

適切に設定するものとする。試液等調製された物には、品名、調製番号又は調製した年月日、調製した者の氏名、使用期限、必要に応じ保管条件、変換係数等についても表示するものとする。試験検査用水、試験検査用溶媒等を小分けし充てんした容器についても品名等の表示を行うものとする。

- 4) 試験検査結果に影響を及ぼさない品質の試験検査用水を確保すること。試験検査用水を購入して使用する場合には、必要に応じその品質を確認し、その記録を作成するものとする。試験検査用水製造設備を使用して自家製造する場合には、設備を維持管理し、定期的にその水質を確認し、その記録を作成するものとする。
- 5) 試薬及び試液は、当該試験検査及び検体に適用可能なものを使用するものとする。必要に応じて、あらかじめその適格性を評価しておくこと。
- 6) 試薬を安全かつ安定的に取扱うために、関連法令を遵守するとともに、当該試薬に係る情報の収集に心がけること。

### 3. 7 標準物質

- 1) 標準物質の汚染、劣化等を防止するために、購入その他入手方法、安全な取扱い、搬送、保管及び使用の手順をあらかじめ定め、文書化しておくこと。
- 2) 一次標準物質を適切に入手し、供給者が指定した条件において保管するものとする。一次標準物質を受け入れたときはその名称、純度、安全性に係る情報、保管条件、入手先、入手年月日、使用期限その他必要な事項について記録を作成し、その容器には容易に識別することができるように必要な事項を適切に表示の上管理するものとする。標準物質（標準品）は、規定された保管条件において保存するものとする。
- 3) 公式に認定を受けた供給者から一次標準物質を入手することができない場合には、「自家製一次標準物質」を設定すること。適切に入手した原料を必要に応じ精製し標準物質とする。核磁気共鳴スペクトル及び赤外吸収スペクトル法などにより構造決定し、当該化合物であること（「同一性」）を確認すること。又、不純物の本質を出来るかぎり特定した上で、純度を完全に立証するために適切な試験検査を実施する。原料、精製、同一性及び純度の記録を作成し、これを保管すること。
- 4) 一次標準物質を使用した場合には、その使用目的、使用量等について記録を作成の上保管するものとする。
- 5) 二次標準物質を調整した場合には、その初回使用前に、一次標準物質との比較によりロットの適合性について判定するものとする。又、比較に用いた一次標準物質は特定しておくこと。二次標準物質は、あらかじめ定めた手順に従って定期的に再評価するものとする。
- 6) 少なくとも製品が製造所から出荷され使用されている間においては、試験検査に必要かつ十分な量の標準物質を必要に応じ常に使用できるように管理するものとする。

### 3. 8 試験検査の計画

- 1) 品質部門においては、試験検査業務の実施に必要な下記の手順をあらかじめ定め、手順書等において規定すること。
  - ① 具体的な試験検査操作に関する手順。
  - ② 検体採取及び試験検査の判定に関する手順。
  - ③ 試験検査計画書又は試験検査指図書（以下「試験検査計画書等」とする。）の作成方法及びその承認に関する手順。
  - ④ 試験検査計画等に従った試験検査の実施に関する手順。
  - ⑤ その他、試験検査の適正な実施に関して必要な手順。
- 2) 試験検査の操作に関する手順書を、品目ごとに作成すること。当該試験検査室における操作手順は、正確な試験検査の実施を容易にするため、製造販売承認（届出）書又は公定書の試験検査方法に記載されている一般化された表現よりもさらに具体性のある、操作方法が特定されたものであること。
- 3) 手順書の作成は複数の職員によって行われることが望ましいこと。作成に当たっては、試験検査部門の責任者、指導資格認定を受けた者（例えば、3.1の4）項において示されるような者。）又はこれと同等の経験及び技術を有すると認められる者、試験検査の内容に精通した者等が必要に応じて参加するものとする。作成された手順書は、作成した本人を除く、作成者と同等の経験及び技術を有する複数の者により照査されることが望ましい。
- 4) 試験検査計画書等を作成するに当たっては、下記の事項を確認するものとする。こと。
  - ① 検体に対応する試験検査について手順書が整備され、試験検査業務の職員が随時利用できるようにされていること。
  - ② 試験検査方法に関するバリデーションデータ又は適格性確認に係るデータがあり、試験検査部門の職員が必要ときに利用できるようにされていること。
  - ③ 使用する設備、器具等が、試験検査方法及び検体に対応するものであること。
  - ④ 使用する試薬及び試液が、試験検査方法及び検体に対応するものであること。
- 5) 委受託試験検査の場合においては、品目ごとに作成した手順書、試験検査計画書等について委託側の承認を受けるものとする。検体の受入れ計画については、委受託の当事者間において十分に協議等を行い、その手順及びその手順に変更が生じた場合における対応の手順についてあらかじめ取り決めておくこと。

### 3. 9 検体採取

- 1) 検体の採取方法は、製品等及び資材が、設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的で適切なものであること。
- 2) 検体採取を実施するに先立ち、実施ごとに検体採取計画を作成するものとする。検体採取計画は、通常、生産計画等を考慮した上で適切な部門が作成する。試験検査計画の一環として作成することとしても差し支えない。委受託試験検査の場合においては、あらかじめ検体採取に係る計画作成部署、採取実施の主体、検体の搬送・搬入の方法、スケジュール等の詳細について、明確に取り決めておくことが望ましい。
- 3) 検体は、そのロット又は管理単位を代表するものであって試験検査の目的に沿った適切なものであることとし、その根拠について記録を作成するものとする。

- 4) 検体採取は、原則として試験検査部門の者が実施するものであるが、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合においては、品質部門の責任において必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して採取を行わせても差し支えないとされている。製造部門の者が実際の検体採取を行う場合においては、品質管理基準書等にその旨を明記するとともに、検体採取が適切に実施されるよう、試験検査部門の責任者と製造部門の責任者とが緊密な連絡を取り合う等の配慮が必要である。
- 5) 検体採取方法を品質管理基準書に記載するに当たり、採取する製品等及び資材の重要性、品質のばらつき、供給者の過去の品質履歴、試験検査に必要な数量等を考慮して設定するものとする。検体採取を確実に実行させるために、必要に応じ検体採取場所の図面等を用いて規定することが望ましい。
- 6) あらかじめ定められた検体採取量について変更を実施する場合又は特別な指図を出す場合においては、当該変更の内容を理由とともに検体採取計画の中に明記した上で実施させ、確実に記録を作成させるとともに、以降の試験検査において誤認等が起こらないよう特段の注意を払うものとする。
- 7) 検体採取は、定められた場所において、採取した検体の汚染並びに他の原料、資材及び製品への汚染を防止するような手順で行うこと。
- 8) 検体を採取した後の原料、資材及び製品については、その旨が明確に分かるように「試験検査中」等のラベルを貼付する等、次の製造工程に使用されたり、誤って市場に流通したりすることのないように管理すること。
- 9) 検体採取は、以下の事項に留意して行うものとする。
  - ① 検体採取の対象となった容器は、必要に応じ採取前に清浄にすること。
  - ② 必要に応じ無菌の採取器具を用いて無菌的検体採取技法により採取を行うこと。
  - ③ 検体採取に特定の条件が設定されている場合においてはそれに従うこと。例えば、容器の上、中及び下の部位からそれぞれ採取した検体を混合してはならない等の条件が挙げられる。
  - ④ 検体の混同を防止するため、採取した検体を入れた容器には、検体名、ロット番号又は管理単位番号、採取日、採取者名等の必要事項を記載すること。
  - ⑤ 検体採取を行った後の容器には、検体を採取したことを明示（「試験検査中」等のラベルの貼付等。）すること。
  - ⑥ 工程内管理のための検体採取に当たっては、採取後の検体の完全性を保証すること。

### 3. 10 検体の管理

- 1) 品質部門は、採取した検体について、他の検体との混同を防止するために適切な識別がなされるようにすること。他の検体との混同を防止するための方法として、例えば、必要事項を表示したラベル又はバーコードを貼付する等が挙げられる。
- 2) 検体を適切に識別するための情報としては、名称、ロット番号又は管理単位番号、試験検査番号、採取年月日、採取した者の氏名、採取場所、採取量、保管条件等がある。必要に応じ検体の容器に表示するものとする。また、必要に応じ試験検査実施前又は実施後の別、試験検査結果の適合又は不適合の別等についても表示するものとする。

- 3) 検体は、汚染及び交叉汚染が生じない方法により、劣化、変質等を防止するため規定された保管条件において保管するものとする。必要に応じ保管中の温度管理状況等について記録を作成し、保管するものとする。
- 4) 検体の出納、配付者、配付先、配付年月日等の記録を作成し、保管するものとする。
- 5) 試験検査を外部試験検査機関に委託する場合には、安全かつ確実な方法により検体を搬送し、検体の受入れに係る記録を作成の上保管するものとする。必要に応じ搬送中の温度管理状況等について記録を作成し、保管するものとする。
- 6) 試験検査部門の担当者は、試験検査を実施する前に、配付された検体が当該試験検査に対応したものであることを確認するものとする。

### 3. 1 1 試験検査の実施

- 1) 試験検査部門の責任者は、試験検査の担当者が試験検査結果を報告する手順をあらかじめ定め、品質部門の承認を受けるものとする。
- 2) 試験検査業務の担当者は、試験検査を実施する前に、当該試験検査の実施手順に対する教育訓練を受け、十分に理解していること。
- 3) 試験検査業務の担当者は、責任者の指図に基づき、手順に従い作成された試験検査計画書等及び試験検査操作に係る手順書に基づいて、試験検査を実施すること。また、試験検査を実施する際には、必要に応じてワークシート、フローチャート等を活用し、実施手順を確実なものとする。
- 4) 試験検査を実施する過程において得られたすべての生データは、担当者以外の者が確認し、その記録を作成すること。
- 5) 試験検査部門の担当者は、担当者以外の者が確認した記録を含めて、試験検査結果を責任者に文書により報告するものとする。

### 3. 1 2 試験検査結果の保証

- 1) 採取した検体に対応した規定の試験検査方法を手順に従った操作により実施して試験検査結果が得られていることを、当該試験検査部門の担当者以外の職員が確認するものとする。確認の方法としては、例えば、当該試験検査で扱った手順書の確認、試験検査に関する記録の照査等が考えられる。
- 2) 品質部門は、製造販売承認（届出）書又は日本薬局方その他公定書の規格のほかに適切な管理上の規格をあらかじめ定め、試験検査結果の判定に資するものとする。管理上の規格は、製造販売承認（届出）書又は日本薬局方その他公定書の規格とあいまって、試験検査の対象となる製品等及び資材の品質を統計学その他科学的見地から十分に保証できるものであること。
- 3) 品質部門は、関連部門と協議等の上、規格外試験検査結果に対する原因調査及び対処方法に関する手続き並びにそのための責任及び権限をあらかじめ定め文書化しておくものとする。これらの手続きは、製品の品質に及ぼす影響も勘案し、以下に示すような点を考慮したものが望ましい。

- ① 規格外試験検査結果が確認されたときは、すみやかに試験検査部門の責任者に報告するものとする。
  - ② 試験検査部門の責任者は、自ら発見した場合を含め、規格外試験検査結果の報告を受けたときは、あらかじめ定められた原因調査及び対処方法に係る手順に従って、対応するものとする。
  - ③ 試験検査部門としての初動の対応としては、例えば、次のようなものが挙げられる。
    - ・ 結果の内容を確認し、適切な処理についてすみやかに判断すること。
    - ・ 手順に従い、必要な関連部門に連絡を行うこと。
    - ・ すべての規格外試験検査結果について、試験検査実施上の逸脱の有無を調査し、記録を作成すること。
    - ・ 規格外試験検査結果の影響が及ぶ範囲を特定するための調査を実施すること。
    - ・ 規格外試験検査結果が発見された後に、検体の再採取又は再試験検査を行う必要が生じた場合においては、文書により指図を行うこと。
  - ④ 試験検査部門の責任者は、試験検査部門における原因調査の結果について、あらかじめ自らの責任及び権限において処理することができることと規定されている場合を除き、必要に応じ重要な問題の有無その他の意見等を付して、必要な関連部門に報告するものとする。試験検査部門の責任者が自らの責任及び権限において処理することができる場合としては、例えば、単純な誤記、軽微な試験検査ミスが原因とされた場合等がある。
  - ⑤ 試験検査部門において、製品の品質への影響を完全に否定することができない逸脱がある、又はその可能性が高いと判断した場合においては、試験検査部門において実施した原因調査の内容及びその結果、製品の品質への影響に係る意見等を文書化し、直ちに関連部門に報告を行うものとする。なお、外部試験検査機関については、2.8の6)項を参照のこと。
  - ⑥ 品質部門は、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前までに、すべての調査の内容及び結論を照査し、その承認又は不承認を決定するものとする。何らかの改善が必要な場合は、適時的に所要の措置を講じること。必要に応じ関連部門に対し監査を実施すること。
  - ⑦ 規格外試験検査結果の原因に応じ教育訓練を実施するものとする。
- 4) 試験検査を実施するすべての場合において、理由なく検体の再採取又は再試験検査を行ってはならないこと。正式な指図に従い、検体の再採取を行う場合においてはその理由を、検体の再試験検査を行う場合においてはその理由及び試験検査結果に基づく対応について記録を作成するものとする。

### 3. 1 3 試験検査結果の判定及び報告

- 1) 品質部門は、手順書等に下記事項を規定し、それに従うものとする。
  - ① 試験検査の合否判定の基準及び判定方法の設定。
  - ② 試験検査結果の判定の結果の報告及び承認。
  - ③ 規格外試験検査結果が発生した場合における報告及び措置。
  - ④ 再試験検査の必要性の判断。
  - ⑤ 不合格品の処置。
  - ⑥ 試験検査成績書の発行。
- 2) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門の担当者からの報告を照査し、試験検査結果の合否判定を行うものとする。なお、この合否判定は、製造所からの製品の出荷の可否の決定を行うための根拠となるので、その判定基準は、製造販売承認（届出）書又は日本薬局方その他公定書の規格に適合することを保証するものでなければなら

らない。

- 3) 混同等の防止のために、判定対象の製品等及び資材の容器に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付する等の方法により、合否判定の結果を明確に識別できるようにすること。
- 4) 試験検査部門の責任者は、合否判定に至った製品等及び資材の試験検査結果について、品質部門に報告すること。報告はあらかじめ定められた形式に従うこと。
- 5) 試験検査成績書を発行する場合には、次のことによる。
  - ① 品質部門は、求めに応じて、製品等及び資材の各ロット又は管理単位に係る試験検査成績書を発行すること。
  - ② 試験検査成績書は、試験検査成績書であることが明確に分かるようにし、試験検査対象品の品名、ロット番号又は管理単位番号、規格値及び得られた数値結果（試験検査結果が数値である場合。）、判定結果等を記載するものとする。
  - ③ 試験検査成績書には、品質部門の定められた職員が日付を記入し、署名又は記名押印を行うものとする。必要に応じ製造業者の氏名（法人にあっては、名称。）等（外部試験検査機関にあっては施行通知の規定によること。）を記載すること。

### 3. 1 4 参考品管理

- 1) 参考品の保管は、出荷済みのロットの品質を将来評価する可能性に備えるためのものであり、将来の安定性モニタリングのためのものではないことに留意する必要がある。
- 2) 原薬に係る製品：  
参考品は、原薬に係る製品の保管と同じ包装形態により保管するか、又は製造所からの出荷用の包装形態と同等以上の保護をした形態により保管するものとする。
- 3) 製剤に係る製品（市場へのお荷の可否の決定に供されるものに限る。）：  
原則として、市販されている製品と同一の包装形態により保管するものとする。
- 4) 参考品は、誤って使用されないように参考品である旨の識別表示を行うものとする。
- 5) 保管されているすべての参考品について履歴が分かるようにしておくこと。

### 3. 1 5 安定性モニタリング

- 1) 製品の経時的な品質の評価及び確認、原薬に係る製品の適切な保管条件及びリテスト日又は使用期限の確認等に用いるために、継続的な安定性モニタリングの計画を作成し、実施するものとする。安定性モニタリングの実施手順を品目ごとに設定し、文書化すること。
- 2) 安定性モニタリングに用いる試験検査項目は、安定性を適切に評価することができるものであること。その試験検査方法は分析法バリデーションが行われたものであること。
- 3) 安定性モニタリングに用いる検体は、最終包装形態の製品（中間製品を除く。）から採取すること。問題がない場合においては、安定性が担保されている包装状態の中間

製品から採取することができる。原薬に係る製品においては、販売用の容器と同等の品質の容器に保管すること。例えば、製剤に係る製品を、内袋のあるファイバードラムを直接の容器として包装した上で製造所から出荷されている場合においては、検体は同じ材質の袋及び材質の組成が販売用と同等又は同一の小スケールのドラムに入れる（なお、原薬の安定性モニタリングの詳細については「原薬GMPガイドライン」を参照のこと。）。

- 4) 安定性モニタリングは、製品ごとに、原則として年1ロット以上（その年に製造がない場合を除く。）について行うこと。なお、試験検査実施の頻度は、安定性を十分に評価できるデータを与えうる程度のもとし、安定性に係る情報の蓄積等に応じて、増減することができる。ただし、その根拠について記録を作成するものとする。
- 5) 必要に応じ保管条件はICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- 6) 安定性モニタリングの結果により、有効期間又は使用期限を保証することができなくなるおそれがあると判断した場合においては、さらに他のロットに係る参考品等の評価を行い、その結果に従って適切な対応をとること。

以上

# ISPE Prague Conferences

Marriott Hotel • Prague, Czech Republic  
19 > 23 September 2005

**Preliminary Programme**  
Early bird deadline:  
5 August 2005

## 19-21 September

Global Regulatory GMP Conference – New Regulatory Initiatives  
and Achieving International Harmonisation

## 20-21 September

- Barrier Isolation Technology Forum
- Biopharmaceutical Facilities and Case Studies

## 22 September

- GAMP® Good Practice Guide for Laboratory Systems Validation

## 22-23 September

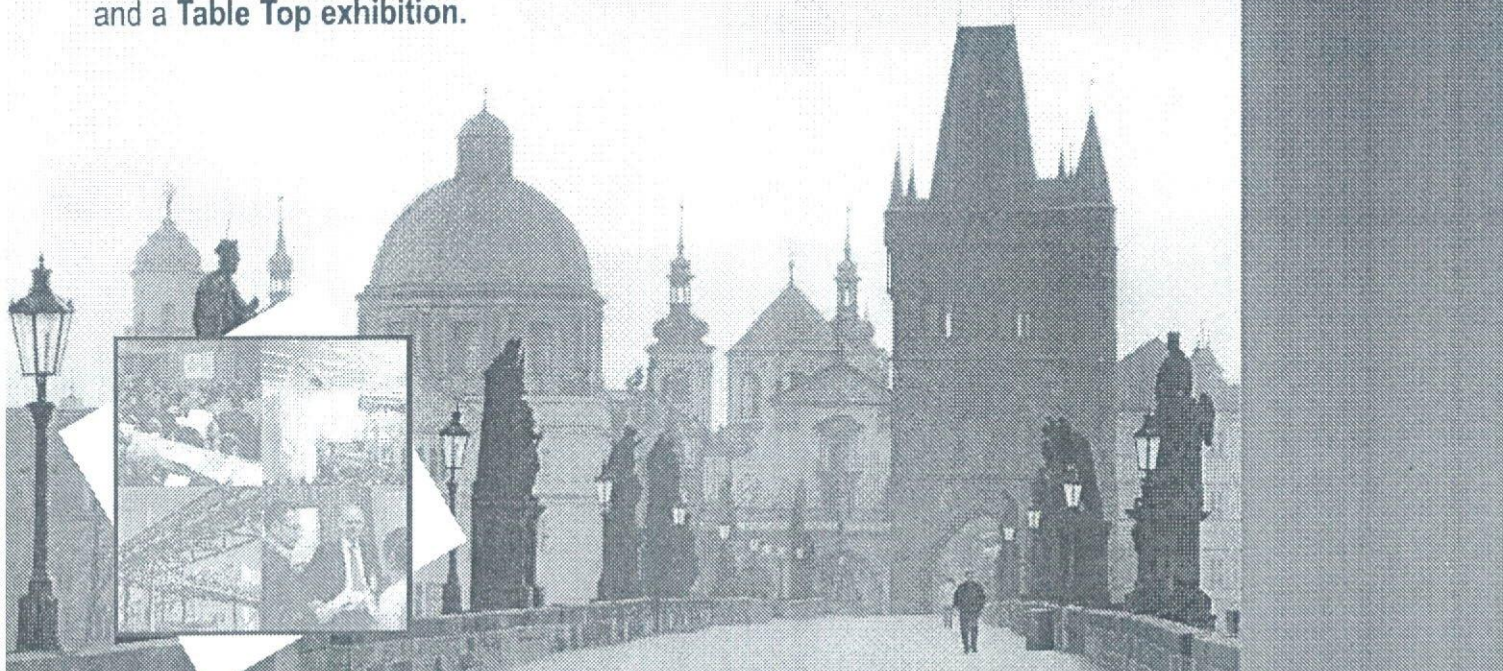
- Planning Strategies for the Effective Management of Global Investigational Medicinal Products (IMP) Supplies in the 21st Century
- The Challenges and Opportunities in Future Science-Based API Manufacture



## 23 September

- GAMP 4-Maintaining the Validated State of Computer Systems

The Conference will also include **networking opportunities, social activities** and a **Table Top exhibition**.



[www.ispe.org/GoTo\\_PragueConferences](http://www.ispe.org/GoTo_PragueConferences)



# Global Regulatory GMP Conference – New Regulatory

19-21 September 2005

Conference Leaders

*Charles Hoiberg, Pfizer, USA*

*Michael Wierer, European Directorate for Quality  
Medicines Council of Europe*

## Conference Description

The globalisation of the pharmaceutical industry continues to progress at a rapid pace, adding to the complexity of meeting regulatory requirements and expectations.

This inaugural ISPE Global Regulatory GMP Conference is a key event which will bring together regulators and the pharmaceutical industry from around the world. Leading regulators and senior industry professionals from Europe, USA and Asia will present their insights and address a variety of issues affecting the industry now and in the future.

The Conference will focus on GMPs, manufacturing and inspections, as they pertain to new regulatory initiatives and harmonised international standards. You will have a unique opportunity to gain a competitive edge in your organisation by keeping abreast of the rapidly changing regulatory environment.

On Day Three, delegates will participate in Round Table Discussion Forums on a variety of topics resulting from the previous two days. Here, you will have the opportunity to interact with regulatory and industry speakers and fellow delegates in a relaxed and lively manner, and ask questions which may not have been addressed in the previous two days.

## Learning Objectives

At the conclusion of this conference, you will be able to:

- Describe the latest global GMP regulatory initiatives from Europe (EMA), USA (FDA) and Japan (MHLW)
- Understand the challenges of EU enlargement and new legislation
- Apply the strategies of achieving international harmonisation in a multi-national business
- Appreciate the challenges of global GMP inspections from regulatory and industry perspectives
- Understand the roles and activities of the World Health Organisation (WHO), the Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) and the International Standards Organisation (ISO) in the global environment

- Discuss the impact on the international arena of emerging pharmaceutical manufacture in Asia
- Update colleagues on the ICH process including Q8, Q9 and Q10
- Apply your insight of European industry experiences of Quality Systems implementation
- Describe the regulatory challenges of supplying Investigational Medicinal Products (IMPs) for global clinical trials
- Discuss and share experiences with fellow regulatory and industry speakers and delegates

## Who Should Attend

All personnel in Production, QA, QC, Engineering, Validation, IT, Regulatory Affairs and Compliance in Primary, Secondary and Biopharmaceutical operations will find this conference of importance and value in the much changing global regulatory environment.

Individuals from global regulatory agencies will also benefit from attendance.

# Initiatives and Achieving International Harmonisation



## Tentative Agenda Topics

- European Regulatory GMP Perspective and Update
- Update on FDA GMP Initiatives
- Global GMP Harmonisation - A Japanese Perspective
- Global Challenges of an Expanded Europe
- WHO Initiatives Toward Globalisation
- PIC/S - A Catalyst for Harmonisation
- ICH Developments - Influence on the Global Environment
- Global Interfaces Between Regulators and Industry
- Challenges of Global GMP Inspections
- Quality Systems in Europe - An Industry Perspective
- Q7A and APIs - A Model for International Harmonisation
- Emerging Pharmaceutical Manufacture in Asia
- Regulatory Challenges of Supplying Investigational Medicinal Products for Global Trials - An Industry Perspective
- ISO/CEN Contamination Control Standards - Update and Relationship with GMPs
- A Regulator's Experiences with Global and MRA Inspections



## Round Table Discussion Forums

(Wednesday, 21 September)

The Conference will include several opportunities for delegates to raise questions with the speakers after presentations and in the Panel Discussion sessions, and also to network with industry and regulatory delegates/speakers during the breaks and Networking Reception.

There will be three sessions as follows:

- 09.00 – 10.15
- 11.00 – 12.15
- 13.45 – 15.00

## Speakers

*Linda Broad*, Pfizer, UK

*Joseph Famulare*, FDA, USA

*Gordon Farquharson*, Bovis LL Pharma, UK

*Lothar Hartmann*, Hoffman La Roche, Switzerland

*Stuart Heir*, Novartis, Switzerland

*Yukio Hiyama*, MHLW, Japan

*Sabine Kopp*, WHO, Switzerland

*Ludevit Martinec*, State Institute of Drug Control, Slovakia

*Gordon Munro*, Watson Pharma, USA

*Gopal Nair*, Grasp Enterprises, India

*Jörg Neuhaus*, Germany

*Jean Louis Robert*, Laboratoire National de Santé, Luxembourg

*Kathy Wengel*, Johnson and Johnson, Belgium

Representative from the European Medicines Agency (EMA)

Representative from PIC/S

**Professionals**

- Affiliates/Chapters
- Committees
- Students
- Media

**Certification**

- Professional Certification Commission

**Resources**

- [Regulatory](#)
- Reference
- Suppliers Directory
- Clinical Trial Materials
- GAMP
- GMP1st
- Industry News

**Global ISPE**

- Deutsch
- Francais
- Italiano
- 日本語
- Português
- Čeština
- Türkçe



Print this page

Email this page

[Home](#) [Resources](#) [Regulatory](#)

## Regulatory

### ISPE Global Regulatory GMP Conference

#### New Regulatory Initiatives and Achieving International Harmonization 19-21 September 2005 – Prague, Czech Republic

The inaugural ISPE Global Regulatory GMP Conference provided delegates the opportunity to hear presentations and insights from leading regulators and senior industry professionals from Europe, the USA, and Asia. The following articles address a variety of key issues affecting the industry now and in the future.

Full articles are available to ISPE Members only.

#### Global GMP Harmonization: A Japanese Perspective

Japan instituted sweeping changes to its Pharmaceutical Affairs Law (PAL) to bring it in line with Good Manufacturing Practices, International Conference on Harmonization (ICH), and quality standards in the western world. The changes include revision of its quality regulations, approval matters as they relate to manufacturing, pharmaceutical development, and GMP standards and related guidelines. "The new system is very similar to the Western system," said Yukio Hiyama, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, and Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW).

[ISPE Members read the full article...](#)

#### Harmonizing GMP Requirements – PIC/S Benefits the Global Pharmaceutical Industry

The strengths of the Pharmaceutical Inspection Convention/Cooperation Scheme (PIC/S) is its large membership, high criteria for joining, focus on training and the development and revision of GMP guides, according to Robert Tribe, a GMP consultant to regulatory authorities. "And the US Food and Drug Administration (FDA) is expected to apply to join PIC/S," he said.

[ISPE Members read the full article...](#)

#### Globalization and the World Health Organization (WHO)

The World Health Organization's (WHO) strategy over the past decades has been to harmonize pharmaceutical standards to ensure people everywhere have access to the essential medicine they need and that the medicines are safe, effective, and of good quality, said Dr. Sabine Kopp, of WHO's quality assurance and safety team. WHO has 192 Member states and headquarters and WHO's six regional offices work to achieve those goals.

[ISPE Members read the full article...](#)

#### Quality Systems Need to be Integrated – The FDA's Council on Pharmaceutical Quality has a Mission

When the FDA created the Council on Pharmaceutical Quality two years ago, its mission was to help the Agency modernize its regulations governing pharmaceutical manufacturing and product quality. The Council's report, issued in September 2004, is a starting point, not the end of the process and soon the results of the council's expert working groups would be available making it possible for the FDA to carry out the work it wants to do going forward. One goal identified was to develop a plan to rearrange FDA's drug quality program and expand it internationally.

[ISPE Members read the full article...](#)

#### The International Conference on Harmonization (ICH) – Progress Forward

Common standards make it easier to understand the assessment process in the three regions governed by the International Conference on Harmonization, which include Europe, the United States, and Japan. "The outcome of the International Conference on Harmonization is a very positive one and based on discussions from the three regions, industry, and regulatory, we managed to make substantial progress toward

Tescom

Master

MECO Biopharm

Saunders

Umetrics

quality of medicinal products," Dr. Jean-Louis Robert, Laboratoire National de Sante', Service du Controle des Medicaments. "Even if at first sight it might look like higher requirements nevertheless they are scientifically sound."

[ISPE Members read the full article...](#)

#### **European Regulatory GMP Perspective and Update**

In the EU (European Commission and EMEA), there are basically two different procedures to initiate marketing authorizations, including: Mutual Recognition Agreements and centralized procedures. Both systems maintain the same quality, safety, and efficacy standards. "In the last year, one of the challenges of the enlarged EU was how to meet GMP standards throughout the 25 states," explained Dr. Jean-Louis Robert, Laboratoire National de Sante', Service du Controle des Medicaments.

[ISPE Members read the full article...](#)

#### **A Regulator's Experience with Global and MRA Inspections**

When Good Manufacturing Practices are harmonized flimsy excuses like "it used to be like this" will disappear as a defense when pharmaceutical companies learn that some aspect of their operations fall short. Though it will take "some time" to achieve harmonization of Good Manufacturing Practices (GMP), it is not possible to totally harmonize GMPs in every geographic location because local conditions may demand a modified approach according to Dr. Joerg Neuhaus, Bezirksregierung Koeln, Germany.

[ISPE Members read the full article...](#)



## Global GMP Harmonisation – A Japanese Perspective

Yukio Hiyama, Ph.D.

Chief, Third Section, Division of Drugs,  
National Institute of Health Sciences,  
The Ministry of Health Labour and Welfare,  
JAPAN

ISPE Prague September 19-21 2005

1

## Presentation Key Points

- Changes in Pharmaceutical Affairs Law
- Quality Regulations under the Revised Pharmaceutical Affairs Law
- Commitment of Manufacturing Process as Approval Matters
- Role of ICH Pharmaceutical Development
- Role of the Quality Overall Summary
- GMP Regulations and related Guidelines

ISPE Prague September 19-21 2005

2

## Revision of the Pharmaceutical Affairs Regulation (effective April 2005)

- *Revision of the Approval and Licensing System*
  - = From Manufacturing (or Importation) Approval/License to Marketing Authorization
- *Enhancement of Post-marketing Measures*
  - = To clarify the Market Authorization Holder's (MAH) responsibility of the safety measures as well as quality management (GVP, GQP)

ISPE Prague September 19-21 2005

3

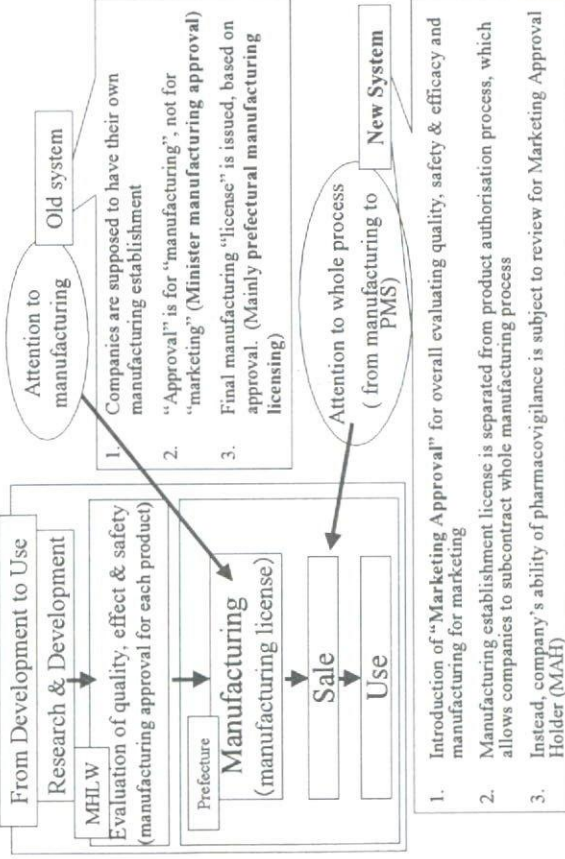
## Revision of the Quality Regulation

1. MAH's\* responsibility for the Quality management \* Marketing Authorization Holder
2. Requirement Changes in Approval Matters
3. Drug Master File system to support CTD based application
4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP
5. Revision and Consolidation of GMP standards

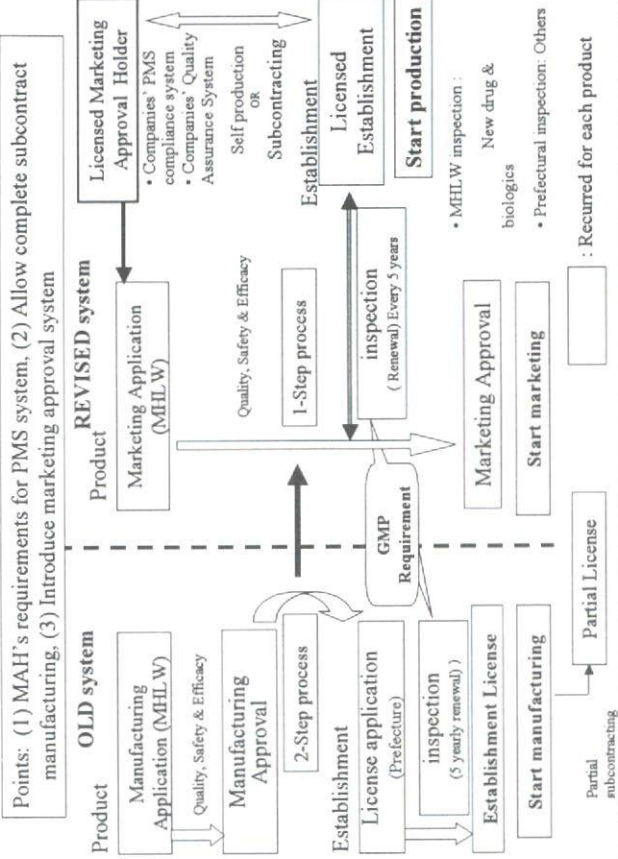
ISPE Prague September 19-21 2005

4

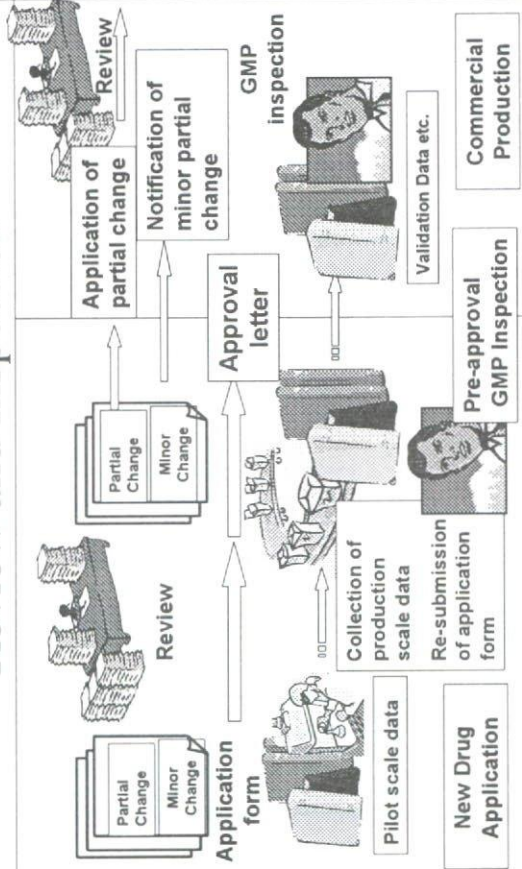
## Revision of approval and license system for pharmaceuticals and medical devices



## Comparison Flowcharts of Approval and License



## Framework for Review and Inspection



## From Multi sets to One set of regulations

- Previously: No inspections at foreign GMP sites/Under GMPI → Foreign inspections by PMDA
- Previously: Approvals given to API and Product. Only specs are set for API of imported products → Approvals only to products including API specs and manufacturing process
- Previously: Whole Manufacture contracts NOT allowed for domestic industry → Contracts allowed everyone

## Revision of the Quality Regulation

### 1. MAH's\* responsibility for quality management

\* Marketing Authorization Holder

2. Requirement changes in Approval Matters
3. Drug Master File system to support CTD based application
4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP
5. Revision and Consolidation of GMP standards

ISPE Prague September 19-21 2005

9

## 1. MAH's responsibility for quality management (GQP)

- Supervise and manage the manufacturer, and ensure the compliance with GMP of all manufacturing sites
- Ensure proper product release to the market
- Respond quickly with complaints and recall, etc.
- Conduct quality management based on post-marketing information, etc.

ISPE Prague September 19-21 2005

10

## Revision of the Quality Regulation

### 1. MAH's\* responsibility for quality management

\* Marketing Authorization Holder

2. Requirement changes in Approval Matters
3. Drug Master File system to support CTD based application
4. Consolidation of the Legal Positioning of GMP
5. Revision and Consolidation of GMP standards

ISPE Prague September 19-21 2005

11

## 2. Application Form and Approval Matters

- Contents provided in the NDA application form are dealt with as “matters subject to approval.”
- Contents described in approval letter are “legal binding” approval matters.

ISPE Prague September 19-21 2005

12

## Approval Matters

- General name (for drug substance)
- Brand name
- Composition
- Dosage and administration
- Manufacturing process, including control of materials
- Indications
- Storage condition and shelf-life
- Specifications and analytical procedures

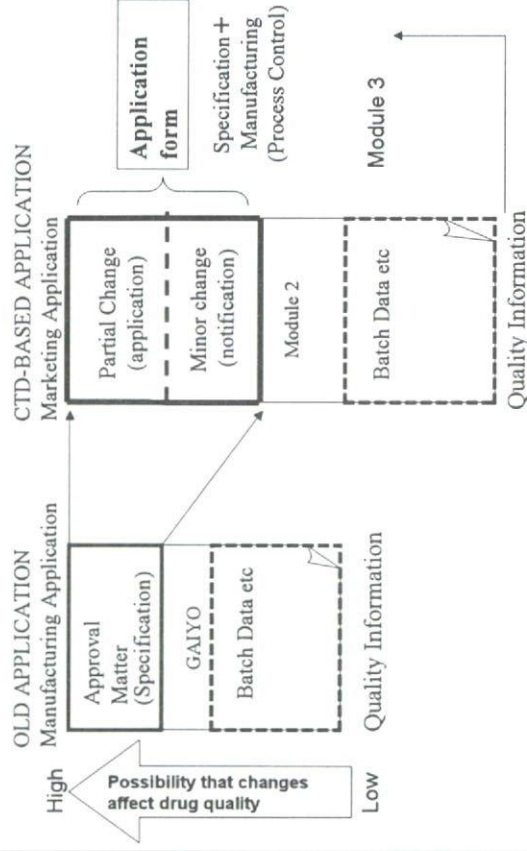
ISPE Prague September 19-21 2005 13

## Approval Letter

- **No change:**
  - Approval letter system
- **Changes:**
  - From manufacturing approval to marketing approval
  - Requirement of detailed description in application form regarding manufacturing process and control
    - Encourage industry to better control quality of products
    - Link assessment and inspection
  - Introduction of a notification system pertaining to minor change
    - Effective regulatory system

ISPE Prague September 19-21 2005 14

## Application Form after the Enforcement of Revised Pharmaceutical Affairs Law



ISPE Prague September 19-21 2005 16

## Approval Matters Policy

Notification from Director of Review Management,  
0210001 February 10, 2005

- Manufacturing Process: Principles and end points of the critical manufacturing steps with key operational parameters of commercial scale will become approval matters. Principle and quality end point for each manufacturing step will be subject to pre-approval review.
- In-process procedure is pre-approval matter if it replaces final specification test.



## Approval Matters Policy (continued)

- A pilot scale manufacturing processes may be submitted at Application.
- The commercial scale processes will be subject to Pre-approval GMP inspection and the commercial scale must be described in the approval.
- Pre-approval vs. notification classification may be determined through the review process

## Matter Subject to Approval under Revised Pharmaceutical Affairs Law

(Chemical drug substance and drug product)

- Manufacturing site
  - Manufacturing method
- Detailed information about:
- Manufacturing process and process control
  - Control of material
  - Container-closure system

## Matter to Be Described in Application Form -Drug Products-

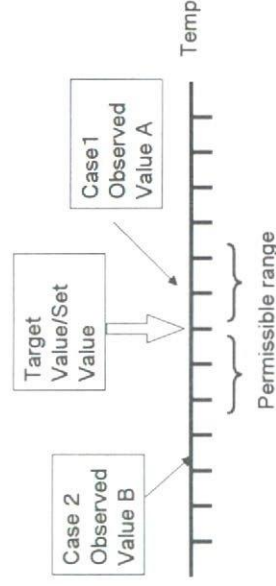
- All processes from raw material(s) to packaging process
  - A flow diagram of manufacturing process including:
    - Raw materials
    - Charge-in amount
    - Yield
    - Solvent
    - Intermediate materials
    - Process parameter (e.g. Target Value and Set Value)
  - A narrative description of manufacturing process

## Narrative Description of Manufacturing Process

- Matters needed for assuring the quality consistency should be selected
- Quantities of raw materials, critical processes, process control, equipment, process parameter (speed, time, temp., pressure, pH, etc)
- Test and acceptance criteria of critical step and intermediate
- Identity and specification of primary packaging material (or manufacturer and type number of the packaging material)

## Target Value and Set Value

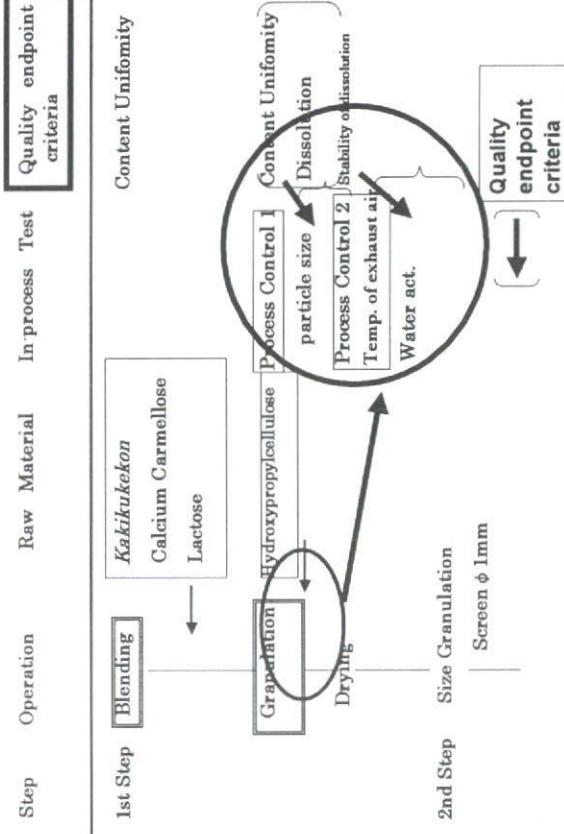
- In cases where target value/set value are set:
  - Permissible range of target value/set value must be described on the master production documents or SOPs.
- Case 2:
  - The suitability of product should be judged based on GMP.



## Distinctions between Partial Change Approval Application and Minor Change Notification

| Partial Change Approval Application                             | Minor Partial Change Notification                          |
|---|--|
| Change in the principle of unit operation of critical process   | Process parameter to control the quality endpoint criteria |
| Change in process control criteria as quality endpoint criteria |  |

Flow Diagram of Manufacturing process (Tablet)



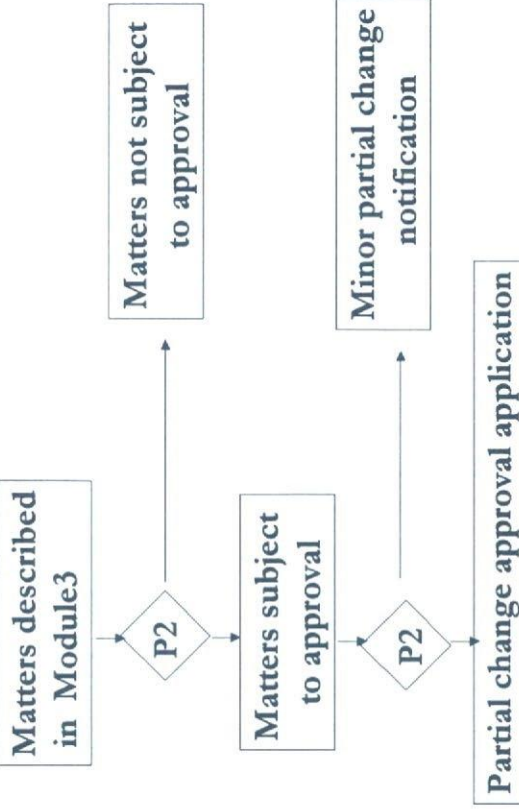
## Examples of Matter Subject to a Partial Change Application

- Change in principle of unit operation of critical process: matter subject to approval
  - In that case, the evaluation methods which was approved at the time of previous submission might be invalidated.
- Change in materials of primary packaging component
- Change in matters for aseptic manufacturing
- Change in specification of intermediate product in case that the test is performed instead of release test of final drug product

## The Role of P2 Document in Reviewing New Drug Application (NDA) under Revised Pharmaceutical Affairs Law (PAL)

Some matters are subject to application of partial change, based on the information described in P2.

## The Role of P2 document in reviewing NDA under revised PAL



The new requirement regarding the approval letter is applicable to:

1. market applications after April 2005
  2. renewals of existing licenses, which may occur by 2010
- for case 2, the manufacturing section of approval letter may be rewritten without review/assessment.

*For most of those approvals, CTD information was NOT submitted (did not exist).*

## Opportunities by ICH CTD based application

- Complete description of product specific quality system
- Better knowledge transfer tool within the sponsor organization, between industry and regulator, and within the regulator organizations---QoS:Module 2 plays important roles
- ICH Pharmaceutical Development Q 8 (step 2 in Yokohama)

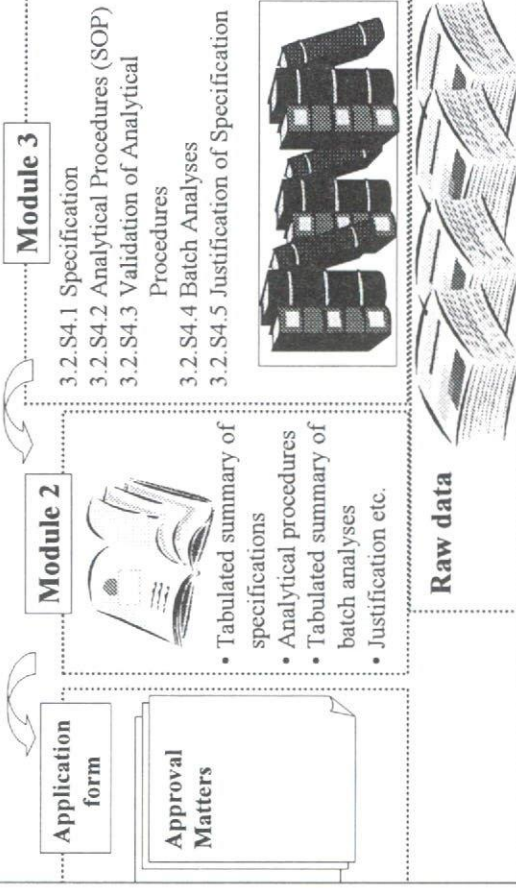
## Role of Module 2 in Japan

- Module 2 bridges NDA Application Form and Module 3
- Module 2 is one of the key review documents
  - Reviewers evaluate Module 2 and then narrow down into Module 3, 4, or 5 when they need more detailed information.
  - Module 1 and 2 together with reports written by reviewers are evaluated in Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council.

ISPE Prague September 19-21 2005

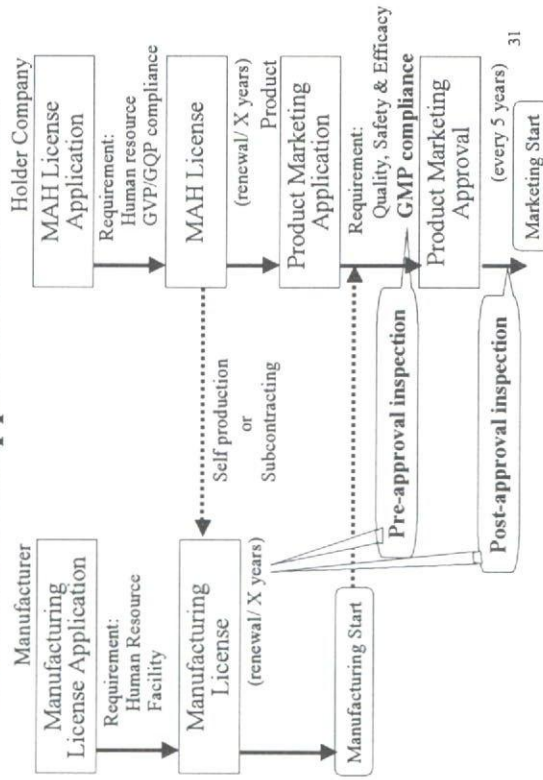
29

## Relationship between Application Form and CTD format



## 4. Legal position of GMP

### Flowchart of Approval and License



31

## Flowchart of Approval and License (old system)

