

## Ansätze für die Implementierung der ICH Q3D-Leitlinie

Ein Auszug aus dem [GMP-BERATER, Kapitel 14.N.2.4](#)



von Dr. Paulino Alonso



Die Implementierung der ICH Q3D-Leitlinie kann mit zwei unterschiedlichen Ansätzen durchgeführt werden.

### Komponenten-Ansatz (Component Approach)

Dieser Ansatz ist aus wissenschaftlicher Sicht und Gründen der Transparenz vorteilhaft und ist (sofern geeignet) die von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA empfohlene Option. In diesem Ansatz wird der Beitrag der metallischen Verunreinigungen aus jeder Komponente identifiziert und analysiert. Dann wird der kombinierte Beitrag eines Elements in der Risikobeurteilung mit dem PDE-Wert verglichen.

In der Praxis umfasst der Komponentenansatz die Sammlung von Daten zu allen Komponenten, wobei Datenlücken durch Analysen der Komponenten (oder anhand von Literatur, Datenbanken, Vorwissen usw.) überbrückt werden, und die Zusammenfassung der Konzentrationen der metallischen Verunreinigung in allen Komponenten eines Arzneimittels. Anschließend werden als Bewertungsschritt die Optionen 1, 2a und 2b verwendet. Der Vergleich mit dem Kontrollschwellenwert liefert die Ergebnisse der Risikobeurteilung.

### Produkt-Ansatz (Product Approach)

Dieser Ansatz besteht in der experimentellen Analyse von Chargen des Arzneimittels, um festzustellen, ob metallische Verunreinigungen vorliegen. Die Ergebnisse dienen der Unterstützung der Risikobeurteilung und Begründung einer Kontrollstrategie. Falls erforderlich umfasst die Kontrollstrategie auch Spezifikationen für das Arzneimittel. Analysedaten ohne Risikobeurteilung reichen nicht aus, um eine Spezifikation für ein Element auszulassen. Bei einer Risikobeurteilung sollte, abhängig von ihrem Ergebnis, die Anzahl der analysierten Chargen mit dem Risiko der vorhandenen metallischen Verunreinigungen in Einklang stehen.

In der Praxis erfordert der Produktansatz eine Risikobeurteilung, die die zu analysierenden metallischen Verunreinigungen, die Anzahl der zu analysierenden Chargen und die Nachweisgrenzen für jedes Element bestimmt. Anhand dieser Ergebnisse wird die Bewertung nach Option 3 durchgeführt. Der Vergleich mit dem Kontrollschwellenwert liefert die Ergebnisse der Risikobeurteilung.

Das Ablaufdiagramm in Abbildung 1 bietet eine Übersicht über die verschiedenen Ansätze der Implementierung.

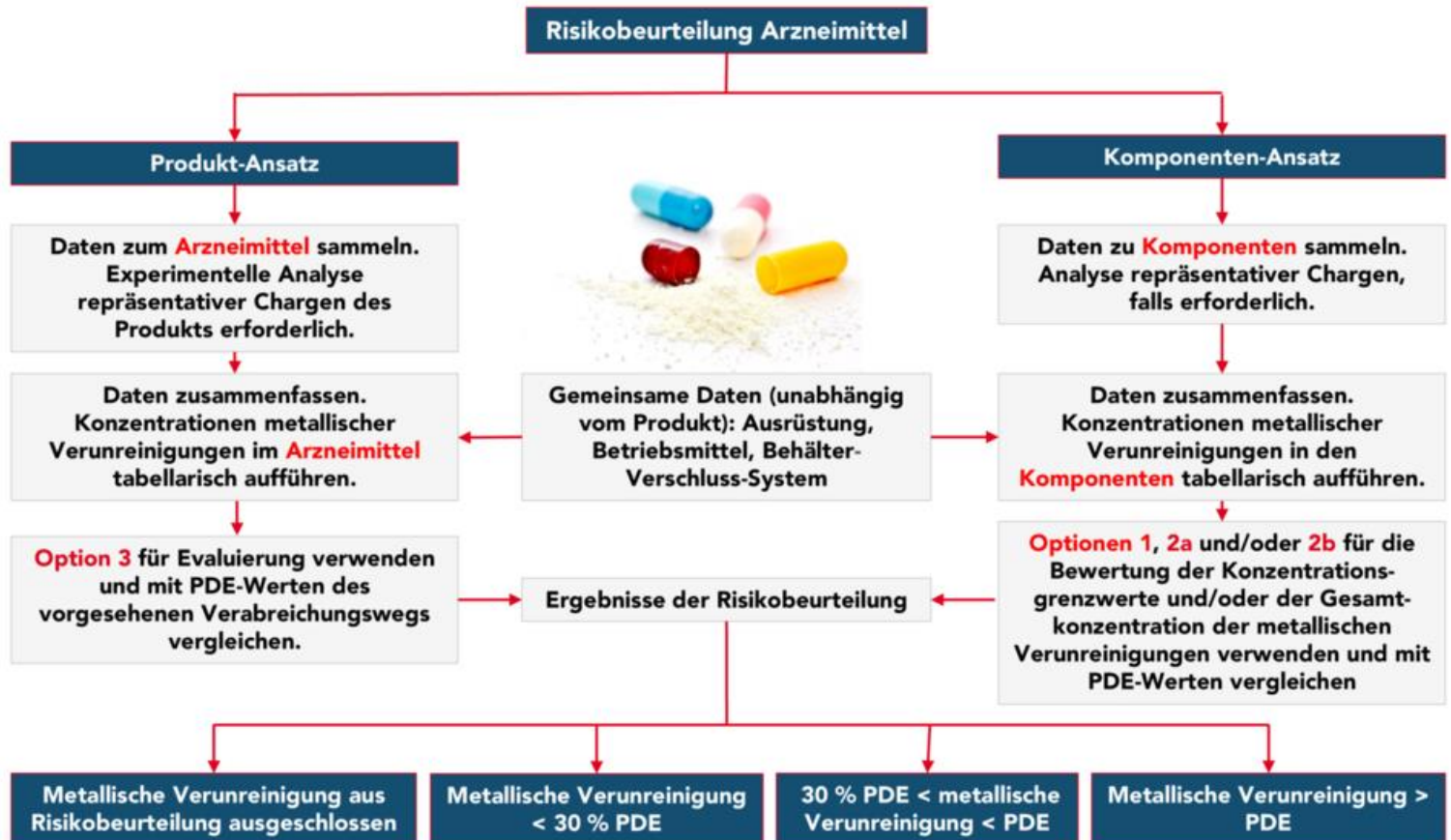


Abbildung 1 Übersicht über die Implementierungsansätze der ICH Q3D-Leitlinie

### Auswahl des geeigneten Ansatzes

Die Auswahl des richtigen Ansatzes ist entscheidend für die Umsetzung der ICH Q3D-Leitlinie. In diesem Abschnitt werden die Vor- und Nachteile der beiden Ansätze diskutiert, die bei der Entscheidung berücksichtigt werden können. Die einzelnen Punkte sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

**Anmerkung des Autors:** Aus praktischer Sicht wird der Komponentenansatz stets empfohlen. Er ist aufwändiger, liefert jedoch sehr gute Ergebnisse und ist daher rentabel. In bestimmten Fällen kann der Produktansatz jedoch die bessere Option sein:

- wenn „dringende Berichte“ benötigt werden (da keine Informationen von allen Lieferanten eingeholt werden müssen, ist dieser Ansatz schneller),
- wenn bei mehreren Komponenten Datenlücken bestehen,
- im Falle einiger Produkte, bei denen das mit der Herstellungsausrüstung, den Betriebsmitteln und/oder dem Behälter-Verschluss-System verbundene Risiko nicht ausgeschlossen werden kann.

### Vor- und Nachteile des Komponenten- und des Produktansatzes

#### Produktansatz:

##### Vorteile:

- Weniger Aufwand beim Sammeln von Informationen
- Einfacherer Umgang mit metallischen Verunreinigungen, die aus Ausrüstung, Behälter-Verschluss-System und Betriebsmitteln austreten
- Kann ohne Informationen von Lieferanten ausgeführt werden
- Risikobeurteilung erfordert im Allgemeinen weniger Zeit

##### Nachteile:

- Höhere Kosten
- Weniger repräsentativ
- Analytische Daten ohne Risikobeurteilung werden nicht akzeptiert
- Falls erforderlich umfasst die Kontrollstrategie Spezifikationen zum Arzneimittel

#### Komponentenansatz:

##### Vorteile:

- Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur empfohlene Option (aus wissenschaftlicher Sicht und im Hinblick auf Transparenz vorteilhaft)
- Kostengünstig
- Sehr repräsentative Risikobeurteilung
- Vorgeschaltete Kontrollen können zulässig sein

##### Nachteile:

- Sammeln von Informationen erfordert mehr Aufwand und Zeit
- Koordination mit Lieferanten erfordert gute Planung
- Revision der Daten durch einen Experten und/oder Bestätigung von Lieferanten wird empfohlen

Abbildung 2 Vor- und Nachteile der Ansätze für die Implementierung der ICH Q3D-Leitlinie

Unabhängig vom gewählten Ansatz ist eine gute Planung entscheidend für die erfolgreiche Umsetzung der ICH Q3D-Leitlinie. Die beiden Ansätze können potentiell auch kombiniert werden (z. B. kann das mit einer bestimmten Herstellungslinie verbundene Risiko durch experimentelle Analyse des „Worst-Case-Produkts“ in dieser Linie untersucht werden). Bei der Planung wird ein systematisches Vorgehen bei der Datensammlung sehr empfohlen. Zur guten Praxis sollte es gehören, dass Lieferanten als Partner betrachtet werden.

### Dokumentationsmanagement

Unabhängig vom gewählten Ansatz müssen zur Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen der ICH Q3D-Leitlinie bestimmte Dokumente generiert werden. In diesem Abschnitt wird kurz die Verwaltung der verschiedenen Dokumente beschrieben.

**Interne Dokumentation:** Die gesamte Dokumentation zur Risikobeurteilung sollte vor Ort aufbewahrt werden, sodass sie für Inspektionen zur Verfügung steht. Behörden können auch folgende Unterlagen fordern:

- die SOP oder ein gleichwertiges Dokument, in dem das Verfahren zur Risikobeurteilung beschrieben ist
- die verwendeten Daten und enthaltenen Verweise
- Vereinbarungen mit Lieferanten und/oder Validierungsdaten, falls zutreffend
- das Änderungskontrollverfahren und regelmäßige Überprüfungen gemäß den Anforderungen des Lebenszyklus-Managements
- den GMP-Prozess/die GMP-Prozesse, die es ermöglichen, das Vorkommen von metallischen Verunreinigungen zu begrenzen

**Zulassungsdokumentation:** Das Dossier sollte eine Zusammenfassung der Risikobeurteilung mit einer kurzen Beschreibung des Folgenden enthalten:

- verwendeter Ansatz und Strategie
- identifizierte Quellen von Verunreinigungen
- erwartete Konzentrationen von Verunreinigungen, die eine Bewertung erfordern
- die Schlussfolgerung aus der Risikobeurteilung
- die Kontrollstrategie, falls zutreffend

#### Quelle:

Dieser Text ist ein Auszug aus dem neuen **Kapitel 14.N.2** des **GMP-BERATERS**



#### Das weltweit größte Standardwerk für Qualitätsmanagement in der Pharmaindustrie:

Ihre Vorteile auf einen Blick:

- Das Wichtigste zu jedem Thema, kompakt und anschaulich
- Zahlreiche Beispiele und Lösungsvorschläge - direkt umsetzbar
- Über 700 Checklisten, Formblätter und Muster-SOPs
- Anschauliche Grafiken, Skizzen und Tabellen in Farbe
- Internationale Regelwerke im englischen Original mit deutscher Übersetzung
- Immer auf dem neuesten Stand:  
➔ Nutzen Sie den praktischen Aktualisierungsservice (mehr unter dem Reiter [Updates](#))

#### Jetzt bestellen:

<https://www.gmp-verlag.de/de/gmp-berater-deutsch/gmp-berater-online-personen-lizenz.html>

#### Autor:

**Dr. Paulino Alonso**

Apotheker

Azierta, Madrid

E-Mail: [palonso@azierta.eu](mailto:palonso@azierta.eu)