

ICHQ10 药品质量体系

诺和诺德质量部, 许建辰

议程:

背景介绍:

- ICH 历史
- ICH 愿景
- 相关指南

ICH Q10 内容

- 药品质量体系
- 管理职责
- 工艺性能和产品质量的持续改进
- 药品质量体系的持续改进

ICH Q10 实施实例: 变更和持续改进

结论

议程:

背景介绍:

- ICH 历史
- ICH 愿景
- 相关指南

ICH Q10 内容

- 药品质量体系
- 管理职责
- 工艺性能和产品质量的持续改进
- 药品质量体系的持续改进

ICH Q10 实施实例: 变更和持续改进

结论

新的质量愿景

- 从监管指导转向科学指导
- 开发一个适用于整个产品生命周期的协调一致的药品质量体系，强调质量风险管理和科学的综合方法

关键目标

- 科学和基于风险的产品开发方法、文件提交、审评和审批后变更管理
- 在整个产品生命周期中的持续改进和创新
- 有效和始终如一的全球监管。

产生：新的质量模式



ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop

How ICH Q8, Q9, Q10 guidelines are working together throughout the product life cycle

ICH Q8 - Q12

Nov 2005 & Nov 2008

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

Q8(R2)

November 2005

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

QUALITY RISK MANAGEMENT

Q9

June 2008

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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Q10

Current Stage: Complete

Issued 6 June 2008

- 高水平的指导 (非规定的)
- 基于科学和风险的
- 鼓励使用系统的方法
- 适用于整个产品生命周期
- 旨在共同提高药品质量

ICH Q8 (2005)

ICH Q9 (2005)

ICH Q10 (2008)

ICH Q11 (2012)

ICH Quality Implementation Working Group - Integrated Implementation Training Workshop

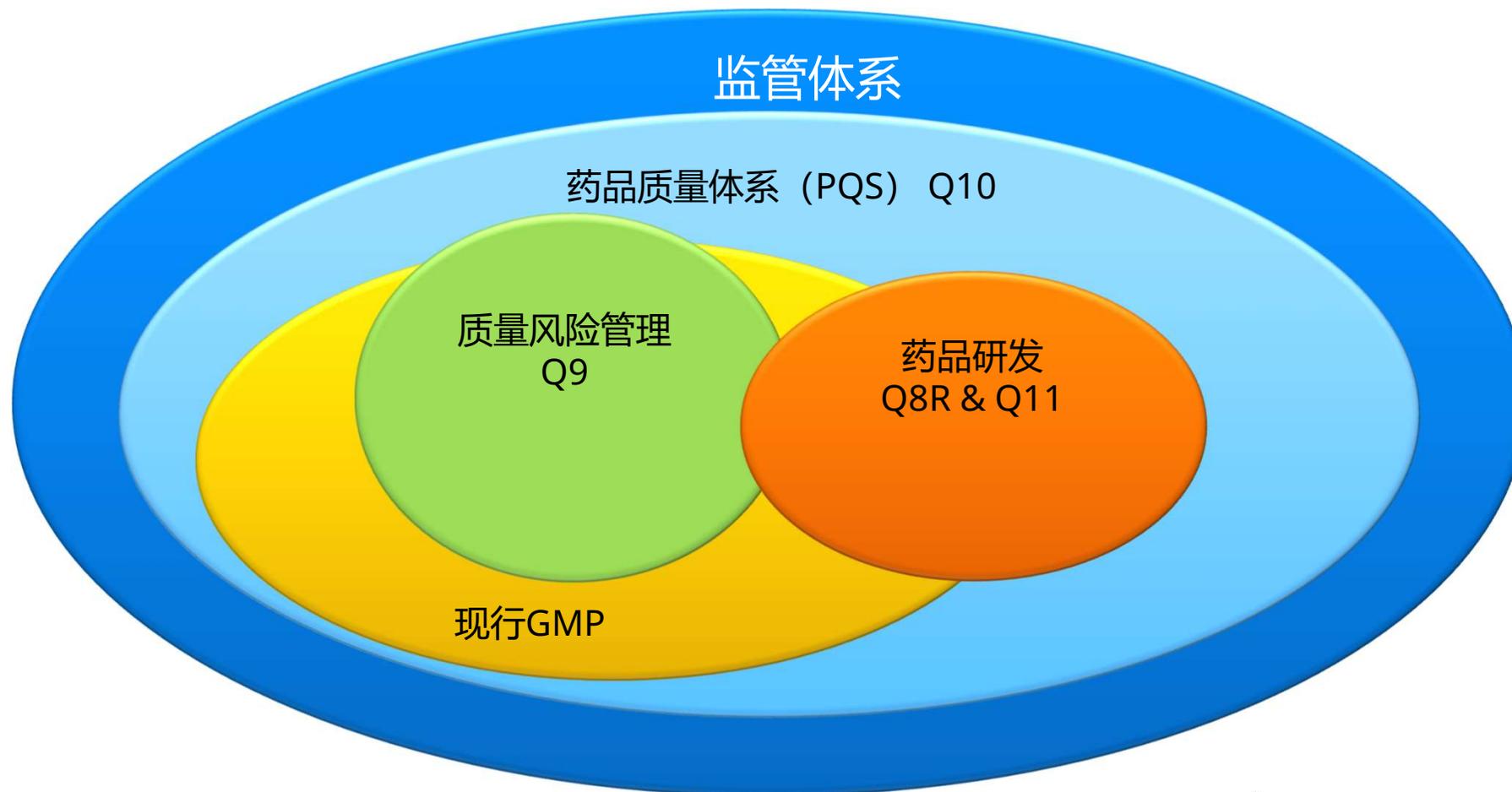
ICH Q-IWG Integrated Training Programme

质量：一种新的模式

新模式强调：

1. 质量必须主要内置于产品，而非仅通过额外的检验和检查来改进
2. 在整个产品生命周期中更好地使用现代科学
3. 在整个产品生命周期中质量风险管理是关键驱动
4. 健全的PQS，加上适当的知识管理，可确保整个产品生命周期的质量
5. 适用于行业和监管机构的，在开发、生产和质量方面使用的一种整合的方法

实施：共同提高产品质量



当前趋势 – 质量管理成熟度



对患者，制药企业，和
监管都重要



目的:

- 质量透明
- 促进企业提高体系成熟度
- 降低质量风险

质量量度:

- 成熟体系的关键方面
- 成熟度需要测量
- 提供信息

议程:

背景介绍:

- ICH 历史
- ICH 愿景
- 相关指南

ICH Q10 内容

- 药品质量体系
- 管理职责
- 工艺性能和产品质量的持续改进
- 药品质量体系的持续改进

ICH Q10 实施实例: 变更和持续改进

结论

ICH Q10 – 药品质量体系



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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Q10

Current Step 4 version
dated 4 June 2008

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

- 为了公众健康利益，提高全球药品的质量和可及性，于**2008年**发布了ICH Q10

- **主要目标：**

- 确保产品实现
- 建立和保持受控状态
- 推动持续改进

为实现这些目标，ICH Q10扩充了药品生产质量管理规范的要求。

ICH Q10 – 药品质量体系



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

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM
Q10

Current Step 4 version
dated 4 June 2008

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

- **适用于以下产品研发和生产的支持系统**
 - 原料药（例如，API）
 - 药品，包括生物技术产品和生物制品
- **适用于贯穿产品的整个生命周期**
 - 药品开发
 - 技术转移
 - 商业生产
 - 产品终止
- **涵盖新产品和现有产品**
- **以相应于生命周期不同阶段的合适方式运用**

ICH Q10 – 药品质量体系



ICH Q10 §2: 管理职责

- 管理承诺
- 质量方针
- 资源管理
- 内部沟通
- 管理回顾
- 管理
 - 外包活动和外购物料
 - 产品所有权变更

ICH Q10 §3.1: 生命周期各阶段的目标



1: 药品研发

- 设计产品及其生产工艺，使其能提供预期性能并满足需求。
- 探索性研究和临床研究的结果属于药品研发的范畴。

2: 技术转移

- 在研发和生产之间以及生产厂内部或之间转移产品和工艺。

3: 商业生产

- 获得符合要求的产品，建立和保持受控状态，以及推动持续改进。

4: 产品终止

- 有效地管理产品生命周期的最终阶段

ICH Q10 §3.2: 药品质量体系要素

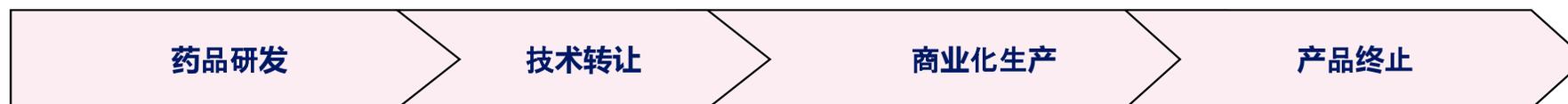


1: 工艺性能和产品质量监测系统-是一种确保维持受控状态的系统。它应:

- 运用质量风险管理来建立控制策略
- 提供工具用于参数和属性的衡量和分析
- 确定变异来源
- 包括来自内部和外部的反馈

ICH Q10 §3.2: 药品质量体系要素

1: 工艺性能和产品质量监测系统



获得的工艺和产品知识以及所实施的工艺和产品监测的控制策略。

获得的知识有助于进一步开发控制策略。

运用监测系统来保证运行处于受控状态并能辨别可改进的领域。

监测应继续进行。适当措施应继续。

ICH Q10 §3.2: 药品质量体系的要素 (续)

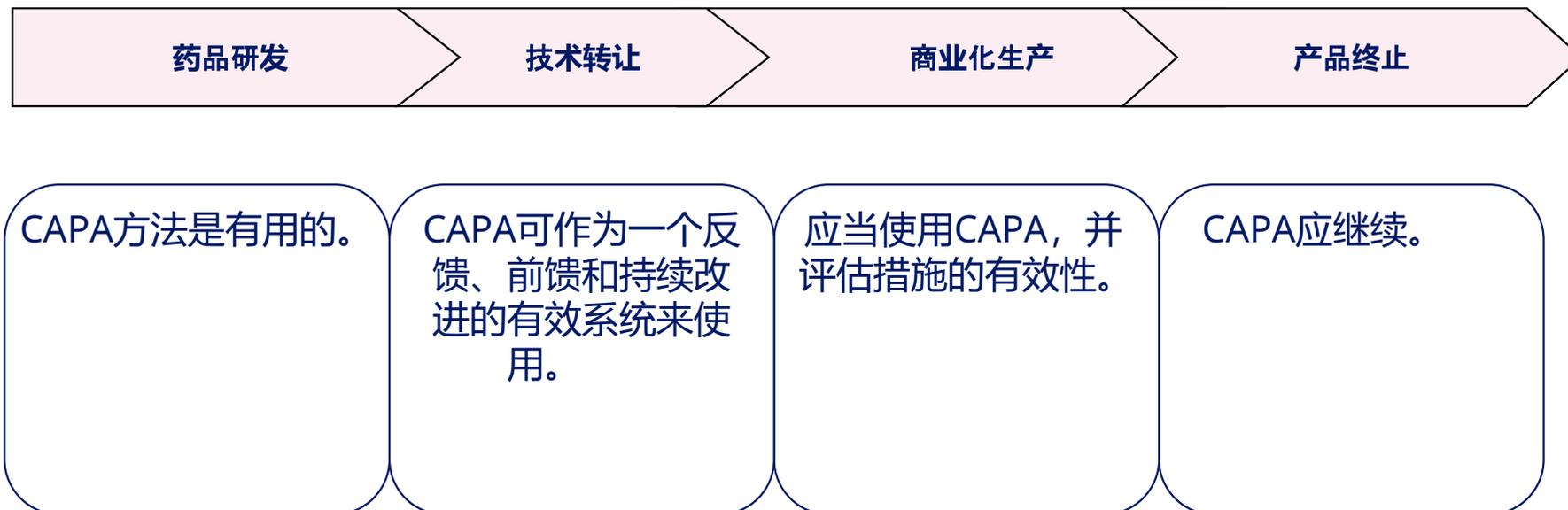


2: 纠正和预防措施(CAPA)系统—用于执行如下的系统:

- 针对投诉、产品不合格、违规、召回、偏差、审计、监管机构的检查和发现的根本原因进行的纠正措施。
- 针对潜在问题所进行的预防措施。
- **CAPA方法应促成产品和工艺改进并增强对产品和工艺的理解。**

ICH Q10 §3.2: 药品质量体系的要素 (续)

2: 纠正和预防措施(CAPA)系统



ICH Q10 §3.2: 药品质量体系要素 (续)

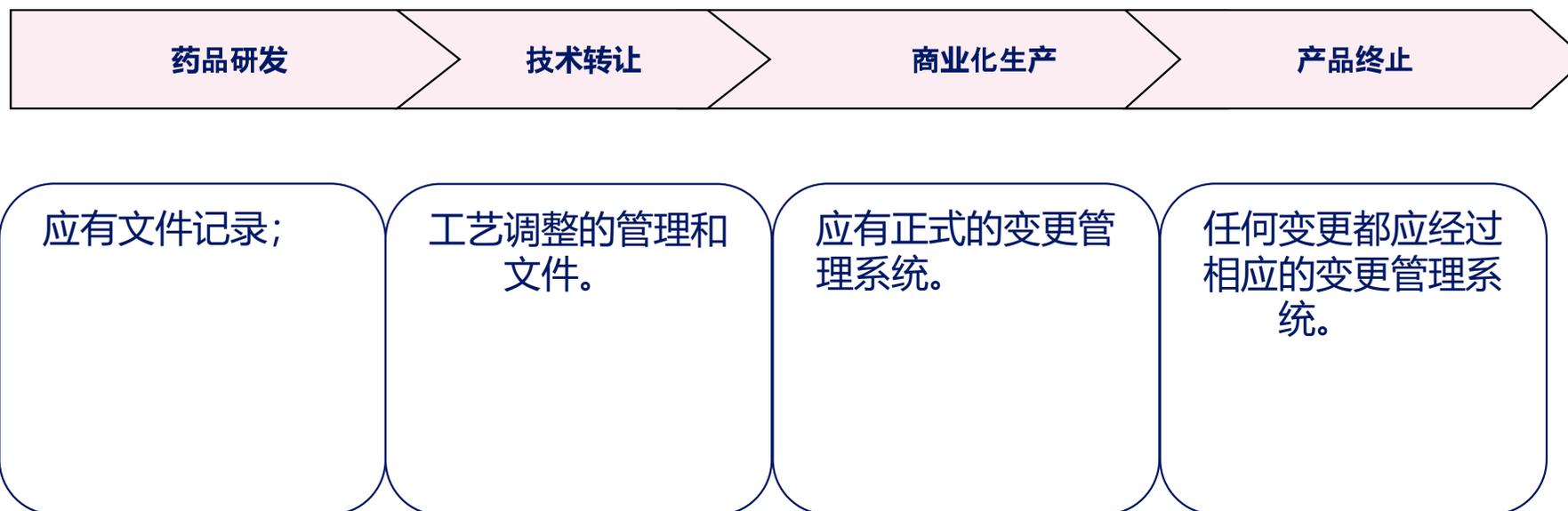


3: 变更管理系统-可确保及时有效地开展持续改进, 它应与生命周期的阶段相适应

- 应高度保证不会产生意外的变更后果。
- 应使用质量风险管理 (Q9) 来评估提议的变更
- 应评估上市许可提议的变更以及注册申报所需的任何变更
- 应由专家团队来对提议的变更进行评估。
- 变更实施后, 还应开展评价以确认达到了变更的目的, 且对产品质量没有不良影响。

ICH Q10 §3.2: 药品质量体系的要素 (续)

3: 变更管理系统-可确保及时有效地开展持续改进, 它应与生命周期的阶段相适应



ICH Q10 §3.2: 药品质量体系的要素 (续)

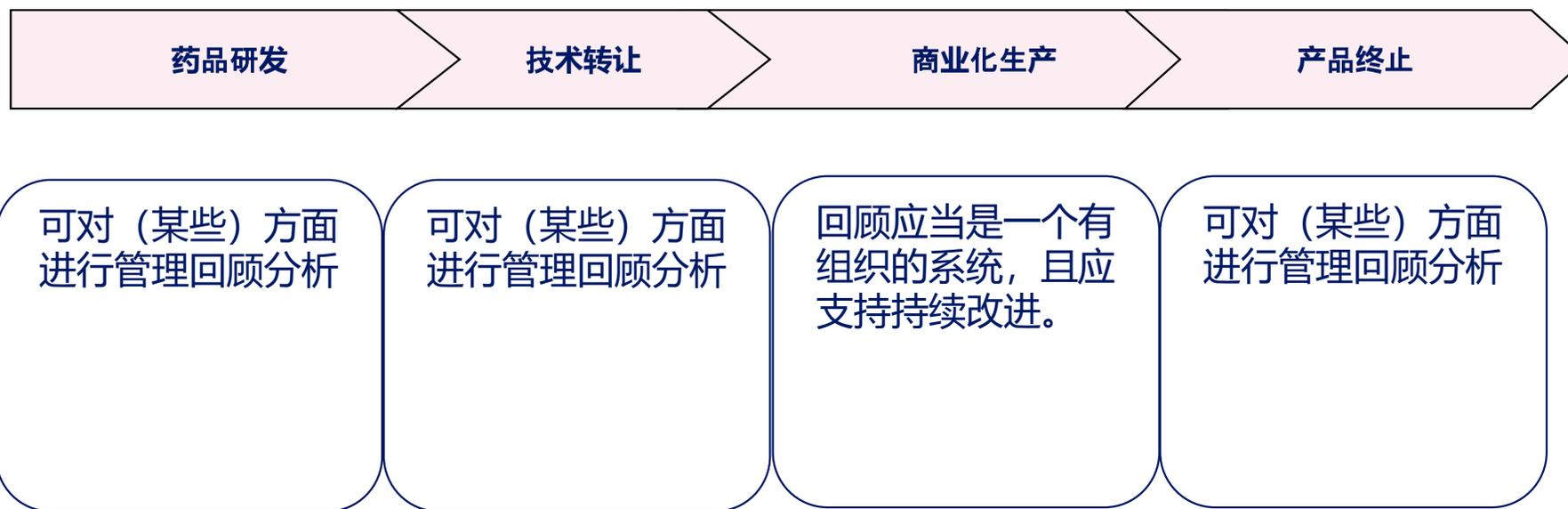


4: 工艺性能和产品质量的管理回顾

- 应保证在整个生命周期内的工艺性能和产品质量均获得管理。
- 应包括来自大范围外部和内部来源的数据
- 应确定适当的措施, 例如:
 - 对生产工艺和产品的改进;
 - 培训和/或调整各种资源;
 - 收集和传播知识。

ICH Q10 §3.2: 药品质量体系的要素 (续)

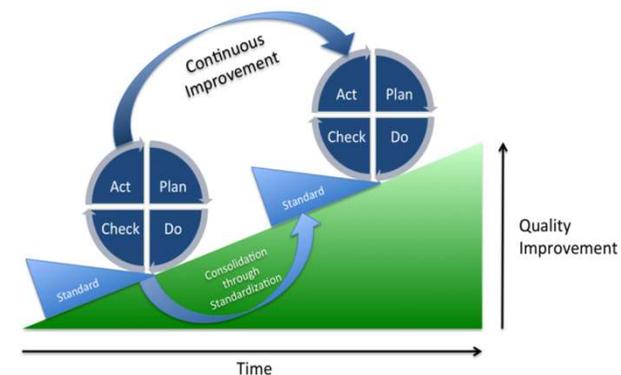
4: 工艺性能和产品质量的管理回顾



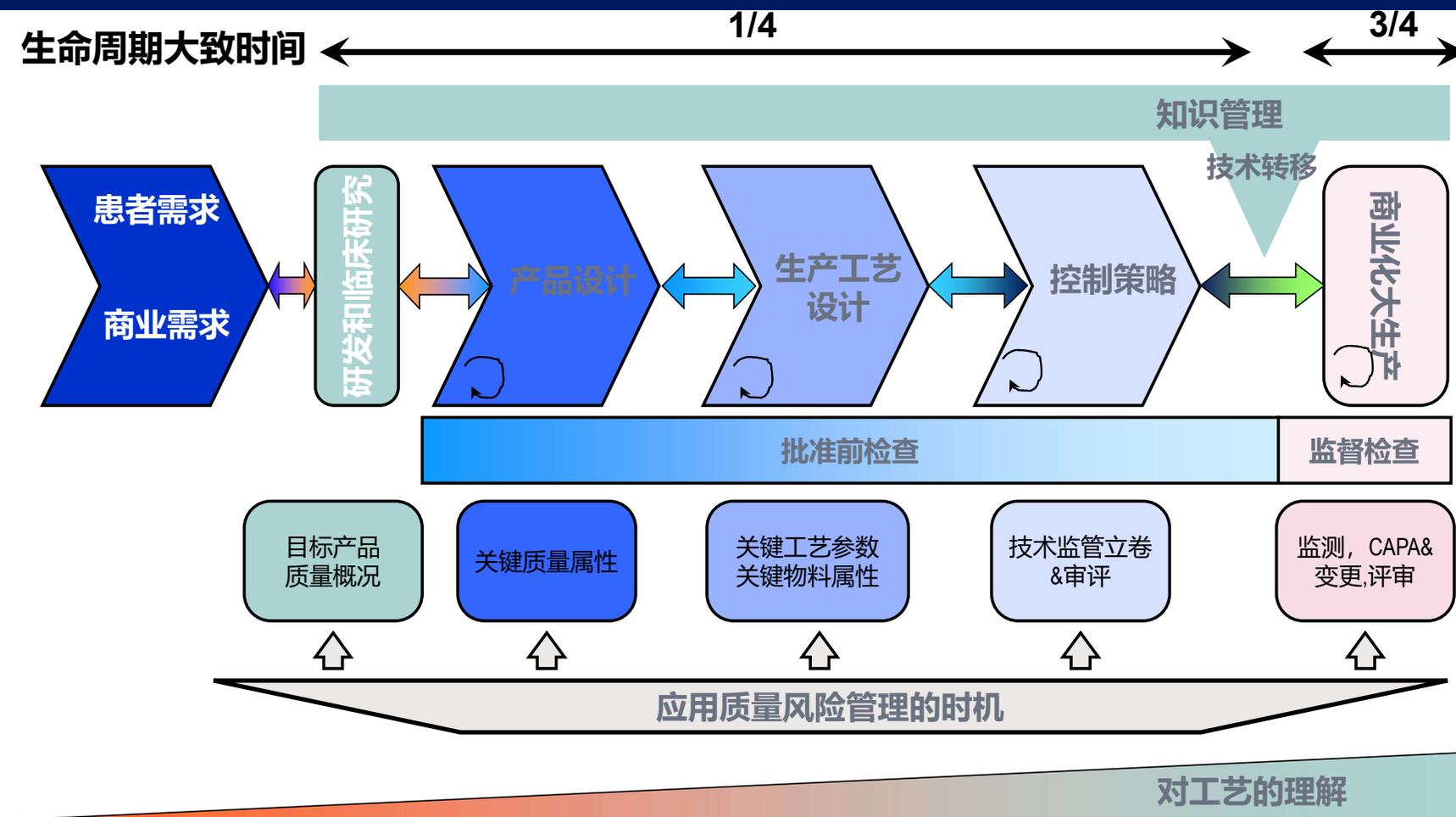
ICH Q10 产品生命周期质量管理体系模型



- ✓ PQS四大要素是主要支柱，应在产品生命周期的每个阶段运用。
- ✓ 质量是持续投资和持续改进。
- ✓ ICHQ10 为贯穿产品生命周期的药品质量体系提供了统一的模型。
- ✓ 管理职责对产品生命周期所有阶段都很重要。



全生命周期的药品质量体系- 持续改进的机会



ICH Q10 §4: 药品质量管理体系的持续改进



- **药品质量管理体系管理回顾**
- **影响药品质量管理体系的内部和外部因素的监测**
- **管理回顾和监测的结果**

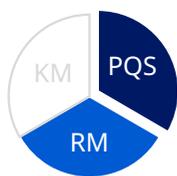
Q10 –强化基于科学和风险的监管方法的潜在机会

附件 1 强化基于科学和风险的监管方法的潜在机会*

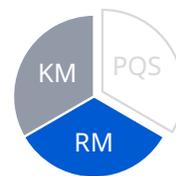
*注：本附件反映了强化监管方法的潜在机会，实际的监管程序将由各区域制定。



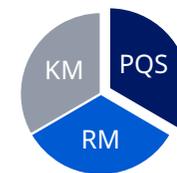
1 - GMP符合性



2 - 基于风险的核查



3 - 基于科学的审评



4 - PAC监管灵活性

如果企业是在有效的PQS的框架下运营且拥有深入的产品和工艺知识以及风险管理实践，则当证明了其PQS的有效性时，应有资格获得简化监管监督*

*PDA PtC文件“PQS对管理PAC的有效性”(2017年)

议程:

背景介绍:

- ICH 历史
- ICH 愿景
- 相关指南

ICH Q10 内容

- 药品质量体系
- 管理职责
- 工艺性能和产品质量的持续改进
- 药品质量体系的持续改进

ICH Q10 实施实例: 变更和持续改进

结论

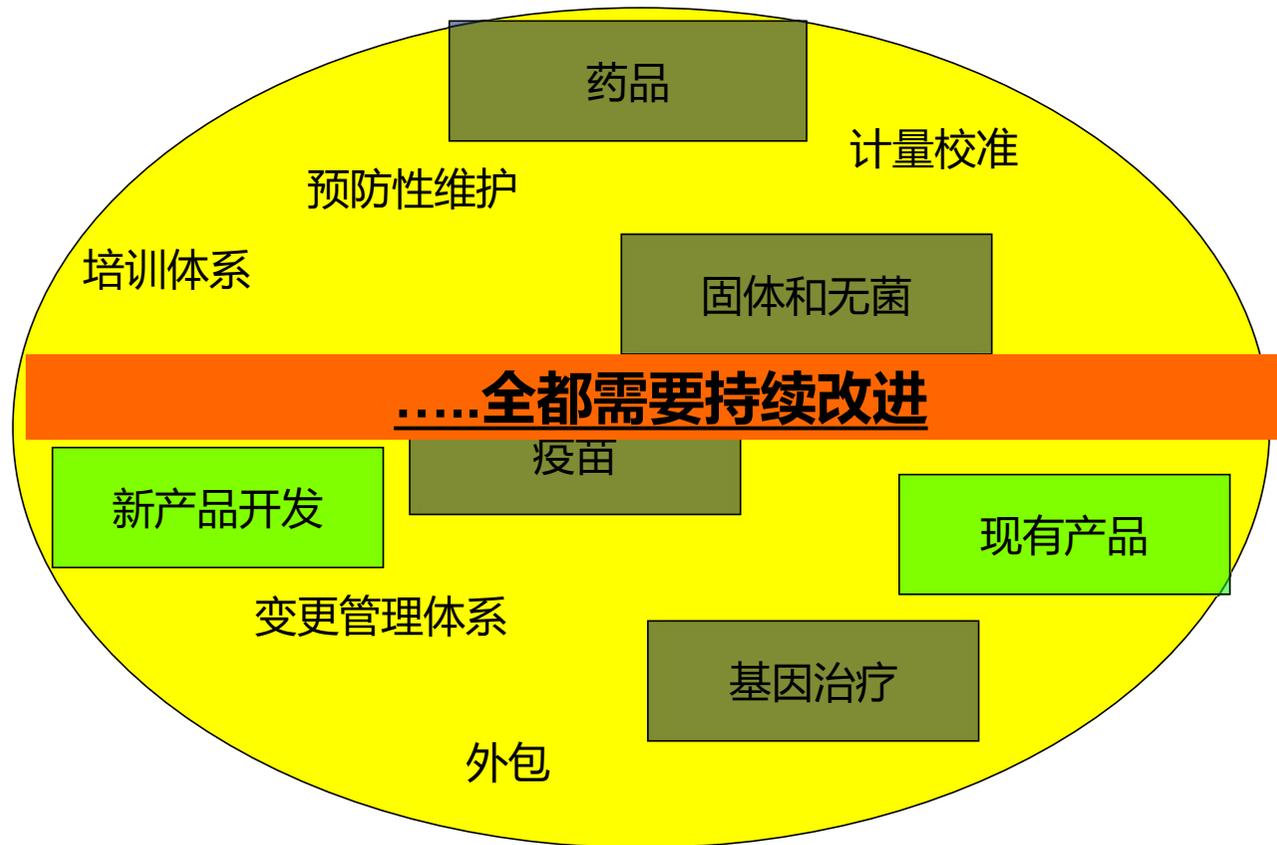
Agenda

变更管理和持续改进

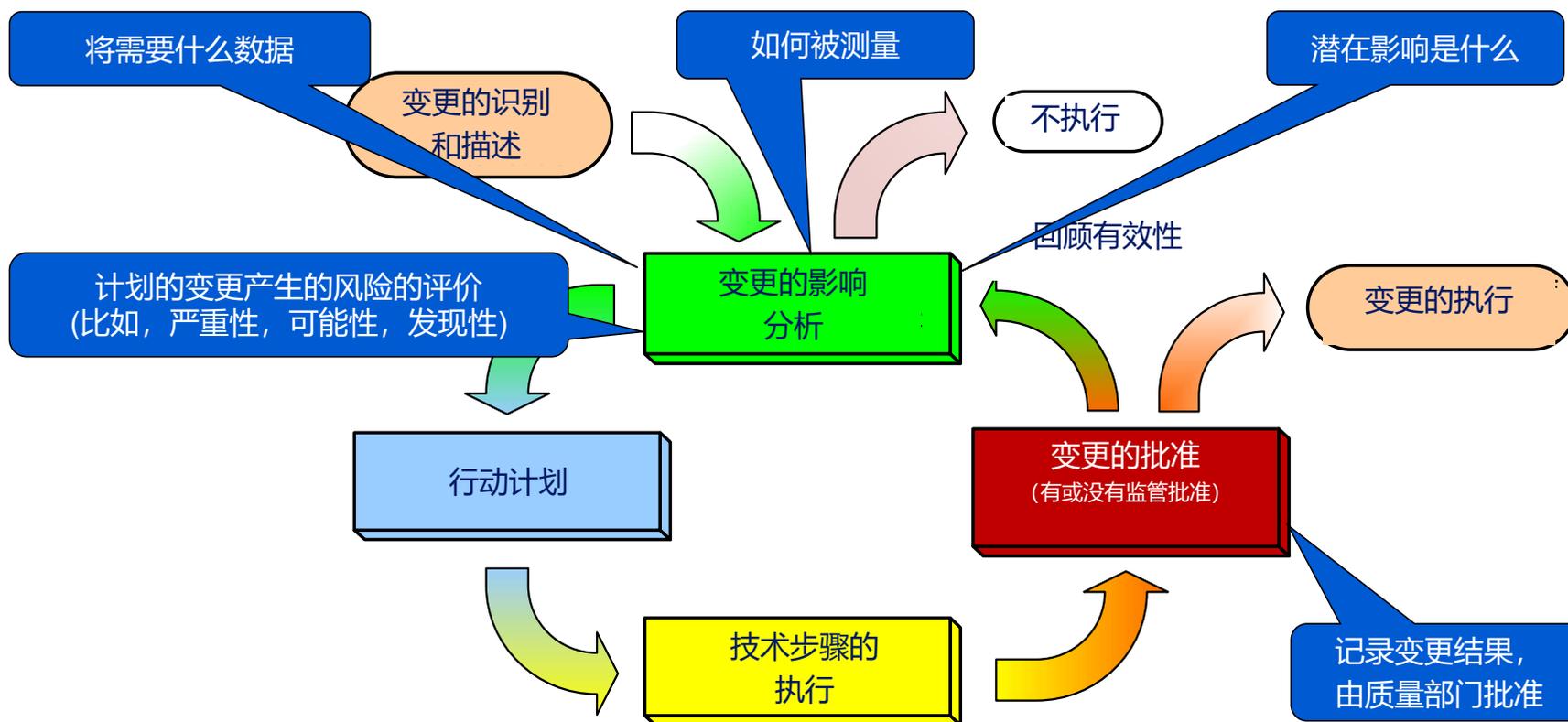


- 变更将在整个产品生命周期中发生
 - 由于业务或技术原因**积极主动**地进行变更
 - 持续改进计划的一部分
 - 作为CAPA的一部分**消极被动**地进行变更
 - 由于偏差, OOS, 拒批
- PQS必须包括一个**稳健**的变更管理系统
 - 使用知识和质量风险管理
- 持续改进**必然**是我们日常工作的一部分
 - 借助数据-例如, 趋势数据、统计过程控制
 - 人为驱动-作为文化的一部分

不同种产品，生命周期不同阶段，全都需要PQS的相关流程支持

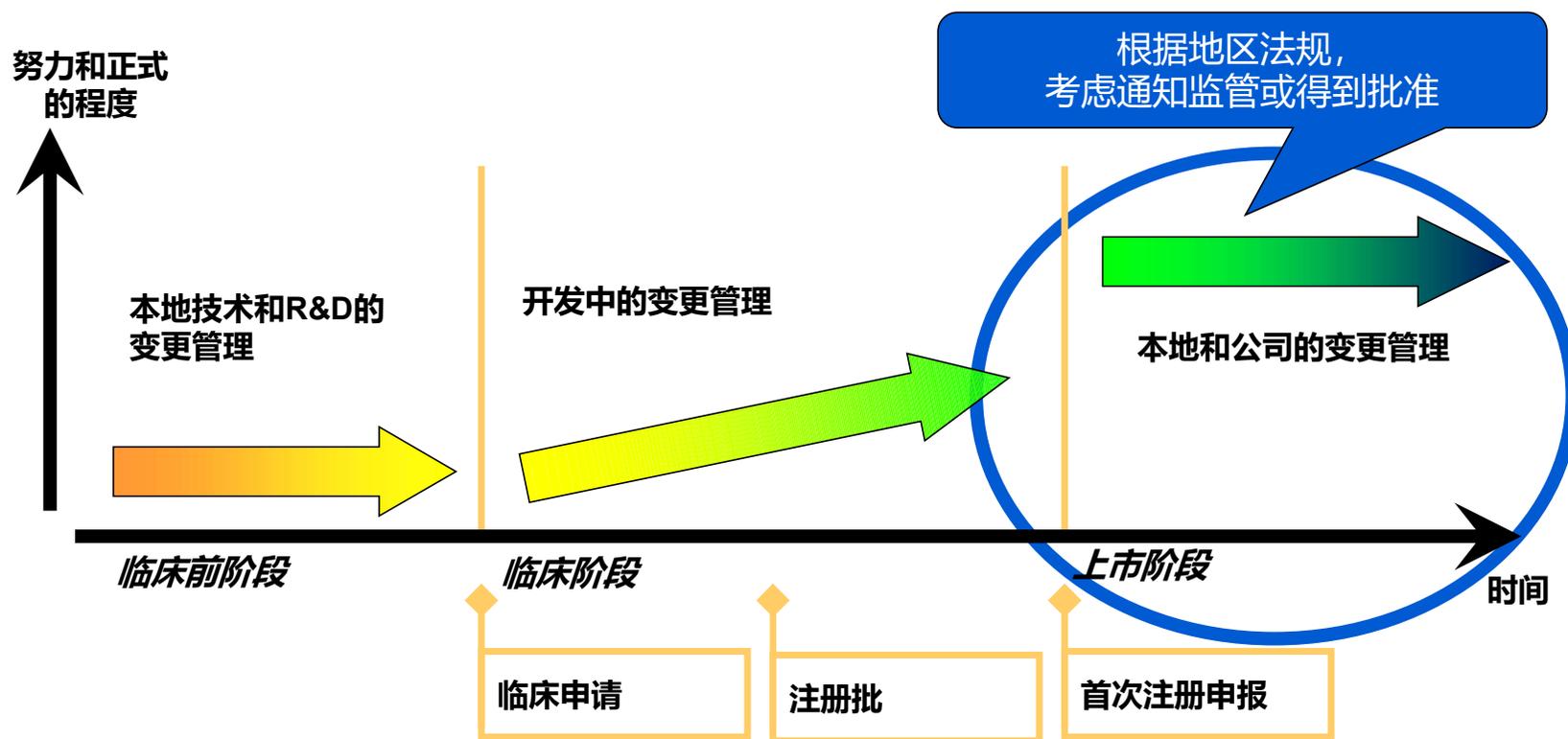


变更管理的典型流程



描述在公司的PQS中

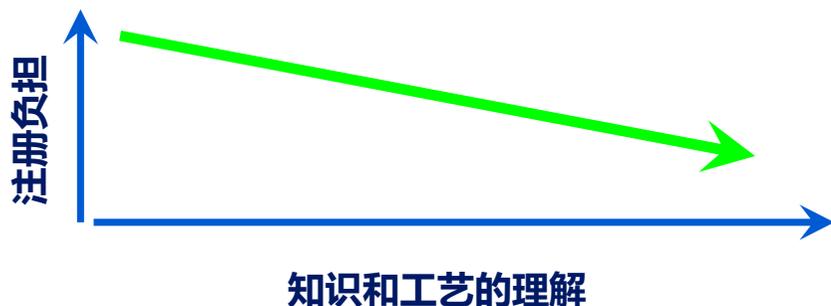
生命周期中不同的变更管理方式



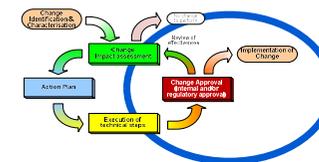
变更管理

质量管理将:

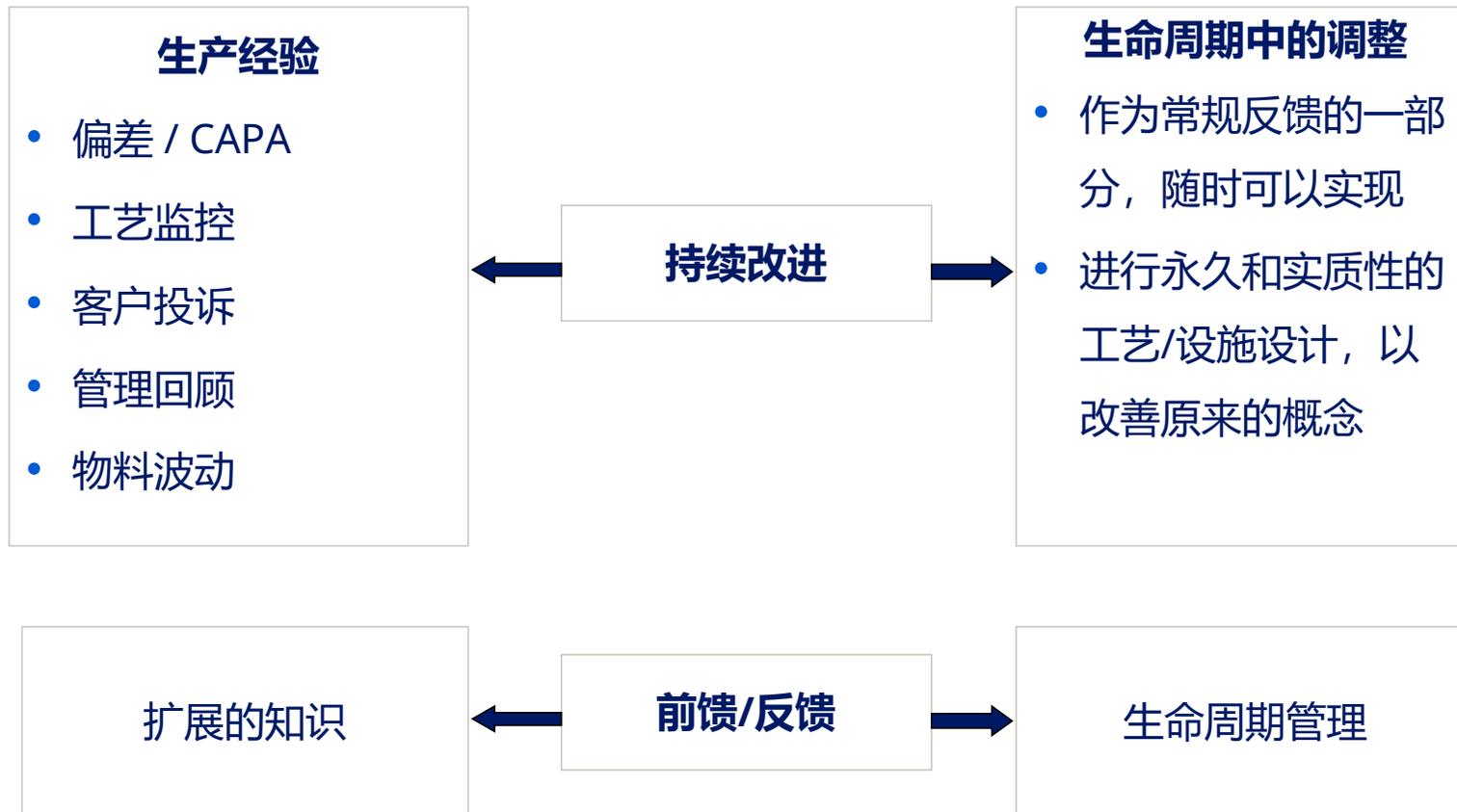
- 验证提议的对操作范围的变更是否在设计空间内
- 利用知识和工艺的理解



- 确保企业可以在不事先通知监管的情况下进行更改
 - 在设计空间内的关键工艺参数
 - 非关键工艺参数



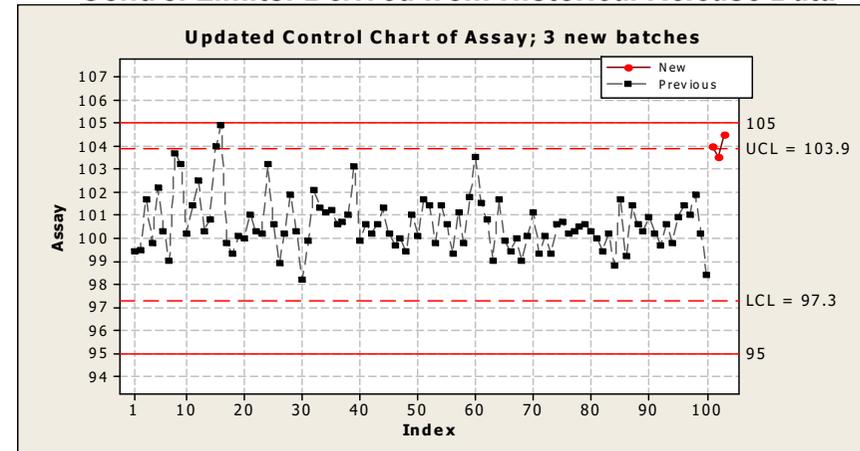
产品的持续改进



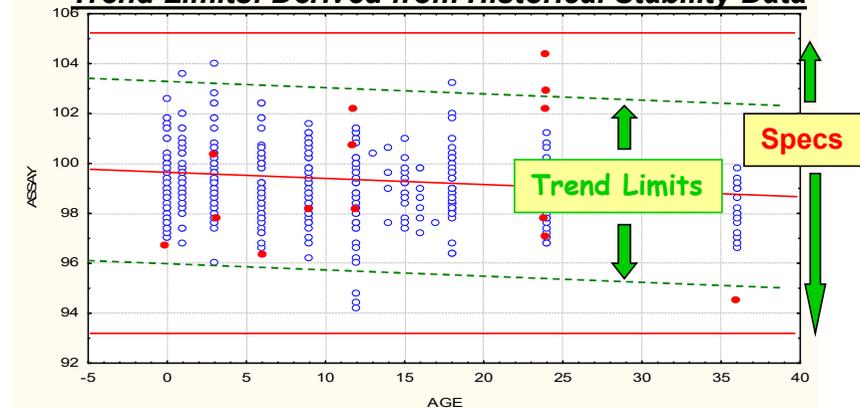
持续监控

- 工艺追踪和趋势
- 统计意义的工艺控制
- 在问题出现前，就趋势采取行动
- 产品质量监控
- 分析控制策略中的参数和属性
- 减少变异的来源

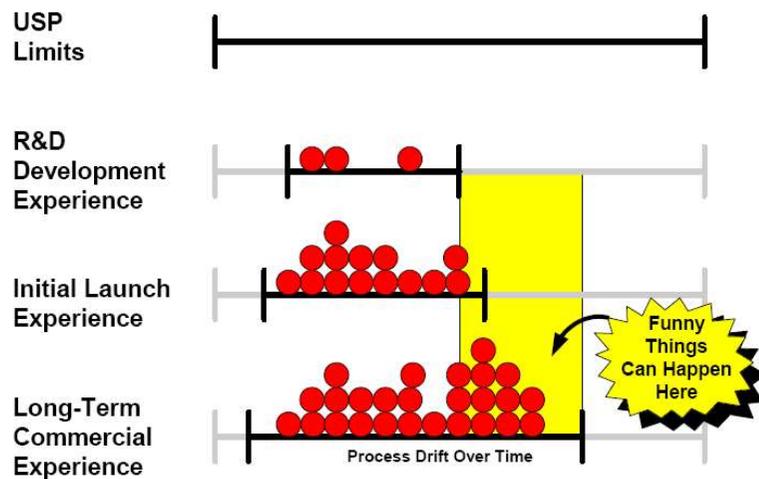
Control Limits: Derived from Historical Release Data



Trend Limits: Derived from Historical Stability Data



Raw Materials: Typical Historical Experience with Physicochemical Properties



Innovation in Pharmaceutical Development and Manufacturing - Why?
May 2007

34

© 2007 TAP

[Jean-Marie Geoffroy, May, 2007]

原材料

- 可能是过程变异的一个主要来源-即使在同意的质量标准限制内
- 商业生产的经验将增加我们对这种原材料随时间批间变异的理理解
- 实例:
 - 硬脂酸镁比表面积

议程:

背景介绍:

- ICH 历史
- ICH 愿景
- 相关指南

ICH Q10 内容

- 药品质量体系
- 管理职责
- 工艺性能和产品质量的持续改进
- 药品质量体系的持续改进

ICH Q10 实施实例: 变更和持续改进

结论

关键信息： ICH Q10是什么



- ICH Q10是关于PQS在整个产品生命周期的基本要素的指南
- ICH Q10是一个基于ISO质量管理体系(ISO9000系列)的PQS协调模型，它加强了GMP，并引入了GMP以外的一些元素，无意产生新的监管期待
- 适用于，比如
 - 原料药/药品 (小分子，亦适用于生物技术和生物制品。)
 - 强化和传统开发的产品
- ICH Q10与Q8/11, Q9, Q12互为补充
- PQS的实施会加强对产品质量的保证
- 开发过程的根本是将质量内置于产品中

关键信息： ICH Q10是什么

- ICH Q10型PQS加强/引入了一些元素, 例如,
 - 产品生命周期
 - 从开发到退市
 - 连接药品生产和开发(包括, 反馈)
 - 持续改进
 - 产品
 - 工艺
 - PQS本身
 - 高级管理人员的角色和职责
 - 质量风险管理和知识管理
 - 管理外包和物料采购

关键信息: PQS 应该与目的相适应



- 以结构化和一致的方式应用，这与产品生命周期的每个阶段是适当的和相称的
- PQS/Q10类型的实现考虑到公司活动的规模和复杂性(包括。 产品)
- 愿景、目标、设计和实施应务实、明确，并因此得到理解
- PQS必须与实际操作挂钩，并纳入日常工作

参考：



- [ICH Q10 Pharmaceutical Quality System](#)
- [ICH Official web site : ICH](#)
- 2020中国制药工程大会ICH分会培训资料



感谢

- 诺和诺德质量部， 副总裁， 张庆博士

感谢您的聆听



问题：

1. Q10以ISO9001-2015作为基础之一，ISO已不再要求质量手册，Q10会参照最新ISO执行吗？GMP符合性检查会要求企业提供质量手册吗？
2. Q10中3.2.2CAPA描述为一个独立的整合的系统，应对投诉、产品不合格、偏差、审计发现项等，但是有些人还认为偏差报告就该带有CAPA，OOS报告就该带有偏差和CAPA，能否普及推广一下CAPA体系知识？
3. 按照Q10术语中定义，纠正措施是防止事情再次发生，但是很多人从字面上理解认为预防措施才是防止再次发生，能否给大家普及一下？
4. ISO9001-2015中已经没有预防措施了，相关的措施放入了风险管理，Q10什么时候与时俱进更新？
5. 如何在药品生命周期的不同阶段有效实施质量管理体系？
6. 如何搭建有效运行的质量管理体系？

