

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 1 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Qualifizierung; Validierung	
Querverweise	AiM 071218; AiM 071229; AiM 071230; AiM 071231; AiM 071232	
erstellt	EFG 10	
fachlich geprüft	Dr. Petra Rempe (EFG 10)	05.02.2020
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	11.02.2020
Beschlussfassung durch:	<input checked="" type="checkbox"/> erstellende EFG <input type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
beschlossen	EFG 10	05.02.2020
	Humanarzneimittelbereich Dr. Birgit Jung, Vorsitzende AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Gabriela Wallner, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 2 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inhaltsverzeichnis:

1	ZWECK	3
2	GRUNDPRINZIPIEN DER QUALIFIZIERUNG/VALIDIERUNG.....	5
2.1	Verantwortlichkeiten	5
2.1.1	Generell.....	5
2.1.2	Qualifizierung	5
2.1.3	Validierung	5
2.1.4	Vergabe an Dritte	6
2.2	Risikobeurteilung.....	7
2.3	Dokumentation	8
2.3.1	Allgemeines.....	8
2.3.2	Validierungsmasterplan (VMP)	8
2.3.3	Qualifizierungs-/Validierungsplan.....	9
2.3.4	Qualifizierungs-/Validierungsbericht.....	10
3	INSPEKTION DER QUALIFIZIERUNG VON RÄUMEN UND ANLAGEN	11
3.1	Anforderungen an die Qualifizierung von Räumen.....	11
3.1.1	Allgemeines.....	11
3.1.2	Produktionsräume	12
3.1.3	Lagerräume	13
3.1.4	Räume der Qualitätskontrolle	13
3.1.5	Nebenbereiche	14
3.2	Anforderungen an die Qualifizierung von Geräten/Anlagen	14
3.2.1	Nutzeranforderungen (User requirement specification, URS)	14
3.2.2	Designqualifizierung (DQ).....	14
3.2.3	Installationsqualifizierung (IQ).....	15
3.2.4	Funktionsqualifizierung (Operational Qualification - OQ)	16
3.2.5	Leistungsqualifizierung (Performance Qualification – PQ)	16
3.2.6	Qualifizierung von Betriebsmitteln.....	17
3.3	Qualifizierung einfacher oder baugleicher Geräte.....	18
3.4	Requalifizierung.....	18
4	INSPEKTION VON ÄNDERUNGSMANAGEMENTSYSTEMEN (CHANGE CONTROL)	18
5	ANLAGEN UND FORMULARE.....	20
6	ÄNDERUNGSGRUND	20

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 3 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Zweck

Qualifizierung und Validierung sind elementare Bestandteile des Qualitätssystems von Betrieben und Einrichtungen, die Arzneimittel, klinische Prüfpräparate oder Wirkstoffe herstellen, prüfen, lagern. Sie sollen belegen, dass die hierfür eingesetzten Räume, Anlagen und Verfahren für ihre Zwecke geeignet sind und sicherstellen, dass die Arzneimittel bzw. Wirkstoffe die erforderliche Qualität aufweisen. Damit sind Qualifizierung und Validierung grundlegende Faktoren für die Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit der Arzneimittel.

Die Forderung nach qualifizierten Räumen und Einrichtungen sowie validierten Verfahren findet ihre Grundlage in den arzneimittelrechtlichen Bestimmungen, wie § 14 Abs. 1 Nr. 6 und 6a AMG sowie § 5 Abs. 2, § 6 Abs. 1, § 7 Abs. 5, § 13 Abs. 5, § 14 Abs. 3, § 22 Abs. 5 und § 23 Abs. 3 AMWHV. Sie ist darüber hinaus ein wesentlicher Bestandteil des GMP-Regelwerkes.

Um die umfangreichen Ausführungen und Inhalte zu den zahlreichen Bereichen in einer für den Leser günstigen Form bereitzustellen, wurde eine modulare Struktur der Dokumente gewählt. Neben dem vorliegenden Dokument, das die generellen Anforderungen für Qualifizierung und Validierung zum Inhalt hat, gibt es noch folgende AiMs:

- AIM 071229 Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)
- AIM 071230 Inspektion der Reinigungsvalidierung
- AIM 071231 Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer
- AIM 071232 Inspektion der Transportverifizierung
- AIM 071218 Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen (QRM)

Die erarbeiteten Dokumente

- richten sich an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der zuständigen Behörden, welche die ordnungsgemäße Umsetzung von Qualifizierung/Validierung beim pharmazeutischen Hersteller zu überwachen haben.
- sollen der Vereinheitlichung der Anforderungen und Vorgehensweisen zwischen den zuständigen Behörden dienen und den verantwortlichen Inspektorinnen/Inspektoren eine Anleitung bei der Begutachtung der hier behandelten Themen sein.
- sollen grundsätzlich auf die Herstellung und Qualitätskontrolle aller pharmazeutischen Darreichungsformen angewandt werden. Für Wirkstoffe gelten diese Anforderungen in gleicher Weise, soweit diese die des Teils II des EU-GMP-Leitfadens nicht übersteigen.
- verpflichten weder die zuständigen Inspektorinnen/Inspektoren noch die überwachten Betriebe dazu, den Anforderungen und Vorgehensweisen stets und unter allen Umständen zu folgen.
- haben keine rechtliche Bindungswirkung, sondern stellen die aus der Sicht der Expertenfachgruppe "Qualifizierung/Validierung" akzeptablen Prinzipien und Vorgehensweisen in Bezug auf die behandelten Themen dar.
- unterliegen Veränderungen und können bei Bedarf aktualisiert werden.

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 4 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Spezifische Aspekte der Herstellung von sterilen Darreichungsformen, biotechnologischen Produkten oder Wirkstoffen sowie von computergestützten Systemen werden nicht im Detail behandelt.

Für viele der in diesem und den ergänzenden AiMs verwendeten Fachbegriffe wird auf das Formular 071211_F01 und die darin enthaltenen Erläuterungen verwiesen.

Anmerkungen zu den Inhalten des AiMs sind jederzeit erwünscht und sollten an folgende Adresse übersandt werden: zlg@zlg.nrw.de

Ohne Genehmigung der ZLG dürfen keine Inhalte der Website in veränderter Form weitergegeben werden.

Bei Vervielfältigungen ist die Quelle anzugeben; in diesem Fall wird die Übersendung eines Belegexemplars erbeten.

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 5 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

2 Grundprinzipien der Qualifizierung/Validierung

Die Schlüsselemente des Qualifizierungs-/Validierungsprogramms der Betriebsstätte sind eindeutig zu definieren und im Validierungsmasterplan (Kap. 2.3.2) niederzulegen.

Alle Aktivitäten in den Bereichen Qualifizierung und Validierung sind im Sinne des Lebenszyklusmodells zu planen und durchzuführen. D. h., es ist jeweils der Lebenszyklus der Einrichtungen und Ausrüstungen, Medienversorgung und Betriebsmittel (utilities), Prozesse und Produkte zu berücksichtigen. Eine gute Dokumentation der Qualifizierung und Validierung ist ein wichtiger Baustein, das Wissensmanagement über den gesamten Lebenszyklus zu unterstützen.

Generell gilt, dass die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die Tätigkeiten im Rahmen von Qualifizierung und Validierung übernehmen, entsprechend geschult sein müssen und die festgelegten Abläufe einzuhalten haben.

2.1 Verantwortlichkeiten

2.1.1 Generell

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus dem Qualitätsmanagement sollten grundsätzlich in Tätigkeiten im Rahmen von Qualifizierung und Validierung eingebunden werden. Dies soll auf den im Qualitätsmanagementsystem (QMS) festgelegten Informationswegen erfolgen und sicherstellen, dass das Unternehmen generell einen Überblick über den Stand von Qualifizierung und Validierung besitzt und damit gewährleisten, dass die firmeneigenen Anforderungen eingehalten werden.

2.1.2 Qualifizierung

Die Verantwortung für die Qualifizierung der Räume und Einrichtungen im Herstellungsbereich sowie für die Qualifizierung der Lagerbereiche und die Validierung des Warenmanagementsystems liegt bei der Leitung der Herstellung. Werden andere Abteilungen an der Qualifizierung beteiligt, so sind die Zuständigkeiten klar zu definieren.

Für die Qualifizierung der Räume und Geräte der Qualitätskontrolle ist die Leitung der Qualitätskontrolle verantwortlich.

Die sachkundige Person hat sich zu vergewissern, dass die erforderlichen Qualifizierungen durchgeführt wurden.

2.1.3 Validierung

Die arzneimittelrechtliche Verantwortung für die Validierung liegt bei der Leitung der Herstellung und der Leitung der Qualitätskontrolle in ihren jeweiligen Verantwortungsbereichen. Der Hersteller trägt die Verantwortung dafür, dass die erforderlichen Ressourcen zur Verfügung stehen. In der Praxis sind mehrere Abteilungen, neben der Herstellung und Qualitätskontrolle z. B. Entwicklung, Mikrobiologie, Technik, an den Validierungsprojekten beteiligt.

Dies gilt auch für den Fall, dass die Herstellung selbst an einen Auftragnehmer vergeben ist (Lohnherstellung). Unabhängig von vertraglichen Regelungen zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer hat der Auftragnehmer die Verantwortung, dass die in seinem Betrieb

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 6 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

durchgeführten Abläufe (Herstellung, Analytik, Reinigung) nach dem Stand von Wissenschaft und Technik ausgeführt und validiert werden.

Die sachkundige Person, welche die Zertifizierung von Fertigproduktchargen vornimmt, hat sich zu vergewissern, dass die erforderlichen Validierungen durchgeführt wurden.

2.1.4 Vergabe an Dritte

Wenn die Durchführung der Qualifizierung und/oder Validierung an andere delegiert wird, müssen die Zuständigkeiten klar vertraglich festgelegt sein. Dabei ist die Vertragsgestaltung von vielen Faktoren aber auch vom Charakter der Vertragsparteien abhängig. In folgenden rechtlichen Regelungen sind die Verantwortlichkeiten für die Qualifizierung und Validierung niedergelegt:

- Pharmazeutischer Unternehmer (pU) als Auftraggeber (Zulassungsinhaber, i. d. R. mit Erlaubnis nach § 52a AMG)

In diesem Punkt wird davon ausgegangen, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Erlaubnis nach § 13 oder § 72 AMG besitzt. Sollte dies der Fall sein, so wird auch auf den Abschnitt „Hersteller als Auftragnehmer“ verwiesen.

Verpflichtungen hinsichtlich der Validierung:

a) aus dem Zulassungsmodell:

- § 22 Abs. 4 AMG i. V. mit § 13 AMG (Nachweis Berechtigung des Arzneimittelherstellers - national)
- § 22 Abs. 5 AMG ggf. i. V. mit § 72 AMG (Nachweis Berechtigung des Arzneimittelherstellers - EU und Drittland)
- § 25 Abs. 2 Nr. 3 AMG i. V. mit § 30 Abs. 2 Nr. 4 AMG (Herstellung nach anerkannten pharmazeutischen Regeln)

b) aus der Funktion als Auftraggeber

- § 9 AMWHV (Verantwortungsabgrenzungsvertrag)
- § 13 Abs. 5 AMWHV (Validierung Herstellung)
- § 14 Abs. 3 AMWHV (Validierung Qualitätskontrolle)
- Methodentransfer (siehe AiM 071231, Kap. 3)
- EU-GMP-Leitfaden Teil I, Kapitel 7

- Hersteller als Auftragnehmer

Verpflichtungen hinsichtlich der Validierung:

a) als Erlaubnisinhaber

- § 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG (Arbeiten nach Stand von Wissenschaft und Technik)
- § 13 Abs. 5 AMWHV (Validierung Herstellung)
- § 14 Abs. 3 AMWHV (Validierung Qualitätskontrolle)
- § 7 Abs. 5 AMWHV (Lagerung und ggf. Transport; siehe unten)
- § 16 Abs. 2 Nr. 4 AMWHV (Zertifizierung für Teilschritte der Herstellung und Prüfung in Übereinstimmung mit Zulassung - Certificate of Manufacturing, CoM; Certi-

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 7 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

ificate of Analysis, CoA)

- o Annex 16

b) als Erlaubnisinhaber, der auch für die Freigabe zum Inverkehrbringen nach § 16 AMWHV verantwortlich ist

- o § 19 AMG (Sachkundige Person - Verantwortlichkeiten)
- o § 16 Abs. 2 Nr. 4 AMWHV (Sachkundige Person - Freigabe in Übereinstimmung mit Zulassung)
- o § 16 Abs. 4 und 5 AMWHV (bei mehreren Betriebsstätten)
- o § 17 Abs. 1 AMWHV (Freigabe zum Inverkehrbringen an die Erfüllung der Voraussetzungen gem. § 16 AMWHV gebunden)

c) als Auftragnehmer

- o § 9 AMWHV (Verantwortungsabgrenzungsvertrag)
- o EU-GMP-Leitfaden Teil I, Kapitel 7
- Hersteller als Auftraggeber
 - o § 9 AMWHV (Verantwortungsabgrenzungsvertrag)
 - o EU-GMP-Leitfaden Teil I, Kapitel 7
- Transport durch Dritte (im Auftrag eines Herstellers oder pU)

Verpflichtungen hinsichtlich der Transportverifizierung:

 - o § 9 AMWHV (Verantwortungsabgrenzungsvertrag)
 - o § 7 Abs. 5 AMWHV (Lagerung und Transport)
 - o siehe auch GDP für Humanarzneimittel (2013/C 343/01), Kapitel 7 und 9 (gem. Vorgaben der AM-HandelsV resp. des EU-GMP-Leitfadens)

Qualifizierungs- und Validierungsdokumente, die durch Dritte erstellt werden, sind vom Auftraggeber zu prüfen und zu genehmigen.

2.2 Risikobeurteilung

Anhang 15 sieht vor, dass Umfang und Tiefe der Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten mittels einer Risikobeurteilung festzulegen sind. Die Risikobeurteilungen sind entsprechend des QRM-Systems des Herstellers GMP-konform auszuführen. (EU-GMP-Leitfaden Teil I, Ziff. 1.12 ff.)

Über die einzelnen Entwicklungsphasen eines Arzneimittels nimmt das Wissen über das Produkt und die Prozesse und das Verständnis der Zusammenhänge stetig zu. Dem Lebenszyklusprinzip folgend bedeutet dies, dass die Bewertung der Risiken wiederholt werden muss, wenn dies angezeigt ist.

Es ist zulässig, bei neuen Projekten auf ggf. dazu vorhandene Risikobeurteilungen zurückzugreifen. Dies setzt allerdings voraus, dass die Nutzbarkeit vorhandener Dokumente geprüft wird.

Mit Hilfe von Risikoanalysen sollen die kritischen Faktoren von Geräten bzw. Anlagen oder Prozessen bestimmt und die erforderlichen Aktivitäten abgeleitet werden.

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 8 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Im EU-GMP-Leitfaden, Teil III (ICH Q9) werden dazu ausgewählte Methoden vorgestellt; u. a.:

- FMEA - Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (Failure Mode Effects Analysis)
- HACCP-Konzept (Hazard Analysis Critical Control Points)
- Ishikawa-Methode (Fischgrätenmodell, Fishbone-Analysis)

Die Auswahl der Methode erfolgt in Eigenverantwortung durch den pharmazeutischen Hersteller. Er soll die Risikobeurteilung anhand eines nachvollziehbar festgelegten und genehmigten Verfahrens durchführen. Dies gilt insbesondere für die Kriterien, die zur Entscheidung über das Risikoausmaß und die erforderlichen Maßnahmen führen.

Weiterführende Aussagen dazu finden sich auch im AiM 071218.

2.3 Dokumentation

Für die speziellen Anforderungen an Validierungsdokumente für Prozesse in den Bereichen Produktion, Reinigung, Analytik und Transport wird auf die eingangs erwähnten separaten AiMs verwiesen.

2.3.1 Allgemeines

Für die Gestaltung und Erstellung von Dokumenten gilt generell der EU-GMP-Leitfaden (Kapitel 4 Dokumentation und Annex 15 Kapitel 2). Darüber hinaus ist nun auch die Forderung nach angemessenen Überprüfungen der Integrität der Daten im Rahmen der Qualifizierung und Validierung formuliert.

Die Autorisierung der Pläne auf allen Stufen von Qualifizierung/Validierung muss im Qualitätssystem definiert sein. In der Regel erfolgt sie durch die Leitung der Herstellung bzw. Qualitätskontrolle sowie durch Mitarbeiter der Qualitätssicherung.

Insbesondere bei komplexen Projekten sind die Zusammenhänge zwischen den Dokumenten klar zu definieren.

Die Dokumentation sollte nach der Stilllegung eines Gerätes, einer Anlage bzw. nach der Aufgabe eines Verfahrens oder eines Prozesses bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums der letzten damit hergestellten Charge, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufbewahrt werden, §§ 20 und 29 AMWHV gelten analog.

2.3.2 Validierungsmasterplan (VMP)

Der Validierungsmasterplan ist ein übergeordnetes Dokument und beinhaltet die Qualifizierungs- und Validierungsprojekte des Herstellers. Er gibt der GMP-Inspektorin/dem GMP-Inspektor die Möglichkeit, das Herangehen des Unternehmens an Qualifizierung und Validierung, die Festlegung und die Organisation der erforderlichen Aktivitäten zu verstehen. Der Hersteller soll die erforderlichen Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten individuell festlegen und diese in einem VMP beschreiben.

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 9 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Bestandteile des Validierungsmasterplans sollen sein:

- Einleitung
 - Grundsätze des Unternehmens für Qualifizierung und Validierung
 - Definitionen
- Organisation
 - Verantwortlichkeiten für Qualifizierung und Validierung
 - Autorisierung der Pläne und Berichte auf allen Stufen von Qualifizierung/Validierung
 - Erforderliche Schulung
- Unternehmens-/Verfahrens-/Produktbeschreibung
- Grundsätze zur Risikobewertung
- Anleitung zur Entwicklung von Akzeptanzkriterien
- Dokumentationsformat für Pläne und Berichte
- Liste der erforderlichen Anweisungen zur Durchführung von Qualifizierung und Validierung (resp. der Verweis auf bereits bestehende Anweisungen)
- abteilungsübergreifende Planung des Personalbedarfs, der Ausrüstungsgegenstände und anderer Erfordernisse
- Auflistung der einzelnen Qualifizierungs-/Validierungsobjekte inkl. Angabe des jeweiligen Status. (Diese Liste kann durch den Zeitplan für deren Abarbeitung ergänzt werden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, den VMP regelmäßig (i. d. R. jährlich) zu aktualisieren.)
- Umgang mit Abweichungen und Änderungen
- Strategie der Qualifizierung und Validierung inkl. Requalifizierung (Grundzüge)

Querverweise auf existierende Dokumente sind zulässig.

Obwohl nicht in den Regularien gefordert, unterscheiden einige Unternehmen zwischen einem Qualifizierungsmasterplan (QMP) und einem Validierungsmasterplan (VMP), ggf. auch projektbezogen. Die Anforderungen an einen VMP gelten analog für den QMP; dieser berücksichtigt aber ausschließlich Qualifizierungsprojekte. Eine derartige Unterteilung kann durchaus sinnvoll sein, um insbesondere bei komplexen Projekten größere Übersichtlichkeit und Aktualität dieser übergreifenden Dokumente zu gewährleisten. Eine klare Referenzierung ist zwingend erforderlich.

2.3.3 Qualifizierungs-/Validierungsplan

Die Durchführung von Qualifizierungen und Validierungen ist in Anweisungen (Qualifizierungs-/Validierungspläne) festzulegen und durch verantwortliche Personen zu autorisieren. Dabei ist es zulässig, Qualifizierungsdokumente zu kombinieren, z. B. IQ und OQ.

Die Pläne sollen mindestens folgende Punkte berücksichtigen:

- Identifikation der betreffenden Räume und Anlagen (kritisch für die Produktqualität) bzw. der durch den Prozess herzustellenden Produkte sowie der verwendeten Verfahren und Materialien (inkl. Reinigungsmittel)

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 10 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Festlegung der Attribute/Charakteristika und Parameter sowie die assoziierten Akzeptanzkriterien (Nutzeranforderungen/URS)
- Referenzierung auf zu berücksichtigende Dokumente
- Abschätzung der erforderlichen Ressourcen (Personal, Ausrüstung, Material)
- Festlegung der grundsätzlichen Vorgehensweise, ob ein stufenweises Vorgehen gewählt wird, wie z. B. bei Wasseranlagen, wann Freigaben für diese Stufen erforderlich sind und unter welchen Voraussetzungen diese erteilt werden können
- Beschreibung der Durchführung der erforderlichen Qualifizierungs-/Validierungsuntersuchungen einschließlich Risikoanalyse, Auflistung der kritischen Verfahrensschritte und Akzeptanzkriterien (Testablauf)
- Anweisungen zur Aus- und Bewertung der Untersuchungsergebnisse; bei Abweichungen von Akzeptanzkriterien sind neben einer Dokumentation auch eine vollständige Untersuchung dieser zu fordern

Muss das autorisierte Dokument während der Durchführung geändert werden, wenn z. B. Akzeptanzkriterien angepasst oder Betriebsparameter modifiziert werden, so sind diese Abweichungen vom ursprünglichen Plan zu dokumentieren und wissenschaftlich zu begründen und von den Verantwortlichen zu genehmigen.

2.3.4 Qualifizierungs-/Validierungsbericht

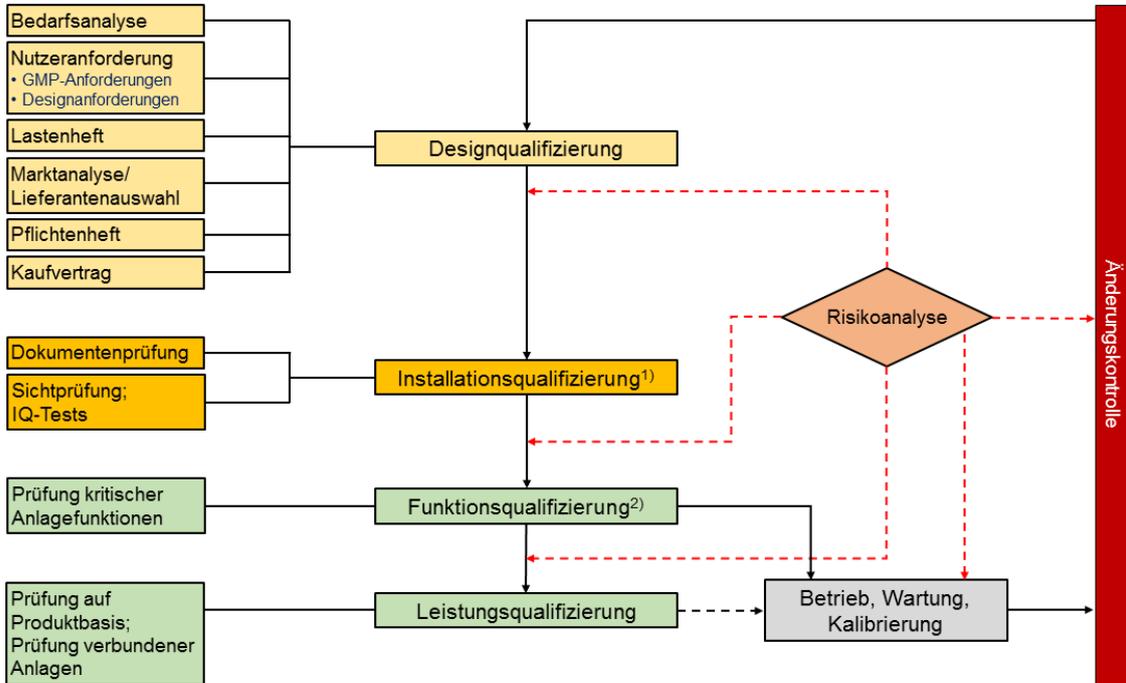
Der Qualifizierungs-/Validierungsbericht ist entsprechend den Vorgaben des zugehörigen Plans zu erstellen. Nachträgliche Abweichungen vom Qualifizierungs-/Validierungsplan, insbesondere Änderungen der Akzeptanzkriterien oder des Testablaufes, müssen im Bericht begründet und formell genehmigt werden.

Empfehlungen/Maßnahmen, die sich aus der Untersuchung nicht erfüllter Akzeptanzkriterien ergeben, sind ebenfalls in den Bericht aufzunehmen.

Im Bericht muss ebenfalls eine formale Freigabe für die nächste Phase der Qualifizierung resp. Validierung durch die dafür verantwortliche Person dokumentiert sein. Wird eine Freigabe trotz dokumentierter Abweichungen bzw. nicht vollständig abgearbeiteter Testpunkte erteilt, so ist das nur zulässig, wenn eine Bewertung ergeben hat, dass dieser Mangel keine wesentliche Bedeutung/Signifikanz für die folgende Phase besitzt.

Für den Fall, dass die Validierungschargen in den Verkehr gebracht werden sollen, finden die §§ 13, 19 und 21 AMG sowie §§ 13, 14 und 16 AMWHV und die in Annex 15 definierten Voraussetzungen entsprechende Anwendung.

3 Inspektion der Qualifizierung von Räumen und Anlagen



¹⁾FAT und SAT können Bestandteil der Installationsqualifizierung sein (→ Kap. 3.2.3)
²⁾ SAT kann Bestandteil der Funktionsqualifizierung sein (→ Kap. 3.2.3)

Abbildung 1: Lebenszyklus der Qualifizierung

3.1 Anforderungen an die Qualifizierung von Räumen

3.1.1 Allgemeines

Die Qualifizierung sollte alle Phasen des Lebenszyklus (Abbildung 1) berücksichtigen, von der initialen Entwicklung der Nutzeranforderungen (Kap. 3.2.1) bis zum Ende der Nutzung des Raumes.

Für die Räume sollen die gleichen Qualifizierungsschritte wie für die Anlagen durchgeführt werden.

Art und Umfang der Qualifizierungserfordernisse hängen davon ab, welche konkreten Arbeitsgänge in den jeweiligen Räumlichkeiten durchgeführt werden sollen.

Dazu ist es erforderlich, die Arbeitsschritte eindeutig den Räumlichkeiten zuzuordnen. Grundsätzlich gilt, dass die Eignung der Räume vor Aufnahme der Routineherstellung resp. anderer qualitätsrelevanter Tätigkeiten, wie z. B. Lagern, durch eine abgeschlossene Funktionsqualifizierung belegt sein muss.

Die Räumlichkeiten (inkl. zugehöriger RLT-Anlagen) und die mit ihnen verbundenen Einrichtungen zur Medienversorgung (z. B. Druckluft und andere Gase, Wasser, Energie) und -entsorgung müssen für die jeweils vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sein. Ihre Lage, Fläche, Konstruktion und bauliche Umsetzung sollen die Durchführung der vorgesehenen Prozesse und Verfahren, die Wartung sowie die Reinigung ohne Einschränkungen ermöglichen.

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 12 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

gen ermöglichen.

Beleuchtung, Temperatur, Feuchtigkeit und Belüftung müssen dem jeweiligen Prozessschritt angemessen sein und dürfen weder die Qualität der Produkte noch die Funktionsfähigkeit von Anlagen und Ausrüstung nachteilig beeinflussen.

Soweit die Umgebungsbedingungen durch entsprechende Messeinrichtungen überwacht und ggf. Alarme ausgelöst werden, sind diese Einrichtungen ebenfalls zu qualifizieren.

Die Räume sind durch geeignete Maßnahmen vor dem Zutritt Unbefugter zu schützen.

3.1.2 Produktionsräume

Die Räumlichkeiten sind so anzuordnen, dass ein logischer Ablauf der Arbeitsschritte in der Produktion gewährleistet ist. Für Produktionsräume sind separate Material- und Personalschleusen in geeigneter Größe erforderlich. Der Materialfluss muss in den Raumplänen festgelegt werden.

Die Innenflächen der Produktionsräume (Wände, Fußböden, Decken) sollen glatt und frei von Rissen, Beschädigungen und offenen Fugen sein. Sie sollen keine Partikel abgeben und sich leicht und gründlich reinigen und, wenn nötig, desinfizieren lassen. Die Verträglichkeit und Eignung der auf Fußböden und Wände sowie die übrige Einrichtung einwirkenden Stoffe (durch Herstellung, Reinigung und Desinfektion) sind nachzuweisen.

Im Produktionsbereich soll ein geeignetes Raumklima gewährleistet sein. Es ist der Nachweis zu erbringen, dass das Belüftungssystem den Umgang mit dem Produkt und die Durchführung der Arbeitsgänge nicht beeinträchtigt.

Die Anforderungen an die Beschaffenheit von Beleuchtungseinrichtungen sowie sonstigen Ver- und Entsorgungsanlagen sollen sich an dem jeweils geltenden EU-GMP-Leitfaden orientieren.

Eine besondere Bedeutung kommt der Beleuchtung dort zu, wo produktionsbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.

Die Vermeidung elektrostatischer Aufladungen kann bei der Herstellung bestimmter Darreichungsformen von Bedeutung sein.

Entscheidend für die Qualität der hergestellten Arzneimittel ist ein ausreichender, vom Hersteller festzulegender Hygienestandard in diesen Räumen. Der Hygienestandard kann u. a. über Grenzwerte der Luft- und Oberflächenkeimzahl festgelegt werden.

Durch entsprechende Kontrollen muss nachgewiesen werden, dass dieser Standard dauerhaft eingehalten wird (Routinemonitoring). Die Position der Messstellen ist auf Basis der Ergebnisse der Qualifizierung festzulegen.

Die mikrobiologische und ggf. partikuläre Luftqualität in Produktionsräumen zur Herstellung nicht-steriler Arzneimittel soll im Rahmen der Kontrollstrategie definiert werden. In Anlehnung an die Raumklassen, die in Annex 1 definiert sind, sind die Umgebungsbedingungen so zu wählen, dass unkontrollierte Kontaminationen vermieden werden. Akzeptanzkriterien und geeignete Intervalle sind für den Betriebszustand ('in operation') risikobasiert als ein Bestandteil der Kontrollstrategie zur Vermeidung von unkontrollierten Kontaminationen festzulegen.

Der Produktion hochwirksamer Pharmaka (z. B. β -Lactam-Antibiotika, Hormone, Zytostatika) ist besondere Beachtung zu schenken. In einem QRM-Prozess sind Wirksamkeit

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 13 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

und das toxikologische Potential¹ sowie die damit verbundenen Risiken zu eruieren und entsprechende Maßnahmen zum Ausschluss einer Kreuzkontamination festzulegen, wie z. B. separate Belüftungssysteme oder die Kampagnenfertigung. Ist dies nicht möglich oder treffen die im EU-GMP-Leitfaden unter Ziff. 3.6 genannten Parameter zu, so ist das Arbeiten in abgetrennten/definierten Herstellbereichen (dedicated facilities/equipment) zwingend erforderlich.

Auf den EU-GMP-Leitfaden Ziff. 5.18 ff. sowie auf das PIC/S PI 043 „AiM, Cross-Contamination in Shared Facilities“ wird verwiesen.

Bei Inprozesskontrollen soll durch geeignete Maßnahmen eine Beeinflussung durch die Produktion und umgekehrt ausgeschlossen werden.

3.1.3 Lagerräume

Die Lagerräume sollen über eine ausreichende Fläche verfügen, damit die unterschiedlichen Kategorien von Materialien und Produkten ordnungsgemäß aufbewahrt werden können. Diese Räume müssen sauber und trocken sein sowie die Lagerung in dem jeweils spezifizierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbereich gewährleisten. Die Lagerbedingungen sind routinemäßig zu überwachen, Messstellen werden im Rahmen einer Qualifizierung, z. B. durch Ermittlung der Temperaturverteilung (z. B. Temperaturmapping während eines Jahreszyklus) festgelegt.

Vorkehrungen zur Schädlingsbekämpfung sollen getroffen werden.

In den Annahme- und Versandbereichen sollen die Materialien und Produkte vor äußeren Einflüssen geschützt sein.

Noch nicht freigegebene Materialien und Produkte, über deren weitere Verwendung entschieden werden soll, oder Produkte, die aus dem verkaufsfähigen Bestand entfernt wurden, müssen in physisch gesonderten Bereichen gelagert werden. Auf die getrennte Lagerung kann verzichtet werden, wenn der generelle Zugriff auf diese Materialien und Produkte durch andere geeignete Maßnahmen (z. B. validiertes Datenverarbeitungssystem) ausgeschlossen wird.

Für gefälschte Arzneimittel, abgelaufene, zurückgerufene und zurückgewiesene Produkte, die sich in der Lieferkette finden, ist gem. EU-GDP-Leitlinien (Kap. 3.2) ein deutlich markiertes Sperrlager abseits von den übrigen Arzneimitteln einzurichten.

Bedruckte Packmittel sind in gesonderten zugangskontrollierten Bereichen zu lagern.

3.1.4 Räume der Qualitätskontrolle

Kontrolllaboratorien sollen zugangskontrolliert, von den Produktionsräumen und ggf. untereinander abgetrennt sein, um Fremdeinflüsse auszuschließen. Bereiche zur Probenahme inkl. Probenahmekabinen, in denen mit offenem Produkt gearbeitet wird, sollen demselben Standard wie Produktionsräume zur Einwaage entsprechen. Eine adäquate Lagerung von Proben und Dokumenten ist sicherzustellen. Soweit in der Qualitätskontrolle durchgeführte Prüfungen oder Substanzen besondere Bedingungen (z. B. bzgl. Temperatur, Luftreinheit, Luftfeuchte, Vibrationsfreiheit, elektromagnetische Abschirmung) erfordern, sind diese sicherzustellen.

¹ Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacturing of different medicinal products in shared facilities

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 14 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.1.5 Nebenbereiche

Aufenthalts- und Erfrischungsräume sind von anderen Bereichen zu trennen.

Umkleide- und Waschräume sowie Toiletten sollen der Benutzerzahl angemessen sein. Toiletten sollten nicht in direkter Verbindung mit Produktionsräumen stehen. (Sind z. B. aufgrund der Arbeitsstättenverordnung einschließlich der technischen Regeln für Arbeitsstätten Toiletten innerhalb des Produktionsbereiches vorzuhalten, so sind diese durch geeignete Personalschleusen einschließlich einer geeigneten Belüftung von den Produktionsräumen abzutrennen.)

Räume, in denen Tiere gehalten werden, müssen von anderen Bereichen abgetrennt sein und über einen eigenen Zugang sowie über eine eigene Belüftungsanlage verfügen.

3.2 Anforderungen an die Qualifizierung von Geräten/Anlagen

3.2.1 Nutzeranforderungen (User requirement specification, URS)

Die Anforderungen für Geräte, Einrichtungen oder Systeme sollen in Nutzeranforderungen und/oder funktionalen Spezifikationen definiert werden. Dabei sollen bereits grundlegende Qualitätselemente berücksichtigt werden, um mögliche GMP-Risiken schon hier auf ein akzeptables Niveau zu reduzieren. Die Nutzeranforderungen bilden die Referenz über den gesamten Lebenszyklus. Die Qualifizierungsdokumentation sollte auf die Nutzeranforderung rückführbar sein (Traceability Matrix).

3.2.2 Designqualifizierung (DQ)

Die DQ als nächstes Element der Qualifizierung von Geräten und Anlagen umfasst die Dokumentation der Planungsphase einschließlich der Lieferantenqualifizierung und der Entscheidungsfindung für ein Gerät/eine Anlage. Die Nutzeranforderungen und/oder Funktionsspezifikationen sollen hier nochmals verifiziert werden.

Auch bei bereits vorhandenen Geräten/Anlagen muss die Auslegung in aktuellen Dokumenten beschrieben sein.

In den Dokumenten zur DQ sind die Anforderungen des Auftraggebers zum Liefer- und Leistungsumfang (Lastenheft) bzw. die Übereinkunft mit dem Auftragnehmer zur Realisierung und Abwicklung des Projektes (Pflichtenheft) zu beschreiben.

Das Lastenheft bzw. Pflichtenheft beinhaltet Akzeptanzkriterien u. a. über

- Zweck des Gerätes/der Anlage
- technische Daten
- Konstruktion und Verarbeitung/Zubehör, verwendete Materialien
- Steuerung und Regelung
- Wartung
- Reinigung und Pflege
- Nachweis zur Funktionsweise des Gerätes/der Anlage, z. B. Protokolle über Probeläufe der Anlage
- Unterlagen zur Schulung und Einweisung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 15 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Informationen zum Kundendienst

Ergänzend dazu können erforderlich sein:

- Dokumente zu Anpassungen nach Auftragsvergabe
- Terminplan zur Umsetzung beim Auftraggeber

Grundsätzlich gilt das Design als qualifiziert, wenn das Pflichtenheft die Anforderungen des Lastenheftes erfüllt. Der pharmazeutische Hersteller kann bei den im Lastenheft festgelegten Anforderungen zwischen obligatorischen und fakultativen Anforderungen unterscheiden. Ein dokumentierter Abgleich des vom Anlagenhersteller/-lieferanten vorgelegten Pflichtenheftes mit dem Lastenheft des pharmazeutischen Herstellers sollte dann zu dem Ergebnis kommen, dass mindestens die obligatorischen Anforderungen erfüllt werden.

3.2.3 Installationsqualifizierung (IQ)

Die IQ dokumentiert die korrekte Umsetzung der in der Designqualifizierung (DQ) definierten Anforderungen bei der Montage/Aufstellung der Anlage/des Gerätes.

Der IQ vorgeschaltet kann ein Werksabnahmetest (FAT) vor der Auslieferung stattfinden. Dem FAT folgt i. d. R. eine Abnahme am Standort (SAT) nach Aufbau des Gerätes oder der Anlage. In erster Linie sind FAT und evtl. SAT bei neuen oder komplexen Anlagen/Technologien notwendig. Im Rahmen des FAT erfolgen ggf. einige Prüfungen und der Dokumentenreview zur Übernahme in die IQ/OQ. Mögliche Auswirkungen des sich anschließenden Transportes und/oder der Montage auf die Funktionalität müssen bewertet werden.

Im Masterplan (VMP/QMP) ist darzustellen, wann FAT/SAT durchzuführen sind und unter welchen Voraussetzungen deren Ergebnisse im Rahmen der IQ und/oder OQ verwendet werden können. Eine Entscheidung über die Verwendung der Ergebnisse aus FAT/SAT erfolgt projektbezogen und ist in den jeweiligen Qualifizierungsplänen zu dokumentieren.

Die Überprüfung der Installation erfolgt im Wesentlichen auf Grundlage der Unterlagen, die zuvor im Rahmen der DQ erarbeitet wurden. Eine Risikoanalyse, anhand derer die Testparameter festgelegt werden, sollte vorliegen.

Eine IQ soll folgendermaßen durchgeführt werden:

- Identifizierung sowie Kontrolle des gesamten Lieferumfanges und Bestätigung, dass die gelieferten Komponenten den vorgegebenen Anforderungen entsprechen (z. B. Kontrolle der verwendeten Materialien)
- Kontrolle auf Vollständigkeit der mitgelieferten Dokumentation
- Katalogisierung der vorhandenen Handbücher
- Überprüfung von Aufstellung und Montage
- Erstellung einer Übersicht der vorliegenden Versorgungs- und Entsorgungsanschlüsse
- Festlegung der qualitätsrelevanten Messstellen
- Durchführung und Dokumentation der Erstkalibrierung (ggf. Eichung) (inkl. Prüfmittel und -bereich)
- Erstellung einer Übersicht derjenigen Teile der Anlage/des Gerätes, die mit Produkten

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 16 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

oder Medien in Berührung kommen (z. B. Oberflächenmerkmale und -größen)

- Angaben über die Durchführung und Dokumentation der Erstreinigung
- Erstellung der erforderlichen Verfahrensanweisungen (z. B. Reinigung/Desinfektion, Wartung, Kalibrierung)
- Erstellung eines Logbuches für das Gerät/die Anlage
- Schulung/Bedienereinweisung

Die Durchführung der einzelnen Arbeitsschritte soll auf Grundlage einheitlich gestalteter Dokumente und auf der Basis der mit der DQ festgelegten Akzeptanzkriterien vorgenommen werden.

Sämtliche Abweichungen oder Änderungen, die im Rahmen der IQ festgestellt wurden, müssen dokumentiert werden. Auf dieser Grundlage ist zu prüfen, inwieweit die Erstellung einer Mängelliste (mit Angabe der Verantwortlichkeiten und Termine) für die Mängelbeseitigung erforderlich ist. Im Abschlussbericht werden die Ergebnisse in geeigneter Form aufgeführt und nochmals insgesamt geprüft.

Die IQ ist durch die Unterschriften der Verantwortlichen zu genehmigen.

3.2.4 Funktionsqualifizierung (Operational Qualification - OQ)

Die OQ dient dem Nachweis, dass das Gerät/die Anlage auf der Basis festzulegender Parameter und innerhalb definierter Grenzen funktioniert. Sie folgt normalerweise der IQ, kann aber auch - abhängig von der Komplexität der Anlage - mit dieser kombiniert sein (IOQ). Die OQ ist ein Prüfprozess, deshalb müssen die anzuwendenden Testverfahren sowie die Akzeptanzkriterien im Voraus definiert und festgelegt sein.

Grundlage bei der Durchführung der OQ ist eine Risikoanalyse, welche die kritischen Parameter des Gerätes sowie seine Umgebungsbedingungen betrachtet.

Danach sind in einer praktischen Testphase das Gerät/die Anlage zu justieren und die Funktionen im Detail zu prüfen. Diese Tests sollten auch eine Prüfung der oberen und unteren Grenzbereiche bzw. von „worst case“-Bedingungen beinhalten. Geräte- oder anlagenabhängig kann auch eine Überprüfung der Umgebungsbedingungen erforderlich sein. Die Durchführung von Reinigung/Desinfektion sowie der Wartungsarbeiten sollen in diesem Zusammenhang ebenfalls überprüft werden.

Es ist anzustreben, diese Testphase möglichst realitätsnah, d. h. unter den Routinebedingungen der Herstellung, durchzuführen. Bei diesem Probelauf soll bereits das Personal an der Anlage/dem Gerät tätig sein, das auch später für die Bedienung verantwortlich ist.

Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit sind geeignete Testläufe in ausreichender Zahl auf der Grundlage vorher festgelegter Qualifizierungspläne für die OQ durchzuführen und zu dokumentieren. Mit dem erfolgreichen Abschluss der OQ sollen auch z. B. SOPs für Betrieb und Reinigung sowie der Wartungsplan erstellt und genehmigt und das Training des Personals abgeschlossen sein.

3.2.5 Leistungsqualifizierung (Performance Qualification – PQ)

Eine PQ schließt sich an den erfolgreichen Abschluss der OQ an. Obwohl die PQ als gesonderte Qualifizierungsphase beschrieben wird, kann es in manchen Fällen sinnvoll

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 17 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

sein, die OQ zusammen mit der PQ durchzuführen. Die Leistungsqualifizierung beinhaltet sowohl Elemente der Qualifizierung als auch der Validierung und kann somit durchaus Teil der Prozessvalidierung sein. Allerdings ist es in der Regel nicht möglich, durch eine PQ allein die Prozessvalidierung zu ersetzen.

Im Rahmen der PQ soll produktbezogen der dokumentierte Nachweis erbracht werden, dass ein Gerät oder eine Anlage unter den vorgesehenen (realen) Produktionsbedingungen die angestrebten Leistungsparameter auch tatsächlich erreicht (mehr als ein kurzer Probelauf).

Auch in den Fällen, in denen bereits qualifizierte Anlagen/Geräte zu einem System verbunden werden, soll eine PQ des Systems durchgeführt werden.

Auch die PQ soll auf Grundlage eines entsprechenden Qualifizierungsplanes durchgeführt werden.

Wesentlicher Inhalt der PQ sind Leistungsläufe des Gerätes/der Anlage mit allen Produktionsmaterialien, die auch später im Routinebetrieb verarbeitet werden sollen. Es sollen auch „worst case“-Chargengrößen abgebildet werden. Dabei ist insbesondere zu beobachten, ob bestimmte Materialien aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften die Leistungsparameter des Gerätes/der Anlage beeinflussen. Sofern im Rahmen der Risikoanalyse nach dem Bracketing-Prinzip vorgegangen wird, sind neben Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien auch alle sonst verwendeten Materialien zu berücksichtigen.

Werden für die Durchführung der PQ die in Frage kommenden Produkteigenschaften nachgestaltet („simuliertes Produkt“), müssen alle möglichen Produktkategorien berücksichtigt werden.

Im Ergebnis sollen für alle zu verarbeitenden Materialien, bezogen auf die jeweils zu beachtenden Parameter (z. B. Pressdruck, Temperatur) obere und untere Grenzwerte für die Herstellung auf dem Gerät/der Anlage festgelegt werden.

Die Durchführung der PQ wird in einem Bericht dokumentiert. Dieser Bericht kann Teil der Dokumentation der OQ oder der Dokumentation der Prozessvalidierung bzw. ein eigenständiger Teil der Dokumentation sein, konkrete Vorgaben hierzu existieren nicht.

Auf Grundlage dieses Berichtes müssen eindeutige Aussagen darüber möglich sein, welche Materialien unter welchen Bedingungen auf dem Gerät/der Anlage verarbeitet werden können. Wie schon bei der OQ ist es auch bei der PQ erforderlich, Abweichungen von den erwarteten Resultaten und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen (z. B. nochmalige Prüfung von Art und Umfang der Ver- und Entsorgungsanschlüsse) genau zu vermerken.

Erst wenn im Rahmen der PQ aufgetretene Fragen und Probleme nach Einschätzung der verantwortlichen Personen zufriedenstellend geklärt sind, kann der Übergang zur Prozessvalidierung erfolgen.

3.2.6 Qualifizierung von Betriebsmitteln

Für die Einrichtung von Betriebsmitteln wie Dampf, Wasser, Druckluft, Gasen usw. sollen die gleichen Qualifizierungsschritte wie für Anlagen durchgeführt werden. Wenn das Betriebsmittel direkten oder auch indirekten Produktkontakt haben kann, soll in jedem Fall eine Risikobewertung durchgeführt werden. Zeitraum und Ausmaß der Qualifizierungstätigkeiten sollen den Zweck des Betriebsmittels (z. B. Druckluft zum Überführen von Wirkstofflösungen) und eventuell auch jahreszeitliche Schwankungen widerspiegeln.

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 18 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3.3 Qualifizierung einfacher oder baugleicher Geräte

Auch bei einfachen Geräten und Anlagen sowie bei der Anschaffung baugleicher Geräte sollten der Qualifizierungsumfang und die Qualifizierungstiefe im Rahmen des Qualitätsrisikomanagements festgelegt werden. Die Baugleichheit von Geräten muss nachgewiesen werden.

Im Rahmen des Change Control-Verfahrens und der Festlegung notwendiger Qualifizierungsschritte kann auf bereits vorhandene Qualifizierungsdokumente, also auf das bekannte Wissen dazu, referenziert werden.

Der Entscheidung darüber hat jedoch immer eine Überprüfung voranzugehen, ob der in diesen Dokumenten niedergelegte Wissenstand noch aktuell ist oder ob zwischenzeitlich neue Erkenntnisse, z. B. über Risiken, bekannt geworden sind. Ist Letzteres der Fall, sind die Qualifizierungsdokumente zunächst zu aktualisieren.

Die Möglichkeit einer Reduzierung des Aufwandes wird **nur** im Bereich der DQ sowie der Planung der IQ gesehen. Die Tests der IQ und OQ sind nach den Vorgaben im jeweiligen Plan vollumfänglich durchzuführen. **Nicht möglich** ist ein Verzicht auf die IQ und OQ bzw. die Reduzierung des Testumfanges für diese Qualifizierungsschritte auf eine Auswahl der Tests, die im Plan vorgegeben werden.

3.4 Requalifizierung

Der qualifizierte Status der Geräte und Anlagen ist permanent sicherzustellen (Lebenszykluskonzept).

Anlagen und Geräte sollten in geeigneten Zeitabständen bewertet werden, ob sie sich weiterhin in einem qualifizierten Zustand befinden. Der Einfluss verschiedener kleinerer Änderungen über die Laufzeit sollte ebenfalls bewertet werden. Für zugelassene Produkte wird diese Überprüfung auch im Rahmen der Produktqualitätsüberprüfung (vgl. Ziff. 1.4 Teil I des EU-GMP-Leitfadens) gefordert.

Für die regelmäßige Requalifizierung sollten die Requalifizierungsfrequenz begründet und die Bewertungskriterien definiert sein.

Sollte die Überprüfung zu dem Ergebnis führen, dass keine Requalifizierung erforderlich ist, so ist auch das nachvollziehbar zu dokumentieren.

4 Inspektion von Änderungsmanagementsystemen (Change Control)

Der kontrollierte Umgang mit Änderungen ist ein wichtiger Teil des Wissensmanagements. Der Lebenszyklus von Räumen, Geräten/Anlagen und Prozessen ist mit einem Anwachsen des Produkt- und Prozesswissens verbunden, auf Basis dessen Änderungen der Abläufe etc. durchgeführt werden, um die Produktqualität oder Reproduzierbarkeit der Prozesse zu verbessern.

Durch das Change Control System sind während des Lebenszyklus alle Änderungen zu erfassen, die die Produktqualität oder Reproduzierbarkeit beeinflussen können.

Dazu gehören Änderungen, z. B. aus folgenden Bereichen:

- Ausgangsstoffe

- Produktbestandteile
- Prozesse
- Ausrüstungsgegenstände
- Räumlichkeiten
- Produktpalette
- Reinigungsverfahren
- Produktionsmethode
- Prüfmethode
- Chargengröße
- Design Space
- Transport

Änderungen sollen erst nach gründlicher Planung umgesetzt werden. Zur Verhinderung negativer Auswirkungen einer Änderung auf Produktqualität oder Prozesssicherheit ist eine vorherige Bewertung und Festlegung notwendiger Maßnahmen erforderlich.

Qualitätsrelevante Änderungen betreffen unterschiedliche Bereiche eines Betriebes (z. B. Verfahrensentwicklung, Zulassung, Herstellung, Qualitätskontrolle, Technik), wodurch der Umgang mit ihnen zu einer betriebsübergreifenden Aufgabe wird.

Diese setzt ein formalisiertes, schriftlich festgelegtes Verfahren (Change Control-System) im pharmazeutischen Qualitätssystem voraus. Die erforderlichen Inhalte sowie die daraus resultierenden Dokumente sind in Abb. 2 schematisch dargestellt. (Für die Aufbewahrung der Dokumentation gilt § 10 AMWHV analog.)



Abbildung 2: Change Control: Inhalte und Dokumente

Für die Umsetzung der geplanten Änderungen ist es wichtig, diese prospektiv zu bewerten.

Durch die Anwendung des QRM, ggf. unterstützt durch zusätzliche Daten, werden

Aide-Mémoire 07121107	Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen	Seite 20 von 20
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- der potentielle Einfluss bestimmt auf
 - Produktqualität
 - Pharmazeutisches Qualitätssystem
 - Dokumentation
 - Validierung
 - Zulassungsstatus
 - Kalibrierung
 - Wartung u. a.
- und der Umfang geplant von
 - Qualifizierung/Requalifizierung
 - Validierung
 - Verifizierung

Wenn ein Design Space genutzt wird, so ist es auch erforderlich, eine mögliche Änderung in Bezug auf die genehmigten Zulassungsunterlagen und den dort festgelegten Design Space zu prüfen. Ist die Änderung durch den Design Space abgedeckt, so ist keine Änderungsanzeige bei der Zulassungsbehörde einzureichen.

Die Verantwortlichen sollen alle Änderungen kritisch daraufhin überprüfen, ob eine geltende Anforderung betroffen ist bzw. die Arzneimittelqualität beeinflusst wird und welche Maßnahmen zum Erhalt der Arzneimittelqualität erforderlich sind.

Explizit wird eine Autorisierung des geplanten Vorgehens durch einen entsprechenden Funktionsträger (i. d. R. Leitung Herstellung oder Qualitätskontrolle) gefordert (vgl. dazu Kap. 2.1). Die zertifizierende sachkundige Person ist zu informieren, damit diese alle Informationen im vollen Umfang für ihre Aufgaben im Rahmen der Chargenzertifizierung (EU-GMP-Leitfaden, Annex 16) besitzt.

Der Abschluss des Change Control-Verfahrens ist zu dokumentieren.

Nach Umsetzung der Änderung ist dokumentiert nachzuweisen, dass diese effektiv und erfolgreich war. Da die Art der Überprüfung sowie die dafür genutzten Parameter abhängig vom Charakter der Änderung sind, erfolgt deren Festlegung im Rahmen des konkreten Change Control-Verfahrens.

Es ist sicherzustellen, dass ungeplant vollzogene Änderungen als Abweichungen nach einem Maßnahmenplan behandelt werden, auch wenn diese u. U. später in geplante Änderungen überführt werden. Ein entsprechendes System zum Umgang mit Abweichungen im Rahmen von Qualifizierung und Validierung soll installiert sein.

5 Anlagen und Formulare

071211_F01 „Begriffsdefinitionen und Abkürzungen“

6 Änderungsgrund

Neustrukturierung nach Überarbeitung Annex 15 (EU-GMP-Leitfaden)