

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

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

6. Fejezet: Minőség-ellenőrzés

A részletes iránymutatások 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 iránymutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és az állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

A dokumentum státusza: Felülvizsgálat

A változtatások okai: A vizsgálati módszerek technikai transfereiről szóló új szakasz, illetve egyéb elemek, mint pl. a Specifikáción Kívüli Eredmények hozzáadása.

Hatályosság kezdete: 2014. október 1.

Alapelv

Ezt a fejezetet a GMP Iránymutatás releváns szakaszaival együttesen kell olvasni.

A Minőség-ellenőrzés mintavételezéssel, specifikációkkal és vizsgálatokkal foglalkozik, illetve azokkal a rendszerezési, dokumentációs és felszabadítási eljárásokkal, amelyek biztosítják a szükséges és releváns vizsgálatok elvégzését, illetve azt, hogy se anyagok ne legyenek felhasználásra felszabadítva, se termékek eladásra vagy szállításra felszabadítva, amíg a minőségük nem lett megfelelőnek ítélve. A Minőség-ellenőrzés tevékenysége nem korlátozódik pusztán a laboratóriumi műveletekre, hanem be kell vonni minden olyan döntéshozatalba, amely befolyásolhatja a termék minőségét. A Minőség-ellenőrzés Gyártástól való függetlensége alapvető fontossággal bír a Minőség-ellenőrzés megfelelő működésének biztosításában.

Általános elvek

- 6.1 Minden gyógyszergyártási engedély jogosultnak rendelkeznie kell egy Minőség-ellenőrzési Részleggel. Ennek a részlegnek függetlennek kell lennie a többi részlegtől, és egy megfelelő képesítésekkel és tapasztalattal rendelkező személynek kell vezetnie, akinek egy vagy több ellenőrző laboratórium is rendelkezésére áll. Megfelelő erőforrásokat kell elkülöníteni annak biztosítására, hogy a Minőség-ellenőrzési tevékenységek hatékonyak legyenek, és megbízhatóan legyenek végrehajtva.
- 6.2 A Minőség-ellenőrzés vezetőjének fő kötelességeit a 2. Fejezet foglalja össze. A Minőség-ellenőrzési részleg rendelkezik további feladatokkal is, mint pl. a minőség-ellenőrzési eljárások kialakítása, validálása és végrehajtása, az anyagok és termékek referencia- és/vagy ellenmintáinak ellenőrzésének a felügyelete (ahol az alkalmazható), az anyagok és termékek tárolóinak helyes címkézésének biztosítása, a termékek stabilitásának monitorozása, a termékek minőségével kapcsolatos panaszok kivizsgálásában való részvétel, stb. Mindezen műveleteket írott eljárások szerint kell elvégezni, és ahol szükséges feljegyzést kell róluk készíteni.
- 6.3 A késztermék értékelése során ki kell térni minden releváns faktorra, beleértve a gyártási körülményeket, a gyártásközi vizsgálatok eredményeit, a gyártási (beleértve a csomagolást is) dokumentáció felülvizsgálatát, a Késztermék Specifikációnak való megfelelést, és végső kész csomag vizsgálatát.
- 6.4 A Minőség-ellenőrzés személyzetének részére hozzáférést kell biztosítani a gyártási területekhez, mintavétel és kivizsgálás céljából, ahogy az megfelelő.

A Helyes Minőség-ellenőrzési Laboratóriumi Gyakorlat

- 6.5 Az ellenőrző laboratóriumi helyiségnek és berendezéseknek meg kell felelniük a 3. Fejezetben, a Minőség-ellenőrzési területekre előírt általános és specifikus követelményeknek. A laboratóriumi berendezéseket nem szabad rutinszerűen mozgatni a magas kockázatú helyiségek között, a véletlenszerű keresztszennyezések elkerülése miatt. Különösképpen a mikrobiológiai laboratóriumot kell úgy kialakítani, hogy a keresztszennyezés kockázata minimalizált legyen.
- 6.6 A laboratóriumi személyzetnek, helyiségeknek és berendezéseknek megfelelőnek kell lenniük a gyártási műveletek természete és skálája által támasztott feladatok ellátásához. A külső

laboratóriumok, a 7. Fejezetben leírt elvekkel összhangban történő alkalmazása is elfogadott lehet egyes esetekben, de ezt fel kell tüntetni a Minőség-ellenőrzési feljegyzésekben.

Dokumentáció

- 6.7 A laboratóriumi dokumentációnak a 4. Fejezetben megadott elveket kell követnie. Ennek a dokumentációnak egy fontos része a Minőség-ellenőrzéssel foglalkozik, és a következőket kell Minőség-ellenőrzési Részleg számára elérhetővé tenni:
- i. Specifikációk;
 - ii. Mintavételt, vizsgálatokat, feljegyzéseket (beleértve a vizsgálati munkalapokat és/vagy laborjegyzőkönyveket) leíró eljárások, illetve a feljegyzések készítését és verifikálását leíró eljárások;
 - iii. Az eszközök kalibrálását/kvalifikálását és karbantartását leíró eljárások és feljegyzéseik;
 - iv. A Specifikáción Kívüli és Trenden kívüli eredmények kivizsgálását leíró eljárások;
 - v. A vizsgálati jelentések és/vagy minőségi bizonylatok;
 - vi. A környezetmonitoring adatok (levegő, víz és egyéb rendszerek), ahol szükséges;
 - vii. A vizsgálati módszerek validálásainak feljegyzései, ahol az alkalmazható.
- 6.8 Az egyes tételek feljegyzéseivel kapcsolatos összes Minőség-ellenőrzési dokumentációt meg kell őrizni a 4. fejezetben leírt, a tételek dokumentációinak megőrzéseivel kapcsolatos elvek szerint.
- 6.9 Néhány adattípust (pl. vizsgálati eredmények, kihozatal, környezeti ellenőrzések) trendértékelést lehetővé tevő módon kell feljegyezni. Minden trenden vagy specifikáción kívüli eredménnyel foglalkozni kell, és azokat ki kell vizsgálni.
- 6.10 A tételdokumentációban szereplő információk mellett az egyéb nyersadatokat is, mint pl. a laboratóriumi jegyzőkönyveket és/vagy feljegyzéseket meg kell őrizni, és elérhetővé kell tenni.

Mintavétel

- 6.11 A mintavételezést jóváhagyott, írott eljárások szerint kell végrehajtani és feljegyezni. Az eljárásoknak a következőket kell leírniuk:
- i. A mintavételezési módszer;
 - ii. A használandó berendezés;
 - iii. A vételezendő mintamennyiség;
 - iv. A minta esetleges további elosztására vonatkozó utasítás;
 - v. A használandó mintatároló típusa és állapota;
 - vi. A megmintázott tárolók azonosítói;
 - vii. A betartandó különleges óvintézkedések, különös tekintettel a steril vagy ártalmatlan anyagok mintavételezésekor betartandóak;
 - viii. A tárolási körülmények;
 - ix. A mintavételezéshez használt berendezés tisztítására és tárolására vonatkozó utasítás.

- 6.12 A mintáknak reprezentatívnak kell lenniük az anyagok/termékek azon tételeire nézve, amelyekből vették őket. Vehetőek további minták is a folyamat kritikus lépéseinek monitorozása céljából (pl. a folyamat kezdetekor vagy végén). Az alkalmazott mintavételi tervet megfelelően igazolni kell, és megfelelő kockázatkezelési megközelítéssel kell alapulnia.
- 6.13 A mintatárolók címkéin fel kell tüntetni azok tartalmát, rajta a gyártási számmal, a mintavételezés dátumával és a megmintázott konténer azonosítójával. Ezekkel úgy kell bánni, hogy minimalizált legyen az összekeveredésük kockázata, és meg kell őket óvni a nem megfelelő tárolási körülményektől.
- 6.14 A referencia- és ellenmintákkal kapcsolatban a 19. Melléklet tartalmaz további útmutatásokat.

Vizsgálatok

- 6.15 A vizsgálati módszereknek validálnak kell lenniük. Ha nem a laboratórium készítette az eredeti validálást, akkor verifikálnia kell először annak megfelelőségét. Minden a forgalomba hozatali engedélyben vagy egyéb technikai dossziében szereplő vizsgálatot a meghatározott eljárások szerint végre kell hajtani.
- 6.16 A kapott eredményekről feljegyzést kell készíteni. A minőségi jellemzőkként vagy kritikusként meghatározott paraméterek eredményeiről trendanalízist kell készíteni, és ellenőrizni kell egymással való konzisztenciájukat. Minden számítást alaposan le kell ellenőrizni.
- 6.17 Az elvégzett vizsgálatokról feljegyzéseket kell készíteni, melyeknek legalább a következő adatokat kell tartalmazniuk:
- i. Anyag/termék neve, és ha alkalmazandó, dózisformája;
 - ii. Gyártási szám, és ahol releváns, a gyártó és/vagy szállító;
 - iii. Hivatkozások a releváns specifikációkra és vizsgálati eljárásokra;
 - iv. Vizsgálati eredmények, beleértve az észrevételeket és számításokat, illetve hivatkozások a minőségi bizonylatokra;
 - v. Vizsgálat dátuma;
 - vi. A vizsgálatot végző személyek neveinek kezdőbetűi;
 - vii. A vizsgálatot és számolásokat verifikáló személyek neveinek kezdőbetűi, ahol az megfelelő;
 - viii. A visszautasítás vagy jóváhagyás (vagy egyéb státusszal kapcsolatos döntés) egyértelmű jelölése a kijelölt felelős személy aláírásával;
 - ix. Hivatkozás a használt berendezésekre;
- 6.18 Minden gyártásközi ellenőrzést – beleértve a gyártótéri személyzet által végzetteket is – a Minőség-ellenőrzés által jóváhagyott módszerek alapján kell végezni, és az eredményeiről feljegyzést kell készíteni.
- 6.19 Különös figyelmet kell fordítani a laboratóriumi reagensek, oldatok, üvegeszközök, referencia standardok és táptalajok minőségére. Írott eljárások szerint kell őket elkészíteni és kontrollálni. A kontroll mértékének arányosnak kell lennie a felhasználásukkal és az elérhető stabilitási adataikkal.

- 6.20 A referencia standardokat úgy kell kialakítani, hogy megfeleljenek a felhasználásuk céljának. A kvalifikáltságukat és hitelességüket egyértelműen meg kell állapítani és dokumentálni kell. Ha vannak hivatalosan elismert forrásból származó összehasonlító standardok, akkor azokat kell elsődlegesként használni, kivéve, ha az igazolt (másodlagos standardok használata is engedélyezett, amennyiben azok visszavezethetősége az elsődleges standardokra bizonyított és dokumentált). Ezeket az összehasonlító standardokat kell használni a megfelelő monográfiában leírt célokra, kivéve, ha a Nemzeti Illetékes Hatóság másként határozott.
- 6.21 A laboratóriumi reagenseket, oldatokat, referencia standardokat és táptalajokat meg kell jelölni a készítésük, és bontásuk dátumával, és az azokat elkészítő személy aláírásával. A címkén fel kell tüntetni a reagensek és táptalajok lejáratú idejét, a különleges tárolási körülményekkel együtt. A térfogati meghatározáshoz használt oldatok esetén fel kell tüntetni a legutóbbi faktorozás dátumát és a meghatározott faktort is.
- 6.22 Ahol szükséges, ott fel kell tüntetni a vizsgálatokhoz használt anyagok (pl. reagensek, oldatok vagy referencia standardok) bevételezésének dátumát. A felhasználás és tárolás előírásait be kell tartani. Némely esetben szükséges lehet azonosság- és/vagy egyéb vizsgálatot végezni a bevételezést követően vagy felhasználás előtt.
- 6.23 A táptalajokat a gyártójuk által előírt módon kell elkészíteni, kivéve, ha az tudományosan igazolt. Minden táptalaj megfelelőségét verifikálni kell a felhasználásuk előtt.
- 6.24 A felhasznált mikrobiológiai médiákat és törzseket dekontaminálni kell szabványműveleti eljárás szerint, és olyan módon kell tőlük megszabadulni, hogy közben ne jöhessen létre keresztszennyeződés, és maradékanyag se maradjon rajtuk. A mikrobiológiai közegek felhasználhatósági idejét meg kell határozni, dokumentálni kell és tudományosan igazolni.
- 6.25 Az egyes összetevők, anyagok vagy termékek vizsgálatára használt állatokat először karanténba kell helyezni, ahol az megfelelő. Olyan módon és körülmények között kell őket tartani, és ellenőrizni, hogy a felhasználási céljukra való megfelelésük biztosított legyen. Azonosítóval kell őket ellátni, és meg kell őrizni a történeti előzményeik megismerését lehetővé tevő feljegyzéseket.

Termékkövető stabilitási program

- 6.26 A forgalomba hozatalt követően monitorozni kell a gyógyszer stabilitását egy megfelelő folyamatos program szerint, mely lehetővé teszi a forgalomba hozott termék minden stabilitási problémájának (pl. szennyezők koncentrációjának megváltozása vagy oldódási profil) detektálását.
- 6.27 A termékkövető stabilitási program célja a termékek lejáratú idejükön belül történő monitorozása, és annak meghatározása, hogy a termék a feltüntetett tárolási körülmények között a specifikációin belül marad, és a jövőben is elvárhatóan ott fog maradni.
- 6.28 Ez főleg a már csomagolásban eladott gyógyszerre vonatkozik, de meg kell fontolni az ömlesztett termék bevitelét is a programba. Például, amikor az ömlesztett terméket a csomagolása és/vagy a gyártó telephelyről a csomagoló telephelyre történő szállítása előtt

hosszú ideig tárolják, akkor annak a csomagolt termék stabilitására gyakorolt hatását értékelni és vizsgálni kell nyugodt környezeti feltételek mellett. Továbbá ugyanezt meg kell fontolni az elnyújtott ideig tárolt és használt köztitermékek esetén is. A feloldandó termékek (*reconstituted product*) esetén a stabilitási vizsgálatokat a termék fejlesztése során végzik, így nem szükséges folyamatosan monitorozni azokat. Azonban, ahol az releváns, ott a feloldandó termék stabilitását is monitorozni kell.

- 6.29 A termékkövető stabilitási programot írott eljárásban kell meghatározni a 4. Fejezet előírásainak megfelelően, és az eredményekről jelentést kell készíteni. A termékkövető stabilitási programhoz használt berendezéseket (többek között a stabilitás kamrák) a 15. Mellékletnek megfelelően kvalifikálni kell, és a 3. Fejezetnek megfelelően karbantartani.
- 6.30 A termékkövető stabilitási program protokolljának a teljes lejárati időre ki kell terjednie, és legalább a következőket kell tartalmaznia:
- i. Tételek száma hatáserősségenként és a különböző tételméretet, ha alkalmazható;
 - ii. Releváns fizikai, kémiai, mikrobiológiai és biológiai vizsgálati módszerek;
 - iii. Elfogadási kritériumok;
 - iv. Hivatkozás a vizsgálati módszerekre;
 - v. A tárolózároló-rendszer(ek) leírása;
 - vi. Vizsgálati intervallum (időpontok);
 - vii. A tárolási körülmények leírása (a hosszú távú vizsgálathoz a termékcímkével konzisztens, standardizált ICH/VICH körülményeket kell alkalmazni);
 - viii. Egyéb, a termék esetén alkalmazható specifikus paraméterek.
- 6.31 A termékkövető stabilitási program protokollja eltérhet a forgalomba hozatali engedély dossziéjában benyújtott hosszútávú stabilitási vizsgálatától, amennyiben ez igazolt és dokumentált a protokollban (például a vizsgálatok gyakorisága, vagy az ICH/VICH ajánlások megvalósításakor).
- 6.32 A tételek számának és a vizsgálatok gyakoriságának elegendő, trendanalízis végzését lehetővé tevő mennyiségű adatot kell szolgáltatnia. Hacsak másképp nem igazolt, egy gyártott termékből minden hatáserősségre és elsődleges csomagolásra – ha az releváns – legalább egy tételt évente be kell venni a programba (kivéve, ha egyet sem gyártottak azon az éven). Azon termékek esetén, ahol normál esetben a termékkövető stabilitási program állatokon való tesztelést igényelne, és nem elérhető másik megfelelő alternatív, validált technika, a vizsgálati gyakoriság meghatározásakor figyelembe lehet venni előny-kockázat megközelítést is. A zárójel- (*bracketing*) és mátrix-kialakítás is alkalmazható, amennyiben az tudományosan igazolt a protokollban.
- 6.33 Egyes esetekben további tételeket kell bevinni a termékkövető stabilitási programba. Például, termékkövető stabilitási vizsgálatot kell indítani a folyamatok vagy csomagolások minden jelentős változtatása, vagy minden kapcsolatos jelentős eltérés után. Minden újradolgozási vagy visszanyerési művelet esetén meg kell fontolni a programba való bevitelt.

- 6.34 A termékkövető stabilitási vizsgálatok eredményeit elérhetővé kell tenni a kulcsszemélyek, de leginkább a Meghatalmazott Személy(ek) számára. Ahol a termékkövető stabilitási vizsgálatokat nem az ömlesztett vagy készterméket gyártó végzi, ott írásos megállapodást kell létrehozni az érintett felek között. A termékkövető stabilitási vizsgálatok eredményeit elérhetővé kell tenni a gyártóhelyen az illetékes hatóság tisztviselőinek részére, hogy felülvizsgálhassák.
- 6.35 A specifikáción kívüli eredményeket vagy a jelentős atipikus trendeket ki kell vizsgálni. Minden a piacra felszabadított tételt érintő, megerősített specifikáción kívüli eredményt vagy jelentős negatív trendet jelenteni kell a releváns illetékes hatóságok számára. A piacon lévő tételekre gyakorolt lehetséges hatással kapcsolatban a GMP Iránymutatás 8. Fejezetével összhangban, illetve a releváns illetékes hatóságokkal folytatott konzultáció szerint kell eljárni.
- 6.36 A létrehozott adatok összefoglalását, beleértve az időközi következtetéseket is, le kell dokumentálni és meg kell őrizni. Ezt időszakosan felül kell vizsgálni.

A vizsgálati módszerek technikai átadása

- 6.37 Egy vizsgálati módszer átadása előtt az átadást végző telephelynek verifikálnia kell, hogy a vizsgálati módszer megfelel a Forgalomba Hozatali Engedélyben vagy egyéb releváns technikai dossziében leírtnak. A módszer eredeti validálását felül kell vizsgálni, hogy megfelel-e az aktuális ICH/VICH követelményeknek. Dokumentált eltéréselemzést kell végezni annak meghatározására, hogy szükséges-e bármilyen kiegészítő validálást elvégezni a technikai átadás megkezdése előtt.
- 6.38 A vizsgálati módszerek az egyik laborból (transzferáló labor) egy másik laborba (átvevő labor) történő átadásáról részletes protokollt kell készíteni.
- 6.39 Az átadó protokollnak legalább a következő paramétereket kell tartalmaznia:
- i. Az elvégzendő vizsgálat és az átadásra kerülő releváns vizsgálatok megnevezését;
 - ii. A további oktatási követelmények megnevezését;
 - iii. A letesztelendő minták és standardok megnevezését;
 - iv. Minden vizsgálati eszköz speciális szállítási vagy tárolási körülményeinek leírását;
 - v. Az elfogadási kritériumokat, melyeknek a módszer aktuális validálási vizsgálatán kell alapulniuk az ICH/VICH követelmények figyelembevételével.
- 6.40 A protokolltól való eltéréseket ki kell vizsgálni a technikai transzfer lezárása előtt. A jelentésnek tartalmaznia kell a folyamat eredményét összehasonlítás formájában, és a további vizsgálati módszer-revalidálást igénylő területeket, ha alkalmazható.
- 6.41 Ahol az megfelelő, ott az egyéb Európai Iránymutatásokban leírt követelményeket is figyelembe kell venni egyes vizsgálati módszerek átadásakor (pl. NIR Spektroszkópia).