

# pharma technologie journal

Herausgeber:  
CONCEPT HEIDELBERG



## GMP-Inspektionen und -Audits

Grundlagen  
Behördliche Inspektionen  
Praxisberichte  
Audits im globalen Umfeld

3., überarbeitete und erweiterte Auflage



EDITIO CANTOR VERLAG

## GMP-Inspektionen und -Audits

Grundlagen · Behördliche Inspektionen ·  
Praxisberichte · Audits im globalen Umfeld

3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2020

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

## Vorwort

Neben der Qualitätskontrolle eines Produktes nehmen die Überwachung des firmeninternen Herstellungsprozesses insgesamt sowie die Überprüfung externer Vertragspartner einen immer höheren Stellenwert im Qualitätsmanagement von Pharmaunternehmen ein. Um den GMP-Anforderungen zu entsprechen, werden einerseits Selbstinspektionen und andererseits bei externen Dienstleistern Audits durchgeführt. Regelmäßig erwarten Pharma-Unternehmen und gewisse Wirkstoff-Hersteller auch behördliche Inspektionen.

Die 3. Auflage des ‚pharma technologie journal‘ GMP-Inspektionen und -Audits enthält viele nützliche Hilfestellungen und wertvolle Informationen, wie diese Überwachungstätigkeiten nicht nur in angemessenem Umfang durchgeführt werden können, sondern auch praxisorientiert. Neben Grundlagen, u. a. zu den Anforderungen an die Qualifikation von Auditoren, erfahren Sie auch die Sichtweise zu Behördenaudits – einmal aus Sicht eines Überwachungsbeamten, zum anderen aus Industriesicht. Praxisberichte informieren Sie über GMP-Selbstinspektionen, über GDP-Audits, über Audits an der Schnittstelle GCP – GMP und über die Auditierung von Hilfsstoffherstellern und -lieferanten. Ein eigener Artikel ist der sehr aktuellen Thematik Auditierung der Datenintegrität gewidmet. Wie eine Quantifizierung von Auditergebnissen zu einer objektiven Lieferantenbeurteilung führen kann, lesen Sie ebenfalls. Ein weiterer Schwerpunkt dieser 3. Auflage sind Audits im globalen Umfeld. Angesprochen werden Audits in China, Third Party Audits und das APIC Audit Programme und Sie lesen etwas zum Thema Audittourismus.

Zur weiteren „praktischen Lebenshilfe“ erhalten Sie Download-Möglichkeiten für GMP-Auditfragbögen mit Bezug zum EU-GMP-Leitfaden (in Deutsch) und zum US-amerikanischen GMP-Regelwerk für Arzneimittel (21 CFR 211) in Englisch sowie eine Checkliste zu den Minimalanforderungen an Spediteure und Läger.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen und hoffen, dass Ihnen die Beiträge und die Downloads dabei helfen, die richtige Lösung für Ihr Unternehmen zu finden. Bitte kontaktieren Sie die Autoren bei Fragen.

Die Arbeiten in der vorliegenden Ausgabe des *pharma technologie journals* wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Mitglieder angehören:

**Dipl.-Ing. Eberhard Münch**

*vorm. Albrecht GmbH, Langen*

**Dr. Heinrich Prinz**

*PDM-Consulting, Groß-Zimmern*

**Dr. Wolfgang Schumacher**

*vorm. F. Hoffmann-La Roche, Basel (Schweiz)*

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe *pharma technologie journal* werden Praxisberichte und Fachbeiträge publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP- und FDA-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

# Inhalt

Vorwort .....	5
---------------	---

## Grundlagen zu GMP-Inspektionen und -Audits

Heinrich Prinz	Inspektionen und Auditierungen in der Pharmaindustrie. ....	10
Heinrich Prinz	Anforderungen an die Qualifikation von Qualitätsauditoren .....	24

## Behördliche Inspektionen

Rico Schulze	GMP-Inspektionen aus Sicht eines Überwachungsbeamten .....	62
--------------	--	----

## Praxisberichte

Michael Pfeiffer	GMP-Selbstinspektionen als Vorbereitungs- tool auf Kunden- und Behördenaudits .....	98
Michael Pfeiffer	Objektive Lieferantenbeurteilung durch Quantifizierung von erhaltenen Audit- ergebnissen .....	107
Jörg Fetsch	Vorbereitung, Begleitung und Nachbereitung von Inspektionen der FDA, anderer Behörden und Kundenaudits .....	114
Nicola Spiggelkötter	Planung und Durchführung von GDP-Audits ..	129
Thierry P. Dietrich	Auditierung der Datenintegrität .....	145
Bettina Pahlen	Audits an der Schnittstelle GCP – GMP .....	155
Michael Pfeiffer, Heinrich Prinz	Auditierungen von Hilfsstoffherstellern und -lieferanten .....	168

## Audits im globalen Umfeld

Bernd Renger	Audits in China . . . . .	184
Heinrich Prinz	Selbstinspektion – Auditierung – Audittourismus . . . . .	195
Heinrich Prinz	Third Party Audits . . . . .	210
Gerhard Becker	APIC Audit Programme . . . . .	221
Autorenverzeichnis . . . . .		232

# Grundlagen zu GMP-Inspektionen und -Audits

- ▶ *Inspektionen und Auditierungen in der Pharmaindustrie*
- ▶ *Anforderungen an die Qualifikation von Qualitätsauditoren*

# Inspektionen und Audierungen in der Pharmaindustrie

Einleitung, Begriffsdefinition und rechtliche Grundlagen

Heinrich Prinz  
PDM-Consulting,  
Groß-Zimmern

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

## Zusammenfassung

Audits und Inspektionen in der Pharmaindustrie werden nicht nur von den Gesetzen gefordert; sie werden auch im Hinblick auf regulatorische Anforderungen im GMP-/GDP- und DIN-EN-ISO-Bereich erwartet. In allen, für die Pharmaindustrie notwendigerweise einzuhaltenden, einschlägigen Regelwerken wird die Durchführung von Inspektionen, Audits und Selbstinspektionen gefordert. Sie erstrecken sich sowohl auf die Durchführung im eigenen Haus und somit auf die internen Abläufe als auch auf externe Lieferanten und Dienstleister; zumindest auf jene, die qualitätsrelevante Produkte und Leistungen erbringen. Sowohl in der Literatur als auch in den deutschen, europäischen, amerikanischen und weltweit anerkannten Regelwerken wird die Durchführung von Überwachung und Überprüfung der Einhaltung von Anforderungen durch verschiedene Begriffe benannt. Um ein einheitliches Verständnis für die einzelnen Begriffe zugrunde zu legen, werden im Beitrag die jeweils gebräuchlichen Benennungen im Einzelnen erläutert und deren Zusammenhang kurz dargestellt. Es ist sinnvoll, dass im Grunde genommen nur zwischen zwei Begriffen in pharmazeutischen Betrieben unterschieden werden sollte, dem der Selbstinspektion und des Audits. Beide haben dasselbe Ziel, werden jedoch nur in Hinblick auf ihre Anwendung und Durchführung unterschieden. Selbstinspektionen sind gemäß GMP-Regularien interne, d. h. im Unternehmen selbst durchzuführende Inspektionen, Audits fallen unter die Durchführung von Vor-Ort-Bewertung externer Unternehmer wie Dienstleister oder Lieferanten. Der Begriff Inspektion sollte den Behörden vorbehalten bleiben und bildet in einem System innerhalb eines pharmazeutischen Unternehmens nur eine untergeordnete, direkte Rolle. Es wird letztendlich immer die Fähigkeit beurteilt, ob das betrachtete Unternehmen bzw. die inspizierten Abläufe in der Lage ist bzw. sind, spezifizierte Qualitätsprodukte zu erzeugen.

## Abstract

*Inspections and audits in the pharmaceutical industry – Introduction, definition of terms and legal basics*

Performing of audits or inspections in the pharmaceutical industry is a regulatory requirement as well as an expectation to supervise the implementation of the regulatory requirements of GMP/GDP and DIN EN ISO, respectively. The

performance of inspections and self-inspections is necessarily to be followed by the pharmaceutical companies based on the common requirements and the laws. They have to be performed in-house on internal procedures and also for external suppliers and service providers, at least on those for the quality relevant products. The definition of the performance of the supervision following the requirements are totally defined in a different way in the literature as well as in the German, European, American, and worldwide regulations. For a unique understanding/definition of all these different terms used the definition and, together with it, the association will be explained. Finally, it is useful to distinguish only between two definitions that of self-inspection and inspection. Both together have the same target but will be different in performance and use. Self-inspections based on the GMP directive are internal inspections, i.e. performed in the own working company and departments. All the other inspections will be named as such. At least it is the common goal to make sure that the company or the inspected work is fit to assure products of the desired quality.

**Key words** Selbstinspektion · Auditierung · DIN EN ISO · GMP · Inspektionen

## 1. Begriffsdefinition

Für die Durchführung von Überprüfungen durch den pharmazeutischen Unternehmer oder die Behörden werden in den verschiedenen Regelwerken auch unterschiedliche Begriffe aufgeführt. Es wird u. a. von:

- Überwachungen
- Audits
- internen Audits
- Inspektionen
- Qualitätsaudits
- Selbstinspektionen

gesprochen. Alle zusammen meinen aber im Grunde genommen gemäß der folgenden Definition immer dasselbe (Abb. 1).

### **DIN EN ISO 9000:2015-11, Begriffsbestimmung**

Das Qualitäts-Audit ist eine systematische und unabhängige Untersuchung, um festzustellen, ob die qualitätsbezogenen Tätigkeiten und die damit zusammenhängenden Ergebnisse den geplanten Anordnungen entsprechen, und ob diese Anordnungen wirkungsvoll verwirklicht und geeignet sind, die Ziele zu erreichen.

**Abb. 1.** DIN EN ISO 9000:2015-11.

Basierend auf dieser Definition ist es einfacher, generell die Begriffe in die drei nachfolgenden Kategorien zu unterscheiden, um auf einer einheitlichen Begriffsgrundlage aufzubauen.

### 1.1 Selbstinspektion

Der Begriff Selbstinspektion wird gemäß den Vorgaben der AMWHV § 11 [1] und des EU-GMP Leitfadens Teil I, Kapitel 9 [2] benutzt. Selbstinspektion bezieht sich

# Behördliche Inspektionen

- ▶ *GMP-Inspektionen aus Sicht eines Überwachungsbeamten*

# GMP-Inspektionen aus Sicht eines Überwachungsbeamten

Rico Schulze  
Sächsisches Staats-  
ministerium für Soziales  
und Verbraucherschutz,  
Dresden

## Zusammenfassung

In Deutschland erfolgt die Durchführung von Inspektionen durch die zuständigen Behörden der Bundesländer auf der Grundlage von § 64 AMG. Die Vorgaben der EU werden berücksichtigt. Richtlinie 2003/94/EG fordert die Beachtung der Sammlung der Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch. Das dort aufgeführte Qualitätssicherungssystem wurde bereits vor 2000 in Deutschland implementiert und im Rahmen verschiedener Evaluierungsverfahren zwischen der EU und ihren Mutual-Recognition-Agreement(MRA)-Vertragspartnern als gleichwertig beurteilt. Ausgearbeitet und fortlaufend gepflegt werden die verschiedenen Teile des Qualitätssicherungssystems unter Koordination der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) von den Expertenfachgruppen, in denen die Mitarbeiter der Überwachungsbehörden Mitglieder sind. Die das Inspektionssystem betreffenden Verfahrensanweisungen und Aide mémoires werden vorgestellt.

GMP-Inspektoren müssen eine 2-jährige Ausbildungszeit absolvieren und neben einer theoretischen Ausbildung auch eine bestimmte Anzahl von Inspektionen durchführen. Ihre Leistung wird regelmäßig überprüft und bewertet. Inspektionsstellen sind verpflichtet ein Inspektionsjahresprogramm aufzustellen und dessen Einhaltung regelmäßig zu überprüfen. Die Inspektionsplanung berücksichtigt die Compliance der Betriebe und das Risiko der hergestellten Arzneimittel. Vorbereitung und Durchführung der Inspektionen sind in verbindlichen Dokumenten geregelt. Für die Bewertung der festgestellten Fehler und Mängel gibt es ebenfalls bundesweit einheitliche Verfahrensanweisungen. Darüber hinaus wird betrachtet, in welchen Fällen GMP-Inspektionen in Ländern außerhalb der Europäischen Union bzw. des Europäischen Wirtschaftsraums erforderlich sind und wie die GMP-Überwachung in den nächsten Jahren aussehen könnte.

## Abstract

### *GMP inspections from an inspector's point of view*

In Germany, inspections are carried out by competent authorities of the federal states based on Section 64 of the German Drug Law. The inspections generally fulfill all relevant EU requirements. Commission Directive 2003/94/EC calls the EU member states to take into account the compilation of Community procedures on inspections and exchange of information. The quality assurance system mentioned in the compilation has been implemented in Germany before 2000. Since its implementation, it has been rated as equivalent by different

EU Mutual Recognition Agreement (MRA) partners. The different components of the quality system were drafted under co-ordination of the Central Authority of the Länder for Health Protection with regard to Medicinal Products and Medical Devices (ZLG) by different inspectors' expert working groups. Standard operating procedures focusing on the inspection system as well as Aide mémoires are presented.

GMP inspectors in training have to complete a 2-year training program including theoretical education; they also have to carry out a fixed number of inspections before they become an inspector. Inspectors' performance is examined and judged regularly. GMP inspectorates have to set up a yearly inspection program; adherence to this program is to be checked on a regular basis. Inspection planning takes into account the manufacturers' compliance levels and the risks of the products manufactured. Preparation and performance of GMP inspections are laid down in binding documents. Inspection findings are evaluated in accordance with standard operating procedures. Furthermore, situations where GMP inspections must be performed in countries outside of the EU and the EEA, and how GMP supervision in Germany might look like in the near future, are highlighted.

**Key words** GMP · Inspektion, behördliche · Qualitätssicherung · Überwachungsbehörden · Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG)

## 1. Regulatorische Basis von Inspektionen

Ziel und Zweck der behördlichen Arzneimittelüberwachung decken sich mit § 1 AMG:<sup>1</sup> Es soll die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln gewährleistet werden. Um die Verbraucher vor über das vertretbare Maß hinausgehenden Schäden zu schützen, wird im Rahmen von regelmäßigen Inspektionen überprüft, ob die Herstellung GMP-gerecht und zulassungskonform<sup>2</sup> abläuft.

Rechtsgrundlagen für die Durchführung von Inspektionen durch die zuständigen Behörden befinden sich unter anderem im Titel XI der Richtlinie 2001/83/EG (Art. 111 ff.) und im Art. 3 der Richtlinie 2003/94/EG. Da sich EU-Richtlinien immer nur an die Mitgliedstaaten richten – also nicht unmittelbar wirksam und verbindlich sind –, müssen sie durch die jeweiligen Gesetzgeber in nationale Rechtsakte umgesetzt werden. In Deutschland ist dies in § 64 AMG erfolgt. Dort ist u. a. festgelegt, wer der Überwachung unterliegt, zu welchem Zweck, wie und wie häufig Inspektionen durchgeführt werden und welche Befugnisse die mit der Überwachung beauftragten Personen haben.

Einzelheiten zur Durchführung von Inspektionen finden sich in dem von der GMP/GDP Inspectors Working Group der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erarbeiteten und von der Europäischen Kommission veröffentlichten Dokument [1] (Tab. 1). Da sich dieses an alle Mitgliedstaaten der EU richtet, sollten

1 Sämtliche erwähnte nationale und europäische Rechtsgrundlagen können unter [www.gesetze-im-internet.de/](http://www.gesetze-im-internet.de/) bzw. <https://eur-lex.europa.eu/homepage.html> recherchiert werden.

2 Zulassungskonformität schließt die Übereinstimmung mit anderen Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ein.

# Praxisberichte

- ▶ *GMP-Selbstinspektionen als Vorbereitungstool auf Kunden- und Behördenaudits*
- ▶ *Objektive Lieferantenbeurteilung durch Quantifizierung von erhaltenen Auditergebnissen*
- ▶ *Vorbereitung, Begleitung und Nachbereitung von Inspektionen der FDA, anderer Behörden und Kundenaudits*
- ▶ *Planung und Durchführung von GDP-Audits*
- ▶ *Auditierung der Datenintegrität*
- ▶ *Audits an der Schnittstelle GCP – GMP*
- ▶ *Auditierungen von Hilfsstoffherstellern und -lieferanten*

# GMP-Selbstinspektionen als Vorbereitungstool auf Kunden- und Behördenaudits

## Möglichkeit der quantitativen Darstellung von Auditergebnissen

Michael Pfeiffer  
vormals Boehringer  
Ingelheim Corporate  
Center GmbH,  
Ingelheim am Rhein

### Zusammenfassung

GMP-Selbstinspektionen sind ein wichtiges Instrument des Qualitätssicherungssystems eines pharmazeutischen Herstellbetriebs. Gemäß EU-GMP-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe [2] sollen Selbstinspektionen durchgeführt werden, um die Anwendung und Beachtung der Guten Herstellungspraxis (GMP) zu überwachen und um Vorschläge für notwendige Verbesserungsmaßnahmen zu machen. Selbstinspektionen dienen einem Betrieb dazu, den eigenen GMP-Status zu überprüfen und zu verbessern. Sie sind auch ein nützliches Hilfsmittel für die Vorbereitung auf Behördeninspektionen und/oder Kundenaudits. Selbstinspektionen können als periodische Systeminspektionen bzw. als produkt- oder verfahrensspezifische Inspektionen (sog. Routine-Selbstinspektionen) oder als Inspektionen aus besonderem Anlass, z. B. nach Reklamationen sowie als gezielte Vorbereitung auf Kundenaudits und/oder Behördeninspektionen bzw. bei Vorliegen von nicht spezifikationskonformen Prüfergebnissen durchgeführt werden (sog. Selbstinspektionen außerhalb der Routine).

### Abstract

*GMP Self-inspections as a Means of Preparation for Inspections by Customers and Authorities – Proposal for the quantitative presentation of audit results*

GMP self-inspections play an important role within the entire quality assurance system of a pharmaceutical manufacturer. According to the EU Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use [2], self-inspections should be performed in order to supervise the GMP process within a company and to propose necessary improvements. GMP self-inspections are also useful to prepare for inspections by official authorities and/or audits by customers and to permanently challenge and improve the GMP status of the company. Self-inspections can be performed as periodic systemic inspections or as product- or procedure-related inspections (so-called routine self-inspections) or as for cause audits, e.g. after complaints or when quality control results are not in accordance with their specifications, and to prepare specifically for an inspection by official authorities or an audit by customers (the latter ones are so-called non-routine self-inspections).

## 1. Einleitung

Die Forderung nach der regelmäßigen Durchführung von GMP-Selbstinspektionen zur Überwachung der Anwendung und Beachtung der Regeln einer Guten Herstellungspraxis findet sich sowohl in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV [1]) unter § 11 als auch im Kapitel 9 des EU-GMP-Leitfadens der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe [2]: In diesem Kapitel werden regelmäßige Selbstinspektionen für personalbezogene Belange, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Vertrieb von Arzneimitteln, Reklamationen und Rückrufe sowie für die Durchführung von Selbstinspektionen gefordert. Kein Hinweis wird darauf gegeben, was unter dem Begriff regelmäßig zu verstehen ist.

Es gibt Vorschläge, anfangs die Inspektionsabschnitte kürzer zu wählen (z. B. drei Monate) und – sobald genügend Erfahrung vorliegt – das Inspektionsintervall zu verlängern [3]. Wie weit es verlängert werden darf, ohne die Forderung nach Regelmäßigkeit zu verletzen, wird nicht gesagt.

Aus der Praxis der lokalen Überwachungsbehörden, GMP-Inspektionen bei pharmazeutischen Herstellern in Abständen von ca. zwei Jahren durchzuführen, kann abgeleitet werden, dass auch GMP-Selbstinspektionen in einem Betriebs- teil mindestens alle zwei Jahre durchzuführen sind. Selbstverständlich werden kritische Prozesse und Bereiche, z. B. Arbeiten mit offenem Produkt bzw. Verfahren mit engen Akzeptanzkriterien, häufiger inspiziert werden als gut beherrschte Bereiche und Verfahren.

Selbstinspektionen sollen nach einem im Voraus zu genehmigenden Selbstinspektionsprogramm geplant werden. Jede Selbstinspektion ist zu protokollieren. Die Protokolle enthalten alle während der Selbstinspektion gemachten Beobachtungen zu GMP-Abweichungen und ggf. Verbesserungsvorschläge. Über die anschließend mit dem Leiter der auditierten Einheit beschlossenen und ergriffenen Maßnahmen zur Abstellung der gemachten Beobachtungen inklusive der vereinbarten Termine sollten ebenfalls Aufzeichnungen geführt werden (Abb. 1).

GMP-Selbstinspektionen in verschiedenen Bereichen eines pharmazeutischen Unternehmens fußen auf unterschiedlichen (Inspektions-)Grundlagen. Grundlagen für alle Inspektionsarten sind der EU-GMP-Leitfaden (ggf. beide Teile), 21 CFR Part 210 [4], 21 CFR Part 211 [5] und – im Falle von computerisierten Systemen – 21 CFR Part 11 [6] (Tab. 1). Die Inspektion selbst soll im Team durchgeführt werden: (Lead-)Auditor, Co-Auditor und ggf. ein Spezialist (letzterer z. B. bei der Auditierung von Laboratorien [7]).

Der (Lead-)Auditor soll durch eine entsprechende Ausbildung, z. B. Besuch eines Auditorentrainings, und Erfahrung, z. B. mehrfache Teilnahme an Selbstinspektionen als Co-Auditor, für seine Aufgabe qualifiziert sein.

# Audits im globalen Umfeld

- ▶ *Audits in China*
- ▶ *Selbstinspektion – Auditierung – Audittourismus*
- ▶ *Third Party Audits*
- ▶ *APIC Audit Programme*

# Audits in China

## Besonderheiten und Fußangeln

Bernd Renger  
Bernd Renger Consulting,  
Radolfzell

### Zusammenfassung

Im Gegensatz zur Situation vor ca. 20 Jahren finden Audits in China heute nicht nur bei Herstellern von pharmazeutischen Wirkstoffen, sondern verstärkt auch bei Herstellern von Fertigarzneimitteln, insbesondere von Generika statt. Das heißt, zu überprüfen ist nicht nur die Einhaltung der Anforderungen des Teil 2 des EU-GMP-Leitfadens (also die erweiterten Anforderungen von ICH Q7), sondern auch die des Teil 1 und seiner jeweils zutreffenden Anhänge sowie die anwendbaren Regeln des Teil 3 des EU-GMP-Leitfadens.

Vor 25 Jahren, als der Autor seine erste Auditreise nach China durchführte, waren dort nur ganze 140 km Autobahn fertig gestellt und die heutige Millionenstadt Shenzhen war noch ein kleines Fischerdorf. Seitdem hat sich die Infrastruktur des Landes nahezu explosionsartig verändert. Die Planung von Audits hat sich daher deutlich vereinfacht. Was sich nur bedingt verändert hat, sind die weiterhin bestehenden kulturellen und vor allem sprachlichen Barrieren sowie die Unterschiede in der Mentalität, die zu einem großen Teil bestimmend für den Erfolg oder Misserfolg eines Audits sind.

### Abstract

#### *Audits in China – peculiarities and pitfalls*

About 20 years ago, audits in China have been performed almost exclusively at manufacturers of active pharmaceutical ingredients. However, this is changing, and more and more audits are aiming at manufacturers of finished pharmaceutical products, especially of generic products. As a consequence, not only compliance with the requirements of Part 2 of the EU GMP guideline (i.e. the extended requirements of ICH Q7), but also the expectations of Part 1 and its respective Annexes as well as the applicable rules of Part 3 of the EU GMP guideline must be checked and verified.

When the author made his first audit trip to China 25 years ago just 140 km of highway had been finished, and today's megacity Shenzhen was still a small fishing village then. The country's infrastructure has dramatically developed since then. Planning audits therefore has become much easier. However, what has only slightly changed since then are the still to be observed cultural and specifically language barriers as well as the differences in mentality, factors that to a large extent decide on the success or failure of an audit.

## 1. Vorbereitung

Vor jeder Planung einer Auditreise nach China sollte sichergestellt sein, dass die betreffende Firma tatsächlich unter der angegebenen Adresse existiert sowie über die erforderlichen Genehmigungen zu Herstellung der Produkte und notwendigen Zertifikate verfügt. Gemeinhin sollte dies nicht durch den Auditor, sondern durch seine Firma bzw. seinen Auftraggeber sichergestellt werden. Dem Auditor sollten für die Vorbereitung folgende Dokumente zur Verfügung stehen:

- Business License
- Manufacturing License
- GMP-Zertifikat der NMPA oder lokalen GMP-Aufsichtsbehörde
- falls vorhanden, GMP-Zertifikate ausländischer Inspektorate (EMA, FDA, ANVISA, TGA usw.)
- im Fall eines Wirkstoffbetriebs die erforderliche Written Confirmation
- falls zutreffend, eine ISO-Zertifizierung

Jede Firma in China muss über eine Business License zu verfügen, wobei es wichtig ist, im Vorfeld zu prüfen, ob der Name auf der Business License auch wirklich mit dem auf den anderen Dokumenten übereinstimmt.

Die Manufacturing License entspricht nicht einer europäischen Herstellerlaubnis, sondern besagt lediglich, dass die Firma die in der License genannten Produkte herstellen darf. Sie besagt nichts über den GMP-Status.

Man muss sich vergegenwärtigen, dass GMP-Zertifikate, die von den lokalen Gesundheitsbehörden ausgestellt werden, oft nur limitierte Aussagekraft haben. Auch in China sind die lokalen Behörden daran interessiert, Arbeitsplätze in der Industrie zu sichern. Dazu haben chinesische GMP-Zertifikate eine Gültigkeitsdauer von 5 Jahren. Aussagekräftiger sind – falls vorhanden – GMP-Zertifikate ausländischer Behörden. Das gilt insbesondere, seitdem diese in den letzten Jahren tiefer gehende Überprüfungen der Dokumentation und Datenspeicherung (Stichwort Data Integrity) durchführen.

ISO-Zertifikate sind ebenfalls von begrenztem Wert, wenn man bedenkt, welche fragwürdigen Zertifizierungen durch Notified Bodies in Brasilien und selbst in Europa durchgeführt wurden. Dann wird es noch schwieriger, an eine kritische Zertifizierung in China zu glauben. Daher sollte die Referenz der zertifizierenden Organisation und ihr Ruf gut überprüft werden, bevor einer ISO-Zertifizierung vertraut wird.

Wichtig ist es insbesondere sicherzustellen, wo sich die zu auditierende Firma und Betriebsstätte wirklich befindet. Das heißt, ob in offiziellen Dokumenten nicht möglicherweise eine Firmenzentrale oder eine Mutterfirma genannt werden, während die zu prüfenden Aktivitäten in einer anderen Betriebsstätte stattfinden. Nicht nur die FDA hat im Zuge des Heparin-Skandals feststellen müssen, dass sie falsche Produktionsstätten inspiziert hat; auch der Autor hat in einer allerdings sehr frühen Auditreise Mitte der 90er Jahre erfahren müssen, dass Produktionsstätten an den angegebenen Orten nicht existierten oder schon längst demontiert waren.

## Autorenverzeichnis

Dr. Gerhard Becker	Concept Heidelberg GmbH Rischerstraße 8 69123 Heidelberg E-Mail: becker@concept-heidelberg.de
Dr. Thierry P. Dietrich	pharm@dviser In der Au 46 61273 Wehrheim E-Mail: pharm@dviser.de
Dr. Jörg Fetsch	Reichensteiner Weg 5 14195 Berlin E-Mail: gmp-dahlem@t-online.de
Dr. Bettina Pahlen	Quality x Pharma Consulting GmbH Agnes-Bernauer-Str. 9 82239 Alling E-Mail: bettina.pahlen@qualityx.de
Dr. Michael Pfeiffer	Hauskoppel 33 21407 Deutsch Evern E-Mail: mchlpfeiffer@web.de
Dr. Heinrich Prinz	PDM-Consulting Zur Viehweide 4a 64846 Groß-Zimmern E-Mail: heinrich_prinz@web.de
Dr. Bernd Renger	Bernd Renger Consulting Moegginger Steig 28 78315 Radolfzell E-Mail: bernd.renger@br-consult.eu
Rico Schulze	Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz Albertstr. 10 01097 Dresden E-Mail: rico.schulze@sms.sachsen.de
Dr. Nicola Spiggelkötter	Knowledge & Support Am Stadtpark 44 38667 Bad Harzburg E-Mail: info@knowledge-support.info