Watt and Ali Afnan “PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance”, FDA/ISPE PAT Workshop (2004年12月8日 東京 朝日ホール)
チ檜山 行雄 “日本における PAT の展望” FDA/ISPE PAT Workshop からの抜粋

Contents

- How did we get here?
- FDA 21st Century GMP Initiative
 - ICH activity

Introduction to risk management

Links between Q8, Q9 and Q10

Contents of Q9, Draft 4

Implications

Conclusion



ICH Q9 'Quality Risk Management' - an industry view

Peter H. Gough,
Eli Lilly and Company



Answers That Matter.

FDA Pharmaceutical GMP Initiative

"seeks to integrate quality systems and risk management approaches into the existing programs and encourages adoption of modern and innovative manufacturing technology."

"intended to enhance the integration of pre-approval review and cGMP programs and achieve more consistent application across agency organization components."

"use existing and emerging science and analysis to ensure that limited resources are best targeted to address important quality issues, especially those associated with predictable or identifiable health risks."

Lester M. Crawford, FDA Deputy Commissioner, 21-August-2002

Flexible regulatory approach

Regulators evaluate category of risk, based on:

- Product, process and facility
- Controls to assess & mitigate risk
- Quality system implementation

Regulators determine 'risk category' and modify level of oversight accordingly for:

- Post-approval change review
- GMP inspections

Result:

- Removal of barriers to continuous improvement
- Efficient use of resources by industry & regulators

FDA announcement 27 Sep. 2004

A Challenge to Industry:

At the end of the cGMP Initiative the pharmaceutical community has arrived at a cross-road; one path goes towards the desired state and the other maintains the current state. The path towards the desired state is unfamiliar to many while the current state provides the comfort of predictability. The Agency hopes the pharmaceutical community will choose to move towards the desired state.

5

203

Advantages of risk based GMP

Systematic, scientific & data-driven (reduces subjectivity)

Ranks risk - allows prioritization

Improves decision making

- Identifies what gives most benefit to the patient

Means of building in quality

Documented – improves communication

7

What Is Risk ?

RISK = combination of probability of harm and severity of that harm

Source: ISO Guide 51

6

Pharmaceutical industry and risk management

Pharmaceuticals have lagged behind related industries in adopting formal risk management; e.g.

- Medical devices, ISO 14971
- Food, HACCP

We are using risk management but

- Implementation is patchy
- It is often not fully integrated with rest of the Quality System

8

Risk Management: Introduction

Risk Management is **NOT** about:

- making do with insufficient time, money, or people,
- providing an excuse not to do the right things,
- deciding what to do based on what might be observed during an inspection.

Risk Management does **NOT** provide an excuse to be out of compliance with applicable regulations.

9

204

Risk Management: Introduction

If we do Risk Management properly, we should be able to:

- demonstrate that we understand what is important about our business;
- have a documented, approved rationale for our decisions;
- be proud to share these with regulatory agencies because they demonstrate our knowledge and logical thought processes.

11

Risk Management: Introduction

Risk Management **IS** about:

- knowing our processes (manufacturing and business),
- understanding what's truly important,
- not spending time on a low risk activity, process, event, or system **BECAUSE IT JUST DOESN'T MATTER!**
- focusing our money, time, energy, and people on the things that are really important; i.e.,
- focusing our efforts and resources on the things that provide quality assurance to our customers.

10

Risk Management: Introduction

We have to do our Risk management properly.

Poor Risk Management will not impress regulators.

At best, they will think we do not know what's really important.

- If we don't know what's trivial, how can we know what's important?
- If everything is critical, nothing is critical.

Ultimately, it is about credibility.

A rational approach has to begin with the question "What is the impact on the patient?"

12

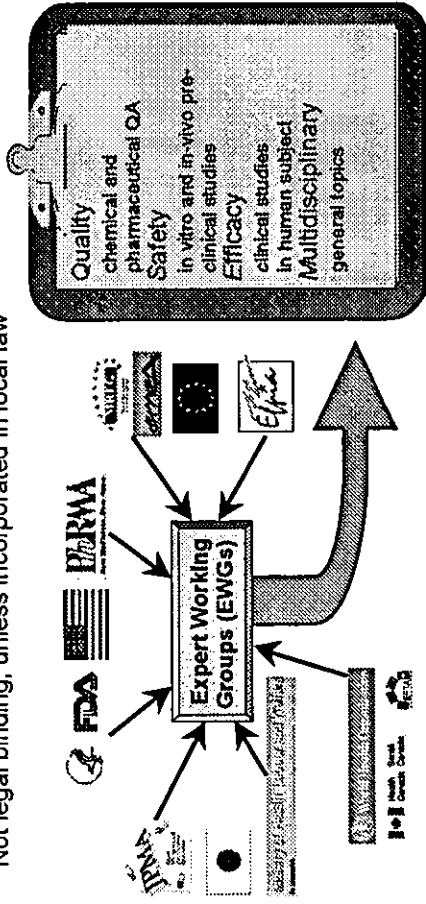
It was agreed that the FDA's 21st Century GMP initiative should form basis for discussions at the

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

13

International Conference on Harmonisation (ICH)

Merging of regulatory authorities & industry
Not legal binding, unless incorporated in local law



14

Timeline of Key Events 2002 - 2004

Aug. 2002	FDA launch 21 st century GMP initiative
Jul. 2003	ICH GMP Workshop
Sep. 2003	ICH Q8 'Pharmaceutical Development' EWG established
Nov. 2003	ICH Q9 'Risk Management' EWG established
Jun. 2004	ICH Q10 'Quality Management' agreed "in principle"
Sep. 2004	FDA announcements on implementation
Nov. 2004	ICH EWG meetings

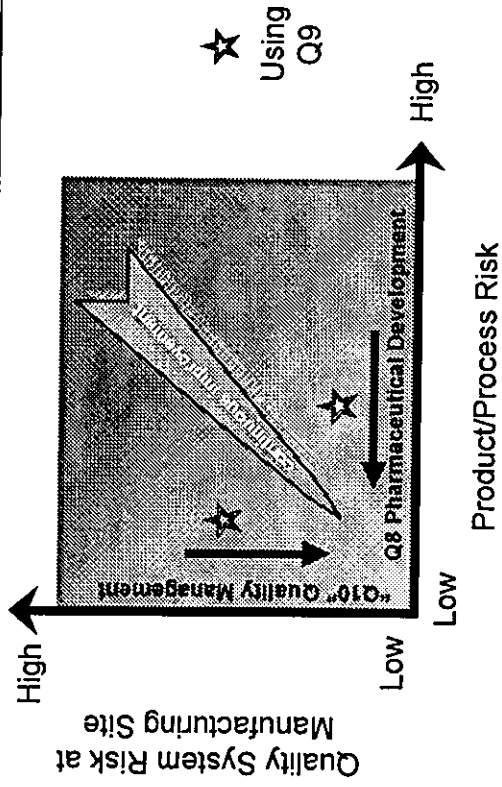
15

ICH GMP related activities - current status

- Q8 -- Pharmaceutical Development**
 - Part 1 reached step 2 in Nov. '04
- Q9 -- Quality Risk Management**
 - At Step 1, draft 4 produced Nov. '04
 - Likely to reach step 2 in March 2005
- Q10 -- Quality Management**
 - Agreed 'in principle'
 - Waiting for Q9 to reach Step 2 before starting

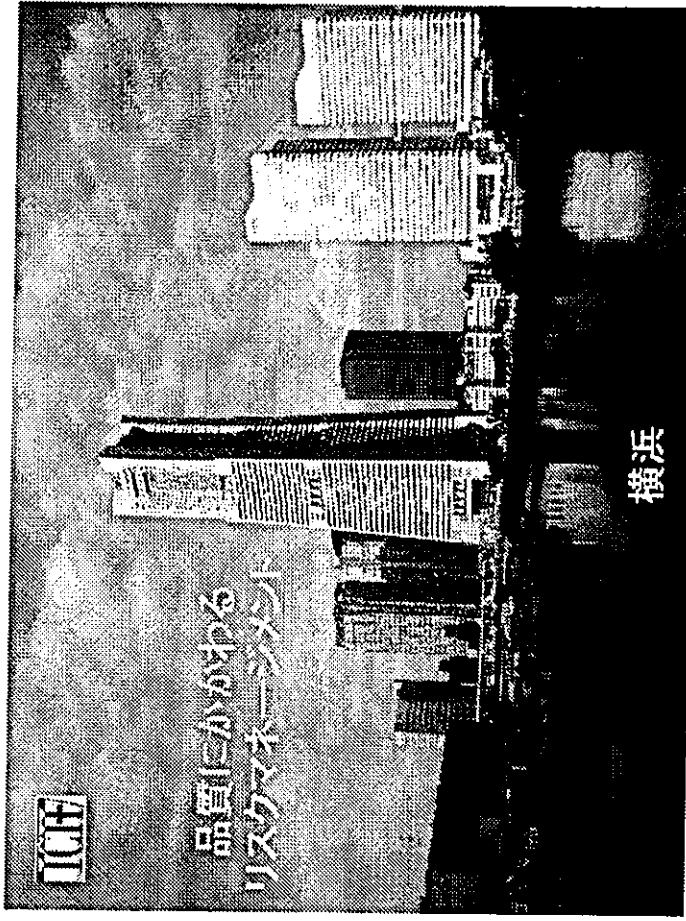
16

Links between ICH Q8, 9 & 10

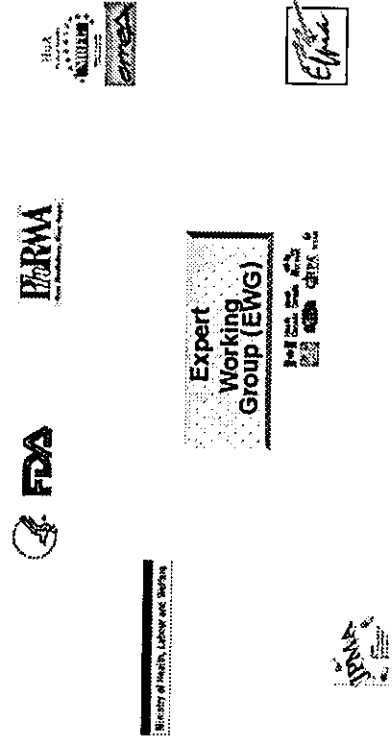


Base: J. Ramsbottom, Solvay Pharm. NL / EPPIA

17



ICH Q9 Expert Working Group



19

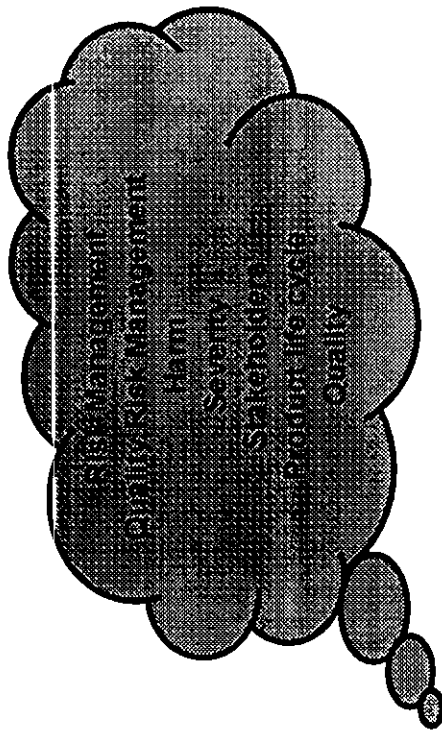
ICH Q9 – Draft 4 Table of contents

1. Introduction
2. Scope
3. Principles of Quality Risk Management (QRM)
4. General Quality Risk Management Process
5. Risk Management Tools
6. Integration of QRM process into industry & regulatory operations
7. Glossary
8. References

Annex I: Potential opportunities for conducting QRM

20

1. Introduction



21

207

3. Principles of Quality Risk Management

Two primary principles:

1. The evaluation of the quality risk should ultimately link back to the potential harm to the patient.
2. The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk.

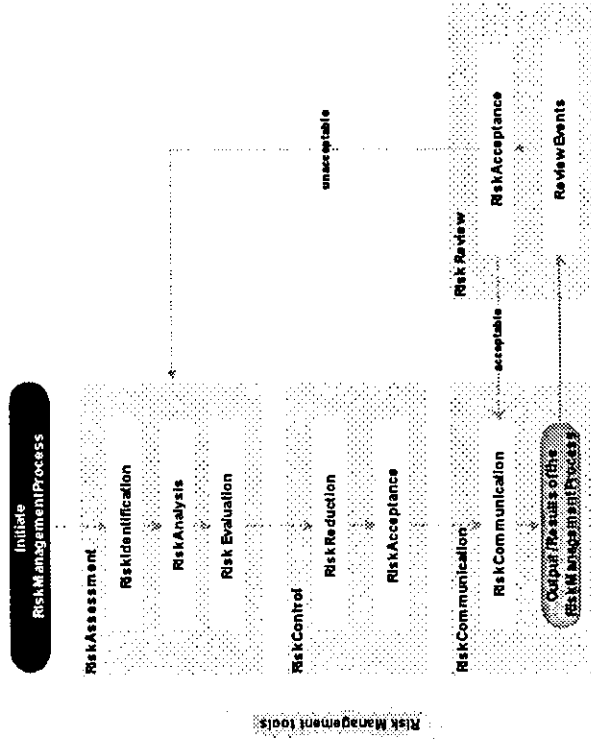
23

2. Scope

This guideline provides a framework that may be applied to all aspects of pharmaceutical quality, including development, manufacturing, distribution, inspection and submission/review processes throughout the lifecycle of drug substances and drug products, biological and biotechnological products, and the use of raw materials, solvents, excipients, packaging and labeling materials.

22

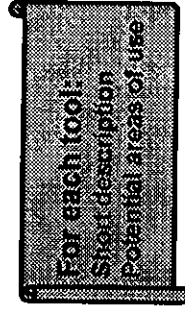
4. Quality Risk Management Process



24

5. Risk Management Tools

- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode Effects & Criticality Analysis (FMCEA)
- Fault tree analysis (FTA)
- Hazard Analysis of Critical Control Points (HACCP)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Risk Ranking and Filtering
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Supporting statistical tools



25

208

26

Q9 – Implications

Companies can choose whether to use formal quality risk management

- If used it should enable regulators to adopt a more flexible approach to their oversight of a site

It will be acceptable to continue to use informal approaches to managing risk

Quality risk management is likely to become 'best practice' over time

Conclusion

Quality Risk Management provides a useful process that enables both industry and regulators to focus on what is important for patients.

Integration of Quality Risk Management into existing systems and regulatory process will take time.

ICH Q8, Q9 & Q10 together will enable the pharmaceutical community to move towards the desired state for 21st century quality management.

27

28

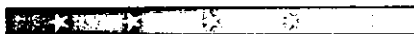
Q9 – Implications

Significant risk management knowledge gap

- Both in industry and regulatory authorities
- ICH EWG plan to produce training guidance

Industry and regulatory authorities will need to initiate programs to

- Educate broadly on quality risk management
- Train a cadre of experts who can facilitate implementation of the risk management process



European Medicines Agency

Quality Risk Management – an EU regulator’s perspective

Emer Cooke
Head of Sector, Inspections EMEA
November 2004



Contents

- What is Quality Risk Management?
- European legal basis for risk management
- Current European requirements for risk assessment/control
- Current European initiatives on Process Analytical Technology
- The role of the ICH Q9 Guideline
- Perspectives for the future



What is Quality Risk Management?

- Proposed ICH Q9 definition:
“Quality risk management is a systematic process for the identification, assessment and control of risks to the quality of pharmaceutical products across the product lifecycle.”



Why is Quality Risk Management important?

Any decision—making process about risks to product quality involves risk management to a greater or lesser extent.

But no common understanding about what quality risk management means and how it is applied in the pharmaceutical environment.

emea



European legal position

- Directive 2003/94 (legal basis for EU GMP guide)
- EU GMP guide (chapters and annexes) specific reference to risk analysis and risk assessment

emea



European legal position- 2

- Risk management is not a new concept in EU GMP or EU approach to assessment of Quality dossiers
- "Risk" concept mentioned 90 times and in 20 documents in EU GMP legislation and guidance
- Also used frequently in EU (8) (including ICH (12) Quality guidelines
- In addition "unless otherwise justified" concept frequently used in both GMP and Quality guidelines

emea



European requirements for inspectors

"Inspection staff are expected to have appropriate qualifications, training, experience and knowledge of the pharmaceutical inspection process. They also need to be able to apply an appropriate degree of risk assessment."

Extract from EU Quality System framework for GMP inspectorates

emea



Examples (EU GMP guide)

- Quality Management- chapter one
- "Manufacturers must ensure that medicinal products .. are fit for their intended use and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy"
- Fundamental basis for quality risk management – patient safety- confirmed by ICH Q9

emea

Examples (GMP guide)

- Personnel- chapter two
 - “The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality”
- Principle: Avoid risks to quality by properly assigning staff to tasks



emea

Examples (GMP guide)

- Annex 15 : Qualification and Validation
- Scope:
- Principles of validation to be applied in manufacture
 - Manufacturers to identify what validation work is necessary to control the critical aspects of their operations
- “A risk assessment approach should be conducted to determine the scope and extent of validation”



emea

Examples (Quality Guidelines)

- ICH Q3A and Q3B: Impurities
- Decision tree for identification and qualification aimed at managing risks
- EU Note for guidance on Parametric release
- Requires “ a risk analysis of the sterility assurance system”
- EU variations regulations: tries to identify variations/changes according to degree on risk



emea

Current EU regulatory activities in the risk management area- 1

- Routinely used in evaluating product defects
- EU “Rapid Alert System” classifies regulatory actions based on relative risks
- Grading/evaluation of inspection findings – critical, major, minor – also based on relative risks
- Regulatory decision making on acceptability of manufacturing site
- Decision by GMP inspectorate as to appropriate resources needed to be devoted to an inspection

emea

Current EU regulatory activities in the risk management area- 2

Evaluation of :

Impact of proposed changes

Impact of deviations

Impact of "out of specification" results

emea

Current EU activities in the risk management area- 3

Process Analytical Technology

Contribution to ICH Q9: Quality risk Management

Other "hot topic" discussions:

Inspections in the context of Plasma Master File certificates: risk based approach outlines

Inspections of sites in Non- EU countries - elements of a risk based approach

Discretion of the Qualified Person (EU concept of responsible person for manufacturing) in the case of minor deviations

emea

Process Analytical Technology (PAT)

- Concept of PAT based on identification and control of risks during the manufacturing and control of a medicinal product
- EU working on defining a regulatory approach to use of PAT by companies
- EU PAT team set up in 2003

emea

Process Analytical Technology (EU regulatory background)

- 2003 – Presentations from companies to joint GMP inspectors/Quality Working Party group
- End 2003 – Agreement to establish specific PAT team within EMEA: 4 inspectors, 4 quality assessors, chair of QWP, Chair of ad hoc GMP inspectors, representative from BWP joined for meeting 3
- 5 meetings in 2004
- 1 joint training session assessors/inspectors

emea

Process Analytical Technology Mandate of EU team

A forum for dialogue and understanding between QWP and ad hoc GMP inspections services to prepare a harmonised approach in Europe on assessment of applications and inspections of systems/facilities including new approaches to manufacturing and control of active substance, medicinal product, packaging material etc. (PAT)

emea

Process Analytical Technology (activities of EU team to-date)

- Open invitation for companies to provide "mock submissions"
- Challenged companies to submit "minimum information"
- Distinguish between information in dossier and information (available on-site)
- Less straightforward than it might seem
- Concepts seem easier than translation into practical applications

emea

Potential Implications of Q9 for EU

- Harmonised approach for risk management activities throughout the lifecycle of a product
- Impact on product and patient safety
- Better use of resources regionally and possibly globally
- No new criteria – mechanism to better guarantee existing criteria
- ICH Q9 provides a horizontal approach
- Can be applied by companies irrespective of size
- Facilitates flexibility of approaches

emea

Potential Implications of Q9 for EU -2

- Will be implemented as a new annex to EU GMP guide
- Possible impact on some existing GMP guidance documents will need to be evaluated
- Similarly for EU Compilation of Procedures (Guidance for inspectors)
- Training of regulators likely to be necessary

emea

Perspectives for the future

Quality Risk Management (Q9), combined with more information on Pharmaceutical Development (Q8) will contribute to better understanding of

Critical formulation and process variables
Sources of variability in these variable

Leading to:

Risk reduction and better control
Facilitation of continuous improvement

May challenge many traditional pharmaceutical approaches

Ultimate aim is to improve the quality of pharmaceuticals delivered to patients

emea

References

- EU "GMP guide" – Volume 4 of the Rules governing medicinal products in the European Union: Good Manufacturing Practices
- Compilation of Community procedures for Inspection and exchange of information
- www.emea.eu.int/inspections

emea

Abbreviations

EU – European Union

GMP – Good Manufacturing practice

ICH – International conference on Harmonisation

Q9 – ICH draft guidelines on Quality Risk Management

Q8 – ICH draft guideline on Pharmaceutical development

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

ICH Draft

Topic Reference: Q9
Subject: Quality Risk Management

Draft No. 6.0
Date: March 1, 2005

Rapporteur: Dr. Greg Guyer
Merck & Co., Inc.
W5 3W-42
Whitehouse Station, NJ 08889
USA

e-mail: greg_guyer@merck.com

32

Table of Contents

33 **1 Introduction.....3**

34 **2 Scope.....3**

35 **3 Principles of Quality Risk Management4**

36 **4 General Quality Risk Management Process4**

37 4.1 Responsibilities5

38 4.2 Initiating a Quality Risk Management Process5

39 4.3 Risk Assessment5

40 4.4 Risk Control.....6

41 4.5 Risk Communication.....6

42 4.6 Risk Review.....7

43 **5 Risk Management Tools.....7**

44 5.1 Basic risk control facilitation methods7

45 5.2 Informal risk management7

46 5.3 Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)8

47 5.4 Hazard Operability Analysis (HAZOP).....8

48 5.5 Failure Mode Effects Analysis (FMEA).....8

49 5.6 Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA).....8

50 5.7 Fault Tree Analysis (FTA).....9

51 5.8 Preliminary Hazard Analysis (PHA)9

52 5.9 Risk ranking and filtering9

53 5.10 Supporting statistical tools.....10

54 **6 Integration of quality risk management into industry and regulatory operations.....10**

55 **7 Definitions.....11**

56 **8 References.....12**

57 **Annex I: Potential opportunities for conducting quality risk management.....14**

58 I.1 Quality risk management as part of integrated quality management14

59 I.2 Quality risk management as part of regulatory operations.....15

60 I.3 Quality risk management as part of development15

61 I.4 Quality risk management for facilities, equipment and utilities16

62 I.5 Quality risk management as part of materials management.....16

63 I.6 Quality risk management as part of production.....17

64 I.7 Quality risk management as part of laboratory control and stability testing17

65 I.8 Quality risk management as part of packaging and labelling.....17

66 I.9 Quality risk management as part of continuous improvement18

67

68

1 Introduction

Risk management principles are effectively utilized in many areas of business and government including finance, insurance, occupational safety, public health, pharmacovigilance, and by agencies regulating these industries. Although there are some examples of the use of *quality risk management* in the pharmaceutical industry today, they are limited and do not represent the full contributions that risk management has to offer. In addition, the importance of *quality systems* has been recognized in the pharmaceutical industry and it is becoming evident that quality risk management is a valuable component of an effective quality system.

It is commonly understood that *risk* is defined as the combination of the probability of occurrence of *harm* and the *severity* of that harm. However, achieving a shared understanding of the application of risk management among diverse *stakeholders* is difficult because each stakeholder might perceive different potential harms, place different probability on each harm's occurring and attribute different severities of the harm. In relation to pharmaceuticals, although there are a variety of stakeholders, including patients and medical practitioners as well as government and industry, the protection of the patient by managing the risk to quality should be considered of prime importance.

The manufacturing and use of a drug (medicinal) product, including its components, necessarily entail some degree of risk. The risk to its quality is just one component of the overall risk. It is important to understand that product *quality* should be maintained throughout the *product lifecycle* such that the attributes that are important to the quality of the drug (medicinal) product remain consistent with those used in the clinical studies. An effective quality risk management approach can further ensure the high quality of the drug (medicinal) product to the patient in providing a proactive means to identify and control potential quality issues during development and manufacturing. Additionally, use of quality risk management can improve the decision making if a quality problem arises. Effective quality risk management can facilitate better and more informed decisions, can provide regulators with greater assurance of a company's ability to deal with potential risks and can beneficially affect the extent and level of direct regulatory oversight.

The purpose of this document is to serve as a foundational or resource document that is independent yet supports other ICH Quality documents and complements existing quality practices, requirements, standards, and guidelines within the pharmaceutical industry and regulatory environment. It will specifically provide guidance on the principles and some of the tools of quality risk management that can enable more effective and consistent risk based decisions, both by regulators and industry, regarding the quality of drug substances and drug (medicinal) products across the product lifecycle. It is not intended to create any new expectations beyond the current regulatory requirements.

Although a systematic approach to quality risk management is generally preferred, it is neither always appropriate nor necessary to use a formal risk management process. The use of informal risk management processes can also be acceptable. Appropriate use of quality risk management can facilitate but does not obviate industry's obligation to comply with regulatory requirements and does not replace appropriate communications between industry and regulators.

2 Scope

This guideline provides principles and examples of tools of quality risk management that can be applied to all aspects of pharmaceutical quality including development, manufacturing, distribution, and the inspection and submission/review processes throughout the lifecycle of drug substances and drug (medicinal) products, biological and biotechnological products, including the use of raw materials, solvents, excipients, packaging and labeling materials.