ICH Q10（医薬品品質システム）ステップ2案説明会
プログラム

1．議論の経緯　国立医薬品食品衛生研究所
薬品部第三室室長　檜山　行雄　13:30～13:45

2．各項の説明

2-1. Chap. 1 及び Chap. 2　大塚製薬株式会社
生産本部品質管理部顧問　山田　哲　13:45～14:25

～　休　憩　～　14:25～14:45

2-2. Chap. 3　持田製薬工場株式会社
医薬品製造管理者　寶田　哲仁　14:45～15:15

2-3. Chap. 4、GlossaryおよびAnnex 1
明治製菓株式会社
薬品品質保証部　品質統括グループ長
重光　真　15:15～15:45

3．今後の展望　製薬協、厚生労働省メンバー　15:45～16:05

4．質疑応答　16:05～16:25

5．今後の予定説明　総合機構審査第二部　浅田隆太　16:25～16:30

ICH Q10
医薬品品質システム
Pharmaceutical Quality System
ガイドライン案作成の経緯

国立医薬品食品衛生研究所
檜山行雄

2003年７月 ICH GMPワークショップ

「リスク管理と科学に基づいた製品のライフサイクル全体に適用可能な調和された品質システム」とのビジョンを採択

製剤開発（Pharmaceutical Development）、リスクマネジメント、並びに品質システム（Quality System）を段階的にトピックとすることを合意

2003年12月　Q8（製剤開発）　Q9（品質リスクマネジメント）ガイドライン作成が開始された

2004年１１月、2005年３月　Q8,Q9がステップ2到達

2005年5月品質システムに関する非公式の議論が再開

2003年7月厚生労働省スライド14/15

Expected Outcome

For Industry

- Establishment of quality management system from development to post-marketing

For regulatory authority

- Improvement of the approval review system by integration of the review and the GMP inspection
- To concentrate on higher risk products
- The establishment of effective, efficient, and streamlined quality regulation

2003年7月厚生労働省スライド15/15

MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- Throughout the product life cycle
  - From development to post-marketing
- Includes;
  - Risk management
  - Technology transfer
  - Change control, etc.

2005年１１月 Q10 (GMP Quality System)を正式トピックに採択

⇒現在のGMPsを補完すること、ICH　Qガイドラインの要点を適用したシステム、継続的改善を推進するシステムであること

⇒ガイドライン作成の手法として：ISO9000の規格を出発点にすること、医薬品の品質システムとして説明すること、製品ライフサイクルを通じた継続的改善および包括的品質システムの必要性ならびに機会を強調するために科学を基礎とした要素を特定・充実させる。

後にPharmaceutical Quality Systemに名称変更

Q10　　2006年６月現在の認識

ガイドラインの性格、適用範囲：推奨事項であって、法的な要件とするものでない。研究開発ベース企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテク、小企業から国際大企業まで幅広く使える指針とする。したがって、ガイドラインに書かれている要素のすべての適用を推奨するものではない。

ガイドラインの使用：現存のシステムの自己評価、経営・管理者の責任の明確化、研究開発部門と生産部門の連携改善などに用いる。

各行政の立場：ICHのガイドとしては推奨事項とする。ただし、日本においてはQ10ガイドラインに記述される一部がGQP省令を通じ、製造販売業者の許可要件となることが想定される。欧州においてはQ10をGMPルールの付属書とする。米国FDAは現在ドラフトとして公表している“GMP関連の品質システム”ガイダンスの代わりにQ10を採用する可能性を示唆している。

Q10　経緯つづき

2007年1月には、『Regulatory Flexibilityという言葉から想定することは各極において異なる。言葉自体が適切ではないので改める。共通認識を行うために付属書を用い、Regulatory Flexibilityのもとで議論されてきた、あるべき姿へ（ビジョン）向かうための機会を説明すること』となった。

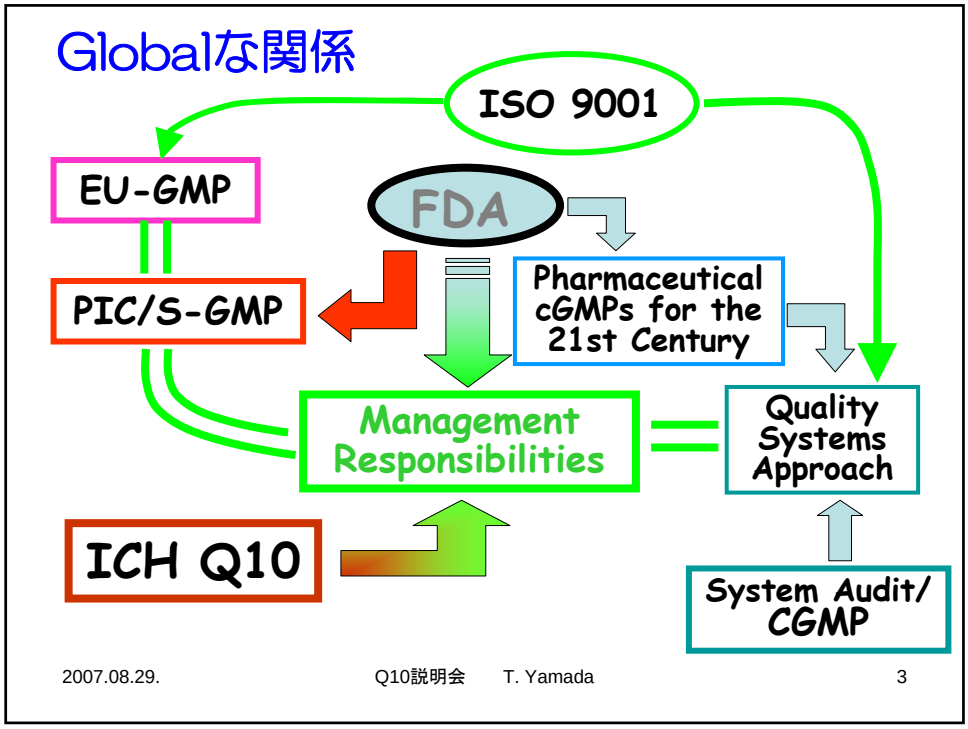
2007年５月　ステップ2に到達

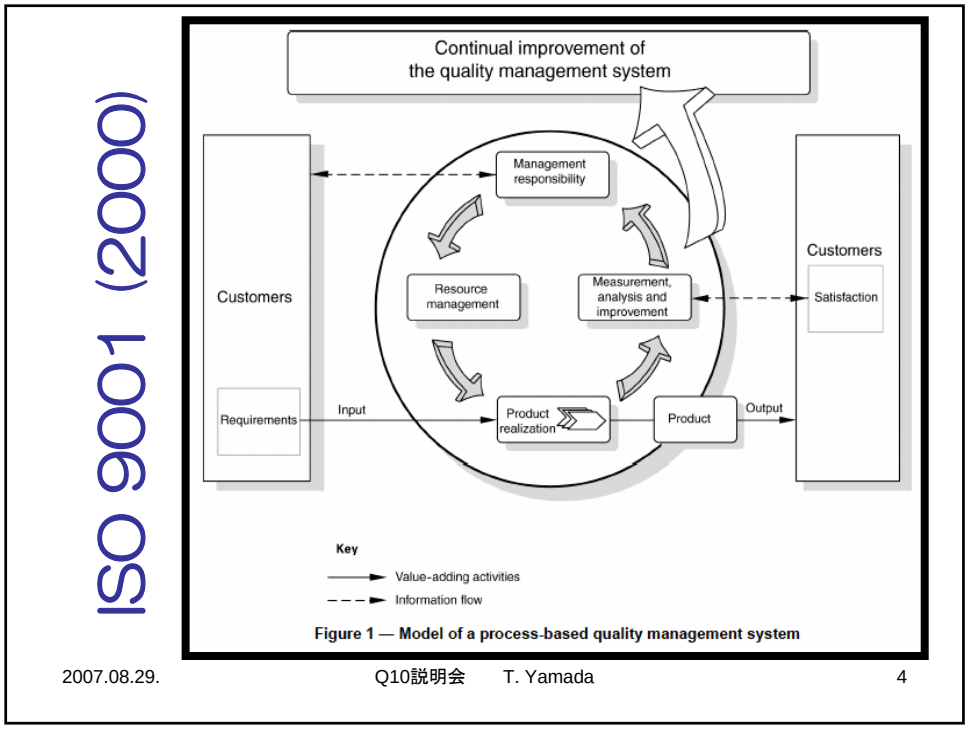
2008年初夏　ステップ4を予定

GMPの限界

GMPs は医薬品の製造および管理に関する特異的な指針を提供している。しかし‥‥

- GMPs は CAPAについて取り上げているが、前向きな継続的改善は取り上げていない。
- GMPs はManagement responsibilityには少しだけしか触れていない。
- GMPsは高品質な医薬品を市場に供給するために必要な品質システムについて取り上げていない。


Globalな関係
ISO 9001
EU-GMP
FDA
PIC/S-GMP
Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century
Management Responsibilities
Quality Systems Approach
ICH Q10
System Audit/ CGMP
2007.08.29.
Q10説明会
T. Yamada
3


ISO 9001 (2000)
Continual improvement of the quality management system
Management responsibility
Customers
Resource management
Measurement, analysis and improvement
Satisfaction
Customers
Requirements
Input
Product realization
Product
Output
Key
Value-adding activities
Information flow
Figure 1 — Model of a process-based quality management system
2007.08.29.
Q10説明会
T. Yamada
4

構成

1．医薬品品質システム
はじめに、適用範囲、ICH Q10と各極のGMP要件、ISO標準及びICH Q7との関連、ICH Q10と薬事的アプローチとの関連、ICH Q10の目的、達成のための手法、設計及び内容に関する考察、品質マニュアル

2．経営陣の責任
経営陣のコミットメント、品質方針、品質計画、資源管理、内部の情報伝達、マネジメントレビュー、外部委託作業の監督

3．プロセスの稼働性能と製品品質の継続的改善
各ライフサイクル段階の目的、医薬品品質システムの要素

4．医薬品品質システムの継続的改善
マネジメントレビュー、内的及び外的要因のモニタリング、成果

Glossary

Annex 1 – 薬事的アプローチを拡大する潜在的な機会

1．医薬品品質システム

1.1 はじめに
1.2 適用範囲
1.3 ICH Q10と各極のGMP要件、ISO標準及びICH Q7との関連
1.4 ICH Q10と薬事的アプローチとの関連
1.5 ICH Q10の目的
1.6 達成のための手法
1.7 設計及び内容に関する考慮点
1.8 品質マニュアル

1.1　はじめに(1)

ICH Q10はISOに基づき、**GMPを包含し**、ICH Q8及びQ9を補完する、実効的な医薬品品質システムに対する一つの包括的な取り組みを記載する。⇒Q7bではない

製品の異なるライフサイクル段階にわたり実施し得る**一つのモデル**を示す。 ⇒他の取り組みでも可

ICH Q10は、現行の規制要件を越えて**新たな要件を創出する意図はない**。従って、**現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意**である。 ⇒GMPに上乗せする要素はMandatoryではなく、実施するか否かはOptional

1.1　はじめに(2)

ICH Q10は、公衆衛生の利益のために、世界中で医薬品の品質及び安定供給を強化する実効的な医薬品品質システムに対する、**企業及び規制当局の支持を具体的に示している**。⇒企業と当局の協調を目指す取り組み

製品ライフサイクルの全期間にわたりICH Q10を実施することは、イノベーションと継続的改善を促進し、製剤開発と製造活動の連携を強化するものでなければならない。⇒技術革新への対応、ISOコンセプトの導入、Q8とのリンクなど新たな品質システムの要素

1.2　適用範囲

製品ライフサイクル全期間を通じ、バイオテクノロジー及び生物学的製品を含む医薬品の原薬及び製剤に適用する。

ICH Q10の要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階の各々の目的における違いを認識しながら、各段階に適切で比例した形において適用される。

本ガイドラインの目的として、製品ライフサイクルは**新規製品及び既存製品**に関する医薬開発 、技術移転、製造 、製品の終結の活動を含む。⇒今後の新薬だけでなく、既承認品目を含め全ての医薬品のライフサイクルの全ての段階が対象

1.3　GMP要件、ISO標準及びICH Q7との関連

各極のGMP、ICH Q7ガイドライン及びISO基準（9000シリーズ）はICH Q10の基礎である。

ICH Q10は、**特定の品質システムの要素**及び**経営陣の責任**を記述することによりGMPを補強。

従って、ICH Q10は製品のライフサイクル全期間にわたる医薬品品質システムの調和を製薬企業と規制当局が達成することを助け、その結果**各極間の要件の橋渡し**となる。

⇒各極GMP間に不整合はあっても、包括的なQ10がGMPで十分な規定がない要素を上乗せすることにより補強する。但し、上乗せの要素は任意で強制力は伴わない

1.4　薬事的アプローチとの関連

特定の製品又は製造施設に対する薬事的アプローチは、製品及びプロセスの理解レベル、品質リスクマネジメントの結果、及び医薬品品質システムの有効性に相応するべきである。

医薬品品質システムが実施された場合には、通常はその実効性は製造所における当局査察の際に確認され得る。⇒薬事的アプローチ≒ Flexibility 。但し、品質システムの実効性、承認後変更の担保能力を企業が査察時にデモンストレーションし、当局が製造所単位で評価するので、Q8でのRegulatory Flexibilityより広義

科学とリスクに基づく薬事的アプローチを増強する今後見込まれる機会は、Annex 1に示されている。⇒Qトリオの関係

薬事的プロセスは、各極で決定される。⇒審査、査察、承認後変更への具体的な反映は当局に一任

1.5　ICH Q10の目的

i) **製品実現の達成**

患者、医療従事者、規制当局（販売承認の遵守を含む）及び内部顧客のニーズを満たすため、適切な品質特性を製品に提供（付与）する**一群のプロセスを確立、実施及び維持すること**。⇒顧客重視の明確化、継続性の重視

ii) **管理状態の確立及び維持**

プロセス稼働性能及び製品品質についての実効的なモニタリング及び管理システムを開発及び運用し、その結果、**継続的にプロセスの適切性及び稼動性能が保証されている状態を提供**すること。⇒常態化における経営陣の関与

iii) **継続的改善の促進**

製品品質の改善、プロセスの改善、変動の低減、イノベーション、及び医薬品品質システムの増強について実施内容を特定し実施し、その結果、**品質ニーズを恒常的に満たす能力を増強**すること。⇒ マネジメントレビューの重視

1.6　達成のための手法

i) 製品知識管理

製品知識管理は、製品、プロセス及び原材料に関する情報を獲得、分析、保管及び伝播する体系的な取り組み。⇒製品ライフサイクルの全ての段階で蓄積される情報の共有化

ii) 品質リスクマネジメント

品質リスクマネジメントは、品質への潜在的リスクの特定及び管理に対し、主体的な取り組みを製品ライフサイクル全期間にわたり提供しうる。ICH Q9は、医薬品の分野における品質リスクマネジメントの取り組みについて１つのモデルを記述している。⇒リスクの共通認識化

1.7　設計及び内容に関する考慮点

i) 共通の理解と一貫した適用のため十分に構築され明快。
ii) Q10の要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階の各々の目標を認識し、各段階に適切かつ釣り合ったレベルで適用。
iii) 新規に開発又は変更する場合は、活動の規模及び複雑さを考慮に入れること。**実施における有効性は通常は製造所レベルで実証される。** ⇒ 品質システムは全社を対象
iv) **外部委託作業は適用対象**に含めること。
v) **経営陣の責任は特定**されること。⇒経営陣に対しても品質システムでのジョブディスクリプションが必要
vi) 以下の要素を含むこと：プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリング、**是正措置及び予防措置、変更マネジメント及びマネジメントレビュー。**⇒経営陣の責務
vii) 医薬品品質システムにおけるプロセスの有効性をモニターするため重要業績評価指標を特定し使用すること。

1.8　品質マニュアル

品質マニュアル又は同等の文書化された取り組みが確立され、その中には医薬品品質システムの記述を含まなければならない。それらの記述には以下を含むこと：

i) **品質方針**

ii) 医薬品品質システムの適用範囲

iii) 医薬品品質システムにおけるプロセス、並びにそれらの順序、関連性及び相互依存性の特定。プロセスマップ及びフローチャートは、これらを視覚的に表現することが可能となる有効な手段である。

iv) 医薬品品質システムにおける**経営陣の責任**。

⇒品質マニュアルは品質システムについての基準書

2．経営陣の責任

2.1　経営陣のコミットメント
2.2　品質方針
2.3　品質計画
2.4　資源管理
2.5　内部の情報伝達
2.6　マネジメントレビュー
2.7　外部委託作業の監督

2. 経営陣の責任

リーダーシップは、品質に対する全社的な確約を確立し維持するために、また医薬品品質システムの遂行に必要不可欠である。

2.1 経営陣のコミットメント(1)

i) **上級経営陣**は、医薬品品質システムが有効に機能しており、責任と権限は規定され、全社に伝達され実施されていることを**確実にする最終責任を有する**。⇒財布のヒモと人事権を握り経営に携わる企業幹部

2.1 経営陣のコミットメント(2)

ii) 経営陣は以下を行わなければならない：

(1) 品質システムの設計、実施及びモニタリングに参画。

(2) 品質システムに対し強力で目に見える支持を明らかにし、組織全体での運用を確実にすること。

(3) 品質上の問題を適切な経営陣レベルに上げる、適時で有効な情報伝達・上申プロセスを確実にすること。

(4) 品質システムに関連する全ての組織ユニットの個々人及び組織全体の役割、責任及び権限を規定し伝達し、相互関係を確実に規定し理解されるようにすること。品質システムの特定の責務を満たすための権限を持つ、独立した品質部門は各極の規制により要件化されている。

(5) プロセス稼働性能及び製品品質、並びに品質システムに対するマネジメントレビューを実行すること。

(6) 継続的改善を推奨すること。

(7) 適切な資源を確約すること。

2.2　品質方針

i)　**上級経営陣**は、企業の品質に関する総合的な意図及び方向性を記述する**品質方針を確立**しなければならない。⇒社会的使命、企業戦略との整合

ii) 品質方針は、適用される規制要件に適合することが期待され 、また医薬品品質システムの継続的改善を促進しなければならない。

iii) 品質方針は、企業の全ての階層の人員に伝達され、理解されなければならない。

iv) 品質方針は、継続的な有効性について定期的にレビューされなければならない。⇒マネジメントレビュー

2.3　品質計画

i)　上級経営陣は品質方針を実施するため必要な品質目標が確実に規定され、伝達されるようにすること。

ii)　品質目標は企業の関与する全ての階層から支援されること。

iii)　品質目標は企業の戦略計画に合致し、品質方針と整合すること。⇒使命、方針、目標の一貫性

iv) 経営陣は品質目標達成のため、**適切な資源及び訓練を提供**すること。⇒実効性の検証・最適化

v)　品質目標に対し**進捗度を測定する重要業績評価指標が確立**され、モニターされ、定期的に伝達され、適切な場合はその指標に関する処置を行わなければならない。⇒実効性の検証･見直し

2.4　資源管理

i) **経営陣**は、医薬品品質システムを実施及び維持し、有効性を継続的に改善するため、**十分でかつ適切な資源（人的、財政的、物的、施設及び設備上の）を決定し提供**しなければならない。

ii) 経営陣は資源が特定の製品、プロセス又は製造サイトに対し、適切に適用されることを確保しなければならない。

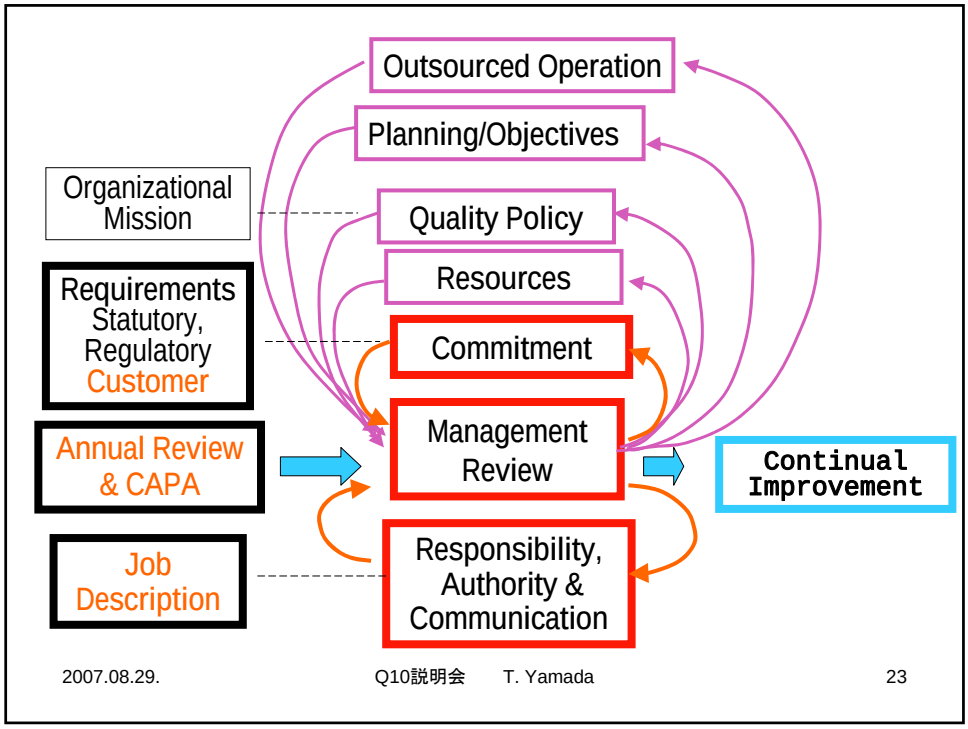
⇒経営陣はラインのトップを意味し、上級経営陣に所要の提言を行い、資源の配置に直接の責任を負う

2.5　マネジメントレビュー

上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするため、**マネジメントレビューを通じ統括管理**に責任を有しなければならない。

経営陣は、3項及び4項に記載されているように、定期的な**プロセス稼働性能及び製品品質**、並びに**医薬品品質システムのレビュー結果**を評価しなければならない。

⇒経営陣の品質に関するガバナンス、アカウンタビリティに対し責任を強化し明確化


Outsourced Operation
Planning/Objectives
Organizational Mission
Quality Policy
Resources
Requirements Statutory, Regulatory Customer
Commitment
Management Review
Annual Review & CAPA
Continual Improvement
Job Description
Responsibility, Authority & Communication
2007.08.29.
Q10説明会 T. Yamada
23

ICH Q10
医薬品品質システム
Pharmaceutical Quality System

Section 3

3．プロセス稼働性能及び製品品質の継続的改善

3.1　ライフサイクルの段階ごとの目標

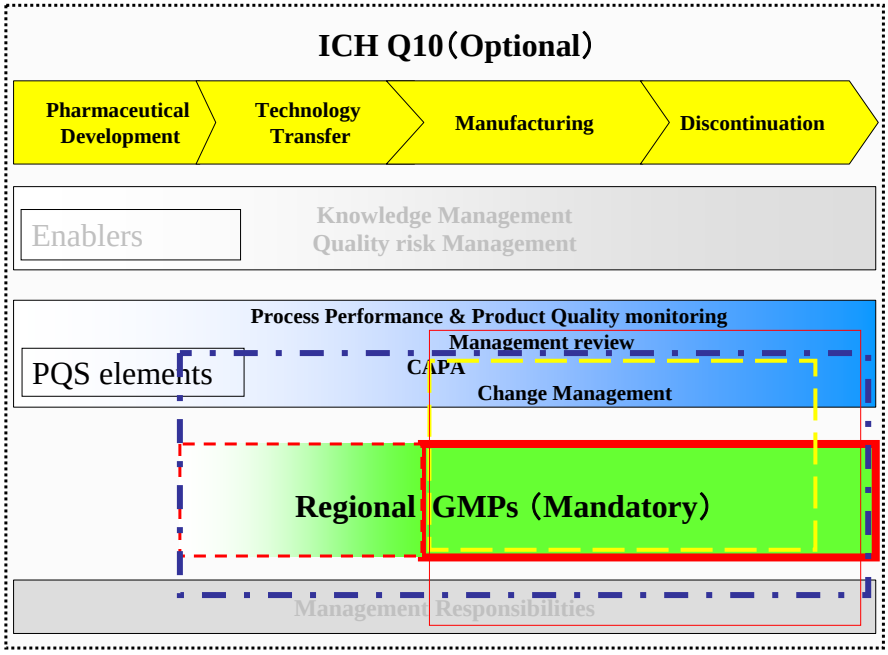
3.2　医薬品品質システムの要素

3. プロセス稼働性能及び製品品質の継続的改善

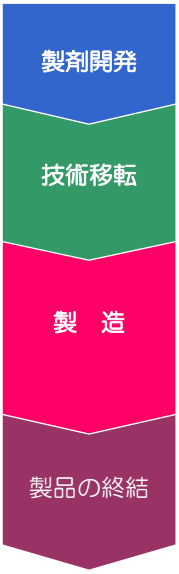
4つの医薬品品質システム要素
⇒　ICH Q10の目的を達成するため、ICH Q10の基礎を補強する。

- プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム
- 是正措置及び予防措置（CAPA）システム
- 変更マネジメントシステム　⇒　GMPで定める「変更管理」より広い概念（用語参照）
- プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

製品ライフサイクルの各段階間の相違、各段階における目標を認識し、各段階に適切（appropriate）かつ釣り合った（proportionate）レベルで適用されなければならない。



3.1 ライフサイクルの段階ごとの目標



- 製品設計、一貫して意図した稼働性能を供給する製造プロセスの設計
  ⇒　取り組み：　ICH Q8
- 患者、医療従事者、規制当局及び内部顧客のニーズを満たすこと。

- 適切な製品実現達成のために、開発部門と生産部門間、製造サイト内、製造サイト間で製品及びプロセスの知識を移管すること。
- 知識　⇒　製造プロセス、管理戦略、PVの取り組み及び進行中の継続的改善の基礎を形成

- 適切な製品実現の達成、管理されている状態の確立・維持、継続的改善の促進
- 望まれる製品品質の恒常的に満たされ、適切なプロセス稼働性能が達成され、一連の管理が適切であり、改善の機会が特定され、知識の蓄積が継続して拡大されること

- 製品ライフサイクルの終末期を実効的に管理すること。
- 文書の管理、サンプルの保管
- 継続的な製品の評価（苦情管理、安定性試験等）、規制要件に従う報告をするため予め規定された取り組みを用いる。

3.2 医薬品品質システムの要素

i) プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

(1) 管理戦略を確立するために品質リスクマネジメントを用いること。管理戦略は、適時のフィードバック/フィードフォワード、適切な是正措置及び予防措置を促進すること。

(2) 管理戦略で特定されたパラメータ及び特性の測定及び分析のためのツール（データ管理、統計ツール）を提供すること。

(3) 管理状況下での継続操業を保証するため、管理戦略で特定されたパラメータ及び特性を分析すること。

(4) 変動を低減又は管理するための継続的改善活動のため、プロセス稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定すること。

(5) 製品品質に関する内部及び外部の情報源のフィードバック：苦情、製品不合格、非適合、回収、逸脱、監査及び当局の査察と指摘事項

(6) プロセス理解を増強し、デザインスペースを充実し、プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能にするための知識を提供すること。

i) プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

表Ⅰ：製品ライフサイクル全期間にわたるプロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングの運用

開発	技術移転	製造	製品の終結
開発の全期間を通じて実施される品質リスクマネジメント及びモニタリングは、製造における管理戦略の確立に用いられる。	スケールアップ活動のモニタリングは、プロセス稼働性能及び製造への統合が成功する予備的暗示を与え得る。 移転及びスケールアップ活動のモニタリングは、管理戦略の更なる開発に有益となりうる。	適切な管理状況での稼働性能を保証し、改善すべき分野を特定するため、プロセス稼動性能及び製品品質のモニタリングに対する十分に規定されたシステムが適用されなければならない。	一旦、生産が終了しても、安定性試験のようなモニタリングは試験終了まで継続しなければならない。各極法規に従い適切な措置が、市場にある製品に対し継続して取られなければならない。

3.2 医薬品品質システムの要素

ii) 是正措置及び予防措置システム（CAPA）

- 苦情、製品不合格、非適合、回収、逸脱、監査、当局からの査察と審査指摘事項、プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングからの傾向　⇒　CAPA
- 根本的原因を決定する目的で、構造化された（structured）取り組みが調査プロセスに用いられなければならない。
- 調査の努力と正式さのレベルはリスクのレベルと相応しなければならない。
  ⇒　Q9原則
- CAPAの方法論は、製品及びプロセスの改善及び増強された製品並びにプロセスの理解に結びつかなければならない。

ii) 是正措置及び予防措置システム（CAPA）

表Ⅱ：製品ライフサイクル全期間にわたる是正措置／予防措置の適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
製品又はプロセスの変動を調査。CAPA方法論は，是正措置と予防措置が反復的な設計及び開発のプロセスに取り込まれる場合は有用となりうる。	CAPAはフィードバック、フィードフォワード及び継続的改善の有効なシステムとして使用できうる。	CAPAが用いられ、措置の有効性が評価されなければならない。	CAPAは製品終売後も継続されなければならない。市場に残る製品への影響、及び影響を受け得る他の製品への影響についても考察しなければならない。

3.2 医薬品品質システムの要素

iii) 変更マネジメントシステム

(1) 品質リスクマネジメントが提案された変更を評価するために利用されること。評価の努力と正式さのレベルはリスクのレベルと相応すること。⇒ Q9原則
各極の要件下において薬事登録への変更が求められるかを決定する評価が行われること。

(2) 提案された変更は、デザインスペース及び／又は最新の製品及びプロセス理解を含む、製造販売承認事項との関連において評価すること。
デザインスペース内の移動は変更とはみなされない（ICH Q8）が、医薬品品質システムの見地から、全ての変更は企業の変更マネジメントシステムにより評価されること。

(3) 専門家チームによる評価：関連する分野；製剤開発、製造、品質、薬事、医事（Medical）
提案された変更に対する予測的評価基準を定めること。

(4) 実施後に、変更目的が達成され、製品品質への有害な影響のないことを確認するため、変更の評価が実施されること。

(5) 市販製品に対し提案された変更 ⇒ 各極の薬事申請/承認の要件が評価されること。

iii) 変更マネジメントシステム

表Ⅲ：製品ライフサイクル全期間にわたる変更マネジメントシステムの適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
変更は開発過程に特有の部分であり、文書記録化されること；変更マネジメントプロセスの正式さは、製品開発の進行に従い増大しなければならない。	変更マネジメントシステムは、技術的移転の間で行われたプロセスの調整に対する管理と文書記録を提供しなければならない。	正式な変更マネジメントシステムが商業生産で実施されなければならない。品質部門による監督は、科学及びリスクベースの適切な評価の保証を提供しなければならない。	製品の終結後のいかなる変更も適切な変更マネジメントシステムを経なければならない。

3.2 医薬品品質システムの要素

iv) プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

(1) マネジメントレビューシステムは以下を含むこと：
- (a) 当局の査察と指摘事項、監査及び他の評価の結果。
- (b) 以下を含む定期的な品質レビュー：
  - (i) 顧客の苦情及び回収のような顧客満足度の計測。
  - (ii) プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングの結論。
  - (iii) 是正措置及び予防措置による変更を含む、プロセス及び製品の変更の有効性。
- (c) 前回のマネジメントレビューからのフォローアップ措置。

(2) マネジメントレビューシステムは、以下のように適切な措置を特定すること：
- (a) 製造プロセス及び製品への改善。
- (b) 資源の提供、訓練、及び/又は再配置。
- (c) 知識の獲得及び伝播。

iv) プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

表Ⅳ：プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビューの製品ライフサイクル全期間にわたる適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
マネジメントレビューの側面は、製品及びプロセス設計の適切性を確実とするために実施され得る。	マネジメントレビューの側面は、開発された製品及びプロセスの商業スケールでの製造を確実とするために実施されなければならない。	マネジメントレビューは上記のように構造化されたシステムであり、継続的改善を支持しなければならない。	マネジメントレビューは、製品の安定性や製品苦情などの事項が含まれなければならない。

ICH Q10
医薬品品質システム
Pharmaceutical Quality System

Section 4, 5及び別表1

4. 医薬品品質システムの継続的改善

4.1 医薬品品質システムのマネジメントレビュー

4.2 医薬品品質システムに影響を与える内的及び外的要因のモニタリング

4.3 マネジメントレビュー及びモニタリングの成果

5. 用語

6. 別表1

4.1　医薬品品質システムのマネジメント
レビュー（1）

経営陣は、医薬品品質システムを定期的にレビューする
ための正式なプロセスを持たなければならない。
⇒Q7ではない。Q7でいう、年次品質照査とは異なる。
⇒経営陣がモニターする。

レビューは以下を含むべきである。

1.　医薬品品質システムの目的の達成についての測定

⇒あらかじめ設定した品質システムの目的がどの程度達成されたかについてレビューする。

2.　医薬品品質システム内におけるプロセスの有効性のモニターに用いられる、重要業績評価指標の評価

⇒重要業績指標：Key Performance Indicator

⇒重要業績指標は、定期のみならず、日常運営している品質システムにおいて、品質システム内の各種プロセスの有効性をモニターするために用いる指標である。

⇒重要業績指標は、あらかじめ設定される。

4.1　医薬品品質システムのマネジメント
レビュー（2）

定期的なマネジメントレビューの際に、以下のような
重要業績指標の評価を行う。

1.　苦情、逸脱、CAPA及び変更マネジメントプロセス

⇒重要な製造起因の苦情の件数、各セクションの逸脱発生件数、予防措置・是正措置の適用状況やその効果。変更マネジメントのプロセスが目的としたとおりに機能しているかどうか等を評価する。

2.　監査を含む自己評価プロセス

⇒自己点検の指摘内容や、その改善状況、システム全体への適用状況等を評価する。

3.　当局の査察と指摘事項及び顧客監査などの外部の評価

⇒総合機構や地方庁の査察、海外当局の査察等の指摘事項と対応状況。及び顧客から受ける監査やその他の第３者からの評価と対応等。

4.2　医薬品品質システムに影響を与える内的及び外的要因のモニタリング

経営陣がモニターする要因：

i)　医薬品品質システムに影響を与えうる規制、ガイダンス、品質問題の出現⇒ICHによる新たな規制、BSE問題等もこれに含まれる。

ii)　医薬品品質システムを増強するイノベーション⇒革新的な技術の導入、大規模なコンピュータ管理システム導入等

iii)　ビジネス戦略及び目的における変更⇒マネジメントの関与が重要。

4.3　マネジメントレビュー及びモニタリングの成果

医薬品品質システム並びに内的及び外的要因のモニタリングマネジメントレビューの成果には以下が含まれる：

⇒成果とはOutputのこと。経営陣が、次のTermの品質システムに反映させる。

i)　医薬品品質システム及び関連するプロセスへの改善

ii)　資源の配分又は再配置及び/又は人員の訓練⇒資源には、人、組織機能、資金、設備等が含まれる。

iii)　適切な場合、品質方針及び品質目標の改訂

iv)　適切な問題を上級経営陣へ上程することを含む、マネジメントレビューの結果及び措置についての適時で実効的な情報伝達⇒隠蔽体質は、これをきちんと実施すれば起きない！

5.　用語（1）

- ICH及びISOの定義が存在する場合、その定義を使用した。⇒ISO9000-2005は継続的改善、是正措置等。ICH Q8はデザインスペース、ICH Q9は品質、品質リスクマネジメント。
- ICH Q10の目的においては法的要件を必ずしも反映しない。（“要求事項”や“必要”という語が、用語の定義に使われる場合も含む）
- 定義の出典を、用語毎にカッコ（）で明記。⇒ISO 9000-2005、ICH Q10 EWG、ICH Q8、ICH Q9等
- ICH又はISOの定義がないものについては、ICH Q10の定義を作成した。

5．用語 (2): ISO-9000によるもの

- プロセスの能力 (Capability of a Process)：　当該製品の要求事項を満たす製品を実現するプロセスの能力。工程能力(process capability)の概念は、統計用語においても定義される。⇒統計用語は“Cp”と略される。ICH-Q10ではより広い概念で用いられる。
- 継続的改善 (Continual Improvement)：　要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動。⇒サイクルを繰り返すことが重要。
- 是正措置 (Corrective Action)：　検知された不適合又は望ましくない状況の原因を除去する措置。
- 予防措置 (Preventive Action)：　起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置。
- 品質マニュアル：組織の品質マネジメントシステムを規定する文書。
- 品質計画 (Quality Planning)：　品質目標を設定すること、並びにその品質目標を達成するために必要な、運用上のプロセス及び関連する資源を規定することに焦点を合わせた品質マネジメントの一部。
- 品質方針 (Quality Policy)：シニアマネジメントにより正式に表明された、品質に関する組織の全体的な意図及び方向。

5．用語（3）: ISO-9000に基づくICH Q10定義

- 医薬品品質システム：　品質に関して製薬企業を指揮し管理するマネジメントシステム。⇒ICH Q10で一般的に製薬企業において管理される品質システムを言う場合に用いている。ICH Q10の文書そのものを指す場合は、ICH Q10または本ガイドラインと呼ぶ。
- 上級経営陣：　企業又は製造サイトを最高レベルで指揮及び管理する人（々）。⇒ISO9000-2005でいうトップマネジメントに相当するが、企業規模や人数等に対応できる訳語とした。社長、品質保証担当役員、工場長、総括製造販売責任者等を指す。品質システムを適用する組織や企業組織体系により、個々の企業が定義する。

5．用語（4）: ICH Q10の定義

- 変更マネジメント：　変更を提案、評価、承認、実施及びレビューする体系的アプローチ。⇒GMPでいう“変更管理”より広い概念で用いられる。個別の変更のみを指すのではなく変更全体の管理。
- 達成のための手法 (Enabler)：　目標を達成するための手段を提供するツール又はプロセス。⇒1.6章に規定されている。“製品知識管理”と“品質リスクマネジメント”。
- 外部委託活動 (Outsourced Activities:)：　委託者との契約下において、受託者により実行される活動。⇒GMP上の委託製造より広い概念。
- 製品実現 (Product Realisation)：　患者、医療従事者、規制当局（販売承認の遵守を含む）及び内部顧客のニーズを満たす適切な品質特性を有する製品の達成。 ⇒1.5章に規定されている。
- 品質目標 (Quality Objectives)：　品質方針及び戦略を測定可能な活動に変えるための手段。 ⇒達成できたかどうか測定可能な、具体的なターゲットを示したもの。通常、各レビュー期毎に見直す。
- 管理されている状態 (State of Control)：　管理の組み合わせが継続するプロセス稼動性能および製品品質について恒常的な保証を提供する状態⇒“管理されている状態”を確立し、維持することが重要。

5．用語（5）: ICH Q8, ICH Q9によるもの

ICH Q8によるもの

- デザインスペース：　品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用。

ICH Q9によるもの

- 品質：　製品、システム、又は工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度。
- 品質リスクマネジメント：　製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセス。

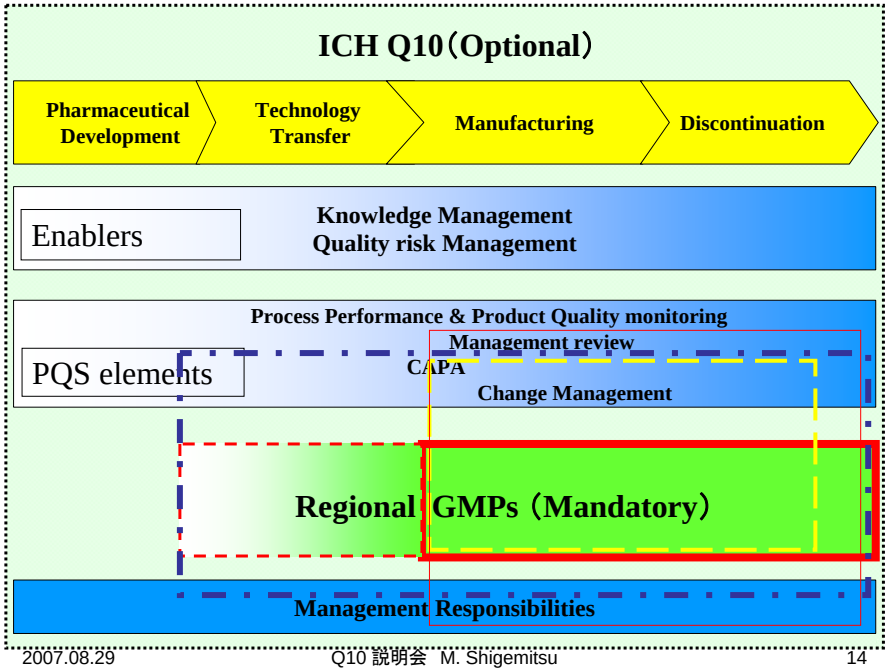
別表1　科学及びリスクに基づく薬事的アプローチに対して今後見込まれる機会

- 規制のプロセスを増強する今後見込まれる機会。
- 実際の規制のプロセスは各極で決定される。

場面	今後見込まれる機会
1.GMPとの適合	遵守— 現状維持
2., 3., 4. ICH Q8,Q9,Q10の組み合わせ	薬事的アプローチに関する機会が増大する（次のｽﾗｲﾄﾞに記載）

別表 1

Q9＋Q10	Q8＋Q9	Q8＋Q9＋Q10
•当局の査察について リスクベースの取り組みの使用を増大する	•科学に基づく医薬品の品質評価の促進 •プロセスバリデーションへの革新的取り組みを可能とする •リアルタイムリリースの仕組みの確立	•当局の査察について リスクベースの取り組みの使用を増大する •科学に基づく医薬品の品質評価の促進 •科学およびリスクベースの承認後変更プロセスを最適化し、イノベーション及び継続的改善の利点を最大化 •プロセスバリデーションへの革新的取り組みを可能とする •リアルタイムリリースの仕組みの確立



ISO 9001 (2000)

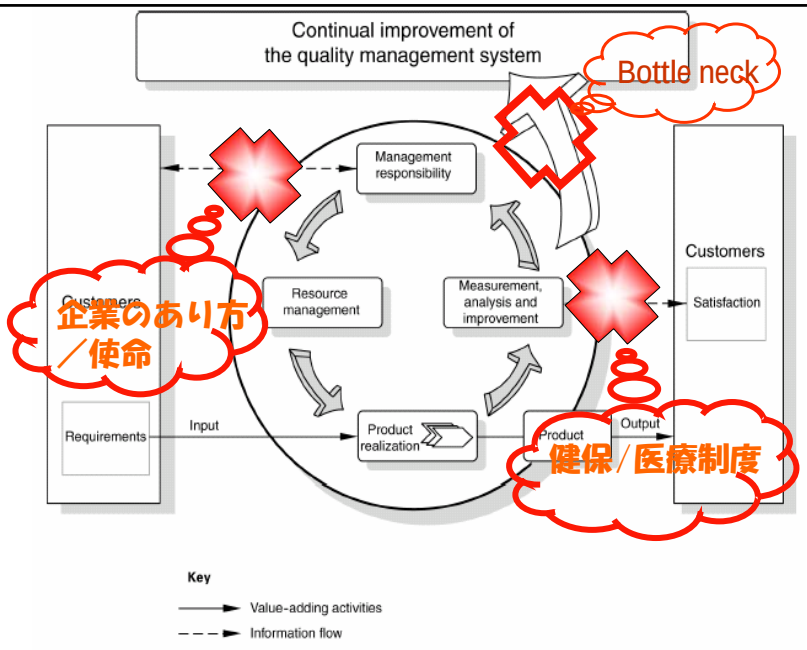


Figure 1 — Model of a process-based quality management system

2007.08.29.

日本企業の体質

希薄な社会的ミッション

顧客の軽視（医師の介在）

未成熟な株主との関係（村上ファンド）

自律性/自浄作用の欠如（類似事案の頻発）

拝金主義（勝ち組 v.s.負け組み）

モラルハザードの可能性（団塊世代、非正社員化）

Regulatory approaches for a specific product or manufacturing facility should be commensurate with the level of product and process understanding, the results of QRM, and the effectiveness of the PQS. Potential opportunities to enhance science and risk based regulatory approaches are identified in Annex 1.

Regulatory processes will be determined by region.

業界：ＰＱＳのデモンストレーション
当局：ＰＱＳレベルの確認/評価

結果としての薬事規制への適用範囲および程度は
当局の専管事項

Q10の意味

組織内に対するGovernanceの改善、および組織外に対するAccountabilityの強化という利点について、適正に総合的な認識が必要。

Optionalなので実施しないと何も得られない。

年次レビューおよびCAPAと連動した Management Review の実効性が今後の鍵。

ICH　Q10に関する展望

厚生労働省Q10トピックリーダー

Q10への期待

- Q10に記述されたモデルを使い、現存のシステムを評価し、その改善に役立ててほしい
- 特に注目して欲しいところ

  マネジメントレビュー

  製品知識管理

展望

- 短期的なニーズ

「科学とリスクマネジメント」に基づいた品質システムーすでにQ8（製剤）およびQ9は発効しているが、原薬のプロセス開発のガイドラインが必要

- 中期　長期

薬事法改正により欧米制度とcomparableとなり、日本の審査・査察が注目される。一方、新制度の「現実」が認識されはじめた。

さらなる国際調和の機会が認識されつつある。

ICH Q10 今後の予定

1. 『「ICH Q10：医薬品品質システム」に関するご意見・情報の募集について』を平成19年7月13日に通知

2. 平成19年10月1日パブリックコメント締め切り

3. パブリックコメント締め切り後、
①ICH 専門家会議へ持って返るべき意見・論点
②日本国内での課題
③翻訳の問題
を MHLW と JPMA で整理

4. ①を平成 19 年末頃めどに ICH 専門家会議に報告

5. 他の極からの課題がそろったところで、3 極がそれらに対する対応を提案し、平成20 年 2～4 月ごろに電話会議を開催

6. 平成 20 年 5～6 月ごろのアメリカにおける ICH 専門家会議で STEP4 を目指す

7. 平成 20 年秋ごろ、ガイドラインの翻訳を完成させ、パブリックコメントに対する回答も併せて国内通知をする。

「ＩＣＨ　Ｑ１０：医薬品品質システム」に関するご意見・情報の募集について

平成１９年　７月１３日
厚生労働省医薬食品局審査管理課

日米ＥＵ医薬品規制調和国際会議（ＩＣＨ）において、「ＩＣＨ　Ｑ１０：医薬品品質システム（案)」が別添のとおりまとまりましたので、広くご意見・情報を募集いたします。

つきましては、本案に関してご意見・情報のある場合には、下記により提出してください。皆様から頂いたご意見・情報については、今後の活動における参考とさせていただきます。

なお、提出していただいたご意見・情報に対する個別の回答はいたしかねますので、その旨ご了承願います。

記

1.　募集期限
平成１９年１０月１日（月）必着

2.　提出方法
提出していただく御意見等には必ず「ＩＣＨ　Ｑ１０：医薬品品質システム」と明記の上、以下に掲げるいずれかの方法で提出してください。お電話による御意見・情報の提出はお受けできかねますのでご了承ください。

○電子メールの場合
電子メールアドレス：ichq10@mhlw.go.jp
厚生労働省医薬食品局審査管理課あて
（ファイル形式はテキスト形式でお願いします。）

○ファクシミリの場合

ファクシミリ番号：03-3597-9535

厚生労働省医薬食品局審査管理課あて

○郵送の場合

〒100-8916　東京都千代田区霞が関１－２－２

厚生労働省医薬食品局審査管理課あて

3.　ご意見等の提出上の注意

ご意見等は日本語に限ります。また、個人の場合は住所・氏名・年齢・職業を、法人の方は法人名・所在地を記載してください。なお、個人又は法人の属性に関する情報以外は公開することがありますので、あらかじめご了承ください。

ICH Q10

医薬品品質システム

Version 12.0

ステップ 2 文書

2007 年 5 月 9 日

目次

１．医薬品品質システム
１．１　はじめに
１．２　適用範囲
１．３　ICH Q10 と各極の GMP 要求事項、ISO 規格及び ICH Q7 との関連
１．４　ICH Q10 と薬事的アプローチとの関連
１．５　ICH Q10 の目的
１．６　達成のための手法
１．７　設計及び内容に関する考慮点
１．８　品質マニュアル

２．経営陣の責任
２．１　経営陣のコミットメント
２．２　品質方針
２．３　品質計画
２．４　資源管理
２．５　内部の情報伝達
２．６　マネジメントレビュー
２．７　外部委託作業の監督

３．プロセス稼動性能及び製品品質の継続的改善
３．１　ライフサイクルの段階ごとの目標
３．２　医薬品品質システムの要素

４．医薬品品質システムの継続的改善
４．１　医薬品品質システムのマネジメントレビュー
４．２　医薬品品質システムに影響を与える内的及び外的要因のモニタリング
４．３　マネジメントレビュー及びモニタリングの成果

５．用語
付属書１― 科学及びリスクに基づく薬事的アプローチに対して今後見込まれる機会

１．医薬品品質システム

１．１ はじめに

本文書は、医薬品品質システムと称される、製薬企業のための実効的な品質マネジメントシステムのモデルを記載した新しい ICH の 3 極のガイドラインを規定する。

ICH Q10 は ISO の概念に基づき、適用される製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）を包含し、ICH Q8「製剤開発」及び ICH Q9「品質リスクマネジメント」を補完する、実効的な医薬品品質システムに対する一つの包括的な取り組みを記載する。ICH Q10 は、製品ライフサイクルの異なる段階を通じて実施しうる医薬品品質システムの一つのモデルである。製造所に適用される ICH Q10 の内容の多くは、各極の GMP 要件として現在規定されている。ICH Q10 は、現行の規制要件を越えた新たな要件を創出することを意図していない。従って、ICH Q10 の内容の内、現行の GMP 要件に対し付加的な部分の実施は任意である。

本ガイドライン全体を通して、「医薬品品質システム」という用語は ICH Q10 のモデルを指す。

ICH Q10 は、公衆衛生の利益のために、世界中で医薬品の品質及び安定供給を強化する実効的な医薬品品質システムに対する、企業及び規制当局の支持を具体的に示している。製品ライフサイクルの全期間にわたり ICH Q10 を実施することは、イノベーションと継続的改善を促進し、製剤開発と製造活動の連携を強化するものでなければならない。

１．２ 適用範囲

本ガイドラインは、製品のライフサイクル全期間を通じて、バイオテクノロジー技術応用医薬品及び生物起源由来製品を含む医薬品の原薬及び製剤に適用する。

ICH Q10 の要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階における各々の目標を認識しながら、各段階に適切かつ釣り合ったレベルで適用されなければならない（第 3 項に後述する）。

本ガイドラインの目的として、製品ライフサイクルは新規製品及び既存製品に関する以下の技術的活動を含む。

- 製剤開発
  - 原薬の開発

- 新規添加剤の開発
- 処方開発（容器/施栓系を含む）
- 薬物送達系の開発（関連する場合）
- 製造プロセスの開発及びスケールアップ
- 分析法の開発

- 技術移転
  - 開発から製造への新規製品の技術移転
  - 市販品についての、製造所内及び試験室内、又は製造所間及び試験室間の技術移転

- 製造
  - 原料調達
  - 施設、ユーティリティ及び装置の提供
  - 生産（包装及び表示を含む）
  - 品質管理及び品質保証
  - 合格判定
  - 保管
  - 出荷配送（卸の活動を除く）

- 製品の終結（使用終了まで）
  - 文書記録の保管
  - サンプル保管
  - 製品の継続的な評価及び報告

１．３ ICH Q10 と各極のGMP要件、ISO規格及びICH Q7 との関連

各極の GMP の要件、ICH Q7 ガイドライン及び ISO 品質マネジメントシステムガイドラインは ICH Q10 の基礎である。下記の目的に適合するため、ICH Q10 は特定の品質システムの要素及び経営陣の責任を記述することにより、各極の GMP を補強する。ICH Q10 は製品のライフサイクル全期間にわたる医薬品品質システムの調和を製薬企業及び規制当局が達成することを助け、その結果、各極間の要件の橋渡しとなる。

１．４ ICH Q10 と薬事的アプローチとの関連

特定の製品又は製造施設に対する薬事的アプローチは、製品及びプロセスの理解レベル、品質リスクマネジメントの結果、及び医薬品品質システムの有効性に相応し

ているべきである。医薬品品質システムが実施された場合には、通常はその有効性は製造所における当局査察の際に確認され得る。科学とリスクに基づく薬事的アプローチを増強する今後見込まれる機会は、付属書１に特定されている。薬事的プロセスは、各極で決定される。

１．５ ICH Q10 の目的

i) 製品実現の達成

患者、医療従事者、規制当局（販売承認の遵守を含む）及び内部顧客のニーズを満たすため、適切な品質特性を製品に提供（付与）する一群のプロセスを確立、実施及び維持すること。

ii) 適切な管理状態の確立及び維持

プロセス稼働性能及び製品品質についての実効的なモニタリング及び管理システムを開発及び運用し、その結果、継続的にプロセスの適切性及び稼動性能が保証されている状態を提供すること。品質リスクマネジメントはモニタリングシステム及び管理システムの確立に有用となりうる。

iii) 継続的改善の促進

適切な製品品質の改善、プロセスの改善、変動の低減、イノベーション、及び医薬品品質システムの増強について実施内容を特定し実施し、その結果、品質ニーズを恒常的に満たす能力を増強すること。品質リスクマネジメントは改善のための分野を特定し、優先順位付けするために役立ちうる。

１．６ 達成のための手法

製品知識管理及び品質リスクマネジメントは、１．５に上述した目的を達成するための一貫した科学的取り組みを促進する、ICH Q10 の達成促進因子である。これらの達成促進因子は、製品品質に関連した科学及びリスクに基づく決定に対して手段を提供しなければならない。

i) 製品知識管理

知識は、開発から製品の終結（使用終了）までを含め、製品の商業的寿命の期間を通して管理されなければならない。製品知識管理は、製品、プロセス及び原材料に関する情報を獲得、分析、保管及び伝播する体系的な取り組みである。知識の出所は、既存の知識（公有財産又は内部文書）、製剤開発研究、技術移転活動、製品ライフサイクルにわたるプロセスバリデーションの検討、製造経験、継続的改善及び変更マネジメント活動を含むが、これに限定されない。

ii) 品質リスクマネジメント

品質リスクマネジメントは、品質への潜在的リスクの特定及び管理に対し、主体的な取り組みを製品ライフサイクル全期間にわたり提供しうる。ICH Q9 は、医薬品の分野における品質リスクマネジメントの取り組みについて１つのモデルを記述している。

１．７ 設計及び内容に関する考慮点

i) 医薬品品質システムは、共通の理解と一貫した適用を促進するため、十分に構築され明快でなければならない。

ii) ICH Q10 の要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階における各々の目標を認識しながら、各段階に適切かつ釣り合ったレベルで適用されなければならない。

iii) 新規の医薬品品質システムを開発又は既存のシステムを変更する場合は、当該企業の活動の規模及び複雑さを考慮に入れるべきである。医薬品品質システムは、全社的に適用しても良いし、製造所に特異的であっても良いが、医薬品品質システムの実施における有効性については通常は製造所レベルで実証される。

iv) 外部委託（契約）された作業は、医薬品品質システムの適用対象に含めるべきである。

v) 経営陣の責任は、第 2 項に記載されているように、医薬品品質システムの中で特定されるべきである。

vi) 医薬品品質システムは以下の要素を含まなければならない：プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリング、是正措置及び予防措置、変更マネジメント及びマネジメントレビュー。（第３項に記載）

vii)医薬品品質システムにおけるプロセスの有効性をモニターするために、重要業績評価指標を特定し使用すべきである。（第４項に記載）

１．８ 品質マニュアル

品質マニュアル又は同等の文書化された取り組みが確立され、その中には医薬品品質システムの記述を含まなければならない。それらの記述には以下を含むこと：

i) 品質方針（第 2 項に詳細を記述）

ii) 医薬品品質システムの適用範囲

iii) 医薬品品質システムにおけるプロセス、並びにそれらの順序、関連性及び相互依存性の特定。プロセスマップ及びフローチャートは、これらを視覚的に表現することが可能となる有効な手段である。

iv)医薬品品質システムにおける経営陣の責任。（本書の第２項に記載）

２． 経営陣の責任

リーダーシップは、品質に対する全社的な確約を確立し維持するために、また医薬品品質システムの遂行に必要不可欠である。

２．１ 経営陣のコミットメント

i) 上級経営陣は、医薬品品質システムが有効に機能しており、責任と権限は規定され、全社に伝達され実施されていることを確実にする最終責任を有する。

ii) 経営陣は以下を行わなければならない：

(1) 医薬品品質システムの設計、実施及びモニタリングに参画すること。

(2) 医薬品品質システムに対する、強力で目に見えるような支持を明らかにし、組織全体での運用を確実にすること。

(3) 品質上の問題を適切なレベルの経営陣に上げる、適時で有効な情報伝達及び上申プロセスを、確実に存在させること。

(4) 医薬品品質システムに関連する全ての組織ユニットの個々人及び組織全体の役割、責任及び権限を規定し伝達し、それらの相互関係を確実に規定し理解されるようにすること。医薬品品質システムの特定の責務を満たすための権限を持つ、独立した品質部門は各極の規制により要件化されている。

(5) プロセス稼働性能及び製品品質、並びに医薬品品質システムに対するマネジメントレビューを実行すること。

(6) 継続的改善を推奨すること。

(7) 適切な資源を確約すること。

２．２ 品質方針

i) 上級経営陣は、企業の品質に関する総合的な意図及び方向性を記述する品質方針を確立しなければならない。

ii) 品質方針は、適用される規制要件に適合することが期待され、また医薬品品質システムの継続的改善を促進しなければならない。

iii) 品質方針は、企業の全ての階層の人員に伝達され、理解されなければならない。

iv) 品質方針は、継続的な有効性について定期的にレビューされなければならない。

２．３ 品質計画

i) 品質計画の一環として、上級経営陣は品質方針を実施するため必要とされる品質目標が確実に規定され、伝達されるようにしなければならない。

ii) 品質目標は企業の関与する全ての階層から支援されなければならない。

iii) 品質目標は企業の戦略計画に合致し、品質方針と整合しなければならない。

iv) 経営陣は品質目標を達成するため、適切な資源及び訓練を提供しなければなら

ない。

v) 品質目標に対し進捗度を測定する重要業績評価指標が確立され、モニターされ、定期的に伝達され、適切な場合はその指標に関する処置を行わなければならない。

2．4 資源管理

i) 経営陣は、医薬品品質システムを実施及び維持し、その有効性を継続的に改善するため、十分でかつ適切な資源（人的、財政的、物的、施設及び設備上の）を決定し提供しなければならない。

ii) 経営陣は資源が特定の製品、プロセス又は製造サイトに対し、適切に適用されることを確保しなければならない。

2．5 内部の情報伝達

i) 経営陣は組織内において、適切な情報伝達プロセスが確立され実施されることを確実にしなければならない。

ii) 情報伝達プロセスは企業の全階層間での適切な情報の流れを確保しなければならない。

iii) 情報伝達プロセスは、ある製品の品質及び医薬品品質システムの問題が、適時に適切な階層の経営陣に上申されることを確保しなければならない。

2．6 マネジメントレビュー

上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするため、マネジメントレビューを通じ、その統括管理に責任を有しなければならない。経営陣は、第 3 項及び第 4 項に記載されているように、定期的なプロセス稼働性能及び製品品質、並びに医薬品品質システムのレビュー結果を評価しなければならない。

2．7 外部委託作業の監督

製薬企業は、製品ライフサイクルのあらゆる段階の作業を外部委託できる。本章で記述されている経営陣の責任を含めて医薬品品質システムは、外部委託する作業の監督及びレビューにまで及ぶ。通常は契約下において、委託者は受託者が求められる業務を遂行するために受託者の適切性及び能力を評価する責任を負わなければならない。委託者及び受託者の品質に関連する作業に対する責任は、文書化された契約に規定されなければならない。

3． プロセス稼動性能及び製品品質の継続的改善

各極 GMP 要件及び ICH Q7 ガイドラインは、ICH Q10 の基礎を形成する。本項は、

ICH Q10 の目的を達成するため、この基礎を補強する 4 つの特定の医薬品品質システム要素について記述する。それは各極の GMP 要件すべてを再び述べるものではない。以下に記述された要素は、一部、各極 GMP 規則の下で要件化されているかもしれない；しかしながら、意図するところは、製品品質に対しライフサイクルアプローチを促進するためにこれらの要素を増進することである。これらの 4 つの要素は：

- プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム
- 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
- 変更マネジメントシステム
- プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

これらの要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階における各々の目標を認識しながら、各段階に適切かつ釣り合ったレベルで適用されなければならない。企業は製品ライフサイクルの全期間を通じて、製品品質を改善する革新的なアプローチについての機会を評価しなければならない。

製品ライフサイクルの各段階の目標を以下に記し、個々の医薬品品質システム要素がその製品ライフサイクルの各段階においてどのように適用されるかの例をその後に記述する。

３．１ ライフサイクルの段階ごとの目標

i) 製剤開発

製剤開発活動の目標は、製品及び一貫して意図した稼働性能を供給するその製造プロセスを設計し、患者、医療従事者、規制当局及び内部顧客のニーズを満たすことである。医薬開発への取り組みは ICH Q8 に記述されている。探索及び臨床開発研究は、本ガイダンスの適用範囲外であるが、製剤開発のインプット因子である。

ii) 技術移転

技術移転活動の目標は、適切な製品実現を達成するために、開発部門と生産部門の間、及び製造サイト内、又はサイト間で製品及びプロセス知識を移管することである。この知識は、製造プロセス、管理戦略、プロセスバリデーションの取り組み及び進行中の継続的改善の基礎を形成する。

iii) 製造

製造活動の目標には適切な製品実現の達成、管理されている状態の確立及び維持、並びに継続的改善の促進が含まれる。医薬品品質システムは、望まれる製品品質が恒常的に満たされ、適切なプロセス稼働性能が達成され、一連の管理

が適切であり、改善の機会が特定され、知識の蓄積が継続して拡大されることを保証しなければならない。

iv) 製品の終結（使用終了まで）

製品の終結における活動の目標は、製品のライフサイクルの終末期を実効的に管理することである。製品の終結については、文書記録及びサンプルの保管、並びに継続的な製品の評価(たとえば苦情管理及び安定性試験)のような活動、及び規制要件に従う報告を管理するため、あらかじめ規定された取り組みが用いられるべきである。

３．２ 医薬品品質システムの要素

i) プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

製薬企業は、適切な管理状況が維持されていることを確実にするために、プロセス稼働性能及び製品品質をモニタリングするシステムを計画し実施しなければならない。有効なモニタリングシステムは、製品品質を満たし、また継続的改善のための分野を特定する、継続しているプロセスの実施状況及び管理についての保証を提供する。プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステムは：

(1) 原薬及び製剤の原材料及び成分に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格、及び関連するモニタリング並びに管理の方法と頻度を含み得る管理戦略を確立するため、品質リスクマネジメントを用いなければならない。

管理戦略は適時のフィードバック/フィードフォワード、並びに適切な是正措置及び予防措置を促進しなければならない。

(2) 管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性の測定及び分析のためのツール、例えばデータ管理及び統計ツール、を提供しなければならない。

(3) 適切な管理状況下で継続している操業を検証するため、管理戦略の中で特定されたパラメータ及び特性を分析しなければならない。

(4) 変動を低減又は管理できる可能性のある継続的改善活動のため、プロセス稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定しなければならない。

(5) 製品品質に関する内部及び外部の情報源の両方からのフィードバック、例えば苦情、製品不合格、非適合、回収、逸脱、監査及び当局の査察と指摘事項を含めなければならない。

(6) プロセス理解を増強し、デザインスペースを充実し(確立されている場合)、またプロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能にするための知識を提供しなければならない。

表Ⅰ：製品ライフサイクル全期間にわたるプロセス稼動性能及び製品品質のモニタリングの適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
開発の全期間を通じて実施される品質リスクマネジメント及びモニタリングは、製造における管理戦略の確立に用いられる	スケールアップ活動のモニタリングは、プロセス稼動性能及び製造への統合が成功する予備的暗示を与え得る。移転及びスケールアップ活動のモニタリングは、管理戦略の更なる開発に有益となりうる。	適切な管理状況での稼働性能を保証し、改善すべき分野を特定するため、プロセス稼動性能及び製品品質のモニタリングに対する十分に規定されたシステムが適用されなければならない。	一旦、生産が終了しても，安定性試験のようなモニタリングは試験終了まで継続しなければならない。各極法規に従い適切な措置が、市場にある製品に対し継続して取られなければならない。

ii) 是正措置及び予防措置システム(CAPA)

製薬企業は、苦情、製品不合格、非適合、回収、逸脱、監査、当局の査察と審査指摘事項、並びにプロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングからの傾向についての調査に起因する、是正措置及び予防措置を実施するためのシステムを有さなければならない。根本的原因を決定する目的で構造化された取り組みが調査プロセスに用いられなければならない。調査の努力及び正式さのレベルはリスクレベルと相応しなければならない。CAPA の方法論は、製品及びプロセスの改善及び増強された製品並びにプロセスの理解に結びつかなければならない。

表Ⅱ：製品ライフサイクル全期間にわたる是正措置/予防措置の適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
製品又はプロセスの変動を調査。CAPA 方法論は，是正措置と予防措置が反復的な設計及び開発のプロセス	CAPA はフィードバック、フィードフォワード及び継続的改善の有効なシステムとして使用でき	CAPA が用いられ，措置の有効性が評価されなければならない。	CAPA は製品終売後も継続されなければならない。市場に残る製品への影響、及び影響を受け得る他の製品への影響についても考察し

に取り込まれる場合は有用となりうる。	うる。		なければならない。

343
344 iii) 変更マネジメントシステム
345 イノベーション、継続的改善、プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングの
346 アウトプット及び CAPA は変更を推進する。これらの変更を適切に評価し、承認
347 し、実施するために、企業は実効的な変更マネジメントシステムを有さなければ
348 ならない。一般的に変更マネジメントプロセスの正式さにおいて、最初の薬事申
349 請以前と、薬事登録への変更が各極の要件下で求められる申請後とでは相違があ
350 る。
351
352 変更マネジメントシステムは、継続的改善が適時、有効に行われることを確実に
353 する一方、変更により意図せぬ結果とならない高度の保証を提供する。
354
355 ライフサイクルの各段階に対し適切である場合は、変更マネジメントシステムは
356 以下を含まなければならない：
357
358 (1) 品質リスクマネジメントが提案された変更を評価するために利用されなけ
359 ればならない。評価の努力及び正式さのレベルはリスクのレベルと相応しな
360 ければならない。薬事登録への変更が各極の要件下で求められているかを決
361 定する評価が行われなければならない。
362 (2) すべての変更は適切に評価されなければならない。提案された変更は、確立
363 されている場合はデザインスペース、及び/又は最新の製品及びプロセス理
364 解を含む、製造販売承認事項との関連において評価されなければならない。
365 ICH Q8 で記述されているように、デザインスペース内の移動は変更(薬事
366 登録の観点から)とはみなされない。しかしながら、医薬品品質システムの
367 見地からは、すべての変更は企業の変更マネジメントシステムにより評価さ
368 れなければならない。
369 (3) 提案された変更は、変更が技術的に確実に正当化されるため、関連する分野、
370 例えば製剤開発、製造、品質、薬事及び医事、からの適切な専門技術及び知
371 識を用いて貢献する専門家チームにより評価されなければならない。提案さ
372 れた変更に対する予測的評価基準が定められなければならない。
373 (4) 実施後に、変更目的が達成され製品品質への有害な影響のないことを確認す
374 るため、変更の評価が実施されなければならない。
375 (5) 市販製品に対し提案された変更に関して、各極の薬事申請/承認の要件が評

価されなければならない。

表Ⅲ：製品ライフサイクル全期間にわたる変更マネジメントシステムの適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
変更は開発過程に特有の部分であり、文書記録化されること；変更マネジメントプロセスの正式さは、製品開発の進行に従い増大しなければならない。	変更マネジメントシステムは、技術的移転の間で行われたプロセスの調整に対する管理と文書記録を提供しなければならない。	正式な変更マネジメントシステムが商業生産で実施されなければならない。品質部門による監督は、科学及びリスクベースの適切な評価の保証を提供しなければならない。	製品の終結後のいかなる変更も適切な変更マネジメントシステムを経なければならない。

iv) プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

マネジメントレビューは、プロセス稼動性能及び製品品質がライフサイクルにわたり管理されていることを確保しなければならない。企業の規模及び複雑さに応じ、マネジメントレビューは種々階層の経営陣による一連のレビューであり、適切な品質問題をレビューするため上級経営陣に上げる、適時で有効な情報伝達及び上申プロセスを含まなければならない。

(1) マネジメントレビューシステムは以下を含まなければならない：

(a)当局の査察と指摘事項、監査及び他の評価の結果。

(b)以下を含む定期的な品質レビュー：

(i) 顧客の苦情及び回収のような顧客満足度の計測。

(ii) プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングの結論。

(iii) 是正措置及び予防措置による変更を含む、プロセス及び製品の変更の有効性。

(c) 前回のマネジメントレビューからのフォローアップ措置。

(2) マネジメントレビューシステムは、以下のように適切な措置を特定しなければならない：

(a) 製造プロセス及び製品への改善。

(b) 資源の提供、訓練、及び/又は再配置。

(c) 知識の獲得及び伝播。

表Ⅳ：プロセス稼動性能及び製品品質のマネジメントレビューの製品ライフサイクル全期間にわたる適用

開発	技術移転	製造	製品の終結

マネジメントレビューの側面は、製品及びプロセス設計の適切性を確実とするために実施され得る。	マネジメントレビューの側面は、開発された製品及びプロセスの商業スケールでの製造を確実とするために実施されなければならない。	マネジメントレビューは上記のように構造化されたシステムであり、継続的改善を支持しなければならない。	マネジメントレビューは、製品の安定性や製品苦情などの事項が含まれなければならない。

４． 医薬品品質システムの継続的改善

本項では、医薬品品質システムを管理し継続的に改善するため実施されなければならない活動を述べている。

４．１ 医薬品品質システムのマネジメントレビュー

経営陣は、医薬品品質システムを定期的にレビューするための正式なプロセスを持たなければならない。レビューは以下を含むべきである：

ⅰ）医薬品品質システムの目的の達成についての測定

ⅱ）医薬品品質システム内におけるプロセスの有効性のモニターに用いられる、以下のような重要業績評価指標の評価：

(1) 苦情、逸脱、CAPA 及び変更マネジメントプロセス

(2) 監査を含む自己評価プロセス

(3) 当局の査察と指摘事項及び顧客監査などの外部の評価

４．２ 医薬品品質システムに影響を与える内的及び外的要因のモニタリング

経営陣がモニターする要因には以下が含まれる：

i) 医薬品品質システムに影響を与えうる規制、ガイダンス、品質問題の出現

ii) 医薬品品質システムを増強するイノベーション

iii) ビジネス戦略及び目的における変更

４．３マネジメントレビュー及びモニタリングの成果

医薬品品質システム並びに内的及び外的要因のモニタリングマネジメントレビューの成果には以下が含まれる：

i) 医薬品品質システム及び関連するプロセスへの改善

ii) 資源の配分又は再配置及び/又は人員の訓練

iii) 適切な場合、品質方針及び品質目標の改訂

iv) 適切な問題を上級経営陣へ上程することを含む、マネジメントレビューの結果及び措置についての適時で実効的な情報伝達

5. 用語

ICH 及び ISO の定義が、それらが存在する場合には ICH Q10 で用いられている。“要求事項”、“要求事項（複数）”又は“必要”という語が ISO の定義に現れる場合でも、ICH Q10 の目的においては法的要件を必ずしも反映はしない。定義の出典は、定義のあとの括弧内に明記されている。ICH 又は ISO の定義がないものについては、ICH Q10 の定義が作成された。

a) プロセスの能力： 当該製品の要求事項を満たす製品を実現するプロセスの能力。工程能力(process capability)の概念は、統計用語においても定義される。（ISO 9000-2005）

b) 変更マネジメント： 変更を提案、評価、承認、実施及びレビューする体系的アプローチ。（ICH Q10 EWG）

c) 継続的改善： 要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動。（ISO 9000-2005）

d) 管理戦略： 最新の製品及びプロセスの理解から導かれる、プロセス稼動性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び成分に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格、及び関連するモニタリング並びに管理の方法と頻度を含み得る。（ICH Q10 EWG）

e) 是正措置： 検知された不適合又は望ましくない状況の原因を除去する措置。（ISO 9000-2005）

f) デザインスペース： 品質を確保することが立証されている入力変数（原料の性質など）と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用。（ICH Q8）

g) 達成のための手法： 目標を達成するための手段を提供するツール又はプロセス。（ICH Q10 EWG）

h) 重要業績評価指標： 組織、プロセス又はシステムの稼働性能を示すため、品質目標の定量化に用いられる測定基準。（ICH Q10 EWG）

i) イノベーション： 製剤開発及び製造への新規な技術又は方法論の導入。（ICH Q10 EWG）

j) 製品知識管理： 製品、製造工程及び資材の情報を入手、分析、保管及び伝播するための体系的アプローチ。（ICH Q10 EWG）

k) 外部委託活動： 委託者との契約下において、受託者により実行される活動。（ICH Q10 EWG）

l) 医薬品品質システム： 品質に関して製薬企業を指揮し管理するマネジメントシス

テム。(ISO 9000-2005 に基づく ICH Q10 EWG の定義)

m) 予防措置： 起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置。(ISO 9000-2005)

n) 製品実現 ： 患者、医療従事者、規制当局（販売承認の遵守を含む）及び内部顧客のニーズを満たす適切な品質特性を有する製品の達成。(ICH Q10 EWG)

o) 品質： 製品、システム、又は工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度。(ICH Q9)

p) 品質マニュアル： 組織の品質マネジメントシステムを規定する文書。(ISO 9000-2005)

q) 品質目標： 品質方針及び戦略を測定可能な活動に変えるための手段。(ICH Q10 EWG)

r) 品質計画： 品質目標を設定すること、並びにその品質目標を達成するために必要な、運用上のプロセス及び関連する資源を規定することに焦点を合わせた品質マネジメントの一部。(ISO 9000-2005)

s) 品質方針： シニアマネジメントにより正式に表明された、品質に関する組織の全体的な意図及び方向。(ISO 9000-2005)

t) 品質リスクマネジメント： 製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセス。(ICH Q9)

u) 上級経営陣: 企業又は製造サイトを最高レベルで指揮及び管理する人（々）。(ISO 9000-2005 の“トップマネジメント”の定義に基づく ICH Q10 EWG 定義)

v) 管理されている状態: 管理の組み合わせが継続するプロセス稼動性能および製品品質について恒常的な保証を提供する状態。(ICH Q10 EWG)

別表 1

科学及びリスクに基づく薬事的アプローチに対して今後見込まれる機会*

*注： この別表は、規制のプロセスを増強する今後見込まれる機会を示す。実際の規制のプロセスは各極で決定される。

場面	今後見込まれる機会
1. GMP との適合	遵守— 現状維持
2.品質リスクマネジメント原則の実効的活用を含め、効果的な医薬品品質システムの実証。（e.g. ICH Q9 と ICH Q10）	以下への機会： • 当局の査察についてリスクベースの取り組みの使用を増大する
3.品質リスクマネジメント原則の実効的な活用を含め、製品及びプロセスの理解の実証。（e.g. ICH Q8 と ICH Q9）	以下への機会： • 科学に基づく医薬品の品質評価を促進する • プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする • リアルタイムリリースの仕組みの確立する
4. 品質リスクマネジメントの原則の活用を含め、有効な医薬品品質システム、及び製品及びプロセスの理解の実証。（e. g. ICH Q8、ICH Q9 と ICH Q10）	以下への機会： • 当局の査察についてリスクベースの取り組みの使用を増大する • 科学に基づく医薬品の品質アセスメントを促進する • 科学及びリスクに基づく承認後変更プロセスを最適化し、イノベーション及び継続的改善の利点を最大化する • プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能とする • リアルタイムリリースの仕組みを確立する

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

DRAFT CONSENSUS GUIDELINE

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM
Q10

Current *Step 2* version

dated 9 May 2007

At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Steering Committee to the regulatory authorities of the three ICH regions (the European Union, Japan and the USA) for internal and external consultation, according to national or regional procedures.

Q10
Document History

Current *Step 2* version

First Codification	History	Date	New Codification **November 2005**
Q10	Approval by the Steering Committee under *Step 2* and release for public consultation.	9 May 2007	Q10

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Draft ICH Consensus Guideline

Released for Consultation on 9 May 2007, at *Step 2* of the ICH Process

TABLE OF CONTENTS

1. PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM 1

1.1 Introduction 1

1.2 Scope 1

1.3 Relationship of ICH Q10 to Regional GMP Requirements, ISO Standards and ICH Q7 2

1.4 Relationship of ICH Q10 to Regulatory Approaches 2

1.5 ICH Q10 Objectives 2

1.6 Enablers 3

1.7 Design and Content Considerations 3

1.8 Quality Manual 4

2. MANAGEMENT RESPONSIBILITY 4

2.1 Management Commitment 4

2.2 Quality Policy 4

2.3 Quality Planning 5

2.4 Resource Management 5

2.5 Internal Communication 5

2.6 Management Review 5

2.7 Oversight of Outsourced Activities 5

3. CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY 6

3.1 Lifecycle Stage Goals 6

3.2 Pharmaceutical Quality System Elements 7

4. CONTINUAL IMPROVEMENT OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM 12

4.1 Management Review of the Pharmaceutical Quality System 12

4.2 Monitoring of Internal and External Factors Impacting the Pharmaceutical Quality System 12

4.3 Outcomes of Management Review and Monitoring 12

5. GLOSSARY 13

Annex 1 – Potential Opportunities to Enhance Science and Risk Based Regulatory Approaches 15

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

1. PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

1.1 Introduction

This document establishes a new ICH tripartite guideline describing a model for an effective quality management system for the pharmaceutical industry, referred to as the Pharmaceutical Quality System.

ICH Q10 describes one comprehensive approach to an effective pharmaceutical quality system that is based on ISO concepts, includes applicable Good Manufacturing Practice (GMP) regulations and complements ICH Q8 "Pharmaceutical Development" and ICH Q9 "Quality Risk Management". ICH Q10 is a model for a pharmaceutical quality system that can be implemented throughout the different stages of a product lifecycle. Much of the content of ICH Q10 applicable to manufacturing sites is currently specified by regional GMP requirements. ICH Q10 is not intended to create any new expectations beyond current regulatory requirements. Consequently, the content of ICH Q10 that is additional to current GMP requirements is optional.

Throughout this guideline, the term "pharmaceutical quality system" refers to the ICH Q10 model.

ICH Q10 demonstrates industry and regulatory authorities' support of an effective pharmaceutical quality system to enhance the quality and availability of medicines around the world in the interest of public health. Implementation of ICH Q10 throughout the product lifecycle should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities.

1.2 Scope

This guideline applies to pharmaceutical drug substances and drug products, including biotechnology and biological products, throughout the product lifecycle.

The elements of ICH Q10 should be applied in a manner that is appropriate and proportionate to each of the product lifecycle stages, recognizing the differences among, and the different goals of each stage (described later in Section 3).

For the purposes of this guideline, the product lifecycle includes the following technical activities for new and existing products:

- Pharmaceutical Development
    - Drug substance development;
    - Novel excipient development;
    - Formulation development (including container/closure system);
    - Delivery system development (where relevant);
    - Manufacturing process development and scale-up;
    - Analytical method development.
- Technology Transfer
    - New product transfers from Development to Manufacturing;
    - Transfers within or between manufacturing and testing sites for marketed products.

- Manufacturing
    - Procurement of materials;
    - Provision of facilities, utilities and equipment;
    - Production (including packaging and labelling);
    - Quality control and assurance;
    - Release;
    - Storage;
    - Distribution (excluding wholesaler activities).
- Product discontinuation
    - Retention of documentation;
    - Sample retention;
    - Continued product assessment and reporting.

1.3 Relationship of ICH Q10 to Regional GMP Requirements, ISO Standards and ICH Q7

Regional Good Manufacturing Practice requirements, the ICH Q7 Guideline and ISO Quality Management System Guidelines form the foundation for ICH Q10. To meet the objectives described below, ICH Q10 augments GMPs by describing specific quality system elements and management responsibilities. ICH Q10 thereby serves as a bridge between the regional requirements, helping industry and regulators achieve harmonisation of the pharmaceutical quality system throughout the lifecycle of a product.

1.4 Relationship of ICH Q10 to Regulatory Approaches

Regulatory approaches for a specific product or manufacturing facility should be commensurate with the level of product and process understanding, the results of quality risk management, and the effectiveness of the pharmaceutical quality system. When implemented, the effectiveness of the pharmaceutical quality system can normally be confirmed during a regulatory inspection at the manufacturing site. Potential opportunities to enhance science and risk based regulatory approaches are identified in Annex 1. Regulatory processes will be determined by region.

1.5 ICH Q10 Objectives

i) Achieve Product Realisation

To establish, implement and maintain a set of processes that provides a product with the quality attributes appropriate to meet the needs of patients, health care professionals, regulatory authorities (including compliance with marketing authorisations) and internal customers.

ii) Establish and Maintain a State of Control

To develop and use effective monitoring and control systems for process performance and product quality, thereby providing assurance of continued suitability and capability of processes. Quality risk management can be useful in establishing the monitoring and control system.

iii) Facilitate Continual Improvement

To identify and implement appropriate product quality improvements, process improvements, variability reduction, innovations, and pharmaceutical quality system enhancements, thereby increasing the ability to consistently fulfil

quality needs. Quality risk management can be useful to identify and prioritise areas for improvement.

1.6 Enablers

Knowledge management and quality risk management are enablers of ICH Q10 that facilitate a consistent scientific approach to achieve the objectives described in 1.5 above. These enablers should provide the means for science- and risk–based decisions related to product quality.

i) Knowledge management

Knowledge should be managed from development through the commercial life of the product up to and including product discontinuation. Knowledge management is a systematic approach to acquiring, analyzing, storing and disseminating information related to products, processes and components. Sources of knowledge include, but are not limited to, prior knowledge (public domain or internally documented), pharmaceutical development studies, technology transfer activities, process validation studies over the product lifecycle, manufacturing experience, continual improvement and change management activities.

ii) Quality risk management

Quality risk management can provide a proactive approach to identifying and controlling potential risks to quality throughout the product lifecycle. ICH Q9 describes a model for quality risk management approaches within a pharmaceutical context.

1.7 Design and Content Considerations

i) The pharmaceutical quality system should be well structured and clear to facilitate common understanding and consistent application.

ii) The elements of ICH Q10 should be applied in a manner that is appropriate and proportionate to each of the product lifecycle stages, recognizing the differences among, and the different goals of each stage.

iii) The size and complexity of the company's activities should be taken into consideration when developing a new pharmaceutical quality system or modifying an existing one. While some aspects of the pharmaceutical quality system can be company-wide and others site-specific, the effectiveness of the implementation of the pharmaceutical quality system is normally demonstrated at the site level.

iv) Outsourced (contracted) activities should be within the scope of the pharmaceutical quality system.

v) Management responsibilities, as described in Section 2, should be identified within the pharmaceutical quality system.

vi) The pharmaceutical quality system should include the following elements: process performance and product quality monitoring, corrective and preventive action, change management and management review, as described in Section 3.

vii) Key performance indicators should be identified and used to monitor the effectiveness of processes within the pharmaceutical quality system as described in Section 4.

1.8 Quality Manual

A Quality Manual or equivalent documentation approach should be established and should contain the description of the pharmaceutical quality system. The description should include:

i) The quality policy (further described in Section 2).

ii) The scope of the pharmaceutical quality system.

iii) Identification of the processes within the pharmaceutical quality system, as well as their sequences, linkages and interdependencies. Process maps and flow charts can be useful tools to facilitate depicting these in a visual manner.

iv) Management responsibilities within the pharmaceutical quality system, as described in Section 2 of this document.

2. MANAGEMENT RESPONSIBILITY

Leadership is essential to establish and maintain a company-wide commitment to quality and for the performance of the pharmaceutical quality system.

2.1 Management Commitment

i) Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective pharmaceutical quality system is in place, and that responsibilities and authorities are defined, communicated and implemented throughout the company.

ii) Management should:

(1) Participate in the design, implementation and monitoring of the pharmaceutical quality system;

(2) Demonstrate strong and visible support for the pharmaceutical quality system and ensure its implementation throughout their organization;

(3) Ensure a timely and effective communication and escalation process exists to raise quality issues to the appropriate levels of management;

(4) Define and communicate individual and collective roles, responsibilities and authorities of all organizational units related to the pharmaceutical quality system, and ensure interactions are defined and understood. An independent quality unit/structure with authority to fulfil certain pharmaceutical quality system responsibilities is required by regional regulations;

(5) Conduct management reviews of process performance and product quality and of the pharmaceutical quality system;

(6) Advocate continual improvement;

(7) Commit appropriate resources.

2.2 Quality Policy

i) Senior management should establish a quality policy that describes the overall intentions and direction of the company related to quality.

ii) The quality policy should include an expectation to comply with applicable regulatory requirements and should facilitate continual improvement of the pharmaceutical quality system.

iii) The quality policy should be communicated to and understood by personnel at all levels in the company.

iv) The quality policy should be reviewed periodically for continuing effectiveness.

2.3 Quality Planning

i) As part of quality planning, senior management should ensure the quality objectives needed to implement the quality policy are defined and communicated.

ii) Quality objectives should be supported by all relevant levels of the company.

iii) Quality objectives should align with the company's strategic plans and be consistent with the quality policy.

iv) Management should provide the appropriate resources and training to achieve the quality objectives.

v) Key performance indicators that measure progress against quality objectives should be established, monitored, communicated regularly and acted upon as appropriate.

2.4 Resource Management

i) Management should determine and provide adequate and appropriate resources (human, financial, materials, facilities and equipment) to implement and maintain the pharmaceutical quality system and continually improve its effectiveness.

ii) Management should ensure that resources are appropriately applied to a specific product, process or site.

2.5 Internal Communication

i) Management should ensure appropriate communication processes are established and implemented within the organization.

ii) Communications processes should ensure the flow of appropriate information between all levels of the company.

iii) Communication processes should ensure the escalation of certain product quality and pharmaceutical quality system issues to appropriate levels of management in a timely manner.

2.6 Management Review

Senior management should be responsible for pharmaceutical quality system governance through management review to ensure its continuing suitability and effectiveness. Management should assess the conclusions of periodic reviews of process performance and product quality and of the pharmaceutical quality system, as described in Sections 3 and 4.

2.7 Oversight of Outsourced Activities

A pharmaceutical company can outsource activities at all stages of the product lifecycle. The pharmaceutical quality system, including the management responsibilities described in this section, extends to the oversight and review of outsourced activities. Normally under a contract, the contract giver should be responsible for assessing the suitability and competence of the contract acceptor to

carry out the work required. Responsibilities for quality-related activities of the contract giver and contract acceptor should be specified in a written agreement.

3. CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY

Regional GMP requirements and the ICH Q7 guideline form the foundation of ICH Q10. This section describes the four specific pharmaceutical quality system elements that augment this foundation. to achieve the ICH Q10 objectives. It does not restate all regional GMP requirements. The elements described below might be, in part, required under regional GMP regulations; however, the intent is to enhance these elements in order to promote the lifecycle approach to product quality. These four elements are:

- Process performance and product quality monitoring system;
- Corrective action and preventive action (CAPA) system;
- Change management system;
- Management review of process performance and product quality.

These elements should be applied in a manner that is appropriate and proportionate to each of the product lifecycle stages, recognizing the differences among, and the different goals of each stage. Throughout the product lifecycle, companies should evaluate opportunities for innovative approaches to improve product quality.

The goals of each product lifecycle stage are described below, followed by examples of how each pharmaceutical quality system element is applied to that product lifecycle stage.

3.1 Lifecycle Stage Goals

i) Pharmaceutical Development

The goal of pharmaceutical development activities is to design a product and its manufacturing process to consistently deliver the intended performance and meet the needs of patients, healthcare professionals, regulatory authorities and internal customers. Approaches to pharmaceutical development are described in ICH Q8. The results of exploratory and clinical development studies, which are outside the scope of this guidance, are inputs to pharmaceutical development.

ii) Technology Transfer

The goal of technology transfer activities is to transfer product and process knowledge between development and manufacturing, and within or between manufacturing sites to achieve product realisation. This knowledge forms the basis for the manufacturing process, control strategy, process validation approach and ongoing continual improvement.

iii) Manufacturing

The goals of manufacturing activities include achieving product realisation, establishing and maintaining a state of control and facilitating continual improvement. The pharmaceutical quality system should assure that the desired product quality is routinely met, suitable process performance is achieved, the set of controls are appropriate, improvement opportunities are identified, and the body of knowledge is continually expanded.

iv) Product Discontinuation

The goal of product discontinuation activities is to effectively manage the terminal stage of the product lifecycle. For product discontinuation, a pre-defined approach should be used to manage activities such as retention of documentation and samples and continued product assessment (e.g., complaint handling and stability) and reporting in accordance with regulatory requirements.

3.2 Pharmaceutical Quality System Elements

i) Process Performance and Product Quality Monitoring System

Pharmaceutical companies should plan and execute a system for the monitoring of process performance and product quality to ensure a state of control is maintained. An effective monitoring system provides assurance of the continued capability of processes and controls to meet product quality and to identify areas for continual improvement. The process performance and product quality monitoring system should:

(1) Use quality risk management to establish the control strategy that can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. The control strategy should facilitate timely feedback / feed forward and appropriate corrective action and preventive action;

(2) Provide the tools for measurement and analysis of parameters and attributes identified in the control strategy, e.g., data management and statistical tools;

(3) Analyze parameters and attributes identified in the control strategy to verify continued operation within a state of control;

(4) Identify sources of variation affecting process performance and product quality for potential continual improvement activities to reduce or control variation;

(5) Include feedback on product quality from both internal and external sources, e.g., complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits and regulatory inspections and findings;

(6) Provide knowledge to enhance process understanding, enrich the design space (where established), and enable innovative approaches to process validation.

Table I: Application of Process Performance and Product Quality Monitoring throughout the Product Lifecycle

Development	Technology Transfer	Manufacturing	Product Discontinuation
Quality risk management and monitoring conducted throughout development can be used to establish a control strategy for manufacturing.	Monitoring of scale-up activities can provide a preliminary indication of process performance and the successful integration into manufacturing. Monitoring of transfer and scale-up activities can be useful in further developing the control strategy.	A well-defined system for process performance and product quality monitoring should be applied to assure performance within a state of control and to identify improvement areas.	Once manufacturing ceases, monitoring such as stability testing should continue to completion of the studies. Appropriate action on marketed product should continue to be executed according to regional regulations.

ii) Corrective Action and Preventive Action System (CAPA)

The pharmaceutical company should have a system for implementing corrective actions and preventive actions resulting from the investigation of complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, audits, regulatory inspections and findings, and trends from process performance and product quality monitoring. A structured approach to the investigation process should be used with the objective of determining root cause. The level of effort and formality of the investigation should be commensurate with the level of risk. CAPA methodology should result in product and process improvements and enhanced product and process understanding.

Table II: Application of Corrective Action/Preventive Action throughout the Product Lifecycle

Development	Technology Transfer	Manufacturing	Product Discontinuation
Product or process variability is explored. CAPA methodology can be useful where corrective actions and preventive actions are incorporated into the iterative design and development process.	CAPA can be used as an effective system for feedback, feed forward and continual improvement.	CAPA should be used and the effectiveness of the actions should be evaluated.	CAPA should continue after the product is discontinued. The impact on product remaining on the market should be considered as well as other products which might be impacted.

iii) Change Management System

Innovation, continual improvement, the outputs of process performance and product quality monitoring and CAPA drive change. In order to properly evaluate, approve and implement these changes, a company should have an effective change management system. There is generally a difference in formality of change management processes prior to the initial regulatory submission and after submission, where changes to the regulatory filing might be required under regional requirements.

The change management system ensures continual improvement is undertaken in a timely and effective manner while providing a high degree of assurance there are no unintended consequences of the change.

The change management system should include the following, as appropriate for the stage of the lifecycle:

(1) Quality risk management should be utilised to evaluate proposed changes. The level of effort and formality of the evaluation should be commensurate with the level of risk. There should be an assessment to determine whether a change to the regulatory filing is required under regional requirements;

(2) All changes should be properly evaluated. Proposed changes should be evaluated relative to the marketing authorisation, including design space, where established, and / or current product and process understanding. As stated in ICH Q8, movement within the design space is not considered a change (from a regulatory filing perspective). However, from a pharmaceutical quality system standpoint, all changes should be evaluated by a company's change management system;

(3) Proposed changes should be evaluated by expert teams contributing the appropriate expertise and knowledge from relevant areas, e.g., Pharmaceutical Development, Manufacturing, Quality, Regulatory

Affairs and Medical, to ensure the change is technically justified. Prospective evaluation criteria for a proposed change should be set;

(4) After implementation, an evaluation of the change should be undertaken to confirm the change objectives were achieved and that there was no deleterious impact on product quality;

(5) Regional regulatory submission/approval requirements should be assessed for a proposed change to a marketed product.

Table III: Application of Change Management System throughout Product Lifecycle

Development	Technology Transfer	Manufacturing	Product Discontinuation
Change is an inherent part of the development process and should be documented; the formality of the change management process should increase as the product moves through development.	The change management system should provide management and documentation of adjustments made to the process during technology transfer activities.	A formal change management system should be in place for commercial manufacturing. Oversight by the quality unit should provide assurance of appropriate science and risk based assessments.	Any changes after product discontinuation should go through an appropriate change management system.

iv) Management Review of Process Performance and Product Quality

Management review should provide assurance that process performance and product quality are managed over the lifecycle. Depending on the size and complexity of the company, management review can be a series of reviews at various levels of management and should include a timely and effective communication and escalation process to raise appropriate quality issues to senior levels of management for review.

(1) The management review system should include:

(a) The results of regulatory inspections and findings, audits and other assessments;

(b) Periodic quality reviews, that can include:

(i) Measures of customer satisfaction such as customer complaints and recalls;

(ii) Conclusions of process performance and product quality monitoring;

(iii) The effectiveness of process and product changes including those arising from corrective action and preventive actions.

(c) Any follow-up actions from previous management reviews;

(2) The management review system should identify appropriate action, such as:

(d) Improvements to manufacturing processes and products;

(e) Provision, training and/or realignment of resources;

(f) Capture and dissemination of knowledge.

Table IV: Application of Management Review of Process Performance and Product Quality throughout the Product Lifecycle

Development	Technology Transfer	Manufacturing	Product Discontinuation
Aspects of management review can be performed to ensure adequacy of the product and process design.	Aspects of management review should be performed to ensure the developed product and process can be manufactured at commercial scale.	Management review should be a structured system, as described above, and should support continual improvement.	Management review should include such items as product stability and product complaints.

4. CONTINUAL IMPROVEMENT OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

This section describes activities that should be conducted to manage and continually improve the pharmaceutical quality system.

4.1 Management Review of the Pharmaceutical Quality System

Management should have a formal process for reviewing the pharmaceutical quality system on a periodic basis. The review should include:

i) Measurement of achievement of pharmaceutical quality system objectives;

ii) Assessment of Key Performance Indicators that can be used to monitor the effectiveness of processes within the pharmaceutical quality system, such as:

   (1) Complaint, deviation, CAPA and change management processes;

   (2) Self-assessment processes including audits;

   (3) External assessments such as regulatory inspections and findings and customer audits.

4.2 Monitoring of Internal and External Factors Impacting the Pharmaceutical Quality System

Factors monitored by management can include:

i) Emerging regulations, guidance and quality issues that can impact the Pharmaceutical Quality System;

ii) Innovations that might enhance the pharmaceutical quality system;

iii) Changes in business strategies and objectives.

4.3 Outcomes of Management Review and Monitoring

The outcome of management review of the pharmaceutical quality system and monitoring of internal and external factors can include:

i) Improvements to the pharmaceutical quality system and related processes;

ii) Allocation or reallocation of resources and/or personnel training;

iii) Revisions to quality policy and quality objectives, as appropriate;

iv) Timely and effective communication of the results of the management review and actions, including escalation of appropriate issues to senior management.

5. GLOSSARY

ICH and ISO definitions are used in ICH Q10 where they exist. For the purpose of ICH Q10, where the words "requirement", "requirements" or "necessary" appear in an ISO definition, they do not necessarily reflect a regulatory requirement. The source of the definition is identified in parenthesis after the definition. Where no ICH or ISO definition was available, an ICH Q10 definition was developed.

Capability of a Process:

Ability of a process to realise a product that will fulfil the requirements of that product. The concept of process capability can also be defined in statistical terms. (ISO 9000-2005)

Change Management:

A systematic approach to proposing, evaluating, approving, implementing and reviewing changes. (ICH Q10 EWG)

Continual Improvement:

Recurring activity to increase the ability to fulfil requirements. (ISO 9000-2005)

Control Strategy:

A planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10 EWG)

Corrective Action:

Action to eliminate the cause of a detected non-conformity or other undesirable situation. (ISO 9000-2005)

Design Space:

The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. (ICH Q8)

Enabler:

A tool or process which provides the means to achieve an objective. (ICH Q10 EWG)

Key Performance Indicators:

Metrics used to quantify quality objectives to reflect the performance of an organization, process or system. (ICH Q10 EWG).

Innovation:

The introduction of new technologies or methodologies to pharmaceutical development and manufacturing. (ICH Q10 EWG)

Knowledge Management:

Systematic approach to collecting, analyzing, storing, and disseminating information related to products, processes and components. (ICH Q10 EWG)

Outsourced Activities:

Activities conducted by a contract acceptor under contract with a contract giver. (ICH Q10 EWG)

Pharmaceutical Quality System:

Management system to direct and control a pharmaceutical company with regard to quality. (ICH Q10 EWG based upon ISO 9000-2005)

Preventive Action:

Action to eliminate the cause of a potential non-conformity or other undesirable potential situation. (ISO 9000-2005)

Product Realisation:

Achievement of a product with the quality attributes appropriate to meet the needs of patients, health care professionals, regulatory authorities (including compliance with marketing authorisation) and internal customers. (ICH Q10 EWG)

Quality:

The degree to which a set of inherent properties of a product, system or process fulfills requirements. (ICH Q9)

Quality Manual:

Document specifying the quality management system of an organization. (ISO 9000-2005)

Quality Objectives:

A means to translate the quality policy and strategies into measurable activities. (ICH Q10 EWG)

Quality Planning:

Part of quality management focused on setting quality objectives and specifying necessary operational processes and related resources to fulfill the quality objectives. (ISO 9000-2005)

Quality Policy:

Overall intentions and direction of an organization related to quality as formally expressed by senior management. (ISO 9000-2005)

Quality Risk Management:

A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle. (ICH Q9)

Senior Management:

Person(s) who direct and control a company or site at the highest levels. (ICH Q10 EWG based on ISO 9000-2005 definition for "Top Management")

State of Control:

A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10 EWG)

Annex 1

Potential Opportunities to Enhance Science and Risk Based Regulatory Approaches *

*Note: This annex reflects potential opportunities to enhance regulatory approaches. The actual regulatory process will be determined by region.

Scenario	**Potential Opportunity**
1. Comply with GMPs	Compliance – status quo
2. Demonstrate effective pharmaceutical quality system, including effective use of quality risk management principles (e.g., ICH Q9 and ICH Q10).	Opportunity to: • increased use of risk-based approaches for regulatory inspections
3. Demonstrate product and process understanding, including effective use of quality risk management principles (e.g., ICH Q8 and ICH Q9).	Opportunity to: • facilitate science-based pharmaceutical quality assessment; • enable innovative approaches to process validation; • establish real-time release mechanisms.
4. Demonstrate effective pharmaceutical quality system and product and process understanding, including the use of quality risk management principles (ICH Q8, ICH Q9 and ICH Q10).	Opportunity to: • increased use of risk-based approaches for regulatory inspections; • facilitate science-based pharmaceutical quality assessment; • optimize science and risk-based post-approval change processes to maximize benefits from innovation and continual improvement; • enable innovative approaches to process validation; • establish real-time release mechanisms.