

Risikobasierte Qualifizierung von Lagerbereichen und Transportsystemen

Teil 1: Risikomanagement als Werkzeug der Qualitätslenkung optimal nutzen

Natascha Salemink • Testo Industrial Services GmbH, Kirchzarten

Korrespondenz: Natascha Salemink, Testo Industrial Services GmbH, GMP-Compliance, Gewerbestr. 3, 79199 Kirchzarten; **email:** nsalemink@testotis.de

Zusammenfassung

Für die Herstellung von Arzneimitteln gelten seit langem hohe Qualitätsanforderungen, die in internationalen Regelwerken im Zusammenhang mit Good Manufacturing Practice (GMP) fest verankert sind. Mit der Good Storage Practice (GSP) und der Good Distribution Practice (GDP) wird die Einhaltung dieser Qualitätsanforderungen während der Lagerung und des Transportes konsequent weitergeführt. Der Transport von Arzneimitteln wird hierbei mit der Lagerung gleichgestellt – es sei denn, abweichende Transportbedingungen können anhand einer Risikobetrachtung oder aussagekräftigen Stabilitätsdaten begründet werden.

In seinen einzelnen Phasen wird der Lager- und Transportprozess von unterschiedlich hohen Qualitätsrisiken beeinflusst, die es adäquat zu beherrschen gilt. Durch Qualifizierungs- und Validierungstätigkeiten können diese kritischen Einflussfaktoren minimiert und die Einhaltung der GxP-Anforderungen nachgewiesen werden. Mithilfe eines gut strukturierten und konsistenten Risikomanagements werden die Qualitätssicherungsmaßnahmen gelenkt, die bedeutenden Risiken des Lagerungs- und Transportprozesses fokussiert und dadurch der Qualitätssicherungsaufwand optimiert und gegebenenfalls gesenkt.

Einleitung

Seit dem Inkrafttreten der GDP-Leitlinie [1] im November 2013 ist bereits etwas Zeit vergangen. Dennoch herrscht zwischen den unterschiedlichen Parteien entlang der Transportkette nicht immer ein einheitliches Verständnis über die Ausprägung und Detailtiefe von qualitätssichernden Maßnahmen wie Qualifizierung und Validierung. Vor allem das Thema Risikomanagement ist in den Bereichen Lagerung und Transport oftmals nicht konsequent im Qualitätssystem integriert und wird stellenweise noch nicht als notwendige und hilfreiche Fehlerpräventionsmaßnahme angesehen.

Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, eine ganzheitliche Orientierung für die Umsetzung von risikobasierten Qualifizierungsmaßnahmen für Lagerung und Transport zu liefern und die Vorteile eines etablierten Risikomanagement-Systems hinsichtlich Qualität und Ökonomie aufzuzeigen. Dabei wird im ersten Teil der Risikomanagementprozess nach ICH Q9 in Bezug auf Lager und Transport beschrieben und beispielhaft dargelegt. Im zweiten Teil folgen exemplarisch die Möglichkeiten zur Umsetzung der Qualifizierungen in den Bereichen Lager und (aktiv temperierter) Transport.

Keywords

- Risikomanagement
- FMEA
- Lager
- Transport
- Qualifizierung
- GSP
- GDP

Autor



Natascha Salemink

Natascha Salemink studierte Bio- und Prozesstechnik (B.Sc.) an der Hochschule Furtwangen und ist seit 2009 bei der Testo Industrial Services GmbH. Dort entwickelte sie im Rahmen ihrer Abschlussarbeit ein mehrtägiges GMP-Basis- und Aufbau-Seminar und ist seither als Referentin tätig. Sie arbeitete zunächst als Qualifizierungsingenieurin im technischen Außendienst und ist seit 2011 verantwortlich für Innovation und Marketing im Bereich GMP-Compliance. Zu ihren Hauptthemen zählen die GSP- und GDP-Compliance sowie die Umsetzung von Risikomanagement- und Qualifizierungsstrategien.

Qualität steuerbar machen

Täglich werden entlang der Kette der Arzneimittelproduktion und -distribution von einzelnen Prozessbeteiligten Fehler verhindert oder aufgedeckt, Änderungen zur Verbesserung eines Prozesses oder einer seiner Einheiten umgesetzt oder schlichtweg Entscheidungen getroffen. Auf Basis der Erfahrung des jeweiligen Mitarbeiters kann dadurch in den meisten Fällen die Qualität eines Produktes – ob geplant und gelenkt oder intuitiv und spontan – sichergestellt werden. Um diese Entscheidungsfindung und Qualitätssicherung nachvollziehbar und steuerbar zu machen, hat in der pharmazeutischen Industrie und allen GxP-regulierten Branchen seit der Implementierung der ICH Q9 Leitlinie [2]¹⁾ das Thema Qualitäts-Risikomanagement (QRM) Einzug gehalten. Wo Risikomanagement anfangs noch mit der einmaligen Erstellung von Risikoanalysen umgesetzt wurde, weisen die Trends in den Regularien und von Seiten der Behörden auf, dass dies fortan nicht mehr ausreichen wird. Denn einmalige Risikoanalysen sind immer nur eine Momentaufnahme und bilden somit weder den Lebenszyklus eines Produktes oder Prozesses ab noch beziehen sie neue Erkenntnisse und Beobachtungen aus der Routine mit ein. Dies zeigt am eindringlichsten die 2011 revidierte Guidance for Industry der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zum Thema Prozessvalidierung [5], bei der deutlich wird, dass vermehrt der Fokus auf den Lebenszyklus-Ansatz eines Produktes gelegt wird, bei dem das Thema Qualitäts-Risikomanagement als Entscheidungs- und Lenkungs-Tool zum Einsatz kommt. Bereits die Guideline ICH Q9 enthält in der Einleitung Aussagen wie: „[...] use of quality risk management can improve the decision making if a quality problem ari-

¹⁾ Ab 2008 als Annex 20 im EG-GMP-Leitfaden [3], seit 2011 als Teil III des EU-GMP-Leitfadens [4] integriert

ses. Effective quality risk management can facilitate better and more informed decisions,[...]”. In der Tat sollen schon heute mit Qualitäts-Risikomanagement bzw. Risikomanagement im Allgemeinen bestimmte Ziele und Zweckbestimmungen verfolgt werden.

Ziele des Risikomanagements

- Systematisch Schwachstellen und Risiken hinsichtlich der Produktqualität und Patientensicherheit aufdecken und Fehler identifizieren, z.B. im Bereich Lagerhaltung, Transportsystem oder entlang der Transportkette.
- Risiken und Fehlerquellen reduzieren, indem z.B. aus Risikoanalysen heraus Präventivmaßnahmen definiert werden, die dann im Rahmen der Qualifizierung bzw. Validierung umgesetzt werden oder im Zuge deren zumindest deren Etablierung überprüft wird. Dies birgt den weiteren – durchaus beabsichtigten – Vorteil, den Qualifizierungs- und Validierungsumfang auf das Wesentliche zu reduzieren, indem die qualitätsrelevanten Risiken fokussiert werden. Für den Lager- und Transportsektor kann dies dazu führen, dass im Rahmen von Qualifizierung und/oder Validierung nicht mehr jede erdenkliche Messung durchgeführt wird, sondern lediglich Grenzsituationen und Randbedingungen – etwa Sommer- und Winterbedingungen – betrachtet werden (Bracketing-Ansatz).
- Entscheidungen rationaler treffen und für einen späteren Zeitpunkt nachvollziehbar machen. Auch im Change Control und Deviation Management sollten Risikomanagement-Methoden integriert werden, weil Änderungen und Abweichungen zu einer Neubewertung von Fehlern und Risiken führen müssen.
- Qualitätskontroll- und Lenkungsmaßnahmen risikobasiert definieren – dazu zählen z.B. auch Schu-

lungs- und Sensibilisierungsmaßnahmen aller am Transportprozess beteiligten Parteien.

- Interdisziplinären Austausch und damit eine verbesserte Risikoidentifizierung durch die Integration verschiedener Prozessbeteiligter und Parteien fördern. Hierunter fallen vor allem auch die Schnittstellen zu den Lieferanten wie beauftragte Transporteure und Logistiker.
- Proaktiv und präventiv Fehler vermeiden oder steuern, anstatt im Rahmen der Qualitätskontrolle die Fehlerentdeckung optimieren.
- Durch eine frühe Eingliederung des Risikomanagement-Ansatzes in die Planungsphase können sowohl Räumlichkeiten, Geräte und Lagerbereiche als auch der Transportprozess robuster gestaltet werden. Je gründlicher potenzielle Fehlerquellen in einer frühen Phase aufgedeckt werden, desto detaillierter können die Anforderungen an das Design oder die baulichen Ausführungen gestellt werden, und desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit für Änderungsaufwände z.B. durch Nachrüsten der Kälteanlagen oder Entfeuchtung der Lager.

Grundsätze des Risikomanagements

Laut dem ICH Q9 sind zwei Grundsätze für das Qualitäts-Risikomanagement von primärer Bedeutung:

1. „The evaluation of the risk to quality should be based on scientific knowledge and ultimately link back to the protection of the patient.”

Die Bewertung von Qualitätsrisiken lässt sich gerade in der frühen Design- bzw. Planungsphase nur selten auf wissenschaftliche Erkenntnisse zurückführen. Dementsprechend reicht eine einmalige Bewertung von Risiken nicht aus, um diesen Grundsatz zu erfüllen. Vielmehr müssen durch sog. Risk Reviews fortlaufend neue Erkenntnisse und Beobachtungen mit einfließen und bei

Bedarf neu bewertet werden. Die zweite Aussage in diesem ersten Grundsatz geht auf die Bewertung der Risiken ein, die immer vor dem Hintergrund des Patientenschutzes und damit der Arzneimittelsicherheit gesehen werden muss. Darauf ist gerade bei der Einstufung von potenziellen Fehlern in der Phase der Risikobewertung zu achten. Dies sollten alle Beteiligten berücksichtigen.

2. „The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk.“

Zum einen resultiert aus diesem zweiten Grundsatz, dass bei einfachen, weniger risikobehafteten Systemen, Anlagen oder Prozessen durchaus weniger Aufwand betrieben werden kann. Zum anderen lässt sich ableiten, dass komplexe Prozesse – dies ist bei Logistik- und Transportprozessen aufgrund der Variabilität der Rahmenbedingungen häufig der Fall – deutlich detaillierter betrachtet und dementsprechend dokumentiert werden müssen.

Verfahren und Elemente des Risikomanagements

In Anlehnung an ICH Q9 setzt sich das QRM aus den Schritten Beurteilung, Steuerung, Kommunikation und Überwachung (im Original: assessment, control, communication, risk review) von Risiken zusammen (vgl. Abb. 1).

Bevor diese Schritte und damit der Prozess des QRM gestartet werden können, sollte ein interdisziplinäres Team zusammengestellt und mit der Vorgehensweise vertraut gemacht werden. Das Team sollte sich aus Mitarbeitern verschiedener Bereiche zusammensetzen. Für QRM im Bereich Lagerung und Transport müssen folglich nicht nur Verantwortliche aus der Produktion und Qualitätssicherung einbezogen werden, sondern auch die direkt an dem Prozess Beteiligten, z.B. Mitarbeiter aus dem Lager- und Logistikbereich (Kommissionierung, Verpackung, Warenversand) und

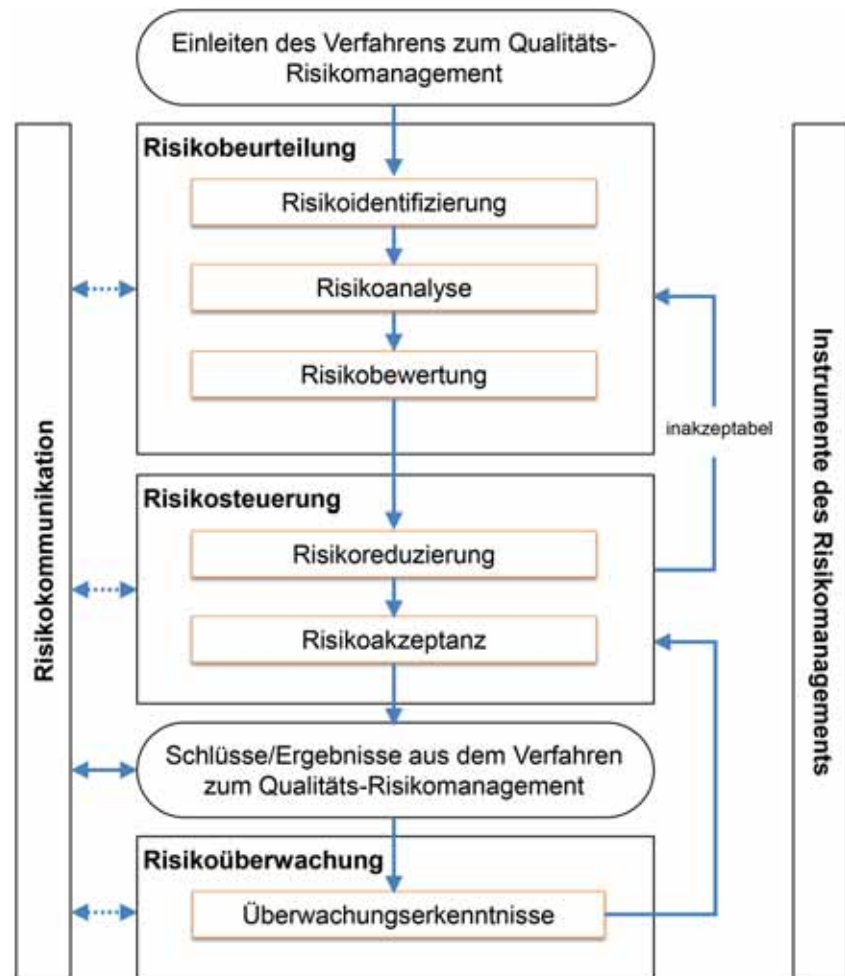


Abb. 1: Überblick über ein typisches Verfahren zum QRM [3] (Quelle alle Abbildungen: Testo Industrial Services GmbH).

vom Vertriebswesen. Auch auf die Einbindung der Schnittstellen zum Logistiker/Transportdienstleister und gegebenenfalls Endkunden ist zu achten. Nur so kann sichergestellt werden, dass viele verschiedene Erfahrungen und Beobachtungen mit in die Risikobetrachtung und -bewertung einfließen – auch wenn es dadurch zu sehr unterschiedlichen Meinungen in der Gewichtung von Risiken kommen kann. Grundsätzlich müssen die erforderlichen Ressourcen für die QRM-Teams bereitgestellt und ein Hauptverantwortlicher benannt werden, der den erfolgreichen Fortgang des QRM koordiniert. Mit der Zusammenstellung interdisziplinärer Teams, bestehend insbesondere aus direkt am Prozess Beteiligten, resultiert darüber hinaus ein hohes Maß an Prozess- und Risikoverständnis. Somit wird hier be-

reits ein wesentlicher Grundstein zur erfolgreichen Risikokommunikation (siehe Schritt 3) gelegt.

Schritt 1: Risikobeurteilung (Risk Assessment)

Zur Risikobeurteilung zählen die Teilelemente:

- Risikoidentifizierung (Risk Identification) = Erkennen von Gefahren oder potenziellen Fehlern
- Risikoanalyse (Risk Analysis) = Analyse der Risiken, die sich aus den Gefahren/Fehlern ergeben
- Risikobewertung (Risk Evaluation) = Bewertung/Gewichtung der Risiken

Die Bedeutung der Risikoidentifizierung ist besonders hervorzuheben, da hier systematisch die Fehlerquellen aufgefunden gemacht und Risiken benannt werden. In dieser Phase

19. bis 21. Mai 2015
Messe Stuttgart

HERZLICH WILLKOMMEN IN STUTT GART!



VISION PHARMA

Der Pharmaprozess

- Herstellung & Verarbeitung
- Verpackung & Logistik
- Analytik & Qualitätssicherung
- Richtlinien & Regelwerke

www.vision-pharma.de



INNOVATION FOOD

Die sichere Produktion

- Systeme & Methoden
- Hygienic Design & Planung
- Anlagen & Komponenten
- Qualitätsmanagement & Compliance
- Prozessleitsysteme & Datenerfassung
- Lebensmittel & Getränke

www.innovation-food.de

LOUNGES 2015

Das reine Prozessumfeld

- Reinraum- & Gebäudetechnik
- Bekleidung & Verbrauchsmaterialien
- Hygiene & Reinigung
- Wasser & Reinstmedien
- Materialien & Oberflächen

www.new-lounges.de



Eine Registrierung mit nachfolgendem
Registrierungscode ermöglicht Ihnen die
kostenlose Teilnahme
an den Vorträgen und Workshops
sowie den Besuch der Ausstellung.
Code: TechnoPharm2015
Eine Registrierung als Teilnehmer ist
Voraussetzung für den kostenlosen Besuch.

- Das innovative Event mit mehr als 200 Ausstellern und Partnern
- Über 200 informative Vorträge für Experten und Neueinsteiger
- Freie Teilnahme an allen Sessions nach Online-Registrierung
- Essen und Getränke für alle registrierten Teilnehmer kostenlos

Registrierungsschluss
für Ihre kostenlose
Anmeldung ist der
15. Mai 2015



wird die Basis für ein erfolgreiches, lückenloses und robustes Risikomanagement geschaffen. Deshalb sollte hier viel Wert auf eine konsistente Struktur und ausführliche Fehleridentifizierung gelegt werden. Die unterschiedlichen Erfahrungen und Sichtweisen der QRM-Teammitglieder kommen dabei zum Tragen, da unterschiedliche Aspekte und Informationsquellen nutzbar gemacht werden können. Sichere und zuverlässige Identifizierung, Analyse und Bewertung von Risiken können sich nur aus einem ausgewogenen Maß an Daten, Erfahrungswerten und Prozessverständnis ergeben.

Die Umsetzung dieses Schrittes sollte erfahrungsgemäß nicht sofort in eine sog. FMEA-Risikoanalyse (Failure Mode and Effect Analysis) münden, zumindest nicht bei Betrachtung von Logistik- und Transportprozessen. Vielmehr sollten die Einflussfaktoren zunächst mit einem Brainstorming oder einer Mindmap identifiziert werden. In der Guideline ICH Q9 werden verschiedene Brainstorming-Methoden vorgeschlagen, z.B. ETA, FTA, HAZOP oder auch das Ishikawa-Diagramm. Um systematisch Fehlerquellen aufzudecken, können jegliche eigens entwickelte Methoden angewandt werden. Jedoch sollten die angewandten Methoden dokumentiert und alle Beteiligten vor Beginn der Risikobeurteilung ausreichend geschult worden sein.

Strukturierung des Logistik- und Transportprozesses zur Risiko-identifizierung

Eine Möglichkeit, systematisch Fehler zu identifizieren, ist das Zerlegen eines Prozesses in Teilprozesse. In Abb. 2 ist ein Beispiel eines Logistik- und Transportprozesses gegliedert dargestellt. Die einzelnen Prozessschritte werden hier vereinfacht und es werden die jeweiligen Einflussfaktoren zugeordnet. Viele dieser Einflussfaktoren und Risikoquellen wiederholen sich an mehreren Stellen des Prozesses. Bei der späteren Risikobewertung können diesel-

ben Einflussfaktoren an unterschiedlichen Prozessschritten jedoch auch verschieden gewichtet werden. So ist der Einflussfaktor Temperatur beim Be- und Entladen als ein höheres Risiko einzustufen im Vergleich zum Prozessschritt Lager, da die Produkte in den Be- und Entladezonen direkt den Witterungsbedingungen ausgesetzt sein können. Dagegen kann z.B. in einem qualifizierten und aktiv temperierten Lagerbereich von stabilen Bedingungen innerhalb der spezifizierten Grenzen ausgegangen werden, die zudem permanent durch ein Monitoring überwacht werden.

Basierend auf den Prozessschritten und deren Einflussfaktoren kann anschließend eine Mindmap erstellt werden. In Abb. 3 ist ein Auszug aus einer Mindmap für den Einflussfaktor Temperatur beim Prozessschritt Beladen dargestellt. Von der Temperatur beim Beladen ausgehend wurden erneut Einflussfaktoren bzw. Risikoquellen ermittelt (hier Isolierung, Ladezonen, Tür/Laderampe, Kühlaggregat, Klimazone, Saison/Jahreszeit) und die Mindmap für Ladezonen und Saison/Jahreszeit exemplarisch weitergeführt.

Führt man solche Mindmaps mit allen Prozessschritten und Einflussfaktoren durch, lassen sich die poten-

ziellen Risiken des Logistik- und Transportprozesses annähernd vollständig ermitteln. Bei komplexen Prozessbetrachtungen kann dieses Vorgehen hingegen schnell unübersichtlich werden. Deswegen lohnt sich in diesen Fällen der Einsatz von speziellen Software-Tools.

Risikoanalyse und Risikobewertung

Bei der Risikoanalyse und Risikobewertung werden Risiken beurteilt und gewichtet. In der Praxis werden dabei die Wahrscheinlichkeit eines Risikos und der resultierende Schaden anhand festgelegter Kriterien bewertet. In vielen Fällen kann noch ein dritter Parameter mit einbezogen werden, nämlich die Möglichkeit der Fehlerentdeckung. Somit werden bei der Risikoanalyse drei Beurteilungskriterien behandelt, aus denen sich eine quantitative Schätzung eines Risikos oder qualitative Beschreibung eines Risikobereiches ergibt.

In der GxP-regulierten Industrie hat sich als Risikoanalyse-Methode mehrheitlich die FMEA durchgesetzt, weil sich hierbei Risiken nicht nur benennen, sondern vor allem auch quantifizieren lassen.

Durch ihre tabellarische Form kann die Methode außerdem beliebig erweitert werden und dadurch auch

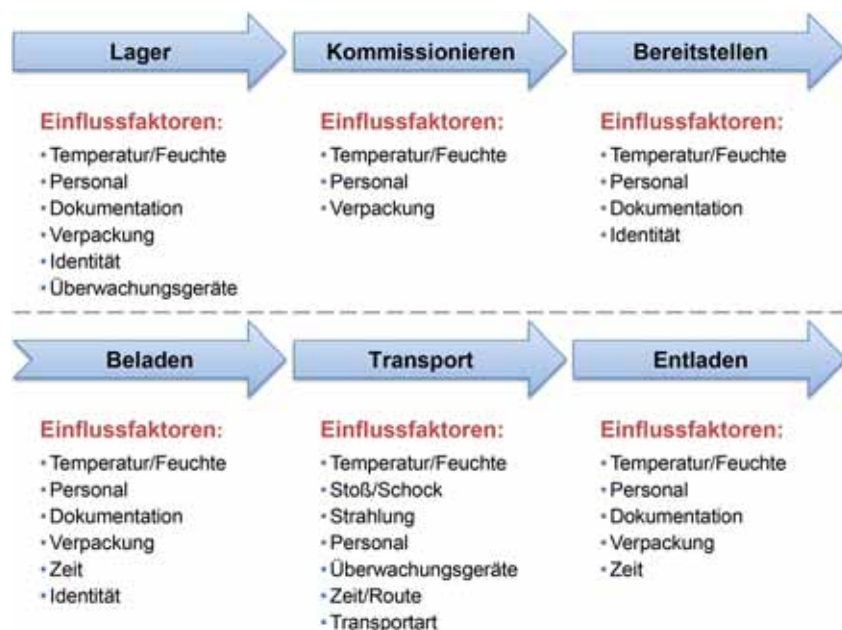


Abb. 2: Vereinfachte Gliederung des Logistik- und Transportprozesses und seine Einflussfaktoren.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

komplexe Betrachtungen abbilden und strukturieren.

Bei der Betrachtung von Prozessen können z.B. die Teilprozessschritte des Logistik- und Transportprozesses als Strukturierung der FMEA übernommen werden. Aber auch eine themenbezogene Strukturierung anhand von Leitwörtern oder Einflussfaktoren (z.B. Temperatur, relative Feuchte, Strahlung, Stoß, etc.) kann vorteilhaft sein.

Die Gewichtung der potenziellen Fehler im Rahmen der Risikobewertung ist ein Kernstück des QRM-Prozesses. Schließlich wird hierbei entschieden, welche Risiken in welchem Ausmaß durch qualitätssichernde und kontrollierende Maßnahmen gesteuert werden müssen.

Bei der FMEA-Methode werden mögliche Fehler sowie deren Fehlerursache und -folge benannt. Diese werden dann mit drei Beurteilungskriterien bewertet:

1. Wahrscheinlichkeit oder Häufigkeit des Auftretens (A)
 2. Bedeutung, Schwere des Fehlers (S)
 3. Entdeckungswahrscheinlichkeit (E)
- Den Kriterien werden in der Regel Zahlenwerte zugeordnet (z.B. in einer

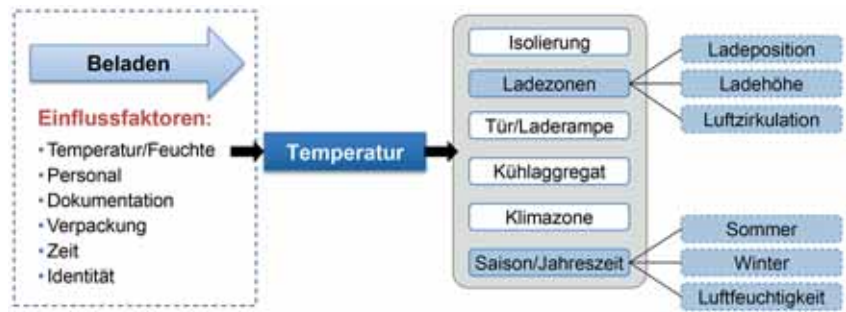


Abb. 3: Auszug einer Mind-Map für den Einflussfaktor Temperatur beim Prozessschritt Beladen.

Skala von 1-5 oder 1-10), wobei die höheren Werte den Fehler stärker gewichten und umgekehrt. Die Gewichtung kann auch anhand eines Ampelsystems bzw. mit der Bewertung hoch/mittel/niedrig erfolgen. Aus der Multiplikation der Beurteilungskriterien wird die Risikoprioritätszahl (RPZ) ermittelt, anhand derer das Risiko bewertet und priorisiert wird.

Tab. 1 zeigt einen Auszug aus einer FMEA für den Prozessschritt Beladen. Die Beurteilung erfolgt hier anhand einer Skala von 1-5.

Anmerkung: Die in Tab. 1 ermittelten Risikoprioritätszahlen ergeben sich aus einer individuellen Betrachtung eines Prozesses. Je nach Pro-

dukt und dessen spezifischen Eigenschaften sowie der Gestaltung des Prozesses können sich bei anderen Risikobewertungen stark abweichende Gewichtungen ergeben.

Schritt 2: Risikosteuerung (Risk Control)

Auf Grundlage der Risikobewertungen werden im nächsten Schritt Entscheidungen zur Akzeptanz oder Reduzierung von Risiken getroffen. Generell sollte es immer das Ziel sein, Risiken und damit potenzielle Gefahren für die Qualität auf ein Minimum zu senken. Um den Fokus aller qualitätssichernder Maßnahmen auf kritische Prozessschritte oder Quali-

Tabelle 1																							
Auszug einer FMEA für den Prozessschritt Beladen und den Einflussfaktor Temperatur																							
Nr.	Möglicher Fehler	Mögliche Fehlerfolge	Mögliche Fehlerursache	Bewertung 1				Maßnahme								Bewertung 2				Bemerkung			
				A	S	E	RPZ1	DQ	IQ	OQ	PQ	Anzeige	Messung	Alarm	Kalibrierung	SOP/Schulung	Herstelleranweisung	Sonstige Dokumentation	A		S	E	RPZ2
Beladung																							
1	Temperatur des Produkts ist zu hoch/zuniedrig	Produktqualität wird beeinträchtigt Produkt ist unbrauchbar	Beladung erfolgt in einem nicht witterungsgeschützten oder klimatisierten Bereich	3	5	3	45	(x)	x	x	x	-	x	-	-	x	-	-	1	5	3	15	Überprüfung bei IQ, (DQ), SOP (Beladungszeiten), Temperaturverteilungsmessungen in OQ/PQ
2			Beladungsvorgang dauert zu lange	3	5	3	45	-	-	-	x	-	-	-	-	x	-	-	2	5	2	20	SOP (Beladungszeiten), Überprüfung bei PQ
3			Zu lange Türöffnungszeiten im Transporter oder dem Lager	3	5	3	45	-	-	-	x	-	-	-	-	x	-	-	2	5	1	10	SOP, Überprüfung bei PQ, Türöffnungstests
4			Falsche Beladung des Transporters (Luftzirkulation ist gestört)	2	5	5	50	-	x	-	x	-	x	-	-	x	x	-	2	5	2	20	Beladungsgrenzen beachten, SOP, Überprüfung bei IQ und PQ (Mapping mit Beladung, Stresstest)
5			Fahrzeug nicht vortemperiert	3	5	4	60	-	-	x	x	-	-	-	-	x	-	-	2	5	2	20	SOP, Überprüfung bei OQ/PQ (Stresstests)
6			Lagerung in der falschen Kammer (bei Mehrkammersystem)	2	5	4	40	-	-	-	x	x	-	-	-	x	x	-	1	5	2	10	Temperaturanzeigen prüfen, Herstellerangaben zur Lagerung beachten, SOP (Sichtprüfung)

tätsaspekte zu legen, muss ein Risiko in einem gewissen, zuvor definiertem Maß akzeptiert werden (= Risikoakzeptanz). Es sollte also eine adäquate Abwägung zwischen Nutzen, Risiken und Ressourcen vorgenommen werden. Bei inakzeptablen Risiken muss eine Risikoreduzierung erfolgen, die z. B. anhand von Qualifizierungs- und Validierungsmaßnahmen oder Temperatur-Monitorings erreicht wird. Aber auch die Schulung und Sensibilisierung des Personals wird häufig zur Risikosteuerung angewendet, wengleich das Personal das größte und am schwersten zu kontrollierende Risiko und zugleich wichtigstes primäres Korrektiv darstellt.

Die Risikosteuerung beinhaltet also die Entscheidung zur Reduktion bzw. Akzeptanz von Risiken:

Risikoreduktion → Prozesse und Maßnahmen zur Verringerung oder Vermeidung von Qualitätsrisiken

Risikoakzeptanz → Entscheidung, ein Risiko zu akzeptieren, sofern es als akzeptabel eingestuft wird (d.h. den RPZ-Grenzwert der FMEA unterschreitet).

Bei der FMEA wird diese Entscheidung anhand der RPZ getroffen. Bei Überschreitung eines zuvor definierten Grenzwertes sind Maßnahmen zur Risikoreduktion festzulegen. Unterhalb des Grenzwertes können Maßnahmen definiert werden. In dem Beispiel in Tab. 1 liegt der Grenzwert der RPZ bei 25. Neben dem Grenzwert können auch noch weitere Regeln definiert werden, etwa, dass in jedem Fall Maßnahmen ergriffen werden müssen, sobald eines der Beurteilungskriterien mit der Höchstpunktzahl bewertet wird.

In der Theorie gibt es drei Wege, Risiken zu reduzieren, nämlich die Verringerung des Ausmaßes eines Schadens, die Verringerung der Wahrscheinlichkeit eines Schadens oder die Erhöhung/Verbesserung von dessen Erkennbarkeit bzw. Entdeckung. In der Praxis ist das Ausmaß eines Schadens selten beeinflussbar, weshalb im besten Fall präventive Maßnahmen zur Verhinderung der Entstehung von Fehlern

definiert werden (= Verringerung der Wahrscheinlichkeit). Ist dies zur Risikoreduktion nicht ausreichend oder nicht umsetzbar, müssen angemessene Kontrollmechanismen zur Verbesserung der Erkennbarkeit von Fehlern bzw. Gefahren etabliert werden. Dies sind im Lager- und Transportbereich überwiegend Klimakontrollen in Form von Monitorings während Lagerung und Transport, aber auch andere Parameter wie Identität (im Hinblick auf die Fälschungssicherheit), Stoß, Schock, Feuchte, Strahlung, etc. müssen Beachtung finden.

Nach der Definition von Maßnahmen zur Reduzierung der Risiken sollten die Risikobeurteilung erneut durchgeführt und mögliche Veränderungen abgeschätzt werden. In einer FMEA wird dabei eine zweite Risikoprioritätszahl (RPZ 2, vgl. Tab. 1) ermittelt, die unter dem definierten Grenzwert liegen muss. Ist dies nicht der Fall, sind weitere Maßnahmen zur Risikoreduktion nötig.

Es gilt außerdem zu bedenken, dass durch getroffene Maßnahmen neue Risiken im System oder im Prozess entstehen können, die zu überprüfen und – wenn erforderlich – neu zu bewerten sind.

An dieser Stelle sei auf den Schwachpunkt von FMEAs hingewiesen. Häufig neigt man dazu, die in der FMEA ermittelten Zahlenwerte und Risikoprioritätszahlen als objektiv anzuerkennen. Dabei sind FMEAs und die durchgeführten Bewertungen vielmehr das Ergebnis von subjektiven Empfindungen und Erfahrungen des Risikoanalyse-Teams. Nichtsdestotrotz ist sie die am häufigsten eingesetzte Methode in der GxP-regulierten Industrie, mit deren Hilfe sich komplexe Prozesse und Betrachtungen in eine einfache Struktur aufschlüsseln lassen. Die ICH Q9 bezeichnet die FMEA als leistungsstarke Methode („powerful tool“) für die Zusammenfassung wichtiger Fehlerarten sowie für Faktoren, die diese Fehler verursachen, und für die voraussichtlichen Auswirkungen dieser Fehler [2].

Maßnahmen aus dem Risikomanagement-Prozess planen und umsetzen

Die Schlüsse, Ergebnisse und definierten Maßnahmen zur Risikoreduzierung müssen nun an alle Beteiligten und Entscheidungsträger kommuniziert, dokumentiert sowie aus der Risikoanalyse extrahiert und umgesetzt werden. Im Bereich Lager und Transport münden viele Maßnahmen in Qualifizierungsprüfungen, die bei der Erstellung von Qualifizierungsplänen ausreichend einbezogen werden müssen. Jedoch sind auch alle anderen Maßnahmen nachzuverfolgen, die nicht direkt einer Qualifizierungsprüfung zugeordnet werden können. Dies können z.B. Aktionen im Bereich der Qualitätskontrolle oder Lieferanten-Audits sein. Die Umsetzung dieser Maßnahmen kann wiederum im Rahmen einer Qualifizierungsprüfung abgefragt werden. Um alle Ergebnisse aus dem QRM zu lenken und nachvollziehbar sowie rückverfolgbar zu machen, kann sich das Erstellen einer Trace-Matrix als sehr nützlich erweisen – gerade bei komplexen Betrachtungen.

Schritt 3: Risikokommunikation (Risk Communication)

Für das Qualitäts-Risikomanagement ist die Existenz von Kommunikation und damit die Einbindung aller Entscheidungsträger und (Prozess-)Beteiligten in allen Phasen entscheidend. Die Kommunikation bezüglich der Schlussfolgerungen oder Ergebnisse des Verfahrens zum Qualitäts-Risikomanagement (vgl. Abb. 1, durchgängiger Pfeil) ist dabei obligatorisch. Der interdisziplinäre Informationsaustausch verhindert zum einen Missverständnisse und zum anderen verbessern die Erfahrungen unterschiedlicher innerbetrieblicher Abteilungen oder externer Parteien (z. B. Behörden, Lieferanten, Logistiker) das Risikomanagement. So ist eine effektive und frühzeitige Einbindung von Lieferanten, wie Logistikern und Transporteuren, Planern von Lagern oder Lieferanten von Verpackungsmaterialien, essenzieller Bestandteil

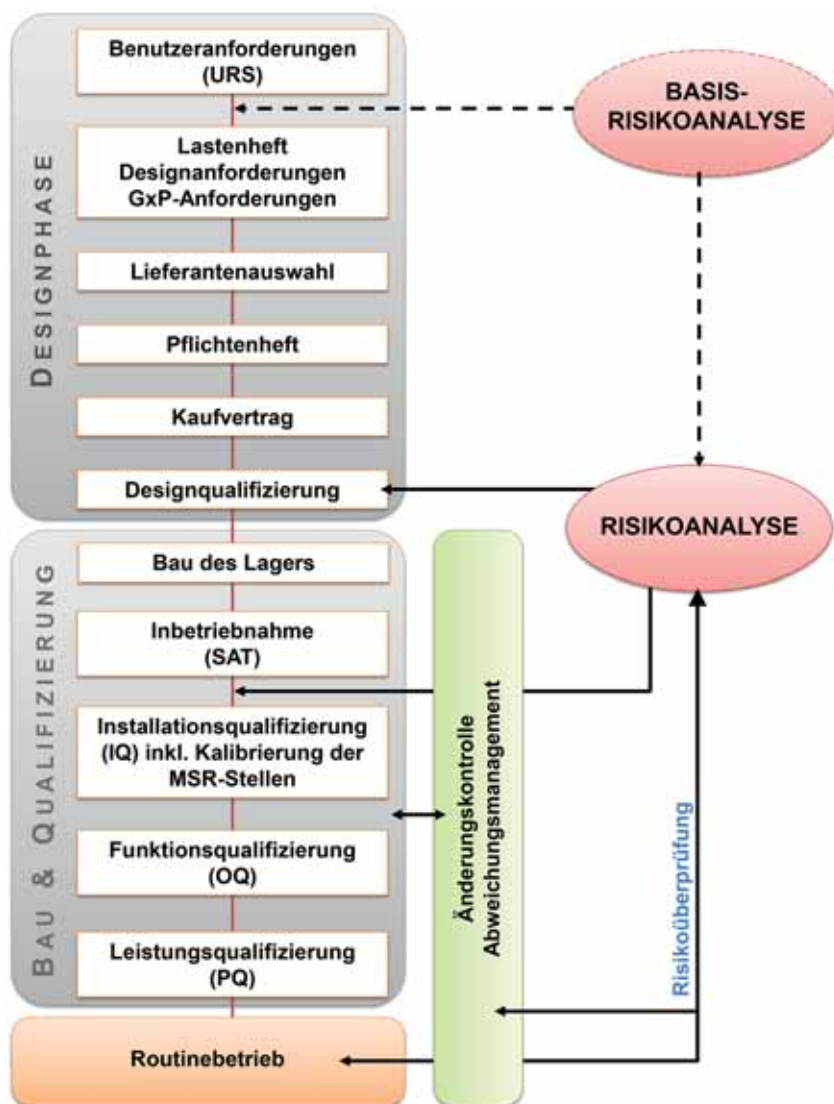


Abb. 4: Möglicher Einsatz von Risikoanalysen von der Designphase bis zum Routinebetrieb.

der Risikokommunikation. Viele Risiken und potenzielle Fehler lassen sich dadurch bereits in der Planungsphase eliminieren, was nicht nur Verzögerungen oder Nacharbeiten, sondern vorrangig auch Kosten einspart. Die Art und Weise der Kommunikation kann hierbei auf verschiedenen Wegen erfolgen. Innerbetrieblich gibt es teilweise schon individuelle Informations- oder Dokumentensysteme, worüber die dem System oder dem Prozess zugeordneten Verantwortlichen über einen Verteiler leicht informiert werden können. Letztlich kann aber auch ein Informationsaustausch in regelmäßigen Meetings des Risikomanagement-Teams der Risikokommunikation Genüge tun.

Schritt 4: Risiküberwachung (Risk Review)

Ein gutes und konsistentes Risikomanagement unterscheidet sich von einer einfachen und einmaligen Risikoanalyse dadurch, dass Risikomanagement den Lebenszyklus eines Prozesses abdeckt. Die in der Praxis häufig nur einmal durchgeführten Risikobetrachtungen sind lediglich Momentaufnahmen und erfüllen somit nicht die im ICH Q9 gestellten Anforderungen an das QRM. Risikomanagement sollte ein fester und integraler Bestandteil des Qualitätsmanagements sein, mit dem Qualitätsrisiken erkannt und gesteuert werden.

Im ICH Q9 wird das Risk Review als Überprüfung und Überwachung

von Ereignissen beschrieben: „Risk management should be an ongoing part of the quality management process. A mechanism to review or monitor events should be implemented.“ Risikobeurteilung und Risikosteuerung müssen dazu in regelmäßigen Abständen auf Aktualität und Eignung überprüft werden, um das QRM über den gesamten Lebenszyklus eines Prozesses hinweg aufrechtzuerhalten. Immer dann, wenn ein Ereignis eintritt, das sich auf die ursprüngliche Bewertung eines Fehlers oder Risikos auswirkt, muss erneut bewertet werden. Dies kann bei ungeplanten Ereignissen, z. B. bei Abweichungen, OOS-Ergebnissen (Out Of Specification) oder Rückrufen sowie bei geplanten Ereignissen (wie Änderungen) oder nach Inspektionen und Audits der Fall sein.

Die Frage nach der notwendigen Häufigkeit der geplanten Risk Reviews lässt sich nur sehr individuell beantworten. Grundsätzlich sind regelmäßige Meetings des Risikoanalyse-Teams zu Beginn des Prozess- oder System-Lebenszyklus in deutlich kürzeren Intervallen anzusetzen, wenn kein automatisiertes Informationssystem vorhanden ist. Sobald sich der Lager- oder Transportprozess als stabil und robust erweist, d. h. nur wenige unvorhergesehene Ereignisse auftreten, kann das Zeitintervall der Risikoprüfung ausgedehnt werden.

Beispielhaft sind in Abb. 4 die möglichen Zeitpunkte für Risikoanalysen anhand eines Lagerneubaus vereinfacht dargestellt. Hierbei startet der Risikomanagement-Prozess bereits vor dem Bau des Lagers, also vor der Auswahl eines Lieferanten/Planers, mit einer Basis-Risikoanalyse. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse und Ergebnisse fließen direkt in das Lastenheft des Auftraggebers mit ein, wodurch potenzielle Auftragnehmer die GxP-Anforderungen schon frühzeitig berücksichtigen können. Sicherlich ist an dieser Stelle nur von einer Basis-Risikoanalyse zu sprechen, zumindest dann, wenn keine Erfahrungswerte von bereits

existierenden Lagern bestehen. Die Risikobetrachtungen und -bewertungen müssen deshalb nach der Auswahl eines Lieferanten erneut überprüft und erweitert werden. Anschließend sollten darauf basierende Qualifizierungspläne erstellt werden. Nach Inbetriebnahme des Lagers sind auf Grundlage der Beobachtungen und Erfahrungen des Routinebetriebs die Risikoanalysen anzupassen und regelmäßig zu wiederholen.

Fazit des QRM

Qualitäts-Risikomanagement kann als führendes Werkzeug der Qualitätssicherung und gleichzeitig als transparente Entscheidungsgrundlage für sämtliche Verfahren im GxP-regulierten Umfeld dienen. Im Bereich Lager und Transport hilft es im Besonderen, die zum Teil hochkomplexen und variablen Prozesse zu zerlegen und die entsprechenden Risiken und Fehlermöglichkeiten zu bewerten und zu steuern. Neben Qualität und Compliance werden bei allen Prozessbeteiligten auch das risikobewusste Verhalten sowie der Wissenstransfer gefördert – sowohl intern als auch an allen Schnittstellen entlang der Supply Chain. QRM ist darüber hinaus als Präventivmaßnahme einzusetzen, die das Ziel hat, Fehler vor ihrem Entstehen zu vermeiden, anstatt Fehler nach deren Auftreten mit Korrekturmaßnahmen zu beheben. Im Hinblick auf die Qualifizierung und gegebenenfalls Validierung dient es der Aufwandsfokussierung, wodurch mithilfe des Bracketing-Ansatzes nicht mehr jegliche Szenarien getestet werden müssen, sondern lediglich die Worst-Case-Bedingungen (Sommer, Winter, verschiedene Strecken, etc.) und Grenzsituationen (z.B. lange Be- und Entladungsszenarien).

Qualifizierungsmaßnahmen ableiten

Die im Rahmen der Risikoanalyse definierten Maßnahmen werden zu ei-

Tabelle 2	
Installationsqualifizierung (IQ) Mögliche Prüfpunkte für Lager und Transporter	Funktions- und Leistungsqualifizierung (OQ & PQ) Mögliche Prüfpunkte für Lager und Transporter
<ul style="list-style-type: none"> Prüfung der Installationen und Anschlüsse (Sichtprüfungen der vorhandenen Komponenten und deren Spezifikationen) Prüfung der Türen bzw. Tore Prüfung aller kritischen Messstellen (Kalibrierstatus, Messbereiche) Prüfung des Laderaums (z. B. in Hinblick auf Witterungsschutz) Prüfung des Personals (Schulungsstatus, Schutzausrüstung) Prüfung der Dokumentation und Pläne (Arbeitsanweisungen, Reinigungs-, Wartungs-, Schädlingsbekämpfungspläne, u.Ä.) Prüfung von Schnittstellen (z. B. Beladungs-/ Entladungsbereiche) 	<ul style="list-style-type: none"> Temperaturverteilungsmessungen ohne und mit Beladung (Worst Cases, Stresstest) Temperaturverteilungsmessungen bei sommerlichen und winterlichen Außentemperaturen sowie ggf. wechselnde Temperaturprofile bei Transportern Feuchteverteilungsmessungen Alarmtests Stromausfalltest bzw. Aggregatenausfalltest (Testen des Temperaturverhaltens und Notstromaggregats) Türöffnungstest (Testen der Klimaänderungen bei Tür-/Toröffnung bzw. Be- und Entladen, Ermittlung der Zeitdauer bis zum Wiedererreichen der Soll-Temperatur) Prüfung der Temperaturgleichzeit (sofern wechselnde Temperaturbereiche bei Transportern vorgesehen sind) <p>Für alle Verteilungsmessungen ist die Dokumentation der eingesetzten Prüfmittel und Messtechnik inkl. Kalibrierzertifikat sowie der Messstellenverteilung obligatorisch.</p>

nem großen Teil in der Qualifizierung von Lager- und Transportsystemen umgesetzt. Zentrale Qualifizierungsprüfungen sind in Tab. 2 aufgeführt, wobei kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird.

Die Prüfpunkte der Qualifizierungen sind bei Lagern und Transportern i. d. R. sehr ähnlich. Je nach Art der Nutzung und den Produkteigenschaften können sich jedoch auch sehr unterschiedliche Testumfänge ergeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit bietet es sich häufig an, die Funktionsqualifizierung (OQ) mit der Leistungsqualifizierung (PQ) in einem gemeinsamen Plan zusammenzuführen und die Prüfungen entsprechend zu kennzeichnen.

Teil 2 dieses Beitrags wird in Ausgabe 3/2015 erscheinen und die Umsetzung der Qualifizierungen exemplarisch behandeln.

Quellen

- [1] Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (2013/C 343/01)
- [2] ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9. 09. November 2005.
- [3] Anhang 20 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Anlage 3 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV – vom 18. Juli 2008 (BAnz. S. 2798)
- [4] EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Part III – GMP related documents. Januar 2011.
- [5] Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices. Food and Drug Administration (FDA). January 2011.

Ihr Unternehmen Ihr Know-how Ihr Buch

Die Corporate Books-
Reihe **ECVINSIGHTS!**



Ihr Buch
digital | gedruckt



Alles was Sie wissen müssen:

Lara Lehmann

Tel. +49 (0)8191-985 78 11

eMail: llehmann@ecv.de

www.insights.ecv.de

