

GMP-Regelwerke zu computergestützten Systemen

- EU-GMP-Leitfaden Anhang 11
- ZLG Aide-Mémoire 07121202
- 21 CFR 11

englisch / deutsch

GMP-Regularien



Maas & Peither
GMP VERLAG

Inhaltsverzeichnis

EU-GMP-Leitfaden	
Anhang 11: Computergestützte Systeme	5
Grundsätze	8
Allgemeines	9
1. Risikomanagement	9
2. Personal	9
3. Lieferanten und Dienstleister	10
Projektphase	12
4. Validierung	12
Betriebsphase	16
5. Daten	16
6. Prüfung auf Richtigkeit	16
7. Datenspeicherung	17
8. Ausdrucke	18
9. Audit Trails	18
10. Änderungs- und Konfigurationsmanagement	19
11. Periodische Evaluierung	19
12. Sicherheit	20
13. Vorfallmanagement	21
14. Elektronische Unterschrift	22
15. Chargenfreigabe	23
16. Kontinuität des Geschäftsbetriebes	24
17. Archivierung	25
Glossar	26

Aide-Mémoire 07121202: Überwachung computergestützter Systeme 29

1	Zweck	30
2	Inspektion eines computergestützten Systems	32
2.1	Grundsätze	32
2.2	Allgemeines	34
2.3	Projektphase	46
2.4	Betriebsphase	58
3	Definitionen und Abkürzungen	94
4	Anlagen und Formulare	101
5	Änderungsgrund	101
6	Literaturhinweise	101
	Anlage 1 – Softwarekategorien nach GAMP5®	102
	Anlage 2 – Anhang 11 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis	104

21 CFR 11	
Elektronische Dokumente; Elektronische Unterschriften	105
Teil A	
Allgemeine Bestimmungen	106
Abs. 11.1 Geltungsbereich	106
Abs. 11.2 Umsetzung	114
Abs. 11.3 Begriffsbestimmungen	116
Teil B	
Elektronische Dokumente	121
Abs. 11.10 Kontrollen für geschlossene Systeme	121
Abs. 11.30 Kontrollen für offene Systeme	126
Abs. 11.50 Form der Unterschrift	127
Abs. 11.70 Verknüpfung Unterschrift/Dokument	128
Teil C	
Elektronische Unterschriften	129
Abs. 11.100 Allgemeine Anforderungen	129
Abs. 11.200 Bestandteile elektronischer Unterschriften, Kontrollen	131
Abs. 11.300 Kontrollen für Benutzerkennungen/Passwörter	134
Stichwortverzeichnis	137

EU-GMP-Leitfaden

Anhang 11:

Computergestützte Systeme¹

EU GMP Guide

Annex 11

Computerised Systems

European Commission Health and
Consumers Directorate-General

Public Health and Risk Assessment
Pharmaceuticals

Brussels, SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064599

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

Good Manufacturing Practice

Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Version Januar 2011

1. *Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsvorordnung vom 8. August 2011 (BANz Nr. 125, S. 2901-2906)*

Legal basis for publishing the detailed guidelines:

Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung dieses Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status of the document:

Revision 1

Reasons for changes:

The Annex has been revised in response to the increased use of computerised systems and the increased complexity of these systems. Consequential amendments are also proposed for Chapter 4 of the GMP Guide.

Deadline for coming into operation: 30 June 2011**Status des Dokuments:**

Revision 1

Grund der Änderung:

Der Anhang wurde als Reaktion auf den verstärkten Einsatz computergestützter Systeme und die zunehmende Komplexität dieser Systeme überarbeitet. In der Folge wurden auch für Kapitel 4 des GMP-Leitfadens Änderungen vorgeschlagen.

Termin des Inkrafttretens: 30. Juni 2011

Principle

This annex applies to all forms of computerised systems used as part of GMP regulated activities. A computerised system is a set of software and hardware components which together fulfill certain functionalities.

The application should be validated; IT infrastructure should be qualified.

Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality, process control or quality assurance. There should be no increase in the overall risk of the process.

Grundsätze

Der vorliegende Anhang gilt für alle Arten computergestützter Systeme, die als Bestandteil von GMP-pflichtigen Vorgängen eingesetzt werden. Ein computergestütztes System ist eine Kombination aus Software- und Hardwarekomponenten, die zusammen bestimmte Funktionen erfüllen.

Die Anwendung sollte validiert, die IT-Infrastruktur sollte qualifiziert sein.

Wird eine manuelle Tätigkeit durch ein computergestütztes System ersetzt, darf es in der Folge nicht zu einer Beeinträchtigung der Produktqualität, der Prozesskontrolle oder der Qualitätssicherung kommen. Dabei darf sich das Gesamtrisiko des Prozesses nicht erhöhen.

General

1. Risk Management

Risk management should be applied throughout the life-cycle of the computerised system taking into account patient safety, data integrity and product quality. As part of a risk management system, decisions on the extent of validation and data integrity controls should be based on a justified and documented risk assessment of the computerised system.

2. Personnel

There should be close cooperation between all relevant personnel such as Process Owner, System Owner, Qualified Persons and IT.

Allgemeines

1. Risikomanagement

Ein Risikomanagement sollte über den gesamten Lebenszyklus des computergestützten Systems unter Berücksichtigung von Patientensicherheit, Datenintegrität und Produktqualität betrieben werden. Als Teil eines Risikomanagementsystems sollten Entscheidungen über den Umfang der Validierung und die Sicherstellung der Datenintegrität auf einer begründeten und dokumentierten Risikobewertung des computergestützten Systems basieren.

2. Personal

Es sollte eine enge Zusammenarbeit zwischen maßgeblichen Personen, wie z. B. Prozesseignern, Systemeignern und sachkundigen Personen, sowie der IT stattfinden.

All personnel should have appropriate qualifications, level of access and defined responsibilities to carry out their assigned duties.

Alle Personen sollten über eine geeignete Ausbildung und Zugriffsrechte sowie festgelegte Verantwortlichkeiten zur Wahrnehmung der ihnen übertragenen Aufgaben verfügen.

3. Suppliers and Service Providers

3.1 When third parties (e.g. suppliers, service providers) are used e.g. to provide, install, configure, integrate, validate, maintain (e.g. via remote access), modify or retain a computerised system or related service or for data processing, formal agreements must exist between the manufacturer and any third parties, and these agreements should include clear statements of the responsibilities of the third party. IT-departments should be considered analogous.

3. Lieferanten und Dienstleister

3.1 Werden Dritte (z. B. Lieferanten, Dienstleister) herangezogen, um z.B. ein computergestütztes System bereitzustellen, zu installieren, zu konfigurieren, zu integrieren, zu validieren, zu warten (z.B. Fernwartung), zu modifizieren oder zu erhalten, Daten zu verarbeiten oder im Zusammenhang stehende Serviceleistungen zu erbringen, müssen formale Vereinbarungen abgeschlossen sein, in denen die Verantwortlichkeiten des Dritten eindeutig beschrieben sind. IT-Abteilungen sollten analog zu Dritten behandelt werden.

3.2 The competence and reliability of a supplier are key factors when selecting a product or service provider. The need for an audit should be based on a risk assessment.

3.3 Documentation supplied with commercial off-the-shelf products should be reviewed by regulated users to check that user requirements are fulfilled.

3.4 Quality system and audit information relating to suppliers or developers of software and implemented systems should be made available to inspectors on request.

3.2 Kompetenz und Zuverlässigkeit des Lieferanten sind Schlüsselfaktoren bei der Auswahl eines Produktes oder eines Dienstleisters. Die Notwendigkeit eines Audits sollte auf einer Risikobewertung basieren.

3.3 Die bei kommerziell erhältlichen Standardprodukten bereitgestellte Dokumentation sollte durch Nutzer im regulierten Umfeld dahingehend überprüft werden, ob die Benutzeranforderungen erfüllt sind.

3.4 Die Informationen zum Qualitätssystem und zu Audits, die Lieferanten oder Entwickler von Software und verwendeten Systemen betreffen, sollten Inspektoren auf Nachfrage zur Verfügung gestellt werden.

Aide-Mémoire 07121202: Überwachung computergestützter Systeme

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz
bei Arzneimitteln und Medizinprodukten

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Inspektion, Computer	
Querverweise	V11002, V11003, VAW071218, VAW071211	
Erstellung	EFG 11	
		Datum/ Unterschrift
Fachliche Prüfung	Karl-Heinz Menges	29.06.2012
Formelle Prüfung	Dr. Léonie Zimmermann	15.10.2012
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Sigrid Meierkord Vorsitzende AG AATB	17.04.2013
	Tierarzneimittelbereich Dr. Christine Höfer, Vorsitzende AG TAM	24.04.2013
	Tierimpfstoffbereich Dr. Andreas Tyrpe, Vorsitzender AG TT	06.05.2013
genehmigt		
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

1 Zweck

Dieses Aide-mémoire enthält im ersten Teil eine kurze Einführung in die Thematik der Inspektion computergestützter Systeme. Der zweite Teil umfasst Erläuterungen zu den Anforderungen des Anhangs 11 und Fragen, die bei einer Inspektion gestellt werden können, welche kommentiert sind. Die Kommentare sollen als Grundlage für die Bewertung der erhaltenen Antworten dienen. Diese Struktur soll den Einstieg in die Inspektion computergestützter Systeme (CS) erleichtern.

Die Gliederung des Fragen- und Kommentierungsteiles richtet sich nach dem Aufbau des Anhangs 11 „Computergestützte Systeme“ des EU GMP-Leitfadens. Der Text der deutschen Übersetzung des Anhangs 11¹ wird den jeweiligen Fragen bzw. Kommentierungen in kursiv vorangestellt. Soweit erforderlich, wird auf die relevanten Abschnitte des revidierten Kapitels 4 „Dokumentation“ des EU GMP-Leitfadens verwiesen.

Das AiM enthält ferner einen Abschnitt *Definitionen und Abkürzungen*, in dem das Glossar aus dem Anhang 11 des EU GMP-Leitfadens enthalten ist. Die Terminologie kann in einzelnen Unternehmen von den hier verwendeten Begriffen abweichen. Beispielsweise werden in Übereinstimmung mit Anhang 11 die Begriffe „Validierung“ und „Qualifizierung“ und nicht der Begriff „Verifizierung“ verwendet.

¹. Vgl. Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 8. August 2011 (BAnz Nr. 125, S. 2901–2906).

Die stetige Weiterentwicklung von Regelungen für den Bereich computergestützter Systeme kann in diesem AiM nicht immer aktuell abgebildet werden. In Zweifelsfällen wird empfohlen, konkrete Fragen an die Expertenfachgruppe 11 „Computergestützte Systeme“ (EFG 11) zu richten oder die Mitglieder der EFG 11 hinzuzuziehen.

Weitere Informationen sind auf den Internetseiten der EMA im Bereich „Regulatory/Human medicines/Inspections/GMP/GDP compliance/Q&A“ sowie in Voten der EFG 11 zu finden.

Anmerkung der Redaktion:

Das Layout von Zitaten aus dem Anhang 11 und Kommentaren der ZLG wurde der besseren Lesbarkeit wegen angepasst und entspricht somit nicht mehr 1:1 dem Original.

2 Inspektion eines computergestützten Systems

2.1 Grundsätze

Zitat aus dem EU-GMP-Leitfaden Anhang 11

Grundsätze – Anhang 11

Der vorliegende Anhang gilt für alle Arten computergestützter Systeme, die als Bestandteil von GMP-pflichtigen Vorgängen eingesetzt werden.

Ein computergestütztes System ist eine Kombination aus Software- und Hardwarekomponenten, die zusammen bestimmte Funktionen erfüllen.

Die Anwendung sollte validiert, die IT-Infrastruktur sollte qualifiziert sein.

Wird eine manuelle Tätigkeit durch ein computergestütztes System ersetzt, darf es in der Folge nicht zu einer Beeinträchtigung der Produktqualität, der Prozesskontrolle oder der Qualitätssicherung kommen. Dabei darf sich das Gesamtrisiko des Prozesses nicht erhöhen

Im Anhang 11, Revision 1, ist gegenüber der vorherigen Version eine Neudefinition der CS erfolgt. Dabei ist nicht zu vergessen, dass es nicht nur um Soft- und Hardware, sondern eben auch um die zu erfüllenden Funktionalitäten – also Prozesse – geht. Diese können steuernder, datenverarbeitender oder dokumentierender Art sein.

Da der Anhang 11 für alle Arten von CS anzuwenden ist, kann man sich – zumindest bei einer Erstinspektion – mittels einer Inventarliste einen ersten Eindruck von der Systemlandschaft verschaffen und die Einstufungen auf GMP-Kritikalität überprüfen (s. Nr. 4.3 Anhang 11).

Die Terminologie der Validierung von Applikationen und der Qualifizierung der Infrastruktur ist mit der Definition von Validierung (von Prozessen) und Qualifizierung (von Anlagen) in der AMWHV konsistent.

Der Maßstab, die gleiche Sicherheit wie bei manuellen Prozessen zu erzielen, bleibt im Anhang 11, Revision 1, unverändert.

2.2 Allgemeines

2.2.1 Risikomanagement

Zitat aus dem EU-GMP-Leitfaden Anhang 11

1. Risikomanagement – Anhang 11

Ein Risikomanagement sollte über den gesamten Lebenszyklus des computergestützten Systems unter Berücksichtigung von Patientensicherheit, Datenintegrität und Produktqualität betrieben werden. Als Teil eines Risikomanagementsystems sollten Entscheidungen über den Umfang der Validierung und die Sicherstellung der Datenintegrität auf einer begründeten und dokumentierten Risikobewertung des computergestützten Systems basieren.

2.2.1.1

Ein Risikomanagementsystem soll bezüglich CS etabliert und auch für diesen Bereich in das Qualitätsmanagementsystem des Unternehmens eingebunden sein, um GMP-Compliance zu gewährleisten. Beim Risikomanagement sind alle Aspekte des GMP-Umfeldes zu berücksichtigen wie Patientensicherheit, Datenintegrität, Datenqualität und Produktqualität. Risikomanagement soll über den gesamten Lebenszyklus des CS betrieben werden.

2.2.1.2

Grundlage für den Einsatz von CS im GMP-Umfeld ist deren fundierte und dokumentierte Risikobewertung ("risk assessment") anhand festgelegter, begründeter und nachvollziehbarer Kriterien. Mittels methodischer Vorgehensweise werden CS in einem ausreichend hohen Detaillierungsgrad analysiert und hinsichtlich ihrer Ergebnisse und Auswirkungen auf ein (pharmazeuti-

ches) Produkt, die Patientensicherheit, die Datenqualität und Datenintegrität untersucht.

2.2.1.3

Die Ergebnisse der Risikobewertung dienen ihrerseits als Grundlage für die Entscheidungen über den Umfang der Validierung und die Sicherstellung der Datenintegrität/-qualität.

2.2.1.4

Insbesondere bei Änderungen von CS ist auch bereits in der Projektphase eine erneute Risikobewertung durchzuführen, jedoch sollte diese auch in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Der Umfang einer erneuten Risikobewertung sollte von der Art der Änderung sowie von der Kritikalität des CS abhängen.

2.2.1.5

Fragen und Bezug: Inwieweit berühren computergestützte Systeme oder Prozesse die Patientensicherheit, Produktsicherheit oder die Qualität und Integrität der elektronischen Daten?

Kommentierung: Mit dieser Fragestellung können kritische Systeme identifiziert werden. Diese sollten bei einer Inspektion vorrangig berücksichtigt werden. Dies sind beispielsweise Systeme, die Produktionsprozesse steuern (z. B. Reaktorsteuerung, Abfüllanlage, Mischer) oder solche, die im näheren Produktionsumfeld eingesetzt werden (z. B. RLT-Anlagen, CIP-/SIP-Prozesse, Anlagen zur Produktion und Verteilung von WFI oder Aqua Purificata) oder im Bereich der Qualitätskontrolle (HPLC-Systeme, welche Untersuchungen im Rahmen der Freigabe oder kritische IPC durchführen usw.).

21 CFR 11 Elektronische Dokumente; Elektronische Unterschriften

21 CFR 11 Electronic Records; Electronic Signatures

Der nachfolgende deutsche Text ist eine Fachübersetzung des GMP-Verlags basierend auf dem englischen Original. Die Übersetzung wurde sorgfältig erstellt und mehrfach geprüft. Juristisch rechtsgültig ist jedoch nur das englische Original. Ansprüche aus Fehlern in der deutschen Übersetzung können daher nicht geltend gemacht werden.

Code of Federal Regulations
Title 21, Volume 1
Revised as of April 1, 2019
Cite: 21CFR11

Authority: 21 U.S.C. 321–393; 42 U.S.C. 262.

Source: 62 FR 13464, Mar. 20, 1997, unless otherwise noted.

Subpart A General Provisions

Sec. 11.1 Scope.

(a) The regulations in this part set forth the criteria under which the agency considers electronic records, electronic signatures, and handwritten signatures executed to electronic records to be trustworthy, reliable, and generally equivalent to paper records and handwritten signatures executed on paper.

Teil A Allgemeine Bestimmungen

Abs. 11.1 Geltungsbereich

(a) Die Bestimmungen in diesem Abschnitt legen fest, unter welchen Umständen die Behörde elektronische Dokumente, elektronische Unterschriften und auf elektronischen Dokumenten angebrachte handschriftliche Unterschriften für vertrauenswürdig, verlässlich und allgemein für gleichwertig mit Dokumenten in Papierform und handschriftlichen Unterschriften auf Papier hält.

(b) This part applies to records in electronic form that are created, modified, maintained, archived, retrieved, or transmitted, under any records requirements set forth in agency regulations. This part also applies to electronic records submitted to the agency under requirements of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and the Public Health Service Act, even if such records are not specifically identified in agency regulations.

However, this part does not apply to paper records that are, or have been, transmitted by electronic means.

(b) Dieser Artikel gilt für elektronische Dokumente, die gemäß den Anforderungen der von der Behörde festgesetzten Vorschriften erstellt, geändert, gepflegt, archiviert, abgerufen oder übertragen werden. Er gilt weiterhin für elektronische Dokumente, die bei der Behörde gemäß den Anforderungen des *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (Bundesgesetz zu Lebens- und Arzneimitteln sowie Kosmetika) und des *Public Health Service Act* (Gesetz zum öffentlichen Gesundheitsdienst) eingereicht werden, auch wenn derartige Dokumente nicht ausdrücklich in den behördlichen Vorschriften genannt werden.

Dieser Artikel gilt jedoch nicht für Dokumente in Papierform, die auf elektronischem Weg übertragen wurden oder werden.

(c) Where electronic signatures and their associated electronic records meet the requirements of this part, the agency will consider the electronic signatures to be equivalent to full handwritten signatures, initials, and other general signings as required by agency regulations, unless specifically excepted by regulation(s) effective on or after August 20, 1997.

(d) Electronic records that meet the requirements of this part may be used in lieu of paper records, in accordance with § 11.2, unless paper records are specifically required.

(c) Erfüllen die elektronischen Unterschriften und die damit verbundenen **elektronischen** Dokumente die Anforderungen dieses Artikels, werden sie von der Behörde als gleichwertig mit handschriftlichen Unterschriften, Handzeichen und anderen in behördlichen Vorschriften verlangten Signaturen betrachtet, es sei denn, eine Ausnahme geht ausdrücklich aus Vorschriften hervor, die am oder nach dem 20. August 1997 in Kraft traten.

(d) Elektronische Dokumente, die die Anforderungen dieses Artikels erfüllen, können im Einklang mit § 11.2, anstelle von papiergebundenen Dokumenten verwendet werden, sofern Dokumente in Papierform nicht ausdrücklich verlangt werden.

(e) Computer systems (including hardware and software), controls, and attendant documentation maintained under this part shall be readily available for, and subject to, FDA inspection.

(f) This part does not apply to records required to be established or maintained by §§ 1.326 through 1.368 of this chapter. Records that satisfy the requirements of part 1, subpart J of this chapter, but that also are required under other applicable statutory provisions or regulations, remain subject to this part.

(g) This part does not apply to electronic signatures obtained under § 101.11 (d) of this chapter.

(e) Computersysteme (einschließlich Hard- und Software), Steuerungen und begleitende Dokumente, die unter (den Regelungen) dieses Artikels betrieben werden, sind für FDA-Inspektionen bereitzuhalten und diesen zu unterwerfen.

(f) Dieser Artikel gilt nicht für benötigte Dokumente die nach §§ 1.326 bis 1.368 dieses Kapitels erstellt und gepflegt werden. Dokumente, die die Anforderungen von Artikel 1 Unterkapitel J dieses Kapitels erfüllen, die aber ebenso aufgrund anderer anwendbarer gesetzlicher Vorschriften und Regelungen benötigt werden, unterliegen diesem Artikel.

(g) Dieser Artikel gilt nicht für elektronische Unterschriften, die im Rahmen von § 101.11 (d) dieses Kapitels erhalten wurden.