

# Standard Operating Procedure

1-030

V 1.0

## Risikoanalyse



© **Lizenzbedingung und Copyright für Arbeitsmaterialien der TMF:** Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die Rechte liegen, sofern nicht anders angegeben, bei der TMF. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Inhalte kann die TMF nicht übernehmen. Eine Vervielfältigung und Weiterleitung ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht. Aus Gründen der Qualitätssicherung und der Transparenz bzgl. Verbreitung und Nutzung der TMF-Ergebnisse erfolgt die weitergehende Verbreitung ausschließlich über die TMF-Website oder die Geschäftsstelle der TMF.

Dieses Werk wurde als Arbeitsmaterial konzipiert, weshalb Änderungen an Ausdrucken sowie an umbenannten Kopien der Originaldatei vorgenommen werden können, sofern diese angemessen gekennzeichnet werden, um eine Verwechslung mit dem Originaldokument auszuschließen. **Diese Nutzungsbedingungen sowie das TMF-Logo dürfen aus den geänderten Kopien entfernt werden.** Die TMF empfiehlt, als Referenz stets das gedruckte Originaldokument oder die schreibgeschützte Originaldatei vorzuhalten. Auch die Vervielfältigung und Weiterleitung geänderter Versionen ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht.

Sofern geänderte Kopien oder mit Hilfe dieses Werks von Ihnen erstellten Dokumente in der Praxis zum Einsatz kommen, sollen diese per Email an die TMF Geschäftsstelle (info@tmf-ev.de) gesandt werden, sofern dem nicht gesetzliche oder vertragliche Regelungen (auch gegenüber Dritten) entgegenstehen. Diese zugesandten Dokumente werden von der TMF ausschließlich zum Zweck der Weiterentwicklung und Verbesserung der TMF-Ergebnisse genutzt und nicht publiziert.

Dokument Typ SOP	Dokument Titel  <b>Risikoanalyse</b>	Dokument Nr. 1-030
Gültig ab:		Version 1.0

Autor:

Name	Unterschrift	Datum
------	--------------	-------

Prüfung:

Name	Unterschrift	Datum
------	--------------	-------

Prüfung:

Name	Unterschrift	Datum
------	--------------	-------

Genehmigung:

Name	Unterschrift	Datum
------	--------------	-------

**Ersetzt Dokument Nr.:**

**Änderungshinweise:**

### **Zusammenfassung:**

Ziel und Zweck der Risikoanalyse ist es, diejenigen Abweichungen und Fehler zu identifizieren, die im Zusammenhang mit dem Design, der Ausführung und dem Betrieb des jeweiligen technischen Systems auftreten und sich negativ auf das vorliegende bzw. anknüpfende System und den Prozess auswirken können. Es werden die resultierenden Risiken diskutiert, bewertet und Maßnahmen zu deren Vermeidung bzw. Verminderung vorgeschlagen. Dies schließt Maßnahmen der Qualifizierung mit ein.

### **Inhaltsverzeichnis:**

1	Anwendungsbereich.....	3
2	Verantwortlichkeit .....	3
2.1	Verantwortlichkeiten des Fachexperten .....	3
2.2	Verantwortlichkeiten des Projektleiters .....	3
2.3	Verantwortlichkeiten des Prozessinhabers .....	3
3	Verfahrensweise .....	3
3.1	Initiierung einer Risikoanalyse .....	3
3.2	Benennung des Risikoanalysen-Teams .....	4
3.3	Art und Ablauf der Risikoanalyse .....	4
3.3.1	Systembeschreibung und -abgrenzung .....	4
3.3.2	Durchführung der Risikoanalyse mit Bewertung .....	4
3.3.3	Nachverfolgen der Maßnahmen .....	9
4	Anlagen .....	9

Dokument Typ SOP	Dokument Titel  <b>Risikoanalyse</b>	Dokument Nr. 1-030
Gültig ab:		Version 1.0

**Anzahl Seiten:** 9

## **1 ANWENDUNGSBEREICH**

Die GMP-Risikoanalyse ist in allen GCP-relevanten Bereichen der xxx anzuwenden.

Diese SOP legt fest,

- wann eine GMP-Risikoanalyse erstellt wird,
- wer an der Durchführung der Risikoanalyse beteiligt ist und
- wie die allgemeine Herangehensweise ist.

## **2 VERANTWORTLICHKEIT**

### **2.1 Verantwortlichkeiten des Fachexperten**

- bringt sein Fachwissen ein,
- nimmt aktiv an den Absprachen teil,
- prüft die Inhalte auf Plausibilität, Vollständigkeit und Korrektheit,
- prüft die Maßnahmen auf Plausibilität und Durchführbarkeit.

### **2.2 Verantwortlichkeiten des Projektleiters**

- sammelt relevante Informationen,
- organisiert die Treffen und Durchsprachen,
- moderiert die Risikoanalyse,
- dokumentiert die Diskussionen und Ergebnisse,
- stellt die Einhaltung der Formalitäten sicher, z. B. Prüf- und Freigabeumlauf.

### **2.3 Verantwortlichkeiten des Prozessinhabers**

- stellt alle zur Durchführung einer Risikoanalyse erforderlichen Ressourcen zur Verfügung (Zeit und Personal),
- nimmt aktiv an den Durchsprachen teil oder benennt einen Vertreter,
- gibt das Ergebnis der Risikoanalyse formal frei oder benennt die hierfür verantwortliche Person,
- sorgt für die Umsetzung der zu implementierenden Maßnahmen,
- stellt die Zusammenarbeit über ihren Zuständigkeitsbereich hinaus mit anderen Funktionsträgern sicher.

## **3 VERFAHRENSWEISE**

### **3.1 Initiierung einer Risikoanalyse**

Die prinzipielle Forderung nach einer GMP-Risikoanalyse ist im Qualitätsrisiko-management verankert und wird durch Dokumente wie z. B. Validierungsmasterplan (VMP), Change Control-Antrag o.ä. systemspezifisch initiiert.

Dokument Typ SOP	Dokument Titel  <b>Risikoanalyse</b>	Dokument Nr. 1-030
Gültig ab:		Version 1.0

Gründe für die Erstellung oder Überarbeitung einer Risikoanalyse können sein:

- Neubeschaffung eines technischen Systems
- Änderungen an einem bestehenden System
- Neuer oder geänderter Einsatz-/Verwendungszweck des bestehenden Systems
- Wiederkehrende Abweichungen im Betriebsablauf
- Kontinuierlicher Review bei besonders variablen Systemen (z. B. IT-Systeme, die permanente Updates oder Modifikationen erfahren).

### **3.2 Benennung des Risikoanalysen-Teams**

Das Risikoanalysen-Team setzt sich aus Mitarbeitern unterschiedlicher Funktionsbereiche zusammen. Die Auswahl der Teammitglieder bzw. der jeweiligen Fachexperten orientiert sich hierbei immer an dem zu betrachtenden System. Federführend erfolgt dies durch die Technikabteilung, gestützt durch den Leiter der Herstellung und den Leiter der Qualitätseinheit. Das Team setzt sich somit immer mindestens aus den nachfolgenden Personen zusammen:

- Fachexperten
- Vertreter der Qualitätseinheit
- Vertreter der Produktion

Sofern nötig kann für komplexe Systeme ein Koordinator benannt werden, der die organisatorische Koordination übernimmt, wie z. B.

- Sammeln aller relevanten Informationen,
- Organisation der Treffen,
- Vorbereitung (vorab Ausfüllen) der Risikoanalysen,
- Dokumentation der Diskussionen und Ergebnisse,
- Koordination der Formalitäten (Prüf- und Freigabeumlauf usw.).

### **3.3 Art und Ablauf der Risikoanalyse**

Die Risikoanalyse wird als FMEA entweder mit drei oder nur zwei Bewertungsparametern gemäß folgendem Prozedere durchgeführt.

#### **3.3.1 Systembeschreibung und -abgrenzung**

Bevor die eigentliche Risikobetrachtung begonnen wird, ist eine klare und eindeutige Systembeschreibung und -abgrenzung für das zu betrachtende System vorzunehmen (siehe Anlage 1). Dieses Dokument sollte bearbeitet, geprüft und die Prüfung formal mit Unterschrift auf der Titelseite bestätigt sein, bevor der nächste Schritt, die Detail-Risikoanalyse, begonnen wird (siehe Anlage 2).

#### **3.3.2 Durchführung der Risikoanalyse mit Bewertung**

Die Durchführung der Risikoanalyse erfolgt gemäß Excel-Formblatt (siehe Anlage 2).

#### **1. Schritt: Anlegen der Übersicht**

Dokument Typ SOP	Dokument Titel  <b>Risikoanalyse</b>	Dokument Nr. 1-030
Gültig ab:		Version 1.0

Zu der logischen Strukturierung der Risikoanalyse und der Sicherstellung einer vollständigen Bearbeitung wird im Registerblatt „Übersicht“ für alle zu betrachtenden Komponenten, Funktionen, Betriebsweisen oder Dokumentationen eine Spalte angelegt und für jede Komponente, Funktion etc. ein neues Registerblatt erstellt.

## **2. Schritt: Fehler und Abweichungen identifizieren**

Es folgt die Diskussion möglicher Fehler, Abweichungen und kritischer Beanspruchungen. Es werden hierbei auch Fehler im Zusammenhang mit besonderen Handhabungen und/oder Beanspruchungen beschrieben, die zu nicht akzeptablen Folgen führen können. Eine Komponente bzw. eine Funktion kann grundsätzlich mehrere Fehler oder Abweichungen aufweisen. Die Ergebnisse sind in der Spalte „Fehler und Abweichung“ einzutragen.

## **3. Schritt: Prüfung der Übersicht und Übertrag in die weiteren Registerblätter**

Bevor die gesammelten Fehler und Abweichungen in die einzelnen Registerblätter übertragen werden, sollte das gesamte Team die Inhalte auf Vollständigkeit und Plausibilität kritisch prüfen.

Danach werden die einzelnen Registerblätter mit den weiteren Schritten ausgefüllt.

## **4. Schritt: Mögliche Folgen diskutieren**

Für jeden Fehler und jede Abweichung wird die mögliche Folge diskutiert (Spalte "Folge"). Dabei geht es an dieser Stelle um Folgen mit GCP-Relevanz, d.h. um Folgen, die entweder den Prozess (logistischer Prozess oder Herstellungsprozess) oder die Produktqualität nachteilig beeinträchtigen können.

Ein Prozess wird aus GCP-Sicht auch dann nachteilig beeinflusst, wenn lediglich die Reproduzierbarkeit in Frage gestellt wird. Entsprechend dieser Festlegung sind die zu beschreibenden Folgen nahezu immer gleich, zumindest ähnlich. Es handelt sich um

- mögliche Produktverunreinigungen,
- Beeinträchtigungen der Einhaltung der Produktspezifikation,
- Beeinträchtigungen der Prozessqualität oder
- die nicht gegebene Reproduzierbarkeit.
- 

Natürlich können Fehler oder Abweichungen auch zu keiner dieser Folgen führen. Dann handelt es sich um unkritische Fehler bzw. Abweichungen.

## **5. Schritt: Bedeutung und allgemeine Diskussion**

An dieser Stelle wird die Fehlerfolge in Bezug auf den Prozess und/ oder die Produktqualität hinsichtlich Kritikalität diskutiert und die Ergebnisse stichpunktartig festgehalten. Die Einstufung erfolgt hier zunächst rein qualitativ mit den Kriterien „kritisch“, „eher kritisch“, „eher unkritisch“ oder „unkritisch“.

## **6. Schritt: Ursachen diskutieren**

Ein Fehler oder eine Abweichung kann mehrere Ursachen haben. Die diskutierten Ursachen sind in der Spalte „Ursachen“ zu den jeweiligen Fehlern/Abweichungen zu dokumentieren.

Dokument Typ SOP	Dokument Titel  <b>Risikoanalyse</b>	Dokument Nr. 1-030
Gültig ab:		Version 1.0

### 7. Schritt: Bestehende/Vorgesehene Prüfmaßnahmen und Vorkehrungen

In der nächsten Spalte werden die existierenden bzw. geplanten Prüfungen, Tests und Vorkehrungen beschrieben, die sicherstellen sollen, dass der Fehler oder die Abweichung nicht auftritt oder im Falle des Auftretens keine nachteilige Auswirkung auf Prozess und Produkt hat. Dies beinhaltet auch Maßnahmen zur Minimierung und/oder Akzeptanz eines verbleibenden Restrisikos. Diskutiert bzw. bewertet wird zunächst immer der Ist-Zustand, d.h. die Möglichkeit des Fehlers und seiner Folgen unter Berücksichtigung bereits vorgesehener Tests und/oder Schutzmaßnahmen, die den Fehler verhindern sollen.

Ergibt sich aus dieser Bewertung dennoch kein akzeptables Risiko, so müssen die Maßnahmen erneut überdacht und angepasst werden. Andernfalls muss eine plausible Begründung für eine Akzeptanz des Risikos geliefert werden. Dies wird auf einem separaten Registerblatt „Nachbewertung“ und reduziert auf die betreffenden Fälle durchgeführt.

### 8. Schritt: Ist-Zustand bewerten

Für jeden Fehler, jede Abweichung oder besondere Beanspruchung gibt es eine bestimmte Folge, d.h. Auswirkung auf Produkt und Prozess, wobei es hierzu wiederum mehrere Ursachen geben kann. Bewertet wird grundsätzlich jede einzelne Ursache, der damit in Verbindung stehende Fehler und die zugehörige Folge. Bei der vorliegenden Methode werden zwei bzw. drei Bewertungskriterien mit folgender Skalierung zu Grunde gelegt:

#### AUSWIRKUNG/BEDEUTUNG

- 1 = unkritisch
- 2 = eher unkritisch
- 3 = eher kritisch
- 4 = Kritisch

#### WAHRSCHEINLICHKEIT

- 1 = seltenes Auftreten
- 2 = gelegentliches Auftreten
- 3 = häufiges Auftreten
- 4 = regelmäßiges Auftreten

#### ERKENNBARKEIT

- 1 = Fehler wird regelmäßig entdeckt
- 2 = Fehler wird häufig entdeckt
- 3 = Fehler wird gelegentlich entdeckt
- 4 = Fehler wird selten oder nicht entdeckt

Abhängig vom jeweils hergestellten Produkt, dem eingesetzten und diskutierten technischen System und dem damit verbundenen Prozess sind die oben genannten und allgemein gefassten Kriterien zu konkretisieren. Das Team muss festlegen, was „kritisch“ oder „eher kritisch“ und was „seltenes“ oder „häufiges“ Auftreten bedeutet und wie die Erkennbarkeit eingeschätzt wird. Je konkreter die Definitionen, desto eindeutiger die Klassifizierung der Risiken.

Dokument Typ SOP	Dokument Titel  <b>Risikoanalyse</b>	Dokument Nr. 1-030
Gültig ab:		Version 1.0

Mehrere Ursachen, die zum selben Fehler und zur selben Fehlerfolge führen, haben demnach alle die gleiche Bedeutung, aber unterschiedliche Auftretenswahrscheinlichkeiten und damit am Ende unterschiedliche Risikobewertungen. Die Erkennbarkeit wird bei der vereinfachten Methode nicht bewertet, da von Anfang an solche Prüf-, Testmaßnahmen und Vorkehrungen getroffen werden sollen, dass die Fehler und Abweichungen entdeckt werden. Wählt man die Methode, bei der auch die Erkennbarkeit bewertet wird, so wird immer die Entdeckung des Fehlers bewertet. Somit wird ein spezifischer Fehler immer gleich bewertet.

Bei der vereinfachten Methode ergibt sich die endgültige Bewertung aus der nachfolgenden Bewertungsmatrix:

		Wahrscheinlichkeit				
		selten	gelegentlich	häufig	regelmäßig	
Auswirkung	kritisch	K2	K2	K1	K1	Klasse 1
	Eher kritisch	K2	K2	K2	K1	Klasse 2
	Eher unkritisch	K3	K2	K2	K2	
	unkritisch	K3	K3	K2	K2	Klasse 3

Abbildung 1: Bewertungsmatrix für Risikoanalyse mit zwei Bewertungs-Kriterien

Aus der Beziehung zwischen Auswirkung und der Wahrscheinlichkeit des Eintretens wird die Risikoklasse ermittelt.

Wenn die Erkennbarkeit auch Berücksichtigung (drei Kriterien) findet, so wird die obige Darstellung um eine dritte Dimension erweitert. Die Methode differenziert die Bewertung über Grenzwerte, die vor der Bewertung festgelegt werden müssen (Abbildung 2).

Dokument Typ SOP	Dokument Titel  <b>Risikoanalyse</b>	Dokument Nr. 1-030
Gültig ab:		Version 1.0

		Erkennbarkeit				
		regelmäßig	häufig	gelegentlich	selten	
Risikoklasse	K1	R2	R2	R1	R1	Risiko 1
	K2	R3	R2	R2	R1	Risiko 2
	K3	R3	R3	R2	R2	Risiko 3

Abbildung 2: Bewertungsmatrix für Risikoanalyse mit drei Bewertungs-Kriterien

Die Grenzwerte müssen im Vorfeld entsprechend festgelegt werden. Für die automatische Risikoberechnung in der Traceabilitymatrix werden die folgenden Grenzwerte benutzt:

#### **Grenzwert**

vernachlässigbares Risiko 7

Akzeptables Risiko 12

Risiko >17

Für beide Vorgehen zur Risikoermittlung gilt: Liegt das Ergebnis im roten Bereich (Risiko Klasse 1 oder Risikopriorität 1), so ist es nicht akzeptabel und muss nachbehandelt werden (siehe 10. Schritt Nachbewertung).

#### **9. Schritt: Auf Maßnahmen referenzieren**

In der Referenzspalte wird die Referenz zu dem Dokument eingefügt, welches die Umsetzung der Maßnahmen beschreibt. Im Umkehrschluss kann in den jeweiligen Dokumenten eindeutig Bezug auf die Risikoanalyse genommen werden. Dies stellt die Nachverfolgung sicher.

Handelt es sich z. B. um Qualifizierungsmaßnahmen, so wird an dieser Stelle die Nummer des Qualifizierungsplans eingetragen, in dem die Durchführung der Qualifizierungsaktivität bestätigt wird.

#### **10. Schritt: Nachbewertung**

Wenn bei der Bewertung ein nicht akzeptables Risiko auftritt, wird dieser Fehler in das Registerblatt „Nachbewertung“ kopiert und dort nach neu festgelegten Prüfmaßnahmen und Vorkehrungen erneut bewertet. Die Neueinstufung muss mindestens zu einem



Dokument Typ SOP	Dokument Titel  <b>Risikoanalyse</b>	Dokument Nr. 1-030
Gültig ab:		Version 1.0

„akzeptablen“ Risiko führen. Ist dies nicht der Fall, muss die Maßnahme erneut überdacht werden.

Die Prüfung der Nachbewertung wird auf dem Deckblatt des Hauptdokumentes (siehe Anlage 1) dokumentiert.

### **11. Schritt: Risikoanalyse abschließen**

Wenn alle Fehler und Abweichungen diskutiert, bewertet und mit Maßnahmen belegt sind, wird die Risikoanalyse zunächst formal abgeschlossen. Hierzu ist lediglich noch festzuhalten, unter welchen Umständen ein Review stattfinden soll (siehe Kapitel 3.1 Initiierung einer Risikoanalyse). Konkret erfolgt der Abschluss durch Unterschrift des Leiters der Qualitätseinheit auf dem Deckblatt des Hauptdokumentes (s. Anlage 1).

### **3.3.3 Nachverfolgen der Maßnahmen**

Unter GMP-Gesichtspunkten ist es unerlässlich sicherzustellen, dass alle in der Risikoanalyse beschlossenen Maßnahmen und Aktionen vollständig und zielgerichtet umgesetzt werden.

Dies könnte erfolgen, indem

- hinter den Maßnahmen eine Spalte für „erledigt“ oder mehrere Spalten für „erledigt“, „am“, „durch“ ergänzt werden und
- alle Maßnahmen in den entsprechenden Qualifizierungs- und/oder Umsetzungsplänen zum jeweiligen technischen System aufgenommen werden.

## **4 ANLAGEN**