

II.6 Quality Risk Management as Part of Production

Validation

To identify the scope and extent of verification, qualification and validation activities (e.g., analytical methods, processes, equipment and cleaning methods);

To determine the extent for follow-up activities (e.g., sampling, monitoring and re-validation);

To distinguish between critical and non-critical process steps to facilitate design of a validation study.

In-process sampling & testing

To evaluate the frequency and extent of in-process control testing (e.g., to justify reduced testing under conditions of proven control);

To evaluate and justify the use of process analytical technologies (PAT) in conjunction with parametric and real time release.

Production planning

To determine appropriate production planning (e.g., dedicated, campaign and concurrent production process sequences).

II.7 Quality Risk Management as Part of Laboratory Control and Stability Studies

Out of specification results

To identify potential root causes and corrective actions during the investigation of out of specification results.

Retest period / expiration date

To evaluate adequacy of storage and testing of intermediates, excipients and starting materials.

II.8 Quality Risk Management as Part of Packaging and Labelling

Design of packages

To design the secondary package for the protection of primary packaged product (e.g., to ensure product authenticity, label legibility).

Selection of container closure system

To determine the critical parameters of the container closure system.

Label controls

To design label control procedures based on the potential for mix-ups involving different product labels, including different versions of the same label.

添付資料 2

品質リスクマネジメント(Quality Risk Management QRM)ガイドラインの骨子 (最終ステップ 4 文書に基づく)

文書全体の構成は以下のとおり。ステップ2文書との構成上の違いはリスクマネジメント手法を本文から付属書としたことである。

1. 序文
2. 適用範囲
3. QRM の原則
4. 一般的な QRM のプロセス
5. リスクマネジメントの手順
6. QRM の医薬品業界及び規制当局における活動への統合
7. 定義
8. 参照文献

付属書 I (リスクマネジメント手法とツール)

付属書 II (QRM の見込まれる適用)

以下章ごとの骨子を示す。

1. 序文

医薬品業界では QRM が十分に貢献していないこと、品質システムが重要であり、QRM がその重要な構成要素であることが認識されている。一方各々のステークホルダーにより潜在リスクが異なり、危害の認識や捕え方も異なることがあげられる。本ガイドラインへの期待としては系統的な QRM の適用手法を提供すること、独立しているが、ICH の他の品質ガイドラインを基盤または情報資料として支持する文書として役立つことがあげられる。企業では情報に基づいた意思決定を容易にし、規制当局に企業のリスク対応能力を保証し、薬事規制のレベルおよび範囲に好ましい影響を与えることが期待される。

2. 適用範囲

現行の規制要件を超えた、新たな要件の創出は意図されないこと、運用においては、正式(認知されたツールまたは内部規定)および略式(経験的なツールまたは内部規定)の手法が許容されること、及び遵守すべき規制要件、企業と規制当局間のコミュニケーションはこのガイドラインの発行により何ら変わらないことが明記されている。

具体的な適用範囲としては原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、及びバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請/審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

3. 品質リスクマネジメントの原則

品質リスクの評価は科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結すること及び QRM の過程における資源配分はリスクの程度に相応するべきであることの二つの原則が上げられている。

4. 一般的な品質リスクマネジメントのプロセス

品質リスクマネジメントとは、医薬品のライフサイクルにわたる品質リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する系統だったプロセスであるとされている。図1に示す品質リスクマネジメントの一つのモデルが示されている。枠内の各要素のうち、強調すべきものは事例によって異なるが、頑健なプロセスでは、これら全ての要素が適切なレベルの詳細さで検討されるべきとしている。

4. 1 責任

QRM の遂行には QRM に精通した者、適切な分野（QA、営業開発、技術、薬制、製造作業、営業、法務、統計、治験）の専門家からなる学際的なチームによることが望まれる。又意思決定者は QRM を組織・部門間で調整、QRM プロセス定義・開発・照査、および適切な資源投入の義務を負うとしている。

4. 2 品質リスクマネジメントプロセスの開始

QRM プロセスの開始にあたり、以下のステップが考えられる。

何がリスクかを定義する

背景情報・データを収集する

リーダー、投入資源を明確にする

実施計画・成果物、および意思決定の適切なレベルを明確にする

4. 3 リスクアセスメント

「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」から構成され、リスクマネジメントプロセスの中での意思決定を支持する情報を整理して組み立てる系統だったプロセスである。

以下の質問が多くの場合助けとなる。

うまくいかないかもしれないのは何か？

うまくいかない可能性はどれくらいか？

うまくいかなかった場合、結果（重篤性）は？

4. 4 リスクコントロール

「リスク低減」、「リスク受容」の意思決定を含む。リスクマネジメントにおける決定を実施する行動（ISO Guide73）である。この段階では以下の質問に焦点をあてる。

リスクは受容レベルを超えているか？

リスクの低減、除去に何が出来るか？

利益、リスク、資源のバランスの程度は？

リスクコントロールの結果、新たなリスクは発生しないか？

4. 5 リスクコミュニケーション

リスクおよびリスクマネジメントの情報を、意思決定者および他のステークホルダーの間で共有すること。

情報にはリスクの存在の有無、本質、形態、発生の可能性、重篤性、受容可能性、対応、検出可能性、その他の側面がふくまれる。

4. 6 リスクレビュー

新しい知見や経験を考慮に入れ、リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果を照査・監視する過程である。

これには、計画されたもの（製品品質照査、査察、監査、変更管理など）、偶発的のもの（不良調査で判明した根本原因、回収など）がある。

5 リスクマネジメントの手法

QRM は科学的かつ実用的な意思決定の手助けとなる。

例えば経験的なツールまたは内部規定による（非公式な手法とよばれる）

観察、傾向、その他の情報の集積により苦情、品質欠陥、逸脱、資源配分は可能であろう。認知されたツールまたは SOP のような内部規定を用いることもできる。

付属書にある手法は状況により適用する。又複数のツールの使用も可能である。

リスクマネジメント適用の厳格性、公式性は問題の複雑さ、リスクの重大性を反映させるべきである。

6 QRM の医薬品業界および規制当局における活動への統合

品質システムに組み込めば、科学に基づいた現実に即した意思決定を可能にする薬事規制を未然に避けるためのものではない。

しかし、規制当局に企業のリスク対応能力を保証し、薬事規制のレベルおよび範囲に好ましい影響を与える。

資源の有効利用を促進する。

業界および規制当局での教育が必要である。

現在の活動への統合が必要である。（詳細は付属書を参照）

規制当局の決定は地域ごとが基本である。

行政当局間の一貫した意思決定を促進する。

7 定義

意思決定者、検出可能性、危害、ハザード、製品ライフサイクル、品質、品質リスクマネジメント、品質システム、要求事項、リスク、リスク受容、リスク分析、リスクアセスメント、リスクコミュニケーション、リスクコントロール、リスク評価、リスク特定、リスクマネジメント、リスクの低減、リスクレビュー、重大性、ステークホルダー、傾向

8 参考文献

付属書 I : リスクマネジメント手法とツール

基本的なツールの総括と参照

参照では特定のツールの情報

完全なリストではない

全ての状況に適用できるツールは存在しない

- I. 1 リスクマネジメントを促進する基本手法
フローチャート、チェックシート、工程マップ、特性要因図
- I. 2 故障モード影響解析 (FMEA)
- I. 3 故障モード影響致命度解析 (FMECA)
- I. 4 故障の木解析 (FTA)
- I. 5 ハザード分析と重要管理点管理 (HACCP)
- I. 6 ハザードと操作性解析 (HAZOP)
- I. 7 第一次ハザード解析 (PHA)
- I. 8 リスクランキングとフィルタリング
- I. 9 支援統計ツール

管理図など(受容管理図、算術平均および管理限界を有する管理図、累積図、シェーハート管理図、重み付き移動平均)、実験計画法、ヒストグラム、パレート図、工程能力分析

付属書 II : 品質リスクマネジメントの実践機会

完全なリストではないものの製薬業界および規制当局で QRM を適用できる機会の以下のような例示がある。

ただし、現行の規制要件外の新たな期待事項を付加するものではないとされている。

II.1 品質マネジメントにおけるQRM

文書化、訓練および教育、品質欠陥、監査／査察、定期的なレビュー、変更マネジメント／変更管理、継続的改善

II.2 規制当局の作業の要素としてのQRM

査察業務・審査業務

II.3 開発におけるQRM

II.4 施設／装置／ユーティリティーのQRM

施設および設備の設計、施設の衛生についての側面、施設／装置／ユーティリティーの適格性確認、設備の洗浄および環境管理、キャリブレーションと予防保全、コンピュータシステムおよびコンピュータ制御装置

II.5 原材料の管理におけるQRM

原材料供給業者と受託製造業者の査定や評価、出発原料、保管／物流／配送条件

II.6 製造におけるQRM

バリデーション、工程内サンプリングと工程内検査、製品計画

II.7 試験検査室の管理および安定性試験におけるQRM

規格外試験結果、リテスト期間／有効期限

II.8 包装および表示におけるQRM

包装設計、容器による密閉方式の選択、ラベルの管理

Q10(Quality Systems) について

明治製菓 重光 真、大塚製薬 山田 哲、国立衛研 樽山 行雄

ICH 即時報告会 2005.6

1

背景: 2003年7月の ICHブラッセル会議 における合意事項

- ・ 共通のビジョン(合意)
 - 製品のライフサイクルを通じて適用されるハーモナイズされたQuality Systemのための国際的なプラン
- ・ このプランは下記を推進する
 - 科学的なリスク評価及びリスクマネージメントにもとづく、企業の品質システム及び審査(評価)・査察の統合化されたアプローチ

2

ICH-Q10 (Quality System)の 非公式作業部会

- ・ 参加したグループ
 - 6 Parties (FDA, PhRMA, EMEA, EFPIA, MHLW, JPMIA) + オブザーバー4 Parties
 - Q8及びQ10の合同メンバーで会議を実施。
 - 計42名が参加
- ・ 5/9, 5/10の2日間実施。
- ・ 全体として専門家会議立ち上げに向けた前向きな討議となった。

3

ICH(Q10) 非公式専門家会議の要点

- ・ 2005年5月9日～2005年5月10日
 - 合意されたICHのビジョンを達成するために必要な要素をハーモナイズする機会との認識で一致
 - Quality System の対象範囲の理解
 - ガイドライン(案)が解決を目指すべき目的の議論
 - ハーモナイズするアクションのタイプの提案
 - ガイドライン(案)について、利点と、無い場合のデメリットをリストアップ

4

ガイドライン(案)の対象範囲 (ICH Q10)

- ・ 本ガイドラインの対象は、製品ライフサイクルを通じた包括的Quality Systemとし、
 - 既存のGMPを補完し、
 - Q8などICHのQuality ガイドラインの適用を促進する要素に焦点を当て、
 - 医薬品製造における継続的改善を促進するものとする。

5

ガイドラインの提案内容(骨子)

- ・ ハーモナイズされた医薬品のQuality System のガイドラインとなるように出発点はISO9000 Standardsに置く。

主たる考慮点

- ・ 医薬品についてQuality System の枠組みを規定する要素を解説する。
- ・ 科学に結びついたQuality System の要素を特定し推奨する
 - ICHのビジョンにおいて強調されている品質への統合されたシステムアプローチを達成するため、及び
 - 製品のライフサイクル全期間に亘る継続的改善を促進するため

6

今後の対応

(Steering Committeeにて合意された内容)

- ・ 主導する極
 - Rapporteur は米国製薬協PhRMA (STEP2まで、それ以降はFDA。)
- ・ 速やかにコンセンサスパートナーとビジネスプランを提出する。
- ・ コンセンサスパートナーとビジネスプランを作成し9月のSC 電話会議までに提出。出来なければ、11月のICH Chicago会議にて討議を継続しSCに提出する
- ・ 承認されれば11月のICH Chicago会議にてEWGを立ち上げる。

7

5 **I. Type of Harmonisation Action Proposed**
6

7 It is proposed a new tripartite guideline be developed describing the modern quality
8 systems needed to establish and maintain a state of control that can ensure the realisation
9 of a quality drug product and facilitate continual improvement over the life cycle of a
10 drug product. It is anticipated the guideline will augment existing GMPs with modern
11 quality system elements for pharmaceutical manufacturing, providing the opportunity for
12 robust processes, resulting in drug substances and drug products that consistently meet
13 their intended attributes. There are several precedents of documents that define quality
14 systems:

- 15 • ISO 9000: “Quality Management Systems”-- fundamentals and vocabulary
- 16 • ISO 9001: 2000: “Quality Management Systems”-- requirements
- 17 • ISO 9004: “Quality Management Systems” -- guidelines for performance
18 improvements
- 19 • Eudralex Volume 4: “Medicinal Product for Human and Veterinary Use: Good
20 Manufacturing Practice”
- 21 • ICH Q7a: “Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical
22 Ingredients”
- 23 • US FDA: “Draft Guidance for Industry Concerning Quality Systems Approach to
24 Pharmaceutical current Good Manufacturing Practice Regulations”
- 25 • ISO 13485: 2003 Medical devices -- Quality management systems;
26 Requirements for regulatory purposes
27

28 Starting with the elements described in these documents, the proposed ICH Quality
29 guideline would serve as a bridge between different regional regulations, thereby helping
30 to achieve global harmonization of quality systems. It is also anticipated this proposed
31 ICH guideline will focus on quality systems that facilitate implementation of ICH Q8
32 “Pharmaceutical Development” and ICH Q9 “Quality Risk Management”, thus enabling
33 the realization of the full benefits of the concepts contained within these two guidelines.
34 This guideline would apply to pharmaceutical drug substances and drug products
35 throughout the product lifecycle, including process development, technology transfer and
36 routine manufacturing.
37

38 **II. Statement of the Perceived Problem**
39

40 Currently, there are differences between industry and regulatory agencies in the different
41 regions in the definition and interpretation of quality system terms, principles, application
42 and expectations. Therefore, while the three regions are using various aspects of quality
43 systems and concepts, a strong potential exists for further divergence. This divergence
44 can occur in expectations and interpretations as the quality systems evolve, especially
45 when implementing quality by design, continual improvement and quality risk
46 management. This divergence is not in line with the need for an efficient and effective
47 industry and regulatory processes.
48

49 The absence of an internationally harmonized pharmaceutical quality systems guideline
50 that manufacturers can use in assessing their process, products and systems can have the
51 following impact on the patient, regulator and/or industry:

- 52 • Fragmented or fundamentally divergent approaches to quality systems are likely.
- 53 • Suboptimal deployment of limited resources to identify, enact or support effective
54 elements of a quality system and continual improvement by both industry and
55 regulatory agencies.
- 56 • Delays may occur in the availability of medicines to patients around the world.
- 57 • Delays in the implementation of innovation and continual improvement for
58 existing products may occur due to different expectations in the three regions.
- 59 • Delays in the launch of new products.
- 60 • Different approaches between the three regions to compliance inspections.
- 61 • Impediments to moving within pharmaceutical manufacturing and associated
62 regulatory processes towards implementing a culture of quality by design, right
63 first time and continual improvement, as practiced within other industries.
- 64

65 **III. Issues to be Resolved**

66
67 The following issues will need to be resolved:

- 68 • Define Terminology: The pharmaceutical context for the structure, terminology
69 and concepts contained within ISO 9001 and associated documents will be
70 established.
- 71 • Definition of the Quality Management System: The elements from ISO 9001 and
72 9004 standards will be used as the key elements for the foundation of a
73 pharmaceutical Quality System which will complement existing GMPs. These will
74 characterise how modern and robust quality systems interact to promote continual
75 improvement over the life cycle of the product.
- 76 • Definition of Product Realisation: Concepts discussed in ICH Q8 will be
77 strengthened and complemented by including expectations for this system to
78 bridge development and manufacturing and cover manufacturing activities for the
79 entire product life cycle including a risk based change management system. This is
80 not only for the new products to be developed under ICH Q8 and ICH Q9 concepts
81 but also for existing products, and will include Q6A concepts.
- 82 • Definition of Measurement, Analysis and Improvement: The tools necessary for
83 an effective quality system include not only the gathering of the correct data but
84 the analysis of the data and its use in defining and prioritizing continual
85 improvement activities. The tools to be discussed include the validation approach,
86 statistical process control, process analytical technology, quality planning,
87 determining correct root causes and identifying effective preventive actions and
88 managing change to materials, processes, products, equipment and systems in an
89 overall manner. The outcome of this work may have an impact on the
90 development of future regulation.
- 91

91 **IV. Background to the Proposal**

92
93 At the ICH meeting in Brussels in July 2003, a consensus vision statement was developed
94 and adopted by all parties and observers involved
95 *“Develop a harmonized pharmaceutical quality system applicable across the life cycle*
96 *of the product emphasizing an integrated approach to quality risk management and*
97 *science.”*

98
99 It is anticipated the guideline as described above will have many potential benefits, if
100 implemented:

- 101 • Harmonize the concept of quality systems for pharmaceutical industry between the
102 three regions.
- 103 • Enable the potential benefits from ICH Q8, ICH Q6A and ICH Q9 to be fully realized.
- 104 • Encourage industry to improve manufacturing processes thus reducing undesired
105 variability and leading to a more consistent product quality, improved process
106 robustness and more efficient processes.
- 107 • Demonstrate industry and regulatory commitment to robust quality systems and
108 technical innovation and enhance assurance of consistent availability of medicines
109 around the world.
- 110 • Facilitate innovation and continual improvement as defined in this guideline
111 throughout the whole product life cycle.
- 112 • Provide the link between development and routine manufacturing to ensure systems
113 are in place to ensure and to give confidence that the correct decisions are made by
114 industry to manage changes, both within and outside of the design space.
- 115 • Facilitate management commitment to quality.
- 116 • Encourage a science and risk based approach to quality decisions.
- 117 • Encourage a preventive action culture, which ensures actions are taken before a
118 problem/issue arises.
- 119 • Improve quality monitoring and review (e.g. data evaluation, statistical process control
120 and process capability measurements), which form the basis for continual
121 improvement of processes.
- 122 • Provide greater assurance there is no unintended consequence as a result of continual
123 improvement activities.

124
125 **V. Type of Expert Working Group**

126
127 Because of the broadness and complexity of the guideline and as this guideline will be
128 applicable over the life cycle of the product, it is important that EWG members have
129 expertise in quality systems, compliance, pharmaceutical development, and manufacturing.
130 In order to have the appropriate expertise and to keep the size of the EWG manageable, it
131 is suggested that each ICH partner have the flexibility to nominate up to three experts to
132 allow for a broad range of subject expertise to be adequately represented. The core group
133 would be comprised of these nominees from each of the ICH parties and one
134 representative from each observer (including EFTA, IGPA, WSMI, WHO, and Canada).

135
136 Because of the broadness and complexity of the guideline, EWG will revisit this concept
137 paper 6 months after the first EWG meeting

138
139

140	Timing	
141	Adoption of topic by Approval of ICH Steering Committee	
142	to develop concept paper	May, 2005
143	Approval of Concept Paper by Steering Committee	September 2005
144	First EWG – Chicago, USA	November 5-10, 2005
145	Second EWG –Yokohama, Japan	June 2006
146	Adoption of Step 2 Document	Spring 2007
147		
148		
149	Appendix	
150		

Appendix

150
151 **Business Case for the preparation of a Quality Guideline on Quality Systems**

152
153 **Background, Proposal and Benefits**

154 The Concept Paper entitled, *Proposal for the preparation of a Quality Guideline on Quality*
155 *Systems*, provides the background, proposal and potential benefits of a Quality Guideline on
156 Quality Systems.

157
158
159 **Effort required**

160 It is anticipated that such a harmonised guideline (to step 2) could be developed within an 18
161 month period, assuming input of 18 man days per expert working group member for essential
162 meetings over this period and 24 man days of input from an appointed Rapporteur. Additional
163 input would be expected from observers. Progression to step 4 is anticipated to be less
164 resource intensive.

165
166 **Cost-benefit of this proposal**

167 There are areas where substantial cost benefits are envisaged as a result of the implementation
168 of Q10 in parallel with it enabling the use of Q8, Q9 and potential future changes to
169 regulations.

- 170 • A reduction in the costs of internal failures (rejects, reworks, reprocessing and
171 investigations) as Q10 drives improvement.
- 172 • A reduction in the costs of holding duplicate stock and operating multiple processes as
173 improvements and changes are made more effectively across all regions.
- 174 • A reduction in the costs of preparing / reviewing certain regulatory submissions.
- 175 • Enhanced assurance of consistent availability of medicines to the patient.
- 176

177
178 If only a small percentage of these costs could be avoided, then substantial saving of resources
179 by industry and regulators will be realised and the benefits of this project will greatly exceed
180 the costs.

181
182 Achieving these savings is possible if industry can fully realize the benefits of ICH Q8 and Q9,
183 and a harmonized ICH quality systems guideline. In a report entitled “The Metamorphosis of
184 Manufacturing, from Art to Science”, published by IBM Business Consulting in May 2005,
185 the authors estimate that that a decrease in internal failures could reduce the cost of goods by
186 up to 3% and increase process performance significantly. For the top 30 pharmaceutical
187 companies, IBM estimates the annual savings to be in excess of €8 billion.

188
189 **Timeframe**

190 18 months to develop a Step 2 document, based on a schedule of three ICH meetings within
191 this time.

192
193 **Risk Analysis**

194 The main risks associated with this project are the possibility of significant disagreement
195 between the experts who might prevent or protract the development of a harmonised guideline.

196

197 There exist several examples for multi-national harmonisation of documents that define
198 quality systems. Therefore the risk of not achieving harmonization is low. In addition, it is
199 expected that the guideline can be modelled after the FDA's recently issued draft guideline
200 entitled "Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice
201 Regulations" which serves as a bridge between existing GMP regulations and current
202 understanding of quality systems.

203

204 These risks should be mitigated by oversight of the process by the Steering Committee and
205 review against the timelines proposed.

206

207

Appendix

208

Business Case for the Preparation of a Quality Guideline on Quality Systems

210

211

Background, Proposal and Benefits

213 The Concept Paper entitled, *Proposal for the preparation of a Quality*
214 *Guideline on Quality Systems*, provides the background, proposal and potential
215 benefits of a Quality Guideline on Quality Systems.

216

217

Effort required

219 It is anticipated that such a harmonised guideline (to step 2) could be developed
220 within an 18 month period, assuming input of 18 man days per expert working
221 group member for essential meetings over this period and 24 man days of input
222 from an appointed Rapporteur. Additional input would be expected from
223 observers. Progression to step 4 is anticipated to be less resource intensive.

224

Cost-benefit of this proposal

226

Potential Benefit

228 There are areas where substantial cost benefits are envisaged as a result of the
229 implementation of a quality systems guideline in parallel with it enabling the use
230 of Q8, Q9 and potential future changes to regulations.

231

- Improved process performance.

232

- A reduction in the costs of internal failures (rejects, reworks, reprocessing and investigations) as the quality systems guideline drives improvement.

233

234

- A reduction in the costs of holding duplicate stock and operating multiple processes as improvements and changes are made more effectively across all regions.

235

236

- 237 • A reduction in the costs of preparing / reviewing certain regulatory
238 submissions.
239 • Enhanced assurance of consistent availability of medicines to the patient.
240

241
242 If only a small percentage of these costs could be avoided, then substantial
243 saving of resources by industry and regulators will be realised and the benefits
244 of this project will greatly exceed the costs.
245

246 Achieving these savings is possible if industry can fully realize the benefits of
247 ICH Q8 and Q9, and a harmonized ICH quality systems guideline. In a report
248 entitled “The Metamorphosis of Manufacturing, from Art to Science”, published
249 by IBM Business Consulting in May 2005, the authors indicated that their
250 analysis showed that improving the performance of a process from 2.5 sigma
251 (their current estimate of pharmaceutical manufacturing) to 4.5 sigma (their
252 benchmark for “good” pharmaceutical manufacturing) yields a 1,000-fold
253 greater decrease in defect rates when compared to improving the performance of
254 the quality control system (i.e. inspection) from 5 to 5.5 sigma. Furthermore,
255 they estimate that that a resulting decrease in internal failures could reduce the
256 cost of goods by up to 3% and increase process performance significantly. For
257 the top 30 pharmaceutical companies, IBM estimates the annual savings to be in
258 excess of €8 billion.
259

260 Estimated Implementation Costs

261 The proposed quality systems guideline is focused on industry practice and will
262 not itself define a new regulatory framework. The broad implementation of Q8,
263 Q9 and a quality systems guideline may facilitate the initiation of changes in
264 regional regulations, however, the nature of those changes is not within the
265 scope of this guideline. Therefore, there will be no significant implementation
266 costs for regulatory agencies aside from participation in the guideline
267 development, education and publication processes.
268

269 The estimated cost to industry will vary across a very broad range based on a
270 number of factors. The guideline is intended to be voluntary, and a firm may
271 choose not to implement because they consider their current quality system a
272 suitable alternative to that defined in the quality systems guideline, or because
273 they choose to maintain the status quo. In this case, the cost to a firm could be
274 zero. By maintaining the status quo, the firm chooses to operate within the
275 current regulatory processes and may not benefit from any flexibility that may
276 be associated with implementation of the guideline.
277

278 If a firm decides to implement the quality systems guideline, the factors that will
279 drive implementation cost include:

- 280
- 281 • Current state of the firm's quality system and extent of internal
 - 282 harmonization across sites
 - 283 • Complexity of operations
 - 284 • Number of operating sites

285

286 The cost to implement a modern robust quality system should be viewed as an

287 investment in efficient, high quality operations. Therefore, there will be a return

288 on investment in cost savings resulting from efficiency improvements and lower

289 internal reworks and rejects. In general, it can be assumed that the greater the

290 opportunity to improve, the higher the cost savings resulting from the

291 implementation.

292

293 The costs of implementing a new or enhanced quality system are associated with

294 4 discrete steps:

- 295
- 296 • Assessment of existing corporate quality system versus ICH QS Guideline
 - 297 • Design, redesign or enhancement of existing corporate quality system
 - 298 • Assessment of required changes at operating sites to comply with updated
 - 299 corporate quality system
 - 300 • Implementation of changes required at operating sites

301

302 The range of man-days for these activities can be very roughly estimated. The

303 estimates below are based on input from an independent quality system/GMP

304 consulting firm. These estimates assume that a firm is compliant with existing

305 GMPs and has at least a basic internal quality system.

306

307 Assessment of existing corporate quality system versus ICH QS Guidance

308 It is estimated that it would require between 10 and 20 man-days to complete an

309 assessment and gap analysis of the current quality system versus a new ICH

310 Guideline. The range is dependent on the size and complexity of the firm and

311 the current state of the quality system.

312

313 Design, redesign or enhancement of existing corporate quality system

314 Enhancement of an existing quality system would be addressed through normal

315 continuous improvement processes in accordance with a plan and timeline

316 defined by the company. The cost for an enhancement is estimated to be

317 nominal. If a partial redesign is needed, up to 160 man-days could be required

318 to complete. The development of a totally new quality system could require up

319 to 320 man-days for a larger, complex firm.

320

321 Assessment of required changes at manufacturing sites to comply with updated

322 corporate quality system

323 For smaller firms with one or two manufacturing sites, the site assessment can
 324 be incorporated into the assessment of the corporate quality system and there
 325 will be minimal incremental costs. For larger firms, a separate site assessment
 326 may be warranted. It is estimated that it will require 20 – 40 man-days to
 327 conduct a comprehensive assessment against a newly designed or significantly
 328 redesigned corporate quality system. For enhancement to the corporate quality
 329 system, site assessments will be handled through the normal continuous
 330 improvement process at nominal cost.

331
 332 Implementation of changes required at manufacturing sites
 333 This number will vary greatly based on the current state of the corporate quality
 334 system, the extent of global implementation, the size of the firm, and the
 335 complexity of operations. An accurate estimate can only be established with a
 336 finalized quality system guideline and an assessment of the firm’s current
 337 quality system versus the guideline. We can roughly estimate the time
 338 requirement to develop a comprehensive site quality system for firms with
 339 limited quality systems. For smaller and less complex sites, up to 200 man-days
 340 could be required to develop and implement all elements of a robust quality
 341 system at a site. For larger more complex sites, up to 800 man-days or more
 342 could be required. Firms will likely leverage the site development and
 343 implementation activities and each site will not have to incur this level of
 344 investment.

345
 346 The table below illustrates the estimated range of costs (measured in ‘man-days’
 347 that can be expected for each phase.

	Small Company		Large Company	
	Limited QS	Robust QS	Limited QS	Robust QS
Assess Corp	10	10	20	20
Design	160	nominal	320	nominal
Assess Site	20	nominal	40	nominal
Implement	200	nominal	800 +	nominal
Total	390	10+	1180+	20+

349
 350 The actual monetary cost will depend on the region and whether internal
 351 resources or external consultants are used to complete the work. Under any
 352 situation, the implementation costs within a company are greatly exceeded by
 353 the potential benefits highlighted in the IBM report referenced above.

354
 355 **Timeframe**

356 18 months to develop a Step 2 document, based on a schedule of three ICH
 357 meetings within this time.

358

359 **Risk Analysis**

360 The main risks associated with this project are the possibility of significant
361 disagreement between the experts who might prevent or protract the
362 development of a harmonised guideline.

363
364 Several examples exist for multi-national harmonisation of documents that
365 define quality systems. Therefore the risk of not achieving harmonization is low.
366 In addition, it is expected that the guideline can be modelled after the FDA's
367 recently issued draft guideline entitled "Quality Systems Approach to
368 Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations" which
369 serves as a bridge between existing GMP regulations and current understanding
370 of quality systems.

371
372 These risks should be mitigated by oversight of the process by the Steering
373 Committee and review against the timelines proposed.

374

375

376 Revised 10/9/05

377

ICH Chicago会議報告 - Q10

品質システム EWG

山田 哲 (大塚製薬)
重光 真 (明治製菓)

2005 ICH Chicago 第4回 第4回委員会 / Q10

Q10: Quality System (品質システム) EWG メンバー

MHLW

檜山 行雄 (国立医薬品食品衛生研究所) : TL
斉藤 幸夫 (医薬品医療機器総合機構) : DTL
松田 嘉弘 (医薬品医療機器総合機構)
長嶋 孝司 (医薬品医療機器総合機構)

JPMA

山田 哲 (大塚製薬) : TL
重光 真 (明治製菓) : DTL
金井 武峰 (シエリングプラウ)

2005 ICH Chicago 第4回 第4回委員会 / Q10

ICH Q10 今までの検討の経緯 (1)

2003年：ICHにQuality System検討をFDAが提案

2003年7月 (Brussels)、2003年11月 (大阪)
業界側より製剤GMPのハーモナイズを提案。ICHトピックに馴染まないとして当局側から反対があり、SCはIWGに積み上げの取り組みを要請。リスク管理および科学への統合的アプローチに重点を置き、製品のライフサイクル全期間に適用される調和された医薬品の品質システムの開発

2004年6月 (Washington)

業界側より承認後の変更および改善に重点を置く品質マネジメントを提案。スコープの絞り込みが不十分で、Q8~Q10の同時検討はリソース不足との当局側の難色により、Q8、Q9が11月の横浜会議でStep 2に到達後にトピック化の作業再開をSCが決定。

2005 ICH Chicago 第4回 第4回委員会 / Q10

ICH Q10 今までの検討の経緯 (2)

2005年5月 (Brussels)

ISO 9001を出発点に置き、Q8、Q9などICHガイドラインの適用を促進しまた既存のGMPを補完すると共に、製品のライフサイクル全期間に亘る継続的改善を促進する包括的Quality Systemとするビジョンを、業界側および当局側で合意。9月のSC 電話会議までにコンセプトペーパーとビジネスプランの提出をSCが指示。

2005年6月~2005年10月

業界側および当局側の6パーティーは電話会議などを通じてコンセプトペーパーとビジネスプランを作成し提出。

2005年11月 (Chicago)

SCはEWGの立ち上げおよびガイドライン案作成作業の開始を承認。

2005 ICH Chicago 第4回 第4回委員会 / Q10

ICH Q10 Chicago会議での討議内容

- 1) Meeting Deliverables and Logistics
- 2) Discuss Additional Interested Parties
- 3) Review and Confirm Objectives of Guideline
- 4) Review and Confirm Scope of Guideline
- 5) Discuss and Develop Structure of Q10
- 6) Establish Writing Teams and Assignments



1) 会議の成果物とロジスティック

- 成果物はQ10の仮構成、各構成項目の重要事項の予備的討議、起案チームの創設、および作業予定とスケジュールとする。
- ロジスティックは特に業界側で実施経費がかなり必要と予測されるが効果が経費を十分に上回り、当局側はガイドライン作成作業経費以外は不要と思われる。



2) Interested Parties

- EWGにおいて検討した結果、IGPAの1名追加と、中国及びインドの当局の招聘をSCに提案することとした。
- SCでの検討の結果、
 - IGPAの1名追加は承認された。
 - 中国およびインドの当局招聘については参加費用の負担主体および前例の有無の点より、意見が分かれたが、自費参加を条件に承認された。



3) 目的

- サイエンスとリスクに基づくQ10がQ8およびQ9と相乗的に作用して、下記の事項の最適化に資すること。
 - 業務リスクの低減
 - 革新と継続的改善
 - 変更管理プロセス

