

# Die Kontaminationskontrollstrategie (CCS) als Steuerungstool

Wie das zentrale Element der CCS (EG GMP Annex 1) für wissensbasierte betriebliche Entscheidungen genutzt werden kann

Dr. Ann-Kathrin Nedele und Dr. Martin Melzer • gempex GmbH, Mannheim

Korrespondenz: Dr. Ann-Kathrin Nedele, gempex GmbH, Besselstr. 6, 68219 Mannheim;  
E-Mail: [contact@gempex.com](mailto:contact@gempex.com)

## Zusammenfassung

Die Kontaminationskontrollstrategie (Contamination Control Strategy, CCS) nach EG GMP Annex 1 stellt ein zentrales Element der Risikobewertung zur Sicherstellung der Qualität eines steril oder aseptisch gefertigten Arzneimittels dar. Diese Strategie sollte im Qualitätsmanagementsystem auch eingesetzt werden, um Entscheidungen – basierend auf dem aufgebauten Wissen – zu steuern. Das Konzept einer kontinuierlichen Kontaminationskontrollstrategie (*continuous CCS*) wird vorgestellt.

### Arzneimittel: Sicherheit, Qualität und Verfügbarkeit

Grundprinzipien bei der Herstellung von Arzneimitteln sind die Einhaltung der rechtlichen Anforderungen, insbesondere die Gute Herstellungspraxis (GMP), sowie der in der Arzneimittelzulassung gemachten Angaben. Kernziel der GMP-Anforderungen ist die zuverlässige und stabile Sicherstellung der Qualität des gefertigten Arzneimittels. Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit werden so für den Patienten gewährleistet.

Für steril oder aseptisch hergestellte Arzneimittel ist die Qualität nur gegeben, wenn das Arzneimittel – da direkt in den menschlichen oder tierischen Körper eingebracht – frei von Partikeln, lebenden und ggf. vermehrungsfähigen Bakterien, Pilzen oder Viren ist. Mikrobielle Abbau- und Stoffwechselprodukte wie

Endotoxine und Pyrogene dürfen nicht oder nur unterhalb der erlaubten Grenzwerte enthalten sein.

Für die Einhaltung dieser Anforderungen stehen technische Verfahren wie Sterilisation, Filtration, Hitzeinaktivierung, Begasung oder radioaktive Bestrahlung zur Verfügung, welche entwickelt, überprüft (validiert) und fortlaufend überwacht werden müssen.

Zunehmend entwickelt sich die Erkenntnis, dass eine reine Prozessbeherrschung und der Einsatz geeigneter Ausrüstung nicht ausreichend sind, um die Gesamtsituation zu betrachten und das Risiko einer externen und unerwünschten Kontamination des Arzneimittels zu beherrschen.

Einen ersten Ansatz der Betrachtung der Gesamtsituation – hier für Arzneimittel allgemein – lieferte der EG-GMP-Leitfaden Teil I Kapitel 5.19 ff. [1], anwendbar ab 31. Jan. 2013, zur Vermeidung der Kreuz-

kontamination.<sup>1)</sup> Als Ergebnis eines Qualitätsrisikomanagement-Prozesses sind technische (bauliche oder gerätetechnische) Maßnahmen sowie organisatorische Maßnahmen zu bewerten bzw. festzulegen, die eine Kreuzkontamination vermeiden bzw. minimieren.

Mit dem Inkrafttreten des EG-GMP-Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products) [2] gilt es, eine Kontaminationskontrollstrategie (Contamination Control Strategy, CCS) aufzusetzen (Kapitel 2.3). Grundlegende Anforderungen sind:

- gesamtheitliche Betrachtung der Herstellungsstätte
- Definition der kritischen Kontrollpunkte
- Bewertung der Effektivität der Kontrollen (Design, prozesstechnische, technische und organisatorische Maßnahmen)
- aktiver (periodischer) Review
- Sicherstellung der fortlaufenden Verbesserungsstrategie [3]
- Teil des Management-Reviews [4]

Die CCS soll in robuster Weise die Einhaltung der Qualitätsanforderungen mit Schwerpunkt auf Kontaminationsverhinderung während der Herstellung und Prüfung sicherstellen.

<sup>1)</sup> Kontamination eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt.

## Bereiche der Contamination Control Strategy (CCS)

- Design (Gebäude, Prozesse)
- Gebäude, Ausrüstung
- Personal
- Technische Medien
- Ausgangsstoffe
- Container-Closure-Systeme
- Lieferantenqualifizierung
- ausgelagerte Tätigkeiten
- Risiko-Management (Prozess)
- Prozess (Validierung)
- Sterilisation (Validierung)
- vorbeugende Wartung
- Reinigung/Desinfektion
- Monitoring
- Trends, Ursachenanalysen, CAPA

Abbildung 1: Geforderte Elemente der CCS nach Annex 1 Kapitel 2.6 (Quelle aller Abbildungen: gempex GmbH).

### CCS – Herausforderung in der Umsetzung

Die in der CCS zu betrachtenden Bereiche sind klar aufgeführt (Annex 1 Kapitel 2.6) (Abb. 1).

Aber was ist die weitergehende Zielsetzung (neben der Einhaltung der Anforderung, eine CCS als Dokument vorzuhalten)? Welchen Zusatznutzen kann ein Unternehmen aus der Erstellung und der Pflege dieses Dokuments ziehen?

Zahlreiche Seminare, Veröffentlichungen und Beiträge in Blogs

weisen einen Weg. Dennoch bleibt die Frage: Wie kann eine CCS ausgestaltet werden, um kontinuierlich eine Grundlage für Entscheidungen zu bilden, sozusagen eine kontinuierliche CCS (*continuous* CCS, oder cCCS) zu werden? Klar ist, dass umfangreiche Dokumente mit komplexen Tabellenwerken und Risikoanalysen sowie Zusammenstellungen bestehender Risikoanalysen für die tägliche Arbeit der Entscheidungsträger nicht hilfreich sind. Auch eine jährliche gesamthafte Überarbeitung der CCS als Dokument ist nicht

zielführend, um im laufenden Betrieb klare Erkenntnisse über den aktuellen Stand der Kontaminationskontrollsysteme zu erlangen.

### Korrelation von Ursache und Wirkung bei der CCS

Für die Etablierung einer effektiven CCS ist die Identifizierung kritischer Kontrollen und Kontrollpunkte in den jeweiligen Prozessrisikoanalysen mit zu betrachten. Hieraus ergibt sich eine spezifische Kontrollstrategie für das gefertigte Produkt selbst. Übergreifend sind weitere Einflussfaktoren, welche indirekt auf das Produkt einwirken, als Bestandteile der CCS zu identifizieren und in die Gesamtbetrachtung mit einzubeziehen.

An dieser Stelle bietet es sich an, die zahlreich zu betrachtenden Aspekte in Cluster einzuteilen, und diesen Clustern Datenpools zuzuordnen. Diese Daten und deren Compliance-Zustand tragen maßgeblich dazu bei, die für eine effektive CCS relevanten Parameter abzubilden. Daraus lassen sich Kennzahlen ableiten (Abb. 2).

Das leitende Grundprinzip für die Cluster ist es, alle in der CCS geforderten Aspekte thematisch zusammenhängend so zu führen, dass laufende Erkenntnisse gut gebündelt und ausgewertet und damit auch an das verantwortliche Management berichtet werden können.



Abbildung 2: Cluster mit Bedeutung für die CCS.

Tabelle 1

Relevante Cluster und Berichtsstrukturen für eine cCCS.

| Cluster            | System                   | Berichtssystem                     | Status |   |   |
|--------------------|--------------------------|------------------------------------|--------|---|---|
| Infrastruktur      |                          |                                    | ●      | ● | ● |
|                    | Qualifizierung           | Qualifizierungen (VMP)             | ●      | ● | ● |
|                    | Wartung/Kalibrierung     | Wartungsdatenbank                  | ●      | ● | ● |
|                    | Monitoring               | Monitoringberichte (Infrastruktur) | ●      | ● | ● |
| Ausrüstung         |                          |                                    | ●      | ● | ● |
|                    | Qualifizierung           | Qualifizierungen VMP               | ●      | ● | ● |
|                    | Wartung/Kalibrierung     | Wartungsdatenbank                  | ●      | ● | ● |
| Materialien        |                          |                                    | ●      | ● | ● |
|                    | Qualifizierung           | Lieferantenqualifizierung          | ●      | ● | ● |
|                    | Medien                   | Monitoringberichte (Medien)        | ●      | ● | ● |
| Managementprozesse |                          |                                    | ●      | ● | ● |
|                    | Abweichungsmanagement    | KQPI                               | ●      | ● | ● |
|                    | Änderungsmanagement      | KQPI                               | ●      | ● | ● |
|                    | ausgelagerte Tätigkeiten | KQPI                               | ●      | ● | ● |
| Personal           |                          |                                    | ●      | ● | ● |
|                    | Schulung                 | Schulungsdatenbank                 | ●      | ● | ● |
|                    | Monitoring               | Monitoringberichte (Personal)      | ●      | ● | ● |
| Prozesswissen      |                          |                                    | ●      | ● | ● |
|                    | Prozessvalidierung       | Validierungen (VMP)                | ●      | ● | ● |
|                    | Prozessverifizierung     | cPV-Monitoringberichte             | ●      | ● | ● |

VMP = Validierungsmasterplan; KQPI = Key Quality Performance Indicators; cPV = continuous Process Verification.

Eine gute Veranschaulichung dieser Cluster kann durch ein Ishikawa-Fishbone-Diagramm erreicht werden.

**Steuerung durch Transparenz**

Entscheidend für eine *continuous* CCS ist es, für die jeweiligen Cluster ein laufendes Reporting zu etablieren und klare Kennzahlen bzw. Signale zu definieren. Auf einen Blick sollte der aktuelle Status der Ergebnisse der CCS erkennbar sein. Für einige Cluster mag es gegenseitige Abhängigkeiten geben. So wird eine Prozessvalidierung nicht entsprechend dem Stand der Technik erfolgen können, wenn die Ausrüstung nicht oder unzureichend qualifi-

ziert ist. Diese Korrelationen können zusätzlich berücksichtigt werden.

In einem zu entwickelnden Bewertungssystem für den Status der CCS stellen die hier vorgeschlagenen Cluster Infrastruktur, Ausrüstung und Materialien die *Hardware*, die Cluster Managementprozesse, Personal und Prozesswissen die *Software* dar. Es gilt nun zu identifizieren, welche laufenden Systemzustände aus diesen Clustern anfallen und wie diese zusammengefasst und berichtet werden können. Es sollte dann ein Gesamtstatus für jeden Cluster erkennbar sein (Tab. 1).

Die hier gewählten Cluster seien im Folgenden in der Bedeutung kurz erläutert.

Für die **Infrastruktur** gilt grundsätzlich: Sie ist zu qualifizieren. Der jeweilige Status sollte im Validierungsmasterplan (VMP) laufend abgebildet sein, allein schon, um die Qualifizierungsarbeiten zu steuern. Ferner ist die Wartung in einer eigenständigen Datenbank zu pflegen. Weiter fallen Ergebnisse aus dem laufenden Umgebungsmonitoring an. Für alle Bereiche ist dies grundsätzlich die Temperatur und ggf. die Feuchtigkeit. Für Räumlichkeiten, in denen Sterilia gefertigt werden, werden analog der Reinraumklasse und -anforderungen Partikel, luftgetragene Mikroorganismen und Oberflächen analysiert. All diese Monitoringberichte müssen – insbesondere auch als Grundlage für die Chargenfreigabe durch

die Sachkundige Person – laufend gepflegt sein.

Für die **Ausrüstung** gelten – wie auch für die Infrastruktur – die Anforderungen der Qualifizierung und der Wartung/Kalibrierung gleichermaßen.

Die in der Fertigung einzusetzen **den Materialien** sind vielfältig. Neben Ausgangsstoffen, Wirkstoffen und Packmaterialien sind hier die in der Sterilherstellung in zunehmendem Maße eingesetzten Einwegartikel und -systeme (Single-Use-Systeme, SUS) zu nennen. Für alle Materialien gibt es Spezifikationen und Freigabeverfahren, relevant ist aber die Qualifizierung der Lieferanten und deren Status.

Auch die eingesetzten Medien, welche später Teil des Produktes sind (z. B. Wasser für Injektionszwecke), direkt produktberührende Medien (z. B. Stickstoff, inerte Gase) oder Medien, die indirekten Einfluss auf die Produktqualität nehmen können (z. B. gereinigtes Wasser für Reinigungszwecke), fallen in dieser Systematik unter den Begriff **Materialien**. Für alle Medien muss eine Strategie zum Monitoring der Qualität etabliert sein, also gibt es auch (laufende) Monitoringberichte.

In Bezug auf **Managementprozesse**, welche prioritär eine Rolle bei der Aufrechterhaltung einer funktionierenden CCS spielen, sind insbesondere diejenigen hervorzuheben,

deren Funktionalität ein wichtiger Baustein der täglichen Arbeit ist; diese sind das Abweichungsmanagement, das Änderungsmanagement und die Kontrolle der ausgelagerten Tätigkeiten. Insbesondere bei den beiden erstgenannten fallen kontinuierlich neue Vorgänge an, deren Kontrolle und qualitativ hochwertige sowie zeitgerechte Abarbeitung wichtig für die laufende Herstellung und Chargenfreigabe sind. Relevante Statusberichte in Form periodischer Berichte an die Unternehmensführung sind allgemein etabliert, das Stichwort lautet hier Qualitätsindikatoren oder *Key Quality Performance Indicators* (KQPI).

Das **Personal** ist – oft beschrieben und in seiner Bedeutung doch genauso oft nicht verstanden – der Schlüssel zum Erfolg. Selbstverständlich ist die Auswahl geeigneten Personals die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Schulung. Hier schon werden die Weichen für ein zuverlässiges Arbeiten gestellt. Die Planung der Schulung auf spezifische Jobrollen und die erfolgreiche Absolvierung der Schulungen bis hin zur Freigabe zum selbstständigen Arbeiten (u. a. die Qualifizierung für das Arbeiten im Reinraum) sind in Datenbanken abzubilden. Der jeweilige Schulungsstatus kann in aussagekräftigen Berichten zu dem Gesamtbild der CCS beige-steuert werden.

Das laufende Monitoring des Personals erfolgt i. d. R. als mikrobiologisches Monitoring des Produktionspersonals. Entsprechende Monitoringberichte sind damit verfügbar.

**Prozesswissen** wiederum ergibt sich aus 3 Säulen: Der Prozessentwicklung (Stichwort *Quality by Design*, QbD), der Etablierung eines Prozesses im Produktionsmaßstab (i. d. R. durch Validierungschargen oder *Process-Performance-Qualification* (PPQ)-Chargen), und der laufenden Prozesskontrolle, welche durch eine prozessindividuelle kontinuierliche Prozessverifizierung (*continuous Process Verification*, cPV) gewährleistet ist [5]. Entsprechende Daten – insbesondere der cPV – sollten in geeigneten Berichtssystemen vorhanden sein, um den Verantwortlichen in Herstellung und Prüfung sowie der Sachkundigen Person in aktueller Form zur Verfügung zu stehen.

Für den Gesamtzustand eines jeden Clusters reicht für den ersten Überblick ein Ampelsystem. Dieses ist auf *Grün* geschaltet, wenn alle laufenden Anforderungen erfüllt sind, keine Abweichungen oder Überfälligkeiten auftreten. Die Ampelfarbe *Gelb* wird bei nichtkritischen Nichteinhaltungen von Anforderungen gewählt. *Rot* bedeutet: Die Abweichungen sind kritisch und es besteht unmittelbarer Handlungsbedarf.

## Fazit

Eine Reihe zu identifizierender Faktoren spielt eine Rolle bei der Sicherstellung einer GMP-konformen Herstellung von Sterilia unter besonderer Berücksichtigung möglicher partikulärer Verunreinigungen, mikrobieller Belastung, oder Verunreinigungen resultierend aus mikrobieller Belastung (Endotoxine, Pyrogene).

Mit der Überarbeitung des Annex 1 zur Herstellung von Sterilia ist die Einführung einer CCS eine zu erfüllende rechtliche Anforderung.

Wird die CCS als umfangreiches und wenig lesbares Dokument konzipiert und gepflegt, ist dies bei einer Inspektion durch Behörden oder bei Kundenaudits zwar gerne gesehen, liefert aber keine Hilfestellung in der Praxis.

Ein lesbares, auswertbares und verständliches Dokument für die CCS zu konzipieren, erfordert eine grundsätzliche Nutzung vorhandener Berichtssysteme, um wesentliche Aspekte dem verantwortlichen Personal auf einen Blick zur Verfügung zu stellen. Dies in laufend aktueller Form zur pflegen wird als *continuous* CCS verstanden. Zugrundeliegende Berichtssysteme sind zu identifizieren und deren laufende Ergebnisse in die CCS einzubinden. Damit stehen den Entscheidungsträgern aktuelle Daten über den Gesamtzustand einer Steril- oder aseptischen Fertigung zur Verfügung und können für anstehende Entscheidungen herangezogen werden.

## Literatur

- [1] Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil I – Arzneimittel Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV1 vom 12. Aug. 2014, [www.bun-desgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Bekanntmachungen/GMP-Leitfaden/Kapitel\\_5\\_Produktion.pdf](http://www.bun-desgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Bekanntmachungen/GMP-Leitfaden/Kapitel_5_Produktion.pdf)
- [2] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, [https://](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)

[health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)

- [3] Vgl. EG GMP Teil I Kapitel 1.4 (i), (xi).
- [4] Vgl. EG GMP Teil I Kapitel 1.6.
- [5] Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, Corr.1, 21. Nov. 2016, [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf)

Der letzte Zugriff auf die Links erfolgte am 20.12.2022.

## Autoren



**Dr. Ann-Kathrin Nedele**

Dr. Ann-Kathrin Nedele ist Consultant bei der gempex GmbH. Seit einem Jahr ist sie als Beraterin in der Pharmabranche mit Schwerpunkt GMP-Compliance und Qualifizierung tätig. Ihre Promotion absolvierte sie im Bereich Lebensmitteltechnologie mit Schwerpunkt Aromanalytik an der Universität Hohenheim, an der sie zuvor ihr Studium der Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie abgeschlossen hat.



**Dr. Martin Melzer**

Dr. Martin Melzer ist seit mehr als 10 Jahren als Consultant für GMP und GDP tätig mit Fokus in Beratung und Projektmanagement, Schulung und Auditierung. Breite Praxiserfahrung hat er in verschiedenen Unternehmen als Laborleiter sowie Manager Qualitätssicherung gesammelt. Er war ebenfalls GMP-Inspektor in Niedersachsen mit den Schwerpunkten Sterilherstellung, Blut- und Blutprodukte und Großhandel sowie Inspektor bei Inspektionen des European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Als Autor zahlreicher Fachpublikationen und Referent von Schulungsveranstaltungen gilt Melzer als Experte für Pharmaceutical Product Lifecycle Management nach ICH Q12 sowie für normenkonforme Qualitätssicherungssysteme.