

ICH 日本シンポジウム 2015
第32回ICH即時報告会

Q7 IWG: 原薬GMP Q&A

2015年7月23日

寶田 哲仁

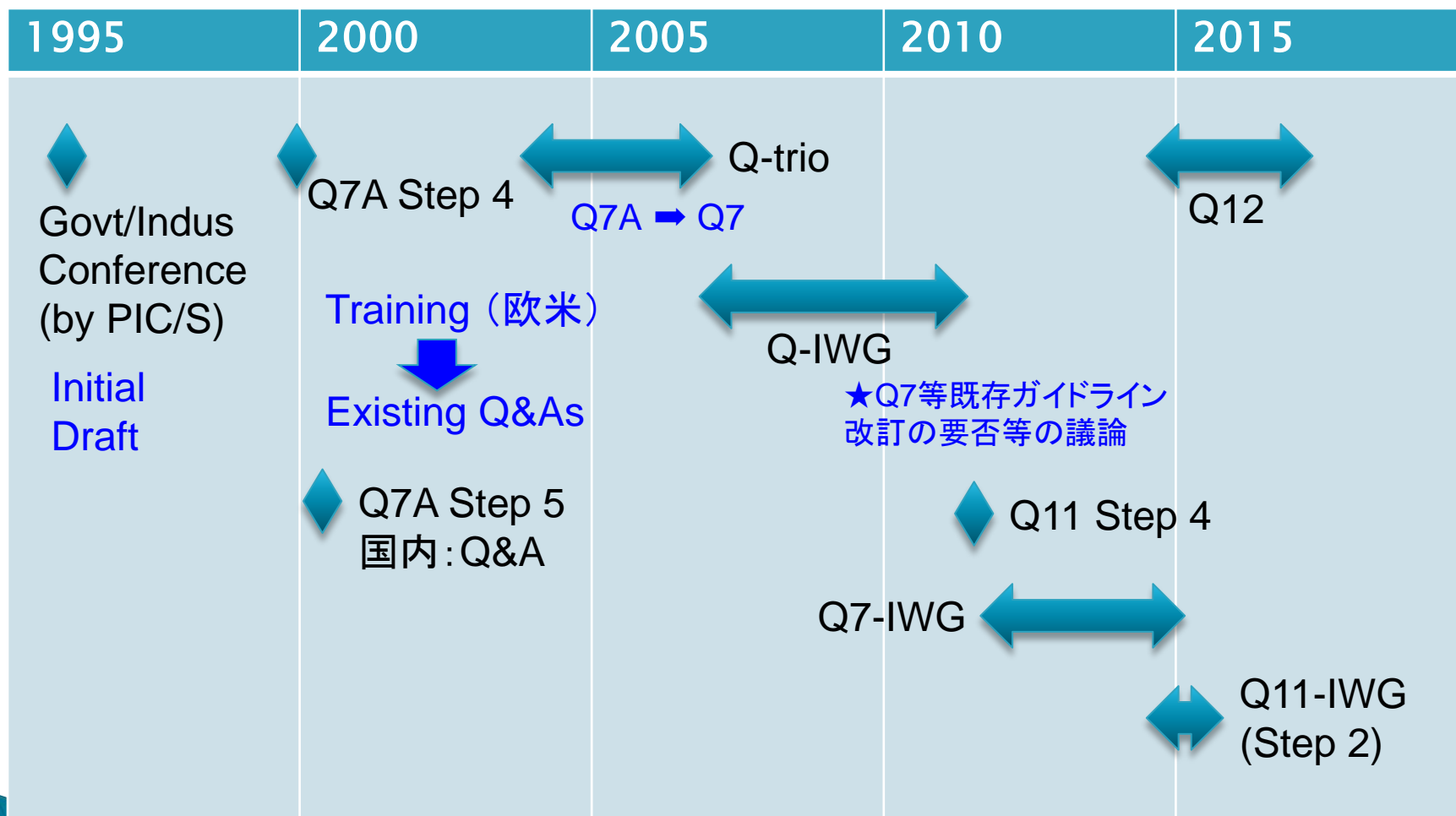
JPMA Topic Leader, ICH Q7 IWG

Q7 IWG: 原薬GMP Q&A

- 1) Q7 Q&Aの背景～経緯
- 2) 現在の状況
- 3) 資料: Q&A紹介(抜粋)



原薬GMPに係る状況



Source: PIC/S BLUEPRINT; Clause 83, Bob Tribe (former PIC/S Chair, TGA)

<http://www.picscheme.org/documents/PSW082005PICBlueprint.pdf>

Q7 IWGの役割、課題 (Concept Paperから)

- ▶ Q7 Implementation Working Group
- ▶ 役割: 原薬GMP(Q7)のQ&A作成
- ▶ 課題
 - Existing Q&As
 - IWG Q&Aとしての取り込み
 - Technical Issues
 - 解釈が不確実になってきた部分への解説
 - Impact of Q8~Q11 on Q7
 - “Q-quartet”の概念 (life-cycle approach) からの解説

Q7 IWG Concept Paper

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Q7_IWG_Concept_Paper.pdf

Guiding Principles for the ICH Q7 Q&A

- ▶ Potential discrimination criteria for Q&As
The Q&A should **NOT**:
 - Explain 'How to do'
 - Restate the text from ICH Q7
 - Enlarge scope of ICH Q7
 - Address too specific questions
 - Establish new requirement
 - Address regional matters
 - Be outdated, no longer relevant

経緯

- ▶ 第1回対面会議: San Diego (2012/11/12~15)
 - Working Process
 - Discrimination Criteria
 - Existing Q&As: PIC/S Expert Circle, WHO, 日本
 - **Survey**: 実施の決定～様式 ⇒ 各極で実施
- ▶ 第2回対面会議: Brussels (2013/6/3~6)
 - 実施したSurvey結果のまとめ～Q&A候補絞り込み
 - 大阪会議までの課題確定 (Scope; EU, Supply chain; US, Containment & Control; JP/Asia)
- ▶ 第3回目対面会議: 大阪 (2013/11/11~14)
 - 32件のQ&A合意 ⇒ EU, US, Asia teamで会議後レビュー: **1st Set**
 - 会議後にPIC/SからQ&A提供 ⇒ 大阪会議で合意しなかったものを含めて、各チームでレビュー: **2nd Set**
- ▶ 第4回対面会議: Minneapolis (2014/6/2~5)
 - **1st Set** Q&A (23件): レビュー完了せず ⇒ リスボンで継続
 - **2nd Set** Q&A (34件): ミネアポリス後チームで評価
- ▶ 第5回対面会議: Lisbon (2014/11/9~13)
 - Q&A Final Draft

ICH
International Conference on Harmonization
for better health

DRAFT

Survey for ICH Q7 Constituencies:
Input for Development of a Q&A Document

The International Conference on Harmonization (ICH) Q7 Good Manufacturing Practice (GMP) Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (API) is implemented successfully in the regulatory framework by the World Health Organization (WHO) and most authorities around the world. However, experience gained with the implementation of ICH Q7 since the approval in November 2000 shows that uncertainties related to the interpretation of some sections exist. Furthermore, the importance of the application of the life-cycle approach addressed in the new ICH Q8, Q9, Q10, and Q11 Guidelines to API manufacturing procedures is emphasized by the ICH Quality Implementation Working Group (Q- IWG). Technical issues with regard to GMP of APIs – also in context with new ICH Guidelines – need to be addressed in order to harmonize expectations during inspections.

The ICH Q7 IWG has been tasked with the development of a Questions and Answers (Q&A) document in order to help in removing these ambiguities and uncertainties. This survey will provide supporting information for the IWG to consider when developing the Q&A document. The information collected from this survey will be anonymously shared within the Q7 IWG. Please understand that not all questions may be addressed in the ICH Q7 Q&A.

Before completing the survey, please (1) consider consultation of your internal stakeholders and (2) submit your responses no later than **[enter date]**.

Section 1.

Name of the Organization (optional)			
Type of Organization	Regulatory authority <input type="checkbox"/>	Industry <input type="checkbox"/>	Others <input type="checkbox"/>

Section 2.

On a scale of 1 to 10 (10 being the most useful), how would you rate the usefulness of the ICH Q7 guideline to your organization?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
---	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------

ICH Q7 Q&A Survey – November 14, 2012

Step 4以降

- ▶ Step 4: 2015年6月10日
- ▶ 通知発出に向けての翻訳



Q7 Implementation Working Group
ICH Q7 Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
Questions and Answers

Current version
dated 10 June 2015

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

ICH Secretariat, Chemin des Mines 9, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland

Telephone: +41 (22) 338 32 06 - admin@ich.org, <http://www.ich.org>

Q&Aと関連項目（参考）

Chapter	関連項目
1: Introduction	1.2, 1.3
2: Quality Management	2.13, 2.21, 2.22, 2.3, 2.50, 2.51
3: Personnel	3.10, 3.12, 3.3
4: Buildings and Facilities	4.40, 4.41, 4.42
5: Process Equipment	5.21, 5.22, 5.23, 5.24, 5.25
6: Documentation...	6.13, 6.51, 6.52
7: Materials Management	7.11, 7.12, 7.20, 7.24, 7.30, 7.31, 7.32, 7.44, 7.5
8: Production...	8.14, 8.40, 8.41, 8.50
9: Packaging Labeling	9.42, 9.43
10: Storage and Distribution	10.11, 10.20

Q&Aと関連項目（参考）

Chapter	関連項目
11: Laboratory Controls	11.10, 11.12, 11.21, 11.51, 11.6, 11.71, 11.72
12: Validation	12.10, 12.11, 12.12, 12.44, 12.7
13: Change Control	13.11, 13.13, 13.17
14: Rejection...	14.1, 14.2, 14.3, 14.40, 14.42, 14.43
15: Complaint and Recalls	15.10, 15.11, 15.12, 15.13
16: Contract Manufacturing	16.10, 16.12, 16.14
17: Agents, Brokers...	17.10, 17.20, 17.40, 17.60
18: Cell Culture...	18.14, 18.2, 18.51
19: Clinical Trials	19.3
20: Glossary	API, QC, manufacture, mother liquor, non-conformance

資料

Product Quality Review Q&A (Final Draft)

- 通例年次に行うことが求め (expected) される。
- 照査のタイムフレームは製造やキャンペーンの期間により、適切に調整してよい。(キャンペーン期間により12ヶ月を超えるものや満たないものはないものありうる)
- 照査の対象期間に製造がなくとも2.50項の規定の品質照査を行うべきで、安定性、返品、苦情、回収を照査に含めるべき。
- Trend analysisはプロセスの一貫性を確認するために重要な項目(ツールはQ9参照)

Deviation vs. Non-conformance Q&A (Final Draft)

Deviation

- 承認された指示又は確立された基準からの乖離 (departure) であって、そのものの品質に影響を与える**可能性のある／ない状態**

Non-conformance

- 規格や適切に設定した基準に対し、**不適合の結果**となり、品質に影響を与える状態

参考： 2.50 製品品質の照査 => 「不適合」と翻訳

Containment Q&A (Final Draft)

建物、施設の封じ込めを目的とする設計や管理には、取り扱ったり製造するAPIや中間体、原料に対する薬理的／毒物学的／化学的／生物学的特性を考慮してQRMの原則を適用すること。

適切な封じ込め対策や管理には以下のことを含むこと：

- ハード管理の例：専用の製造エリア、閉鎖系／専用HVAC、閉鎖系製造システム、使い捨て、封じ込めや洗浄が容易な設備器具の設計
- ソフト管理の例：洗浄、作業者動線、環境モニタリング、教育訓練

モニタリングシステムは封じ込め管理の効果を確認するために重要

Dedication Q&A (Final Draft)

痕跡程度の交叉汚染の患者に対するリスク(アナフィラキシーショック等)からペニシリン系やセファロスポリン系のような高感作性物質に対しては専用の製造エリアを求めて(expects)いる。

Q7は薬理活性や毒性に対する定義はしていないが、一般的には研究開発での動物やヒトに対する評価データから特定される。薬理活性や毒性の評価で考慮すべきことは、Occupational Exposure Limit (OEL)、Permitted Daily Exposure (PDE)、Acceptable Daily Exposure (ADE)、Threshold for Toxicological Concerns (TTC)、No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)や交叉汚染が発生した時どのような結果になるかという評価等である。

Original Manufacturer Q&A (Final Draft)

- CoAにはSupply ChainのトレーサビリティがわかるようにOriginal Manufacturerが記載されていなければならない。
- Original Manufacturerとは、**最終精製**されたAPI / 中間体が生成される場所となる。
- **最終精製以降で、物理的に処理** (physical processing) する(乾燥、微粉化、粉碎、篩過等)製造業者はOriginal Manufacturerとはならない。

参考: 11.43, 44; 17.10, 20, 62 => 製造業者
Physical processing => 表1, 1.3

注) 原文を説明したもので、直接の翻訳ではない。

Applicability to Biologicals/biotech and relationship with Q5D

MCB



WCB

Maintenance of WCB
(Table 1)



Retrieval of Vials = 18.14 ➔ Classical
Fermentation



API

Q7 IWGメンバー(参考)

- ▶ Swissmedic (EFTA*: Interim Rapporteur)
- ▶ Core: FDA (Regulatory Chair), PhRMA, EU, EFPIA, MHLW, JPMA
- ▶ Observer: Health Canada, WHO, PIC/S
- ▶ Interested Party: WSMI*, Biotech*, EDQM*, APIC*, IGPA*
- ▶ GCG*: Singapore (HSA), Korea (MFDS)

*参考

EFTA: European Free Trade Association

WSMI: World Self-Medication Industry / 世界大衆薬協会

Biotech: Biotechnology Industry Organization

EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines / 欧州医薬品品質部門

APIC: Active Pharmaceutical Ingredients Committee

GCG: Global Cooperation Group

IGPA: International Generic Pharmaceutical Alliance / 世界ジェネリック医薬品協会