

Herausgegeben von Nadine Frankenberg

# GMP im Labor

Praktisches Know-How für die Umsetzung der  
Guten Herstellungspraxis im Labor

**Auszug**

Kapitel 14: Änderungskontrolle (Change Control)  
Kapitel 16: Selbstinspektion

Autor: Raimund Brett, gempex GmbH



## 14

# Änderungskontrolle (Change Control)

Raimund Brett

Gempex GmbH, Besselstrasse 6, 68219 Mannheim, Germany

Änderungen an Ausrüstungen, Systemen, Prozessen und Methoden können weitreichende Auswirkungen haben, die nicht immer auf den ersten Blick ersichtlich sind. Eine systematische Kontrolle von Änderungen dient dazu, deren Auswirkung zu verstehen und zu beurteilen sowie Maßnahmen zur Umsetzung und Implementierung der Änderung zu definieren.

Das Ziel ist somit sicherzustellen, dass die Qualität der hergestellten Produkte bzw. der erzeugten Daten durch eine Änderung nicht negativ beeinflusst wird. Da analytische Methoden für die Freigabeanalytik von pharmazeutischen Produkten in den Registrierungsunterlagen enthalten sein können, hat eine Änderung solch einer registrierten Methode auch Auswirkungen auf den Zulassungsstatus der betreffenden Produkte. Dies könnte unter Umständen dazu führen, dass das Produkt nicht mehr verkehrsfähig ist und somit nicht mehr vertrieben werden darf.

Daher gehört ein System zur Änderungskontrolle (engl. *change control*) zu jedem Qualitätsmanagementsystem.

### 14.1 Begrifflichkeiten und regulatorische Grundlagen

Schaut man sich die Regelwerke und Guidelines an, so gibt es verschiedene Definitionen zum Thema Änderungskontrolle. Diese seien nachfolgend kurz zitiert, ohne Anspruch auf Vollständigkeit:

- Change Control (Änderungskontrolle):
  - EudraLex Volume 4 Annex 15: ein formales System, durch das qualifizierte Vertreter entsprechender Fachbereiche beabsichtigte oder tatsächliche Änderungen, die den validierten Zustand von Einrichtungen, Anlagen, Ausrüstung oder Prozessen beeinflussen könnten, überprüfen. Ziel ist es die Vorkehrungen festzulegen, die für den Nachweis und die Dokumentation der Einhaltung des validierten Zustandes erforderlich sind.

- PIC/S PI 006-3: formalisiertes System, mit dem Vertreter der betreffenden Fachbereiche vorgeschlagene oder bereits durchgeführte Änderungen, die sich auf den Validierungsstatus auswirken können, überprüfen. Zweck dieser Kontrolle ist zu bestimmen, ob Maßnahmen notwendig sind, die gewährleisten und dokumentieren, dass sich ein System weiterhin in einem validierten Zustand befindet.

Neben dem Begriff Change Control/„Änderungskontrolle“ findet sich auch oft noch der Begriff

- „Change Management“. Dies wird wie folgt definiert:
  - EudraLex Volume 4 Part III / ICH Q10: ein systematischer Ansatz, um Änderungen vorzuschlagen, zu bewerten, zu genehmigen, umzusetzen und zu prüfen.
  - PIC/S PI 006-3: ein weniger formalisiertes System der Änderungskontrolle, das üblicherweise in der anfänglichen Planung der Designphase eines Projekts eingesetzt wird. (Viele Firmen entscheiden sich schon in der Designphase eines komplexeren Projekts für ein System der Änderungskontrolle, da dieses den Vorteil einer stärkeren Formalität, genauerer Aufzeichnungen und Dokumentation sowie guter Rückverfolgbarkeit und Nachweisbarkeit hat.)  
Zwar spricht die *ICH Q10* ebenfalls von einem Change-Management-System als einem Element eines pharmazeutischen Qualitätssicherungssystems, allerdings scheint gemäß der Definitionen der Begriff Change Control passender.

Egal aber, wie das System schlussendlich benannt wird, wichtig ist, dass die im weiteren Verlauf beschriebenen Elemente eines Systems zur Änderungskontrolle enthalten sind.

## 14.2 Change Control versus Abweichung

Wie oben bereits erwähnt, können Änderungen einen Einfluss auf die Qualität von Analysendaten und damit auch auf die Qualität von Produkten haben, aber auch den Zulassungsstatus von Produkten beeinflussen. Dies kann dann der Fall sein, wenn z. B. eine bestimmte Methode in den Zulassungsunterlagen erwähnt ist. Die Verwendung einer anderen Methode wäre eine Abweichung von der Zulassung und das Produkt würde, kurz gesagt, nicht mehr der Registrierung entsprechen und dürfte somit nicht mehr vertrieben werden.

Ursachen für eine Änderung sind z. B.:

- Abweichungen
- Reklamationen
- technische Änderungen
- regulatorische Änderungen
- organisatorische Änderungen

Wichtig: Änderungen sind normal und können die Qualität sowie Prozesse und Abläufe verbessern. Daher geht es nicht darum, Änderungen zu verhindern – im Gegensatz zu Abweichungen.

Was sind die Unterschiede zwischen einer Änderung und einer Abweichung und gibt es nicht auch geplante Abweichungen?

Zur Unterscheidung zwischen Abweichung und Änderung kann man sich die Definitionen von beiden anschauen:

Abweichung:

- Nichterfüllen einer Forderung; fehlende Übereinstimmung zwischen Vorgaben und Feststellung (Definition gemäß ZLG)

Änderung:

- geplante Abwandlung (Erweiterung, Austausch, Herausnahme, Hinzufügen) im Rahmen einer Anforderung (Definition gemäß ZLG)

Schaut man sich die Definitionen an, fällt der Unterschied an einem Wort auf: „geplant“. Somit ist eine Änderung immer ein geplanter Vorgang und passiert nicht plötzlich oder unvorhergesehen.



Die Formulierung „geplante Abweichung“ wird zwar manchmal noch verwendet, besser wäre aber sicher die Verwendung des Begriffes „temporäre Änderung“. Denn in den meisten Fällen handelt es sich um ein geplantes Vorgehen, dessen Auswirkungen im Voraus betrachtet und für dessen Umsetzung Maßnahmen definiert werden.

## 14.3 Änderungskontrolle: Organisation

Um im Labor Änderungen gezielt und systematisch durchzuführen, braucht es einen Prozess und eine entsprechende Organisation.

Die Organisation besteht im einfachsten Fall aus drei Akteuren:

1. Antragsteller
2. Prüfer
3. Genehmiger

Der Antragsteller ist derjenige, der die Änderung umsetzen möchte. Dies kann eigentlich jeder Mitarbeiter in einem Labor sein. Geprüft werden sollte der Änderungswunsch vom nächsten Vorgesetzten und von der Qualitätssicherung. Ersterer ist für die fachliche Beurteilung wichtig und für die Freigabe von notwendigen Ressourcen; Letztere ist wichtig für die Beurteilung hinsichtlich des Verfahrens sowie der möglichen Auswirkungen. Der Genehmiger hat die finale Verantwortung für die Freigabe der Änderung zur Umsetzung. Von allen zusammen werden die notwendigen Maßnahmen zur Umsetzung der Änderung definiert bzw. geprüft.

In der Regel ist der Antragsteller auch derjenige, der die Änderung dann auch umsetzt bzw. die Maßnahmen zu deren Umsetzung koordiniert. Nachdem die Maßnahmen für die Änderung umgesetzt sind, werden die Prüfer deren Umsetzung ebenfalls in Augenschein nehmen und der Genehmiger dann die finale Freigabe der Änderung geben.

Je nach Größe des Unternehmens können natürlich mehrere Personen als Prüfer infrage kommen. Es hat sich auch bewährt ein festes Team (Change Control Board/Änderungskontrollteam oder ähnliches) für die Prüfung und Genehmigung von Änderungen zu etablieren. Dieses Team sollte wo möglich interdisziplinär zusammengesetzt sein. Eine mögliche Zusammensetzung wäre:

- QA (Quality Assurance: Qualitätssicherung)
- Leiter der Herstellung/Leiter der Qualitätskontrolle
- Techniker
- Fachabteilungen
- Zulassung
- etc.

## 14.4 Ablauf eines Change Controls

Ziel des Change-Control-Prozesses ist es sicherzustellen, dass alle qualitätsrelevanten Änderungen dokumentiert und von den betroffenen Abteilungen bzw. Funktionen geprüft und bewertet werden. Die Kriterien für einen GMP-konformen Change Control sind somit:

- Nachvollziehbarkeit
- Rückverfolgbarkeit
- Beurteilung
- Compliance (Erfüllung/Einhaltung gesetzlicher und interner Vorgaben)
- behördliche Genehmigung (falls erforderlich)
- Verknüpfung mit Risikoanalyse und CAPA-System

Diese Kriterien sollen durch die Bearbeitung der Änderung in verschiedenen Schritten sichergestellt werden:

1. Stellen eines Change-Control-Antrags (CAA)
2. Bewertung des Antrags
3. Entscheidung über Annahme oder Rückweisung des Antrags
4. Definition der erforderlichen Maßnahmen
5. Implementierung der Änderung
6. Bewertung der Umsetzung und Freigabe
7. Monitoring

Im Nachfolgenden sollen nun die einzelnen Schritte näher betrachtet werden.

Nicht unbedingt erforderlich ist es, für die Änderung von versionskontrollierten Dokumenten ein Änderungskontrollverfahren anzustoßen. Änderungen an solchen

Dokumenten können über die Änderungshistorie im Dokument nachverfolgt werden. Ein Änderungskontrollverfahren wäre somit eine Dopplung und würde keine zusätzliche Sicherheit bedeuten.

#### 14.4.1 Stellen eines Änderungsantrags

Im ersten Schritt ist es wichtig die Änderung zu formulieren. Dabei sollten die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Was und warum soll etwas geändert werden?
- Was soll die Änderung bewirken?  
Wichtig: eine möglichst genaue Beschreibung des Systems vor und nach der Änderung.  
Dadurch ist die geforderte Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, und falls das erforderlich wäre, könnte man den ursprünglichen Zustand wiederherstellen. Es ist also wichtig den Status quo genau zu kennen.
- Wer ist von dem Änderungsvorhaben betroffen und welche Fachabteilung sollte mit einbezogen werden?  
Bei Änderungen müssen alle betroffenen Abteilungen und Funktionen die Gelegenheit haben, die vorgesehene Änderung zu prüfen und zu bewerten. Daher sollte man schon bei der Stellung eines Änderungsantrags ungefähr wissen, wer mit hinzugezogen werden sollte. Natürlich ist es auch möglich, während der Schritte „Bewertung“ und „Entscheidung“ noch weitere Prüfer hinzuzuziehen.
- Welche Auswirkung hat die Änderung?  
So gut wie möglich sollten bei dieser Frage die Auswirkungen der Änderung benannt werden. Das könnte z. B. sein, dass sich etwas an der Qualität der erzeugten Daten verändert (i. d. R. zum Positiven), der qualifizierte Status eines Gerätes könnte beeinflusst werden, die Validierung einer Methode könnte nicht mehr gültig sein oder die Zulassung eines Produktes könnte verändert werden. Ein Aspekt, der unter diesem Punkt noch betrachtet werden kann und sollte, sind die Kosten einer Änderung sowohl monetär als auch ressourcentechnisch. Dieser Aspekt ist zwar nicht unbedingt GMP-relevant, kann aber für die Organisation durchaus eine Rolle spielen. Zu beachten ist aber, dass Kosten i. d. R. kein guter Grund sind eine Änderung nicht umzusetzen, welche aus Compliance-Sicht erforderlich ist. Inspektoren können auf diese Begründung mitunter sehr gereizt reagieren.

Wie im vorherigen Absatz erwähnt, ist die Auswirkung der Änderung auf den qualifizierten Zustand eines Gerätes zu prüfen. Allerdings sollten in diesem Zusammenhang auch vorhergehende Änderungen an dem Gerät in die Betrachtung mit einbezogen werden. So könnte es sein, dass z. B. eine vorgenommene Änderung an der Steuerung mit der geplanten Änderung an der Hardware des Gerätes nicht kompatibel ist.

### 14.4.2 Bewertung des Änderungsvorhabens

Ist der Änderungswunsch gemäß den Vorgaben aus Abschn. 14.4.1 formuliert, so erfolgt die Weitergabe der Änderungsdokumentation an die Prüfer oder das Änderungsteam.

Je nach Art der Änderung sollte für die Bewertung eine Risikoanalyse durchgeführt werden, um die Auswirkungen zu evaluieren. Ob nun eine formale Risikoanalyse in Form einer FMEA (*failure mode and effects analysis*) oder aber nur eine Risikobewertung durchgeführt wird, in jedem Fall sollten die folgenden Punkte betrachtet werden:

- Welche Risiken entstehen durch die Änderung?
- Können die Risiken minimiert oder akzeptiert werden?
- Wie ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis?
- Wie sind die Auswirkungen der Änderung zu bewerten?

Darüber hinaus sind noch die folgenden Punkte in der Bewertung zu betrachten:

- Wer sind die von der Änderung betroffenen Personen?
- Wer muss wirklich eingebunden werden in die Änderung?
- Wie hat die Information zu erfolgen?
- Wie sind die Zeitschienen für die Änderung?
- Gibt es Auswirkungen hinsichtlich der Durchführung von Prüfungen/Analysen?

Nach Abarbeitung bzw. Bewertung der oben genannten Punkte wird in den meisten Fällen die Änderung klassifiziert. Das Klassifizierungsraster soll in einem eigenen Punkt nochmals aufgegriffen werden (siehe Abschnitt 14.6.1).

### 14.4.3 Definition der erforderlichen Maßnahmen zur Umsetzung

In der Regel sollte der Antragsteller schon selbst einige Maßnahmen definiert haben, die zur Umsetzung der Änderung erforderlich sind. Dies ist auch wichtig, um die Auswirkung der Änderung beurteilen zu können. Allerdings werden die Prüfer und Genehmiger sicher auch noch einige Maßnahmen definieren, die vor der Umsetzung der Änderung zu implementieren sind, oder aber auch solche, die mit der Änderung umzusetzen sind.

Beispiele für Maßnahmen sind:

- Änderung von Anweisungen und Verfahren
- Neuqualifizierung von Geräten und Anlagen
- Revalidierung von Methoden oder Prozessen
- Anpassung von Zulassungsunterlagen
- Informationen an Behörden

Alle Maßnahmen müssen entweder über den Änderungsantrag oder über ein vergleichbares System (CAPA) dokumentiert und nachverfolgt werden.



Es können auch Maßnahmen erforderlich sein, die erst nach der Implementierung der Änderung durchgeführt werden können. Dazu gehören z. B. Genehmigungen bei Behörden. In solchen Fällen muss dann sichergestellt werden, wie mit den implementierten Änderungen umgegangen werden muss (z. B. vorläufige Anwendung der neuen Methode parallel mit der „alten“ Methode).

#### 14.4.4 Entscheidung über Annahme und Rückweisung des Antrags

Die Genehmigung des Änderungsantrags sollte interdisziplinär erfolgen, z. B. durch das unter Abschn. 14.3 erwähnte Team (Change Control Board/Änderungskontrollteam oder ähnlich).

Die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer Änderung sollte immer gut begründet sein. Wichtig: Auch die Ablehnung einer Änderung sollte gut begründet werden. Wird eine Änderung nicht durchgeführt, könnte dies ebenfalls negative Auswirkungen auf die Qualität des Produktes haben. Daneben ist es auch für den Antragsteller wichtig zu verstehen, warum etwas nicht umgesetzt wird.

#### 14.4.5 Umsetzung der Änderung

Je nach Art und Umfang der Änderung müssen verschiedene Maßnahmen und Zuständigkeiten koordiniert werden. Daher ist es abhängig vom Änderungsumfang eventuell erforderlich, einen Umsetzungsplan oder gar einen Projektplan zu erstellen.

Folgende Punkte sind zu beachten:

- Festlegung der Verantwortlich- und Zuständigkeiten
- Definition von Terminen für die einzelnen Maßnahmen
- Überwachung der Umsetzung der Maßnahmen durch den für die Änderung Verantwortlichen
- beim Auftreten von Schwierigkeiten, Änderungen, Abweichungen muss möglicherweise die Risikobewertung/Risikoanalyse angepasst werden
- Information über den Status der Änderung an die Genehmiger und Prüfer

#### 14.4.6 Abschluss des Änderungsverfahrens

Nach Abschluss aller Maßnahmen, welche für die Umsetzung der Änderung erforderlich sind, sind die Umsetzungen der Maßnahmen zu prüfen und die Änderung für die Anwendung in der Routine freizugeben.

Beim Abschluss des Änderungsverfahrens sollte man auf folgende Punkte achten:

- Erfassung der Abweichung „Plan zu Realität“
- Bewertung der Risiken durch „Änderungen während der Änderung“
- Bewertung der Änderung bzw. der durchgeführten Maßnahmen
- Genehmigung des Abschlusses der Änderung und Entscheidung zur Freigabe der Änderung



Wie unter Abschn. 14.4.3 erwähnt kann es erforderlich sein, dass eine Änderung schon angewendet werden muss, um z. B. notwendige Validierungen durchführen zu können, noch bevor das Änderungskontrollverfahren final abgeschlossen ist. In diesem Fall sollte eine zweistufige Freigabe erfolgen.

#### 14.4.7 Monitoring des geänderten Zustandes

Je nach Änderung kann es notwendig sein, die Änderung zu überwachen, um zu sehen, ob die Änderung die gewünschten Effekte zeigt bzw. dass keine negativen Effekte auftreten. Die zu überwachenden Parameter sollten sich idealerweise aus der Risikoanalyse ergeben. Solche Änderungen sind auch immer gute Punkte für die nächste Selbstinspektion (siehe dazu Kap. 16).

### 14.5 Ursachen von Änderungen

Wie unter Abschn. 14.2 bereits erwähnt, können Änderungen recht unterschiedliche Ursachen haben. Auf diese Ursachen wollen wir hier etwas näher eingehen.

#### 14.5.1 Reklamationen

Reklamationen werden oft auch als Beanstandungen oder im Englischen als Complaint bezeichnet. Reklamationen können nicht nur durch externe Kunden ausgelöst werden, sondern auch durch interne Kunden. Eine interne Reklamation wäre z. B., wenn sich die Produktion über die Dauer der Durchführung von Analysen bemängelt. Ein Beispiel für eine externe Reklamation wäre, wenn ein Kunde ein fehlerhaftes Analyseergebnis beklagt.

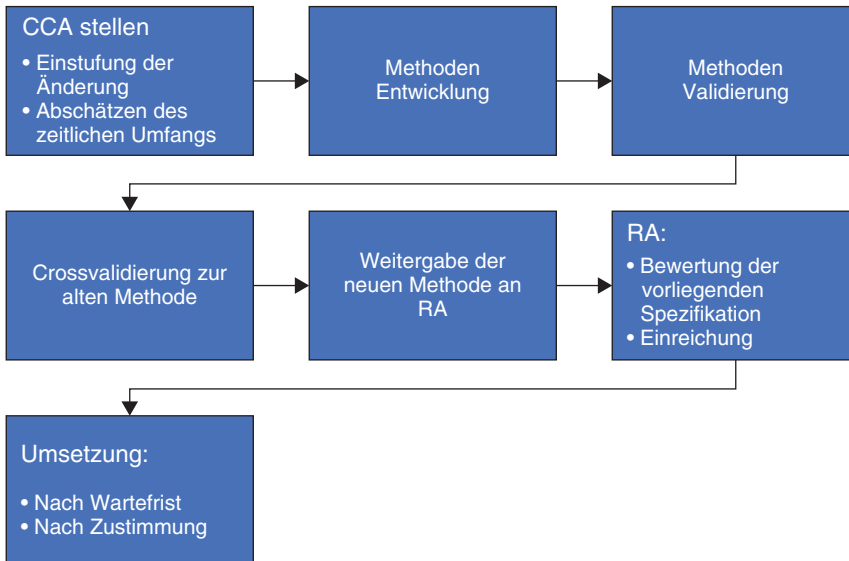
Im Allgemeinen sind solche Reklamationen auf Abweichungen im Prozess zurückzuführen oder Folge eines fehlerhaften Prozesses. Aus der Bearbeitung der Reklamation und deren Ursachenanalyse können sich Änderungen als *corrective and preventive action* (CAPA) ergeben.

#### 14.5.2 Technische Änderungen

Anlagen und Geräte sind eine der häufigsten Ursachen für Änderungen. Darunter fallen z. B.:

- Neuanschaffung von Geräten zur Erweiterung des vorhandenen Geräteparks
- Ersatz eines Gerätetyps durch einen anderen

Eine Besonderheit bei den Änderungen an Geräten stellt der Austausch oder der Ersatz von Teilen dar. Trotz guter Wartung und Pflege lassen sich Defekte an Geräten und Anlagen nicht immer vermeiden. Müssen während einer Wartung oder einer Reparatur Teile ausgetauscht werden, so ist zu prüfen, ob es sich bei dem Austausch um einen sogenannten *like for like change* handelt.



**Abb. 14.1** Ablauf bei der Änderung analytischer Methoden;  
RA: Regulatory Affairs/Zulassung; CCA: Change-Control-Antrag.

Bei einem *like for like change* wird ein Teil des Gerätes gegen ein baugleiches Teil ausgetauscht. In diesem Fall liegt keine Änderung vor. Anders würde es sich gestalten, wenn ein Ersatzteil mit einer anderen Technik verwendet wird, beispielsweise wenn eine Kolbenpumpe gegen eine Peristaltikpumpe ausgetauscht werden soll. In diesem Fall müsste der Einsatz der Peristaltikpumpe mit einer Änderungskontrolle begleitet werden.

Bei Änderungen von Software ist ähnlich zu verfahren.

### 14.5.3 Änderungen von analytischen Methoden

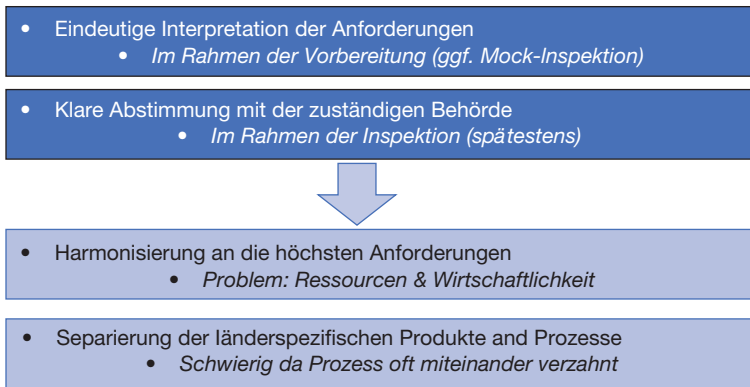
Auch für die Anpassung von analytischen Methoden kann es viele Gründe geben. Die häufigsten sind:

- Vorgaben von Kunden
- verbesserte Performance der Methode
- neue Vorgaben der Behörden durch Anpassung von z. B. Arzneibuchmethoden

Der Ablauf in Abbildung 14.1 beschreibt beispielhaft die Änderung einer Methode.

### 14.5.4 Änderungen durch Anforderungen von Behörden und Kunden

Ebenfalls recht häufig sind Änderungen durch Anforderungen von Behörden und Kunden.



**Abb. 14.2** Umgang mit Anforderungen.

Inspektionen durch Behörden oder Audits durch Kunden führen nicht immer, aber doch häufiger zu der einen oder anderen Beanstandung. Handelt es sich bei den Beanstandungen um grundlegende oder zumindest systematische Beanstandungen, so führen die Maßnahmen zur Beseitigung der Beanstandung häufig zu Änderungen an Systemen oder Prozessen.

Eine Schwierigkeit kann dabei sein, dass Anforderungen zwischen verschiedenen Behörden (lokale Behörde versus ausländische Behörde) oder auch zwischen Behörden und Kunden unterschiedlich sein können. Als ein Beispiel sei hier auf die Interpretation bezüglich des Managements von Proben in der Analytik verwiesen. Dabei geht es darum, ob eine genaue Nachverfolgung der Probenmenge erforderlich ist und am Ende der Analyse(n) eine Bilanzierung zu erfolgen hat oder nicht. Dies ist z. B. eine Anforderung, die im Rahmen von Inspektionen durch die FDA gestellt worden ist.

Abbildung 14.2 kann hier eine Hilfestellung geben.



Der Begriff „Mock-Inspektion“ ist in diesem Zusammenhang sicher zu erklären. Kurz gesagt, handelt es sich um eine Probe-Inspektion. Diese wird meist von einem externen Berater durchgeführt. Dieser sollte möglichst Erfahrung mit der inspizierenden Behörde haben. Ziel einer Mock-Inspektion ist es zum einen mögliche Schwachstellen zu identifizieren und zum anderen die Mitarbeiter auf eventuelle Unterschiede in der Interpretation der Behörden hinzuweisen. Diese Unterschiede können auch kulturell begründet sein. So wird eine Inspektion durch die japanische Behörde oder Kunden sicher anders ablaufen als durch die brasilianische Behörde oder Kunden.

Handelt es sich um eine nationale Behörde oder sind Mitarbeiter im Unternehmen, die bereits Erfahrung mit der inspizierenden Behörde haben, können solche Mock-Inspektionen/Audits auch intern durchgeführt werden.

## 14.6 Dokumentation im Zusammenhang mit Änderungen

Gemäß dem viel zitierten GMP-Motto „alles was nicht dokumentiert ist, ist nicht gemacht“ kommt man auch in einem Änderungsprozess nicht ohne Dokumentation aus. Ob diese nun analog, also auf Papier, oder digital mithilfe eines Qualitätsmanagementmoduls erfolgt, ist dabei nicht entscheidend. Entscheidend ist, dass die Dokumentation den Anwender im Prozess unterstützt und den Workflow widerspiegelt. So sollte z. B. klar sein, wer wo Informationen eintragen muss und was Unterschriften und Signaturen bedeuten.

In der Regel besteht die Dokumentation für eine Änderung aus einem Änderungsantrag mit:

- Beschreibung der Änderung
- Begründung für die Änderung
- Beschreibung der möglichen Auswirkungen auf Prozesse und Produkte
- Vorschlägen für Maßnahmen zur Umsetzung
- anzupassenden Dokumenten
- Bewertung und Klassifizierung der Änderung
- Möglichkeit der Rückweisung des Änderungsantrags oder Freigabe der Änderung zur Umsetzung
- Bewertung der Umsetzung der Änderung
- finaler Bewertung der Änderung und Freigabe der Änderung für die Anwendung in der Routine

Als Anlagen zum Änderungsantrag kommen infrage:

- Risikoanalyse oder Risikobetrachtung
- Liste der Maßnahmen zur Umsetzung
- zusätzliche Informationen

Aufgrund von unterschiedlichen Anforderungen bei Änderungen von computer-gestützten Systemen, Methoden oder Anlagen und Geräten ist es möglich, für jeden dieser Bereiche einen eigenen Ablauf für die Änderungskontrolle zu definieren. Die Entscheidung darüber ist von der jeweiligen Organisation nach Abwägung der Vor- und Nachteile zu treffen. Trennt man die Abläufe voneinander, so kann man die Änderungsanträge spezifischer für den jeweiligen Anwendungsfall vorbereiten, was die Erstellung und Bearbeitung von Änderungen erleichtert. Auf der anderen Seite ist zum einen der Pflegeaufwand höher und es besteht zum anderen die Gefahr, dass seltene Anforderungen übersehen werden (Tunnelblick).

### 14.6.1 Klassifizierung von Änderungen

Basierend auf der Bewertung der vorgeschlagenen Änderung wird diese klassifiziert. Warum sollte man aber Änderungen überhaupt klassifizieren? Nun, zum einen hat das praktische Gründe. Die Klassifizierung erlaubt es, Änderungen zu sortieren und zu gruppieren, um somit Auswertungen und Übersichten zu erstellen (zum Thema Verfolgung und Verwaltung kommen wir noch). Zum anderen kann

Tab. 14.1 Beispiel eines Klassifizierungsschemas.

	Major Change	Moderate Change	Minor Change
Bedeutung	Beeinflussung der Qualität oder der Sicherheit von Daten oder Produkten	Beeinflussung von relevanten Parametern, Prozessen oder Kontrollsystemen	Keine relevante Beeinflussung von relevanten Parametern, Prozessen oder Kontrollsystemen
Maßnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genehmigung durch Behörde</li> <li>• Neue Zulassung</li> <li>• Revalidierung/Requalifizierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeigepflichtige Änderung</li> <li>• Revalidierung/Requalifizierung</li> <li>• Anpassung Dokumentation</li> </ul>	Nur Dokumentation
Beispiel	Neue analytische Methode	Austausch Geräteteil mit gleicher Funktion aber anderer Technik	<i>like for like changes</i> an Anlagen und Geräten

die Klassifizierung einen Hinweis darauf liefern, welche Maßnahmen für die Umsetzung zu beachten sind. Diese Maßnahmen können dann in der entsprechenden Arbeitsanweisung zu Änderungen gleich mit festgelegt werden, als Mindestanforderungen.

Im pharmazeutischen Bereich gibt es für zugelassene Produkte Regelungen, wie Änderungen an die Behörden zu kommunizieren sind. Diese Änderungen an der Zulassung (engl. *variations*) werden in verschiedene Klassen eingeteilt. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, sich an den Bezeichnungen der Behörden zu orientieren, oder an den Bezeichnungen in Tab. 14.1. Bezeichnungen wie „Vorfall“, „unkritisch“ oder „basic“ hat es zwar schon gegeben, sind aber nicht zur Nachahmung empfohlen.

## 14.7 Änderungskontrolle: Verwaltung und Monitoring

Als eines der zentralen Elemente eines Qualitätssicherungssystems sind Änderungen entsprechend zu verwalten und nachzuverfolgen.

Wie auch Abweichungen oder OOS-Ergebnisse sind Änderungsanträge zentral zu erfassen, und es wird ihnen eine eindeutige Dokumentennummer zugeordnet. Dies kann z. B. eine eindeutige fortlaufende Nummer sein (z. B. CCA-001). Zusätzlich werden der Antragsteller sowie das Datum der Anfrage erfasst. Im Laufe des weiteren Verfahrens sollen noch weitere Daten des Änderungsantrags erfasst werden. Dies könnten z. B. sein:

- Nummer des Änderungsantrags
- Titel der Änderung
- betroffener Bereich
- Antragsteller
- Datum des Antrags
- Klassifizierung
- Status der Änderung
- Termin für den Abschluss der Änderung

- eventuell Verweis auf andere Maßnahmen
- Datum der Implementierung

Mittels dieser Daten können statistische Auswertungen für das System der Änderungskontrolle erstellt werden. Diese Qualitätskennzahlen sind z. B. für den Managementreview erforderlich. Darüber hinaus können diese Auswertungen auch als Ausgangspunkt für Selbstinspektionen verwendet werden. In der Regel wird auch ein Vertreter der benannten Stelle oder ein Inspektor solch eine Übersicht erwarten.

Als Qualitätskennzahlen können infrage kommen:

- Anzahl der beantragten Änderungen
- Anzahl der Änderungen je nach Klassifizierung
- Anzahl der zurückgewiesenen Änderungen
- Anzahl offenen Änderungen
- Anzahl Overdue-Änderungen



Ein kleiner Hinweis noch zur Kennzahl „Anzahl Overdue“. Bei größeren Projekten, wie z. B. dem Neubau eines kompletten Labors, ist es nicht ungewöhnlich, dass es Überschreitungen bei den geplanten Terminen gibt. Daher sollte man bei der Setzung von Terminen möglichst realistisch vorgehen.

## 14.8 Lieferanten und Dienstleister

Häufig werden Lieferanten und Dienstleister im Laborumfeld eingesetzt. So können z. B. nicht immer alle Analysen im eigenen Labor durchgeführt werden. Spezielle analytische Methoden, die gesonderte Gerätschaften oder spezifische Kenntnisse benötigen, werden dann meist durch einen externen Dienstleister ausgeführt. Dazu können z. B. mikrobiologische oder radiologische Methoden gehören. Oder aber spezielle Reagenzien und Chemikalien werden von Lieferanten zugekauft und nicht mehr selbst hergestellt.

Auch bei Dienstleistern und Lieferanten können Änderungen vorkommen, welche Auswirkungen auf die durchgeführten Analysen und somit die Qualität der Daten haben können.

Der Umgang mit Änderungen sollte daher mit den Dienstleistern/Lieferanten definiert und vereinbart werden. Dies sollte am besten schriftlich entweder als Teil des Service-/Liefervertrages oder in einer gesonderten Qualitätsvereinbarung erfolgen.

Dabei sollte festgelegt werden, wie mit Änderungen umgegangen werden muss und wie diese kommuniziert werden. Mindestens bei Änderungen, die als „Major“ klassifiziert werden, sollten die Änderungen nicht ohne vorherige Zustimmung des Auftraggebers vom Dienstleister oder Lieferanten umgesetzt werden.

Gleiches gilt natürlich auch, wenn man selbst ein Dienstleister oder Lieferant ist.

Darüber hinaus sollten Dienstleister und Lieferanten einem Lieferantenmanagement unterliegen. Dies hilft eventuelle nicht gemeldete Änderungen beim Dienstleister/Lieferanten zu entdecken. Siehe dazu auch Kap. 15.

## 16

### Selbstinspektionen

Raimund Brett

Gempex GmbH, Besselstrasse 6, 68219 Mannheim, Germany

Selbstinspektionen sind, richtig angewendet, ein sehr effektives und wichtiges Werkzeug eines funktionierenden Qualitätsmanagementsystems.

Im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems können Selbstinspektionen, manchmal auch als „interne Audits“ bezeichnet, verschiedenen Zwecken dienen. So sind sie im Rahmen des Qualitätsprozesses (*plan, do, check, act*) ein Bestandteil des Schrittes *check* und somit eine Möglichkeit, die Effektivität und Compliance von Prozessen und Abläufen im Labor zu prüfen. Daneben können anlassbezogene Selbstinspektionen im Zuge einer Ursachenanalyse genutzt werden oder der Effektivitätsprüfung von CAPA- oder Schulungsmaßnahmen dienen.

So unterschiedlich die Ziele von Selbstinspektionen sind, so wichtig ist, dass Planung, Durchführung und Nachbereitung klar strukturiert und beschrieben sind.

Im Rahmen des GMP wird eher der Begriff „Selbstinspektion“ verwendet. Das „interne Audit“ kommt eigentlich aus dem Bereich der ISO-Normen. Dies soll nicht zur Verwirrung führen, allerdings wird dieser Begriff von Kunden oder Behörden manches Mal synonym verwendet. Im Rahmen dieses Kapitels wird der Begriff der Selbstinspektion verwendet.

#### 16.1 Regulatorische Grundlagen

So wie Selbstinspektionen Bestandteil eines Qualitätsmanagementsystems sind, so werden sie auch in fast allen relevanten Regularien und Normen erwähnt.

Einzig in den US-amerikanischen Regelungen des 21 CFR 210 und 211 werden Selbstinspektionen nicht erwähnt. Allerdings wird die Durchführung von Selbstinspektionen von allen FDA-Inspektoren erwartet.

Tab. 16.1 Übersicht Regularien zur Selbstinspektion

Dokument	Kapitel/Inhalt
EudraLex Volume 4 Part 1 Chapter 1	1.4 (xvii) ... ein Verfahren der Selbstinspektion und/oder Qualitäts-Audits zur regelmäßigen Bewertung der Wirksamkeit und Eignung des pharmazeutischen Qualitätssystems vorhanden ist.
EudraLex Volume 4 Part 1 Chapter 9	Selbstinspektionen 9.1 Personalangelegenheiten, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Verteilung der Arzneimittel, System zur Handhabung von Beschwerden und Rückrufen und Selbstinspektionen sollten in Abständen nach einem vorher vereinbarten Programm inspiziert werden, um ihre Übereinstimmung mit den Prinzipien der Qualitätssicherung zu überprüfen. 9.2 Selbstinspektionen sollten in unabhängiger und detaillierter Weise von kompetenten Personen aus dem Unternehmen durchgeführt werden. Unabhängige Prüfungen durch externe Experten können auch nützlich sein. 9.3 Alle Selbstinspektionen sollten aufgezeichnet werden. Die Berichte sollten alle während der Inspektion gemachten Beobachtungen enthalten sowie ggf. Vorschläge für Korrekturmaßnahmen. Die umgesetzten Korrekturmaßnahmen sollten ebenfalls aufgezeichnet werden.
EudraLex Volume 4 Part 3 Quali- tätsrisikomanagement (ICH Q9)	Annex II.1 Auditierung und Inspektionen
EudraLex Volume 4 Part 3. Pharmazeutisches Qualitätssys- tem (ICH Q10)	4.1 Managementbewertung des pharmazeutischen Qualitätssystems 2.c) Selbstinspektionsprozess inklusive Risikoassessment, Trendings und Audits
ISO 22000:2005 Managementsysteme für die Lebensmittelsicherheit – Anfor- derungen an Organisationen in der Lebensmittelkette	8.4 Verifizierung des Managementsystems für Lebensmittelsicherheit 8.4.1 Internes Audit Die Organisation muss in geplanten Abständen interne Audits durch- führen ...
ISO 22716:2008-02 Kosmetik – Gute Herstellungs- praxis (GMP) – Leitfaden zur Guten Herstellungspraxis	16 Internes Audit
ISO 17025:2018-03 Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien	8 Anforderungen an das Managementsystem 8.4 Interne Audits



Abb. 16.1 Qualitätsregelkreis.



## 16.2 Was ist der Zweck von Selbstinspektionen?

Wie bereits in der Einleitung erwähnt sind Selbstinspektionen ein sehr effektives und wichtiges Werkzeug innerhalb des Qualitätsmanagementsystems, und das nicht nur, weil sie von den Regularien gefordert werden.

Im Qualitätsregelkreis (*plan, do, check, act*, vgl. Abb. 16.1) ist die Selbstinspektion ein Teil des Prozessschrittes *check*. Ziel ist es also, mittels dieses Werkzeugs Prozesse und Abläufe auf die Einhaltung von Vorgaben und Regularien hin zu prüfen – und das nicht nur theoretisch (Dokumentenkontrolle), sondern auch die praktische Umsetzung vor Ort. Daneben bietet sich noch die Gelegenheit, Potenziale für Verbesserungsmöglichkeiten zu erkennen.

Tabelle 16.2 fasst die einzelnen Ziele von Selbstinspektionen zusammen.

Selbstinspektionen sind somit eine Art „Pulsmesser“ für die Reife des Qualitätsmanagementsystems Ihrer Organisation und bereiten gut auf anstehende Inspektionen oder Kundenaudits vor. Auch wenn Sie vielleicht vor einer anstehenden Behör-

**Tab. 16.2** Ziele von Selbstinspektionen.

Ziel	Beispiel
Einhaltung von Vorgaben	Wird die Probenaufbereitung so durchgeführt, wie dies in der SOP beschrieben ist?
Umsetzung von bestehenden, geänderten oder neuen Regelwerken	Entsprechen die Grenzwerte in der Spezifikation denen aus der entsprechenden Monografie aus dem Arzneibuch?
Identifizierung von Verbesserungsmöglichkeiten	Das Formblatt für die Bearbeitung von Out-of-Specification-Ergebnissen (OOS) ist nicht eindeutig bei der Wiederholungsanalytik
Prüfung der Effektivität von CAPA-Maßnahmen	Ist die Änderung bei der Kennzeichnung von Proben effektiv um die nochmalige Verwechslung von Proben zu verhindern?
Prüfung der Umsetzung von Änderungen aus dem Change-Control-Verfahren	Die Trennung von Hilfsstoffproben und Wirkstoffproben beim Eingang ist richtig umgesetzt worden
Identifizierung von potenziellen Risiken	Die Arbeitsfläche für die Probenaufbereitung ist so eng, dass die Gefahr der Verwechslung der Messkolben besteht
Feststellen von Kompetenzniveaus der Mitarbeiter sowie der Effektivität des Schulungssystems	Prüfung der Schulungsdokumentation der Mitarbeiter und Kontrolle der Anwendung der Vorschriften durch einzelne Mitarbeiter
Vermittlung von Verständnis von Qualitätsanforderungen	Erklären von Zusammenhängen bei der Selbstinspektion (Auswirkungen von Verwechslungen etc.)
Training von Inspektions- und Auditsituationen	Befragung der Mitarbeiter, so wie es ein Inspektor oder Auditor des Kunden tun würde, der das Labor nicht kennt

deninspektion oder einem Kundenaudit nicht mehr alle Lücken beseitigen können, so ist es doch wichtig, dass Sie wissen, wo diese Lücken sind, und eventuell schon Lösungsvorschläge zu erarbeiten, welche dann der Behörde und dem Kunden präsentiert werden können.

Bei einer Selbstinspektion ist aber nicht nur der objektive Eindruck wichtig. Auch der Eindruck über die gelebte Qualitätskultur ist ein wichtiger Hinweisgeber, in welchen Bereichen z. B. Schulungen verstärkt werden müssen oder ob die angewendeten Schulungsmethoden zielführend sind.

### 16.3 Management von Selbstinspektionen

Bei der Planung, Organisation und Durchführung von Selbstinspektionen sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen.

In einer Übersicht könnte man es wie folgt darstellen:

---

1. Grundlagen des Selbstinspektionssystems	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Festlegung der Verantwortlichkeiten</li> <li>b) Definition der Verfahren, die angewendet werden sollen</li> <li>c) Ziele</li> <li>d) Ressourcen</li> </ul>
2. Durchführung der Selbstinspektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Planung</li> <li>b) Auswahl der Auditoren</li> <li>c) Durchführung des internen Audits</li> <li>d) Nachverfolgung der gemachten Beobachtungen</li> <li>e) Archivierung der Dokumentation</li> </ul>
3. Überprüfung des Selbstinspektionsprogramms	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Bewertung der Auditoren</li> <li>b) Evaluierung der Bereiche</li> <li>c) Identifizierung von Verbesserungsmöglichkeiten</li> </ul>
4. Dokumentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Arbeitsanweisung „Selbstinspektionen“</li> <li>b) Selbstinspektionsplan (z. B. Jahresplan)</li> <li>c) Protokoll</li> <li>d) Bericht</li> </ul>

---

Im Nachfolgenden soll nun auf die einzelnen Aspekte als Bestandteile einer Arbeitsanweisung näher eingegangen werden.

### 16.4 Arbeitsanweisung „Selbstinspektionen“

Die Grundlagen für das System der Selbstinspektionen sind in einer Arbeitsanweisung zu beschreiben.

Vorgängig sind die Verantwortlichkeiten innerhalb der Organisation zu klären. In allen Qualitätsmanagementsystemen liegt die Verantwortung für die Qualität und die Einhaltung der Regelungen bei der Unternehmensführung. Das ist auch in diesem Fall nicht anders. So kann die Aufgabe der systematischen Durchführung entweder dem Management direkt zugeordnet oder aber an die Qualitätssicherung

übertragen werden. Wichtig ist, dass nur die Aufgabe, nicht aber die Verantwortung an die Qualitätssicherung übertragen werden kann.

Die Arbeitsanweisung wird im allgemein gültigen Format der Organisation erstellt und sollte die folgenden Punkte behandeln:

1. Anwendungsbereich:

Für welchen Bereich gilt die Anweisung? Nur am aktuellen Standort oder gibt es noch andere Labore, für die sie auch gültig sein soll?

2. Definition der Verantwortlichkeiten:

Hier ist zu definieren, wer für die Erstellung des Selbstinspektionsplans zuständig ist und wer diesen Plan genehmigen muss. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, zum einen die Unternehmensleitung in die Genehmigung mit einzubinden, zum anderen die jeweiligen Abteilungs- oder Bereichsleiter, da durch die Selbstinspektion auch Ressourcen gebunden werden. Dann sollten noch die Verantwortlichkeiten bezüglich der Organisation und Durchführung der Selbstinspektionen festgelegt werden.

3. Selbstinspektionsbereiche:

Alle Tätigkeitsbereiche des Labors, welche für die Erzeugung und Verwaltung von GMP-relevanten Daten zuständig sind, unterliegen der verpflichtenden Selbstinspektion.

Dem Fluss der Proben durch das Labor folgend wären das:

- a) Probeneingang und Registrierung
- b) Lagerung der Proben
- c) Management der Prüfdokumentation (Erstellung, Verwaltung, Ausgabe, Laborlogbücher)
- d) Durchführung der Prüfungen (Einhaltung der Prüfvorschriften, Erstellung der Standards und Reagenzien)
- e) Prüfung der Analysendokumente und Freigabe der Ergebnisse
- f) Management der Chemikalien und Referenzsubstanzen
- g) Qualifizierung von Analysengeräten, Methodvalidierung und Computersystemvalidierungen
- h) Datenmanagement und Datenintegrität
- i) Qualitätsprozesse (Out-of-Specification-Ergebnisse, Abweichungen, Änderungen, Schulungssystem, Umgang mit korrigierenden und vorbeugenden Maßnahmen, Reklamationen)
- j) Prüfungen im Auftrag/Qualifizierung von Lieferanten und Dienstleistern
- k) Selbstinspektionen
- l) Ergebnisse aus Inspektionen, Audits und Selbstinspektionen



Verschiedene Bereiche können, je nach Größe und Umfang, auch zusammen in einer Selbstinspektion geprüft werden.

Die Dauer einer Selbstinspektion ist nicht festgelegt, sollte aber sinnvollerweise ausreichend Zeit für Dokumentenprüfungen, Interviews und eine Begehung des Bereichs lassen.

#### 4. Planung der Selbstinspektionen:

In diesem Abschnitt wird beschrieben, wie Selbstinspektionen im Unternehmen geplant werden. Da die Durchführung in regelmäßigen Abständen erfolgen soll, ist es sinnvoll, einen Zeitplan über mindestens zwölf Monate zu erstellen. Diese Jahresplanung ist mit den betroffenen Bereichen abzustimmen und sollte durch die Leitungsfunktionen geprüft und durch die Geschäftsleitung oder in größeren Unternehmungen die Bereichsleitung genehmigt werden.

Da die Berichte der Selbstinspektion i. d. R. nicht einem externen Auditor oder dem Vertreter einer Behörde vorgelegt werden, dient der genehmigte Plan als Nachweis für die Durchführung der Selbstinspektion. Wichtig ist, dass der Plan aktuell gehalten wird und durchgeführte Selbstinspektionen dort dokumentiert werden. Sollten durch unvorhergesehene Umstände Selbstinspektionen nicht zum geplanten Zeitpunkt durchgeführt werden können, so sollten ein entsprechender Abweichungsbericht erstellt und dies auf dem Plan dokumentiert werden.

#### 5. Dokumente für die Selbstinspektion:

In diesem Teil der Arbeitsanweisung werden die Dokumente, welche für die Durchführung der Selbstinspektion benötigt werden, beschrieben. In der Regel sind dies die Agenda und der Bericht. Die Verwendung von Checklisten oder Templates bei der Durchführung der Selbstinspektion ist freigestellt. In der Regel werden die Notizen des Auditors nach Erstellung des Berichtes nicht mehr benötigt.

Inhalt der Dokumente:

##### a) Agenda:

- Datum und Uhrzeit des Audits
- Bereich(e) der Selbstinspektion
- Namen Auditor/Co-Auditor
- Ansprechpartner des Bereichs
- Themen eventuell mit Geräte- oder Dokumentennummern

##### b) Bericht:

- Inhalt der Agenda
- beteiligte Personen
- geprüfte Dokumente
- Beobachtungen mit Klassifizierung
- Unterschrift Auditor



Es wird oft diskutiert, ob die Berichte durch den inspizierten Bereich geprüft und freigegeben werden sollten. Diese ist intern zu klären, allerdings wird hiervon abgeraten. Missverständnisse während einer Selbstinspektion können immer vorkommen. Allerdings hat der inspizierte Bereich die Möglichkeit, dieses im Abschlussmeeting der Selbstinspektion oder im CAPA-Plan zu adressieren und klarzustellen. Daher ist eine Freigabe des Berichtes durch den Auditee nicht erforderlich und führt zu Verzögerungen des Prozesses.

## 6. Anforderungen und Qualifizierung von Auditoren:

Hier wird beschrieben, welche Anforderungen und Fachkenntnisse an den Auditor zu stellen sind. Diese können in drei Bereiche aufgeteilt werden:

- a) Fachkenntnisse:
  - Kenntnisse der inspizierten Bereiche, Prozesse und Anlagen
  - übergreifende Kenntnisse angrenzender Prozesse
  - Kenntnisse der anwendbaren GMP-Regeln und der regulatorischen Grundlagen
  - Kenntnisse der Verfahrensbeschreibungen
  - Erfahrungen im Auditieren
- b) Kommunikation:
  - Teamfähigkeit
  - aktiver Zuhörer
  - Moderator
  - gute Fragetechniken
- c) Auditing:
  - Ist der Auditor mit den Rollen der am Audit Beteiligten vertraut?
  - effizientes Zeitmanagement
  - Sicherstellung eines ruhigen Auditablaufs

Es muss festgelegt werden, wie die Qualifizierung der Auditoren im Unternehmen erfolgt und wie die Ernennung dokumentiert wird (i. d. R. ist dies ein Punkt in der Stellenbeschreibung des Mitarbeiters). Darüber hinaus müssen Auditoren regelmäßig Audits durchführen, um ihre Qualifizierung nicht zu verlieren. Das Vorgehen muss in der Arbeitsanweisung beschrieben sein, ebenso, wie Auditoren disqualifiziert werden können.



Der Einsatz von externen Auditoren sollte ebenfalls beschrieben sein, da diese die Bewertung von Abläufen auf Aktualität i. d. R. gut vornehmen können. Beim Vorliegen von emotionalen Konflikten kann es ebenfalls günstig sein, einen externen Auditor zu bemühen, da dieser i. d. R. als neutraler wahrgenommen wird. Auch kann die Durchführung von Selbstinspektionen durch einen externen Auditor als Schulung für die eigenen Auditoren dienen.

## 7. Klassifikation der Beobachtungen in der Selbstinspektion:

In diesem Abschnitt der Arbeitsanweisung ist zu beschreiben, wie in der Selbstinspektion gemachte Beobachtungen zu klassifizieren sind. Durchgesetzt haben sich als Standard die Klassifizierung in minor, major und critical. Daneben hat sich noch die „Empfehlung“ als weitere Klassifikation etabliert.

Die Klassifizierungen lassen sich wie folgt definieren:

- a) Minor: kleine Abweichungen von internen Standards oder internen Vorgaben, welche nicht systematisch sind und keine Auswirkung auf die Qualität der erzeugten Daten haben.

- b) Major: Abweichungen von einem offiziellen Standard oder einer offiziellen Vorgabe, welche zu einer Bemängelung durch eine Behörde führen können oder die Integrität und Qualität der erzeugten Daten infrage stellen können. Systematische Abweichungen von internen Vorgaben können ebenfalls als Major eingestuft werden.
- c) Critical: Abweichung von einem Standard oder einer Vorgabe, welche zu einer Gefährdung eines Patienten oder einer rechtlichen Aktion der zuständigen Behörde führen kann, inklusive des Rückrufs von Chargen.
- d) Empfehlung: eine Beobachtung, die sich keiner der anderen Klassen zuordnen lässt, welche aber vom inspizierten Bereich beachtet werden sollte oder eine Verbesserung oder Vereinfachung darstellen würde.

Treten Beobachtungen wiederholt auf, so sollten diese in Ihrer Klassifikation höhergestuft werden.

Die durchgeführte Selbstinspektion kann abschließend noch bewertet werden. Das kann nach dem Schema in Tab. 16.3 erfolgen:

**Tab. 16.3** Bewertungsschema der Selbstinspektion.

Ergebnis	Beobachtung	Kriterien
Akzeptabel	Critical	Anzahl: 0
	Major	Anzahl: wenige; Typ: keine systematischen Fehler, welche schnell (innerhalb von 30 Tagen) korrigiert werden können
	Minor	Anzahl: wenige; Typ: einfache Abweichungen ohne systematische Implikationen
Akzeptabel mit Einschränkungen	Critical	Anzahl: 0
	Major	Anzahl: wenige; Typ: Interimsmaßnahmen bis zur finalen Korrektur notwendig, Beobachtungen weisen auf mögliche systematische Fehler hin
	Minor	Anzahl: wenige; Typ: mögliche systematische Fehler
Nicht akzeptabel	Critical	Anzahl: > 1
	Major	Anzahl: einige; Typ: systematische Fehler
	Minor	Anzahl: viele, auch systematische Fehler

#### 8. Korrekturmaßnahmen:

Hier wird beschrieben, wie mit Korrekturmaßnahmen umzugehen ist.

Der genehmigte Bericht wird mit den gemachten Beobachtungen an die bereichsverantwortliche(n) Person(en) übergeben. Es hat sich als gute Praxis bewährt, die Beobachtungen zuvor mit den verantwortlichen Personen zu besprechen, sodass es keine Überraschungen gibt, sofern diese nicht schon an der Selbstinspektion beteiligt waren. Es geht bei dieser Abstimmung aber nur darum, ob die Beobachtungen sachliche Fehler aufweisen. Sie sollten nicht „wegdiskutiert“ werden.

**Tab. 16.4** Beispieltabelle zur Nachverfolgung der Beobachtungen und Korrekturmaßnahmen.

Nr.	Beobachtung	Maßnahmen	Termin	Verantwortlich
-----	-------------	-----------	--------	----------------

In diesem Kapitel der Arbeitsanweisung kann man beschreiben, ob man, zur besseren Bearbeitung und Nachverfolgung der Beobachtungen, eine Tabelle verwendet, in der die Beobachtungen und die entsprechenden Korrekturmaßnahmen eingetragen werden können (siehe Beispiel in Tab. 16.4).

Diese Tabelle kann, ausgefüllt mit den Beobachtungen, an den jeweiligen Bereichsverantwortlichen gegeben und von diesem dann um die jeweiligen Maßnahmen ergänzt werden.

9. Follow-up und Kommunikation:

In diesem Abschnitt dreht sich alles um das Nachverfolgen der Selbstinspektion und wie Ergebnisse intern kommuniziert werden.

Alle Maßnahmen, die aus Beobachtungen von Selbstinspektionen resultieren, sind genauso ernst zu nehmen und zu behandeln wie Beobachtungen aus Behördeninspektionen oder externen Audits. Daher sind die Termine für die Abarbeitung der Maßnahmen ebenfalls durch die QA bzw. die für die Selbstinspektionen zuständige Abteilung zu überwachen.

Darüber hinaus sollte eine Übersicht über die Abarbeitung und den Status der gemachten Beobachtungen Bestandteil des regelmäßigen Managementreviews sein.

10. Bewertung des Systems zur Selbstinspektion:

Hier sollte in der SOP (*standard operating procedure*) beschrieben werden, wie das System zur Selbstinspektion auf Effektivität geprüft wird.

So wie alle anderen Qualitätsprozesse auch sind das System der Selbstinspektion in regelmäßigen Abständen zu prüfen und die Effektivität zu evaluieren. Das geht am besten, indem man auch dieses System einer Selbstinspektion unterzieht. Da sich die Auditoren schlecht selbst inspizieren können, ist es eine gute Idee, dies durch eine unabhängige, externe Person durchführen zu lassen. In Organisationen mit mehreren Standorten könnte das auch gut von einer Person eines anderen Standorts durchgeführt werden.

11. Archivierung der Dokumentation der Selbstinspektion:

Die Dokumente, die im Rahmen des Systems „Selbstinspektion“ erstellt werden, sind GMP-Dokumente und müssen entsprechend archiviert werden. Die Archivierung erfolgt gemäß der geltenden Arbeitsanweisung innerhalb der Organisation. Das bedeutet, in der SOP „Selbstinspektion“ kann auf die SOP „Archivierung“ verwiesen werden.

Ein „Dokument“ das bei allen Selbstinspektionen anfällt, sind die Notizen des Auditors. Dieses Dokument sollte bis zur finalen Freigabe des Berichtes aufbewahrt werden. Die Notizen brauchen nicht archiviert zu werden. Handschriftliche Notizen sind i. d. R. auch nur vom Ersteller zu entziffern, und daher ist ihr Wert relativ begrenzt.

## 16.5 Praktische Aspekte der Selbstinspektionen

Neben den formalen Aspekten gibt es noch viele praktische Aspekte, die berücksichtigt werden sollten, damit das System der Selbstinspektion auch sinnvoll eingesetzt werden kann. Nachfolgend sollen einige davon beschrieben werden. Allerdings sei hier darauf hingewiesen, dass auch hier der Spruch gilt „Übung macht den Meister“. Einige weiche Aspekte (Softskills) wie z. B. der Umgang mit schwierigen Auditees oder die Kommunikation von kritischen Beobachtungen benötigen praktische Erfahrungen.

### 1. Was und wie ist während der Inspektion zu prüfen?

Die folgenden Punkte sind im Rahmen einer Selbstinspektion zu prüfen:

- SOP prüfen, ob die gesetzlichen Vorgaben (GMP) eingehalten werden!
- Werden die Vorgaben aus den SOP in der täglichen Arbeit umgesetzt?
- Sind die Mitarbeiter für ihre Aufgaben ausreichend qualifiziert?
- Prüfung von Protokollen, Berichten und elektronischen Daten auf Vollständigkeit und Datenintegrität!
- Prüfung von Daten auf Plausibilität!
- Ungewöhnliche Daten, Beobachtungen oder aber Abweichungen in Dokumenten/Daten, aber auch bei der Durchführung von Prozessen identifizieren (z. B. „Notizzettel“, „entsorgte Formblätter“ etc.)!
- Prüfung, ob der deklarierte Zustand dem dokumentierten Zustand entspricht (z. B. Kalibrierungsdatum am Gerät stimmt mit den Prüfungsdokumenten überein)!
- Gibt es Fehler bzw. Abweichungen, die auf ein systematisches Problem hindeuten (z. B. wiederholte Abweichungen etc.)?

Eine reine Dokumentenprüfung im Rahmen einer Selbstinspektion offenbart meist nicht die vorhandenen Schwachstellen in den Arbeitsanweisungen und Vorschriften. Daher sollte ein Rundgang im betroffenen Bereich immer zu einer Selbstinspektion gehören. So kann man sich die Aktivitäten vor Ort ansehen und diese mit dem in den Arbeitsanweisungen beschriebenen Vorgehen vergleichen. Meist entdeckt man auf diese Weise schon einige Schwachstellen bzw. ergeben sich durch Gespräche mit den Mitarbeitern potenzielle Abweichungen.

### 2. Wie sollten Beobachtungen formuliert werden?

Die Beschreibung der Beobachtungen, die während einer Selbstinspektion gemacht werden, sollte für den Leser eindeutig sein und keine Interpretation zulassen. Dazu sollte der Fehler bzw. die Abweichung angeführt werden und dies mit Daten (z. B. Dokumenten, Maschinen, Raumnummer, Chargen- oder Analysennummer, SOP etc.) belegt werden. Die Beobachtung sollte dabei neutral formuliert sein. Dabei ist es gut, wenn man vom konkreten Vorfall auf das System verweist, da ein Audit bzw. Selbstinspektion immer nur ein „Sampling“ ist. Im Englischen gibt es die Unterscheidung zwischen „Observation“ und „Finding“ dies könnte man im Deutschen übernehmen. Die Observation ist die Entdeckung, welche bei der Durchsicht gemacht wird, z. B. eine fehlende Eintragung in einem Dokument. Observations können unter einem Finding (Beob-



achtung) zusammengefasst werden. So könnte man fehlenden bzw. fehlerhaften Eintragungen in verschiedenen Dokumenten unter dem Finding „Es muss sichergestellt werden, dass handschriftliche Eintragungen in Dokumenten den Anforderungen des GMP entsprechen“ zusammenfassen. Somit wird nicht nur die Verbesserung der aktuellen Entdeckungen gefordert, sondern eine allgemeine Überprüfung des Systems der Kontrolle von fertigen Dokumenten.

### 3. Wie geht man mit dem Faktor Zeit um?

Eines ist ganz sicher: Die Zeit für die Selbstinspektion reicht nie! Man könnte immer mehr Zeit brauchen. Daher ist es sehr wichtig, sich auf die Selbstinspektion gut vorzubereiten. Das fängt mit der Auswahl der Themen an und reicht bis zur Erstellung einer sinnvollen Agenda. Mit der Agenda sind der Umfang der Selbstinspektion und das Ziel klar zu kommunizieren. Damit hat der inspizierte Bereich die Möglichkeit, alle notwendigen Dokumente vorzubereiten.

Die Sichtung von Maßnahmenplänen der letzten Audits und Inspektionen gehören zu dieser Vorbereitung genauso wie die Durchsicht von Abweichungen/OOS-Berichten und Reklamationen.

Während der Selbstinspektion sollte man darauf achten, dass die Klärung von Fragen nicht den Fluss der Inspektion behindert. Können Fragen nicht sofort geklärt werden, sollte man diese notieren und dann später nochmals danach fragen.

Hat man das Gefühl, dass der Auditee den Ablauf bewusst behindert, so ist es das Beste das auch direkt anzusprechen. Dazu gehören z. B. lange Diskussionen über potenzielle Findings/Observations. Natürlich müssen Unklarheiten adressiert und geklärt werden. Eine Diskussion, ob die Observation berechtigt ist oder nicht, gehört aber nicht dazu.

### 4. Wie kommuniziert man?

Ein wichtiger praktischer Aspekt bei der Einführung und der Durchführung von Selbstinspektionen ist die Kommunikation. Um Hemmschwellen und Ressentiments zu verringern und zu beseitigen, ist es notwendig, offen und transparent zu kommunizieren, was die Gründe und die Ziele für die Selbstinspektion sind. Dazu trägt bei, die Agenda rechtzeitig an die betroffene Abteilung zu senden und Themen und Ziele klar zu benennen. Die Atmosphäre während der Selbstinspektion sollte offen sein, damit alle relevanten Dinge angesprochen werden können. Bei der Formulierung von Findings sind Schuldzuweisungen zu vermeiden. Hilfreich für die Akzeptanz der Findings ist auch eine Erklärung des Hintergrundes des Findings, wenn dies nicht offensichtlich ist.

Selbstinspektionen sollten im Unternehmen immer als Teamarbeit verstanden werden. Alle Bereiche von der Logistik über das Labor bis zur Technik sind in das System und die Vorbereitungen mit einzubeziehen. Ziel der Selbstinspektion ist es, die Abläufe und die Qualität zu verbessern und die Organisation auf externe Inspektionen und Audits vorzubereiten.

### 5. Wer sollte an einer Selbstinspektion teilnehmen?

Es hat sich als hilfreich erwiesen, dass der Auditor in der Agenda angibt, wer an der Selbstinspektion teilnehmen sollte. Das sind zum einen der Auditor und eventuell ein Co-Auditor, aber dann auch die Leitungsfunktionen des betroffe-

nen Bereichs. Der zu inspizierende Bereich sollte anhand der Themenbereiche in der Agenda dann die jeweils relevanten Personen informieren und dafür Sorge tragen, dass diese dann auch wirklich am Tag der Selbstinspektion verfügbar sind. Eine „Urlaubssperre“ ist vielleicht nicht notwendig, allerdings sollte auf die Entnahme von Gleitzeittagen am Tag der Selbstinspektion verzichtet werden. Das ist auch ein Grund, warum es wichtig ist, eine Jahresplanung für die Selbstinspektionen zu haben und diese mit den Bereichen abzustimmen.

#### 6. Wie geht man mit Konflikten bei Selbstinspektionen um?

Sinn der Selbstinspektion ist, dass sich die Organisation mit der Funktionalität und Effektivität der installierten Prozesse und Abläufe beschäftigt. Diese Prüfung umfasst alle Funktionsebenen innerhalb einer Organisation. Das Aufzeigen von Schwachstellen innerhalb von Prozessen und Abläufen wird manchmal als persönliche Kritik verstanden.

Dieses Phänomen betrifft alle Funktionsebenen in einer Organisation. Der Auditor muss also über ein gutes Selbstvertrauen und Reflexionsfähigkeit verfügen sowie ein wenig diplomatische Geschick. Er, der Auditor, muss die gemachten Findings offen, aber möglichst wertfrei adressieren.

Kommt es dennoch zu Konflikten, ist es ratsam die Selbstinspektion zu unterbrechen und eventuell zu einem späteren Zeitpunkt zu wiederholen oder aber einen externen Auditor einzusetzen.

Es ist daher wichtig, dass das System der Selbstinspektionen durch die Geschäftsführung und die Bereichsleitung getragen wird und der Auditor eine entsprechende „Rückendeckung“ hat.

## 16.6 Schlussbemerkung

All die zuvor gemachten Hinweise und Vorschläge für die Strukturierung und Implementierung eines Selbstinspektionsprozesses können eben nur das sein: Hinweise und Vorschläge. Sie stellen sozusagen das Rückgrat für den Prozess dar. Die konkrete Ausgestaltung des Systems in Einzelheiten hat sich immer nach der Art der Unternehmung zu richten. Also je nachdem, welcher Service angeboten wird und wie groß das Unternehmen ist. Ein reines chemisches Labor muss sicher den Schwerpunkt auf andere Themen legen als ein Labor für mikrobiologische Analytik oder ein Labor für Serologie.