

Table of Contents

1	Introduction	17
1.1	Objective	18
1.2	Scope	21
2	Quality Management	30
2.1	Principles	30
2.2	Quality Risk Management	34
2.3	Responsibilities of the Quality Unit(s)	35
2.4	Responsibility for Production Activities.....	39
2.5	Internal Audits (Self-Inspection).....	41
2.6	Product Quality Review.....	42
3	Personnel.....	44
3.1	Personnel Qualifications	44
3.2	Personnel Hygiene	45
3.3	Consultants	48
4	Buildings and Facilities	49
4.1	Design and Construction	49
4.2	Utilities	53
4.3	Water	55
4.4	Containment.....	57
4.5	Lighting.....	59
4.6	Sewage and Refuse.....	60
4.7	Sanitation and Maintenance	60
5	Process Equipment	62
5.1	Design and Construction	62
5.2	Equipment Maintenance and Cleaning.....	65
5.3	Calibration	69
5.4	Computerized Systems	71

6	Documentation and Records	75
6.1	Documentation System and Specifications	75
6.2	Equipment Cleaning and Use Record	80
6.3	Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials.....	81
6.4	Master Production Instructions (Master Production and Control Records)	83
6.5	Batch Production Records (Batch Production and Control Records).....	86
6.6	Laboratory Control Records.....	90
6.7	Batch Production Record Review	94
7	Materials Management	96
7.1	General Controls	96
7.2	Receipt and Quarantine	97
7.3	Sampling and Testing of Incoming Production Materials	100
7.4	Storage	103
7.5	Re-evaluation.....	105
8	Production and In-Process Controls.....	106
8.1	Production Operations	106
8.2	Time Limits	109
8.3	In-process Sampling and Controls	110
8.4	Blending Batches of Intermediates or APIs	114
8.5	Contamination Control.....	117
9	Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates.....	119
9.1	General	119
9.2	Packaging Materials.....	120
9.3	Label Issuance and Control	121
9.4	Packaging and Labelling Operations.....	124

10 Storage and Distribution	127
10.1 Warehousing Procedures.....	127
10.2 Distribution Procedures	128
11 Laboratory Controls	130
11.1 General Controls	130
11.2 Testing of Intermediates and APIs	136
11.3 Validation of Analytical Procedures.....	138
11.4 Certificates of Analysis.....	138
11.5 Stability Monitoring of APIs	140
11.6 Expiry and Retest Dating.....	144
11.7 Reserve/Retention Samples.....	145
12 Validation	147
12.1 Validation Policy	147
12.2 Validation Documentation.....	149
12.3 Qualification	150
12.4 Approaches to Process Validation	152
12.5 Process Validation Program	156
12.6 Periodic Review of Validated Systems	159
12.7 Cleaning Validation.....	159
12.8 Validation of Analytical Methods.....	164
13 Change Control	166
14 Rejection and Reuse of Materials	170
14.1 Rejection.....	170
14.2 Reprocessing.....	171
14.3 Reworking	173
14.4 Recovery of Materials and Solvents.....	175
14.5 Returns	175
15 Complaints and Recalls	178
16 Contract Manufacturers (including Laboratories). 181	

17 Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers.....	183
17.1 Applicability	176
17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates....	184
17.3 Quality Management.....	184
17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates	186
17.5 Stability.....	187
17.6 Transfer of Information	188
17.7 Handling of Complaints and Recalls.....	190
17.8 Handling of Returns	192
18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation	193
18.1 General	193
18.2 Cell Bank Maintenance and Recordkeeping	200
18.3 Cell Culture/Fermentation	202
18.4 Harvesting, Isolation, and Purification.....	206
18.5 Viral Removal/Inactivation Steps.....	208
19 APIs for Use in Clinical Trials.....	210
19.1 General	210
19.2 Quality.....	211
19.3 Equipment and Facilities	213
19.4 Control of Raw Materials.....	214
19.5 Production.....	215
19.6 Validation.....	216
19.7 Changes	217
19.8 Laboratory Controls	217
19.9 Documentation	218
20 Glossary	220

Inhaltsverzeichnis

Abschnitt 1 Einleitung	17
1.1 Zielsetzung	18
1.2 Geltungsbereich	21
Abschnitt 2 Qualitätsmanagement.....	30
2.1 Grundsätze.....	30
2.2 Qualitätsrisikomanagement	34
2.3 Verantwortlichkeiten der Qualitäts(sicherungs)einheit(en)	34
2.4 Verantwortung für Produktionsaktivitäten	39
2.5 Interne Audits (Selbstinspektion)	41
2.6 Produktqualitätsüberprüfungen	42
Abschnitt 3 Personal	44
3.1 Qualifikationen des Personals.....	44
3.2 Personalhygiene	45
3.3 Berater.....	48
Abschnitt 4 Gebäude und Anlagen	49
4.1 Design und Bauart	49
4.2 Betriebsmittel	53
4.3 Wasser	55
4.4 Containment (separate Bereiche)	57
4.5 Beleuchtung	59
4.6 Abwasser und Abfall.....	60
4.7 Betriebshygiene und Wartung	60
Abschnitt 5 Prozessausrüstung	62
5.1 Design und Bauart	62
5.2 Wartung und Reinigung der Ausrüstung	65
5.3 Kalibrierung.....	69
5.4 Computergestützte Systeme.....	71

Abschnitt 6 Dokumentation und Protokolle.....	75
6.1 Dokumentationssysteme und Spezifikationen	75
6.2 Reinigung der Ausrüstung und Protokolle über den Gebrauch	80
6.3 Protokolle über Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien der Wirkstoffe.....	81
6.4 Muster-Herstellungsanweisungen (Muster-Herstellungs- und Kontrollberichte)	83
6.5 Chargenprotokolle (Protokolle über die Chargenherstellung und -prüfung)	86
6.6 Prüfprotokolle	90
6.7 Überprüfung der Chargenprotokolle.....	94
Abschnitt 7 Materialmanagement.....	96
7.1 Allgemeine Kontrollen	96
7.2 Wareneingang und Quarantäne	97
7.3 Probenahme und Prüfung eingehender Materialien für die Produktion	100
7.4 Lagerung	103
7.5 Nachbewertung.....	105
Abschnitt 8 Produktion und Inprozesskontrollen.....	106
8.1 Produktionsaktivitäten	106
8.2 Zeitbegrenzungen	109
8.3 Inprozessprobenahme und -kontrollen	110
8.4 Mischen (Verschneiden) von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen.....	114
8.5 Kontaminationskontrolle	117

Abschnitt 9 Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten	119
9.1 Allgemeine Anforderungen	119
9.2 Verpackungsmaterialien	120
9.3 Vergabe von Etiketten und Kontrolle	121
9.4 Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge	124
Abschnitt 10 Lagerung und Vertrieb	127
10.1 Lagerverfahren	127
10.2 Vertriebsverfahren	128
Abschnitt 11 Laborkontrollen	130
11.1 Allgemeine Kontrollen	130
11.2 Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen ...	136
11.3 Validierung von Prüfverfahren – vgl. Abschnitt 12 Validierung	138
11.4 Analysenzertifikate	138
11.5 Stabilitätsmonitoring bei Wirkstoffen	140
11.6 Festlegen von Verfalls- und Wiederholungstestdatum	144
11.7 Rückhalte-/Rückstellmuster	145
Abschnitt 12 Validierung	147
12.1 Validierungspolitik	147
12.2 Validierungsdokumentation	149
12.3 Qualifizierung	150
12.4 Vorgehensweisen bei der Prozessvalidierung	152
12.5 Prozessvalidierungsprogramm	156
12.6 Periodische Überprüfung validierter Systeme	159
12.7 Reinigungsvalidierung	159
12.8 Validierung von Prüfverfahren	164
Abschnitt 13 Änderungskontrolle (Change Control) ...	166

Abschnitt 14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien	170
14.1 Zurückweisung	170
14.2 Aufarbeitung (reprocessing)	171
14.3 Umarbeitung (reworking)	173
14.4 Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln	175
14.5 Rückgaben	176
Abschnitt 15 Beanstandungen und Rückrufe	178
Abschnitt 16 Lohnhersteller (einschließlich Labors) ..	181
Abschnitt 17 Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer	183
17.1 Anwendbarkeit	183
17.2 Rückverfolgbarkeit vertriebener Wirkstoffe und Zwischenprodukte	184
17.3 Qualitätsmanagement	186
17.4 Umverpackung, Umetikettierung und Lagerung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten	186
17.5 Stabilität	187
17.6 Weitergabe von Informationen	188
17.7 Umgang mit Beanstandungen und Rückrufen	190
17.8 Umgang mit Retouren	192
Abschnitt 18 Spezifische Anleitung für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden	193
18.1 Allgemeine Anforderungen	193
18.2 Zellbankwartung und -protokollierung	200
18.3 Zellkultur/Fermentation	202
18.4 Ernte, Isolierung und Reinigung	206
18.5 Schritte zur Virusentfernung und -inaktivierung	208

Abschnitt 19 Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen	
Prüfungen	210
19.1 Allgemeine Anforderungen.....	210
19.2 Qualität	211
19.3 Ausrüstung und Anlagen	213
19.4 Prüfung von Rohmaterialien	214
19.5 Produktion	215
19.6 Validierung.....	216
19.7 Änderungen	217
19.8 Prüfung	217
19.9 Dokumentation	218
Abschnitt 20 Glossar	220