|  |  |
| --- | --- |
| **Schlüsselwörter** | Ergänzung AiMs zur Qualifizierung und Validierung |
| **zugrunde liegendes Qualitätsdokument** | AiM 071211 „Qualifizierung und Validierung - allgemeine Grundlagen“ |
| **Querverweise, Bezug** | Kap. 1 des AiMs 071211 |
|  |  |
| **fachlich geprüft** | Dr. Petra Rempe (EFG 10) | 22.02.2019 |
| **formell geprüft** | Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG) | 06.06.2019 |
| **CoCP-Vorgabe** | [ ]  Ja [x]  Nein |
| **Pflichtformular** | [ ]  Ja [x]  Nein |
|  |  |
|  |  |
| **im QS-System gültig ab** |  | 15.07.2019 |
| **in Kraft gesetzt** |  |  |

Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

*Hinweis:*

*Die Sortierung erfolgte anhand der deutschen Begriffe. Auf die englische Bezeichnung wurde zurückgegriffen, wenn es keine gebräuchliche deutsche Übersetzung gibt.*

**Akzeptanzkriterium**

Vorab festgelegte Anforderung, die erfüllt sein muss, damit eine *Validierung* erfolgreich abgeschlossen werden kann.

**begleitende Validierung (‚concurrent validation‘)**

Unter außergewöhnlichen Umständen durchgeführte und auf der Basis eines deutlichen Patientennutzens begründete Validierung, bei der der *Validierungsmasterplan* gleichzeitig mit der Vermarktung der Validierungschargen ausgeführt wird.[[1]](#footnote-1)

**‚Bracketing‘**

Wissenschafts- und risikobasierter Validierungsansatz in der Weise, dass nur Chargen an den Extremwerten bestimmter vordefinierter und begründeter Parameter, z. B. Stärke, Chargengröße und/oder Packungsgröße, getestet werden. Das Design unterstellt, dass die *Validierung* jedweder Zwischenniveaus durch die *Validierung* der Extremwerte repräsentiert wird.1

**‚Continuous process verification‘ (CPV; kontinuierliche Prozessverifikation****[[2]](#footnote-2))**

Eine alternative Herangehensweise an die *Prozessvalidierung*, bei der die Leistung des Herstellungsprozesses kontinuierlich überwacht und bewertet wird.1

**‚Design Space‘**

Multidimensionale Kombination und Wechselwirkung von Eingangsvariablen (z. B. Materialeigenschaften) und Prozessparametern, welche nachweislich die Qualität sicherstellen. Das Arbeiten innerhalb des ‚Design Space‘ wird nicht als Änderung angesehen. Ein Verlassen des ‚Design Space‘ wird als Änderung angesehen und löst normalerweise einen ‚Post-Approval-Change‘-Prozess (Verfahren zur Beurteilung von Änderungen nach erteilter Zulassung) bei den Zulassungsbehörden aus. Ein ‚Design Space‘ wird vom Antragsteller vorgeschlagen und unterliegt der Beurteilung und Genehmigung durch die Zulassungsbehörden.[[3]](#footnote-3)

**Eingriffsgrenze (‚action limit‘)**

Höchstwert oder Mindestwert einer *Qualitätsregelkarte*, bei dessen Überschreitung bzw. Unterschreitung durch den Kennwert ein Eingriff erfolgen muss.[[4]](#footnote-4)

**Kontinuierliche Herstellung**

Ein Herstellungsverfahren, bei dem die Materialien dem Herstellungsprozess simultan zu- und wieder abgeführt werden (im Gegensatz zur Chargenproduktion, bei der die Ausgangsmaterialien beim Prozessstart zu- und bei Prozessende wieder abgeführt werden).[[5]](#footnote-5)

Neben einer Reihe anderer Vorteile eignet sich diese Herstellungsweise für die Anwendung der kontinuierlichen Prozessverifikation (*‚continuous process verification‘*).

**Kontrollstrategie (‚control strategy‘, CS)**

Eine geplante Folge von Kontrollen abgeleitet vom aktuellen Produkt- und Prozessverständnis, um die *Prozessleistung* und die Produktqualität sicherzustellen. Die Kontrollen können Parameter und Attribute umfassen, die sich auf die Wirkstoffe, Ausgangsstoffe und Komponenten, Betriebsbedingungen für Räume und Ausrüstungen, IPC, Fertigproduktspezifikationen und damit verbundene Methoden und Intervalle für Monitoring und Lenkung beziehen.3

**Kritische Materialeigenschaft (‚critical material attribute‘, CMA)**

Eigenschaft eines Ausgangmaterials oder Zwischenproduktes, dessen Veränderlichkeit einen Einfluss auf ein *kritisches Qualitätsattribut* hat und deswegen überwacht oder gesteuert werden sollte, um sicherzustellen, dass der der Prozess die gewünschte Qualität liefert.[[6]](#footnote-6)

**Kritischer Prozessparameter (‚critical process parameter‘, CPP)**

Parameter eines Prozesses, dessen Veränderlichkeit einen Einfluss auf ein *kritisches Qualitätsattribut* hat und deswegen überwacht oder gesteuert werden sollte, um sicherzustellen, dass der der Prozess die gewünschte Qualität liefert.3

**Kritisches Qualitätsattribut (‚critical quality attribute‘, CQA)**

Eine physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaft oder Ausprägung, die innerhalb genehmigter Grenzen, eines genehmigten Bereiches oder genehmigter Verteilung sein muss, um die gewünschte Produktqualität sicherzustellen.3

**Lebenszyklus (‚Lifecycle‘)**

Alle Phasen im Leben eines Produktes, einer Anlage oder von Einrichtungen vom Anfang der Entwicklung oder dem Beginn der Nutzung bis zum Ende der Nutzung.1

**‚Ongoing process verification‘ (OPV; fortgesetzte Prozessverifikation2)**

Dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess während der kommerziellen Herstellung im Zustand der Beherrschung (*‚state of control‘*) bleibt.1

**Prospektive Validierung**

Eine vor dem erstmaligen Inverkehrbringen von für den Verkauf bestimmten Produkten durchgeführte *Validierung*.1

**‚Proven Acceptable Range‘ (PAR)**

Ein definierter Bereich eines Prozessparameters, der, wenn innerhalb dieses Bereiches gearbeitet wird und alle anderen Parameter konstant gehalten werden, zu einen Produkt führt, das die maßgeblichen Qualitätskriterien erfüllt.3

**Prozessanalytische Technologie (‚Process Analytical Technology‘, PAT)**

Ein System zur Gestaltung, Analyse und Lenkung von Produktionsprozessen durch zeitnahe Messungen (während der Herstellung) von *kritischen Qualitätseigenschaften* und Leistungsmerkmalen von Rohstoffen, In-Prozess-Materialien und Prozessen, mit dem Ziel, die Qualität des Fertigproduktes sicherzustellen.3

**Prozessdesign (‚process design‘)**

Die Tätigkeit der Festlegung des kommerziellen Herstellungsprozesses und der Strategie für die Prozesskontrolle, die sich in geplanten Vorlagedokumenten für Herstellungs- und Prüfprotokollen widerspiegeln.[[7]](#footnote-7)

**Prozessfähigkeit (‚process capability‘)**

*Vorbemerkung:*

*Alle nachfolgenden Definitionen zur Prozessfähigkeit sind der DIN ISO 3534-2:2013-12 entnommen. Es sprengt den Rahmen eines Glossars, auf statistische Details**[[8]](#footnote-8) einzugehen. Es wird empfohlen, im Bedarfsfall zur Vertiefung die angegebene Norm zu konsultieren.*

Die Prozessfähigkeit ist ein Schätzwert für die Werteverteilung eines Merkmals, eines Prozesses, der als beherrschter Prozess *(‚state of control‘)* dargelegt wurde; die Werteverteilung beschreibt die Eignung eines Prozesses, ein Merkmal (eines Produkts mit einer Werteverteilung) zu realisieren, das die an das Merkmal gestellte Anforderung erfüllen wird.

**Prozessfähigkeitsindex; Cp (‚process capability index‘)**

Index der die *Prozessfähigkeit* in Bezug auf eine festgelegte Toleranz[[9]](#footnote-9) angibt.

Der Prozessfähigkeitsindex wird häufig angegeben als Verhältnis der festgelegten Toleranz zu der Länge eines Bezugsbereiches für einen beherrschten Prozess.

Der Bezugsbereich ist der Bereich, der vom 99,865%-Quantil und vom 0,135%-Quantil der [gemessenen] Verteilung begrenzt wird.[[10]](#footnote-10)

Bei der Normalverteilung kann die Länge des Bezugsbereiches angegeben werden als sechsfache Standardabweichung 6σ, oder 6s, wenn die Standardabweichung aus einer Stichprobe geschätzt wird.[[11]](#footnote-11)

In dem Fall ist also Cp = (U – L) / 6s

[mit U = Höchstwert (‚upper specification limit‘) und L = Mindestwert (‚lower specification limit‘)]

**unterer Prozessfähigkeitsindex; CpkL (‚lower process capability index‘)**

Index, der die *Prozessfähigkeit* in Bezug auf den Mindestwert L (‚lower specification limit‘) angibt.

**oberer Prozessfähigkeitsindex; CpkU (‚upper process capability index‘)**

Index, der die *Prozessfähigkeit* in Bezug auf den Höchstwert U (‚upper specification limit‘) angibt.

**kleinster Prozessfähigkeitsindex; Cpk (‚minimum process capability index‘)**

der kleinere der Indizes *oberer Prozessfähigkeitsindex* und *unterer Prozessfähigkeitsindex*.

**Prozessleistung (‚process performance‘)**

*Vorbemerkung:*

*Alle nachfolgenden Definitionen zur Prozessleistung sind der DIN ISO 3534-2:2013-12 entnommen. Es sprengt den Rahmen eines Glossars, auf statistische Details8 einzugehen. Es wird empfohlen, im Bedarfsfall zur Vertiefung die angegebene Norm zu konsultieren.*

Die Prozessleistung ist ein statistisches Maß für die Werteverteilung eines Merkmals aus einem Prozess, der nicht als beherrschter Prozess (*‚state of control‘*) dargelegt werden konnte.

Die Prozessleistung kann (im Gegensatz zur *Prozessfähigkeit*) Streuungskomponenten aus systematischer Streuungsursache enthalten, deren Bedeutung nicht vorhersagbar ist.

**Prozessleistungsindex[[12]](#footnote-12); Pp (‚process performance index‘)**

Index der die *Prozessleistung* in Bezug auf eine festgelegte Toleranz9 angibt.

Der Prozessleistungsindex wird häufig angegeben als Verhältnis der festgelegten Toleranz zu der Länge eines Bezugsbereiches für einen beherrschten Prozess.

Der Bezugsbereich ist der Bereich, der vom 99,865%-Quantil und vom 0,135%-Quantil der [gemessenen] Verteilung begrenzt wird.10

Bei der Normalverteilung kann die Länge des Bezugsbereiches angegeben werden als sechsfache Standardabweichung 6σ, oder 6s, wenn die Standardabweichung aus einer Stichprobe geschätzt wird.11

In dem Fall ist also Pp = (U – L) / 6s

[mit U = Höchstwert (‚upper specification limit‘) und L = Mindestwert (‚lower specification limit‘)]

**unterer Prozessleistungsindex; PpkL (‚lower process performance index‘)**

Index, der die *Prozessleistung* in Bezug auf den Mindestwert L (‚lower specification limit‘) angibt.

**oberer Prozessleistungsindex; PpkU (‚upper process performance index‘)**

Index, der die *Prozessleistung* in Bezug auf den Höchstwert U (‚upper specification limit‘ angibt.

**kleinster Prozessleistungsindex; Ppk (‚minimum performance index‘)**

der kleinere der Indizes *oberer Prozessleistungsindex* und *unterer Prozessleistungsindex*.

**Prozessvalidierung**

Dokumentierte Beweisführung, dass der Prozess innerhalb bestimmter Parameter auf wirksame und reproduzierbare Art ein Arzneimittel hervorbringt, das im Voraus festgelegte Spezifikationen und Qualitätsattribute erfüllt.1

**Qualitätsregelkarte (‚quality control chart‘)**

Formblatt zur graphischen Darstellung von statistischen Kennwerten für eine Serie von Stichproben mit *Eingriffsgrenzen* (obere und/oder untere) sowie häufig auch mit *Warngrenzen* und einer Mittellinie.4

**Qualitätsrisikomanagement (QRM)**

Ein systematischer Prozess zur Beurteilung, Steuerung, Kommunikation und Überprüfung der Risiken für die Qualität der Arzneimittel während des gesamten Produktlebenszyklus.[[13]](#footnote-13)

**‚Quality by Design‘**

Systematische Vorgehensweise in der Arzneimittelentwicklung, die ausgehend von vorab definierten Zielen Produkt- und Prozessverständnis und Prozesslenkung betont und auf solider Wissenschaft und *Qualitätsrisikomanagement* basiert.3

**‚Quality Target Product Profile‘ (QTPP)**

Eine vorausblickende Zusammenfassung der Qualitätscharakteristika eines Arzneimittels, die idealerweise erreicht werden soll, um die gewünschte Qualität unter Berücksichtigung von Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu gewährleisten.3

**‚Realtime Release Testing‘**

Die Fähigkeit, die Qualität eines Inprozess- oder Fertigproduktes anhand von Prozessdaten zu bewerten, die typischerweise eine valide Kombination von gemessenen Materialeigenschaften und Prozesskontrollen beinhalten.3

**Risikoanalyse**

Die Schätzung des mit einer identifizierten Gefahr assoziierten Risikos.[[14]](#footnote-14)

**Risikobeurteilung**

Ein systematischer Prozess zur Organisation von Informationen, um eine Risikoentscheidung zu unterstützen, die im Rahmen eines Risikomanagementprozesses getroffen werden soll. Er besteht aus der Identifizierung von Gefahren und der Analyse und Bewertung der Risiken, die mit dem Ausgesetztsein der Gefahr verbunden sind.14

**Risikobewertung**

Der Vergleich des geschätzten Risikos mit gegebenen Risikokriterien unter Verwendung eines quantitativen oder qualitativen Maßstabes zur Bestimmung der Bedeutung des Risikos.14

**Risikoidentifizierung**

Die systematische Verwendung von Informationen, um potenzielle Quellen von Schaden (Gefahr) zu identifizieren, die sich auf die Risikofrage oder Problembeschreibung beziehen.14

**‚State of Control‘ (Zustand der Beherrschung)**

Ein Zustand, in dem die definierten Kontrollen beständig dafür sorgen, dass die *Prozessleistung* und die Produktqualität gesichert sind.1

**Statistische Prozesslenkung (‚statistical process control‘, SPC)**

Tätigkeiten, die darauf gerichtet sind, mittels statistischer Verfahren die Streuung zu verringern, das Wissen über den Prozess zu verbessern und den Prozess in der gewünschten Weise zu lenken.[[15]](#footnote-15)

**Traditioneller Ansatz**

Ein Ansatz zur Produktentwicklung, bei dem Sollwerte und Arbeitsbereiche für Prozessparameter definiert werden, um die Reproduzierbarkeit sicherzustellen.1

**Validierung**

Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Geräte, Anlagen, Materialien und/oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen.[[16]](#footnote-16)

**Validierungsmasterplan (‚validation master plan‘, VMP)**

Dokument, das Begriffe, Absichten, Verantwortlichkeiten und Vorgehensweisen einer Firma in Bezug auf die *Validierung* zusammenfasst.

**Warngrenze (‚warning limit‘, ‚alert limit‘)**

Höchstwert oder Mindestwert einer *Qualitätsregelkarte*, bei dessen Überschreitung bzw. Unterschreitung durch den Kennwert im Allgemeinen eine verstärkte Überwachung des Prozesses erforderlich ist, wobei diese Grenzwerte näher an der Mittellinie liegen als die *Eingriffsgrenzen*.4

**Wissensmanagement (‚Knowledge management‘)**

Ein systematischer Ansatz, um Informationen zu erhalten, zu analysieren, aufzubewahren und zu verteilen.1

**‚Worst case‘**

Eine Bedingung oder ein Satz von Bedingungen, welche die oberen und unteren Prozessgrenzen und –umstände innerhalb der Verfahrensanweisungen umfassen, bei denen, verglichen mit den Idealbedingungen, fehlerhafte Prozesse oder Produkte mit der größten Wahrscheinlichkeit auftreten.

Diese Bedingungen verursachen nicht zwangsläufig Prozess- oder Produktfehler.1

1. EU GMP Anhang 15 Glossar [↑](#footnote-ref-1)
2. Es ist im Deutschen (wie im Englischen) schwierig, die verschiedenen Konzepte für *‚continuous process verification‘* und *‚ongoing process verification‘* (in USA: ‚continued process verification‘ genannt) sprachlich auseinanderzuhalten; es wird empfohlen, die mittlerweile etablierten englischen Begriffe zu verwenden. [↑](#footnote-ref-2)
3. ICH Q8(R2) Glossar [↑](#footnote-ref-3)
4. DIN 55350 Teil 33 [↑](#footnote-ref-4)
5. angelehnt an FDA-Vortrag „FDA perspective on continuous manufacturing‘; IFPAC annual meeting, Baltimore 2012; (http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM341197.pdf, abgerufen 9.2.2017) [↑](#footnote-ref-5)
6. in Anlehnung an die Definition für *kritische Prozessparameter* *[kritische Materialeigenschaften* sind in EU-Zulassungs- und GMP-Richtlinien nicht explizit erwähnt, haben grundsätzlich aber die gleiche Bedeutung wie *kritische Prozessparameter*] [↑](#footnote-ref-6)
7. US FDA Guidance for Industry ‚Process Validation: General Principles and Practices‘, January 2011 [↑](#footnote-ref-7)
8. z. B. die Berechnung von Kennzahlen in Abhängigkeit von der statistischen Verteilung (Normalverteilung, nichtnormale Verteilungen) des betrachteten Merkmals [↑](#footnote-ref-8)
9. im pharmazeutischen Kontext ist mit ‚Toleranz‘ bei Produktmerkmalen in der Regel der Bereich innerhalb der Spezifikationsgrenzen (Mindest- und Höchstwert) gemeint [↑](#footnote-ref-9)
10. d. h. 99,73% der Merkmalswerte sind innerhalb des Bezugsbereiches [↑](#footnote-ref-10)
11. im Falle der Normalverteilung liegen 99,73% der Merkmalswerte innerhalb von x̅ ± 3s [↑](#footnote-ref-11)
12. die korrekte deutsche Bezeichnung ist potenzieller *Prozessleistungsindex*; aus Vereinfachungsgründen wird hier durchgängig nur die geläufige Kurzbezeichnung verwendet [↑](#footnote-ref-12)
13. ICH Q9, identisch in EU-GMP-Leitfaden Teil I Kap. 1.12 und Teil II Kap. 2.20 [↑](#footnote-ref-13)
14. ICH Q9 Glossar [↑](#footnote-ref-14)
15. DIN ISO 3534-2:2013-12, Abschnitt 2.1.8 [↑](#footnote-ref-15)
16. EU GMP-Leitfaden Glossar [↑](#footnote-ref-16)