

PRODUCT QUALITY REVIEW



PE009-16 (Part I)

Chapter 1

Pharmaceutical Quality System

PRODUCT QUALITY REVIEW

- 1.10 Regular periodic or rolling quality reviews of all authorised medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

วัตถุประสงค์ของการทำ



Product Quality Review

การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

ข้อ ๔ มีการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนตำรับไว้ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ยาสำหรับส่งออกด้วย โดยให้ทำเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอหรือหมุนเวียนกันทำวัตถุประสงค์ในการทบทวนจะต้องครอบคลุมเรื่องความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตและการควบคุม ความเหมาะสมของข้อกำหนดที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับวัตถุดิบตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป เพื่อพิจารณาแนวโน้มและเพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์และกระบวนการให้ดียิ่งขึ้นการทบทวนเหล่านี้ต้องทำเป็นลายลักษณ์อักษรเป็นประจำทุกปี โดยดูจากผลการทบทวนครั้งก่อนประกอบด้วย และอย่างน้อยต้องประกอบด้วย

verify the consistency of the existing manufacturing process

verify the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished products

highlight any adverse quality trends

identify product and process improvements

3

๔.๑ การทบทวนเกี่ยวกับวัตถุดิบตั้งต้นและวัสดุการบรรจุที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะในกรณีของวัตถุดิบตั้งต้นและวัสดุการบรรจุที่มาจากแหล่งใหม่

๔.๒ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการควบคุมระหว่างกระบวนการในส่วนที่เป็นจุดวิกฤตและผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูป

๔.๓ การทบทวนเกี่ยวกับทุรณผลิตที่พบว่าไม่ผ่านข้อกำหนดและการสืบสวนหาสาเหตุ

๔.๔ การทบทวนเกี่ยวกับทุกความเบี่ยงเบน หรือการไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดที่มีนัยสำคัญ การสืบสวนหาสาเหตุ ประสิทธิภาพของปฏิบัติการแก้ไข และปฏิบัติการป้องกัน

๔.๕ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการหรือวิธีวิเคราะห์

๔.๖ การทบทวนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการยื่นคำขออนุญาต การอนุญาต การปฏิเสธ เอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยา รวมถึงเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาสำหรับประเทศที่ ๓ ในกรณีของการส่งออก

๔.๗ การทบทวนเกี่ยวกับผลของการตรวจติดตามความคงสภาพ และแนวโน้มที่ไม่พึงประสงค์

๔.๘ การทบทวนเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมด ข้อร้องเรียน และการเรียกเก็บยาคืนที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพผลิตภัณฑ์ รวมถึงการสืบสวนหาสาเหตุทันที

๔.๙ การทบทวนความเพียงพอของปฏิบัติการแก้ไขของกระบวนการหรืออุปกรณ์ที่เกิดขึ้นก่อนหน้า

๔.๑๐ กรณีของยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับใหม่ หรือมีการเปลี่ยนแปลงไปจากทะเบียนตำรับต้องทำการทบทวนเงื่อนไขหรือคำรับรองที่ได้ทำไว้เกี่ยวกับการตรวจสอบภายหลังที่ผลิตภัณฑ์ยาออกสู่ตลาดแล้ว

๔.๑๑ สถานะของการตรวจรับรองเครื่องมือและระบบสนับสนุนการผลิตที่เกี่ยวข้อง เช่น ระบบอากาศระบบน้ำ ก๊าซอัด และอื่นๆ

๔.๑๒ การทบทวนเกี่ยวกับข้อตกลงทางเทคนิค (Technical agreements) เพื่อให้แน่ใจว่ามีความทันสมัยอยู่เสมอ

4

1. A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources

Review:

- a. out-of-specification (OOS) and out-of-trend (OOT) results
- b. deviation reports
- c. non-conformances
- d. rejected materials and supplier corrective action requests
- e. vendor assurance of new suppliers, including supply chain traceability of active substances

2. A review of critical in-process controls and finished product results

Based on the assumption that exceptions are captured in relevant deviation and or out-of-specification logs:

- a. Evaluate deviation logs for in-process checks that are outside of targets
- b. Identify trends for deviations as they relate to specific products
- c. If there is a trend for any specific product, then perform a root cause analysis
- d. Review laboratories OOS log
- e. Identify trends of out-of-specifications for specific products. Perform a root cause analysis

<https://www.tga.gov.au/publication/product-quality-reviews-pqrs-listed-and-complementary-medicines>

5

3. A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation

- a. Review any failed batches that resulted in an OOS, deviation, incident or non-conforming product
- b. The investigations should encompass failed batches of finished product, intermediate product as well as starting materials, including raw materials and components where applicable

4. A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventative actions taken

- a. Evaluate the following quality systems, which impact on product quality:
 - i. the number of unplanned events (deviations and incidents), non-conformances, out-of-specifications and out-of-trends
 - ii. the number of planned deviations and number of batches manufactured or released or rejected (and reason for rejection)
- b. Analysis relating to product quality is to include, but not be limited to, the number of repeat events (planned and unplanned). Evaluate corrective actions and their effectiveness, which is linked to the evaluation for item 9

<https://www.tga.gov.au/publication/product-quality-reviews-pqrs-listed-and-complementary-medicines>

6

5. A review of all changes carried out to the processes or analytical methods

Review:

- a. changes (change controls) to manufacturing processes or analytical methods
- b. validation requirements derived from changes to analytical methods, process validation or grouping justifications
- c. impact of changes to ongoing stability, especially stability groupings

6. A review of marketing authorisation variations submitted, granted or refused

- a. Review section 31 requests for information
- b. Review and evaluate the reason for changes to product entries
- c. Review and evaluate the reason for changes to labels
- d. Review internal change control process
- e. Review for trend and root cause

<https://www.tga.gov.au/publication/product-quality-reviews-pqrs-listed-and-complementary-medicines>

7

7. A review of the results of the stability monitoring program and any adverse trends

- a. Review stability results relating to product or product grouping
- b. Review OOS and OOT investigations relating to stability testing
- c. Where manufacturer has grouped products, then document a summary of the grouping justification
- d. Review and confirm the rationale for the shelf life. Where stability data has not yet been created, confirm the justification for the interim shelf life

8. A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time

- a. Document the number of returns, complaints and recalls
- b. Review significant trends and corrective actions implemented as part of the analysis relating to product quality issues

9. A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions

- a. Review CAPA logs for process and equipment issues
 - Pay special attention to ensure that these corrective and preventative actions have not introduced new risks for the products or process
 - Perform an effectiveness review to evaluate whether a CAPA has met its objective based on pre-defined criteria and supporting data or evidence. This review should demonstrate reduction or prevention of occurrence
- b. Review maintenance records
- c. Review equipment and process validation schedules for completion
- d. Review calibration records

<https://www.tga.gov.au/publication/product-quality-reviews-pqrs-listed-and-complementary-medicines>

8

10. **For new marketing authorisations and variations to marketing authorisations, a review of post-marketing commitments**
Review new marketing authorisations or variations to marketing authorisations since the last PQR. The following may form part of this review process:
- a. Review new marketing authorisations and variations to ensure that each step of manufacture is carried out by a manufacturer licensed to complete that step, or is certified to conduct that step (for manufacturers outside of Australia), unless exempt under Part 3.3 of the Therapeutic Goods Act 1989. This may also include a partial manufacturing step, for example, review of the starting material manufacturer to confirm GMP compliance to satisfy the ARTG entry requirements
 - b. Review change control system for regulatory changes
11. **The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc.**
- a. Review the summary of Validation Master Plan schedules, which will show current status of all equipment in the manufacturing and packaging facilities. This should include computerised systems and analytical testing methods
 - b. The summary provided should include, but not be limited to:
 - i. maintenance records
 - ii. incident and deviation reports created as a result of maintenance issues
 - iii. calibration records
 - iv. CAPA reports relating to equipment or utilities and the root cause and effective closure of same
12. **A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 of the PIC/S Guide to ensure that they are up-to-date**
- a. Provide a summary table of third party contractors used and GMP and technical agreement status
 - b. Review GMP and technical agreements to ensure they are in place and current. Include any changes made since previous PQR
 - c. Check that agreements exist with all contractors, for example, laboratories, third party manufacturers, sponsors and consultants

<https://www.tga.gov.au/publication/product-quality-reviews-pqrs-listed-and-complementary-medicines>

ข้อมูลที่ใช้ในการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

- RM, PM, especially new sources.
- Parameters in critical manufacturing step and finished product results
- Any lots that are Out-of-Specification
- All deviations, NC, CAPA
- Complaint, Recall, Return
- Change control
- Qualification status
- Technical agreements
- marketing authorization variations submitted, granted or refused
- Stability data

Grouping products

Grouping for any medicines ⁸

Grouping (sometimes referred to as bracketing or matrixing) can be acceptable for any medicinal product (Product Quality Review section of Chapter 1, Part 1 of the PIC/S Guide to GMP) when the number of batches manufactured annually for each product within the group is low and the grouped medicines are both:

- of the same pharmaceutical form containing the same or very similar active ingredients
- manufactured using the same equipment

Grouping for listed and complementary medicines

For listed and complementary medicines, grouping can be based on products that have **similarly constructed** formulations and a **similar method** of manufacture.

For your scientific justification of the grouping approach, consider:

- dosage form
- packaging
- equipment train
- ingredient matrix
- quantities of active ingredients

You may use a different grouping rationale to that applied for process validation and stability testing for listed and complementary medicines.

<https://www.tga.gov.au/publication/product-quality-reviews-pqrs-listed-and-complementary-medicines>



Grouping products

Content of a group PQR

The PQR for a group should:

- document the grouping approach, with a scientific justification for the approach
- include a documented review of all applicable items specified in the Product Quality Review section of Chapter 1, Part 1 of the PIC/S Guide to GMP
- be performed on all batches of a specific group of products manufactured during the review period

The report should highlight and discuss any identified adverse trends for the purpose of implementing improvements to ensure that systems and processes remain in a validated and controlled state.

Batches within a group

List and review all batches of all products in the group. It is unacceptable to review only a representative (or even a 'worst case') product in a group.

<https://www.tga.gov.au/publication/product-quality-reviews-pqrs-listed-and-complementary-medicines>



Grouping products

final presentations are the same but difference pack size or different brand name

ingredients and primary packaging is the same, but different strengths

Final presentations are the same but difference marketed regions and/or product registrations

13

High Risk

- ยาฉีด , Cytotoxic drug , Sustained release preparations ในกรณีที่ ไม่มีการผลิตยาดังกล่าว ให้หมายถึงยาตำรับที่มี ปริมาณการผลิตสูงสุด สามอันดับ ให้มีการ ทบทวนต่อเนื่องทุกปี

Medium Risk

- ยากลุ่ม Potent drugs หรือยาที่มีปริมาณตัวยาสําคัญต่ำกว่า 2 mg ต่อ unit dose และยากลุ่ม Penicillins , Cephalosporins , Carbapenems หรือยาก ลุ่มที่มี Beta-lactam ring ให้มีการทบทวนต่อเนื่อง ทุก 2 ปีเป็นอย่างน้อย

Low Risk

- ยาตำรับอื่นๆ นอกเหนือจากตำรับข้างต้นให้มีการทบทวน ต่อเนื่องทุก 3 ปีเป็นอย่าง น้อย

14

ขั้นตอนการปฏิบัติงาน

1. ประเมินความเสี่ยงผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตเพื่อแบ่งระยะเวลาการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ยา
2. เก็บรวบรวมข้อมูลผลิตภัณฑ์และกิจกรรมที่เกี่ยวข้องในรอบปี
3. จัดทำรายงานและเสนอแก่ผู้บริหารต่อไป

Risk management for PQR

ปริมาณการผลิต	ความหมาย
Low	ยาที่ผลิตน้อยกว่า 5 ครั้ง (Lot) ต่อปี
Medium	ยาที่ผลิตปริมาณ 5 – 15 ครั้ง (Lot) ต่อปี
High	ยาที่ผลิตมากกว่า 15 ครั้ง (Lot) ต่อปี

กลุ่มยา	ความหมาย
High	ยาฉีด, Cytotoxic drug, Sustained release preparations
Medium	Potent drugs หรือยาที่มีปริมาณตัวยาสำคัญต่ำกว่า 2 mg/dose Penicillins, cephalosporins, ยากลุ่มที่มี Beta-lactam rings
Low	ยาตำรับอื่นๆ นอกเหนือจากตำรับข้างต้น

Risk management for PQR



Risk classification

ปริมาณการผลิต กลุ่มยา	High	Medium	Low
High			
Medium			
Low			

Minor	
Major	
Critical	

17

Risk management for PQR



ยาที่มี ปัญหา/Shelf-life	ความหมาย
Low	ยาที่พบบันทึกการบริหารการจัดการคุณภาพ ได้แก่ Change control หรือ Deviation รวมกันไม่เกิน 2 ฉบับ/ปี หรือเป็นยาที่มีบันทึกการเรียกคืน ร้องเรียนจากลูกค้า 1 ครั้ง/ปี หรือเป็นยา Stable มาก มี shelf life มากกว่า 4 ปี
Medium	ยาที่พบบันทึกการบริหารการจัดการคุณภาพ ได้แก่ Change control หรือ Deviation รวมกันไม่เกิน 3 - 8 ฉบับ/ปี หรือเป็นยาที่มีบันทึกการเรียกคืน ร้องเรียนจากลูกค้า 2 - 4 ครั้ง/ปี หรือเป็นยาที่มี Shelf-life 2 - 4 ปี
High	ยาที่พบบันทึกการบริหารการจัดการคุณภาพ ได้แก่ Change control หรือ Deviation รวมกันไม่เกิน 8 ฉบับ/ปี หรือเป็นยาที่มีบันทึกการเรียกคืน ร้องเรียนจากลูกค้า 4 ครั้ง/ปี หรือเป็นยาไม่ Stable มี shelf life น้อยกว่า 2 ปี

18

Risk management for PQR

Risk priority

ยาที่มีปัญหา หรือ Shelf -life Risk Class.	High	Medium	Low
High			
Medium			
Low			

Low priority	
Medium priority	
High priority	

19

การดำเนินการทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์

High Priority	ผลิตภัณฑ์ที่นำมาทบทวนก่อนและให้มีการทบทวน ต่อเนื่องทุกปี
Medium Priority	ผลิตภัณฑ์ที่นำมาทบทวนหลังผลิตภัณฑ์กลุ่ม High Risk และให้มีการทบทวนต่อเนื่องทุก 2 ปี
Low Priority	ผลิตภัณฑ์ที่นำมาทบทวนหลังสุดและให้มีการทบทวน ต่อเนื่องทุก 3 ปี

ขอขอบคุณ เนื้อหาจาก Annual Product Review

โดย Wachiraporn Hemmala

Head of Quality Assurance Department

Queen Saovabha Memorial Institute, The Thai Red Cross Society

16 August 2016

20