Roemer, Sandkühler, Schmitt, Veit

Computergestützte Systeme im GMP-Umfeld

Hardware und Software GMP-konform validieren und betreiben

GMP VERLAG Peither

GMP-Fachwissen TECHNIK

GMP-BERATER Auszug

Markus Roemer, Dr. Dennis Sandkühler, Dr. Siegfried Schmitt,
Prof. Dr. Markus Veit

Computergestützte Systeme im GMP-Umfeld

Hardware und Software GMP-konform validieren und betreiben

Auszug aus dem GMP-BERATER

GMP VERLAG Peither

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek. Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie, detaillierte bibliographische Daten sind online über die Website der Deutschen Nationalbibliothek abrufbar.

ISBN: 978-3-95807-282-4

2. aktualisierte Auflage 2022

© Copyright 2022 – Alle Inhalte, insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, einschließlich der Vervielfältigung, Veröffentlichung, Bearbeitung und Übersetzung, bleiben vorbehalten,
GMP-Verlag Peither AG.

GMP-Verlag Peither AG
Karlstraße 2
79650 Schopfheim
Deutschland

Telefon +49 7622 66686-70
Telefax +49 7622 66686-77
E-Mail: service@gmp-verlag.de
www.gmp-verlag.de

UStID-Nr. DE 251226929
HRB 700572 Amtsgericht Freiburg im Breisgau
Vorstand: Barbara Peither, Thomas Peither
Aufsichtsrat: Horst Geiger (Vorsitz)

Herausgeben von: Barbara Peither, GMP-Verlag Peither AG
Redaktion: Dr. Doris Borchert, GMP-Verlag Peither AG
Umschlaggestaltung, Illustration: Diana Sutter, GMP-Verlag Peither AG
Titelfoto: Bildagentur Fotolia
Satz: Computrain Marcus Bollenbach, Bad Krozingen
Druck: Frick Kreativbüro & Onlinedruckerei e.K.

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie eventuelle Druckfehler keine Haftung.

Vorwort

Computergestützte Systeme spielen eine zentrale Rolle bei der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln. Dies erklärt auch, warum solche Systeme unter GMP-Gesichtspunkten validiert sein müssen.

Im Kapitel **Zielsetzung und Bedeutung der Computervalidierung** erläutert Markus Roemer wichtige Begriffe, geht auf die Verknüpfung mit Qualitäts- und Risikomanagement ein und betrachtet Kosten und Nutzen der Computervalidierung.

Dr. Dennis Sandkühler liefert einen Überblick über die **regulatorischen Anforderungen** in Deutschland, Europa und USA. Dabei unterscheidet er zwischen Anforderungen an das computergestützte System und Anforderungen an dessen Validierung – eine Abgrenzung, die für die Planung und Umsetzung von großer Bedeutung ist.

Eine wichtige Voraussetzung für die Validierung ist das Verständnis des **System-Lebenszyklus**, der von der Planung bis zur Stilllegung reicht. Dr. Siegfried Schmitt beschreibt die Spezifikations- und Testphasen des zur Validierung üblicherweise herangezogenen V-Modells. Er geht dabei auch auf wichtige Aspekte der Softwareentwicklung, Konfiguration und Anpassung ein.

Die **Systemklassifizierung** gemäß GAMP®5 sieht vier Softwareklassen vor, die sich in ihrer Komplexität und dem dazugehörigen Validierungsumfang unterscheiden. Diese Einstufung muss über einen Prozess des **Risikomanagements** weiter verfeinert werden. Ziel ist es, die erkannten Risiken zu bewerten und durch geeignete Maßnahmen zu minimieren.

Die eigentliche **Validierung** umfasst die Festlegung der Rollen und Verantwortlichkeiten, das Aufstellen einer Validierungspolitik, die Inventarisierung der Systeme, die Erstellung und Abarbeitung der Validierungspläne und die Zusammenfassung und Auswertung der Ergebnisse in den Validierungsberichten. An die Validierung schließen sich Datenmigration und Inbetriebnahme an.

Für den **Betrieb** eines computergestützten Systems müssen zahlreiche Abläufe definiert, in SOPs beschrieben und geschult werden. Zu den relevanten Themen zählen Zugangsberechtigungen, Datensicherung und Archivierung, Notfallplanung und Datenwiederherstellung, der Umgang mit Änderungen und Fehlern, die periodische Überprüfung und die letztendliche Stilllegung des Systems.

Werden für die Validierung **externe Dienstleister** hinzugezogen, müssen diese vor der Auftragsvergabe qualifiziert werden. In Kapitel 7 finden Sie einen Fragenkatalog zur Bewertung von Dienstleistern und Lieferanten, mit dem Sie sich auf die Auditierung vorbereiten können. Hilfreiche Tipps zu wichtigen Inhalten des Dienstleistungsvertrags ergänzen die Ausführungen.

Kaum ein Bereich entwickelt sich so rasant wie die Informationstechnologie. Dabei hat die grundlegende Forderung nach **Datenintegrität** in jüngster Zeit einen besonderen Stellenwert eingenommen. Prof. Dr. Markus Veit beschreibt

in Kapitel 8 die wichtigsten Anforderungen an die Datenintegrität, die aus den aktuellen Vorgabedokumenten abgeleitet werden können. Zur Einhaltung der Vorgaben sollten geeignete Überwachungssysteme vorhanden sein. Außerdem sollten regelmäßig Personalschulungen durchgeführt werden. Die Forderung nach Datenintegrität bezieht sich auf den gesamten Lebenszyklus und schließt auch die Archivierung mit ein.

Viele Abbildungen, Beispiele, Tabellen und Checklisten erleichtern die Einarbeitung in das Thema Computergestützte Systeme. Am Ende des Buches finden Sie in den Informationsquellen ein umfangreiches Verzeichnis von weiterführender Literatur und Regelwerken als Grundlage für eine Vertiefung in die Materie.

Dieses Buch beinhaltet Themen aus dem Bereich Computergestützte Systeme, die in dem Wissensportal GMP-BERATER enthalten sind. Der GMP-BERATER behandelt alle Themen, die für die GMP-Konformität in der Arzneimittelherstellung von Bedeutung sind.

Schopfheim, Februar 2022

Computergestützte Systeme © GMP-Verlag Peither AG

Inhaltsverzeichnis

Vorwort i

1 Zielsetzung und Bedeutung der Computervalidierung 3

2 Regulatorische Anforderungen an computergestützte Systeme und den Validierungsprozess 11

2.A Regularien und Leitlinien 11
2.B Anforderungen an computergestützte Systeme und die Validierung computergestützter Systeme 12
2.C Analyse der Anforderungen 13

3 System-Lebenszyklus 44

3.A Was ist ein Computersystem? 44
3.B Welche Phasen beinhaltet der System-Lebenszyklus? 44
3.C Das „V-Modell“ 46
3.D Softwareentwicklung 50
3.E Konfiguration und Anpassung (Customization) 53

4 Systemklassifizierung und Risikomanagement 57

4.A Systemklassifizierung nach ISPE GAMP®5 57
4.B Risikomanagement in der Validierung computergestützter Systeme 64

5 Validierung computergestützter Systeme 81

5.A Validierungsorganisation 82
5.B Validierungsplan 87
5.C Spezifikationen (Lasten-/Pflichtenheft) 90
5.D Unit-, Integrations-, System- und Akzeptanztests 92
5.E Validierungsbericht 99
5.F Datenmigration und Inbetriebnahme 100
5.G Beispiele 101
5.H Retrospektive Betrachtung von Altsystemen 110

6 Betrieb computergestützter Systeme 114

6.A Systembeschreibungen 114
6.B Anwenderschulung 114
6.C Arbeitsanweisungen (SOPs) 115
6.D Zugangsberechtigungen und Sicherheit (Virenschutz) 115
6.E Datensicherung (Backup) und Archivierung 117
6.F Notfallpläne 119
6.G Änderungs- und Fehlermeldewesen 120
6.H Periodische Überprüfung 123
6.I Stilllegung von computergestützten Systemen 123

7 Externe Dienstleister 125

7.A Verlagerung von Tätigkeiten 125
7.B Regularien und Industriestandards 126
7.C Dienstleistungsvereinbarung und Dienstleistungsvertrag 127
7.D Bewertung von Lieferanten und Dienstleistern 136

8 Datenintegrität – Allgemeine Anforderungen in GxP-regulierter Umgebung 141

8.A Einleitung 141
8.B Offizielle Vorgabedokumente 142
8.C Allgemeine Prinzipien und wichtige Definitionen 143
8.D Die wichtigsten Anforderungen an die Datenintegrität 148
8.E Maßnahmen zur Umsetzung und Überwachung der Datenintegrität 153
8.F Lebenszyklus von Daten 153

9 Informationsquellen 155

Die Autoren 158

Index 162

1 Zielsetzung und Bedeutung der Computervalidierung

Markus Roemer

Hier finden Sie Antwort auf folgende Fragen:
- Was ist ein computergestütztes System?
- Was versteht man unter „Computervalidierung"?
- Welche Rolle spielen Qualitätsmanagement und Risikomanagement für die Computervalidierung?
- Welche Bedeutung hat die Qualifizierung der IT-Infrastruktur?
- Wie sind Aufwand und Nutzen der Computervalidierung einzuschätzen?

Was wäre die moderne Arzneimittelherstellung ohne Computer? Von der Bestellung der Ausgangstoffe bis zur Auslieferung des fertigen Arzneimittels gibt es kaum noch einen Arbeitsschritt, der nicht in irgendeiner Weise von der ordnungsgemäßen Funktion eines computergestützten Systems abhängig ist. So gesehen ist es nicht verwunderlich, dass der Validierung computergestützter Systeme eine zentrale Bedeutung zukommt.

In diesem Buch erfahren Sie, welche regulatorischen Anforderungen dabei zu beachten sind, und in welchen Leitlinien Sie nützliche Informationen zur Umsetzung in die Praxis finden (siehe Kapitel 2 *Regulatorische Anforderungen an computergestützte Systeme und den Validierungsprozess*). Eine wichtige Voraussetzung für die Validierung ist das Verständnis des System-Lebenszyklus, der in Kapitel 3 *System-Lebenszyklus* vorgestellt wird. Systemklassifizierung und Risikomanagement sind wichtige Elemente, um Umfang und Tiefe der Validierung richtig einzuplanen. Ihre Anwendung wird in Kapitel 4 *Systemklassifizierung und Risikomanagement* erläutert. Die einzelnen Schritte der Validierung werden in Kapitel 5 *Validierung computergestützter Systeme* ausführlich beschrieben und anhand von Beispielen veranschaulicht. Welche Aspekte beim Betrieb eines computergestützten Systems aus GMP-Sicht relevant sind, erfahren Sie in Kapitel 6 *Betrieb computergestützter Systeme*. Die Besonderheiten bei der Zusammenarbeit mit externen Dienstleistern werden in Kapitel 7 *Externe Dienstleister* betrachtet. Mit zunehmender Digitalisierung wächst auch die zu beherrschende Datenflut. In Kapitel 8 *Datenintegrität – Allgemeine Anforderungen in GxP-regulierter Umgebung* werden die Allgemeinen Anforderungen an die Datenintegrität erläutert.

Zentrales Thema dieses Buches ist die Validierung von computergestützten Systemen, die im allgemeinen Sprachgebrauch häufig als **Computervalidierung** bezeichnet wird. Der Begriff *computergestütztes System* ist dabei historisch geprägt, wird hier thematisch aber breiter aufgestellt, um die heutige

Komplexität, den Stand der Technik und deren Zusammenhänge richtig darzustellen.

Vom computergestützten System zur Informationstechnologie

Mit dem Aufkommen von Computern in der Industrie in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde auch damit begonnen, die Qualität solcher Systeme mit regulatorischen Forderungen zu belegen. Ein bekanntes Beispiel ist das *Blue Book* („Guide to Inspection of Computerised Systems") der FDA aus dem Jahre 1983. Hier wurde z. B. schematisch eine Zentrale Recheneinheit (CPU) über zwei Kabel an eine analoge Signalquelle verbunden dargestellt, oder über die Möglichkeit von Netzwerken (z. B. über Satelliten) zwischen zwei verschiedenen Standorten geschrieben. Dies wirkt aus heutiger Sicht zwar amüsant, aber die Grundprinzipien der Validierung aus dem o.g. *Blue Book* sind interessanterweise heute noch zutreffend. Heutige Systeme oder Applikationen fallen dabei eher in den weiteren Bereich der *Informationstechnologie* (kurz: IT) und repräsentieren damit den sogenannten Stand der Technik, welcher grundlegend sehr verschieden geartet sein kann.

Die Validierung von computergestützten Systemen ist eine *interdisziplinäre* Aufgabe, die u. a. folgende **Elemente** beinhalten kann:

- Prozessanalyse
- Anforderungsmanagement
- Projektmanagement und -methoden
- Risikomanagement-Methoden
- Spezifikationen / Systembeschreibungen
- Software-Entwicklungsstandards
- Test-Management und Automatisierung
- IT-Management und Services
- Gute Dokumentationspraxis / Qualitätsmanagement

Eine Beteiligung von ausgewiesenen Fachexperten in diesen verschiedenen Aufgaben, die im Englischen *Subject Matter Experts* (SME) genannt werden, kann damit erforderlich sein.

Risikobasierte Validierung und skalierbare Modelle

Im Folgenden wird bewusst die Validierung ohne die traditionelle Darstellung eines V-Modells oder die herkömmlichen Phasen (DQ, IQ, OQ, PQ) beschrieben. Stattdessen werden skalierbare Validierungsmodelle dargestellt, sowie die dazugehörigen Kriterien zur Auswahl des geeigneten Modells.

Diese Kriterien führen zu einem sogenannten risikobasierten Validierungsansatz, der die Prozesse und Systemeigenschaften berücksichtigt. Daher wird eine mögliche Kategorisierung von Systemen vorgestellt. Generell gibt es eine Vielfalt von verschiedenen Validierungsobjekten wie z. B. IT-Systeme, Applikati-

onen, Tabellenkalkulationsprogramme, Prozessanlagen oder Laborsysteme, für die der geeignete und passende Validierungsansatz bestimmt werden muss. Dieser ist auch abhängig von der (GMP-) Kritikalität der Daten, die im Speziellen auf einem dieser Systeme verarbeitet oder gespeichert werden.

Qualitätssysteme

Die Validierung computergestützter Systeme ist ein wichtiger Bestandteil eines *Pharmazeutischen Qualitätssystems* (PQS) bzw. eines *Qualitätsmanagementsystems* (QMS) von Lieferanten und Dienstleistern. Die Validierung muss in dieses System integriert sein, zum Beispiel für die Dokumentenverwaltung der Validierungsaufzeichnungen oder die Regelung von Verantwortlichkeiten. Grundsätzlich sind IT-Projekte immer kommerziell oder vertraglich verbunden über einen Auftraggeber (z. B. pharmazeutischer Betreiber; Lastenheft) und einen Auftragnehmer (Lieferant, Dienstleister; Pflichtenheft). Beide Parteien müssen über ein entsprechendes, nachweisbares PQS bzw. QMS verfügen. Dies gilt auch, wenn der Auftragnehmer firmenintern für die Umsetzung verantwortlich wäre (z. B. IT-Abteilung). Je nach Bewertung und Komplexität eines IT-Projekts sollte eine Lieferantenbewertung über verschiedene Methoden einer Qualifizierung (z. B. Auditierung) erfolgen. Neben der qualitätsrelevanten Bewertung von Auftragnehmern können oftmals auch vertragliche Aspekte hinzu kommen, die in Qualitätsvereinbarungen (*Quality Agreements*) festgelegt sein müssen (z. B. Outsourcing, Gewährleistung, Antwortzeiten, etc.).

Eine wichtige Basis des Qualitätsmanagements ist das *Risikomanagement*, das auch für die Validierung in verschiedenen Phasen und Ausprägungen angewendet werden soll. Hieraus entstehen diverse qualitätsrelevante und nachvollziehbare Entscheidungen (*Quality Decisions*), die ebenso dokumentiert und nachweisbar sein müssen und im Validierungsansatz enthalten sind.

IT-Service-Management und Anwendungen

Viele Systeme werden im IT-Netzwerk und nicht als Einzelplatzlösung betrieben, was thematisch zur **Qualifizierung der IT-Infrastruktur** führt. Ferner werden im Rahmen von Prozessoptimierungen auch Systeme über Schnittstellen für den (bi-direktionalen) Datenaustausch miteinander verbunden. Solche Schnittstellen und die daraus resultierende, routinemäßige Datenübertragung müssen in die Überlegungen für die Validierung ebenso eingehen. Selbst die Festlegung, wo exakt die Systemgrenzen zu ziehen sind, ist nicht leicht zu treffen. Oft wird auch über IT-Lösungen gesprochen, die wiederum aus einzelnen IT-Systemen (von verschiedenen Herstellern) bestehen können.

Zu den heutigen Validierungsaufgaben gehört oftmals auch die Ablösung von bestehenden, im Betrieb befindlichen Systemen durch neue Systeme. Dabei kann zusätzlich die Anforderung einer *Datenmigration* und deren Validierung entstehen – oder die Fragestellung nach einem geeigneten *Archivierungskonzept*.

§ Anforderungen an computergestützte Systeme nach der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)

Abschnitt 2 § 3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis
Absatz (4): „Soweit nach dieser Verordnung anstelle der Schriftform elektronische Verfahren eingesetzt werden dürfen, ist sicherzustellen, dass die **elektronischen Dokumente** für die jeweiligen Empfänger jederzeit **leicht zugänglich** sind und dass sie in hinreichender Weise **vor unbefugten Manipulationen geschützt** sind."

Abschnitt 2 § 10 Allgemeine Dokumentation
Absatz (2): „Es muss mindestens sichergestellt sein, dass die Daten **während der Dauer der Aufbewahrungsfrist verfügbar** sind und innerhalb einer angemessenen Frist **lesbar gemacht werden können**. Die gespeicherten Daten müssen gegen **Verlust und Beschädigung geschützt werden**. Wird ein System zur automatischen Datenverarbeitung oder -übertragung eingesetzt, so genügt **statt der eigenhändigen Unterschrift der jeweils verantwortlichen Personen deren Namenswiedergabe**, wenn in geeigneter Weise sichergestellt ist, dass nur befugte Personen die Bestätigung über die ordnungsgemäße Ausführung der jeweiligen Tätigkeiten vornehmen können."

Abschnitt 3 § 17 Inverkehrbringen und Einfuhr
Absatz (6): „Die nach den Sätzen 3 bis 6 beizufügenden Unterlagen und erforderlichen Angaben können dem Empfänger auch elektronisch übermittelt werden. Bei einer elektronischen Übermittlung hat der Absender sicherzustellen, dass die **elektronischen Unterlagen und Angaben für die jeweiligen Empfänger jederzeit abrufbar sind und dass sie in hinreichender Weise vor Manipulationen geschützt** sind."

Abschnitt 3 § 20 Aufbewahrung der Dokumentation
Absatz (1): „Alle Aufzeichnungen über den Erwerb, die Herstellung einschließlich der Freigabe, die Prüfung, Lagerung, das Verbringen in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes, die Einfuhr oder die Ausfuhr, das Inverkehrbringen einschließlich der Auslieferung sowie Aufzeichnungen über die Tierhaltung und Aufzeichnungen der oder des Stufenplanbeauftragten oder der nach § 19 Abs. 7 Satz 1 entsprechend beauftragten Person sind vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren. **Die Aufbewahrung muss in einem geeigneten Bereich der von der Erlaubnis nach § 13, § 72 oder § 72c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes erfassten Räume erfolgen.** Die **Zugriffsberechtigung** zu den Aufzeichnungen nach Satz 1 ist durch geeignete Maßnahmen **auf dazu befugte Personen einzuschränken**. Für den Fall einer Schließung des Hersteller- oder Prüfbetriebs, in dem die Aufbewahrung der Dokumentation nach Satz 1 erfolgt, hat der pharmazeutische Unternehmer Vorsorge zu treffen, dass die **Dokumentation** während der gesamten **Aufbewahrungszeit** vorgehalten wird."
Siehe auch Abschnitt 4 § 29, Abschnitt 5a § 41

Abbildung 2-2 *Anforderungen an computergestützte Systeme: AMWHV*

Anforderungen an die Validierung computergestützter Systeme

Für die Validierung computergestützter Systeme sind folgende Paragrafen von Bedeutung:

- Abschnitt 1 – Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen – § 2
- Abschnitt 2 – Allgemeine Anforderungen – § 5 und § 10

Im Abschnitt 1 § 2 erfolgt eine Bestimmung der Begriffe Qualifizierung und Validierung (Abbildung 2-3).

§

Im Sinne der AMWHV ist

- **Qualifizierung** das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass ein spezifischer Ausrüstungsgegenstand oder eine spezifische Umgebungsbedingung für die Herstellung eines Produktes, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht, geeignet ist,
- **Validierung** das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Produkt hergestellt wird, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht,

Abbildung 2-3 *Begriffsbestimmmungen: AMWHV*

Im Abschnitt 2 § 5 wird die Qualifizierung von Betriebsräumen und deren Ausrüstung gefordert. Darunter fallen auch die Computerhardware und Infrastruktur. In § 10 wird gefordert, dass computergestützte Systeme (Datenverarbeitungssysteme), die in Prozesse, wie zum Beispiel der Herstellung, eingebunden sind, ausreichend validiert sein müssen, wenn mit deren Hilfe Aufzeichnungen erstellt oder verarbeitet werden.

!

Das bedeutet:

- Computerhardware und die damit verbundene IT-Infrastruktur müssen **qualifiziert** werden.
- Computergestützte Systeme in Prozessen oder Teilprozessen müssen **validiert** werden.

§

Anforderungen an die Validierung computergestützter Systeme nach der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)

Abschnitt 1 § 2 Begriffsbestimmungen: **Qualifizierung**
Abschnitt 1 § 2 Begriffsbestimmungen: **Validierung**

Abbildung 2-4 *Anforderungen an die Validierung computergestützter Systeme: AMWHV*

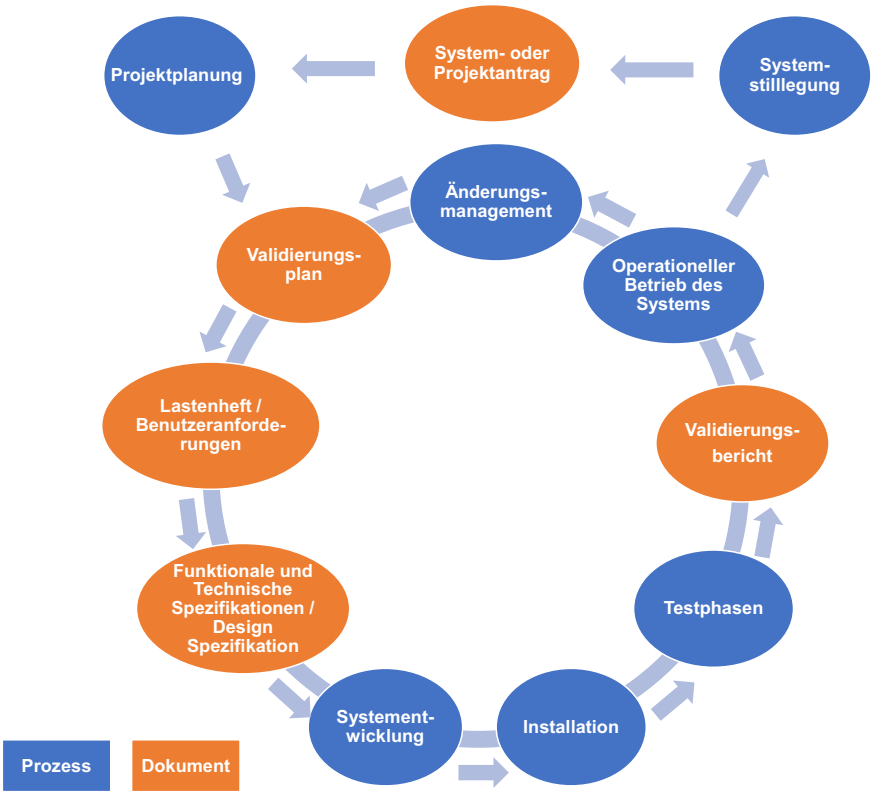

Abbildung 3-1 *Lebenszyklus computergestützter Systeme*

Diese dient als Grundlage für die *Softwareentwicklung* (und/oder Hardwareentwicklung). Nach den *Installationen* (ggf. Testumgebung, Produktivumgebung) werden jeweils die einzelnen *Testphasen* durchgeführt.

Die Ergebnisse werden in einem *Validierungsbericht* zusammengefasst und bewertet. Wenn alle Anforderungen erfüllt sind, folgt daraus die Akzeptanz bzw. Abnahme des Systems.

Im operativen *Betrieb* muss das System im validen Status gehalten werden. Dies geschieht zum Beispiel auch über das *Änderungsmanagement*.

Die *Stilllegung* (siehe Kapitel 6.I *Stilllegung von computergestützten Systemen*) kann ebenfalls wie ein Änderungsantrag durchgeführt werden.

Dieser System-Lebenszyklus ist in der Projekt- und Betriebsphase identisch für GMP-relevante und nicht GMP-relevante Projekte. Daher ist die Validierung kein zusätzlicher Aufwand, sondern eine Vorgehensweise, bei der die Risiken für den Patienten, das Produkt und die Datenintegrität in Zusammenhang mit einem computergestützten System im Vordergrund stehen.

3.C Das „V-Modell“

Für die Validierung computergestützter Systeme wird als Referenzmodell das sogenannte *V-Modell* herangezogen. Dabei wird das Modell in sehr vielen und verschiedenen Ausprägungen verwendet und dargestellt. Das kann auch zu Verwirrungen oder Missverständnissen führen, sodass hier primär die Charakteristika dieser Vorgehensweise beschrieben werden sollen.

Das V-Modell eignet sich zur Darstellung von Spezifikations- und zugehörigen Testphasen. Die einzelnen Tests – Akzeptanztests, Systemtests und Integrationstests – werden gegen die entsprechenden Vorgabedokumente, Benutzeranforderungen und Systemspezifikationen beziehungsweise technischen Spezifikationen durchgeführt (vgl. Abbildung 3-2).

Die exakte Festlegung der einzelnen Stufen des V-Modells muss für einen skalierbaren Validierungsansatz anpassbar sein (siehe ISPE GAMP®5-Klassifizierung). Das Modell bietet generell eine vereinfachte und gut verständliche Darstellung der Vorgehensweise bei der Validierung zwischen Spezifikations- und Testphasen an. Zur Abbildung des gesamten System-Lebenszyklus und aller Validierungsmaßnahmen (z. B. Schulungen, Installation, etc.) bedarf es allerdings einer anderen Darstellungsform, wie z. B. Workflow-Diagramme o. ä..

Das V-Modell erhielt seinen Namen aus der Darstellung des Buchstabens „V“, in dem der linke Teil die Spezifikationsphasen und der rechte Teil die Testphasen darstellen soll. Teilweise werden horizontale Linien zwischen dem linken und rechten Teil gezogen, womit verdeutlicht wird, dass hier eine Abhängigkeit zwischen der jeweiligen Spezifikation (linke Seite) und der Testphase (rechte Seite) besteht. Meist wird das V-Modell in 4 Ebenen dargestellt (siehe Abbildung 3-2):

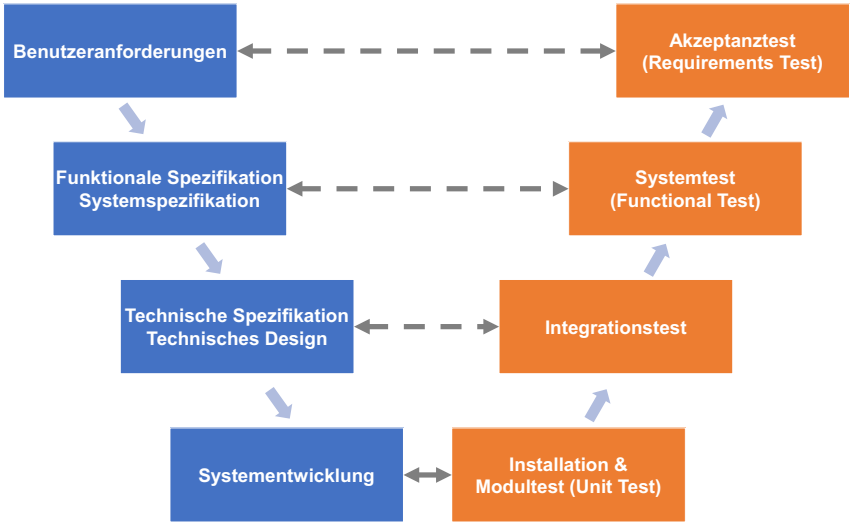

Abbildung 3-2 *Beispieldarstellung des V-Modells*

Risikoprioritätszahl bestimmen und Notwendigkeit von Maßnahmen bewerten

Aus der Multiplikation der ISPE GAMP®5-Kategorie mit der GxP-Relevanz ergibt sich die Risikoprioritätszahl (Abbildung 4-12). Im Beispiel liegen drei der sechs Anforderungen im Bereich „wesentlich", und es sollten daher technische oder organisatorische Maßnahmen zur Minimierung des Risikos durchgeführt werden. Weitere drei Anforderungen liegen im Bereich „kritisch" und gehen mit höherem Validierungsumfang sowie erforderlichen technischen oder organisatorischen Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einher.

Anforderungen im Bereich „wesentlich" könnten zum Beispiel durch einen funktionalen Test im finalen System-Design (Validierungssystem) überprüft werden. Hingegen ist beispielsweise für die Anforderung Nummer 5 eine vollständige Entwicklungsdokumentation inklusive Unit Tests notwendig.

Lastenheft				
Nr.	**Anforderung**	**ISPE GAMP®5-Kategorie**	**GxP-Relevanz**	**RPZ**
1	Es sollten allgemeine Eigenschaften des Dokumentes angezeigt werden.	3	3	9
2	Für alle Prozessbeteiligten muss der Audit Trail pro Dokument sichtbar sein. Der Audit Trail muss alle Signaturen enthalten, welche für das Dokument vorgenommen wurden.	3	3	9
3	Alle Dokumente müssen eine eindeutige Dokumentennummer über ein vorgegebenes Schema erhalten.	4	4	16
4	Es muss die Möglichkeit bestehen, dass sich der angemeldete Benutzer die für ihn verbindlichen Dokumente anzeigen lässt.	3	3	9
5	Es muss einen automatisch generierten wöchentlichen Report über den Qualifikationsstand aller Mitarbeiter bzgl. der für sie verbindlichen Dokumente an die QA Leitung geben.	5	4	20
6	Bei der Eingabe der Dokumentennummer sind nur numerische Werte zulässig. Bei Eingaben alphanumerischer Werte soll eine Meldung erfolgen und die Eingabe korrigiert werden können.	4	4	16

Abbildung 4-12 *Beispiel: Bewertetes Lastenheft*

Die Autoren

Markus Roemer
markus.roemer@comes-services.com

Ingenieur, Berater
comes compliance services, Ravensburg

Markus Roemer arbeitet als unabhängiger Berater bei comes compliance services in Ravensburg. Sein Themenspektrum ist vielseitig und umfasst u. a. die Validierung computergestützter Systeme, Auditing, Qualitätsmanagement, Projektmanagement und Compliance Management. Seit 2008 engagiert er sich als Botschafter für das Chapter Deutschland, Österreich und Schweiz bei der ISPE.

Nach dem Ingenieurstudium hat Herr Roemer seine berufliche Laufbahn als Teammitglied der Computervalidierung bei der Vetter Pharma-Fertigung in Ravensburg begonnen. Nach einem Wechsel zum MES-Systemanbieter Propack Data GmbH in Karlsruhe war er dort als Quality Manager für EBR-Projekte tätig.

2003 wechselte Herr Roemer als Senior Validation Consultant zu Invensys Validation Technologies in Montreal, Kanada und begleitete globale IT- und Validierungsprojekte im Ausland. Bei der Firma Systec & Services konnte er anschließend seine globalen Kunden- und Lieferantenerfahrungen als Leiter des Compliance Services und Qualitätsmanagements einbringen.

Dr. Dennis Sandkühler
dennis.sandkuehler@dvelop-ls.de

Ingenieur, Informatiker
d.velop Life Sciences GmbH, Gescher

Dr. Dennis Sandkühler verantwortet das Qualitätsmanagement bei der d.velop Life Sciences GmbH. Er ist zuständig für die Einführung von GxP-relevanten Softwarelösungen und die Computersystemvalidierung in Kundenprojekten. Zuvor war er in der Entwicklung und Zulassung von Medizinprodukten tätig. Herr Dr. Sandkühler ist Mitglied der ISPE D/A/CH und Autor zahlreicher Fachpublikationen.

Während des Ingenieurstudiums der Medizintechnik und Promotion in Angewandter Mathematik und Informatik begann Herr Sandkühler seine berufliche Laufbahn mit der Entwicklung von Software für medizinische Bildgebungsverfahren. In seiner weiteren beruflichen Laufbahn entwickelte er marktreife Medizinprodukte und war durch die Qualifizierung als *Manager Regulatory Affairs International* für die Zulassung im internationalen Markt mit verantwortlich.

Herr Sandkühler hat durch seine Zertifizierung als *Project Management Professional (PMI)* eine hohe Projektkompetenz, die er in seine aktuelle Tätigkeit bei der d.velop Life Sciences GmbH einbringt. Schwerpunkte der d.velop Life Sciences GmbH sind Softwarelösungen für die produktionsbegleitende Dokumentation der Herstellung und des Qualitätsmanagements.

Herr Sandkühler hat zahlreiche internationale Projekte zur Einführung von Softwaresystemen in der Medizintechnikbranche, in Laboreinrichtungen und der pharmazeutischen Industrie geleitet und berät und unterstützt Unternehmen bei der Computersystemvalidierung.

Dr. Siegfried Schmitt
Siegfried.Schmitt@parexel.com

Chemiker
Vice President Technical, PAREXEL Consulting

Dr. Siegfried Schmitt berät Hersteller von Medizinprodukten und die pharmazeutische Industrie zu allen Aspekten der Regelkonformität, insbesondere in den Bereichen Gestaltung und Implementierung von Qualitätsmanagementsystemen und wettbewerbsorientierter Compliance. Sein erklärtes Interesse gilt zuverlässigen, wirksamen und effizienten Qualitätssystemen zum Sicherstellen der Compliance und nicht zuletzt der Datenintegrität.

Seine Karriere begann Dr. Schmitt 1989 in der Schweiz bei Roche in Basel als leitender Produktionschemiker. Danach folgten Stationen bei Raytheon als Validierungsmanager, bei ABB als leitender Hauptberater und bei GE Healthcare als globaler Direktor Qualität, ehe er zu PAREXEL stieß.

Dr. Schmitt ist erfolgreicher Autor und Herausgeber. Er ist Mitglied im Redaktionsbeirat von PDA Letter, Pharmaceutical Technology, Journal of Validation Technology und RAPS Focus.

Für die PDA engagiert sich Dr. Schmitt als Mitglied im wissenschaftlichen Beirat und als Präsident des PDA Chapters in Großbritannien. Er ist außerdem aktives Mitglied in weiteren Industrieverbänden und Fellow der Königlichen Gesellschaft für Chemie.

Prof. Dr. Markus Veit
m.veit@alphatopics.de

Apotheker
Alphatopics GmbH Kaufering

Prof. Dr. Markus Veit ist Gründer und Geschäftsführer der ALPHATOPICS GmbH in Kaufering. Außerdem ist er Mitglied im Ausschuss Pharmazeutische Chemie der deutschen Arzneibuchkommission. Im Rahmen seiner akademischen Lehrtätigkeit hält er Vorlesungen an den Universitäten Frankfurt und Berlin.

Nach dem Studium der Pharmazie in Frankfurt promovierte Herr Veit bis 1990 an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg und habilitierte dort 1997. Er ist Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik. In den vergangenen 25 Jahren war er als Geschäftsführer in Dienstleistungsunternehmen für die Pharmazeutische Industrie mit den Schwerpunkten Arzneimittelentwicklung, -herstellung, -prüfung und -zulassung tätig. Gleichzeitig konzipierte und leitete er zahlreiche Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen für Mitarbeitende der Arzneimittel- und Medizinprodukteindustrie.

Index

A

Computervalidierung
  siehe auch computergestütztes System 3
ALCOA plus 144
ALCOA-Prinzip 144, 148
Änderung
  computergestütztes System 55
Archivierung
  Definition 118

B

Backshoring 125

C

computergestützter Prozess
  Validierung 17
computergestütztes System
  Änderung 55, 120
  Anforderungen 12
  Anforderungen 21 CFR Part 11 36
  Anforderungen AMG 14
  Anforderungen AMWHV 15
  Anforderungen
    EU-GMP-Leitfaden Anhang 11 32
  Anforderungen
    EU-GMP-Leitfaden Teil I 19
  Anforderungen
    EU-GMP-Leitfaden Teil II 24
  Anwenderschulung 114
  Anwendung 84
  Arbeitsanweisung 115
  Archivierung 118
  Auslagerung von Tätigkeiten 125
  Betrieb 114
  Datensicherung 117
  Definition 8, 84
  Dienstleister 125
  Dienstleistungsvertrag 127
  Fehlermeldewesen 121
  funktionale Risikobeurteilung 64
  GxP-Relevanz 70
  Inbetriebnahme 101
  Installation 48
  Inventarisierung 84
  Inventarliste 85
  Klassifizierung 57
  Konfiguration 55
  Lebenszyklus 44
  Lieferantenbewertung 136
  Modifikation 55
  Notfallplan 119
  Parametrisierung 55
  periodische Überprüfung 123
  Qualifizierung 17
  regulatorische Anforderungen 11
  Sicherheit 116
  Softwareklasse 58
  Stilllegung 123
  Systembeschreibung 87, 114
  Validierung 81
  Zugangsberechtigung 115
Computersystem
  Definition GAMP 44
  Lebenszyklus 44
Computervalidierung
  Ablauf 88
  Akzeptanzkriterien 88
  Akzeptanztest 48, 92, 94
  Altsysteme 100, 110
  Anforderungen 12
  Anforderungen 21 CFR Part 11 40
  Anforderungen AMG 14
  Anforderungen AMWHV 17
  Anforderungen
    EU-GMP-Leitfaden Anhang 11 34
  Anforderungen
    EU-GMP-Leitfaden Teil I 20
  Anforderungen
    EU-GMP-Leitfaden Teil II 27

Auftraggeber 128
Auftragnehmer 128
Begriffe 8
Beispiele 101
Benutzeranforderung 47, 90
Blackboxtesting 93
Customization 53
Datenmigration 100
Definition 8
Dokumentationsstruktur 86
Dokumentenmanagement-systeme 104
elektronische Chargendokumentation 103
Elemente 4
ERP-Systeme 101
Functional Test 48
funktionale Spezifikation 47
Inbetriebnahme 100
Installationsqualifizierung 95
Integrationstest 48, 92, 94
Interfaces 97
Inventarisierung 84
Kapazitätstest 99
Konfiguration 53
Kosten und Nutzen 6
Laborsysteme 108
Lastenheft 90
Legacy Systems 110
Leitlinien 11
Migrationsspezifikation 101
Modul-Test 48
negativer Test 99
Open Source Software 51
Pflichtenheft 90
positiver Funktionstest 96
Projektmanagement 7, 82
Projektmanagement und QRM 66
prospektiv 81
Prozessrisikoanalyse 68
Qualifizierung IT-Infrastruktur 5, 9, 106
Qualitätssysteme 5
Quellcodereview 97
Regressionstest 121
Regularien 11
regulatorische Anforderungen 11
Requirements Test 48
retrospektiv 110
Risikoakzeptanz 79
Risikobeurteilung 65
Risikobeurteilung, Fallbeispiel 73
Risikokommunikation 79
Risikomanagement 57, 64
Risikominimierung 78
Risikosteuerung 78
Risikoüberwachung 79
Schnittstellenspezifikation 97
Softwareentwicklung 50
Spezifikationen 90
SPS-Anlagen 105
Standardvorlagen 81
Stresstest 98
Systementwicklung 48
Systemklassifizierung 57, 63
Systemtest 48, 92, 94
Tabellenkalkulation 106
technische Spezifikation 47
technisches Design 47
Testphasen 93
Testtechnik 95
Traceability-Matrix 90
Unit Test 48
Unit-Test 92, 94
Validierungsbericht 99
Validierungsplan 87
Validierungspolitik 83
Validierungsregister 88
Variablendefinition 96
Verantwortlichkeit 82
Verfahrensanweisung 81
Verzweigungstest 98
V-Modell 46
Whiteboxtesting 92
Zielsetzung 3

D

Daten
- Definition 146
- Lebenszyklus 141, 153
- Lesbarkeit 148
- Originaldaten 150
- Richtigkeit 152
- Rückverfolgbarkeit 148
- zeitnahe Aufzeichnung 149
- Zuordnung 148

Datenformat 146
- dynamisch 146
- statisch 146

Datenintegrität 141
- ALCOA 144, 148
- ALCOA plus 144
- Anforderungen 148
- Definition der MHRA 143
- Prinzipien 143
- Überwachung 153
- Umsetzung 153
- Vorgabedokumente 142, 143

Datensicherung
- Definition 117

Dienstleister
- Bewertung 136
- computergestütztes System 125
- Dienstleistungsvertrag 127

Dienstleistungsvertrag 127
- Erstellung 131
- Inhalt 130

Dokumentenmanagementsystem
- Risikobeurteilung 73

E

Eins-zu-eins-Kopie
- Definition 147

F

Factory Acceptance Test (FAT) 105

G

GAMP 5
- Systemklassifizierung 57

H

Hybridansatz
- Definition 147

I

Insourcing 125

IT-Governance 126

IT-Infrastruktur
- Definition 9
- Qualifizierung 60, 106

IT-Servicestandard 126

L

Laborsystem
- Validierung 108

Lebenszyklus
- Computersystem 44
- Daten 141, 153

Lieferantenbewertung 136
- Fragenkatalog 136

M

Metadaten 145
- Definition 145

N

Nearshoring 125

Notfallplan
- Definition 119

O

Offshoring 125

Open Source Software 51

Originaldaten
- Aufbewahrung 152
- Definition 150
- elektronisch 151
- GxP-Anforderungen 150
- Papierversion 150

Outsourcing 125

P

Prozessrisikoanalyse 68

Q

Qualifizierung
- Definition AMWHV 17
- IT-Infrastruktur 5, 60, 106

R

retrospektive Validierung
- Analyse Ist-Zustand 110
- computergestütztes System 110
- Erfahrungsbericht 112

Risikoakzeptanz 79

Risikomanagement
- Computervalidierung 64

Rohdaten 144
- Definition 145

S

Site Acceptance Test (SAT) 105

Software
- Firmware 61
- Infrastruktur-Software 59
- konfiguriert 61
- kundenspezifisch 62
- nicht konfiguriert 61

Softwareentwicklung 50
- Konfiguration 54
- Lebenszyklus 50
- Methodik 51
- Standard 50

Softwareklasse 58

T

Tabellenkalkulation
- Lebenszyklus 107
- Validierung 106

V

Validierung
- Computergestützte Systeme 81
- Definition AMWHV 17
- Tabellenkalkulation 106

Validierungspolitik
- Definition 83

V-Modell 46
- Anwendung 49
- Phasen 47

Entdecken Sie jetzt die ganze Welt des GMP-Wissens

Sie wollen stets aktuell und umfassend informiert sein?
GMP-Expertenwissen als Grundlage für Ihre Entscheidungen nutzen?
Bei Ihrer Arbeit sicher sein, dass Sie alles richtig gemacht haben?

Hier finden Sie, was für Sie wichtig ist.

Umfassende GMP-Wissensportale, E-Learningtools, Webinare, Audit-Checklisten, GDP-Wissen, SOPs und weitere praktische Arbeitsvorlagen warten auf Sie.