

**EudraLex**

**Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai**

**4. Kötet**

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek  
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának  
EU Útmutatói**

**1. Rész**

**6. Fejezet: Minőség-ellenőrzés**

**A részletes útmutatók kiadásának jogi alapjai:** Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK Irányelv 47. cikke, és az állatgyógyászati készítmények uniós kódexéről szóló 2001/82/EK Irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást nyújt a gyógyszerek helyes gyártási gyakorlat (GMP) elveinek és útmutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

**A dokumentum státusza:** Felülvizsgálat

**A változtatások okai:** A vizsgálati módszerek technológiai átadása és egyéb részek, mint például a Specifikáción Kívüliségek hozzáadása.

**Hatályosság kezdete:** 2014. október 1.

## **Alapelv**

Ezt a fejezetet a GMP útmutató releváns részeivel együttesen kell értelmezni

A Minőség-ellenőrzés mintavételezéssel, specifikációkkal és vizsgálatokkal foglalkozik, illetve azokkal a rendszerezési, dokumentációs és felszabadítási eljárásokkal, amelyek biztosítják, hogy a szükséges és releváns vizsgálatok el legyenek végezve, és hogy se anyagok ne legyenek használatra felszabadítva, se termékek eladásra vagy szállításra felszabadítva, amíg a minőségük nem lett megfelelőnek ítélve. A Minőség-ellenőrzés nem korlátozódik pusztán a laboratóriumi műveletekre, hanem be kell vonni azt minden a termék minőségével kapcsolatos döntésbe. A Minőség-ellenőrzés Gyártástól való függetlensége alapvető fontosságú a Minőség-ellenőrzés megfelelő működéséhez.

## **Általánosságok**

- 6.1 Minden gyártási engedélyesnek rendelkeznie kell egy Minőség-ellenőrzési Osztállyal. Ennek az osztálynak függetlennek kell lennie minden más osztálytól, és egy megfelelő képesítéssel és tapasztalattal rendelkező személynek kell vezetnie, akinek legalább egy ellenőrző laboratórium áll rendelkezésére. Megfelelő erőforrásoknak kell rendelkezésre állnia, a Minőség-ellenőrzési intézkedések hatékonyságának és megbízhatóságának biztosítására.
- 6.2 A Minőség-ellenőrzés vezetőjének alapvető kötelességeit a 2. Fejezet tartalmazza. A Minőség-ellenőrzési Osztály egészét nézve azonban vannak más kötelességei is, mint például az összes minőség-ellenőrzési eljárás kialakítása, validálása és végrehajtása, az anyagok és a termékek referencia és/vagy ellenmintáinak felügyelete – ahol az alkalmas –, az anyagok és termékek tárolóinak helyes feliratozásának biztosítása, a termékek stabilitás-ellenőrzésének biztosítása, a termékek minőségével kapcsolatos panaszok kivizsgálásaiban való részvétel, stb. Minden ilyen műveletet az írott eljárásoknak megfelelően kell elvégezni, és ahol szükséges, feljegyezni.
- 6.3 A késztermék értékelésének magába kell foglalnia minden releváns tényezőt, mint például a gyártási körülmények, a gyártásközi ellenőrzés eredményei, a gyártási (beleértve a csomagolást is) dokumentáció összefoglalása, a Késztermék Specifikációnak való megfelelés, és a végső csomagolás vizsgálata.
- 6.4 A Minőség-ellenőrzéshez tartozó személyzetnek adott esetben mintavételezés és kivizsgálás céljából hozzáféréssel kell rendelkeznie a gyártási területekhez.

## **Helyes Minőség-ellenőrzési Laboratóriumi Gyakorlat**

- 6.5 Az ellenőrző laboratóriumi helyiségeknek és berendezéseknek meg kell felelnie a 3. Fejezetben megadott Minőség-ellenőrzési területek általános és specifikus követelményeinek. A laboratóriumi berendezéseket nem szabad rutinszerűen a magas

kockázatú területek között mozgatni az esetleges keresztszennyezések elkerülése végett. A mikrobiológiai laboratóriumot különösképpen úgy kell elrendezni, hogy a keresztszennyezés kockázata minimalizált legyen.

6.6 A személyzetnek, a helyiségeknek és a berendezéseknek megfelelőnek kell lennie gyártási műveletek természete és nagyságrendje által kiszabott feladatok végrehajtására. A külső laboratóriumok igénybevétele a 7. Fejezet, Szerződéses Ellenőrzés elveinek megfelelően, sajátos esetekben elfogadható, de erről nyilatkozni kell a Minőség-ellenőrzési feljegyzésekben.

### ***Dokumentáció***

6.7 A laboratóriumi dokumentációnak a 4. Fejezetben megadott alapelveket kell követnie. E dokumentációnak egy fontos része foglalkozik a Minőség-ellenőrzéssel, és a következő részleteknek kell készen meglennie a Minőség-ellenőrzési Osztályon:

- i. Specifikációk;
- ii. A mintavételezést, vizsgálatokat, feljegyzéseket (beleértve a vizsgálati munkalapokat és/vagy laboratóriumi jegyzetfüzeteket), feljegyzést és verifikálást leíró eljárások;
- iii. Az eszközök és berendezések kalibrálására/kvalifikálására és karbantartására vonatkozó eljárások és feljegyzések;
- iv. A Specifikáción Kívüli és Trenden Kívüli eredmények kivizsgálására vonatkozó eljárás;
- v. A vizsgálati riportok és/vagy ellenőrzési bizonylatok;
- vi. Ahol alkalmazható, a környezeti (levegő, víz és egyéb ellátás) ellenőrzési adatok;
- vii. Ahol alkalmazható, a vizsgálati módszerek validálási feljegyzései.

6.8 Bármilyen tételfeljegyzéssel kapcsolatos Minőség-ellenőrzési dokumentumot a 4. Fejezet ellenminta-dokumentációra vonatkozó részében megfogalmazott elvek szerint kell tárolni.

6.9 Néhány típusú adatot (pl. vizsgálati eredmények, hozamok, környezeti ellenőrzések) trendértékelést lehetővé tevő módon kell feljegyezni.

6.10 A tételdokumentációban található információk kivül, más nyers adatokat – mint a laboratóriumi jegyzetfüzeteket és/vagy feljegyzéseket – is készen elérhetően kell tárolni.

### ***Mintavételezés***

6.11 A mintavételezést az alábbiakban leírt jóváhagyott eljárások szerint kell elvégezni, melyek leírják a következőket:

- i. A mintavételezés módszere;
- ii. A használt berendezés;
- iii. A mintavételezés során venni kívánt minta mennyisége;
- iv. A minta bármilyen elosztását leíró instrukciók;
- v. A használni kívánt mintatároló típusa és állapota;
- vi. A mintavételezett tárolók azonosítói;
- vii. Bármilyen betartandó speciális óvintézkedés, különösen a steril vagy ártalmas anyagok mintavételezését tekintve;
- viii. A tárolási körülmények;
- ix. A mintavételezéshez szükséges berendezések tisztítási és tárolási instrukciói.

6.12 A mintáknak reprezentatívnak kell lenniük az anyagok vagy termékek azon tételére, amelyből vették őket. Szükséges lehet a folyamatok legkritikusabb részeinek (pl. a folyamat kezdete vagy vége) ellenőrzéséhez is további mintákat venni. A használt mintavételezési tervnek megfelelően igazoltnak és kockázatkezelési megközelítés alapúnak kell lennie.

6.13 A mintatárolón felirattal kell jelezni annak tartalmát, illetve a tételszámot, a mintavétel dátumát, és a tárolók azonosítóit, ahonnan a mintavétel történt. A mintatárolókat olyan módon kell kezelni, hogy az összecszerelés kockázata minimalizált legyen és a minták védettek legyenek a kedvezőtlen tárolási körülményekkel szemben.

6.14 További útmutatás található a referencia és ellenminták tekintetében a 19. Mellékletben.

### ***Vizsgálatok***

6.15 A vizsgálati módszereket validálni kell. Ha egy laboratórium olyan vizsgálati módszert alkalmaz, amelynek eredeti validálását nem önmaga végezte el, akkor a vizsgálati módszer megfelelőségét verifikálnia kell. Minden a forgalomba hozatali engedélyben

vagy technikai dossziében meghatározott vizsgálati műveletet el kell végezni jóváhagyott módszerek alapján.

- 6.16 A kapott eredményekről feljegyzéseket kell készíteni. A minőségi tulajdonságként vagy kritikusként azonosított paraméterek eredményeiről trendet kell készíteni és ellenőrizni kell azokat, konzisztenciájuk biztosításaképpen. Bármilyen elvégzett kalkulációt kritikusan meg kell vizsgálni.
- 6.17 Az elvégzett vizsgálatokról feljegyzéseket kell készíteni, melyeknek legalább a következőket kell tartalmaznia:
- i. Az anyag vagy termék neve, illetve ahol az alkalmazható, a dózisforma;
  - ii. Tételszám, illetve ahol az alkalmazható, a gyártó és/vagy beszállító;
  - iii. Hivatkozás a releváns specifikációkra és vizsgálati eljárásokra;
  - iv. A vizsgálati eredmények, beleértve az észrevételeket és számításokat, illetve hivatkozást bármilyen vizsgálati bizonylatra;
  - v. A vizsgálatok dátumai;
  - vi. A vizsgálatot elvégző személyek neveinek kezdőbetűi;
  - vii. Ahol az alkalmas, a vizsgálatokat és számításokat verifikáló személyek neveinek kezdőbetűi;
  - viii. A jóváhagyás vagy elutasítás (vagy egyéb döntés a státuszt illetően) egyértelmű kijelentése, és a kijelölt felelős személy dátumozott aláírása;
  - ix. Hivatkozás a használt berendezésekre.
- 6.18 Minden gyártásközi ellenőrzést – beleértve a gyártásért felelős személyzet által a gyártási területen kivitelezetteket is – a Minőség-ellenőrzés által elfogadott módszerek szerint kell elvégezni és az eredményeiket feljegyezni.
- 6.19 Különös figyelmet kell fordítani a laboratóriumi reagensek, oldatok, üvegeszközök, referencia standardok és táptalajok minőségére. Ezeket az írott eljárások szerint kell elkészíteni és ellenőrizni. Az ellenőrzéseik nagyságrendjének arányosnak kell lennie a használatukkal és az elérhető stabilitási adatokkal.
- 6.20 A referencia standardokat a felhasználási céljuknak megfelelően kell kialakítani. A kvalifikációiknak és tanúsítványaiknak világosan megfogalmazottnak és dokumentáltnak kell lennie. Amennyiben rendelkezésre állnak hivatalosan elismert forrásból származó

kompendiális referencia standardok, akkor preferáltan ezeket kell használni, kivéve, ha teljes mértékben megindokolt más standardok használata (engedélyezett másodlagos standardok használata is amennyiben az elsődleges standardokra való visszavezethetőségük demonstrálva és dokumentálva lett). Ezeket a kompendiális anyagokat a megfelelő monográfiában meghatározott rendeltetésre kell használni, kivéve, ha a Nemzeti Illetékes Hatóság másképp nem határoz.

- 6.21 A laboratóriumi reagenseken, oldatokon, referencia standardokon és táptalajokon fel kell tüntetni a készítés és bontás dátumát, illetve az azokat készítő személy aláírását. A reagensek és táptalajok lejáratí idejét fel kell tüntetni a címkén a specifikus tárolási körülményekkel együtt. Ezenkívül, a térfogati oldatokat tekintve fel kell tüntetni a standardizáció legutóbbi dátumát és az utolsó aktuális faktort.
- 6.22 A vizsgálati műveletekhez használt bármilyen anyag (pl. reagensek, oldatok és referencia standardok) beérkezési dátumát fel kell tüntetni a tárolóján, ahol szükséges. A használatra és tárolásra vonatkozó utasításokat be kell tartani. Bizonyos esetekben szükséges lehet a reagens anyagok beérkezését követő azonosság- és/vagy egyéb vizsgálata, a felhasználásuk előtt.
- 6.23 A táptalajokat a gyártó követelményeinek megfelelően kell elkészíteni, kivéve ahol az tudományosan indokolt. Minden táptalaj megfelelőségét igazolni kell a felhasználás előtt.
- 6.24 A használt mikrobiológiai táptalajokat és törzseket a standard eljárás szerint fertőtleníteni és ártalmatlanítani kell a keresztszennyezést és maradékanyag visszamaradását megelőző módon. A mikrobiológiai táptalajok használat közbeni lejáratí idejének megalapozottnak, dokumentálnak és tudományosan igazoltnak kell lennie.
- 6.25 Az összetevők, anyagok vagy termékek vizsgálatára használt állatokat elkülönítetten kell tartani felhasználásuk előtt. Olyan módon kell őket fenntartani és ellenőrizni, hogy megfelelőségük a felhasználás céljára biztosított legyen. Azonosítottnak kell lenniük, és megfelelő feljegyzéseket kell fenntartani a felhasználásuk előzményeinek bemutatásának érdekében.

***Termékkövető stabilitási program (On-going stability programme)***

- 6.26 Forgalomba hozatal után monitorozni kell a gyógyszer stabilitását egy folyamatos, megfelelő program szerint, mely lehetővé teszi bármilyen, a forgalmazott csomagolási egységgel kapcsolatos stabilitási probléma kimutatását (pl. szennyezők mennyiségének vagy kioldódási profilnak megváltozása).

- 6.27 A termékkövető stabilitási program célja a termék ellenőrzése annak lejáratí ideje alatt, illetve annak meghatározása, hogy a termék megmarad - és várhatóan megmarad - a megfelelő specifikációkon belül a megjelölt tárolási körülmények között.
- 6.28 A termékkövető stabilitási program főleg a csomagolásban eladott gyógyszerekre vonatkozik, de meg kell fontolni a program kiterjesztését az ömlesztett termékekre is. Például ha az ömlesztett terméket hosszú ideig tárolják, mielőtt csomagolnák és/vagy elszállítanák a gyártóhelyről a csomagolóhelyre, értékelni és tanulmányozni kell a hosszú várakozás hatását a csomagolt termékekre az adott környezeti feltételek mellett. Továbbá, a termékkövető stabilitási program alkalmazását meg kell fontolni a meghosszabbított ideig tárolt és használt köztitermékek eseteire is. A megújított termékek stabilitási vizsgálatát elvégzik a termékfejlesztés során, így azokat nem szükséges folyamatosan ellenőrizni. Ellenben, ha az releváns, a megújított termék stabilitásvizsgálata is elvégezhető.
- 6.29 A termékkövető stabilitási programot le kell írni egy írásbeli protokollban a 4. Fejezetben meghatározott szabályok szerint, és az eredményeket jelentésben kell összefoglalni. A termékkövető stabilitási program során használt berendezéseket (többek között a stabilitási kamrák) a 3. Fejezet és 15. Melléklet általános szabályai szerint kell kvalifikálni és karbantartani.
- 6.30 A termékkövető stabilitási program protokolljának a lejáratí idő végéig ki kell tartania, és legalább a következőket kell tartalmaznia:
- i. A tételek számát hatáserősségenként, és ha alkalmazható, akkor a különböző tételek nagyságát;
  - ii. A releváns fizikai, kémiai, mikrobiológiai és biológiai vizsgálati módszereket;
  - iii. Elfogadási kritériumokat;
  - iv. Hivatkozást a vizsgálati módszerekre;
  - v. A tárolók zárási rendszerének a leírását;
  - vi. A vizsgálati időközöket (időpontokat);
  - vii. A tárolási körülmények leírását (a hosszú távú vizsgálatokhoz a termékjelöléssel konzisztens, standardizált ICH/VICH körülményeket kell alkalmazni);
  - viii. A gyógyszerre specifikus, egyéb alkalmazható paramétereket.
- 6.31 A termékkövető stabilitási program protokollja különböző lehet a forgalomba hozatali engedélyben elfogadott kezdeti hosszú távú stabilitási vizsgálattól, amennyiben ez meg

van indokolva és dokumentálva is van a protokollban (pl. a vizsgálatok gyakoriságának, vagy az ICH/VCH ajánlásokra történő frissítések tekintetében).

- 6.32 A tételek számának és a vizsgálatok gyakoriságának trendanalízist lehetővé tevő mennyiségű adatot kell szolgáltatnia. Hacsak meg nem indokolt, az évben gyártott termékekből minden hatáserősségben és minden elsődleges csomagolóanyag-típusból legalább egy tételt bele kell foglalni a stabilitási programba (kivéve, ha egyet sem gyártottak az adott évben). Azoknál a termékeknél, ahol a termékkövető stabilitási monitorozás normál esetben állatkísérleteket igényelne, és nem áll rendelkezésre alternatív, validált technika, a vizsgálatok gyakoriságának meghatározásához számításba lehet venni a kockázat-előny megközelítést. Amennyiben a protokollban az tudományosan megindokolt, alkalmazhatóak az ún. „bracketing and matrixing” elvek is.
- 6.33 Bizonyos helyzetekben további tételeket is bele kell foglalni a termékkövető stabilitási programba. Például bármilyen a folyamatot vagy csomagolást érintő jelentős változtatás vagy jelentős deviáció után, termékkövető stabilitási vizsgálatot kell végrehajtani. Bármilyen átdolgozási, visszadolgozási vagy kinyerési művelet belevonását is meg kell fontolni.
- 6.34 A termékkövető stabilitási vizsgálatok eredményeit elérhetővé kell tenni a kulcsszemélyek, és különösképpen a Meghatalmazott Személy(ek) számára. Amennyiben a termékkövető stabilitási vizsgálatokat nem az ömlesztett- vagy késztermék gyártási telephelyén végzik el, akkor kell lennie egy írásos megállapodásnak a résztvevő felek között. A termékkövető stabilitási vizsgálatok eredményeinek elérhetőnek kell lenniük a telephelyen, hogy az illetékes hatóság felülvizsgálhassa azokat.
- 6.35 A specifikáción kívüli vagy jelentős atipikus trendeket ki kell vizsgálni. Bármilyen jóváhagyott, a piacra felszabadított terméktétellel kapcsolatos specifikáción kívüli eredményt vagy jelentős negatív trendet jelenteni kell a releváns illetékes hatóságok felé. A piacon lévő tételeket érintő lehetséges hatásokat tekintve, figyelembe kell venni a GMP Útmutató 8. Fejezetét, és a releváns illetékes hatóságokkal való konzultációt.
- 6.36 Az összes keletkezett adat összefoglalóját, beleértve a programmal kapcsolatos időleges következtetéseket is, le kell írni és meg kell őrizni. Ezt az összefoglalót rendszeresen felül kell vizsgálni.

#### **A vizsgálati módszerek technikai átadása**

- 6.37 A vizsgálati módszer átadása előtt az átadó telephelynek ellenőriznie kell, hogy a vizsgálati módszer(ek) megfelelnek-e a Forgalmi Hozatali Engedélyben vagy a releváns technikai dossziében leírtaknak. A vizsgálati módszer(ek) eredeti validálásait felül kell vizsgálni az aktuális ICH/VCH követelményeknek való megfelelés



biztosításának érdekében. A technikai átadási folyamat megkezdése előtt réselemzést kell folytatni és dokumentálni, bármilyen kivitelezendő kiegészítő validálás azonosítása végett.

6.38 Az egyik laboratóriumtól (átadó laboratórium) a másik laboratóriumba (fogadó laboratórium) történő vizsgálati módszerek technikai átadását egy részletes protokollban le kell írni.

6.39 Az átadási protokollnak legalább a következő paramétereket tartalmaznia kell:

- i. A kivitelezendő vizsgálatok megnevezése, és az átadásra szánt releváns vizsgálati módszer(ek);
- ii. A további képzési követelmények megnevezése;
- iii. A vizsgálni kívánt standardok és minták megnevezése;
- iv. A tesztelemelek bármilyen különleges szállítási és raktározási körülményeinek megnevezése;
- v. A módszertan aktuális validálási vizsgálatán alapuló, és az ICH/VICH követelményeket figyelembe vevő elfogadási kritériumok.

6.40 A protokolltól való deviációkat a technikai átadási folyamat lezárása előtt ki kell vizsgálni. A technikai átadási jelentésnek tartalmaznia kell a folyamat összehasonlító eredményét, és azonosítania kell a további vizsgálati módszer újraprojektálást igénylő területeket, ha ez alkalmazható.

6.41 Ahol megfelelő, ott más Európai útmutatókban leírt specifikus követelményeket is figyelembe kell venni különös vizsgálati módszerek (pl. NIR spektroszkópia) átadásánál.