

AiM 071232AN	Inspektion der Transportverifizierung	Seite 1 von 11
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Qualifizierung; Validierung	
Querverweise	AiM 071211; AiM 071218; AiM 071229; AiM 071230; AiM 071231	
erstellt	EFG 10	
fachlich geprüft	Dr. Petra Rempe (EFG 10)	26.08.2020
formell geprüft	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	31.08.2020
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Dr. Frank Sielaff, Vorsitzender AG AATB	<Datum>
	Tierarzneimittelbereich Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	<Datum>
	Tierimpfstoffbereich Dr. Gabriela Wallner, Vorsitzende AG TT	<Datum>
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

AiM 071232AN	Inspektion der Transportverifizierung	Seite 2 von 11
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Inhaltsverzeichnis

1	Zweck	3
2	Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente	4
3	Grundsätzliche Herangehensweise an die Transportverifizierung	5
3.1	Festlegung des Transportprozesses und der Kontrollen	6
3.2	Risikoanalyse, -bewertung und -steuerung	7
3.2.1	Allgemeines	7
3.2.2	Sammlung von Informationen	8
3.2.3	Identifizierung von Risiken	8
3.2.4	Risikoanalyse und -bewertung	8
3.2.5	Risikosteuerung	9
4	Transportverifizierung	9
5	Transportverifizierung vs. -validierung	10
6	Sicherstellung der Qualität der Arzneimittel/Wirkstoffe während der gesamten Lieferkette	10
7	Ergänzende Literatur	11

AiM 071232AN	Inspektion der Transportverifizierung	Seite 3 von 11
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Zweck

Die umfangreichen Ausführungen und Inhalte zu den zahlreichen Bereichen zur Qualifizierung und Validierung als grundlegende Faktoren für die Arzneimittelsicherheit sind elementare Bestandteile des Qualitätssicherungssystems von pharmazeutischen Herstellern, pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern. Hierzu gehören auch alle Transportprozesse vom Wirkstoff bis zum Fertigarzneimittel, unabhängig davon, ob dies in eigener Verantwortung erfolgt oder im Auftrag vergeben ist.

Die Forderung nach qualifizierten Räumen und Einrichtungen sowie geeigneten Transportprozessen findet ihre Grundlage in den arzneimittelrechtlichen Bestimmungen, wie § 52a Abs. 4 Nr. 3 AMG sowie § 1a, § 5 Abs. 1 und § 6 Abs. 3 AM-HandelsV, § 7 Abs. 5, 6 AMWHV. Sie ist darüber hinaus ein wesentlicher Bestandteil von EU-GMP-Leitfaden¹ und EU-GDP-Regelwerk. In Übereinstimmung mit Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens beschäftigt sich dieses Dokument mit der Verifizierung des Transportes. Wenn erforderlich, wird auf die Notwendigkeit von Qualifizierung und Validierung hingewiesen.

Ergänzend wird auf folgende AiMs hingewiesen:

- AIM 071211 Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen
- AIM 071218 Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen (QRM)

Dieses AiM

- ist anwendbar auf GMP- und GDP-Bereiche.
- richtet sich an die Mitarbeitenden der zuständigen Behörden, welche die ordnungsgemäße Umsetzung von Qualifizierung/Validierung bei pharmazeutischen Herstellern und Großhändlern zu überwachen haben.
- betrachtet den Transport von Arzneimitteln (Bulk-, Fertigarzneimittel, Prüfpräparate) sowie Wirkstoffen von Arzneimitteln.
- soll der Vereinheitlichung der Anforderungen und Vorgehensweisen zwischen den zuständigen Behörden dienen und den verantwortlichen Inspektorinnen und Inspektoren eine Anleitung bei der Begutachtung der hier behandelten Themen sein.
- verpflichtet weder die zuständigen Inspektorinnen/Inspektoren noch die überwachten Betriebe dazu, den Anforderungen und Vorgehensweisen stets und unter allen Umständen zu folgen.
- hat keine rechtliche Bindungswirkung, sondern stellt die aus der Sicht der Expertenfachgruppe "Qualifizierung/Validierung" akzeptablen Prinzipien und Vorgehensweisen in Bezug auf die behandelten Themen dar.
- unterliegt Veränderungen und kann bei Bedarf aktualisiert werden.

Anmerkungen zu den Inhalten des AiM sind jederzeit erwünscht und sollten an die ZLG übersandt werden: zlg@zlg.nrw.de

Ohne Genehmigung der ZLG dürfen keine Inhalte der Website in veränderter Form weitergegeben werden.

Bei Vervielfältigungen ist die Quelle anzugeben; in diesem Fall wird die Übersendung eines Belegexemplars erbeten.

¹ z. B. Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens

AiM 071232AN	Inspektion der Transportverifizierung	Seite 4 von 11
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente

- EU-GMP-Leitfaden Teil I, Kapitel 1
- EU-GMP-Leitfaden Teil II, Abschnitt 10
- EU-GMP, Annex 15 – Kapitel 6
- 2013/C 343/01 Gute Vertriebspraxis für Humanarzneimittel
- 2015/C 95/01 Gute Vertriebspraxis für Wirkstoffe für Humanarzneimittel
- AMG
- AM-HandelsV
- AMWHV
- Verordnung (EU) 2019/6

Definitionen

- **Qualität (§ 4 Abs. 15 AMG)**

Qualität (synonym wird der Begriff Produktqualität verwendet) ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.

- **Transport (2013/C 343/01 resp. 2015/C 95/01)**

Das Verbringen von Arzneimitteln/Wirkstoffen von einem Ort an einen anderen, ohne dass sie unterwegs für ungerechtfertigte Zeiträume zwischengelagert werden.

- **Transportverifizierung**

Sammlung von Informationen, die für jeden durchgeführten Transport risikobasiert belegen, dass er GMP- und GDP-konform ausgeführt wird. Mit Auswertung und Beurteilung der Dokumente wird überprüft, ob die festgelegten Anforderungen an den Transportprozess erfüllt wurden.²

- **Validierung nach 2013/C 343/01**

Nachweis, dass jedes Verfahren, jeder Prozess, jeder Ausrüstungsgegenstand, jedes Material, jede Tätigkeit oder jedes System tatsächlich zum Erreichen der erwarteten Ziele führt. Der Begriff „Validierung“ wird mitunter so weit ausgelegt, dass er auch das Qualifizierungskonzept umfasst.

- **Validierung nach 2015/C 95/01**

Ein dokumentiertes Programm, das ein hohes Maß an Gewissheit bietet, dass ein bestimmter Prozess, eine bestimmte Methode oder ein bestimmtes System beständig Ergebnisse hervorbringt, die im Voraus festgelegte Akzeptanzkriterien erfüllen.

² Mangels Legaldefinition für das pharmazeutische Umfeld aber auch in artverwandten Bereichen, z. B. der Lebensmittelüberwachung, hat die EFG 10 den Versuch einer Begriffsdefinition unternommen.

3 Grundsätzliche Herangehensweise an die Transportverifizierung

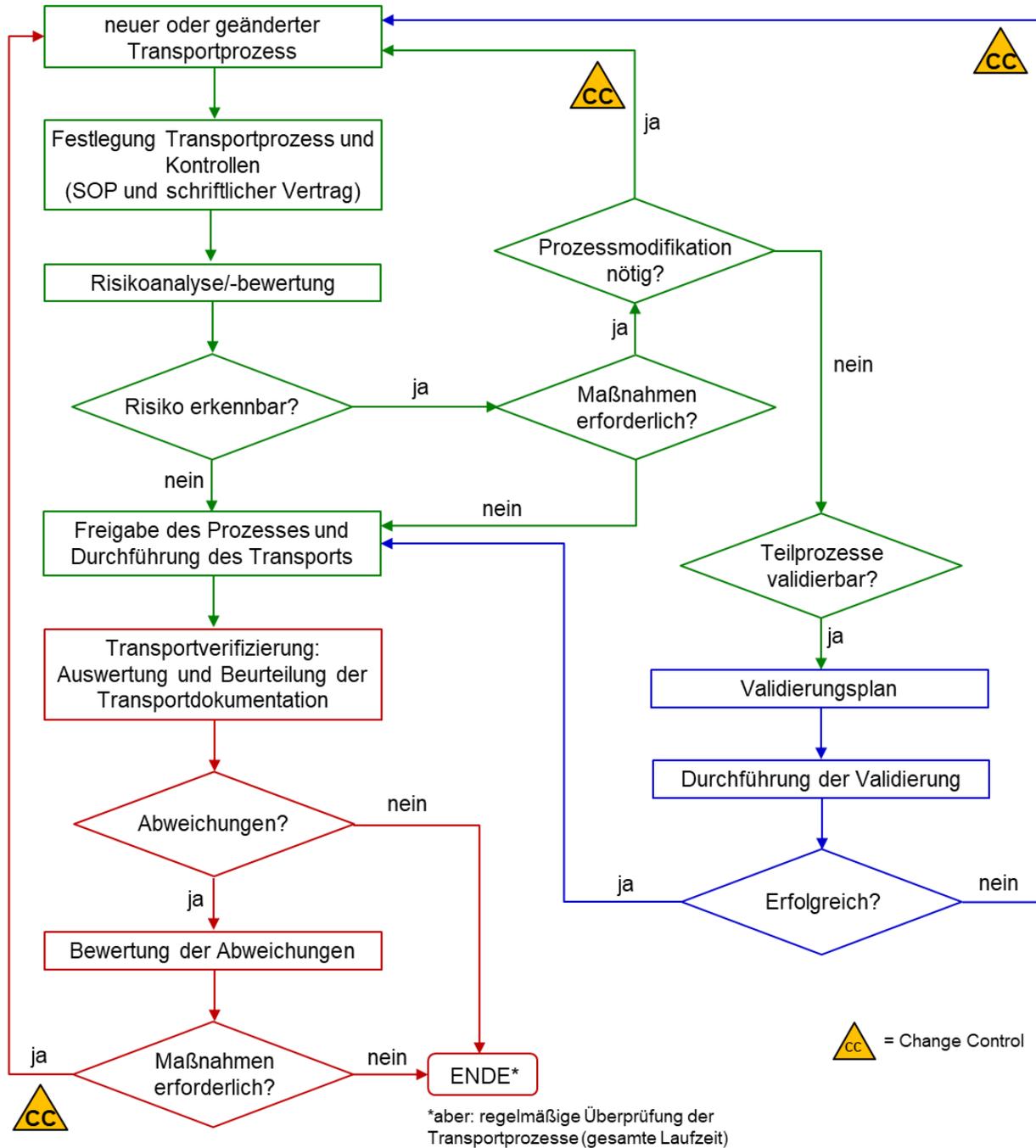


Abb. 1: Ablaufschema der *Transportverifizierung* (inkl. vorgelagerter Schritte); ggf. ist die *Validierung bestimmter Teilprozesse* möglich.

AiM 071232AN	Inspektion der Transportverifizierung	Seite 6 von 11
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Arzneimittel können durch nicht sachgemäß durchgeführte Transporte in ihrer Qualität beeinträchtigt werden. Transport, auch als „mobile Lagerung“³ bezeichnet, beinhaltet dabei sämtliche Zwischen-, Ein-, Aus- und Umlagerungen sowie alle Ortsbewegungen, die das Arzneimittel erfährt.

Mit der Transportverifizierung soll die Eignung der vorab festgelegten Abläufe und Grenzen für Parameter des Transports bestätigt werden.

Dazu müssen zunächst der Transportprozess und die qualitätsrelevanten Details festgelegt werden (→ Abb. 1). Dies umfasst auch die Kontrollen der Einhaltung dieser Parameter (→ Kap. 3.1).⁴ Die dabei zu betrachtenden Einflüsse können je nach Art des Transportes vielfältig sein (→ Kap. 3.2.1).

In welcher Art der Transportprozess festzulegen ist, ob nun in einer SOP oder in einem schriftlichen Vertrag, ist abhängig davon, ob der Transport in eigener Verantwortung oder von Dritten durchgeführt wird. Für einmalig beauftragte Transporte ist nicht zwingend ein Vertrag erforderlich, wenn die Abgrenzung der Verantwortlichkeiten und Tätigkeiten im Transportauftrag niedergelegt ist.

In der anschließenden Risikobewertung werden Details und weitere relevante Punkte des Transportes betrachtet, um auf Basis dieser Ergebnisse über die Notwendigkeit und den erforderlichen Umfang der Transportverifizierung entscheiden zu können.

Wichtig ist, dass die Transportverifizierung den tatsächlichen Prozess zum Transport der Arzneimittel abbildet.

Der Umgang mit Abweichungen und Änderungen folgt den allgemein bekannten Verfahren und wird nicht näher ausgeführt.

3.1 Festlegung des Transportprozesses und der Kontrollen

Der Transportprozess ist so zu gestalten, dass eine Beeinträchtigung der Arzneimittelqualität verhindert wird. D. h. auch hier steht der Präventionsgedanke im Vordergrund.

Der Transport ist ein Prozess, der analog zu Herstellungs- und Verpackungsprozessen zu definieren ist und für den relevante Parameter festzulegen sind. Je nach Verantwortlichkeit für die Transportprozesse erfolgt dies entweder im QMS des Unternehmens oder, bei Vergabe an Dritte, in einem entsprechenden schriftlichen Vertrag.

Neben dem Ablauf der Transportprozesse sind auch die relevanten Parameter zu definieren und die entsprechenden Kontrollen dieser festzulegen.

Mögliche Elemente für den Transportprozess können u. a. sein:

- Eigenschaften der Produkte, die transportiert werden sollen
- zu nutzende Transportmittel
- Art der Verpackung
- max. Dauer des Transportes
- wenn extern: Auswahl der Transportdienstleister

³ EMA/INS/GMP/638479/2010 Concept Paper on storage conditions during transport

⁴ Alternativ zur Festlegung umfassender Kontrollen, die eine Validierung überflüssig machen, können Teilprozesse validiert werden.

- Qualifikation des Frachtführers
- Zugriffsschutz
- Maßnahmen gegen Beschädigung

Für die Festlegung der Kontrollen können u. a. folgende Elemente von Bedeutung sein:

- Art des Monitorings
- zu verwendende Messeinrichtungen/Datenquellen (möglich sind auch nur einfach Wetterdienstdaten)
- Umgang mit den Messeinrichtungen (Kalibrierung, Vorbereitung, Positionierung)
- Umgang mit den Daten
- Prüfung bei Warenausgang
- Prüfung bei Wareneingang
- Qualifizierung externer Dienstleister
- Qualifizierung Transportmittel
- Überprüfung der Qualifizierung des Personals
- Abweichungsmanagement

Dabei muss die Beschreibung so detailliert sein, dass damit zum einen eine reproduzierbare Umsetzung sichergestellt wird. Zum anderen sind Akzeptanzkriterien zu definieren, damit Abweichungen erkannt werden.

3.2 Risikoanalyse, -bewertung und -steuerung

3.2.1 Allgemeines

Die Transportprozesse sind im Rahmen des QRM zu betrachten. Für die generelle Durchführung wird auf das AiM 071218 verwiesen. Ziel der Risikobewertung ist es festzustellen, ob dauerhaft ein GDP-konformer, qualitätserhaltender Transport möglich ist resp. welche Maßnahmen dafür erforderlich sind. Eine Einteilung in verschiedene Transportarten ist sinnvoll und zulässig, um den notwendigen Aufwand für die Transportverifizierung risikobasiert festzulegen.

Mögliche Risiken, die beim Transport von Arzneimitteln auftreten können, sind in der folgenden Tabelle beispielhaft zusammengetragen.

Art des Einflusses	Beispiele
mechanisch	Druck, Vibration, Stöße (die z. B. zu unsichtbaren Haarrissen an Ampullen oder Vials führen können)
klimatisch	Witterungseinflüsse (Hitze, Kälte (z. B. Gefrieren von Insulinen), direktes Sonnenlicht, Regenwasser, zu hohe Luftfeuchte oder Austrocknung etc.)
chemisch	Staub, Abgase, Kontaminationen (z. B. bei Mischtransporten)
biologisch	Schädlingsbefall, mikrobielle Kontamination (z. B. Pilzsporen)
kriminell	Fälschungen und bewusste Veränderungen (z. B. Austausch, vorsätzliche Manipulation), Zugriff Unbefugter, Diebstahl

Art des Einflusses	Beispiele
logistisch	verzögerter Warenumsschlag/Verweildauer in Hubs (Umschlagplätze), nicht genehmigter Fahrzeugwechsel, verspätete Anlieferungen ^{*)5} , Verwechslungen oder Fehllieferungen, unzureichend vorgekühlte Kühlakkus, falsche Positionierung des beigelegten Datenloggers (falsch positive Ergebnisse)
organisatorisch	Lieferkette ⁶ nicht nachvollziehbar Fehlender schriftlicher Vertrag, fehlerhaftes Stammdatenmanagement

3.2.2 Sammlung von Informationen

In einem ersten Schritt (als Vorbereitung der Risikobewertung) werden bekannte Informationen für diesen Bereich zusammengetragen. Möglichkeiten, relevante Informationen zu erhalten, sind die Sichtung der Zulassungsunterlagen sowie der Packungsbeilage der Arzneimittel sowie Vorgaben, die der Hersteller zusätzlich dazu getroffen hat.

Zudem sind die entsprechenden Aussagen in den VAWs, die die hauseigenen, etablierten Prozesse zum Transport inkl. festgelegter Kontrollen beschreiben, hinsichtlich relevanter Vorgaben zu überprüfen.

Wird ein Dienstleister mit dem Transport der Arzneimittel beauftragt, hat eine entsprechende Überprüfung der schriftlichen Verträge zu erfolgen.

3.2.3 Identifizierung von Risiken

An die Sammlung der Informationen schließt sich die Identifizierung der Risiken an. Hierzu werden Szenarien entwickelt und beschrieben, die zu Abweichungen im Prozess führen können. Beispiele für solche Szenarien wären:

- falsche Positionierung der Temperaturfühler resp. Datenlogger
- Ausfall der aktiven Kühlung
- falsche Positionierung von Kühlakkus
- keine Gegenmaßnahmen bei Umgebungstemperaturen außerhalb der festgelegten Transporttemperaturen
- Überschreitung der festgelegten maximalen Transportdauer

3.2.4 Risikoanalyse und -bewertung

Für die beschriebenen Szenarien werden die potentiellen Risiken bewertet und überprüft, ob diese vermeidbar sind. Zugleich wird auch überprüft, ob die implementierten Kontrollen geeignet sind, diese Risiken zu erkennen⁷. Denn neben der Bewertung der potentiellen Risiken ist die Erkennbarkeit eines aufgetretenen Fehlers/eines eingetretenen Risikofalls

⁵ Von Bedeutung ist auch, dass die Arzneimittel den richtigen Adressaten rechtzeitig erreichen: Verspätete Anlieferungen, Verwechslungen oder Fehllieferungen können Patienten ebenfalls gefährden – und dies nicht nur in Notfällen.

⁶ betrachtet wird die legale Lieferkette

⁷ Hinsichtlich des praktizierten Ansatzes, als Maßnahme zur Bewertung von Risiken wie Temperaturabweichungen die mittlere kinetische Temperatur (MKT) heranzuziehen, wird auf die Aussagen in Frage 15 im Frage- und Antwortpapier der EFG 09 zum Betreiben eines Großhandels mit Arzneimitteln verwiesen.

AiM 071232AN	Inspektion der Transportverifizierung	Seite 9 von 11
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

von Bedeutung. Wenn dies nicht erkannt wird oder die entsprechenden technischen Voraussetzungen fehlen, laufen die Maßnahmen, die auf Basis der Risikobewertung festgelegt wurden, ins Leere und sind damit wirkungslos.

3.2.5 Risikosteuerung

Auf Basis dieser Daten wird in einem Folgeschritt festgelegt, ob Maßnahmen erforderlich sind, und - wenn diese Frage mit ‚ja‘ beantwortet wird - welche dies sind. Die möglichen Maßnahmen können von einer Präzisierung der Beschreibung in den QM-Dokumenten über eine Optimierung des Prozesses bis hin zur Implementierung zusätzlicher Kontrollen reichen. Für Maßnahmen, die Änderungen am Prozess bedeuten, ist formal ein Change-Control-Verfahren zu initiieren. Bei der Bearbeitung des Änderungsantrages ist es auch zwingend erforderlich, die Notwendigkeit einer Verifizierung zu prüfen.

4 Transportverifizierung

Zur Transportverifizierung dient die gesamte Dokumentation als Nachweis, dass der Transport, wie vorab definiert, ausgeführt wurde und dass die Transportbedingungen geeignet waren, die Qualität der Arzneimittel zu sichern (z. B. Einhaltung der Lagertemperatur).

Dies beinhaltet eine Auswertung und Beurteilung des Transportverlaufes anhand der Dokumentation auf Basis des festgelegten Transportprozesses. Entsprechend sind z. B. folgende Punkte nachzuweisen:

- Durchführung durch den genehmigten Spediteur
- Durchführung durch geschultes Personal (Frachtführer etc.)
- Durchführung mit den vorgesehenen Fahrzeugen/Fahrzeugklassen (z. B. temperaturgeführter Kleintransporter)
- Durchführung der Kontrollen entsprechend → Kap. 3.1
- Risikobeurteilung
- ggf. Validierung von Teilprozessen
- Bewertung von Abweichungen vom vorgegebenen Prozess

Die Transportdokumentation sollte u. a. enthalten:

- Kopien der Frachtpapiere inkl. Fahrzeugkennzeichen und Name des Fahrers
- evtl. quittierte Dokumentation über Kurzunterweisung des Fahrers
- Checkliste mit Angaben zur Vornutzung des Fahrzeugs, Sauberkeit (ggf. Reinigungszertifikat), Ausstattung (Ladungssicherung, Temperaturkontrolle etc.) (soweit erforderlich)
- Temperaturaufzeichnungen, z. B. Datenlogger, Temperaturaufzeichnung des Fahrzeugs (Kalibrierung)
- Dokumentation über Transportunterbrechungen, Abweichungen etc.

AiM 071232AN	Inspektion der Transportverifizierung	Seite 10 von 11
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

5 Transportverifizierung vs. -validierung

Im Annex 15 „Qualifizierung und Validierung“ (gültig seit 1. Oktober 2015) wurde erstmalig im Kapitel 6 die Transportverifizierung aufgenommen („Verification of Transportation“). Bei der Revision des Annex 15 wurde deshalb der Begriff „Transportverifizierung“ gewählt, weil es sich beim Transport von pharmazeutischen Produkten meist nicht um einen einzelnen Transportvorgang handelt, sondern häufig um eine Transportkette aus unterschiedlichen Transportvorgängen, wobei jeder einzelne Transportabschnitt einer Transportkette mit verschiedenen Transportmitteln durchgeführt wird. Da die Pharmaunternehmen sehr oft global agieren, führen die einzelnen Transportvorgänge durch mehrere Länder, Kontinente und Klimazonen.

Herstellprozesse und Analysenmethoden können deshalb validiert werden, weil sie in gleichbleibenden, qualifizierten Räumen und mit der gleichen qualifizierten Herstattung bzw. mit den gleichen qualifizierten Analysengeräten durchgeführt werden. Bei den Transportmitteln in einer Transportkette treffen gleichbleibende Bedingungen oftmals nicht zu, Ausnahmen können jedoch beispielsweise klimatisierte LKW mit einem Temperatur- und ggf. Feuchtemonitoring sein.

Die Validierung bestimmter Teilprozesse bietet ein hohes Maß an Gewissheit, dass dieser bestimmte Abschnitt des Transportprozesses (inkl. definierter Transportsysteme, Materialien etc.) beständig Ergebnisse hervorbringt, die im Voraus festgelegte Akzeptanzkriterien erfüllen.

Basierend auf den Ergebnissen der Risikosteuerung (→ Kap. 3.2.5) kann die Validierung der festgelegten Transportprozesse inkl. der definierten Kontrollen erforderlich sein. Es wird darauf hingewiesen, dass aufgrund der Variabilität von Prozessen häufig nur für Teilprozesse eine Transportvalidierung durchführbar ist.

Mit der Validierung soll Folgendes erreicht werden:

- Nachweis, dass zu kontrollierende Parameter, z. B. Temperatur, erforderlichenfalls rel. Feuchte, an den durch Risikobewertung festgelegten Messstellen und über die gesamte Prozessdauer spezifikationskonform sind
- Beweis, dass Unsicherheiten und Schwachstellen erkannt und in der Risikobewertung abgedeckt sind

6 Sicherstellung der Qualität der Arzneimittel/Wirkstoffe während der gesamten Lieferkette

Alle an der Lieferkette beteiligten Unternehmen müssen während der gesamten Laufzeit die Qualität der Pharmaprodukte (Wirkstoffe bis Fertigarzneimittel) gewährleisten. Dies erfordert eine regelmäßige Überprüfung der Transportprozesse auf Einhaltung der Vorgaben.

Die Erhaltung der Produktqualität während des Transports in der Transportkette ist deshalb so wichtig, weil die einzelnen Transportvorgänge durch mehrere Länder, Kontinente und Klimazonen führen können. Zudem können sich die Transportmittel und Transportwege während der gesamten Lieferkette von Pharmaprodukten schneller ändern, als dies bei Räumen, Ausrüstung, Herstellprozessen und Analysenmethoden der Fall ist. Die Nutzung des Change Control-Verfahrens erscheint angebracht.

Die Transportverifizierung sollte in entsprechenden QM-Dokumenten abgebildet (z. B.:

AiM 071232AN	Inspektion der Transportverifizierung	Seite 11 von 11
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

VMP, SOPs), periodisch ausgewertet (z. B. PQR) und von einem Qualitäts-Risikomanagement begleitet werden.

Da die einzelnen Transportvorgänge häufig an externe Dienstleister vergeben werden, sollten diese regelmäßig einer Lieferantenqualifizierung unterzogen werden. Die entsprechenden schriftlichen Verträge sollten in aktueller Fassung vorliegen.

7 Ergänzende Literatur

- WHO Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products – Technical report, No. 957, 2010
- WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 9 (Technical supplements to Model guidance for the storage and transport of time and temperature-sensitive pharmaceutical products)
- USP <1079> Good storage shipping practices
- Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation, GUI-0069, Health Canada
- DIN spec 91323, Prüfanforderungen an die Funktionsqualifizierung von klimatisierten Nutzfahrzeugen für den Pharmatransport
- EFG 09 - Frage- und Antwortpapier zum Betreiben eines Großhandels mit Arzneimitteln, Stand 6.3.2015