

Archivierung elektronischer Daten im GxP-Umfeld

Teil 2*): Reprozessierbarkeit von GMP-Daten / Ein Konzeptionspapier der APV-Arbeitsgruppe IT

Dieter Weiser

Nycomed GmbH, Konstanz

In dem folgenden Beitrag werden die regulatorische Anforderungen in Bezug auf Verfügbarkeit, Lesbarkeit und Reprozessierbarkeit von GMP Daten dargestellt. Es wird detailliert auf die technischen und organisatorischen Aspekte der Reprozessierbarkeit eingegangen. Dabei werden die unterschiedlichen Ansätze für proprietäre bzw. Standardformate aufgezeigt. Weiterhin werden die Nutzen und Aufwände für die Sicherstellung der Reprozessierbarkeit und die bloße Sicherung der Ergebnisse betrachtet.

1. Einleitung

Der folgende Beitrag ist der zweite Teil einer mehrteiligen Reihe zum Thema Archivierung elektronischer Daten in GxP-Umfeld, die von der Fachgruppe Informationstechnologie der APV erarbeitet wurde. Im ersten Teil wurden die Prozesse und Rollen bei der elektronischen Archivierung vorgestellt. Im zweiten Teil geht es um die Anforderungen zur Reproduzierbarkeit von GMP Daten. Der dritte Teil wird sich mit der Umsetzung der Archivierung beschäftigen.

Bei der Langzeitverfügbarkeit von elektronischen Daten stellt sich die Frage, ob die Daten aus formalen oder firmeninternen Gründen reprozessierbar bleiben sollen oder nicht. Dies stellt insbesondere im Laborbereich ein wesentliches Problem dar. Viele Analysengeräte sind an PCs an-

geschlossen auf denen mit spezieller Software Rohdaten aufgezeichnet und in einem proprietären Format gespeichert werden. Unter Berücksichtigung diverser Metadaten und nach Anwendung bestimmter Berechnungsalgorithmen können aus diesen Rohdaten Ergebnisse erzeugt werden. Diese Ergebnisse können ge-

druckt oder in einem Standardformat wie PDF oder XML gespeichert werden. Die Speicherung der Ergebnisse stellt aber noch keine Reprozessierbarkeit sicher. Reprozessierbarkeit bedeutet, dass auch zu einem späteren Zeitpunkt aus den ursprünglichen Rohdaten Ergebnisse neu berechnet werden können. Insbesondere bei chromatographischen Analysen, z. B. HPLC kann es sein, dass ein Ergebnis neu berechnet werden soll (z. B. Reintegration bestimmter Peaks im Chromatogramm). Zur Berechnung von Resultaten wird hierbei eine Vielzahl von Parametern (Metadaten) verwendet, die von Analyse zu Analyse variieren können. Wird nun ein Ergebnis angezweifelt, weil z. B. eine Verunreinigung nicht als Peak er-

Abkürzungen

ASCII	American Standard Code for Information Interchange
ASTM	(Früher: American Society for Testing and Materials)
CFR	Code of Federal Regulation (US-Amerikanisches Bundesgesetz)
EC	European Commission
ERP	Enterprise Resource Planning (Unternehmensweite Ressourcenplanung)
EU	Europäische Union
FDA	Food & Drug Administration (US-Amerikanische Gesundheitsbehörde)
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
LIMS	Labor-Information-Management-System
NIST	National Institute of Standards and Technology
PDF	Portable Document Format
PC	Personalcomputer
SOP	Standard Operation Procedure (Standardarbeitsanweisung)
XML	Extensible Markup Language

*) Teil 1 siehe Pharm. Ind. 2010;72(1):51–54 (Batoulis et al.).

kannt wird, obwohl sie in der Grafik sichtbar ist, kann die Berechnung mit anderen Parametern wiederholt werden, so dass der Peak erkannt und gelistet wird. Um Trends frühzeitig zu erkennen, kann es durchaus sinnvoll sein, „alte“ Ergebnisse nochmals zu berechnen.

Um Ergebnisse neu zu berechnen, müssen die Rohdaten (d.h. die ursprünglichen Messwerte), die erforderlichen zugehörigen Metadaten und der verwendete Algorithmus vorhanden sein (Abb. 1).

In diesem Beitrag werden die Möglichkeiten und Notwendigkeiten der Reprozessierbarkeit von Ergebnissen behandelt. Für die Frage der Reprozessierbarkeit ist es nicht wichtig, ob die Daten tatsächlich archiviert, oder ob sie permanent im System gehalten werden. Für die Festlegung der Archivierungsstrategie ist es jedoch von Bedeutung, ob Reprozessierbarkeit erforderlich ist oder nicht.

2. Archivierungsstrategie

In der Archivierungsstrategie sollte bedacht werden, wie lange Daten in zentralen Systemen wie ERP oder LIMS online gehalten werden und ab wann sie archiviert bzw. gelöscht werden können.

In Bezug auf die Archivierungsstrategie lassen sich analytische Daten in 3 Gruppen einteilen:

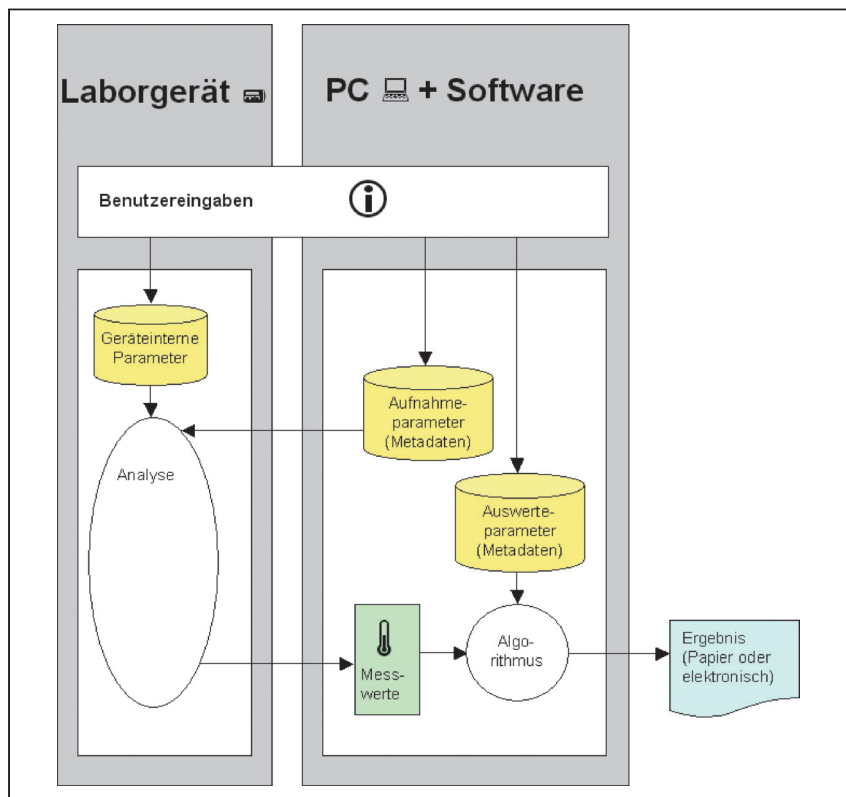
- Freigabeanalytik (Chargenbezogene Analytik von Handelswaren, Ausgangsstoffen usw.)
- Stabilitätsstudien
- Methodenentwicklung und -validierung

Im Folgenden wird exemplarisch der Prozess der Freigabeanalytik betrachtet (Abb. 2).

Wichtige Aspekte sind hier:

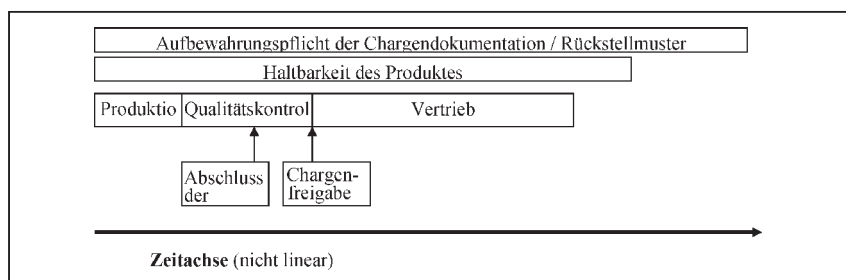
- Die Chargendokumentation enthält u. a. die – aus den analytischen Rohdaten – erzeugten Ergebnisse. Die Integrität, Sicherheit und Verfügbarkeit der Chargendokumentation muss während der gesamten Aufbewahrungspflicht sichergestellt werden. Das Medium für die Chargendokumenta-

■ **Abbildung 1**



Zusammenhang von Rohdaten (grün), Metadaten (gelb) und Ergebnis (blau) bei Laboranalysen.

■ **Abbildung 2**



Prozess der Freigabeanalytik.

tion ist nicht festgelegt, es kann sowohl Papier als auch ein elektronisches sein. Die Reprozessierbarkeit von analytischen Rohdaten ist nicht gefordert.

- Neben den regulatorischen Anforderungen könnte auch ein Eigeninteresse an der Reprozessierbarkeit von analytischen Daten bestehen. Ein wichtiges Datum für diese Überlegung ist die Char-

genfreigabe. Davor werden Ergebnisse intensiv geprüft. Hier kann ein entdeckter Fehler durch eine Reprozessierung der Rohdaten analysiert werden, anstatt eine aufwendige Wiederholanalyse durchzuführen. Dies muss in einem kontrollierten Prozess (SOPs) durchgeführt werden und kann durch entsprechende Systemfunktionen (Audit Trail, Zugriffsschutz

usw.) unterstützt werden. Nach der Chargenfreigabe ist es unwahrscheinlich, dass Daten reprozessiert werden müssen. Im Falle einer Reklamation wird die Chargendokumentation herangezogen. Eventuell ist eine Nachanalyse an einem Rückstellmuster erforderlich. Wie anfangs bereits erwähnt, könnte eine Reprozessierung nützlich sein, um vermutete Trends zu analysieren. Ob sich der Aufwand für die Sicherstellung der Reprozessierbarkeit lohnt, kann in einer risikobasierten Kosten-Nutzen Analyse ermittelt werden. Aspekte dabei sind (u. v. a.), wie lange das Produkt schon auf dem Markt ist und wie oft es Reklamationen gab.

- Betrachtet man die Zeiträume, wenige Wochen vom Produktionsbeginn bis zur Chargenfreigabe sowie 5 bis 10 Jahre Aufbewahrungspflicht, könnte ein praktikabler Ansatz sein, die Reprozessierbarkeit nur bis zur Chargenfreigabe sicherzustellen. Viele Probleme der Archivierung oder Langzeitspeicherung hätte man bei diesem Ansatz nicht.
- Verzichtet man auf die Reprozessierbarkeit könnten auch die Rohdaten regelmäßig gelöscht werden. Wichtig bei diesem Ansatz ist, dass die Ergebnisse in der Chargendokumentation alle erforderlichen Informationen enthalten. Werden in einer SOP für eine bestimmte Analyse bestimmte Parametereinstellungen gefordert, so sollten diese im Ergebnisbericht enthalten sein, um beweisen zu können dass gemäß der SOP gearbeitet wurde.

3. Daten und Systeme

Basis für die Reprozessierbarkeit ist zunächst die Reproduzierbarkeit, d. h. es muss – im Rahmen einer Validierung – sichergestellt worden sein, dass die wiederholte Berechnung das gleiche Ergebnis ergibt wie das gespeicherte Ergebnis, solange keine Parameter geändert wurden. Dazu ist folgendes zu beachten:

- Messwerte: Diese werden (i. d. R.) einmalig aufgenommen und anschließend nicht mehr verändert. Meistens werden diese Daten in einem proprietären Binärformat gespeichert, so dass eine bewusste Manipulation nicht möglich ist. Um diese Daten langfristig verfügbar zu halten, ist es unerheblich, ob die Daten im System bleiben, auf einem zentralen Server gespeichert werden oder in ein Archiv ausgelagert werden. Integrität und Verfügbarkeit sind dazu sicherzustellen
- Metadaten: Hier muss zunächst zwischen 2 Gruppen differenziert werden:
 - „Einmalige“ Metadaten, die zu einer bestimmten Analyse eingegeben und gespeichert werden, z. B. Einwaage, Material- und Chargennummer. Neben der Datensicherung muss hier zusätzlich definiert werden, wie eine nachträgliche Datenveränderung der Metadaten verhindert werden soll. Eine Möglichkeit besteht darin, dass es softwareseitig eine Funktion zum Beenden einer Analyse gibt, die dafür sorgt dass eine weitere Bearbeitung dieser Daten nicht mehr möglich ist.
 - „Wiederkehrende“ Metadaten, die für mehrere Analysen verwendet werden, z. B. Methoden, und für die Folgeanalysen ggf. modifiziert werden müssen. In diesem Fall muss verhindert werden, dass durch Anpassung der Metadaten an nachfolgenden Analysen, die ursprünglich verwendeten Methodenparameter nicht mehr nachvollziehbar sind. Dies ist möglich, indem Methoden versioniert werden, so dass jede Änderung von Methodenparameter zu einer neuen Version führt. Alle Versionen müssen erhalten bleiben und bei jeder Analyse muss die verwendete Version der Methode gespeichert werden. Eine andere Möglichkeit ist, alle Methodenparameter mit der

Analyse abzuspeichern. Bei einigen (älteren) Systemen werden nur die Messdaten und die letzte Einstellung der Methodenparameter gespeichert. In so einem Fall wäre es akzeptabel, die Methodenparameter auszudrucken und auf Papier vorzuhalten, so dass im Falle einer Reprozessierung, die Einstellungen wieder hergestellt werden können.

- Datenstruktur: Daten können unterschiedlich organisiert sein. Messwerte und Metadaten können pro Analyse in einer einzelnen Datei oder in verschiedenen Dateien gespeichert sein. Teile oder die gesamten Daten können aber auch in einer Datenbank gespeichert sein. Es können auch Daten von verschiedenen Analysen in einer Datei gespeichert sein. Um aus diesen Daten das richtige Ergebnis zu erzeugen, muss die Software die Datenstruktur kennen.
- Datenformat: Zur Auswertung der gespeicherten Daten muss auch das Datenformat, in dem die einzelnen Daten gespeichert sind, bekannt sein. Daten können in einem proprietären Binärformat gespeichert werden oder in einem allgemeinen Format wie ASCII.
- Algorithmus: Der tatsächliche Berechnungsalgorithmus muss bekannt sein, mit dem aus den Messwerten, den Methodenparametern und einem Teil der Benutzereingaben (z. B. Einwaage) das Ergebnis berechnet wird.

Der verwendete Algorithmus ist in der eingesetzten Software implementiert. Dennoch lohnt sich ein getrennter Blick auf Algorithmus und Software, denn zumindest theoretisch ist die Reprozessierbarkeit auf zwei Wegen erreichbar:

- Die Rohdaten und die Metadaten werden im Originalformat gespeichert. In diesem Fall muss sichergestellt werden, dass die Software verfügbar bleibt. Falls diese Software ein bestimmtes Betriebssystem benötigt, muss auch dieses verfügbar bleiben. Im schlimms-

ten Fall muss auch die Hardware aufgehoben werden, wenn das erforderliche Betriebssystem auf aktueller Hardware nicht läuft. Dieser Ansatz wird oft als Computermuseum bezeichnet. Probleme dabei sind: Hoher Platzbedarf, Hardware-Alterung, fehlendes Fachwissen für alte Rechner und Betriebssysteme. Auch der Einsatz von Emulatoren oder virtuellen Maschinen könnte hier angedacht werden. Dies ist jedoch nur begrenzt möglich, je nach Aktualität des Betriebssystems. Auch Softwareschutz-Mechanismen (Softwareaktivierung, Dongles) können die Verwendung von Emulatoren unmöglich machen.

- Unter folgenden Umständen kann die Reprozessierbarkeit systemunabhängig erreicht werden:
 - Der verwendete Algorithmus ist bekannt und dokumentiert.
 - Die Rohdaten und alle Metadaten werden in einem menschlich lesbaren Format (z. B. XML, ASCII) gespeichert.
 - Die Datenstruktur ist bekannt. Sind diese Bedingungen erfüllt, wäre es theoretisch möglich, dass Ergebnisse nicht nur mit der Original-Software berechnet werden können, sondern auch mit anderer Software. Ist also eine bestimmte Software auf aktueller Hardware nicht mehr lauffähig, besteht die Alternative, eine andere Software zu verwenden, anstatt das alte System aufzubewahren. Hilfreich wäre dabei ein allgemein anerkanntes Standardformat und die Bereitschaft der Hersteller dieses Standardformat zu verwenden. Ein XML basiertes Standardformat¹⁾ für Labordaten ist in Arbeit. Ob und wann sich dieses durchsetzen wird, lässt sich noch nicht sagen.

¹⁾ AnIML = Analytical Information Mark-up Language. Von NIST entwickelt. Weiterentwicklung durch ASTM.

Ein weiterer Aspekt ist die Rundung von Ergebnissen. Berechnungen erfolgen auf verschiedenen Ebenen wie Software, Basissoftware, Betriebssystem und Prozessor. Jede Änderung, auch der Austausch scheinbar identischer Hardware, kann zu unterschiedlichen Rundungsergebnissen führen. Das Risiko durch Rundungsfehler sollte analysiert werden. Ein risikobasierter Ansatz könnte so aussehen, dass die Anzahl der gültigen Stellen eines Ergebnisses festgelegt wird, die reprozessiert werden muss.

4. Regulatorische Anforderungen

Als 1997 der 21 CFR Part 11²⁾ in Kraft trat, entstand die Meinung, dass alle elektronisch erzeugten Rohdaten elektronisch verfügbar und lesbar bleiben müssen. Verstärkt wurde diese Ansicht durch weitere Guidelines der FDA. 2003 wurden diese Guidelines jedoch zurückgezogen³⁾. Gleichzeitig veröffentlichte die FDA die Guideline „Part 11 – Scope and Application“⁴⁾. Das Prinzip, dass Rohdaten nur im Originalformat gespeichert werden dürfen, wurde aufgegeben. Die Konvertierung von Daten ist hier nicht mehr ausgeschlossen. Auch eine Konvertierung von elektronischen Daten zu papierbasierten Daten ist möglich, was

²⁾ 21 CFR Part 11 – Electronic Records; Electronic Signatures.

³⁾ Folgende Guidelines wurden 2003 zurückgezogen:

- CPG 7153.17: Enforcement Policy: 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures
- 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures, Validation
- 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures, Glossary of Terms
- 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures, Time Stamps
- 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures, Maintenance of Electronic Records
- 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures, Electronic Copies of Electronic Records.

⁴⁾ Guidance for Industry – Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application.

bedeuten würde, dass Daten in Papierform ausgedruckt und die ursprünglichen elektronischen Daten gelöscht werden würden. Voraussetzung dafür ist, dass der Inhalt und die Bedeutung der Daten erhalten bleibt und dass alle Anforderungen der „Predicate Rules“⁵⁾ erfüllt werden. Aus dem Part 11 ergibt sich demnach keine Forderung nach Reproprozessierbarkeit.

Eine differenzierte Betrachtung der regulatorischen Anforderungen im GMP-, GCP- und GLP-Bereich ist erforderlich. Im Folgenden wird der GMP-Bereich beispielhaft betrachtet.

Aus den GMP-Regulativen⁶⁾ lässt sich keine Forderung nach Reproprozessierbarkeit von analytischen Rohdaten ableiten. Wichtige Aspekte bei der Archivierung von GMP-Daten sind die sichere Aufbewahrung sowie die Verfügbarkeit, d. h. angeforderte Daten müssen schnell und in lesbarer Form wiedergefunden werden, unabhängig vom Format der Daten. In vielen Fällen⁷⁾ wird die Aufbewahrung in Form von Fotokopien oder Mikrofilm sogar explizit erlaubt, d. h. diese Daten lassen sich auch nicht mehr reprozessieren.

⁵⁾ Predicate Rules der USA:

- Predicate Rules im GCP-Bereich (inkl. Regulatory Affairs):
 - FDA, 21 CFR Part 50 – Protection of Human Subjects
 - FDA, 21 CFR Part 54 – Financial Disclosure by Clinical Investigators
 - FDA, 21 CFR Part 56 – Institutional Review Boards
 - FDA, 21 CFR Part 310 – New Drugs
 - FDA, 21 CFR Part 312 – Investigational New Drug Application
 - FDA, 21 CFR Part 314 – Applications for FDA Approval to Market a New Drug
- Predicate Rules im GLP-Bereich:
- FDA, 21 CFR Part 58 – Good Laboratory Practice for Non-clinical Laboratory Studies
- Predicate Rules im GMP-Bereich:
- FDA, 21 CFR Part 210 – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs
 - FDA, 21 CFR Part 211 – Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals

Predicate Rules für Medizinprodukte:

- FDA, 21 CFR Part 820 – Quality System Regulation.

⁶⁾ EU GMP Guide, 21 CFR Part 211/210.

⁷⁾ Z. B. 21 CFR Part 211 Subpart J Sec 211.180 (d).

Im EU-GMP-Guide⁸⁾ wird empfohlen, bestimmte Daten⁹⁾ so zu halten, dass Trendanalysen möglich sind. In vielen Firmen gibt es zentrale Datenbanken (z. B. ERP oder LIMS), in denen analytische Ergebnisse sowie Produktionsdaten wie Ausbeute und Umgebungsmonitoring erfasst werden. Diese stehen dann für statistische Auswertungen wie Trendanalysen zur Verfügung, ohne dass dabei auf die analytischen Rohdaten zurückgegriffen werden muss.

5. Fazit

Diese vorliegende Betrachtung zeigt, dass es bei der Festlegung der Archivierungsstrategie einen großen Unterschied macht, ob nur Ergebnisse gesichert werden sollen, oder ob zusätzlich die Reprozessierbarkeit si-

⁸⁾ Guide to good manufacturing practice for medicinal products.

⁹⁾ EU GMP Guide Section 6.9: For some kinds of data (e.g. analytical tests results, yields, environmental controls, ...) it is recommended that records in a manner permitting trend evaluation be kept.

chergestellt werden soll. Solange kein Standardformat für Labordaten verfügbar ist, ist der Aufwand für die Sicherstellung der Reprozessierbarkeit wesentlich höher als die bloße Sicherung der Ergebnisse.

Bevor man sich jedoch mit den technischen Details zur Reprozessierbarkeit auseinandersetzt, um das „Wie“ zu klären, lohnt sich erst einmal ein Blick auf das „ob überhaupt“, dann auf das „Was“.

Eine genaue Analyse der Anforderungen gibt Aufschluss darüber, welche Daten aufbewahrt werden müssen. Diese kann in einem Routine-GMP-Labor etwas völlig anderes ergeben als in einem präklinischen Forschungslabor.

Referenzen

- EC, GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS
- FDA, 21 CFR Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures, Rockville 1997
- FDA, 21 CFR Part 50 – Protection of Human Subjects
- FDA, 21 CFR Part 54 – Financial Disclosure by Clinical Investigators

- FDA, 21 CFR Part 56 – Institutional Review Boards
- FDA, 21 CFR Part 58 – Good Laboratory Practice for Non-clinical Laboratory Studies
- FDA, 21 CFR Part 210 – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs
- FDA, 21 CFR Part 211 – Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals
- FDA, 21 CFR Part 310 – New Drugs
- FDA, 21 CFR Part 312 – Investigational New Drug Application
- FDA, 21 CFR Part 314 – Applications for FDA Approval to Market a New Drug
- FDA, 21 CFR Part 820 – Quality System Regulation
- FDA, Guidance for Industry, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application, Rockville 2003

Teil 3 erscheint in der nächsten Ausgabe dieser Zeitschrift.

Korrespondenz:

Dieter Weiser,
Nycomed GmbH,
Byk-Gulden-Str. 2,
78467 Konstanz (Germany),
Fax +49 (0) 75 31 84-932 42
e-mail: dieter.weiser@nycomed.com

Redaktion: Claudius Arndt und Viktor Schramm. Sekretariat: Gudrun Geppert. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. e-mail: redaktion@ecv.de. <http://www.ecv.de>. Herstellung: stm media GmbH / druckhaus köthen GmbH, 06366 Köthen (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: „pharmind“ erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Print-Ausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): Inland: 248,00 € plus 29,00 € Versand. Ausland (Europa mit VAT ID Nr.): 222,43 € plus 32,71 € Versand (Luftpost: 102,80 €). Ausland (Europa ohne VAT ID Nr. und weiteres Ausland): 248,00 € plus 35,00 € Versand (Luftpost: 110,00 €). Preis für das Einzelheft: je 28,00 € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

© ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf (Germany).

Printed in Germany · ISSN 0031-711 X