

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 1 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Qualifizierung; Validierung	
Querverweise	AiM 071218; AiM 071229; AiM 071230; AiM 071232; AiM 071211	
erstellt	EFG 10	
CoCP-Relevanz	<input type="checkbox"/> Ja	<input checked="" type="checkbox"/> Nein
fachlich geprüft	Dr. Haribert Schludi	11.09.2017
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ	13.09.2017
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Dr. Annett Zielosko, Vorsitzende AG AATB	28.09.2017
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser Vorsitzender AG TAM	28.09.2017
	Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger Vorsitzende AG TT	28.09.2017
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 2 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis:.....	2
1 Zweck	3
2 Inspektion der Validierung analytischer Methoden	4
2.1 Allgemeine regulatorische Rahmenbedingungen und ergänzende Referenzen	4
2.2 Allgemeine Anforderungen an die analytische Validierung	4
2.3 Akzeptanzkriterien des analytischen Verfahrens	5
2.4 Probenzug und Probenaufarbeitung	5
2.5 Validierungsumfang.....	6
2.5.1 Überblick	6
2.5.2 Anforderungen an die analytischen Kenngrößen	7
2.6 Dokumentation	9
2.6.1 Validierungsplan	9
2.6.2 Validierungsbericht	9
3 Inspektion des Transfers von Methoden	10
3.1 Einleitung	10
3.2 Ablauf des Methodentransfers und erforderliche Dokumente	11
3.3 Dokumentation	12
4 Anlagen	12
Anlage 1: Analytische Kenngrößen.....	13

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 3 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Zweck

Um die umfangreichen Ausführungen und Inhalte zu den zahlreichen Bereichen der Qualifizierung und Validierung in einer für den Leser günstigen Form bereitzustellen, wurde eine modulare Struktur der Dokumente gewählt. Es gibt hierzu folgende AiMs:

- AIM 071211 Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen
- AIM 071229 Inspektion der Prozessvalidierung
- AIM 071230 Inspektion der Reinigungsvalidierung
- AIM 071231 Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer
- AIM 071232 Inspektion der Transportverifizierung
- AIM 071218 Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen

Zu Abkürzungen und Definitionen wird auf das Glossar der ZLG-Seite und das Formular 071229_F01¹ verwiesen.

Anmerkungen sind jederzeit erwünscht und sollten an die ZLG übersandt werden: zlg@zlg.nrw.de

© Für die Inhalte dieses auf der ZLG-Website veröffentlichten Dokuments besteht Urherschut sowie Haftungsausschluss. 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.

¹ Die Inhalte des Formulars 071229_F01 werden zu einem späteren Zeitpunkt in das AiM 071211 übernommen. Mit Inkraftsetzung des AiMs 07121106 entfällt das Formular 071229_F01.

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 4 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

2 Inspektion der Validierung analytischer Methoden

2.1 Allgemeine regulatorische Rahmenbedingungen und ergänzende Referenzen

Folgende Regelwerke sollten im Rahmen der Validierung analytischer Methoden und des Methodentransfers berücksichtigt werden:

- EU-GMP-Leitfaden
 - Teil I, Kapitel 6 „Qualitätskontrolle“
 - Annex 8: “Sampling of Starting and Packaging Materials”
 - Annex 15: “Qualification and Validation”, Kapitel 9 „Validierung von Prüfmethoden“
 - Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release, Kapitel 1 “The Process Certification”
- ICH-Guidelines on Stability Testing Q1A, Q1B, Q1C, Q1D, Q1E, Q1F²
- ICH-Guideline “Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology” Q2 (R1)²
- ICH Guideline “Impurities in New Drug Substances” Q3A (R2)²
- ICH Guideline “Impurities in New Drug Products” Q3B (R2)²
- ICH Guideline “Impurities: Guideline for Residual Solvents” Q3C (R5)²
- ICH Guideline “Guideline for Elemental Impurities” Q3D²
- Europäisches Arzneibuch³ (Ph. Eur.), Kapitel 1.1 “Allgemeines”
- WHO Guidelines on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 7²

2.2 Allgemeine Anforderungen an die analytische Validierung

Prüfverfahren müssen grundsätzlich dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Sie sind genau zu beschreiben und müssen vor der vorgesehenen Anwendung validiert und in Kraft gesetzt sein.

Wenn eine Arzneibuchmethode eingesetzt wird, muss die Anwenderin/der Anwender bewerten, in welchem Ausmaß die Eignung der Methode unter den gegebenen Bedingungen entsprechend der relevanten Monographien, den allgemeinen Kapiteln und der Qualitätssysteme nachgewiesen werden muss.

Alle Prüfverfahren, d. h. physikalisch-chemische und mikrobiologische, die im Rahmen der Qualifizierung, der Validierung von Prüfmethoden und der Validierung von Reinigungsverfahren eingesetzt werden, müssen vollumfänglich validiert werden.

Bei der Überprüfung der mikrobiologischen Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Darreichungsformen von Arzneimitteln und Substanzen (APIs und Hilfsstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln) sollte im Rahmen der Methodvalidierung auch die Wiederfindung der Mikroorganismen belegt werden (Ph. Eur., 5.1.4: Mikrobiologische Qualität von

² Bei Überarbeitung der angeführten Versionen sind die neuen Versionen als Stand von Wissenschaft und Technik zugrunde zu legen

³ in der jeweils gültigen Fassung

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 5 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung).

Bei der mikrobiologischen Überwachung der Oberflächen von Reinräumen sollten die Prüfmethode belegen, dass die Reinigungs- und Desinfektionsmittel die mikrobiologische Wiederfindung nicht beeinträchtigen.

Die analytischen Methoden können sich im Rahmen des Lebenszyklus eines Arzneimittels ändern (beispielsweise der Einsatz anderer Analysengeräte/Komponenten wie z. B. HPLC-Säulen, Referenzmaterialien, Maßlösungen). Diese Änderungen sind auf Basis des Änderungsmanagements abzuarbeiten.

Bei jeder Änderung einer Prüfmethode hat der Zulassungsinhaber diese in Form einer Änderungsanzeige der Bundesoberbehörde (BOB) mitzuteilen –hierbei ist zu beachten, dass es zustimmungspflichtige und nicht zustimmungspflichtige Änderungsanzeigen gibt.

Falls analytische Methoden geändert werden, ist im Rahmen eines Qualitätsrisikomanagements zu prüfen, ob gegebenenfalls eine erneute Validierung der Methode erforderlich ist. Hierbei sind auch Validierungsumfang und Validierungstiefe festzulegen. Gefordert werden ein Validierungsplan und ein Validierungsbericht für jedes analytische Verfahren.

Bei der Validierung chromatographischer Trennmethode ist zudem eine Systemeignungsprüfung erforderlich. Grundsätzlich müssen analytische Geräte qualifiziert sein, bevor eine Prüfmethode validiert wird. Eine Systemeignungsprüfung (sie ist immer methodenspezifisch), wie im Arzneibuch gefordert, ersetzt im Übrigen nicht die erforderliche Qualifizierung eines Analysengerätes.

2.3 Akzeptanzkriterien des analytischen Verfahrens

Aufgrund der unterschiedlichen Problemstellungen (Matrix, Aufarbeitung, Wirkstoffgehalt) gelten die nachfolgend genannten Anforderungen an Kenngrößen analytischer Methoden als Richtwerte (vgl. 2.5).

Bei zugelassenen Fertigarzneimitteln dürfen nur die Prüfmethode (mit den entsprechenden Akzeptanzkriterien) verwendet werden, welche die zuständige BOB im Rahmen des Zulassungsverfahrens genehmigt hat. Falls Prüfverfahren oder/und die zugehörigen Akzeptanzkriterien im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels geändert werden, ist eine entsprechende Änderungsanzeige bei der zuständigen BOB einzureichen.

2.4 Probenzug und Probenaufarbeitung

Der Probenzug sollte Bestandteil der analytischen Validierung sein – wegen einer möglichen Inhomogenität können zuverlässige Analyseergebnisse nur dann erhalten werden, wenn der Probenzug repräsentativ durchgeführt wird. Es ist bei der Herstellung von Arzneimitteln in Drittländern darauf zu achten, dass der Probenzug validiert und repräsentativ durchgeführt wird, insbesondere, wenn der Lohnhersteller im Drittland die Proben für den EU-Retest getrennt von der übrigen Charge des jeweiligen Arzneimittels an das betreffende Labor in die EU verschickt. Der Transportweg und die Lagerung der Proben für den EU-Retest sollten ebenfalls im Rahmen des Qualitätsrisikomanagements bewertet werden (siehe hierzu Annex 16).

Die Entnahme von Prüfmustern muss nach einer schriftlichen Anweisung erfolgen. Hierin sind die Art des Probenzugs, die Ausrüstung für den Probenzug sowie die Menge des Probenmaterials festzulegen. Durch die Anwenderin/den Anwender ist auch zu bewerten,

in welchem Umfang die Probenzuggeräte zu qualifizieren sind und eine Reinigungsvalidierung erforderlich ist. Bei dem Probenzug sind u. a. zu beachten:

- Die Ausrüstung und die Behältnisse für den Probenzug müssen eindeutig festgelegt sein.
- Die Probenmenge bzw. -anzahl muss in einem repräsentativen Verhältnis zur Chargengröße stehen.
- Die Art des Probenmaterials (mögliche Inhomogenität) muss berücksichtigt werden.
- Die Menge der Probe muss für die Analytik ausreichend sein.
- Bei der Probenziehung muss eine Kontaminationsgefahr möglichst ausgeschlossen werden; dies gilt sowohl für die Probe als auch für das beprobte Gebinde.
- Gebinde, aus denen Proben entnommen wurden, müssen entsprechend gekennzeichnet werden. Eine ausschließliche Zuordnung im Probenahmeprotokoll ist nur zulässig, wenn die betroffenen Gebinde eindeutig (z. B. über eine entsprechende Nummerierung) identifizierbar sind.

Hinsichtlich der Probenaufarbeitung sollten z. B. Zerkleinerungsprozesse von Feststoffen oder Extraktionsschritte exakt beschrieben und Bestandteil der Validierung sein.

2.5 Validierungsumfang

2.5.1 Überblick

Die Entwicklung analytischer Methoden hat zum Ziel, die notwendigen Validierungsparameter für die Methoden festzulegen. Dies kann sowohl durch Betrachtung einzelner Faktoren als auch durch Quality by Design (QbD) Konzepte geschehen.

Dabei sollten u. a. auch organische Verunreinigungen (Synthesevorstufen, Synthesezwischenstufen, Synthesenebenprodukte, Abbauprodukte), Restlösemittel und anorganische Verunreinigungen (z. B. Rückstände von Katalysatoren aus Synthesen) bestimmt werden, um den Validierungsumfang und die Validierungstiefe im Rahmen des Qualitätsrisikomanagements festzulegen.

Die nachfolgende Tabelle (Quelle: ICH Q2 (R1)) gibt an, welche analytischen Kenngrößen in Abhängigkeit der Art der Bestimmung relevant sind:

Art der Bestimmung/ Kenngröße	Identifizierung	Verunreinigungen, quantitativ	Verunreinigungen, qualitativ	Gehaltsbestimmung
Richtigkeit	nein	ja	nein	ja
Wiederholbarkeit	nein	ja	nein	ja
Vergleichbarkeit	nein	ja²⁾	nein	ja²⁾
Spezifität¹⁾	ja	ja	ja	ja
Nachweisgrenze	nein	nein	ja	nein
Bestimmungsgrenze	nein	ja	nein	nein
Linearität	nein	ja	nein	ja
Linearer Bereich (Arbeitsbereich)	nein	ja	nein	ja
Robustheit	nein	ja	ggf.	ja

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 7 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1) Bei fehlender Spezifität kann ein zweites geeignetes (z. B. selektives) Analyseverfahren ergänzend Anwendung finden

2) In Fällen, in denen die externe Vergleichbarkeit (reproducibility; Präzision zwischen Laboratorien) ermittelt wurde, kann die Ermittlung der internen Vergleichbarkeit (intermediate precision; Präzision innerhalb eines Labors bei Prüfung an verschiedenen Tagen, mit unterschiedlichen Geräten und unterschiedlichen Analytikern etc.) entfallen

Bei zugelassenen Fertigarzneimitteln kann davon ausgegangen werden, dass die zuständige BOB im Rahmen des Zulassungsverfahrens den Validierungsumfang auf Vollständigkeit und sachliche Richtigkeit hin geprüft hat.⁴

2.5.2 Anforderungen an die analytischen Kenngrößen

Die **Linearität** eines Analyseverfahrens wird durch Messung einer Reihe von Standards mit wenigstens 5 unterschiedlichen Konzentrationen bestimmt. Die Messergebnisse müssen linear zu den Konzentrationen der Standards sein (Korrelationskoeffizient i. d. R. > 0,99). Die Kalibriergerade vom Typ $y = a_1x + a_0$ wird durch lineare Regression mit dem y-Achsenabschnitt a_0 und der Steigung a_1 berechnet. In einigen Fällen ist eine mathematische Umwandlung nötig, um einen linearen Zusammenhang zwischen Messwerten und Probenkonzentrationen zu erhalten. Im Falle einer Ein-Punkt-Kalibrierung ist u. a. der y-Achsenabschnitt a_0 zu betrachten.

Der **lineare Bereich** muss die Spanne abdecken, in der ein Messwert erwartet wird. Bei der üblichen Gehaltsbestimmung wird ein Bereich von wenigstens 80 - 120% des Sollwertes, bei der Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes ein Bereich von 70 - 130% erwartet (bei manchen Darreichungsformen, z. B. Dosieraerosolen, ist ein noch größerer Bereich erforderlich).

Die Ermittlung der **Bestimmungsgrenze** ist erforderlich, wenn Verunreinigungen bzw. Abbauprodukte quantifiziert werden. Es muss vorab geklärt werden, welche Verunreinigungen zu erwarten sind und welches Analysenverfahren zur spezifischen Erfassung dieser Stoffe neben den anderen Inhaltsstoffen geeignet ist.

Dient ein Prüfverfahren lediglich zur Gehaltsbestimmung der (hoch dosierten) wirksamen Bestandteile, so kann auf die Ermittlung der Bestimmungsgrenze verzichtet werden.

Zur Bestimmung der **Präzision** ist ausgehend von derselben homogenen Probe (z. B. Mischmuster) mindestens die Wiederholpräzision des gesamten Analysenvorganges (Probenaufarbeitung und Messung) durch Mehrfachbestimmung ($n \geq 6$) zu belegen. Die alleinige Ermittlung der „Gerätepräzision“ (wiederholte Messung der aufgearbeiteten Probe bzw. eines Standards) ist zur Bestimmung der Präzision nicht ausreichend.

Bei der Prüfung von Wirkstoffen gemäß Ph. Eur. mittels chromatographischer Trennmethoden (Kap. 2.2.46) ist eine maximale relative Standardabweichung (RSD) vorgesehen, abhängig von der Anzahl an Einspritzungen (3-6), die für das chromatographische System bei einer Gehaltsbestimmung erforderlich sind. Die Werte für die maximal erlaubte RSD sind der folgenden Tabelle zu entnehmen (Quelle: Ph. Eur., 8. Ausgabe, 8. Nach-

⁴ Hiervon unberührt ist die grundsätzliche Verpflichtung (vgl. § 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG), dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechende Prüfmethode einzusetzen und zu validieren. Insbesondere wenn die Prüfung der Validierung durch die Zulassungsbehörde schon längere Zeit zurückliegt, liegt es in der Verantwortung des Herstellers, selbst eine Bewertung vorzunehmen (z. B. im Rahmen des Product Quality Review). Weiterhin hat der Hersteller bei Auftreten von Verunreinigungen in Stabilitätsstudien die Verpflichtung, seine Methode auf Eignung zu überprüfen und ggf. eine Änderungsanzeige bei der zuständigen BOB einzureichen.

trag, Kap. 2.2.46: Chromatographische Trennmethode - Systemeignung/Eignungsprüfung):

	Anzahl der Einspritzungen			
	3	4	5	6
B [%] ¹⁾	maximal erlaubte relative Standardabweichung			
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27

1) B = der in der Einzelmonographie unter ‚Definition‘ angegebene obere Grenzwert für den Gehalt minus 100 Prozent

Zur Bestimmung der **Wiederholpräzision** werden entweder 6 Einzelmessungen mit der erwarteten Sollkonzentration oder 9 Einzelmessungen innerhalb eines definierten Konzentrationsbereiches (i. d. R. je 3 Messungen bei 3 verschiedenen Konzentrationen) erwartet. Die Akzeptanzkriterien müssen vorab festgelegt werden.

Aus der Dokumentation müssen mindestens ersichtlich sein: Zahl der Messungen, Mittelwert, Vertrauensbereich des Mittelwertes, Standardabweichung, Variationskoeffizient.

Die **Richtigkeit** eines Verfahrens kann auf verschiedene Weise belegt werden. Die Überprüfung der Richtigkeit einer Methode zur Gehaltsbestimmung beim Wirkstoff erfolgt z. B. durch Messung mit einer zweiten unabhängigen Prüfmethode (mit bekannter Richtigkeit). Für die mit beiden Prüfverfahren ermittelten Analysenserien (n = mindestens 6) ist zu belegen, dass diese sich statistisch nicht signifikant unterscheiden (F-Test und t-Test; P = 95 %).

Die Richtigkeit eines Verfahrens kann beim Arzneimittel auch durch die Bestimmung der Wiederfindung nachgewiesen werden. Die Wiederfindung wird durch Aufstockversuche ermittelt („Spiked-Placebo-Methode“). Dabei ist die Dotierung (Zusatz von Standard) vor den kritischen Schritten der Probenaufarbeitung (z. B. Extraktionsverfahren, Belastung durch Temperatur, pH-Einfluss) zu fordern. Die Richtigkeit sollte mit mindestens 9 Bestimmungen bei mindestens 3 Konzentrationen über den spezifizierten Bereich (z. B. 3 Konzentrationen mit jeweils 3 Wiederholungen des kompletten Analysenverfahrens) belegt werden.

Die Akzeptanzkriterien für die Richtigkeit hängen von verschiedenen Faktoren ab: Untersuchung von Wirkstoff oder Fertigprodukt, Gehaltsbestimmung oder Reinheitsprüfung, der Bestimmungsmethode etc. Beispielsweise wird für die Gehaltsbestimmung eines hochdotierten Wirkstoffs in einem Fertigprodukt i. d. R. im Mittel eine Wiederfindung zwischen 97,5 und 102,5 % erwartet, für die Bestimmung einer Verunreinigung kann eine Wiederfindung zwischen 90 % und 110 % angemessen sein.

Zur Prüfung der **Robustheit** empfehlen sich z. B. beim Einsatz chromatographischer Trennmethode die Verwendung von Chromatographie-Säulen unterschiedlicher Chargen, verschiedener Hersteller, unterschiedlichen Alters oder Änderung von Variablen wie der Temperatur, der Zusammensetzung bzw. des pH-Wertes der mobilen Phase (HPLC) und ggf. der Flussrate sowie gegebenenfalls eine andere Wellenlänge bei der UV-Detektion.

Die Stabilität des Analyten über die Messzeit, sowie der Ausschluss von Absorptions- und Adsorptionseffekten an Filtern, Gefäßwänden, Leitungen usw. sind zu belegen.

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 9 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Auch die Probenaufarbeitung muss auf Robustheit hin untersucht werden (z. B. Temperatur- und Zeiteinfluss bei Extraktions- oder Lösungsvorgängen).

Zum Nachweis der **Selektivität** des Verfahrens ist der Zusatz von bekannten Verunreinigungen oder Begleitstoffen (Hilfsstoffen) akzeptabel. Sind Verunreinigungen bzw. Begleitstoffe nicht verfügbar, kann die Selektivität durch Vergleich der Ergebnisse, die mit einem zweiten gut charakterisierten Verfahren erhalten werden (z. B. Ph. Eur. oder ein anderes validiertes Analyseverfahren), gezeigt werden. Wenn angebracht, sollten auch Untersuchungen an gestressten Proben (z. B. durch Einwirkung von Temperatur, Licht, Feuchtigkeit, Säure/Base und Sauerstoff etc. auf die zu prüfende Probe) durchgeführt werden oder die Selektivität auch durch das Zumischen von Synthesestufen nachgewiesen werden.

2.6 Dokumentation

2.6.1 Validierungsplan

Der Validierungsplan sollte unter Beachtung des AiM 071211 mindestens folgende Punkte enthalten:

- Beschreibung der zu validierenden analytischen Kenngrößen
- Beschreibung des Probenmaterials (z. B. Matrix, sonstige Bestandteile), welches zur Validierung der Methode herangezogen wird
- Angaben zu den Referenzstandards (Primärstandard, Sekundärstandard, Internationaler Standard, Referenzstandard der Ph. Eur., chemische Referenzsubstanz, biologische Referenzzubereitung), zum Zertifikat und zu den Spezifikationen
- Auflistung der benötigten Chemikalien und Reagenzien (ggf. Spezifikation und Angaben zu Herstellung und Haltbarkeit)
- Auflistung der benötigten Geräte (u. a. auch zur Probenvorbereitung) und Beschreibung der Anforderungen bezüglich Qualifizierung/Kalibrierung. Es müssen die Anforderungen der gültigen Arzneibücher an die entsprechenden Geräte erfüllt sein.
- Beschreibung des Verfahrens der Probenaufarbeitung inkl. Zeitparameter
- Beschreibung des Messprinzips, Angaben zur Berechnung, ggf. Beispiel für eine Messung (Chromatogramm, Spektrum usw.)
- Festlegung der Akzeptanzkriterien der Prüfmethode
- Vorgaben zu Art und Umfang des Validierungsberichtes
- Vorgaben zur Ablage der Rohdaten
- Freigabevermerk durch die pharmazeutisch verantwortlichen Personen

2.6.2 Validierungsbericht

Der Validierungsbericht sollte mindestens folgende Angaben enthalten:

- Namen der beteiligten Laborantinnen/Laboranten bzw. Analytikerinnen/Analytiker (evtl. Namenskürzel)

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 10 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Datum und ggf. Zeitintervall der Messung (separate Zeitangabe für die Probenaufarbeitung, wenn dies einen Einfluss auf das Ergebnis hat)
- Referenz auf alle für das Ergebnis relevanten Rohdaten
- genauer Berechnungsmodus für die Endergebnisse
- Angabe der Endergebnisse
- Genehmigung durch die verantwortliche(n) Person(en) (Laborleiter, Leiter der Qualitätskontrolle)
- Kenntnisnahme des Validierungsberichtes durch die Sachkundige Person und gegebenenfalls durch die Qualitätssicherung

Bei der Inspektion von analytischen Methoden und zugehörigen SOPs sollte eine exakte Zuordnung der Vorgehensweisen zu Methodvalidierungen und ggf. daraus entstandenen separaten Zulassungsdokumenten möglich sein.

3 Inspektion des Transfers von Methoden

3.1 Einleitung

Der Methodentransfer spielt eine wichtige Rolle im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels. Bei zugelassenen Arzneimitteln sowie bei Arzneimitteln, die sich noch im Zulassungsverfahren befinden, werden im Rahmen von Inspektionen beim Transfer analytischer Methoden oftmals erhebliche Lücken sowohl seitens des Auftraggebers (AG) als auch des Auftragnehmers (AN) festgestellt.

Als Transfer wird hier die teilweise oder komplette Verlagerung der Produktion und/oder der Qualitätskontrolle eines Arzneimittels zu einer anderen Betriebsstätte verstanden.

Die neue Betriebsstätte muss gewährleisten, dass die übertragenen Verfahren - z. B. Herstellung, Reinigung, Lagerung, Prüfung (ggf. inkl. Follow-up-/On-going-Stabilitätsprüfungen), Transport - einer erneuten Validierung (siehe AiM 071229, Unterkapitel 2.5.14) unterzogen werden.

Die im AiM 071229 dargelegten Anforderungen an eine Validierung sind auch für transferierte analytische Verfahren einzuhalten. Die Validierungsaktivitäten am neuen Standort (u. a. hinsichtlich Validierungsumfang, Validierungstiefe) sind im Rahmen einer Risikobewertung festzulegen. Die Ergebnisse der Validierung am neuen Standort müssen die gleichen Anforderungen erfüllen wie am bisherigen.

Allgemeine GMP-Anforderungen, wie z. B. Schulung, Bedienungsanleitungen und Log-Bücher von Analysengeräten werden nicht noch einmal betrachtet, sondern als gegeben angesehen.

Der Umfang der durchzuführenden Validierungsaktivitäten ist auf Basis einer Risikobeurteilung (siehe AiM 071211) festzulegen und richtet sich u. a. nach folgenden Aspekten:

- dem Qualifizierungsstatus der bisherigen Betriebsstätte
- ob/inwieweit im Zuge des Transfers Änderungen an den Verfahren, der dafür genutzten Räume und Anlagen, der eingesetzten Materialien und/oder der Umgebungsbedingungen vorgenommen werden sollen
- der Robustheit des Verfahrens an der bisherigen Betriebsstätte

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 11 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- dem Verständnis für die analytischen Verfahren
- der Qualifikation der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die mit der Durchführung der analytischen Verfahren befasst sind
- ob vergleichbare oder unterschiedliche Qualitätsmanagementsysteme von abgebenden und aufnehmenden Labor vorhanden sind (z. B. DIN EN ISO 17025, GMP, GLP)

3.2 Ablauf des Methodentransfers und erforderliche Dokumente

Folgende Dokumente sind u. a. bei einem Methodentransfer erforderlich:

- Verantwortungsabgrenzungsvertrag, in dem auch der Methodentransfer sowie die Verantwortlichkeiten beider Parteien klar geregelt sind
- Prüfmethode(n) des Auftraggebers (die im Rahmen der Zulassung bei der Zulassungsbehörde eingereicht wurde(n) bzw. Teil des IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) ist/sind; autorisiert vom Auftraggeber)
- Validierung (die im Rahmen der Zulassung bei der Zulassungsbehörde eingereicht wurde bzw. Teil des IMPD ist; diese Dokumentation liegt i. d. R. beim pharmazeutischen Unternehmer bzw. beim Auftraggeber vor)
- Validierungsmasterplan (VMP), der auch den Methodentransfer thematisiert
- Zugehörige Prüfanweisungen (optimal auch in der jeweiligen Landessprache) mit Hinweis auf dem der Methode zugrunde liegenden Validierungsbericht
 - SOP „Methodentransfer“ (AG und AN), in der u. a. bezüglich der Analytik von Wirkstoffen und Arzneimitteln Folgendes festgelegt wird:
 - konkretes Vorgehen beim Methodentransfer (basierend auf den tatsächlichen Gegebenheiten)
 - zeitlicher Ablauf des Methodentransfers (Projektplan)
 - Festlegung der verantwortlichen Personen für den Ablauf und die Durchführung des Methodentransfers
 - Festlegung der analytischen Geräte inkl. Prüfung auf Qualifizierungsbedarf
 - ggf. Festlegung des Qualifizierungsumfanges der analytischen Geräte
 - Definition der analytischen Methoden inkl. der Prüfung und Beurteilung im Rahmen des Qualitätsrisikomanagements, in welchem Umfang eine erneute Validierung erforderlich ist (u. a.: Reagenzien, Standards, Referenzstandards, Kulturmedien, Proben für den Methodentransfer)
 - ggf. Festlegung des Umfangs der erneuten Validierung der analytischen Methoden (z. B.: Spezifität, Linearität, Richtigkeit, Präzision, Wiederholbarkeit, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen, Robustheit, Stabilität von Probenlösungen und Standardlösungen, Referenzstandards; Festlegung der zugehörigen Akzeptanzkriterien; diese müssen mindestens den Akzeptanzkriterien der ursprünglichen Methode entsprechen und im Einklang mit den Zulassungsunterlagen stehen)
 - Vorgehen bei der Festlegung des Prüfumfanges und der Akzeptanzkriterien des Methodentransfers (wissenschaftlich nachvollziehbar z. B. auf Basis einer Risikobewertung)

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 12 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Ergebnisse beim Methodentransfer; Umgang mit Ergebnissen außerhalb der Erwartung (OOE, Out of Expectation); Umgang mit Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (OOS, Out of Specification)
- Vorgaben zur Ablage der Rohdaten
- SOP „Risikomanagement“, u. a. Risikomanagement im Hinblick auf den Methodentransfer

3.3 Dokumentation

- zum konkreten Methodentransfer:
 - Risikoanalyse, in der die Unterschiede zwischen beiden Laboren bewertet werden
 - Transferplan (z. B. Festlegung der Anzahl der Chargen, Anzahl der Proben, Akzeptanzkriterien, zeitlicher Ablauf)
 - Nachweis der Mitarbeiterschulung für die Einarbeitung der betreffenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des aufnehmenden Labors in die neue Methode und in die Anforderungen des Transferplanes (ggf. Referenzierung auf separate Dokumente)
 - Risikoanalyse hinsichtlich Umfang der erneuten Qualifizierung und Validierung
 - Protokoll des Transfers mit Rohdaten
 - Transferbericht
- zur erneuten Qualifizierung und Validierung im Rahmen des Methodentransfers:
 - Qualifizierungsplan
 - Protokoll der Qualifizierung mit Rohdaten
 - Qualifizierungsbericht
 - Validierungsplan
 - Protokoll der Validierung mit Rohdaten
 - Validierungsbericht
- zu den qualitätsrelevanten Änderungen im Rahmen der Änderungsmanagementsysteme:
 - Antragsteller der Änderung
 - Art der Einstufung/Bewertung der Änderung
 - für die Einstufung/Bewertung verantwortliche Person(en)
 - Zeitrahmen und Maßnahmen zur Durchführung der Änderung
 - Dokumentation der Durchführung
 - Genehmigungsvermerk der verantwortlichen Person

Für die Aufbewahrung der Dokumentation gilt § 10 AMWHV analog.

4 Anlagen

Anlage 1 Analytische Kenngrößen

öffentlich

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 13 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Anlage 1: Analytische Kenngrößen

Bestimmungsgrenze (Limit of quantitation, LOQ)

Geringste Mengen einer zu messenden Substanz (Analyten), die mit einer vorgegebenen → Präzision (relativer Vertrauensbereich) quantitativ bestimmt werden kann, i. d. R. deutlich größer als die → Nachweisgrenze.

Genauigkeit (Accuracy)

Das Maß der Annäherung von Ist-Werten an exakte oder wahre Werte; es wird unterschieden zwischen → Richtigkeit und → Präzision.

Linearer Bereich (Linear range)

Das Intervall zwischen der oberen und der unteren Menge der zu bestimmenden Substanz, für das die Akzeptanz der Werte von → Linearität, → Präzision und → Richtigkeit nachgewiesen wurde.

Linearität (Linearity)

Die Fähigkeit einer Analysenmethode, Messergebnisse zu liefern, welche innerhalb eines definierten Bereichs direkt oder indirekt proportional zu den Konzentrationen der zu bestimmenden Substanzen sind.

Nachweisgrenze (Limit of detection, LOD)

Der kleinste Wert des Gehaltes der zu bestimmenden Substanz (Analyt) in einer Probe, für den die betreffende Analysenmethode Signalwerte liefert, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von i. d. R. $P = 95\%$ von solchen Signalwerten unterscheiden, die der Gehalt „Null“ im gleichen Probenmaterial liefert. Die Nachweisgrenze ist i. d. R. deutlich kleiner als die → Bestimmungsgrenze.

Präzision (Precision)

Die Übereinstimmung zwischen Ergebnissen, die bei wiederholter Anwendung eines Untersuchungsverfahrens ermittelt werden. Im Sinne der Präzision wird weiter zwischen → Wiederholbarkeit und → Vergleichbarkeit unterschieden.

Richtigkeit (Trueness, Accuracy of the mean)

Ein Maß für die Übereinstimmung von wahren Wert und Mittelwert aus unablässig wiederholten Messwerten eines vorgegebenen Untersuchungsverfahrens.

Robustheit (Robustness)

Ein Ausdruck dessen, in welchem Umfang Analysenergebnisse nicht durch labortypische Variablen über ein vertretbares Maß hinaus beeinflusst werden. Labortypische Parameter mit einem Einfluss auf die Robustheit sind z. B. Unterschiede in Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Lösungsmittel und Reagenzien mit unterschiedlicher Qualität.

Selektivität (Selectivity)

Die Eignung einer Analysenmethode, die zu messende Komponente in Anwesenheit von Störeinflüssen wie synthetischen Zwischenprodukten, Hilfsstoffen oder Abbauprodukten präzise zu bestimmen. Ziel ist der Nachweis, dass das Bestimmungsverfahren nicht durch Verunreinigungen/Begleitstoffe beeinflusst wird. Hinweise auf die Selektivität ergeben sich aus der Messung mit einer zweiten unabhängigen Prüfmethode.

Sensitivität

Eignung einer Prüfmethode, auch kleinste Konzentrationsänderungen des zu untersuchenden Stoffes zu erfassen.

AiM 07123101	Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer	Seite 14 von 14
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Spezifität

Ein spezifisches Analysenverfahren bestimmt nur eine Komponente, unabhängig von allen anderen sonst noch in der Analysenprobe vorkommenden Stoffen.

Standard

Eine stoffliche Bezugsgröße von definierter Identität und bekannter Reinheit, die bei der Durchführung von Prüfungen verwendet wird und den Anforderungen des Prüfverfahrens entspricht.

Ein Primärstandard (primärer Referenzstandard) definiert sich ohne Bezug auf andere Substanzen; Identität und Gehalt müssen gesichert sein.

Der Arbeitsstandard (sekundärer Referenzstandard) leitet sich bezüglich Identität und Gehalt vom Primärstandard ab.

Als Interner Standard wird eine Substanz bezeichnet, von der bekannt ist, dass sie in der Analysenprobe nicht vorkommt und die in definierter Qualität und Menge jeder Kalibrier- und Analysenprobe zusätzlich zugesetzt und quantitativ mitanalysiert wird.

Als Externer Standard wird eine Substanz von definierter Identität und bekannter Reinheit bezeichnet, die in der Probe bestimmt werden soll. Aufarbeitungen des externen Standards werden separat von der Analysenprobe vermessen. Diese Daten dienen anschließend als Berechnungsgrundlage für die in der Analysenprobe zu bestimmende Wirkstoffmenge.

Vergleichbarkeit R (Reproducibility)

Derjenige Wert, unterhalb dessen die absolute Differenz zwischen zwei einzelnen Prüfergebnissen mit einer Wahrscheinlichkeit von i. d. R. $P = 95\%$ zu erwarten ist. Dabei werden die Prüfergebnisse mit demselben Verfahren an identischem Prüfmaterial, aber unter verschiedenen Bedingungen (verschiedene Analytiker, verschiedene Geräte, verschiedene Labors und/oder zu verschiedenen Zeiten) erhalten.

Wiederfindungsrate (Recovery)

Beurteilungskriterium für das jeweilige Analysenverfahren bzw. einen einzelnen Verfahrensschritt. Wird bei einer Überprüfung aller Verfahrensschritte eine Wiederfindungsrate von 100 % ermittelt, so ist das betreffende Verfahren frei von konstant-systematischen und proportional-systematischen Abweichungen.

Wiederholbarkeit r (Repeatability)

Derjenige Wert, unterhalb dessen die absolute Differenz zwischen zwei einzelnen Prüfergebnissen mit einer Wahrscheinlichkeit von i. d. R. $P = 95\%$ zu erwarten ist. Dabei werden die Prüfergebnisse mit demselben Verfahren an identischem Prüfmaterial und unter denselben Bedingungen (derselbe Analytiker, dasselbe Gerät, dasselbe Labor, kurze Zeitspanne) erhalten.