

Kapitel 6 Qualitätskontrolle

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision

Grund der Änderung: Einbeziehung eines neuen Abschnitts über den technischen Transfer von Analysemethoden und anderen Punkten, wie Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (OOS-Ergebnisse, Out of Specification results).

Termin des Inkrafttretens: 1. Oktober 2014

Grundsätze

Dieses Kapitel steht in Zusammenhang mit allen relevanten Abschnitten der GMP-Leitlinien.

Die Qualitätskontrolle befasst sich mit Probenahme, Spezifikationen und Prüfung sowie Organisation, Dokumentation und Freigabeverfahren, die sicherstellen, dass die jeweils notwendigen und relevanten Prüfungen durchgeführt und weder Materialien für den Einsatz, noch Produkte für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben werden, bevor ihre Qualität als zufrieden stellend beurteilt wurde. Die Qualitätskontrolle ist nicht auf Laborarbeiten beschränkt, sondern muss bei allen die Produktqualität betreffenden Entscheidungen einbezogen werden. Die Unabhängigkeit der Qualitätskontrolle von der Produktion ist für das ordnungsgemäße Arbeiten der Qualitätskontrolle von grundlegender Bedeutung.

Allgemeine Anforderungen

- 6.1 Jeder Inhaber einer Herstellungserlaubnis sollte über eine Qualitätskontrollabteilung verfügen. Diese Abteilung sollte von anderen Abteilungen unabhängig sein und unter der Leitung einer Person mit angemessener Qualifikation und Erfahrung stehen, die ein oder mehrere Kontrolllaboratorien zur Verfügung hat. Es müssen ausreichende Mittel verfügbar

sein, damit alle Maßnahmen der Qualitätskontrolle wirksam und zuverlässig ausgeführt werden können.

- 6.2 Die wichtigsten Pflichten des Leiters der Qualitätskontrolle sind in Kapitel 2 zusammengefasst. Die Qualitätskontrollabteilung insgesamt hat noch weitere Aufgaben, wie die Festlegung, Validierung und Ausführung aller Qualitätskontrollverfahren, Beaufsichtigung der Kontrolle von Referenz- und /oder Rückstellmustern von Materialien und Produkten, soweit zutreffend, Sicherstellung der ordnungsgemäßen Kennzeichnung der Behältnisse, die die Materialien und Produkte enthalten, Sicherstellung der Überwachung der Produktstabilität, Mitwirkung an der Untersuchung von Beanstandungen hinsichtlich der Produktqualität, usw. Alle diese Vorgänge sollten gemäß schriftlich festgelegten Verfahren durchgeführt und, wenn nötig, protokolliert werden.
- 6.3 Die Bewertung des Fertigprodukts sollte alle relevanten Faktoren umfassen, einschließlich der Produktionsbedingungen, der Ergebnisse von Inprozesskontrollen, der nochmaligen Überprüfung der Herstellungs- (einschließlich Verpackungs-)dokumentation, der Übereinstimmung mit den Spezifikationen des Fertigprodukts und der Überprüfung der endgültigen Packung.
- 6.4 Das Personal der Qualitätskontrolle sollte Zugang zu den Produktionsbereichen haben, um Proben zu nehmen und soweit zutreffend, Untersuchungen durchzuführen.

Gute Kontrolllabor-Praxis

- 6.5 Räumlichkeiten und Ausrüstung von Kontrolllaboratorien sollten den in Kapitel 3 beschriebenen allgemeinen und besonderen Anforderungen an Qualitätskontrollbereiche entsprechen. Laborausrüstung sollte nicht routinemäßig zwischen Hochrisikobereichen transportiert werden, um zufällige Kreuzkontaminationen zu vermeiden.
- 6.6 Das Personal, die Räumlichkeiten und die Ausrüstung in den Laboratorien sollten den Aufgaben entsprechen, die sich aus der Art und dem Umfang der Herstellungstätigkeiten ergeben. Der Einsatz externer Laboratorien in Übereinstimmung mit den in Kapitel 7 "Prüfung im Auftrag" beschriebenen Grundsätzen kann aus bestimmten Gründen akzeptiert werden. Dies sollte jedoch in den Protokollen der Qualitätskontrolle vermerkt werden.

Dokumentation

- 6.7 Laborunterlagen sollten den im Kapitel 4 genannten Anforderungen entsprechen. Ein wesentlicher Teil der dort genannten Dokumentation betrifft die Qualitätskontrolle. Die folgenden Unterlagen sollten der Qualitätskontrollabteilung ohne weiteres zur Verfügung stehen:
- (i) Spezifikationen;
 - (ii) Verfahren, die die Probenahme, Testung, Aufzeichnungen (einschließlich der Arbeitsblätter und / oder Laborjournale), die Dokumentation und die Verifizierung beschreiben;
 - (iii) Verfahren zur Kalibrierung / Qualifizierung von Geräten und zur Wartung der Ausrüstung sowie zur Dokumentation;
 - (iv) Verfahren zur Untersuchung von OOS-Ergebnissen (Out of Specification results) und OOT-Ergebnissen (Out of Trend results);
 - (v) Testprotokolle und / oder Analysenzertifikate;
 - (vi) soweit erforderlich, Daten aus der Überwachung der Umgebungsbedingungen (Luft, Wasser und andere Betriebsmittel);
 - (vii) soweit zutreffend, Protokolle über die Validierung der Prüfmethode;
- 6.8 Alle Unterlagen der Qualitätskontrolle, die sich auf ein Chargenprotokoll beziehen, sollten gemäß der in Kapitel 4 beschriebenen Grundsätze zur Aufbewahrung der Chargendokumentation aufbewahrt werden.
- 6.9 Einige Daten (z.B. Testergebnisse, Ausbeuten, Umgebungskontrollen) sollten so aufgezeichnet werden, dass Trends ermittelt werden können. Alle OOT-Ergebnisse oder Daten, die außerhalb der Spezifikation liegen, sollten angesprochen und untersucht werden.
- 6.10 Zusätzlich zu den zu einem Chargenprotokoll gehörenden Informationen sollten andere Rohdaten wie Laborjournale und/oder -aufzeichnungen aufbewahrt werden und schnell zur Verfügung stehen.

Probenahme

6.11 Die Probenahme sollte durchgeführt und dokumentiert werden nach genehmigten, schriftlich festgelegten Verfahren, die folgendes beschreiben:

- (i) Methode der Probenahme;
- (ii) einzusetzende Ausrüstung;
- (iii) zu entnehmende Probenmenge;
- (iv) Anweisungen für jede erforderliche Unterteilung der Probe;
- (v) Art und Beschaffenheit des zu verwendenden Probenbehältnisses;
- (vi) Kennzeichnung von Behältnissen, aus denen Proben gezogen werden;
- (vii) alle zu beachtenden besonderen Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere bei der Probenahme von sterilen oder giftigen Materialien;
- (viii) Lagerungsbedingungen;
- (ix) Anweisungen für die Reinigung und Aufbewahrung der Probenahmeausrüstung.

6.12 Die Proben sollten für die Material- oder Produktcharge, der sie entnommen wurden, repräsentativ sein. Es können weitere Proben entnommen werden, um sehr kritische Prozessschritte zu überwachen (z.B. Prozessbeginn oder Prozessende). Der Probeentnahmeplan sollte sachgerecht begründet sein und auf der Risikomanagement-Herangehensweise basieren.

6.13 Die Probenbehältnisse sollten Etiketten tragen mit Angabe des Inhalts, der Chargenbezeichnung, des Datums der Probenahme und der Behältnisse, aus denen die Proben entnommen wurden. Sie sollten in einer Art und Weise gehandhabt werden, mit der das Risiko einer Vermischung minimiert wird und um die Proben vor nachteiligen Lagerungsbedingungen zu schützen.

6.14 Weitere Anleitungen zu Referenz- und Rückstellmustern sind in Anhang 19 beschrieben.

Testung

- 6.15 Die Testmethoden sollten validiert sein. Ein Labor, das Testmethoden einsetzt, aber nicht die Originalvalidierung durchgeführt hat, sollte die Eignung der Testmethode nachweisen. Alle in den Arzneimittelzulassungsunterlagen oder dem technischen Dossier beschriebenen Testverfahren sollten in Übereinstimmung mit den genehmigten Methoden durchgeführt werden.
- 6.16 Die erhaltenen Ergebnisse sollten protokolliert werden. Die Ergebnisse von Parametern, die als Qualitätsmerkmale oder als kritisch identifiziert wurden, sollten geprüft werden, ob ein Trend vorliegt und daraufhin kontrolliert werden, ob sie miteinander in Einklang stehen. Alle Berechnungen sollten kritisch überprüft werden.
- 6.17 Die durchgeführten Testungen sollten protokolliert werden. Die Protokolle sollten mindestens folgende Angaben enthalten:
- i. Name des Materials oder Produkts und, soweit zutreffend, Darreichungsform;
 - ii. Chargenbezeichnung und, soweit zutreffend, Hersteller und/oder Lieferant;
 - iii. Bezugnahme auf die jeweiligen Spezifikationen und Testverfahren;
 - iv. Testergebnisse, einschl. Beobachtungen und Berechnungen, sowie Referenz zu Analysenzertifikaten;
 - v. Daten der Testung;
 - vi. Namenszeichen der Personen, die die Testungen durchgeführt haben;
 - vii. soweit zutreffend, Namenszeichen der Personen, die die Testungen und Berechnungen verifiziert haben;
 - viii. klare Aussage zur Freigabe oder Zurückweisung (oder eine andere Entscheidung hinsichtlich des Status) mit Datum und Unterschrift der hierfür als verantwortlich bestellten Person;
 - ix. Bezugnahme auf die eingesetzte Ausrüstung.

- 6.18 Alle Inprozesskontrollen, auch die im Produktionsbereich vom dortigen Personal durchgeführten, sollten nach Methoden erfolgen, die von der Qualitätskontrolle genehmigt sind. Die Ergebnisse sollten protokolliert werden.
- 6.19 Auf die Qualität von Laborreagenzien, Lösungen, Glaswaren, Referenzstandards und Kulturmedien sollte besonders geachtet werden. Ihre Zubereitung und Kontrolle sollte nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen. Der Grad der Kontrollen sollte angemessen sein zu ihrem Gebrauch und zu den verfügbaren Stabilitätsdaten.
- 6.20 Referenzstandards sollten so hergestellt werden, dass sie für den vorgesehenen Gebrauch geeignet sind. Ihre Eignung und entsprechende Zertifizierung sollte klar festgestellt und dokumentiert werden. Sofern amtliche Referenzstandards (Compendial reference standards) von einer offiziell anerkannten Quelle verfügbar sind, sollten sie, wenn nichts anderes gerechtfertigt erscheint, vorzugsweise als Primärstandards genutzt werden (der Gebrauch von Sekundärstandards ist dann erlaubt, wenn ihre Rückverfolgbarkeit zu den Primärstandards nachgewiesen und dokumentiert wurde). Diese Compendial Referenzstandards sollten für die Zwecke eingesetzt werden, die in der entsprechenden Monographie beschrieben sind, sofern von der national zuständigen Behörde nichts anderes zugelassen ist.
- 6.21 Laborreagenzien, Lösungen, Referenzstandards und Kulturmedien sollten mit dem Datum ihrer Zubereitung, dem Öffnungsdatum und der Unterschrift der Person versehen sein, die sie hergestellt hat. Das Verfalldatum der Reagenzien und der Kulturmedien sowie besondere Lagerungsbedingungen sollten auf dem Etikett angegeben werden. Außerdem sollten bei volumetrischen Lösungen das Datum der letzten Einstellung und der jeweils gültige Faktor vermerkt sein.
- 6.22 Falls nötig, sollte das Eingangsdatum von jeder für die Testungen verwendeten Substanz (z.B. Reagenzien, Lösungen und Referenzstandards) auf dem Behältnis vermerkt werden. Anweisungen für Gebrauch und Aufbewahrung sollten befolgt werden. In bestimmten Fällen kann eine Identitätsprüfung und/oder eine andere Prüfung der Reagenzien nach Erhalt oder vor Gebrauch nötig sein.
- 6.23 Kulturmedien sollten in Übereinstimmung mit den Anforderungen des jeweiligen Medienherstellers zubereitet werden, sofern dies nicht anderweitig wissenschaftlich gerechtfertigt werden kann.
- 6.24 Benutzte mikrobiologische Kulturmedien und Stämme sollten nach einer Standardmethode dekontaminiert und so entsorgt werden, dass eine Kreuzkontamination

und Aufbewahrung von Resten vermieden wird. Die Haltbarkeit für den Gebrauch der mikrobiologischen Medien sollte festgelegt, dokumentiert und wissenschaftlich gerechtfertigt sein.

- 6.25 Tiere, die bei der Prüfung von Bestandteilen, Materialien oder Produkten eingesetzt werden, sollten, gegebenenfalls vor ihrer Verwendung in Quarantäne gehalten werden. Sie sollten so gehalten und kontrolliert werden, dass ihre Eignung für die beabsichtigte Verwendung gesichert ist. Sie sollten identifiziert werden und ausreichende Aufzeichnungen über die Geschichte ihrer Verwendung sollten aufbewahrt werden.

Fortlaufendes Stabilitätsprogramm

- 6.26 Nach der Markteinführung sollte die Stabilität des Arzneimittels nach einem kontinuierlichen geeigneten Verfahren überwacht werden, das das Auffinden stabilitätsbezogener Fragen / Probleme (z.B. Änderungen des Verunreinigungsgrads oder im Dissolutionsverhalten) in Bezug auf die Arzneiform und ihre Verpackung erlaubt.
- 6.27 Zweck des fortlaufenden Stabilitätsprogramms ist, das Produkt während seiner Haltbarkeitsdauer zu überwachen und festzustellen, dass das Produkt unter den seiner Kennzeichnung entsprechenden Lagerungsbedingungen seine Spezifikationen erfüllt und dies auch für die gesamte Haltbarkeitsdauer erwartet werden kann.
- 6.28 Dies gilt hauptsächlich für das Arzneimittel in seiner Verkaufsverpackung, jedoch sollte auch die Einbeziehung von Bulkware in das Programm erwogen werden. Zum Beispiel sollte, wenn Bulkware vor ihrer Verpackung und/oder ihrem Versand von einer Herstellungsstätte zu einer Verpackungsstätte über einen langen Zeitraum gelagert wird, der Einfluss dieser Konditionen auf die Stabilität des verpackten Produkts beurteilt und unter Umgebungsbedingungen überprüft werden. Zusätzlich sollten Zwischenprodukte, die über längere Zeiträume gelagert und eingesetzt werden, Berücksichtigung finden. Stabilitätsstudien zu dem für die Verabreichung zubereiteten (rekonstituierten) Produkt werden während der Produktentwicklung durchgeführt und müssen nicht kontinuierlich überwacht werden. Jedoch kann erforderlichenfalls auch die Stabilität von zubereiteten Produkten überwacht werden.
- 6.29 Das fortlaufende Stabilitätsprogramm sollte in einem schriftlichen Plan nach den allgemeinen Regeln in Kapitel 4 beschrieben und die Ergebnisse sollten in einem formalisierten Bericht niedergelegt werden. Die im Rahmen des fortlaufenden

Stabilitätsprogramms verwendete Ausrüstung (u. a. Klimakammern) sollte qualifiziert sein und gewartet werden, den allgemeinen Regeln des Kapitels 3 und Anhang 15 folgend.

6.30 Der Plan für ein fortlaufendes Stabilitätsprogramm sollte sich bis zum Endpunkt der jeweiligen Haltbarkeitsdauer erstrecken und mindestens folgende Angaben beinhalten:

- i. Anzahl der Chargen pro Stärke und unterschiedlicher Chargengröße, sofern zutreffend
- ii. relevante physikalische, chemische, mikrobiologische und biologische Testverfahren
- iii. Akzeptanzkriterien
- iv. Bezugnahme auf die Testverfahren
- v. Beschreibung des Verschlusssystems der Behältnisse
- vi. Prüfintervalle (Zeitpunkte)
- vii. Beschreibung der Lagerungsbedingungen (es sollten - im Einklang mit der Produktkennzeichnung - standardisierte ICH-Bedingungen für Langzeitstudien verwendet werden)
- viii. sonstige für das jeweilige Arzneimittel spezifische Parameter.

6.31 Der Plan für das fortlaufende Stabilitätsprogramms kann sich von dem der ursprünglichen Langzeitstabilitätsstudie in den Arzneimittelzulassungsunterlagen unterscheiden, vorausgesetzt, dass dies begründet und im Plan dokumentiert ist (z.B. Prüffrequenz oder bei Aktualisierungen bzgl. ICH/VCH-Empfehlungen).

6.32 Die Anzahl der geprüften Chargen und die Prüffrequenz sollten eine ausreichende Datenmenge liefern, um Trendanalysen zu ermöglichen. Sofern dies nicht anderweitig gerechtfertigt werden kann, sollte von jedem hergestellten Produkt mindestens eine Charge pro Jahr für jede Stärke und, falls erforderlich, jedes Primärverpackungsmaterial in das Stabilitätsprogramm einbezogen werden (es sei denn, im entsprechenden Jahr wurde keine Charge hergestellt). Für Produkte, für deren fortlaufende Stabilitätsüberwachung normalerweise eine Prüfung unter Verwendung von Tieren erforderlich ist und keine geeigneten alternativen, validierten Prüfverfahren zur Verfügung stehen, kann für die Entscheidung über die Prüffrequenz eine Nutzen-Risiko-Bewertung

herangezogen werden. Das Prinzip der „Bracketing und Matrixing Designs“ kann angewendet werden, wenn dies im Plan wissenschaftlich begründet wird.

- 6.33 In bestimmten Situationen sollten zusätzliche Chargen in das fortlaufende Stabilitätsprogramm einbezogen werden. Zum Beispiel sollten fortlaufende Stabilitätsstudien nach jeder signifikanten Änderung oder Abweichung vom Herstellungsprozess oder der Verpackung durchgeführt werden. Der Einschluss jedes Aufarbeitungs-, Umarbeitungs-, oder Rückgewinnungsprozesses in das Programm sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden.
- 6.34 Ergebnisse von fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten dem Schlüsselpersonal und insbesondere der/den Sachkundigen Person(en) zur Verfügung gestellt werden. Wenn die fortlaufenden Stabilitätsstudien in einer anderen Betriebsstätte als der Herstellungsstätte der Bulkware oder des Endprodukts durchgeführt werden, sollte eine schriftliche Vereinbarung zwischen den beteiligten Parteien vorliegen. Die Ergebnisse der fortlaufenden Stabilitätsstudien sollten zur Überprüfung durch die zuständige Behörde in der Herstellungsstätte verfügbar sein.
- 6.35 OOS-Ergebnisse oder signifikante atypische Trends sollten untersucht werden. Jedes bestätigte OOS-Ergebnis oder ein signifikanter negativer Trend, die Chargen betreffen, die für den Markt freigegeben waren, sollte den jeweils zuständigen Behörden gemeldet werden. Eine mögliche Auswirkung auf auf dem Markt befindliche Chargen sollte in Übereinstimmung mit Kapitel 8 des GMP Leitfadens und in Abstimmung mit der jeweiligen zuständigen Behörde sorgfältig untersucht werden.
- 6.36 Eine Zusammenfassung aller generierten Daten, einschließlich aller vorläufig getroffenen Schlussfolgerungen zum Programm, sollte schriftlich erstellt und aufbewahrt werden. Diese Zusammenfassung sollte einer regelmäßigen Überprüfung unterzogen werden.

Technischer Transfer von Prüfmethoden

- 6.37 Vor einem Transfer von Prüfmethoden sollte der Transferbetrieb belegen, dass die Testmethode(n) mit denen, die in den Arzneimittelzulassungsunterlagen oder den relevanten technischen Dossier beschrieben sind, übereinstimmen. Die ursprüngliche(n) Validierung(en) der Testmethode(n) sollten überprüft werden, um sicherzustellen, dass sie mit den geltenden ICH/VCH Anforderungen übereinstimmen. Eine Lückenanalyse sollte durchgeführt und dokumentiert werden, um alle ergänzenden Validierungen zu identifizieren, die vor dem technischen Transferprozess durchgeführt werden sollten.

6.38 Der Transfer von einem Labor (Transferlabor) zu einem anderen Labor (Erhaltendes Labor) sollte in einem detaillierten Plan beschrieben sein.

6.39 Das Transferprotokoll sollte mindestens die folgenden Parameter einschließen

- i. Identifizierung der durchzuführenden Testung und der relevanten Prüfmethode(n), die dem Transfer unterzogen werden sollen;
- ii. Identifizierung der zusätzlichen Schulungsanforderungen;
- iii. Identifizierung der Standards und zu prüfenden Proben;
- iv. Identifizierung spezieller Transport- und Lagerungsbedingungen der Prüfgegenstände;
- v. die Akzeptanzkriterien, basierend auf der aktuellen Studie zur Validierung der Methodik und in Hinblick auf die ICH/VCH Anforderungen

6.40 Abweichungen vom Plan sollten vor Abschluss des technischen Transferprozesses untersucht werden. Der technische Transferbericht sollte das Vergleichsergebnis des Prozesses dokumentieren und, soweit zutreffend, Bereiche identifizieren, die weitere Revalidierungen der Testmethoden erfordern.

6.41 Gegebenfalls richten sich spezielle Anforderungen, die in anderen Europäischen Leitlinien beschrieben werden, an den Transfer besonderer Testmethoden (z.B. Nahinfrarotspektroskopie).