

Bedeutung der Ergebnisse von Out of Specification und Out of Trend für ein funktionierendes Qualitätssicherungssystem

OOS und OOT bei im Markt befindlichen Arzneimittelprodukten

Dr. Karl Schink

Temmler Werke GmbH, München

In den letzten Jahren rückten die Themen OOS (Out of Specification) und OOT (Out of Trend) deutlich in den Fokus von Audits zwischen industriellen Geschäftspartnern sowie von Inspektionen der zuständigen Überwachungsbehörden. Eine formal korrekte und wissenschaftlich fundierte Behandlung von OOS-Ergebnissen stellt einen wesentlichen Baustein eines funktionierenden Qualitätssicherungssystems dar und trägt somit wesentlich zur Arzneimittelsicherheit bei.

Aufgrund einer Reihe von Präzisierungen zur Überwachung der Haltbarkeit von im Verkehr befindlichen Arzneimitteln – sei es durch das „Commitment“ zur Fortführung der Haltbarkeitsuntersuchungen, die im Rahmen eines Zulassungsantrages begonnen wurden, sei es durch die Verpflichtung zu „Ongoing“-Stabilitätsuntersuchungen im Part 1 Kapitel 6 Quality Control des EU-GMP-Leitfadens – werden immer mehr Haltbarkeitsuntersuchungen durchgeführt. Damit wächst natürlich die Wahrscheinlichkeit, dass OOS-Ergebnisse zustande kommen.

Der folgende Beitrag behandelt die derzeit anerkannten „Spielregeln“ bei OOS-Ergebnissen, die betriebsinternen und die externen Informationspflichten bei bestätigten OOS-Ergebnissen sowie die Problematik von Trendanalysen im Rahmen der pharmazeutischen Qualitätskontrolle.

Das Barr-Urteil (US-Anforderungen)

Der derzeit geforderte Standard bei der Behandlung von OOS-Ergebnissen entwickelte sich in Deutschland bei den meisten Unternehmen erst im Lauf der Jahre 1998 bis 2008. Richtungsweisend waren die Ausführungen des zuständigen Richters zu

GMP-Erfordernissen bei OOS-Ergebnissen im Gerichtsverfahren USA gegen Barr Laboratories im Jahre 1993 [1]. Einen Großteil dieser Ausführungen hat die FDA 1998 in einen Entwurf einer „Guidance for Industry“ zur Untersuchung von OOS-Ergebnissen übernommen [2]. Erst im Oktober 2006 hat die FDA dann eine

verbindliche „Guidance for Industry“ zu diesem Thema veröffentlicht [3].

Die wesentlichen Kommentare des sog. Barr-Urteils sowie der „Guidance for Industry“ sind:

- Arzneibuchstandards und -limits sind absolut verbindlich. Bei Verletzung der Grenzen ist eine Freigabe für den Verkehr nicht möglich.
- Es werden drei Kategorien an OOS-Ergebnissen definiert – Laborfehler, nicht prozessrelevante Fehler (Mitarbeiterfehler in der Produktion) und prozessrelevante Fehler. Nur im Falle von Laborfehlern können OOS-Ergebnisse zu einer Nichtberücksichtigung der Ergebnisse führen.
- In eine OOS-Untersuchung ist in jedem Falle ein verantwortlicher Vorgesetzter (Laborleiter) einzubeziehen (Vier-Augen-Prinzip). Besonders die „Guidance for Industry“ definiert die weit reichenden Verantwortlichkeiten des Laborleiters bei den erforderlichen Untersuchungen.
- Die gesamte Untersuchung soll zügig und innerhalb von 30 Tagen erfolgen. Wenn das nicht möglich

ist, so ist dies zu begründen. In den USA gilt: Wenn ein initiales OOS nicht innerhalb von drei Tagen widerlegbar (als Laborfehler oder Probenahmefehler) ist, so ist die FDA mit einem Initial Field Alert Report zu informieren. In Europa ist diese strikte Zeitlimitierung nicht verankert, aber es wird erwartet, dass bestätigte OOS-Ergebnisse in Stabilitätsstudien an die Behörde gemeldet werden.

- Das Programm für ein „Retesting“ ist vorab festzulegen und muss am selben Musterzug erfolgen. „Testing-in compliance“, also so oft zu testen, bis die Ergebnisse passen und die OOS-Ergebnisse ohne fundierte Begründung zu streichen, ist nicht GMP-konform.

- „Resampling“, also ein erneuter Musterzug, ist nur zulässig, wenn schlüssig begründet werden kann, warum das Erstmuster fehlerhaft und nicht repräsentativ ist. Es empfiehlt sich, die Entscheidung über ein „Resampling“ dem Leiter der

Qualitätskontrolle oder der sachkundigen Person vorzubehalten.

- Gehaltsmittelwerte aus Einzelwerten verschiedener Probenaufbereitungen, die teilweise innerhalb und teilweise außerhalb der spezifizierten Grenzen liegen, sind ohne schlüssige Begründung inakzeptabel. Nur im Falle von mikrobiologischen Wertbestimmungen ist eine Mittelwertbildung *inkl.* des OOS-Ergebnisses vertretbar.

Gerade dieser Punkt wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zu den USA, wo offiziell nur eine Spezifikation (die auch für die Laufzeit gültig ist) verbindlich ist, gelten in Europa engere Grenzen für die Gehalts-Spezifikation bei Freigabe. Somit kommt es zwangsläufig öfter zu sog. „Borderline-Chargen“. Eine Diskussion darüber im Unterausschuss „Konventionelle Wirkstoffe und Qualität“ des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) im Oktober 2007 unterstützte mehrheitlich die Meinung, dass Doppelbestimmungen aus *einer* Probenaufbereitung gemittelt werden können, jedoch diese Mittelwerte alle innerhalb der Spezifikation liegen müssen, um daraus den Gehaltsmittelwert der Charge zu berechnen.

- „Ausreißertests“ sind prinzipiell kritisch zu betrachten und bedürfen einer statistisch signifikanten Beurteilung (z. B. bei biologischen Gehaltsbestimmungen). Bei validierten physikalisch-chemischen Methoden mit kleiner Varianz bzw. bei der Beurteilung von Gleichförmigkeit ist dieser Test nicht anwendbar.

- Falls retrospektive Daten anderer Chargen mit in die Bewertung einfließen sollen, sind Daten von bis zu 10 Chargen *nicht* ausreichend, da damit nur eine ca. 90prozentige Validität des Prozesses belegbar ist.

Europäische Anforderungen

Auch in Europa und Deutschland sind eine Reihe von Leitlinien, Regelwerken und Anweisungen bezüglich des Vorgehens bei OOS-Ergebnissen in Kraft. Die Zentralstelle der

Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten hat unter der Dokumentennummer 17110601 eine Verfahrensanweisung für offizielle Arzneimitteluntersuchungsstellen zum „Umgang mit Ergebnissen: Bewertung und Bericht sowie Ergebnisse außerhalb der Spezifikation (OOS-(Out-of-Specification) Results)“ verabschiedet. Sie bezieht sich darin inhaltlich voll auf ein Committee Document des „European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL)“ aus dem Jahre 2000. Hierin wird im Wesentlichen auf die bereits oben beschriebenen Punkte (siehe Barr-Urteil) zurückgegriffen, wobei schwerpunktmäßig auf die Qualität der analytischen Methoden (Genauigkeit, Wiederholbarkeit) bei der Bewertung eingegangen wird.

Im Aide-Memoire „Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories“ PIC/S (September 2007) werden unter 9.2 und 9.3 die Punkte und Fragen aufgelistet, die Inspektoren im Zusammenhang mit OOS-Untersuchungen und den jeweiligen Verantwortlichkeiten behandeln.

Als wesentlich seien hier genannt

- Ist eine SOP in Kraft? Es wird erwartet, dass jedes OOS-Ereignis nach einem vorab festgelegten Prozedere untersucht wird.

- Wer trifft welche Entscheidungen im Rahmen der OOS-Bearbeitung und wer kann Ergebnisse für ungültig erklären? Es wird erwartet, dass eine klare Entscheidungskaskade bis hin zur sachkundigen Person (QP) festgelegt ist.

- Welche Festlegungen gibt es für „Retesting“ und „Resampling“? Wie bereits beschrieben, muss ein „Retesting“-Programm vorab beschrieben und von der verantwortlichen Person (z. B. Leiter der Qualitätskontrolle) genehmigt sein. „Resampling“ wird sehr restriktiv gesehen und bedarf einer schlüssigen Begründung.

Nimmt man noch die Verantwortlichkeiten der sachkundigen Person und des Leiters der Qualitätskontrolle aus den relevanten arzneimittelrechtlichen Regelwerken sowie die Verpflichtungen zur



Dr. Karl Schink

studierte Chemie an der Technischen Universität München.

Seit 1980 war er in der pharmazeutischen Industrie in den Bereichen Analytischen Entwicklung, Stabilitätsuntersuchungen, Qualitätsplanung, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung in leitender Funktion tätig. Derzeit hat er die Position des Leiters der Qualitätskontrolle in Verbindung mit der Funktion der sachkundigen Person bei der Temmler Werke GmbH, München, inne.

Meldung von OOS im Rahmen der jeweiligen „Ongoing“-Haltbarkeitsuntersuchungen dazu, dann ergibt sich ein im Großen und Ganzen zu den USA vergleichbares System bei der Behandlung von OOS-Ergebnissen.

Maßnahmen bei einem bestätigten OOS-Ergebnis

Ist das OOS-Ergebnis nicht auf einen Laborfehler zurückzuführen, sondern chargen- oder produktbezogen, so müssen unverzüglich weitere Aktivitäten (Abb. 1) in Angriff genommen werden.

Risikobewertung bezüglich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Wesentlich ist eine sofortige Risikoanalyse, um die Dringlichkeit von Maßnahmen beurteilen zu können. Im Vordergrund steht der Schutz des Patienten und damit eine Bewertung des Risikos bezüglich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Kann ein Risiko nicht ganz eindeutig und offensichtlich ausgeschlossen werden, so ist in jedem Falle der Stufenplanbeauftragte und gegebenenfalls auch die medizinisch-wissenschaftliche Abteilung in den Entscheidungsprozess mit einzubeziehen.

Das Risiko einer Wirksamkeitsveränderung ist beispielsweise gegeben bei Abweichungen vom Gehalt, des Zerfalls, der Freisetzung oder der Fine Particle Dose bei Inhalern, also Parametern, die einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit haben können. Dies gilt auch bei verschlechterter Anwendbarkeit (Funktionalität) der Darreichungsform, vor allem, wenn dies durch den Patienten nicht offensichtlich erkennbar ist. Die Unbedenklichkeit kann beispielhaft durch Abbauprodukte, Verschlechterung der konservierenden Wirkung und mikrobielle Verunreinigungen in Frage gestellt werden.

Risiken, die sich in Klasse 1 oder 2 der EU-Klassifizierung (EU Rapid Alert System) einstufen lassen, erfordern Sofortmaßnahmen (Information der Behörden, Rückruf etc.),

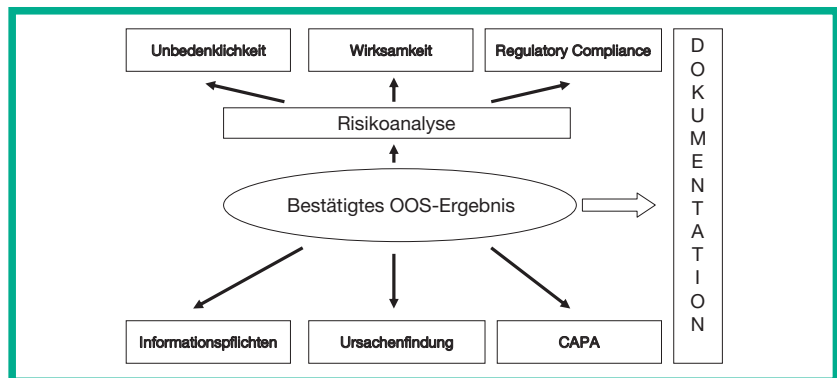


Abb. 1: Übersicht über die Themen und Maßnahmen, mit denen man sich bei einem bestätigten OOS-Ergebnis auseinandersetzen muss.

auch wenn die Ursachen für das OOS-Ereignis noch nicht geklärt ist.

Risikobewertung bezüglich Regulatory Compliance

Ein OOS-Ergebnis bei Haltbarkeitsuntersuchungen muss nicht zwingend die „Regulatory Compliance“ berühren. So können OOS-Ergebnisse bei „intermediate conditions“ oder „accelerate conditions“ keine regulatorische Relevanz haben, wenn das Produkt im Markt mit den relevanten Lagerungs- und Transportbedingungen gekennzeichnet ist. Ist die „Regulatory Compliance“ jedoch tangiert, müssen Maßnahmen eingeleitet werden, um sie wieder herzustellen. Die getroffenen „Corrective Actions/Preventive Actions“ (CAPA) erfordern in der Regel ein Änderungsverfahren bezüglich der Zulassungsdokumentation (Spezifikationsänderungen, Änderung der Laufzeit, Änderung der Formulierung oder des Primärpackmittels etc.). Solche Änderungsmeldungen können gerade bei multinationalen Zulassungen einige Zeit dauern. Hier sollte der Arzneimittelsicherheit und dem Schutz des eigenen Unternehmens (Produkthaftung!) Vorrang gegenüber formalen, regulatorischen Anforderungen gegeben werden. Das heißt, die notwendigen Änderungen sollten sofort umgesetzt werden (mit Information an die zuständige Überwachungsbehörde), ohne auf die formale Zustimmung von Zulassungsbehörden zu warten.

Informationspflichten

Ein bestätigtes OOS-Ergebnis bei im Verkehr befindlichen Produkten setzt eine nicht zu unterschätzende Informationsmaschinerie in Gang. Es bestehen interne und externe Informationspflichten.

Intern gegenüber der Produktion, dem Stufenplanbeauftragten, der Qualitätssicherung und gegebenenfalls Informationsbeauftragten, Marketing, Vertrieb und Außendienst sowie Rechtsabteilung.

Extern gegenüber der zuständigen Aufsichtsbehörde und gegenüber dem Kunden (bei Auftragsfertigung).

Die Informationen nach extern sollten mindestens Folgendes beinhalten:

- Art der „Non-Compliance“
- Betroffene Produkte bzw. Chargen
- Herstell- und Verfalldatum der Chargen
- Auslieferungsdaten (auch international) sowie Lagerbestand
- Risikobewertung
- Geplante Maßnahmen inklusive der geplanten Zeiträume

Bei Information der zuständigen Behörde ist es sinnvoll, die Vorlagen zu „Rapid Alert : Notification of a Quality Defect“ bzw. den „Datenerhebungsbogen“ mit zu verwenden. Diese Formulare sind im Internet auf den Websites der Behörden abrufbar. Äußerst hilfreich ist die Verfahrensanweisung 12110103 der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). Auf den

ersten vier Seiten werden die Abläufe und Maßnahmen beschrieben. Unter den ausführlichen Anlagen, die primär den Behörden dienen, befindet sich auch der oben zitierte Datenerhebungsbogen. Interessant in diesem Zusammenhang sind auch die ZLG-Dokumente VAW 12110302 (Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln) und VAW 12110402 (Maßnahmen aufgrund von Fehlern und Mängeln).

Da ein bestätigtes OOS-Ergebnis i. d. R. eine gewisse Panik im Unternehmen hervorruft, sind gut strukturierte, verständliche und vor allem auch kommunizierte SOPs äußerst hilfreich. Sie schaffen Vertrauen in die Abläufe, und man reduziert Anrufe und E-Mails von besorgten Kollegen, die nachfragen, ob denn auch richtig analysiert wurde, was man denn machen kann oder sonstige gut gemeinte Hilfestellung geben wollen.

Ursachenfindung

Die Ursachenfindung (root cause) für ein bestätigtes OOS-Ergebnis kann sehr komplex und zeitaufwendig sein. Oft sind Entscheidungen zu im Markt befindlichen Produkten aus Verantwortung gegenüber dem Patienten (efficacy, safety) sowie aus Produkthaftungsgründen vorab zu treffen.

Die Ursachenfindung schließt beispielhaft ein:

- Handelt es sich um ein Chargenproblem (Einzelfall?) oder um ein Produktproblem?
- Genaue Durchsicht der Chargendokumentation
- Bewertung von Abweichungen im Herstellzeitraum
- Bewertung aller im Herstellzeitraum durchgeführten Veränderungen (Change Control)
- Bewertung der Reklamationshistorie (ggf. inkl. Pharmakovigilance)
- Versuch, die vermutete Ursache für die Abweichung zu simulieren

Man sollte sich beim Brainstorming zur Ursachenfindung nicht auf die erstbeste Vermutung fixieren, sondern im Rahmen einer Problemana-

lyse auch weitere Möglichkeiten auflisten und diese dann fachlich fundiert ausschließen. Dieses Vorgehen ist besonders hilfreich, wenn die möglichen Ursachen mit Geschäftspartnern bzw. Überwachungsbehörden zu diskutieren sind, da man auf viele Fragen schon eine Antwort hat.

CAPA

Aus dem OOS-Ereignis und dem Ergebnis der Ursachenfindung sind in der Regel Maßnahmen abzuleiten (Corrective Actions), um einer Wiederholung der „Non-Compliance“ vorzubeugen. Beispielhaft sind Änderungen der Rezeptur, der Herstellung, der Primärpackmittel, der Lager- und Aufbewahrungsbedingungen oder der Haltbarkeitsfristen zu nennen.

Diese Maßnahmen sind klar zu definieren, der notwendige Zeitrahmen sowie die verantwortlichen Personen sind festzulegen. I. d. R. überwacht die Qualitätssicherung – gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem Stufenplanbeauftragten und der sachkundigen Person – die Erledigung der Maßnahmen.

Dokumentation

Alle Maßnahmen und Untersuchungen sind zu dokumentieren. Bei kritischer „Non-Compliance“ (Klasse 1 und Klasse 2 der EU-Klassifizierung) empfiehlt es sich dringend, sämtliche Meetings und Entscheidungen (inkl. der Begründungen und dem jeweiligen Erkenntnisstand) chronologisch zu dokumentieren. Dies kann im Zweifelsfall von großem Nutzen im Falle einer Produkt- oder persönlichen Haftung sein.

Unabdingbar ist ein offizieller von den Verantwortungsträgern freigegebener Abschlussbericht, der gegebenenfalls auch der Aufsichtsbehörde vorzulegen ist.

Notwendigkeit eines Rückrufs

Ein OOS-Ergebnis muss nicht zwingend zu einem Rückruf der Charge/

Chargen führen. Prinzipiell sind die Behörden angehalten, auf die Arzneimittelsicherheit zu achten, aber dabei die Verhältnismäßigkeit zu wahren. Deshalb ist der Bewertung von Fehlern und Mängeln (siehe hierzu die oben zitierte VAW 12110302 der ZLG) höchste Aufmerksamkeit zu schenken. Können OOS-Ergebnisse als Fehler der Kategorie 3 bewertet werden, so ist ein Rückruf durchaus vermeidbar. Aus der langjährigen, persönlichen Erfahrung des Autors wurden seitens der zuständigen Behörden – und das gilt international – keine Rückrufe angeordnet, die aus seiner Sicht als verantwortliche sachkundige Person und auf Basis der Risikobewertung des pharmazeutischen Unternehmers als unverhältnismäßig zu bezeichnen gewesen wären. Prinzipiell gilt, je klarer und umfassender sie das OOS-Ergebnis und die damit verbundenen Risiken den Behörden kommunizieren können, desto geringer wird das Rückruf-Risiko. Das erfordert Tempo beim internen Abarbeiten der Prozesse wie „Risikobewertung“, „betroffene Chargen und Länder“, „Maßnahmen“ usw.

„Graufelder“ und wacklige Bewertungen führen zur Verunsicherung aller Beteiligten und damit unter der Zielsetzung „Vorsichtshalber holen wir die Ware vom Markt“ zu einem möglicherweise unnötigen Rückruf.

Extrem wichtig ist bei multinationalen Produkten, dass die zuständigen Behörden möglichst zeitgleich und mit dem gleichen Wissenstand informiert werden. Fordert eine Behörde zusätzliche Informationen nach, sind diese automatisch den anderen Behörden ebenfalls zur Verfügung zu stellen. Verfügt eine Behörde einen entsprechenden Rückruf, ist dringend angeraten, diesen auch in den anderen Märkten durchzuführen, auch wenn die dortige Behörde den Rückruf nicht fordert. Man muss bedenken, dass letztendlich immer der pharmazeutische Unternehmer haftet (Produkthaftung) und dieser im Ernstfall bei der Frage, warum das Produkt aus dem Markt X zurückgerufen wurde, aus dem Markt Y jedoch nicht, massiv in Argumentationsnöte geraten kann.

Vermeidung von OOS-Ergebnissen

Prinzipiell ist es natürlich wünschenswert, OOS-Ergebnisse zu vermeiden. Wie kann man also einem OOS-Ergebnis zuvorkommen? Dies lässt sich unter dem Stichwort CAPA (Corrective Actions, Preventive Actions) zusammenfassen.

Korrigierende Maßnahmen (Corrective Actions) können bereits vorbeugend zur Vermeidung von OOS-Ergebnissen eingeleitet werden. Man kann also schon auf Basis von Trendanalysen, wie sie im Rahmen des Product Quality Review [4] und den Ongoing-Haltbarkeitsuntersuchungen [5] gefordert werden, Änderungen (Variations) initiieren, um die zu erwartende „Non-Compliance“ zu vermeiden. So kann man bei ausreichender Datenlage und vernünftiger wissenschaftlicher Begründung Änderungsmeldungen bezüglich der Spezifikation (galenische Parameter oder verwandte Verbindungen) durchführen.

Vorbeugende Maßnahmen (Preventive Actions) sind z. B.:

- Robuste Laufzeit-Spezifikationen (mit etwas „Luft“ bezüglich kritischer Parameter)
- Robuste, valide Herstellprozesse (die homogen bezüglich der Einzeldosierung sind)
- Robuste, valide Prüfmethode (hohe Richtigkeit und Reproduzierbarkeit)
- Geeignete Primärpackmittel
- Gut geschultes Personal
- Sinnvolles Trending
- Strategische Risikoanalyse (Was ist, wenn ...)

Trends

Trendanalysen in der pharmazeutischen Analytik sind äußerst hilfreich, jedoch auch kritisch zu betrachten. Man benutzt Daten und Erkenntnisse aus der Vergangenheit und Gegenwart, um Vorhersagen für die Zukunft zu treffen. Mathematische Modelle erfordern eine solide Datenbasis aus einer Grundeinheit, damit der extrapolierte Vertrauensbereich der jeweiligen Aussage eng

genug für eine valide Vorhersage ist. Meist ist jedoch die Anzahl der Messergebnisse (z. B. bei Haltbarkeitsuntersuchungen) für statistische Betrachtungen zu gering, was zur Folge hat, dass die Vertrauensbereiche sehr groß werden und damit ein möglicherweise zu großes „Risiko“ signalisieren. Zudem muss man die Vor- und Nachteile des gewählten mathematischen Modells genau kennen.

Die oft verwendete lineare Regression erfordert ein lineares Verhalten des Geschehens, was jedoch in einer Reihe von Fällen nicht gegeben ist. Es gibt Prozesse, die einen gewissen Schwellenwert benötigen (z. B. Wassergehalt, pH-Wert etc.), um eine Reaktion zu beschleunigen. Dieser Schwellenwert kann sich langsam in den ersten Jahren aufbauen, d. h. bis zu diesem Zeitpunkt tut sich nichts, und plötzlich startet die Abbaureaktion eines Wirkstoffes durch. In solchen Fällen ist eine Trendanalyse des Verunreinigungsprofils wenig hilfreich, man muss den auslösenden Parameter und den Schwellenwert kennen.

Prinzipiell ist profunde Produktkenntnis bezüglich der Schwachstellen des Produkts erforderlich. Eine „visuelle“ Plausibilitätsprüfung einer statistischen Trendbetrachtung ist ein „Muss“. Erkennt man einen Trend, sollten weitere Untersuchungen (z. B. durch Erweiterung des Datensatzes mit weiteren Analyseergebnissen) den Trend stützen, um die Aussage über den zukünftigen Verlauf präzisieren zu können.

Zusammenfassung

Der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und regulatorischen Anforderungen an die Untersuchung von OOS- und OOT-Ergebnissen, die bei im Markt befindlichen Produkten auftreten, hat ein hohes Niveau erreicht. Das schriftliche Festlegen von Prozessen und Verantwortlichkeiten in SOPs, vorgegebene Informationspflichten und die Verpflichtung zu Maßnahmen hat zum einen die Arzneimittelsi-

cherheit für den Patienten, zum anderen die Kommunikation mit den Überwachungs- und Zulassungsbehörden verbessert. Auch firmenintern ergeben sich Vorteile, wie kürzere Reaktionszeiten bei einem OOS-Ereignis sowie eine wahrscheinlichere Vermeidung von Produkthaftungsfällen aufgrund eines Qualitätsmangels an einem Arzneimittel. Die konsequente Evaluierung jedes OOS-Ereignisses sowie deren erneute Betrachtung im Rahmen des Product Quality Reviews führt langfristig zu weniger OOS-Ergebnissen (sowohl Labor- als auch Produkt-bezogen). Der notwendige Aufwand wird durch geringere „Qualitätsfolgekosten“ kompensiert, ganz zu schweigen von der Aufregung, die regelmäßig bei OOS-Ergebnissen ausgelöst wird.

Literatur

- [1] FDA's Summary of Judge Wolin's Interpretation of GMP Issues Contained in the Courts Ruling in USA versus Barr Laboratories. GMP Institute. www.gmp1st.com
- [2] FDA Draft Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. September 1998.
- [3] FDA Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. October 2006.
- [4] Eudra Lex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part I. Chapter 1. Quality Management.
- [5] Eudra Lex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part I. Chapter 6. Quality Control.

Korrespondenz:

Dr. Karl Schink,
Temmler Werke GmbH,
Weihenstephanerstr. 28,
81673 München (Germany),
e-mail: schink.k@temmler.eu