Herstellungserlaubnisse im novellierten Arzneimittelrecht

Aufgaben und Verantwortung der sachkundigen Person nach § 14 AMG unter besonderer Berücksichtigung der Blutprodukte

Horst Hasskarl

Kanzlei Dr. Hasskarl & Kollegen, Ludwigshafen, Deutschland

1 Einleitung

Die Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Stoffen menschlicher Herkunft, wie sie im dritten Abschnitt (§§ 13 ff.) des Arzneimittelgesetzes (AMG) [1] niedergelegt sind, waren in den vergangenen Jahren Gegenstand vieler Gesetzesnovellen. Umfassende Änderungen haben die §§ 13 ff. AMG in jüngster Zeit insbesondere durch das Vierzehnte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (14. AMG-Novelle) vom 29. August 2005 erfahren [2]. Infolge dieser 14. AMG-Novelle und zur Umsetzung von EG-Recht war überdies die Pharmabetriebsverordnung (PharmaBetrV) [3], welche bislang die §§ 13 ff. AMG hinsichtlich der Herstellung gemäß guter Herstellungspraxis (good manufacturing practice; GMP) konkretisierte, anzupassen [4]. Angesichts der umfangreichen Änderungen wurde eine vollkommen neue Verordnung in Form der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) [5] erlassen, die am 10. November 2006 in Kraft trat und die Pharmabetriebsverordnung abgelöst hat [6].

Gegenstand der genannten Novellierungen war unter anderem die geforderte personelle Struktur in Betrieben mit Herstellungserlaubnis. Die Bestellung von verantwortlichen und kompetenten Personen ist ein wesentliches Instrument für eine Herstellung der Arzneimittel, Wirkstoffe und Stoffe menschlicher Herkunft entsprechend dem Stand von Wissenschaft und Technik, weil diese eine den Regeln der GMP entsprechende Herstellung, Prüfung und Kennzeichnung sowie Freigabe der genannten Produkte sicherstellen. Die Einhaltung des Qualitätssicherungskonzeptes und der GMP als Teil des gesamten Qualitätsmanagementsystems (§ 2 Nr. 4 AMWHV) wird also unter anderem auch durch ausreichend qualifiziertes Personal garantiert (vgl. auch § 3 Abs. 1 und § 4 Abs. 1 AMWHV) [7].

Ein funktionierendes System in diesem Bereich setzt allerdings voraus, dass die Aufgaben und Verantwortungsbereiche

klar abgegrenzt sind, so dass weder Lücken noch Überschneidungen bestehen (vgl. § 4 Abs. 2 AMWHV). Der Inhaber der Herstellungserlaubnis, welcher ganz maßgeblich die Verantwortung für die GMP-gerechte Herstellung der Produkte trägt, hat also nicht nur zu gewährleisten, dass der Herstellerbetrieb die personellen Voraussetzungen erfüllt, sondern hat auch durch entsprechende organisatorische Maßnahmen sicherzustellen, dass das Zusammenspiel zwischen den einzelnen Personen reibungslos funktioniert. Eine genaue Abgrenzung von Aufgaben- und Verantwortungsbereichen ist auch aus Sicht der verantwortlichen Personen selbst dringend erforderlich: Die verantwortlichen Personen trifft – neben dem Hersteller – eine öffentlich-rechtliche Verpflichtung zur ordnungsgemäßen Erfüllung ihrer Aufgaben. Eine Missachtung dieser Pflichten kann straf- bzw. ordnungswidrigkeitsrechtliche [8] oder auch berufsrechtliche Konsequenzen haben bzw. zu Zweifeln an der arzneimittelrechtlich erforderlichen «Zuverlässigkeit» (§ 14 Abs. 1 Nr. 3 AMG) dieser Personen führen [9]. Gerade die Frage, wie die jeweiligen Verantwortungsbereiche gegeneinander abzugrenzen sind, ist aber oftmals nicht einfach zu beantworten – auch weil das Arzneimittelrecht, namentlich durch die 14. AMG-Novelle und die AMWHV weit reichende Änderungen in diesem Bereich erfahren hat.

Nachfolgend sollen nun die wesentlichen Gesetzesänderungen im Hinblick auf die im Herstellungsbereich verantwortlichen Personen durch die 14. AMG-Novelle (Punkt 2) und die neue AMWHV (Punkt 3) kurz dargestellt werden, bevor auf die Frage eingegangen wird, wie die Zuständigkeiten zwischen den einzelnen verantwortlichen Personen verteilt sind (Punkt 4) und welche organisatorischen Anforderungen hinsichtlich der Personen vom Inhaber der Herstellungserlaubnis zu erfüllen sind (Punkt 5). Zum Abschluss soll auf besondere Anforderungen an Blutspendeeinrichtungen eingegangen werden (Punkt 6).

2 Die verantwortlichen Personen im Recht der Herstellungserlaubnis nach der 14. AMG-Novelle

Bis zur 14. AMG-Novelle hatte der Hersteller zur Erlangung der Erlaubnis nach §§ 13 ff. AMG als verantwortliche Personen einen Herstellungsleiter (§ 14 Abs. 1 Nr. 1 AMG a. F.), einen Kontrollleiter (§ 14 Abs. 1 Nr. 2 AMG a. F.) und einen Vertriebsleiter (§ 14 Abs. 1 Nr. 3 AMG a. F.) zu bestellen. Herstellungsleiter und Kontrollleiter hatten – im Gegensatz zum Vertriebsleiter – strenge Sachkundevoraussetzungen nach § 15 AMG zu erfüllen. Der Nachweis der Sachkunde erfolgte über eine Approbation als Apotheker oder ein Zeugnis über ein abgeschlossenes Hochschulstudium der Pharmazie, der Chemie, der Biologie oder der Human- und Veterinärmedizin und eine zweijährige praktische Erfahrung in der Arzneimittelherstellung oder -prüfung. Alle drei verantwortlichen Personen mussten die zur Ausübung ihrer Tätigkeit erforderliche Zuverlässigkeit besitzen und ihre Verpflichtungen ständig wahrnehmen können (§ 14 Abs. 1 Nr. 4 und 5 AMG a.F.). Der Herstellungsleiter war gem. § 19 Abs. 1 AMG a.F. dafür verantwortlich, dass die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt, gelagert und gekennzeichnet werden und mit der vorgeschriebenen Packungsbeilage versehen sind. Der Kontrollleiter war entsprechend § 19 Abs. 2 AMG a.F. dafür verantwortlich, dass die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln auf die erforderliche Qualität geprüft sind. Dem Vertriebsleiter oblag schließlich nach § 19 Abs. 3 AMG a.F. die Verantwortung dafür, dass die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln in den Verkehr gebracht und die Vorschriften über die Werbung auf dem Gebiet des Heilwesens beachtet werden, soweit nicht nach den Abs. 2–3 die Verantwortung beim Herstellungsleiter und Kontrollleiter bzw. gemäß § 74a AMG beim Informationsbeauftragten lag. Schon mit der 12. AMG-Novelle [10] wurde der Kreis der zu bestellenden Personen um eine sogenannte «sachkundige Person» erweitert, allerdings nicht durch eine Anpassung des Arzneimittelgesetzes, sondern der PharmaBetrV [11]. Diese enthielt in § 7 Abs. 1 Satz 1 folgende Vorgabe:

«Arzneimittel dürfen nur freigegeben werden, wenn das Herstellungs- und Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind und der Kontrollleiter oder eine gleich qualifizierte Person (sachkundige Person) schriftlich bestätigt, dass die Arzneimittelcharge ordnungsgemäß nach den geltenden Rechtsvorschriften und bei zugelassenen Arzneimitteln entsprechend der Zulassung sowie bei Prüfpräparaten entsprechend den der Genehmigung für die klinische Prüfung ... zugrunde gelegten Anforderungen hergestellt und geprüft wurde (Freigabe)».

Vor der 12. AMG-Novelle durften Arzneimittel als freigegeben kenntlich gemacht werden, wenn lediglich das Herstellungs- und Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet waren, ohne dass es einer ausdrücklichen nochmaligen Bestätigung durch eine dritte, besonders qualifizierte Person bedurfte.

Durch die 14. AMG-Novelle wurde terminologisch aus dem «Herstellungsleiter» der «Leiter der Herstellung» und aus dem «Kontrollleiter» der «Leiter der Qualitätskontrolle». Außerdem hat der Hersteller nunmehr eine «sachkundige Person» im Zusammenhang mit dem Antrag auf Erteilung der Herstellungserlaubnis zu bestellen (§ 14 Abs. 1 Nr. 1 und 2 AMG). Das Erfordernis eines Vertriebsleiters ist entfallen. Eine ausdrückliche Definition des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle und ihrer Aufgaben- und Verantwortungsbereiche sucht man im AMG allerdings vergeblich, ebenso wie genaue Anforderungen an die – nach wie vor erforderliche – ausreichende fachliche Qualifikation und praktische Erfahrung dieser Personen. Diese Lücke füllt zumindest teilweise, wie im Einzelnen noch aufzuzeigen sein wird, die neue AMWHV. Wie auch vor der 14. AMG-Novelle wird verlangt, dass der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle die erforderliche Zuverlässigkeit besitzen (§ 14 Abs. 1 Nr. 3 AMG). Nicht mehr erforderlich ist dagegen eine Zusicherung, dass diese Personen ihre Verpflichtungen ständig erfüllen können. Das AMG wurde hinsichtlich der (Konkretisierung der) Anforderungen an diese Personen also erheblich ausgedünnt. Die vor der 14. AMG-Novelle für den Herstellungs- und Kontrollleiter bestehende Regulationsdichte findet sich nunmehr und ausschließlich bei der neu geschaffenen «sachkundigen Person nach § 14 AMG». Die hohen Anforderungen an die Sachkenntnis an diese Person sind in § 15 AMG im Wesentlichen parallel zu den Sachkenntnisanforderungen an den Kontrollleiter nach § 15 AMG a.F. niedergelegt. Neu wird in § 19 der Verantwortungsbereich der sachkundigen Person wie folgt umschrieben:

«Die sachkundige Person nach § 14 ist dafür verantwortlich, dass jede Charge des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft wurde. Sie hat die Einhaltung dieser Vorschriften für jede Arzneimittelcharge in einem fortlaufenden Register oder einem vergleichbaren Dokument vor deren Inverkehrbringen zu bescheinigen.»

Mit dieser Umstrukturierung der §§ 14 ff. AMG durch die 14. AMG-Novelle erfolgte eine Anpassung an den Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel 2001/ 83/ EG [12] bzw. Tierarzneimittel 2001/ 82/ EG [13, 14]. Dort ist vorgesehen, dass der Inhaber der Herstellungserlaubnis «ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person» verfügen muss (vgl. z.B. Art. 41 Buchstabe c und Art. 48 Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel 2001/ 83/ EG). Details zur sachkundigen Person finden sich in Art. 49 und 51 des Gemeinschaftskodexes sowie in Kapitel 2.4 und im Anhang 16 des EG-GMP-Leitfadens [15]. Das europäische Recht nennt darüber hinaus zwar auch einen Leiter der Herstellung und einen Leiter der Qualitätskontrolle als Personen in Schlüsselpositionen (Kapitel 2.5 ff. des EG-GMP-Leitfadens), macht die Bereitstellung dieser Personen formal aber nicht zur Voraussetzung der Erteilung einer Herstellungserlaubnis (vgl. z.B. Art. 41 des Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

2001/ 18/ EG). Insoweit bleiben also Differenzen zwischen dem europäischen und dem deutschen Recht bestehen, die – wie noch im Einzelnen dargelegt werden wird – zu nicht unerheblichen Schwierigkeiten führen.

3 Die neue AMWHV

Die AMWHV verwendet zwar in Abweichung zu § 14 AMG die unpersönlichen Begriffe «Leitung der Herstellung» und «Leitung der Qualitätskontrolle», knüpft aber definitorisch ausdrücklich an den «Leiter» der Herstellung bzw. der Qualitätskontrolle gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 1 und 2 AMG an (vgl. die Definition in § 2 Nr. 8 AMWHV). Bezüglich der Aufgabenbereiche dieser Personen und der sachkundigen Person im Sinne des § 14 AMG enthält sie wichtige Konkretisierungen des AMG in § 12 AMWHV. Überdies ist zu beachten, dass die AMWHV besondere Anforderungen an Blutspendeeinrichtungen stellt, gerade auch hinsichtlich der personellen Organisation (vgl. § 31 AMWHV). Die Blutspendeeinrichtung ist dabei in § 2 Nr. 9 AMWHV definiert als eine Einrichtung im Sinne von § 2 Nr. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) [16], die Blut oder Blutbestandteile entnimmt, testet, verarbeitet, kennzeichnet, verpackt, freigibt, lagert, im Sinne von § 4 Abs. 17 des AMG in den Verkehr bringt, einführt, ausführt oder in den oder aus dem Geltungsbereich des AMG verbringt.

4 Aufgaben- und Verantwortungsbereich der sachkundigen Person in Abgrenzung zum Leiter der Herstellung und Leiter der Qualitätskontrolle nach neuem Recht

Mit der 14. AMG-Novelle wurde, wie oben bereits unter Punkt 2 dargestellt, § 19 AMG umfassend geändert. Er enthält nunmehr lediglich eine Festlegung des Verantwortungsbereichs der sachkundigen Person, nicht mehr jedoch des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle. In diese Lücke springt in gewissem Umfang die AMWHV. Dort wird in § 12 Abs. 1 – in direkter Übernahme der Vorgaben aus dem EG-GMP-Leitfaden [17] – der Zuständigkeitsbereich des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle umschrieben. Weitere Konkretisierungen, auch zur sachkundigen Person, enthalten die §§ 13 ff. AMWHV. Im Folgenden sollen zunächst die Aufgabenbereiche des Leiters der Herstellung, des Leiters der Qualitätskontrolle und der sachkundigen Person, wie sie in § 19 AMG und §§ 12 ff. AMWHV enthalten sind, dargestellt werden (Punkt a). Anschließend wird die Frage zu klären sein, inwiefern Aufgabenbereich und Verantwortungsbereich gleichzusetzen sind oder ob hier Differenzen existieren (Punkt b).

a) Aufgabenbereiche

aa) Leiter der Herstellung

Der Aufgabenbereich des Leiters der Herstellung im Sinne des § 14 Abs. 1 Nr. 2 AMG ist in § 12 Abs. 1 Satz 3 AMWHV wie folgt umschrieben:

«Zu den Aufgaben der Leitung der Herstellung gehören insbesondere

1. Sicherstellung, dass die Produkte vorschriftsmäßig hergestellt und gelagert werden,
2. Genehmigung der Herstellungsanweisung nach § 13 Abs. 1 und Sicherstellung, dass diese eingehalten wird,
3. Kontrolle der Wartung, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung für die Herstellung,
4. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen der Herstellungsverfahren durchgeführt werden, und
5. Sicherstellung der erforderlichen anfänglichen und fortlaufenden Schulungen des Personals, das im Bereich der Herstellung tätig ist.»

Überdies bestimmt § 13 AMWHV:

«(1) Die Herstellungsvorgänge sind mit Ausnahme der Freigabe unter Verantwortung der Leitung der Herstellung nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Herstellungsanweisung) durchzuführen. Sie müssen in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgen.

...

- (7) Die Herstellung jeder Charge ist gemäß der Herstellungsanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Herstellungsprotokoll) ...
- (8) Im Herstellungsprotokoll ist von der Leitung der Herstellung mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Charge entsprechend der Herstellungsanweisung hergestellt wurde.»

Daraus ergibt sich, dass der Leiter der Herstellung – insoweit entsprechend dem Herstellungsleiter des alten Rechts – derjenige ist, unter dessen Leitung (zur Verantwortung siehe unten Punkt b) das Arzneimittel hergestellt werden soll. Der Umfang seines Aufgabenbereichs definiert sich also grundsätzlich über den Begriff des «Herstellens» nach § 4 Abs. 14 AMG, wird jedoch einerseits eingeschränkt, andererseits erweitert. Die Herstellung umfasst nach § 4 Abs. 14 AMG «das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe». Bezüglich der letztgenannten Tatbestandsalternative des § 4 Abs. 14 AMG, der «Freigabe», bestimmt § 13 Abs. 1 AMWHV jedoch ausdrücklich, dass diese vom Aufgabenbereich des Leiters der Herstellung ausgenommen ist. Sie obliegt vielmehr der sachkundigen Person (vgl. § 19 AMG und § 16 Abs. 1 AMWHV). Andererseits ist der Leiter der Herstellung nach dem ausdrücklichen Wortlaut des § 12 Abs. 1 Satz 3 AMWHV auch zuständig für die ordnungsgemäße Lagerung und alle Tätigkeiten, die unmittelbar mit einer ordnungsgemäßen Herstellung zusammenhängen, wie etwa die Wartung von Geräten und Einrichtungen, das Erstellen von Herstellungsanweisungen und die Schulung des Personals. Die vom Leiter der Herstellung einzuhaltenden

Vorgaben werden dabei konkretisiert durch das AMG (vgl. z.B. zu den gesetzlich vorgeschriebenen Angaben § 9, zur Kennzeichnung § 10, zur Packungsbeilage § 11 [18]), die AMWHV (z.B. § 7 für Lagerung und Transport, § 13 für die Herstellung), die allgemeinen GMP-Regeln, also insbesondere der EG-GMP-Leitfaden, die anerkannten pharmazeutischen Regeln, also insbesondere die Arzneibücher [19], sowie die konkreten Anforderungen aus den Herstellungsanweisungen und den Zulassungsunterlagen (§ 13 Abs. 2 AMWHV) [20]. Zeitlich beginnt der Aufgabenbereich des Leiters der Herstellung mit dem Beginn der Herstellung des Arzneimittels bis zur Weitergabe des Produkts aus dem Teil des Betriebs, der sich mit der Herstellung befasst, in den Aufgabenbereich des Leiters der Qualitätskontrolle bzw. der sachkundigen Person [21].

bb) Leiter der Qualitätskontrolle

§ 12 Abs. 1 Satz 4 AMWHV führt zu den Aufgaben des Leiters der Qualitätskontrolle Folgendes aus:

«Zu den Aufgaben der Leitung der Qualitätskontrolle gehören insbesondere

1. Billigung oder Zurückweisung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial und Zwischenprodukten,
2. Genehmigung von Spezifikationen, Anweisungen zur Probenahme und von Prüfanweisungen nach § 14 Abs. 1 sowie Sicherstellung, dass diese eingehalten werden,
3. Sicherstellung, dass alle erforderlichen Prüfungen durchgeführt wurden,
4. Zustimmung zur Beauftragung sowie Überwachung der Analysenlabors, die im Auftrag tätig werden,
5. Kontrolle der Wartung, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung für die Durchführung der Prüfungen,
6. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen der Prüfverfahren durchgeführt werden, und
7. Sicherstellung der erforderlichen anfänglichen und fortlaufenden Schulungen des Personals, das im Bereich der Prüfung tätig ist.»

Diesen Aufgabenbereich konkretisiert § 14 AMWHV wie folgt:

«(1) Ausgangsstoffe und Endprodukte sowie erforderlichenfalls auch Zwischenprodukte sind unter Verantwortung der Leitung der Qualitätskontrolle nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Prüfanweisung) zu prüfen. Die Prüfung muss in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgen. Die Sätze 1 und 2 gelten entsprechend für Behältnisse, äußere Umhüllungen, Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterialien sowie Packungsbeilagen.

...

- (4) Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll) ... Die Leitung der Qualitätskontrolle hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist und das Produkt die erforderliche Qualität besitzt.
- (5) Wurde die erforderliche Qualität festgestellt, sind die Produkte entsprechend kenntlich zu machen; bei zeitlicher Begrenzung der Haltbarkeit ist das Enddatum anzugeben

...»

Der Leiter der Qualitätskontrolle ist also die Person, unter deren Leitung (zur Verantwortung siehe unten Punkt b) die im Betrieb hergestellten Arzneimittel (einschließlich der Verpackung) sowie Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte auf ihre Qualität geprüft werden. Die Qualität ist nach § 4 Abs. 15 AMG «die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit und sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird» [22]. Maßgebend für Umfang und Ausgestaltung der Prüfungspflicht sind auch die oben unter Punkt aa) bereits geschilderten Vorschriften. Durch die Tätigkeit des Leiters der Qualitätskontrolle soll sichergestellt werden, dass Fehler bei der Herstellung möglichst frühzeitig und nicht erst bei der Endkontrolle entdeckt werden [23].

cc) Gemeinsame Aufgaben des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle

Nicht ausdrücklich in die AMWHV übernommen wurde eine – selbstverständlich anwendbare – Bestimmung des EG-GMP-Leitfadens, wonach bestimmte Aufgaben vom Leiter der Herstellung und vom Leiter der Qualitätskontrolle gemeinsam übernommen werden können. Punkt 2.7 des EG-GMP-Leitfadens bestimmt hierzu:

«2.7 Die Leiter der Herstellung und der Qualitätskontrolle teilen im Allgemeinen einige die Qualität betreffende Verantwortungsbereiche untereinander auf oder üben die Verantwortung gemeinsam aus. Je nach nationalen Regelungen können dies sein:

- Genehmigung schriftlicher Verfahrensbeschreibungen und anderer Dokumente einschl. Ergänzungen;
- Überwachung und Kontrolle der Umgebungsbedingungen bei der Herstellung;
- Betriebshygiene;
- Validierung von Verfahren;
- Schulung;
- Genehmigung und Überwachung von Materiallieferanten;
- Zustimmung zur Beauftragung der Hersteller, die im Lohnauftrag arbeiten, sowie deren Überwachung;
- Festlegung und Überwachung der Lagerungsbedingungen für Material und Produkte;
- Aufbewahrung von Protokollen;
- Überwachung der Einhaltung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis;
- Überprüfungen, Untersuchungen und Entnahme von Proben zur Überwachung von Faktoren, die die Produktqualität beeinflussen können.»

dd) Sachkundige Person

§ 19 Satz 1 AMG umschreibt die Pflichten der sachkundigen Person dahingehend, dass diese dafür verantwortlich ist, dass «jede Charge des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft wurde». Wie sich aus dem oben zu Punkt aa) und Punkt bb) Gesagten ergibt, obliegt die tatsächliche Durchführung dieser Tätigkeiten jedoch (weitgehend) dem Leiter der Herstellung bzw. dem Leiter der Qualitätskontrolle. Unten (Punkt b) wird noch zu klären sein, inwieweit die sachkundige Person bezüglich dieser Tätigkeiten dennoch Verantwortung zu über-

nehmen hat, obwohl zumindest die faktische Durchführung in den Händen anderer Personen liegt. Einen eindeutig eigenständigen Aufgabenbereich hat die sachkundige Person jedoch bezüglich der Freigabe, also der Bescheinigung, dass die Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln bei Herstellung und Prüfung eingehalten wurden (vgl. § 19 Satz 2 AMG). Die Freigabe ist gemäß § 4 Abs. 14 AMG ein Akt der Herstellung (der nach § 13 Abs. 1 Satz 1 AMWHV – natürlich – nicht dem Leiter der Herstellung obliegt) und ist darüber hinaus nach § 17 Abs. 1 AMWHV ausdrücklich Voraussetzung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels. § 16 Abs. 1 und 2 AMWHV enthält auch hierzu weitere Konkretisierungen:

- «(1) Die Freigabe einer Charge zum Inverkehrbringen darf von der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes, die mit dem Produkt und mit den für dessen Herstellung und Prüfung eingesetzten Verfahren vertraut ist, nur nach von ihr vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen nach Abs. 2 ... vorgenommen werden.
- (2) Die Freigabe darf nur erfolgen, wenn
1. das Herstellungsprotokoll und das Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind,
 2. zusätzlich zu den analytischen Ergebnissen essentielle Informationen wie die Herstellungsbedingungen und die Ergebnisse der Inprozesskontrollen berücksichtigt wurden,
 3. die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen, einschließlich der Endverpackung, bestätigt hat und
 4. bei zugelassenen und registrierten Arzneimitteln die Übereinstimmung mit den Zulassungs- und Registrierungsunterlagen und bei Prüfpräparaten die Übereinstimmung mit den Unterlagen für die Genehmigung für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommt, vorliegt.»

Überdies ist § 17 Abs. 5 AMWHV zu beachten, der insoweit parallel zu § 19 Satz 2 AMG bestimmt:

«Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat gemäß § 19 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes in einem fortlaufenden Register oder einem hierfür vorgesehenen vergleichbaren Dokument für jede Arzneimittelcharge die Einhaltung der Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und der vorliegenden Verordnung zu bescheinigen, bevor die Charge in den Verkehr gebracht wird ...»

Die sachkundige Person ist zudem nach § 18 AMWHV dafür verantwortlich, dass von jeder Charge eines Fertigarzneimittels in ausreichender Menge zum Zwecke einer gegebenenfalls erforderlichen analytischen Nachtestung und zum Nachweis der Kennzeichnung einschließlich der Packungsbeilage mindestens 1 Jahr über den Ablauf des Verfalldatums hinaus Rückstellmuster aufbewahrt werden. Sie hat überdies sicherzustellen, dass Rückstellmuster von jeder Charge der für die Arzneimittelherstellung verwendeten Ausgangsstoffe mindestens 2 Jahre nach der Freigabe der unter Verwendung dieser Ausgangsstoffe hergestellten Arzneimittel aufbewahrt werden, es sei denn, in den Zulassungsunterlagen ist eine kürzere Haltbarkeit angegeben.

Wie auch schon unter Geltung der PharmaBetrV ist nach § 19 AMWHV in erster Linie der Stufenplanbeauftragten für die Sammlung von Arzneimittelrisiken und Beanstandungen zuständig sowie für die Anzeige eines Mangels bei der zuständigen Behörde, der zu einem Rückruf führen kann. Die sachkundige Person ist jedoch zu informieren und kann ihrerseits gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen (§ 19 Abs. 1 Satz 3 AMWHV).

b) Verantwortungsbereiche

Nach altem Recht, also vor der 14. AMG-Novelle, wurde in § 19 Abs. 3 AMG a.F. der Aufgabenbereich des Vertriebsleiters über ein positives Definitionselement und über eine negatives Definitionselement bestimmt: Er hatte das Inverkehrbringen des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln und der Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens sicherzustellen, «soweit nicht nach den Absätzen 1 und 2 die Verantwortung beim Herstellungsleiter oder beim Kontrollleiter oder nach § 74a beim Informationsbeauftragten liegt». Daraus ergab sich eine «Abschichtung» bzw. «Aufteilung» der Verantwortungsbereiche. Dem Herstellungsleiter oblag die Herstellung gemäß § 19 Abs. 1 AMG a.F. und dem Kontrollleiter die Qualitätskontrolle gemäß § 19 Abs. 2 AMG a.F. Der Vertriebsleiter war nur insofern für das Inverkehrbringen verantwortlich, als nicht der Herstellungs- und Kontrollleiter zuständig waren. Die Verantwortung war also auf ein «Triumvirat» verteilt. Auch nach der Einführung der «sachkundigen Person» nach § 7 Abs. 1 PharmaBetrV durch die 12. AMG Novelle, welche die Herstellung und Prüfung entsprechend den geltenden Rechtsvorschriften zu bescheinigen hatte, ergab sich bezüglich der Verantwortung von Herstellungs- und Kontrollleiter nichts anderes. Da nach § 19 Abs. 1 und 2 AMG a.F. Herstellung und Prüfung nach wie vor per Gesetz ausdrücklich dem Herstellungs- und Kontrollleiter zugewiesen waren, blieb auch die rechtliche Verantwortung für Herstellung und Qualitätskontrolle bei diesen Personen. Die sachkundige Person hatte lediglich eine bestätigende, formale Aufgabe zu erfüllen, fungierte also gewissermaßen als «Kontrollorgan», ohne die gesetzliche Verantwortung für Herstellung und Prüfung zu übernehmen [24]. Die Frage ist nun, ob sich nach der 14. AMG-Novelle durch die Aufnahme der sachkundigen Person in § 14 Abs. 1 Nr. 1 AMG und die Änderung der §§ 15 und 19 AMG an dieser Verantwortungsverteilung etwas geändert hat. Dafür spricht zunächst, dass die «Verantwortungsbereiche» (so ausdrücklich die gesetzliche Überschrift in § 19 AMG) der sachkundigen Person sehr weit gefasst sind: Die sachkundige Person ist nach § 19 AMG «dafür verantwortlich, dass jede Charge des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft wurde». Die Verantwortung bezieht sich nach diesem Wortlaut also auf Bereiche, die bislang ausdrücklich über § 19 Abs. 1 und 2 AMG a.F.

dem Herstellungs- und Kontrollleiter zugeschrieben waren [25]. Auch ein Blick auf § 15 AMG scheint diese Vermutung zu bestätigen: § 15 AMG a.F. enthielt – der Verantwortungszuweisung in § 19 Abs. 1 und 2 AMG a.F. entsprechend – detaillierte Regelungen über die Sachkenntnis von Herstellungs- und Kontrollleiter. Nach der 14. AMG-Novelle enthält § 15 AMG jedoch keine Hinweise auf die Qualifikation des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle mehr, sondern vielmehr hohe formalisierte Anforderungen an die Sachkenntnis der sachkundigen Person (siehe schon oben Punkt 2). Ausweislich der amtlichen Begründung zur AMWHV ist für den Leiter der Herstellung und den Leiter der Qualitätskontrolle nun nicht mehr in jedem Fall eine akademische Ausbildung gefordert [26]. Es liegt aber grundsätzlich die Vermutung nahe, dass Verantwortung und Qualifikation sich entsprechen. Wenn das Gesetz seit der 14. AMG-Novelle also Sachkundanforderungen an die sachkundige Person stellt, die denen des bisherigen Kontrollleiters entsprechen, dagegen keine ausdrücklichen formalen Anforderungen an den Leiter der Herstellung und den Leiter der Qualitätskontrolle, so erscheint der Schluss möglich, dass auch die Verantwortung des bisherigen Herstellungsleiters und Kontrollleiters auf die sachkundige Person übergegangen ist. In dieses Bild passt insoweit auch, dass nach § 14 Abs. 1 Nr. 4 AMG nur noch dargelegt werden muss, dass die sachkundige Person, nicht dagegen der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle, die ihr obliegenden Verpflichtungen ständig erfüllen kann. Es passt auch, dass die AMWHV Ordnungswidrigkeitstatbestände lediglich für eine Freigabe entgegen § 16 AMWHV und ein Inverkehrbringen entgegen § 17 AMWHV, nicht dagegen für eine Herstellung entgegen § 13 AMWHV oder eine Qualitätskontrolle entgegen § 14 AMWHV enthält. Auf diese Weise hätte auch die Umbenennung vom Herstellungs- bzw. Kontrollleiter in Leiter der Herstellung bzw. Leiter der Qualitätskontrolle einen Sinn: Es würde klargestellt, dass der Herstellungsleiter mit dem Leiter der Herstellung und der Kontrollleiter mit dem Leiter der Qualitätskontrolle nicht gleichzusetzen ist. Dies zugrunde gelegt, fände also lediglich intern eine Aufgabenverteilung zwischen sachkundiger Person und Leiter der Herstellung und Leiter der Qualitätskontrolle statt. Die oben geschilderte öffentlich-rechtliche Verantwortung läge jedoch dann auch bezüglich Herstellung und Prüfung letztlich allein bei der sachkundigen Person. Einen entsprechenden Ansatz verfolgt zumindest auch das europäische Recht: Dieses geht von der Verantwortung einer sachkundigen Person mit der entsprechenden Qualifikation für den Gesamtkomplex Herstellung und Prüfung aus (Art. 48 Abs. 1, Art. 49 und Art. 51 Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel 2001/ 83/ EG; Punkt 2.4 EG-GMP-Leitfaden). Es können zwar für unterschiedliche Produktions- und Kontrollstufen mehrere sachkundige Personen eingesetzt werden bzw. die sachkundige Person kann ihre Verantwortung für bestimmte Zwischenstufen delegieren und sich die Einhaltung der GMP bestätigen lassen. Eine Delega-

tion ist jedoch nur an andere sachkundige Personen, also Personen mit der entsprechenden Qualifikation nach Art. 49 Gemeinschaftskodex 2001/ 83/ EG möglich (EG-GMP-Leitfaden Kapitel 2.4 und Anhang 16, insbesondere Punkt 3.2, 4.1 und 4.3). Das EG-Recht sieht, wie bereits dargestellt, die Beteiligung anderer Personen, insbesondere auch eines Leiters der Herstellung und eines Leiters der Qualitätskontrolle als Personen in Schlüsselpositionen vor (vgl. z.B. Art. 7 Abs. 2 Satz 1 und Absatz 2, Art. 11 Abs. 1 Satz 1 EG-GMP-Richtlinie 2003/ 94/ EG; Kapitel 2.5 ff. EG-GMP-Leitfaden). Aus dem Gesamtzusammenhang muss aber wohl geschlossen werden, dass diese – soweit sie nicht ebenfalls die für eine sachkundige Person erforderliche Qualifikation besitzen – die letzte Verantwortung insoweit nicht übernehmen können [27]. Das deutsche Recht hat in gewissem Umfang die Delegationsbefugnis auf *andere sachkundige Personen* bei einer Herstellung und Qualitätskontrolle in verschiedenen Stufen aufgenommen (vgl. im Einzelnen § 16 Abs. 4 und 5 AMWHV). Problematisch stellt sich eine Verantwortungsübertragung auf den *Leiter der Herstellung und den Leiter der Qualitätskontrolle* nach deutschem Recht allerdings insoweit dar, als diese Personen nicht zwingend die Anforderungen an die Sachkunde nach § 15 AMG bzw. 49 Gemeinschaftskodex 2001/ 83/ EG erfüllen müssen [28].

Gegen eine Abkehr vom Triumvirat in §§ 13 ff. AMG spricht dagegen, dass auch nach der 14. AMG-Novelle für die Erteilung einer Herstellungserlaubnis nach § 14 Abs. 1 Nr. 2 und 3 AMG weiterhin das Vorhandensein eines Leiters der Herstellung und eines Leiters der Qualitätskontrolle mit ausreichender fachlicher Qualifikation, praktischer Erfahrung und Zuverlässigkeit erforderlich ist. Dass diesen auch öffentlich-rechtliche Verantwortung zukommen soll, zeigt sich etwa in § 14 Abs. 4 Nr. 4 AMG, wonach die Gewinnung von zur Arzneimittelherstellung bestimmten Stoffen in beauftragten Betrieben stattfinden kann, wenn «der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle ihre *Verantwortung* wahrnehmen können.» In diesem Zusammenhang spielt die sachkundige Person keine Rolle. In konsequenter Weise hat die sachkundige Person nach § 19 AMG auch zu bestätigen, dass die «Charge des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft wurde». Im Gegensatz zu § 19 Abs. 1 und 2 AMG a.F., welcher bestimmte, dass der Herstellungsleiter bzw. der Kontrollleiter dafür verantwortlich sind, dass die Arzneimittel ordnungsgemäß hergestellt bzw. geprüft *werden*, vermeidet die neue Formulierung also die Verwendung des Präsens. Daraus folgt, dass die sachkundige Person für die tatsächliche Herstellung und Prüfung nicht verantwortlich ist, sondern – ex post – die ordnungsgemäße Herstellung und Prüfung lediglich bescheinigt. Die amtliche Begründung zu § 14 AMG [29] stellt dementsprechend ausdrücklich klar, dass «für den Leiter der Herstellung oder der Qualitätskontrolle ... keine spezifischen Sachkenntnisse festgelegt [werden], jedoch ... das Personal in verantwortlichen Positionen und insbesondere einer

Schlüsselstellung gem. Kapitel 2 des EU-GMP-Leitfadens entsprechend qualifiziert» sein muss. Auch die AMWHV spricht davon, dass die «Herstellungsvorgänge ... mit Ausnahme der Freigabe unter Verantwortung der Leitung der Herstellung» durchzuführen sind (§ 13 Abs. 1 AMWHV). Auch die Ausgangs-, Zwischen- und Endprodukte sind «unter Verantwortung der Leitung der Qualitätskontrolle» durchzuführen (§ 14 Abs. 1 AMWHV). § 12 AMWHV, welcher die Aufgabenbereiche von Leiter der Herstellung und Leiter der Qualitätskontrolle schildert (siehe im Einzelnen oben Punkt a), ist ausdrücklich mit der Überschrift «Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung» überschrieben. Nimmt man hier noch die Regelung des § 4 Abs. 2 Satz 2 AMWHV hinzu, wonach «zwischen den Verantwortungsbereichen des Personals ... keine Lücken oder unbegründeten Überlappungen bestehen» dürfen, folgt daraus, dass nicht nur der Aufgaben- sondern auch der Verantwortungsbereich der sachkundigen Person in Abgrenzung zum Leiter der Herstellung und zum Leiter der Qualitätskontrolle vorzunehmen ist. Zwar kann eine Verordnung grundsätzlich gesetzliche Vorgaben und Verantwortungsbereiche nicht ändern [30]. Aus § 14 Abs. 1 Nr. 2 und 3 und Abs. 4 Nr. 4 und § 19 AMG und der Rechtstradition im Zusammenhang mit der Herstellungserlaubnis folgt jedoch, dass eine Aufteilung der Verantwortungsbereiche auch jetzt noch anzunehmen ist: Die Verantwortung für die Herstellung liegt also auch öffentlich-rechtlich beim Leiter der Herstellung und die Verantwortung für die Qualitätskontrolle beim Leiter der Qualitätskontrolle. Der sachkundigen Person verbleibt ein eigenständiger Verantwortungsbereich nur insoweit, als sie die Freigabe vorzunehmen hat und diese mit weitergehenden Prüfungen verbunden ist als die Überprüfung, ob das Herstellungs- und das Prüfprotokoll (vgl. z.B. § 16 Abs. 2 Nr. 2 AMWHV) ordnungsgemäß unterzeichnet worden sind [31]. Einem eigenständigen Verantwortungsbereich von Leiter der Herstellung und Leiter der Qualitätskontrolle entspricht insoweit auch, dass nach § 66 Satz 2 AMG neben der sachkundigen Person weiterhin auch diese Personen gegenüber den Behörden zur Auskunftserteilung usw. verpflichtet sind. Aufgaben und Verantwortlichkeiten laufen also weiterhin parallel. Aus diesem Grund sind auch der Leiter der Herstellung und der Leiter der Qualitätskontrolle verantwortliche Personen im Sinne des § 14 Abs. 2 StGB und § 9 Abs. 2 OWiG und damit möglicherweise Normadressaten eines Straf- bzw. einer Ordnungswidrigkeitstatbestands, auch wenn sie nicht Adressat der Ordnungswidrigkeitsvorschrift des § 32 AMWHV sind.

5 Praktische Ausgestaltung

a) Personenidentität

Nach § 14 Abs. 1 Nr. 1 a.E. AMG kann die sachkundige Person entweder mit dem Leiter der Herstellung oder mit dem Leiter der Qualitätskontrolle identisch sein. Eine Personen-

identität des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle lässt das Gesetz dagegen nur in bestimmten, gesetzlich geregelten Ausnahmefällen zu (§ 14 Abs. 2b AMG). Ansonsten gilt der Grundsatz, dass die Leitung der Herstellung und die Leitung der Qualitätskontrolle voneinander unabhängig sein müssen (§ 12 Abs. 1 Satz 6 AMWHV) [32]. Im Falle der Herstellung von Fertigarzneimitteln gemäß § 4 Abs. 1 AMG kann der Stufenplanbeauftragte zugleich sachkundige Person nach § 14 AMG sein (§ 63 Abs. 2 a.E. AMG).

b) Organisatorische Maßnahmen

Nach § 4 Abs. 1 AMWHV muss der Hersteller allgemein über sachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl verfügen. Das Personal darf nur entsprechend seiner Ausbildung und seinen Kenntnissen eingesetzt werden und ist über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt nachweislich zu Anfang und danach fortlaufend zu unterweisen. Die Unterweisung muss sich insbesondere auf Theorie und Anwendung des Qualitätssicherungskonzepts und der GMP sowie auf Besonderheiten der Produktgruppe erstrecken, die hergestellt, geprüft oder gelagert wird. Der Erfolg der Unterweisung ist zu prüfen. Wie dies geschieht, ist die eigenverantwortliche Entscheidung des Inhabers der Herstellungserlaubnis. Nach § 4 Abs. 2 Satz 1 AMWHV müssen überdies die Aufgaben der Mitarbeiter in leitender oder verantwortlicher Stellung, die für die Einhaltung der GMP zuständig sind, in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt werden. Nach § 12 Abs. 1 AMWHV sind insbesondere der Verantwortungsbereich der sachkundigen Person nach Maßgabe des § 19 AMG und der Aufgabenbereich des Leiters der Herstellung und des Leiters der Qualitätskontrolle schriftlich festzulegen. Die hierarchischen Beziehungen sind in einem Organisationschema zu beschreiben. Organisationsschemata und Arbeitsplatzbeschreibungen sind nach betriebsinternen Verfahren zu genehmigen (§ 4 Abs. 2 Satz 3 und 4 AMWHV). Den Mitarbeitern und insbesondere der sachkundigen Person, sind ausreichende Befugnisse und Mittel einzuräumen, damit sie ihren Aufgaben nachkommen können (§ 4 Abs. 2 Satz 5 und § 16 Abs. 7 AMWHV).

6 Besondere Anforderungen bei Blutspendeeinrichtungen

a) AMG in der Fassung des Gewebegesetzentwurfs

Für Blutspendeeinrichtungen gelten auch im Hinblick auf die verantwortlichen Personen besondere Anforderungen. Schon nach geltendem Recht kann eine Herstellungserlaubnis nach § 14 Abs. 1 Nr. 5c AMG versagt werden, wenn «entgegen § 4 Abs. 1 Nr. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) [33] keine leitende ärztliche Person bestellt worden ist, diese Person keine

approbierte Ärztin oder kein approbierter Arzt ist und nicht die erforderliche Sachkunde nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft besitzt». Diese leitende ärztliche Person kann zugleich sachkundige Person sein (§ 14 Abs. 2a AMG). In Kürze soll das AMG durch das Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebe-gesetz) geändert werden. Bislang existiert hierzu ein Geset- zesentwurf der Bundesregierung [34]. Der soeben zitierte § 14 Abs. 1 Nr. 5c AMG wird dahingehend erweitert werden, dass eine Herstellungserlaubnis auch dann versagt werden kann, wenn die oben beschriebene leitende ärztliche Person nicht vorhanden ist oder «... entgegen § 4 Abs. 1 Nr. 3 des Transfusionsgesetzes bei der Durchführung der Spendeent- nahme von einem Menschen keine ärztliche Person vorhan- den ist».

Durch das Gewebegesetz wird überdies eine Regelungslücke im Hinblick auf die sachkundige Person beim Nachweis der Sachkunde geschlossen. Bislang bezieht sich die Sonderrege- lung des § 15 Abs. 3 AMG lediglich auf Blutzubereitungen, also auf Arzneimittel im Sinne des § 4 Abs. 2 AMG. Aus- drückliche Anforderungen an die Herstellung von Wirkstof- fen aus Blut bzw. von Blutbestandteilen als Stoffe mensch- licher Herkunft, die zur Arzneimittelherstellung bestimmt sind (z.B. Plasma zur Fraktionierung) fehlen. Durch das Gewebegesetz soll jedoch § 15 Abs. 3 Nr. 2 auch auf die Herstellung von «Wirkstoffe[n] und Blutbestandteile[n] zur Herstellung von Blutzubereitungen» erweitert werden. Er- forderlich ist dann für den Nachweis der Sachkunde «eine mindestens zweijährige transfusionsmedizinische Erfahrung, die sich auf alle Bereiche der Herstellung und Prüfung erstreckt».

b) AMWHV

Für Blutspendeeinrichtungen enthält § 31 AMWHV in Um- setzung der Vorgaben des europäischen Rechts, zum Teil auch durch direkte Verweise darauf, besondere, auch die persön- lichen Verantwortungsträger betreffende, Vorschriften. Das Qualitätsmanagementsystem nach § 3 Abs. 1 AMWHV von Blutspendeeinrichtungen muss nach Maßgabe des Anhangs der Richtlinie 2005/ 62/ EG [35] eingerichtet werden. Auch bezüglich der Anforderungen an die personelle Struktur der Spendeinrichtungen sind hier Besonderheiten zu beachten: Nach § 31 Abs. 1 Satz 1 Nr. 4 AMWHV muss das Qualitäts- managementsystem durch eine mit der Qualitätssicherung be- auftragte Person unterstützt werden, die insbesondere für die Genehmigung aller qualitätsbezogenen Unterlagen verant- wortlich ist und in alle qualitätsbezogenen Fragen einbezogen werden soll, soweit nicht die Leitung der Herstellung oder die Leitung der Qualitätskontrolle zuständig ist. Diese Person kann nach § 31 Abs. 1 Satz 2 AMWHV mit der sachkundigen Person nach § 14 AMG identisch sein, soweit diese nicht gleichzeitig Leitung der Herstellung ist. Personenidentität mit

dem Leiter der Qualitätskontrolle ist dagegen möglich [36]. Abweichend von § 4 Abs. 2 Satz 1 sind in Blutspendeeinrich- tungen Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal vorzuhalten, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität der Blutzubereitungen haben können (§ 31 Abs. 2 AMWHV). Die Laborreagenzien müssen vor ihrer Verwen- dung von einer dafür qualifizierten Person freigegeben wer- den (§ 31 Abs. 6 Satz 2 AMWHV) [37].

Von Bedeutung ist zudem, dass der Verantwortungsbereich des Leiters der Herstellung insofern erweitert ist, als die Her- stellungsanweisungen detaillierte Anforderungen hinsichtlich des Vorgehens bei der Blutspende beinhalten müssen, vgl. im Einzelnen § 31 Abs. 4 AMWHV:

«Die Herstellungsanweisung nach § 13 Abs. 1 muss Einzelheiten aufwei- sen zur spendenden Person und zur Spende sowie der damit in Zu- sammenhang stehenden Dokumentation. Sie muss mindestens Festlegun- gen, die bei jeder Spende einzuhalten sind, enthalten über die

1. Information der potenziell spendenden oder spendenden Person oder von dieser zu erhaltenden Informationen nach Maßgabe von Anhang II der Richtlinie 2004/33/EG der Kommission vom 22. März 2004 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parla- ments und des Rates hinsichtlich bestimmter technischer Anforde- rungen für Blut- und Blutbestandteile (ABl. EU Nr. L 91 S. 25),
2. Art und Weise einer sicheren Identifizierung der spendenden Person bei der Feststellung ihrer Eignung und Tauglichkeit sowie vor der Proben- und Spendenentnahme,
3. Feststellung der Eignung und Tauglichkeit der spendenden Person nach Maßgabe der in Anhang III der Richtlinie 2004/33/EG festge- legten Eignungs- und Ausschlusskriterien,
4. Entnahme der Spenden und, soweit zutreffend, deren Weiterverar- beitung, einschließlich der Festlegung des Zeitraums bis zur Weiter- verarbeitung,
5. Anforderungen an die Spenden-, Verarbeitungs- und Endprodukt- behältnisse,
6. Kennzeichnung von Unterlagen und Behältnissen, einschließlich der spenderspezifischen Nummern oder Kennzeichnungs-codes der Spen- der und
7. Bedingungen der Lagerung und des Transports der Blutzubereitun- gen oder anderen Blutbestandteile nach Maßgabe von Anhang IV der Richtlinie 2004/33/EG.

Unbeschadet des § 13 Abs. 7 muss das Herstellungsprotokoll eine voll- ständige Rückverfolgbarkeit sicherstellen zwischen spendender Person und Spende sowie daraus gewonnener Zwischenprodukte und Blutzube- reitungen einschließlich der für die Gewinnung und Verarbeitung einge- setzten sterilen Einmalsysteme und deren Chargenbezeichnungen sowie der verwendeten Geräte und der aus der Probe erhaltenen Testergeb- nisse, unabhängig vom Verwendungszweck der Spenden. Der Spenden- entnahme- und Verarbeitungsprozess ist angemessen mikrobiologisch zu überwachen. Für die Gewinnung von Eigenblutspenden findet darüber hinaus der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik Anwendung.»

Dasselbe gilt für die Prüfanweisung (§ 31 Abs. 5 AMWHV):

«Die Prüfanweisung nach § 14 Abs. 1 muss den Besonderheiten der Blut- spenden und Blutzubereitungen Rechnung tragen und insbesondere fest- legen, dass

1. die Entnahme der Laborproben in geeigneten, mit spenderspezifi- schen Nummern oder Kennzeichnungs-codes gekennzeichneten Be- hältnissen zum Zeitpunkt der Spende erfolgt und die Testung inner- halb eines vorgegebenen Zeitraums durchzuführen ist,

2. jeder Spender anlässlich jeder Spende nach dem Stand von Wissenschaft und Technik mindestens auf Hepatitis B, Hepatitis C und Humanes Immundefektvirus (HIV) zu testen ist,
3. zusätzlich die AB0-Gruppe, soweit es sich nicht um Plasma zur Fraktionierung handelt, und im Falle von Zubereitungen aus Erythrozyten die Rhesusformel oder im Falle von Zubereitungen aus Thrombozyten die Rh-D-Gruppe bei jeder Spende festzustellen ist,
4. bei blutgruppenserologischen Untersuchungen auch Verfahren zur Testung spezifischer Spendergruppen vorzusehen sind und
5. die Blutzubereitungen die Qualitätsanforderungen nach Maßgabe von Anhang V der Richtlinie 2004/33/EG erfüllen müssen.

Von den Spezifikationen abweichende Ergebnisse, insbesondere bei einem wiederholt reaktiven oder positiven Testergebnis nach Satz 1 Nummer 2 sind umgehend aufzuklären und entsprechende Maßnahmen zur Bestätigung der Ergebnisse und zum Ausschluss der Verwendung der betroffenen Produkte zu ergreifen. Für die Prüfung von Eigenblutspenden findet darüber hinaus der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik Anwendung.»

Auch an die Freigabe werden besondere Anforderungen gestellt (§ 31 Abs. 9 AMWHV):

«Vor der Freigabe nach § 16 sind die Produkte verwaltungsmäßig und physisch von freigegebenen Produkten getrennt zu lagern. Eigenblutspenden müssen getrennt gelagert werden. Produkte, die von den Spezifikationen abweichen, dürfen nicht freigegeben werden. Sofern ein Produkt auf-

grund der Testergebnisse nicht freigegeben werden kann, ist sicherzustellen, dass alle aus der gleichen und, soweit zutreffend, aus früheren Spenden dieser spendenden Person erhaltenen Produkte identifiziert und abgesondert werden; die Maßnahmen sind zu dokumentieren. Satz 4 zweiter Halbsatz findet entsprechende Anwendung, wenn nachträgliche Kenntnisse über fehlerhafte, infektiöse oder potenziell infektiöse Produkte erhalten werden, die bereits in den Verkehr gebracht wurden.»

7 Zusammenfassung

Durch die 14. AMG-Novelle und die Ablösung der PharmabetrV durch die AMWHV wurde das Recht der Herstellungserlaubnis gerade auch im Hinblick auf die verantwortlichen Personen umfassend geändert. Auch nach jetzt geltendem Recht bedarf es jedoch zur Erteilung einer Herstellungserlaubnis der Benennung von drei Personen in Schlüsselpositionen, nämlich eines Leiters der Herstellung, eines Leiters der Qualitätskontrolle und einer sachkundigen Person. Die Verantwortung für Herstellung, Qualitätskontrolle bzw. Freigabe ist dabei zwischen diesen Personen aufgeteilt. Die sachkundige Person ist also nicht die allein verantwortliche Person.

Literatur/Verweise

- 1 Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Gesetz vom 21. Dezember 2006 (BGBl. I S. 3367).
- 2 BGBl. I S. 2570.
- 3 Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer vom 8. März 1985 (BGBl. I S. 546), zuletzt geändert durch Gesetz vom 10. Februar 2005 (BGBl. I S. 234).
- 4 Weitreichende Änderungen enthält die AMWHV wegen europarechtlicher Vorgaben insbesondere bezüglich der Herstellung von Wirkstoffen. Zwar war die Herstellung bestimmter, nämlich biologischer Wirkstoffe, wie insbesondere auch die im Bereich Blut und Blutprodukte besonders relevanten Wirkstoffe und Stoffe menschlicher Herkunft, bereits von der alten PharmabetrV erfasst (vgl. § 1 Abs. 1 PharmabetrV). Art. 46 Buchstabe f) des Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel 2001/83/EG und Art. 50 Buchstabe f) des Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel 2001/82/EG sehen jedoch vor, dass zur Herstellung von Arzneimitteln generell – unabhängig von einer Herstellungserlaubnis – nur solche Wirkstoffe verwendet werden dürfen, die gemäß der GMP hergestellt wurden.
- 5 Verordnung über die Anwendung der guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) vom 9. November 2006 (BGBl. I S. 2523).
- 6 Art. 6 der Verordnung zur Ablösung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523).
- 7 Vgl. auch Art. 6 und Art. 7 Abs. 1 der Richtlinie 2003/94/EG vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparate (EG-GMP-Richtlinie; Amtsblatt EU Nr. L 262/22 vom 14. Oktober 2003).
- 8 Vgl. § 14 Abs. 2 Strafgesetzbuch (StGB- in der Fassung der Bekanntmachung vom 13. November 1998, BGBl. I S. 3322; zuletzt geändert durch Gesetz vom 19. April 2006, BGBl. I S. 866) und § 9 Abs. 2 Ordnungswidrigkeitengesetz (OWiG – in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Februar 1987, BGBl. I S. 602; zuletzt geändert durch Gesetz vom 12. August 2005, BGBl. I S. 2354).
- 9 Noch zur Rechtslage vor der 14. AMG-Novelle: Kloesel/ Cyran/ Feiden/ Pabel, Arzneimittelrecht Kommentar, Stuttgart, Stand: April 2006, § 19 AMG Anm. 2 und 15; Sander, Arzneimittelrecht, Stuttgart, Stand: März 2006, § 19 AMG Anm. 1.
- 10 Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 2031).
- 11 Dazu ausführlich: Hasskarl/ Ziegler, Rechtliche Verantwortung und Aufgaben der sachkundigen Person, PharmR 2005, 15 (diese Darstellung ist durch die 14. AMG-Novelle überholt).
- 12 Richtlinie 2001/83/EG vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (Amtsblatt EG Nr. L 311/67), zuletzt geändert durch Richtlinie 2004/27/EG vom 31. März 2004 (Amtsblatt EU Nr. L 136/34).
- 13 Richtlinie 2001/82/EG vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (Amtsblatt EG Nr. L 311/1 vom 28. November 2001), zuletzt geändert durch Richtlinie 2004/28/EG vom 31. März 2004 (Amtsblatt EU Nr. L 136/58 vom 30. April 2004).
- 14 Vgl. amtliche Begründung in BR-Drs. 15/5316 vom 19. April 2005, Seite 35.
- 15 Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union, Band 4, Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis. Der EG-GMP-Leitfaden ist mittlerweile (ohne Anhänge) abgedruckt im Bundesanzeiger Nr. 210 vom 9. November 2006 (Seite 6887 ff.).
- 16 Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens vom 1. Juli 1998 (BGBl. I S. 1752), zuletzt geändert durch Verordnung vom 31. Oktober 2006 (BGBl. I S. 2407).
- 17 Vgl. Punkt 2,4 ff. des EG-GMP-Leitfadens.
- 18 Bezüglich der Kennzeichnung und der Packungsbeilage hat der Leiter der Herstellung lediglich die technisch ordnungsgemäße Abwicklung (z.B. Zuordnung des richtigen Etiketts, gute Lesbarkeit usw.) sicherzustellen. Die Überprüfung der inhaltlichen Richtigkeit, insbesondere auf Übereinstimmung mit den Zulassungsunterlagen, obliegt dagegen dem Informationsbeauftragten nach § 74a AMG (Sander (Fn. 9), § 19 AMG Anm. 3).
- 19 BR-Drs. 398/06 vom 31. Mai 2006, Seite 67.
- 20 Kloesel/ Cyran/ Feiden/ Pabel (Fn. 9), § 19 AMG Anm. 6; Sander (Fn. 9), Anm. 2; zur Bedeutung der Herstellungserlaubnis und Zulassung vgl. auch Art. 51 Abs. 1 Buchstabe a) Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel 2001/83/EG, Art. 4 Abs. 1 GMP-Richtlinie 2003/94/EG, EG-GMP-Leitfaden Anhang 16 Punkt 1.4, 2.2 und 8,1 Punkt a).
- 21 So noch zum Herstellungsleiter nach altem Recht: Kloesel/ Cyran/ Feiden/ Pabel (Fn. 9), § 19 AMG Anm. 7.
- 22 Nicht dazu gehören die pharmakologisch-toxikologischen oder klinischen Prüfungen nach § 22 Abs. 2 AMG; Kloesel/ Cyran/ Feiden/ Pabel (Fn. 9), § 14 AMG Anm. 4.
- 23 Sander (Fn. 9), § 19 AMG Anm. 5.
- 24 Dazu ausführlich Hasskarl/ Ziegler (Fn. 11), PharmR 2005, 15, 17 ff.

- 25 Vgl. auch § 14 Abs. 1 Nr. 1 AMG: Es muss für die Erteilung der Herstellungserlaubnis «mindestens eine Person mit der nach § 15 erforderlichen Sachkenntnis vorhanden [sein] ..., die für die in § 19 genannten Tätigkeiten verantwortlich ist ...».
- 26 BR-Drs. 398/ 06 vom 31. Mai 2006, Seite 66.
- 27 So für das Europäische Recht auch *Hasskarl/ Ziegler* (Fn. 11), PharmR 2005, 15, 18.
- 28 Ein Problem besteht dann nicht, wenn – wie dies oft in der Praxis der Fall sein wird – der Leiter der Qualitätskontrolle in Personalunion auch als sachkundige Person bestellt ist (vgl. § 14 Abs. 1 Nr. 1 AMG).
- 29 BT-Drs. 15/ 5316 vom 20. April 2005 (elektronische Vorabfassung), Seite 85.
- 30 Vgl. schon *Hasskarl/ Ziegler* (Fn. 11), PharmR 2005, 15, 18.
- 31 Vgl. auch die amtliche Begründung zu § 7 Abs. 1 PharmaBetrV in der Fassung der 12. AMG-Novelle (BT-Drs. 15/ 2109 vom 1. Dezember 2003, Seite 93): «In Absatz 1 wird deutlich gemacht, dass die Anforderungen an die Freigabe einer Charge über die Unterzeichnung des Herstellungs- und des Prüfprotokolls hinausgehen.»
- 32 Vgl. auch Art. 11 Abs. 1 Satz 1 EG-GMP-Richtlinie 2003/ 94/ EG.
- 33 Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens vom 1. Juni 1998 (BGBl. I S. 1752), zuletzt geändert durch Verordnung vom 31. Oktober 2006 (BGBl. I S. 2407).
- 34 Entwurf der Bundesregierung in BT-Drs. 16/ 3146 vom 25. Oktober 2006 (mit der Stellungnahme des Bundesrates und der Gegenäußerung der Bundesregierung).
- 35 Richtlinie 2005/ 62/ EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/ 98/ EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf gemeinschaftliche Standards und Spezifikationen für ein Qualitätssystem für Blutspendeeinrichtungen (Amtsblatt EU Nr. L 256/ 41 vom 1. Dezember 2005).
- 36 BR-Drs. 398/ 06 (Fn. 19), Seite 85.
- 37 Überdies sind abweichend von § 4 Abs. 2 Satz 1 AMWHV Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal vorzuhalten, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität der Blutzubereitung haben könnten, § 31 Abs. 2 AMWHV.