

LOGFILE Leitartikel 20/2023

Anlagenqualifizierung: Risikoanalyse aus Behördensicht

Ein Auszug aus dem [GMP-BERATER](#), Kapitel 6.A.1.4

von Dr. Michael Hiob



Kontrolle kritischer Aspekte

Die GMP-Bestimmungen besagen, dass Hersteller kritische Aspekte ihrer spezifischen Arbeitsabläufe durch Qualifizierung und Validierung über den gesamten Lebenszyklus des Produkts und Prozesses kontrollieren müssen.

Abbildung 1 Kontrolle kritischer Aspekte (Annex 15, Grundsätze)

Spätestens seit das Qualitätsrisikomanagement (QRM) über die Punkte 1.12 und 1.13 in das Kapitel 1 des EU-GMP-Leitfadens aufgenommen wurde und die ICH-Leitlinie Q9 im Teil III des Leitfadens integriert wurde, muss sich jeder Hersteller mit der Gestaltung seines Qualitätsrisikomanagementsystems auseinandersetzen. Diese Anforderung spiegelt sich auch im Annex 15 *Qualifizierung und Validierung* wider (siehe Abbildung 1).



Um eine Qualifizierung sachgerecht durchführen zu können, muss die Funktionalität der betreffenden Anlage verstanden sein.

Die Wechselwirkungen zwischen Anlagenparametern, kritischen Prozessparametern und kritischen Qualitätsattributen müssen erkannt und die Auswirkungen kontrolliert werden. Die Bewertung der kritischen Aspekte soll auf Basis der wissenschaftlichen Erkenntnisse und betriebsinternen Erfahrungen erfolgen. Die dabei anzuwendenden Methoden, der praktische Aufwand und der Umfang der notwendigen Dokumente richten sich nach der Art und Größe des Risikos im Hinblick auf Arzneimittelsicherheit und Patientenschutz. Umfang und Tiefe der erforderlichen Qualifizierungsarbeiten sollen über eine Risikoanalyse identifiziert werden. Dabei sind u. a. die Komplexität des Anlagendesigns und die Variabilität der Anlagenfunktionen zu betrachten. Je größer diese sind, desto höher ist auch der Anspruch an die Steuerbarkeit der Anlage und an Kontrolleinrichtungen, die die ordnungsgemäße Anlagenfunktion nachweisen.

Dieser risikobasierte Ansatz wird in allen Phasen der Qualifizierung (DQ, IQ, OQ, PQ) erwartet. Das Dokument ICH Q9 *Quality Risk Management* enthält eine Sammlung möglicher Risikoanalysen und praktische Anwendungsbeispiele.

Es existieren keine regulatorischen Anforderungen, welche Methode für eine Risikoanalyse in einer bestimmten Qualifizierungsphase anzuwenden ist. Da sich die Vorgehensweisen je nach Qualifizierungsphase und Art der Anlage unterscheiden, muss der Hersteller eine adäquate Methode auswählen. Formale Methoden, wie die Ishikawa-Methode oder die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA), sind dabei ebenso akzeptabel wie informelle eigene Verfahren. Maßgeblich ist, dass der Entscheidungsprozess über ein qualifizierungspflichtiges Risiko evidenzbasiert, also auf Basis vorhandenen Wissens und nachvollziehbarer Bewertungskriterien erfolgt. Die Frage, ob ein Risiko als kritisch einzustufen ist oder nicht, darf nicht von der Person, die die Risikoanalyse durchführt, abhängig sein. Es muss dazu im Betrieb eine einheitliche Wertevorstellung über

den Grad der Risikoakzeptanz vorhanden sein. Klare Verfahrensanweisungen und Schulungen sind hierfür die Voraussetzung.



Die Auswahl der Risikoanalyse und ihre Durchführung unterliegen der behördlichen Kontrolle. Der Hersteller sollte also in der Lage sein, seinen Risikomanagementprozess begründen zu können.

Grundlage und Ausgangspunkt für anlagenbezogene Risikobetrachtungen ist das Anlagendesign. Anlagen sollten nach den Prinzipien der Guten Ingenieurspraxis konstruiert sein. Die Verifikation der Benutzeranforderungen (*User Requirements Specification* (URS), z. B. beim Abgleich von Lasten- und Pflichtenheft oder im Rahmen des Design Reviews, ist ein Schlüsselement des Risikomanagements von Anlagen und ihrer Designqualifizierung.

Aktuelle Anlagenbaupläne, Konstruktionszeichnungen, Rohrleitungs- und Instrumentierungsschemata und dergleichen sind eine essenzielle Voraussetzung und ein Ausgangspunkt, um eine Risikobewertung sachgerecht durchführen zu können. Bei Anlagen, für die keine aktuelle Beschreibung vorgelegt werden kann, gilt deshalb die darauf aufbauende Risikoanalyse und Qualifizierung grundsätzlich als suspekt.

Kritische Anlagenparameter werden üblicherweise über eine Bewertung identifiziert, in welchem Ausmaß ihre Variationen Auswirkungen auf kritische Qualitätsattribute haben.

Kritische Aspekte von Anlagen sind typischerweise:

- produkt- und prozessbeeinflussende Anlagenfunktionen (z. B. Temperaturkonstanz, Stempeldruck, Sprühraten)
- Wechselwirkungen an produktberührenden Oberflächen (z. B. aufgrund von Adsorptionen, elektrostatischen Aufladungen)
- Leistungsparameter (z. B. Taktraten), die Auswirkungen auf die Reproduzierbarkeit/Fehleranfälligkeit von Herstellungsprozessen haben können
- integrierte Mess-, Steuer- und Regeleinrichtungen der Anlage sowie angeschlossene Computersysteme

Jede Anlage steht in einer bestimmten, in der Regel kontrollierten Umgebung. Sie wird von Menschen bedient, die Einfluss auf die Anlagensicherheit haben können. Anlagen müssen daher im Zusammenhang mit dem Bedienpersonal, allen angeschlossenen Mess-, Steuer- und Regelfunktionen (MSR-Einrichtungen) und den potenziell kritischen Einflüssen ihrer Umgebung betrachtet werden.

Hierzu gehören z. B. potenzielle Einflüsse:

- von Schnittstellen zu angeschlossenen Versorgungssystemen (z. B. Wasser, Druckluft),
- von Fehlbedienungen auf Anlagenfunktion und Anlagensicherheit,
- von (unzureichender) Wartung und Reinigung auf Anlagenfunktionen oder
- der Umgebungsbedingungen (Lufttemperatur, Feuchte, Stäube) auf die Produktqualität und Reproduzierbarkeit von Anlagenfunktionen.

Auch Anlagen, die nicht unmittelbar der Produktion dienen, können die Produktqualität beeinflussen. Hierzu zählen z. B. die Medienversorgung, Anlagen zur Reinigung und Desinfektion (CIP/SIP-Systeme) oder der Herstellung einer geeigneten Prozessumgebung (HVAC-Systeme, Absaugvorrichtungen, Isolatoren).

Das Risikomanagement für Anlagen ist ein systematischer Prozess, der die Risikoidentifikation, die Risikoanalyse, die Risikobewertung und Maßnahmen zur Risikokontrolle beinhaltet. Risikomanagement auf den gesamten Lebenszyklus bezogen setzt voraus, dass alle Akteure über die notwendigen Informationen verfügen, um Risiken sicher erkennen, beurteilen und behandeln zu können.



Dem Informationsaustausch zwischen den einzelnen Lebenszyklusphasen kommt eine hohe Bedeutung zu. Das gilt z. B. für die Kommunikation zwischen Anlagenlieferant und Betreiber, zwischen Auftraggeber und Lohnhersteller oder zwischen externem Dienstleister und Hersteller.

Für die Kontrolle der erkannten Risiken müssen adäquate Maßnahmen getroffen werden. Um Trends und Anlagenfehlfunktionen frühzeitig erkennen zu können, sollten risikoorientierte Monitoringpläne installiert werden. Entsprechende Kontrollen sollten fortlaufend durchgeführt werden, um die ordnungsgemäße Anlagenfunktion kontinuierlich sicherstellen zu können. Zur Auswertung von Kontrollergebnissen können Regelkarten und andere statistische Verfahren (z. B. Maschinenfähigkeitsberechnungen) einen wertvollen Beitrag leisten.

Autor

Dr. Michael Hiob
Apotheker, Regierungspharmaziedirektor des Landes Schleswig-Holstein, Kiel
E-Mail: michael.hiob@sozmi.landsh.de

GMP-BERATER



Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen?

Gehen Sie kein Risiko ein.

Der GMP-BERATER vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis. Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Lernen Sie [hier den GMP-BERATER](#) kostenlos und unverbindlich kennen.

[>>> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:

[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter](#)

[LOGFILE an!](#)