

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort der Herausgeber zur 1. Auflage</b>	<b>5</b>
<b>Die Autoren</b>	<b>7</b>
<b>1 Audits und Inspektionen</b>	<b>17</b>
<b>1.A Grundsätze</b>	<b>21</b>
1.A.1 Begriffe	21
1.A.2 Rechtliche Aspekte	23
1.A.3 Anlässe für Audits	23
1.A.4 Kernforderungen an Audits	24
<b>1.B Organisation von Audits</b>	<b>27</b>
1.B.1 Überblick	27
1.B.2 Auditziele und -umfang	28
1.B.3 Auditplanung	29
1.B.4 Verantwortlichkeiten und Ressourcen	32
1.B.5 Überprüfung und Verbesserung des Auditsystems	32
<b>1.C Auditdurchführung</b>	<b>35</b>
1.C.1 Überblick	35
1.C.2 Vorbereitung von Audits	35
1.C.2.1 Notwendigkeit der Auditvorbereitung	35
1.C.2.2 Fachliche Aspekte der Auditvorbereitung	36
1.C.2.3 Organisatorische Aspekte der Auditvorbereitung	38
1.C.2.4 Kulturelle Aspekte der Auditvorbereitung	42
1.C.3 Auditteams	44
1.C.4 Auditverfahren	44
1.C.4.1 Überblick	44
1.C.4.2 Systemaudit	45
1.C.4.3 Produktaudit	45
1.C.4.4 Verfahrens-/Prozessaudit	47
1.C.4.5 Bereichsaudits	49
1.C.5 Tätigkeiten vor Ort	49
1.C.5.1 Eröffnungsbesprechung	49
1.C.5.2 Betriebsbegehung	51
1.C.5.3 Befragungen	51
1.C.5.4 Dokumentationskontrolle	53

© Maas & Peither AG – GMP-Verlag

1.C.5.5	Auditaufzeichnungen	55
1.C.5.6	Bewertung durch das Auditteam	57
1.C.5.7	Abschlussbesprechung	58
1.C.6	Auditbericht	59
1.C.7	Korrektur und Vorbeugemaßnahmen	61
<b>1.D</b>	<b>Qualifikation von GMP-Auditoren</b>	<b>63</b>
1.D.1	Rechtliche Anforderungen	63
1.D.2	Merkmale der Handlungskompetenz	65
1.D.2.1	Überblick	65
1.D.2.2	Fachkompetenz	65
1.D.2.3	Methodenkompetenz	66
1.D.2.4	Soziale Kompetenz	68
1.D.3	Überprüfung und Aufrechterhaltung der Qualifikation	70
<b>1.E</b>	<b>Behördeninspektionen</b>	<b>71</b>
1.E.1	Zweck der Behördeninspektion	71
1.E.2	Zuständigkeiten für Behördeninspektionen	73
1.E.2.1	Europäische Behörden	73
1.E.2.2	Deutsche Behörden	75
1.E.3	Rechtsgrundlagen	78
1.E.3.1	Europäische Rechtsgrundlagen	78
1.E.3.2	Deutsche Rechtsgrundlagen	80
1.E.4	Verfahrensanweisungen für die Inspektion	85
1.E.5	Inspektionsarten im GMP-Bereich	90
1.E.5.1	GMP-Inspektionen	90
1.E.5.2	Drittlandinspektionen	91
1.E.5.3	Inspektionen durch die Zulassungsbehörden	92
1.E.6	Inspektionsjahresplanung	93
1.E.7	Inspektionsvorbereitung	95
1.E.8	Ankündigung von Inspektionen	97
1.E.9	Durchführung von Inspektionen	98
1.E.9.1	Eröffnungsbesprechung	98
1.E.9.2	Betriebsbegehung und Befragungen	99
1.E.9.3	Dokumentationskontrolle	101
1.E.9.4	Amtliche Probenahme	102
1.E.9.5	Abschlussbesprechung	105
1.E.10	Inspektionsbericht	105
1.E.11	Befugnisse der Inspektoren	106
1.E.12	Maßnahmen bei der Feststellung von Verstößen	108
1.E.13	Qualifikation und Schulung von Inspektoren	111
1.E.13.1	Europäische Verfahrensvorschriften	111
1.E.13.2	Deutsche Verfahrensvorschriften	113

<b>1.F</b>	<b>Selbstinspektionen</b>	<b>117</b>
1.F.1	Allgemeines	117
1.F.2	Inspektionsfelder	119
1.F.3	Inspektionshäufigkeit	121
1.F.4	Inspektoren	122
1.F.5	Durchführung	123
1.F.6	Dokumentation	126
1.F.7	Auswertung	132
1.F.8	Zitate aus den Regelwerken	136
<b>1.G</b>	<b>Inspektion von Lieferanten</b>	<b>141</b>
1.G.1	Zweck der Inspektion von Lieferanten	141
1.G.2	Durchführung der Inspektion von Lieferanten	142
<b>1.H</b>	<b>Lieferantenqualifizierung</b>	<b>147</b>
1.H.1	Regulatorische Anforderungen	147
1.H.1.1	Ausgangsstoffe und Packmittel	147
1.H.1.2	Nicht-typische Wirkstoffe (Atypical API)	148
1.H.1.3	Dienstleister	149
1.H.2	Anwendungsgebiete	149
1.H.3	Ziele der Lieferantenqualifizierung	150
1.H.4	Lebenszyklus der Lieferantenbeziehung	151
1.H.4.1	Organisation und Verantwortlichkeiten	152
1.H.4.2	Planung	154
1.H.4.3	Auswahl	158
1.H.4.4	Risikobewertung	159
1.H.4.5	Qualifizierung	160
1.H.4.6	Belieferung	165
1.H.4.7	Periodische Bewertung	168
1.H.4.8	Requalifizierung	170
1.H.4.9	Umgang mit Änderungen	171
1.H.5	Beispiel für eine Risikobewertung	171
1.H.6	Zitate aus den Regelwerken	184
<b>2</b>	<b>Qualitätsmanagementsysteme</b>	<b>189</b>
<b>2.A</b>	<b>Pharmazeutisches Qualitätsmanagementsystem</b>	<b>193</b>
2.A.1	Qualität als oberstes Ziel	193
2.A.2	Qualitätsmanagement in den Regelwerken	195
2.A.3	Definitionen	208
2.A.3.1	Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement	208
2.A.3.2	Quality Unit	210

2.A.4	Organisation im Unternehmen	210
2.A.4.1	Organisatorische Einbindung der Quality Unit (Stabsfunktion)	211
2.A.4.2	Funktionale Einbindung der Quality Unit (Matrixfunktion)	212
2.A.5	Verantwortung der Quality Unit	214
2.A.5.1	Quality Unit in Europa und USA	215
2.A.5.2	Aufgaben der Quality Unit	216
2.A.6	Verantwortung des Managements	219
2.A.6.1	Verpflichtungserklärung	221
2.A.6.2	Qualitätspolitik	221
2.A.6.3	Qualitätsplanung	222
2.A.6.4	Ressourcenmanagement	223
2.A.6.5	Kommunikation	224
2.A.6.6	Management Review	225
2.A.6.7	Beziehungen zu Lieferanten und Dienstleistern	228
2.A.6.8	Management von Änderungen des Zulassungsinhabers	229
<b>2.B</b>	<b>Dokumentation des Qualitätsmanagementsystems</b>	<b>231</b>
2.B.1	Struktur eines Dokumentationssystems	232
2.B.1.1	Geschäftsführungsebene	233
2.B.1.2	Managementebene	234
2.B.1.3	Mitarbeiterebene	235
2.B.1.4	Dokumente der Quality Unit	235
2.B.1.5	Verfahrensbeschreibung und Verfahrensanweisung	237
2.B.2	GMP-Anforderungen an die Dokumentation	239
2.B.3	Qualitätsmanagementhandbuch	240
2.B.3.1	Qualitätsmanagementhandbuch nach ICH Q10	242
2.B.3.2	Qualitätsmanagementhandbuch nach DIN ISO	246
<b>2.C</b>	<b>Elemente eines QM-Systems</b>	<b>251</b>
2.C.1	Ziele des Qualitätsmanagementsystems im Produktlebenszyklus	252
2.C.1.1	Entwicklung	252
2.C.1.2	Technologietransfer	254
2.C.1.3	Produktion	260
2.C.1.4	Einstellung der Produktion	260
2.C.2	Überwachung von Prozessleistung und Produktqualität	261
2.C.2.1	Anforderungen der ICH-Leitlinie Q10	261
2.C.2.2	Umsetzung in die Praxis	262
2.C.3	Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen (CAPA)	264
2.C.3.1	Definitionen	265
2.C.3.2	Organisatorische Einbindung	265
2.C.3.3	Dokumentation	267
2.C.3.4	Muster-SOP „CAPA-System“	269

2.C.4	Änderungsmanagement	275
2.C.4.1	Allgemeines	275
2.C.4.2	Änderungen	275
2.C.4.3	Abweichungen	276
2.C.4.4	OOS	278
2.C.4.5	Einbezug externer Unternehmen	278
2.C.5	Beanstandungen und Rückruf	280
2.C.5.1	Definitionen	280
2.C.5.2	Beanstandungen	282
2.C.5.3	Rückruf	287
2.C.5.4	Trendanalyse	288
2.C.6	Batch Record Review	289
2.C.7	Product Quality Review	291
2.C.7.1	Ziele	291
2.C.7.2	Erstellung einer SOP	292
2.C.7.3	Inhalte	292
2.C.8	Risikomanagement	294
2.C.9	Qualifizierung und Validierung	298
2.C.9.1	Aufgaben der Quality Unit	298
2.C.9.2	Aufgaben des Managements	300
2.C.9.3	Qualitätsmanagementsystem für die Qualifizierung	300
2.C.9.4	Qualitätsmanagementsystem für die Validierung	302
2.C.10	Qualifizierung von Lieferanten und Dienstleistern	303
2.C.10.1	Verantwortlichkeiten	309
2.C.10.2	Risikoanalyse zur Einstufung	309
2.C.10.3	Durchführung	310
2.C.10.4	Requalifizierung	312
2.C.11	Inspektionen	317
2.C.12	Schulung	322
<b>2.D</b>	<b>Änderungskontrolle</b>	<b>327</b>
2.D.1	Grundsätze der Änderungskontrolle	327
2.D.2	Rahmenbedingungen	331
2.D.2.1	Organisationsvorkehrungen	331
2.D.2.2	Risikomanagement	334
2.D.2.3	Informations-, Kommunikations- und Entscheidungsmanagement	338
2.D.2.4	Ressourcenmanagement	342
2.D.3	Regulatorische Aspekte	343
2.D.3.1	GMP-Anforderungen	343
2.D.3.2	Änderungen im Rahmen der Herstellungs- und Einführerlaubnis nach § 20 AMG	344
2.D.3.3	Änderungen einer Zulassung	345
2.D.3.4	Sonstige anzeigenpflichtige Änderungen	347

2.D.4	Ablauf des Änderungskontrollverfahrens	348
2.D.4.1	Überblick	348
2.D.4.2	Start eines Änderungsverfahrens	349
2.D.4.3	Bewertung und Genehmigung der Änderung	360
2.D.4.4	Planung und Umsetzung der Änderung	363
2.D.4.5	Nachverfolgung der Änderung	364
2.D.5	Bewertung des Änderungskontrollsystems	365
2.D.5.1	Ziel und Zweck einer Systembewertung	365
2.D.5.2	Vorgehensweisen für die Selbstinspektion oder das Audit	366
2.D.5.3	Beispiel für eine Checkliste	368
2.D.6	Dokumentation der Änderungskontrolle	369
<b>2.E</b>	<b>Abweichungen</b>	<b>371</b>
2.E.1	Definition	371
2.E.2	Anforderungen	372
2.E.3	Ablauf	373
2.E.3.1	Phase 1: Ereignisdokumentation	376
2.E.3.2	Phase 2: Problembeschreibung	376
2.E.3.3	Phase 3a: Ursachenermittlung	379
2.E.3.4	Phase 3b: Ursachenverifizierung	380
2.E.3.5	Phase 4a: Risikobeurteilung	381
2.E.3.6	Phase 4b: Maßnahmenfestlegung	382
2.E.3.7	Phase 4c: Maßnahmengenehmigung	382
2.E.3.8	Phase 5: Umsetzung der Maßnahmen	383
2.E.3.9	Phase 6: Effektivitätsprüfung	383
2.E.3.10	Phase 7: Periodische Überprüfung	383
2.E.4	Verantwortlichkeiten	384
2.E.5	Fehleruntersuchungsbericht	385
2.E.6	Auswertungen	387
2.E.7	Überprüfung der Systemeffektivität	388
2.E.8	Schnittstellen zum CAPA-System	388
2.E.9	Beispiel	389
2.E.10	Zitate aus den Regelwerken	391
2.E.10.1	AMWHV	391
2.E.10.2	EU-GMP-Leitfaden	391
2.E.10.3	21 CFR 211	393
<b>3</b>	<b>Fragenkatalog zur Vorbereitung auf Inspektionen</b>	<b>395</b>
<b>4</b>	<b>Informationsquellen</b>	<b>453</b>
<b>Stichwortverzeichnis</b>		<b>457</b>