H. D. Unkelbach, P. Bosshard, H. Wolf

Computervalidierung in Labor und Betrieb

Sicherheit und Qualität computergestützter Systeme

WILEY-VCH

Weinheim · Berlin · New York · Chichester · Brisbane · Singapore · Toronto

This Page Intentionally Left Blank

H. D. Unkelbach, P. Bosshard, H. Wolf

Computervalidierung in Labor und Betrieb

WILEY-VCH

This Page Intentionally Left Blank

H. D. Unkelbach, P. Bosshard, H. Wolf

Computervalidierung in Labor und Betrieb

Sicherheit und Qualität computergestützter Systeme

WILEY-VCH

Weinheim · Berlin · New York · Chichester · Brisbane · Singapore · Toronto

Prof. Dr. Hans-Dieter Unkelbach
FH Wiesbaden, FB MND
von-Lade-Straße 1
D-65366 Geisenheim

Dr. Peter Bosshard
F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Pharmaceutical Div.
CH-4070 Basel

Dr. Helmut Wolf
Hess. Landesanstalt f. Umwelt
Rheingaustraße 186
D-65203 Wiesbaden

Lektorat: Dr. Steffen Pauly
Herstellerische Betreuung: Hans-Jochen Schmitt

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Unkelbach, Hans Dieter:
Computervalidierung in Labor und Betrieb : Sicherheit und Qualität computergestützter Systeme / H. D. Unkelbach ; P. Bosshard ; H. Wolf. – Weinheim ; Berlin ; New York ; Chichester ; Brisbane ; Singapore ; Toronto : Wiley-VCH, 1998
ISBN 3-527-28891-0

Druck: strauss offsetdruck GmbH, D-69509 Mörlenbach
Bindung: Wilh. Osswald, D-67433 Neustadt
Printed in the Federal Republic of Germany

Vorwort

Seit gut zehn Jahren beschäftigt das Thema Computervalidierung die Pharma-Branche. Durch Mängelbescheide der amerikanischen Gesundheitsbehörde FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) wurde dort in den Jahren 1983 und 1984 eine heftige Diskussion ausgelöst. Ab 1985 griff diese auch auf die westlichen europäischen Staaten über. Nach der anfänglichen Unsicherheit hat sich inzwischen weitgehend geklärt, welche Anforderungen an Computervalidierung in der Praxis gestellt werden. Dennoch herrscht bis heute große Unklarheit über Ausmaß und Umfang der erforderlichen Validierungsaktivitäten. Zwar liefern Qualitäts-Regelwerke wie GMP, GLP oder GCP allgemeine Prinzipien, die auch für die Validierung gelten. Wie diese Prinzipien allerdings praktisch umzusetzen sind, ist nicht ohne weiteres klar. Auch Verordnungen und ergänzende Leitlinien können nur einen Teil der entstehenden Fragen beantworten. Entsprechendes gilt für die Qualitätsnormen der Reihe DIN EN ISO 9000 ff und DIN EN 45 000 ff. Obwohl diese Normen keine behördlichen Anforderungen sind, sondern eine Grundlage für Qualitätsverpflichtungen eines Anbieters gegenüber seinen Kunden darstellen, sind die Konsequenzen für Computervalidierung für all die genannten Regelwerke trotz der unterschiedlichen Ansatzpunkte vergleichbar. Allen gemeinsam ist die Forderung nach definierter und nachprüfbarer Qualität von Information über Produkte.

Unterstützung zur Lösung eines Teils der anstehenden Probleme kam von Seiten der Hochschulen. Dort wurden in den letzten fünfundzwanzig Jahren Lehrstühle und Fachbereiche für Informatik gegründet. Software-Entwicklung ist zu einer Ingenieur-Tätigkeit geworden, Kriterien für Software-Qualität wurden definiert und Methoden und Verfahren zur Software-Qualitätssicherung wurden verfügbar gemacht. Die Forschungsanstrengungen an wissenschaftlichen Hochschulen und Fachhochschulen kommen allerdings fast ausschließlich den Software-Entwicklern zugute, indem ihnen Arbeitsweisen und Organisationsformen zur Planung, Herstellung und Prüfung qualitativ hochwertiger Systeme bereitgestellt werden.

Der Anwender der Systeme hat von diesen Anstrengungen insoweit ebenfalls einen Nutzen, indem er bessere und in ihrer Qualität transparente Systeme erhält. Die Wissenschaft hat ihm dagegen aber bislang wenig an Methoden und Verfahren bereitgestellt, die ihm bei der Auswahl und dem Betrieb der für seine Zwecke geeigneten Softwaresysteme helfen. Das bedeutet, daß Methoden und Verfahren zur Validierung bis heute fast ausschließlich in den Anwendungsbereichen selbst erarbeitet wurden. Auch was die betriebswirtschaftliche Einbindung der Computervalidierung in die Unternehmensorganisation angeht, sind die Anwender auf sich alleine gestellt.

Hier setzt das vorliegende Buch an. Es soll zum Schließen dieser Lücke beitragen. Dem Anwender von computergestützten Systemen sollen die heute gängigen Methoden und Verfahren zur Computervalidierung zusammengetragen werden. Ebenso soll anhand von Beispielen aufgezeigt werden, wie ein Validierungskonzept eines Unternehmens aufgebaut und organisatorisch in das Qualitätsmanagement integriert werden kann.

Das Buch wendet sich deshalb in erster Linie an Betriebsleiter in der pharmazeutischen Herstellung, an Laborleiter in Forschungs- und Entwicklungsabteilungen ebenso wie an Laborleiter in der Analytik und Qualitätskontrolle. Neben Pharma sind auch die Branchen Chemikalien, Pflanzenschutz, Kosmetika oder Lebensmittel angesprochen, die dem Chemikaliengesetz oder Qualitätsstandards gemäß DIN EN ISO 9000 ff genügen müssen. Hinzu kommen Labors des Umweltschutzbereiches in Industrie, Behörden oder Auftragsinstituten. Aber nicht nur für den Anwender von Computersystemen ist das Buch von Interesse. Auch der professionelle Informatiker, der Systeme für die genannten Branchen entwickelt oder vertreibt, erhält Informationen über die dort anstehenden spezifischen Fragestellungen und Probleme.

Da die Thematik sowohl aus der Sicht des Anwenders, der Validierung durchführt, behandelt wird, als auch aus der Sicht desjenigen, der Validierung überprüft, bietet das Buch auch Anregungen und Hinweise für Inspektoren von Kontrollbehörden und Akkreditierungsinstitutionen sowie für Angehörige der unternehmens-internen Qualitätssicherung.

Validierung wird als Teil des Qualitätsmanagements verstanden. Entsprechend wird nach einer Einleitung (Kapitel 1) in Kapitel 2 Computervalidierung als Qualitätssicherung von Information erklärt und dargestellt, worin Qualität von Information besteht. In welchen Phasen der Software-Entwicklung die Qualitätssicherung dieser Systeme stattfindet, wird in Kapitel 3 behandelt. Das Gegenstück dazu stellt Kapitel 4 dar, in dem beschrieben wird, zu welchen Gelegenheiten in der Anwendungspraxis der Computersysteme Validierungen vorzunehmen sind. In Kapitel 5 werden die Gründe für Qualitätssicherung erörtert. Dabei wird Validierung nicht nur als Erfüllung lästiger Auflagen verstanden, sondern als Vorhaben zur Sicherstellung von Qualität auf hohem Niveau. Die Verantwortlichkeiten für die Validierung, ihre Organisation und die Einbindung in Aufbau- und Ablauforganisation des Unternehmens sind Gegenstand von Kapitel 6. Behandelt werden hier außerdem Fragen der Gestaltung von Software-Kauf- und -Wartungsverträgen. Kapitel 7 stellt dar, wie Validierung im einzelnen betrieben wird. Während die Vorgehensweisen beim Abnahme- und Akzeptanztest sowie bei Revalidierungen noch einheitlich formuliert werden können, unterscheiden sich die Validierungsaktionen und -verfahren von System zu System je nach deren Funktionen und Qualitätsmerkmalen erheblich. Während z. B. Labor-Informations- und -Managementsysteme (LIMS) bereits von ihrer Konzeption her hohe Ansprüche an Datensicherheit und -integrität erfüllen, müssen bei Personal-Computern (PC) derartige Sicherheitsvorkehrungen erst eingerichtet werden. Von außerordentlicher Bedeutung für die Praxis ist die Frage, wie mit älteren Softwaresystemen zu verfahren ist, die von ihrer Entwicklung her nicht dem modernen Stand der Software-Technologie entsprechen (Kapitel 8). Je nach Art der Weiterverwendung dieser Systeme kommen einfache Methoden der Nachvalidierung oder Methoden des Reverse Engineering zum Tragen. Wie Validierung organisiert wird und welche Validierungsrichtlinien erstellt werden müssen, behandelt Kapitel 9. Die Prüfung der Validierung ist schließlich Gegenstand von Kapitel 10. Dabei wird auf die externe Prüfung durch Behörden oder akkreditierte Prüfinstitutionen ebenso eingegangen wie auf interne Inspektionen durch das Qualitätsmanagement. Checklisten und Vorgehensmodelle für Inspektionen werden vorgestellt. Im Anhang sind neben Inspektions-Checklisten und Besprechungen von Validierungsstan-

dards auch Vorlagen zu Standard-Arbeitsanweisungen für Computervalidierung zu finden. In einem Glossar werden die wichtigen Begriffe mit ihrer Bedeutung zusammengestellt.

Dem Leser des Buches bietet sich neben dem üblichen Weg, das Buch vom Anfang bis zum Ende durchzuarbeiten, auch die Möglichkeit, einzelne Gebiete schwerpunktmäßig nachzuschlagen oder sich an Hand von Checklisten zu orientieren. Dazu wurden die einzelnen Kapitel und Abschnitte weitgehend eigenständig gestaltet, auch wenn deswegen an einigen Stellen Wiederholungen notwendig wurden. Die Muster für Standard-Arbeitsanweisungen im Anhang sind so abgefaßt, daß erkennbar ist, wie sie auf die eigenen Bedürfnisse angepaßt werden können, um im Betrieb implementiert zu werden. Die kurzen Informationen zu den IEEE-Standards sollen den Leser in die Lage versetzen zu beurteilen, inwieweit ein angebotenes Computersystem allgemeinen Qualitätsstandards genügt.

Die Autoren möchten sich bei all denen bedanken, die durch Ihre Hinweise und Anregungen zum Entstehen dieses Buches beigetragen haben. Besonderer Dank gilt Herrn G. A. CHRIST (E. MERCK, Darmstadt) für wertvolle Diskussionen über interne Inspektionen von Validierungen, Herrn K.-H. UNKELBACH (BRANDT & PARTNER, Aschaffenburg) für praxisgerechte Konzepte im qualitäts-orientierten IT-Dienstleistungsbereich und Herrn Prof. Dr. L. HOTHORN (UNIVERSITÄT HANNOVER) für das Lesen der Endkorrektur.

This Page Intentionally Left Blank

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

Auf gesättigten Märkten können sich Unternehmen, die an längerfristigen Kundenbeziehungen interessiert sind, nur durch die Qualität ihrer Produkte und Dienstleistungen profilieren. Entsprechend gehört in Branchen wie Pharmazeutika, Kosmetika, Chemikalien oder Lebensmittel die Qualität zu den obersten Unternehmenszielen. Hinzu kommen gesetzliche Anforderungen, um die Zuverlässigkeit von Produkten, ihre Unbedenklichkeit für den Verbraucher und ihre ökologische Verträglichkeit zu gewährleisten. Wie insbesondere die Harmonisierungsbestrebungen innerhalb der EU in den letzten Jahren gezeigt haben, sind klare Qualitätskriterien und Überprüfungen der Qualität Voraussetzungen für einen funktionierenden Wettbewerb auf großen offenen Märkten. Der hohe Stellenwert der Gesundheit und eine Sensibilität bezüglich der ökologischen Auswirkungen von Produkten und Produktionsweisen haben beim Verbraucher das Bewußtsein für Qualität von Lebensmitteln und chemisch-pharmazeutischen Produkten geschärft.

Die Qualität eines Produktes wird aber nicht allein durch die Güte des Produktes selbst bestimmt. Für die Überprüfbarkeit der Qualität werden zuverlässige Informationen über dieses Produkt benötigt. Das sind neben den Informationen über die Herstellung auch die Erkenntnisse, die während der Erforschung und Entwicklung dieses Produktes gewonnen wurden. Bei Pharmaka sind dies einerseits die Verfahren und Ergebnisse der In-Prozeß-Kontrollen und der Chargen-Prüfungen und andererseits die Ergebnisse der Pharmaforschung und -entwicklung, der chemisch-physikalischen, pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Eigenschaften der Wirksubstanz und ihrer galenischen Formulierung.

Alle *Daten*, die bei den zugehörigen Analysen, Prüfungen und Studien ermittelt wurden, müssen korrekt sein. Die *Verfahren*, die für die Haltung und Verarbeitung der Daten eingesetzt werden, müssen zuverlässig sein, um die Qualität der Informationen nicht zu gefährden. Diese Forderung richtet sich auch an die Computer und die eingesetzten Programme, denen diese Aufgaben der Datenverarbeitung (DV) übertragen werden.

Seit etwa zwanzig Jahren hält die Informationstechnik (IT) Einzug in die Laborbereiche und ersetzt zunehmend die manuellen Tätigkeiten. Immer mehr Funktionen in Labors werden von Geräten der Informationstechnik unterstützt oder ganz übernommen. Daten werden so früh wie möglich und oft ohne Zwischenspeicherung, also online vom Meßgerät, in ein DV-System übernommen. Sie werden in Datenbanksystemen verwaltet und mit statistischen Auswertesystemen ausgewertet. Die Ergebnisse werden in Form von Tabellen und Grafiken zur Präsentation aufbereitet, und die Berichte werden mit integrierten Text- und Grafiksystemen verfaßt. Zur Archivierung gehen die Daten und Ergebnisse in elektronische Ablagen und werden bei Bedarf mit Retrievalsystemen wieder verfügbar gemacht. Aber auch bei der Planung von Prüfungen und Studien werden DV-Systeme eingesetzt. Dies ermöglicht DV-unterstütztes Monitoring der Prüfungen mit automatischer Erstellung von Arbeitsplänen, Kontrolle der Erfüllung der Arbeiten und des Einhaltens der Zeitvorgaben sowie Anmahnung von ausstehenden Aktivitäten. Es werden also im Grunde

alle Informationen, die in Laborbereichen von Bedeutung sind, in DV-Systemen gehalten und von DV-Verfahren verarbeitet.

Die Umstellung auf moderne Techniken erfordert für den verantwortlichen Laborleiter neben den fachlichen auch formale Tätigkeiten. Folgender Fall ist typisch: Ein Meßgerät soll mit einem PC verbunden werden, der als Datenkollektor die anfallenden Meßdaten online aufnehmen soll. Die Daten werden auf dem PC eine gewisse Zeit verwaltet, zusammengestellt und später zu einem anderen System, z. B. einem Labor-Informations- und Managementsystem (LIMS), übertragen, um dort ausgewertet und berichtet zu werden. Man denke etwa an eine Wägeeinrichtung oder einen Analyseautomaten. Die automatische Erstellung eines Zertifikats einer Chromatographie-Säule aus den ermittelten Meßwerten ist ein weiteres Beispiel. Dabei stellt sich die Frage, welche Anforderungen werden an das PC-System gestellt, und zwar Anforderungen, die über die Erfüllung der vorgesehenen Funktion hinausgehen? Welche formalen Tätigkeiten im Hinblick auf die Validierung müssen erfüllt werden, soll das System den Qualitätsregelwerken genügen?

Ein anderer typischer Fall tritt früher oder später in jeder größeren Laboreinheit ein: Zur Verwaltung und Organisation soll ein LIMS beschafft werden. Welche Forderungen sind über die unmittelbar beabsichtigten Funktionen hinaus an das LIMS zu stellen? Bei diesen Fragen herrscht oft Ratlosigkeit. Während nämlich Funktionalität relativ klar beschrieben und bei Abnahme des Systems relativ einfach überprüft werden kann, können Anforderungen an die Sicherheit und Integrität der auf dem System gehaltenen Daten nicht ohne weiteres präzise formuliert werden. Wie solche Eigenschaften überprüft werden können, ist dann erst recht nicht klar. Aus den einschlägigen Richtlinien lassen sich diese Anworten nicht ohne weiteres ablesen, da dort die Anforderungen lediglich implizit und nicht in „operationalisierter", also direkt umsetzbarer Form wiedergegeben sind.

Noch ungünstiger ist die Situation bei sogenannten „Alt-Systemen". Dies sind DV-Systeme, die seit längerer Zeit in praktischem Einsatz sind, aber nicht nach den Kriterien des modernen Software Engineering entwickelt wurden. Wie mit derartigen Systemen, die häufig gute Dienste geleistet haben und noch leisten, zu verfahren ist, ist nicht in Richtlinien zu finden.

Im Rahmen dieses Buches sollen die genannten Fragen diskutiert und beantwortet werden. Dabei wird man feststellen, daß einige Anforderungen als funktionale Eigenschaften, andere als Qualitätsmerkmale der DV-Systeme angegeben werden können und daß Validierung mehr umfaßt als das Testen einzelner Funktionen. Validierung ist Qualitätssicherung während der gesamten Betriebsdauer eines DV-Systems und muß als Bestandteil des umfassenden Qualitätsmanagements organisiert sein. Dabei sind die Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten für die einzelnen Aktivitäten, die arbeitsteilig erfolgen, aufbau- und ablauforganisatorisch festzulegen. Es gibt Tätigkeiten, die von der oberen Leitung, andere die auf Laborleiterebene, wieder andere, die auf der Sachbearbeiterebene durchzuführen sind. Daneben gibt es Aufgaben, die nicht vom Anwender des Systems, sondern nur von DV-Fachleuten ausgeführt werden können. Dazu gehören auch die Vereinbarungen in Kauf- und Wartungsverträgen zwischen Anwender und Systemhersteller, Systemvertreiber oder System-Vertragspartner.

Welche Validierungsverfahren Anwendung finden, hängt zudem von der Art des DV-Systems ab. Ein PC-System ist anders zu validieren als ein LIMS, ein nach dem Stand der Technik entwickeltes Softwaresystem anders als Alt-Software, ein für einen einmaligen Zweck erstelltes „ad-hoc"-Programm anders als ein Programm, das routinemäßig über lange Zeit täglich mehrfach eingesetzt wird, und ein Programm, das einen sensiblen Produktionsprozeß steuert, anders als ein Programm, mit dem das Layout eines Berichtes verbessert wird.

Da zu einem effizienten Qualitätsmanagement auch die Überprüfung der Qualitätssicherung gehört, ist ein großer Teil dieses Buches dem Thema „Inspektion" gewidmet (Kapitel 10). Inspektionen werden sowohl von externen Prüfern aus Behörden, z. B. bei GMP- oder GLP-Prüfungen, oder von akkreditierten Prüfinstitutionen, z. B. im Rahmen einer Zertifizierung nach DIN EN ISO 9000 ff bzw. DIN EN 45 000 ff, vorgenommen, als auch durch Mitarbeiter einer internen Qualitätssicherungseinheit. Zu den Aufgaben der Inspektoren gehört die Überprüfung der Validierungen, die in einem Unternehmen durchgeführt wurden ebenso wie die Begutachtung der Validierungsorganisation. Es wird dabei Fragen der folgenden Art nachgegangen:

- Werden DV-Systeme konform mit den Qualitätsanforderungen erstellt, in Betrieb genommen und betrieben?
- Wie ist Wartung und Pflege organisiert und wie wird sie durchgeführt?
- Verschafft man sich bei der Anschaffung eines Systems über dessen Leistungsfähigkeit und Qualität angemessen Klarheit?

Hierbei spielt es eine Rolle, wie ein Vertrag mit einem Softwarehaus gestaltet wird, ob das Systemhaus überhaupt in der Lage ist, nach modernen Grundsätzen Software zu entwikkeln, ob es z. B. nach DIN EN ISO 9000 ff zertifiziert ist und damit über ein Qualitätsmanagement der Software-Entwicklung verfügt oder ob es das Softwareprodukt von einem unabhängigen Prüfinstut zertifizieren läßt. Insbesondere kommt dabei zum Tragen:

- Sind die DV-Systeme so eingerichtet, daß sie leicht geprüft werden können und das, was geprüft werden soll, auch prüfbar ist?

Dieser Aspekt führt zur Qualitätseigenschaft der Transparenz eines Systems. Solche und weitere Fragen sind Punkte auf Checklisten, die sowohl interne wie auch externe Inspektoren häufig bei ihrer Arbeit verwenden. Mit jedem Punkt einer solchen Liste sind gewisse Erwartungen verbunden, wie der Geprüfte das bestimmte Thema behandelt haben sollte. Damit der Leser gewappnet ist, wenn bei ihm eine externe Inspektion ins Haus steht, werden Checklisten und Vorgehensmodelle für Inspektionen vorgestellt.

In diesem Buch wird häufig aus Gesetzen, Verordnungen oder anderen Regelwerken zitiert, um die Verbindlichkeit der behandelten Anforderungen aufzuzeigen. Naturgemäß unterliegen solche Regelwerke der Fortschreibung und somit gewissen zeitlichen Änderungen. Da die Autoren stets versucht haben, mit den Zitaten auch die inhaltlichen Hintergründe darzulegen, gehen sie davon aus, daß auch nach eventuellen Änderungen in den Regelwerken nach dem Stand vom Sommer 1997 die inhaltlichen Gründe richtig bleiben.

This Page Intentionally Left Blank

2 Grundlegende Begriffe und Konzepte

In Abschnitt 2.1 wird zunächst der Begriff „Validierung" geklärt und der Zusammenhang mit dem Begriff „Qualität" hergestellt. Dabei sollen von vornherein häufig anzutreffende falsche Vorstellungen ausgeräumt werden, die in der Vergangenheit nicht selten den konsequenten Aufbau einer Validierungsorganisation im Unternehmen behindert haben. Welchen Platz die Validierung im Sicherheits- und Qualitätsmanagement eines Unternehmens einnimmt, ist Gegenstand von Abschnitt 2.2. Nach je einem Abschnitt über die Qualität von Information, Qualität von Daten und Qualität von Verfahren wird in Abschnitt 2.6 ausgeführt, daß Validierung ein Softwaresystem während seines gesamten Lebenszyklusses begleitet.

2.1 Der Begriff „Validierung"

Das Wort „validieren" wird im Fremdwörterlexikon als „gültig machen", „Gültigkeit herstellen" oder auch „bestätigen" erklärt. Die Verwendung des Wortes im Zusammenhang mit Computern kam aus den USA. Unter dem amerikanischen Wort „validation", das im Deutschen mit *„Validierung"* übersetzt wird, versteht man jede Art von Nachweis über einen Sachverhalt. „Validiert" ist somit nicht Adjektiv eines Gegenstandes, sondern Adjektiv einer Eigenschaft eines Gegenstandes. Deswegen ist die oft gehörte Sprechweise von einem „validierten Programm", einer „validierten Software" oder einem „validierten System" zunächst einmal leer. Lediglich eine Behauptung über das Vorliegen einer bestimmten Eigenschaft des Programmes kann validiert werden. Von einem „validierten Programm" kann man somit erst dann sprechen, wenn mit dem Programm eine Menge bestimmter Eigenschaften verbunden ist, und das Vorliegen all dieser Eigenschaften durch Prüfungen festgestellt wurde. Wir werden deshalb, bevor wir in den Kapiteln 3 und 4 zur Erklärung von Validierung von Computersystemen kommen, über Eigenschaften von Daten und Programmen sprechen.

Eng verbunden mit dem Begriff „Validierung" ist der Begriff *„Qualität"*. Auch die Sprechweise „qualitativ hochwertiges Produkt" ist zunächst einmal leer, da es Qualität schlechthin nicht gibt. Erst wenn klar ist, welche Eigenschaften das Produkt haben soll, erhält die Sprechweise einen Inhalt. Qualität setzt sich zusammen aus einer Menge von Eigenschaften, den sogenannten „Qualitätsmerkmalen". Die Qualität eines Produktes besteht somit aus einer Liste von definierten Eigenschaften dieses Produktes. Seit August 1995 gibt es eine weltweit vereinbarte Definition, die in der Norm DIN EN ISO 8402 niedergelegt ist:

Qualität = Gesamtheit von Merkmalen (und Merkmalswerten) einer Einheit bezüglich ihrer Eignung, festgelegte und vorausgesetzte Erfordernisse zu erfüllen

Validierung ist dann der Nachweis einer definierten Qualität. Neben der Bezeichnung „Validierung" sind noch zwei weitere Bezeichnungen in Gebrauch: „Verifizierung" und „Qualifizierung". In der Norm DIN EN ISO 8402 werden die drei Bezeichnungen wie folgt gegeneinander abgegrenzt. Als *Qualifizierungsprozeß* wird der „Prozeß zur Darlegung, ob eine Einheit zur Erfüllung der festgelegten Qualitätsforderung fähig ist", verstanden. Mit *Verifizierung* wird das „Bestätigen aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines Nachweises, daß festgelegte Forderungen erfüllt worden sind" bezeichnet. Unter *Validierung* versteht man das „Bestätigen aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines Nachweises, daß die besonderen Forderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt worden sind". Die drei Bezeichnung gehören auch zum Sprachgebrauch in Labor- oder Herstellungsbereichen, dort allerdings mit etwas anderer Abgrenzung.

In der Praxis ist eine scharfe Abgrenzung der drei Bezeichnungen meist nicht möglich. Zudem sind die Bedeutungen der Bezeichnungen in unterschiedlichen Anwendungsbereichen nicht identisch. Schließlich wird hier durch eine differenzierte Bezeichnungsweise keine größere Klarheit in der Sache und damit auch keinerlei praktischer Nutzen erzielt. Wir werden deshalb in diesem Buch, also im Zusammenhang mit Computersystemen, die Bezeichnung „Validierung" als umfassenden Begriff verwenden und damit einem weitläufigen Brauch in chemisch-pharmazeutischen Anwendungsbereichen folgen. Eine entsprechende frühe Formulierung des Begriffes stammt aus dem Jahr 1985 von D. TAYLOR, damaliger Inspektor der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA): „Validation is giving documented evidence that a system under consideration really does what is supposed to do." Zu deutsch:

Validierung = dokumentierter Nachweis, daß ein betrachtetes System die gestellten Anforderungen erfüllt

Ist das betrachtete System ein Softwaresystem, so sprechen wir von *Softwarevalidierung*. Die Sprechweise *Computervalidierung* schließt die beteiligte Hardware mit ein. Die *Validierung computergestützter Systeme* umfaßt darüberhinaus auch die Umgebung des Systems, die eingesetzten Verfahren und die mit dem System arbeitenden Menschen.

2.2 Computervalidierung in der Anwendungspraxis

In diesem Abschnitt wird eine grobe Übersicht gegeben, in welchen Funktionsbereichen eines chemisch-pharmazeutischen Unternehmens Computervalidierung stattfindet.

In den Herstellungsbetrieben werden Produkte erzeugt. Dies sind entweder Zwischenprodukte, die noch eine Weiterverarbeitung erfahren, oder Endprodukte, die auf den Markt kommen. Die Qualität der Produkte wird zum Teil von den Herstellungsbetrieben und zum Teil von der Qualitätskontrolle geprüft. Es finden In-Prozeß-Kontrollen, Chargenprüfungen, Prüfungen der Produktionsprozesse und -einrichtung usw. statt. Neben den hergestellten Produkten werden auch die Eingangsstoffe Prüfungen unterzogen. Die Ergebnisse der Qualitätsprüfungen sind schriftliche Unterlagen über die Planungen, Durch-

führungen und Ergebnisse der Prüfungen. Im wesentlichen sind dies also *Informationen* über die Produkte.

Die Ergebnisse des Herstellungsbereiches sind also Produkte und Informationen über die Produkte. Ausschließlich Informationen werden in Forschungs- und Entwicklungsbereichen (F&E) erzeugt. Dabei handelt es sich um Informationen über chemische Stoffe. In der chemischen Forschung versucht man, neue Stoffe mit bestimmten gewünschten Eigenschaften zu finden. Dabei stehen nicht die Herstellung des Stoffes, sondern seine chemisch-physikalischen Eigenschaften und sein Syntheseweg im Vordergrund. Bei Arzneimitteln werden die biologischen Eigenschaften im Screening, in der speziellen Pharmakologie, der Toxikologie und in der Klinischen Forschung untersucht.

An die Zuverlässigkeit von Herstellungsprozessen und Informationen über Stoffe und Produkte werden hohe Anforderungen gestellt. Überall dort, wo Sicherheitsbelange der Gesellschaft, der von den Stoffen und Produkten betroffenen Menschen, der arbeitenden Menschen und der Umwelt berührt werden, definieren Gesetze und Verordnungen Mindestanforderungen. Sie beziehen sich dabei auf Qualitätsregelwerke wie die *Good Manufacturing Practice (GMP)* für die Herstellung und Qualitätsprüfung von pharmazeutischen Produkten, die *Good Laboratory Practice (GLP)* für die Laboruntersuchungen sicherheitsrelevanter Eigenschaften von Substanzen und die *Good Clinical Practice (GCP)* für die Durchführung von klinischen Prüfungen. In folgender Tab. 2.1 sind die in der pharmazeutischen Entwicklung und Herstellung verbindlichen Regelwerke für die einzelnen Funktionsbereiche aufgelistet.

Tab 2.1: Funktionsbereiche mit zugehörigen Qualitätsregelwerken

Funktionsbereich	Qualitätsregelwerke
Chemische Forschung, Drug Design	---
Screening	---
Spezielle Pharmakologie	---
Toxikologie	GLP
Klinische Forschung	GCP
Herstellung und Qualitätskontrolle	GMP

Werden keine Sicherheitsbelange berührt, so liegt es am Unternehmen und dessen Einrichtungen, ob und nach welchen Qualitätsregelwerken es seine Arbeit ausrichtet. In vielen Fällen wendet man die gleichen Regelwerke wie für die sicherheitsrelevanten Funktionsbereiche an. Sollen z. B. die chemisch-physikalischen Untersuchungen von neuen Substanzen von hoher Qualität sein, so wird man die Analytik nach den gleichen Regeln wie in der Qualitätskontrolle im Herstellungsbereich betreiben. Ist man an einer hohen Zuverlässigkeit der Aussagen des Screening oder der experimentellen Pharmakologie interessiert, da hiervon die Entscheidung über eine Weiterentwicklung eines neuen Wirkstoffes abhängt, ist ein Arbeiten nach GLP-Richtlinien angezeigt. Für die nicht durch Gesetze oder Verordnungen verpflichteten Funktionsbereiche gibt es auch die Möglichkeit, freiwillig Qualitätsmanagementsysteme nach DIN EN ISO 9000 ff oder DIN EN 45 000 ff

aufzubauen. Auf die unterschiedlichen Qualitätsregelwerke werden wir in Kapitel 5 näher eingehen.

Dienstleistungsbereiche wie z. B. die Analytik oder die Informatik haben jeweils diejenigen Richtlinien zu beachten, die für den Bereich gelten, für den sie tätig werden, also z. B. die GLP, wenn die Toxikologie der Auftraggeber ist.

Alle Qualitätsregelwerke verlangen in der Regel die Validierung von Methoden und Verfahren. Werden Computersysteme zur Kontrolle und Steuerung von Produktionsprozessen oder zur Verwaltung von Informationen eingesetzt, müssen sie zum Nachweis ihrer Eignung und Zuverlässigkeit validiert werden.

Anzumerken ist, daß Validierung von den in den Bereichen angesiedelten Personen durchgeführt oder zumindest veranlaßt werden muß, also von Betriebsleitern, Laborleitern, Laborpersonal usw. Von Inspektoren werden die Validierungen nicht selbst durchgeführt, sondern die Validierung wird von ihnen lediglich überprüft. Hierauf werden wir in Kapitel 6 im Zusammenhang mit Verantwortlichkeiten zurückkommen. Da ein Großteil der eingesetzten Computerverfahren dem Schutz der Qualität von Information dient, wird im folgendem Abschnitt 2.3 dargelegt, wie sich die Qualität von Information zusammensetzt. In Abschnitt 2.4 werden Qualitätsmerkmale von Daten behandelt. Abschnitt 2.5 führt mit der Erörterung der Qualität von Verfahren diesen Abschnitt 2.2 fort.

2.3 Qualität von Information

Die Qualität von Forschungsergebnissen, Laboruntersuchungen, Prüfungen, Experimenten oder Studien wird durch sehr unterschiedliche Faktoren bestimmt. Hierzu zählen die Fachkompetenz und Qualifikation von Leitungspersonal und Mitarbeitern, deren Motivation, die Organisation, die Methoden und Verfahren, die technischen Einrichtungen und vieles mehr. Die Aussagekraft und die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen hängt zudem von der Art der gemessenen Parameter ab. Biologische Parameter wie z. B. die Blutdrucksenkung eines Probanden einer klinischen Studie nach Verabreichung einer bestimmten Substanz schwankt stark zwischen den Probanden, aber auch bei Wiederholungsmessungen bei dem gleichen Probanden.

In diesem Buch werden nicht die fachwissenschaftlichen Aspekte der Qualität von Informationen betrachtet, sondern nur diejenigen Aspekte, die durch den Einsatz von Computersystemen beeinflußt werden können. Dies sind informations- und kommunikationstechnische Aspekte. Im folgenden soll deshalb Qualität von Information aus dem Blickwinkel der Informatik betrachtet werden. Ebenso soll der Begriff der Information nur eingeschränkt und soweit, wie er für unsere Zwecke notwendig ist, verstanden werden.

Information ist mehr als das, was durch Daten repräsentiert wird. Ein großer Datenbestand sagt meist für sich alleine nicht viel aus. Erst durch die Auswertung der Daten wird die in den Daten verborgene Information ans Licht gebracht. Man denke z. B. an eine toxikologische Studie. Die Einzelwerte der Tierdaten unterliegen der biologischen Variabilität und spiegeln nur ein diffuses Bild wider. Erst durch die statistische Auswertung

können Toxizitätsparameter geschätzt werden. *Information* können wir somit als *verarbeitete Ausgangsdaten* (Rohdaten) auffassen.

Ensprechend setzt sich die *Qualität von Information* aus zwei Komponenten zusammen:

- Qualität der Daten
- Qualität der auf sie angewandten Verfahren

Im folgenden Abschnitt 2.4 werden wir zunächst auf Datenqualität eingehen und darstellen, welche Merkmale die Datenqualität bestimmen. Die Qualität der Verfahren ist Gegenstand von Abschnitt 2.5. Unter die Verfahren fallen alle Aktionen, die mit den Daten vorgenommen werden. Dazu gehören die Datenerfassung, die Datenhaltung, die Datenübertragung, die Datenauswertung sowie die Daten- und Ergebnispräsentation.

Die Ausführungen in den folgenden Abschnitten können recht einheitlich gehalten werden, da alle einschlägigen Qualitätsanforderungen an Daten und Verfahren - seien es die GLP-, GMP-, oder die GCP-Grundsätze oder die Qualitätsstandards der Normenreihe DIN EN ISO 9000 ff und der Reihe DIN EN 45 000 ff - im wesentlichen in den gleichen Anforderungen an Daten und Computersysteme resultieren. Deswegen werden bei der Besprechung der Qualitätsmerkmale nicht alle, sondern stellvertretend nur einzelne der Vorschriften zitiert. Während sich die Qualitätsanforderungen an die Daten noch relativ einfach formulieren lassen, sind die Qualitätsanforderungen an die Software recht komplex und erfordern in verschiedenen Rechnersystemen unterschiedliche Maßnahmen. Hierauf wird in Kapitel 7 eingegangen.

2.4 Qualität von Daten

Qualität von Daten und ihre Sicherung ist etwas anderes als Validierung. Dennoch kann die Thematik der Validierung nicht ohne das Thema Datenqualität behandelt werden, da alle genannten Qualitätsregelwerke primär die Datenqualität zum Ziel haben und die eingesetzten Systeme, die Daten halten oder verarbeiten, so beschaffen sein müssen, daß die Qualität der Daten nicht leidet. Da es Qualität schlechthin nicht gibt (vgl. Abschnitt 2.1), sondern diese sich aus vielen unterschiedlichen Aspekten zusammensetzt, soll in diesem Abschnitt ausgeführt werden, was Qualität von Daten ausmacht. Die Qualität von Daten besteht in

- Korrektheit und Genauigkeit
- Gültigkeit und Authentizität
- Integrität
- Sicherheit
- Vertraulichkeit
- Verfügbarkeit
- Bedeutung

2.4.1 Korrektheit und Genauigkeit

Korrektheit der Daten kann man auch als Richtigkeit von Daten oder als Daten-Wahrheit bezeichnen. Korrektheit ist nur zu einem geringen Teil durch Methoden der Informatik zu erzielen. Sie wird im wesentlichen durch die Methoden der Fachwissenschaft bestimmt, also durch chemisch-physikalische Meßverfahren, biologische Testsysteme, Genauigkeit einer pathologischen Befundung etc. Informationstechnik kann allerdings den Grad der Korrektheit erhöhen, indem z. B. Daten unmittelbar bei ihrer Entstehung und direkt (online) in ein Computersystem übernommen werden, wodurch Übertragungsfehler vermieden werden. Wenn ein online-erfaßter Wert sofort Plausibilitätsprüfungen unterworfen wird und dabei ein Meßfehler entdeckt wird, ist es häufig noch möglich, die Messung zu wiederholen, was bei konventioneller Datenerhebung oft nicht möglich ist. Bei vielen Meßverfahren - man denke etwa an biochemische Parameter - läßt sich nur eine beschränkte Zeit nach der Probenzubereitung ein Wert erheben.

Unter *Genauigkeit* des Wertes einer Größe versteht man, wie präzise der Wert angegeben wird. Mit der Angabe 3,14159 wird z. B. die Zahl π auf fünf Nachkommastellen genau wiedergegeben. Die Angabe 3,14 ist bei zwei Nachkommastellen Genauigkeit korrekt, nicht korrekt jedoch bei drei Nachkommastellen. Im Unterschied zu der beliebig genau angebbaren Genauigkeit der Zahl π sind viele Meßparameter nur mit einer gewissen Unschärfe bestimmbar. Diese kann durch die Meßapparatur bedingt sein, sie kann aber auch in der Natur der Sache begründet sein. So ist z. B. das Gewicht einer Ratte höchstens mit einer Genauigkeit von vier Dezimalstellen, z. B. 23,55 g, sinnvoll, da allein schon eine geringfügige Wasseraufnahme oder -ausscheidung den Wert in dieser Genauigkeit verändert. Ebenso wie Korrektheit wird auch Genauigkeit im wesentlichen durch die Fachwissenschaft bestimmt und weniger durch Verfahren der Informatik.

Alle Regelwerke fordern die Korrektheit der Daten, wobei meist nicht zwischen Korrektheit und Genauigkeit unterschieden wird und die Genauigkeit nicht spezifiziert wird. Typische Formulierungen der Korrektheits- bzw. Genauigkeitsanforderungen sind:

> „... Alle während der Durchführung der Prüfung erhobenen Daten sind durch die erhebende Person unmittelbar, unverzüglich, genau und leserlich aufzuzeichnen. ..." (ChemG, Anhang 1 (zu § 19a Abs. 1), Abschnitt II, Nr. 8.3 (3))

> „... Die Richtigkeit der Aufzeichnungen sollte überprüft werden. ... Die Erfassung kritischer Daten sollte unabhängig kontrolliert werden. ..." (EG-GMP-Leitfaden, Kapitel 4 Dokumentation, 4.9)

2.4.2 Gültigkeit und Authentizität

Von der Korrektheit und der Genauigkeit eines Meßwertes zu unterscheiden ist seine *Gültigkeit*. Ein Wert kann nämlich gültig sein, ohne korrekt oder genau zu sein. Ein falscher Wert ist gültig, wenn er für gültig erklärt worden ist. Gültig wird ein Wert, wenn er von einer autorisierten Person durch einen definierten Vorgang als gültig erklärt worden ist

und damit von jemandem verantwortet wird. Mit der Gültigkeit verbunden ist deshalb der Begriff der *Authentizität*. Hierdurch wird der Wert mit der ihn verantwortenden Person und dem Vorgang der Gültigkeitserklärung verbunden.

Die Begriffe Gültigkeit und Authentizität zeigen auf, daß ein Wert als einzelne Zahl oder Kennzeichen für sich alleine keine Bedeutung besitzt. (Was bedeutet schon der Wert 5,39 für sich allein?) Ein Wert erlangt seine Bedeutung durch den *Kontext*, in dem er entstanden ist oder zu dem er gehört. Mit dem Wert verbunden sind

- der Parameter, den er repräsentiert
- die Einheit, in der er gemessen wird
- das Objekt, das er beschreibt
- die Zeit, zu der er es beschreibt
- das Meßverfahren
- die Bedingungen, unter denen er erhoben wurde.

Er wird authentisch durch

- den Bezug zur Person, die ihn erhoben hat bzw. verantwortet (Name oder Identifikationskennzeichen)
- das Datum der Gültigkeitserklärung
- dem Verfahren, das dieser Erklärung vorausgeht (Standard-Arbeitsanweisung, SOP).

In den Regelwerken wird die Zuordnung eines Wertes zu seinem Kontext meist als selbstverständlich angesehen. Sie ist eine implizite Anforderung und wird - wenn überhaupt - nur spärlich und unvollständig explizit formuliert, z. B.:

> „Jede Prüfung soll eine unverwechselbare Bezeichnung erhalten. Alle diese Prüfung betreffenden Unterlagen und Materialien müssen diese Bezeichnung aufweisen." (ChemG, Anhang 1, Abschnitt II, Nr. 8.3 (1))

> „Der Inhalt von Unterlagen sollte eindeutig sein: Titel, Art und Zweck sollten klar bezeichnet sein. ..." (EG-GMP-Leitfaden, Kapitel 4 Dokumentation, 4.4)

Anmerkung: Die Verbindung eines Wertes zu seinem Kontext bedeutet technisch nicht unbedingt, daß direkt neben dem Wert auch alle Begleitinformationen gespeichert sind. In Dateisystemen oder Datenbanken werden zur Vermeidung von Redundanzen die Informationen oft gestreut abgelegt und ihr Zusammenhang durch weitere Dateien (Relationen) hergestellt. Die Verbindung muß allerdings eindeutig herstellbar sein.

Die Forderungen nach Authentizität sind in den Regelwerken explizit formuliert, z. B. in ChemG, Anhang 1, Abschnitt II, Nr. 8.3 Punkte (3), (4) und (5):

> „... erhobenen Daten ... aufzuzeichnen. Diese Aufzeichnungen sind zu datieren und zu unterschreiben oder abzuzeichnen."

„Jede Änderung in den Rohdaten ist so vorzunehmen, daß die ursprüngliche Aufzeichnung ersichtlich bleibt; sie ist gegebenenfalls mit der Begründung sowie stets mit Datum und Unterschrift der die Änderung vornehmenden Person zu versehen."

„Daten, die als direkte Computereingabe entstehen, sind zur Zeit der Dateneingabe durch die dafür verantwortliche Person(en) zu kennzeichnen. Korrekturen müssen unter Angabe des Änderungsgrundes, des Datums und der Person, die die Änderung vornimmt, gesondert eingetragen werden."

2.4.3 Datenintegrität und Datensicherheit

Datenintegrität bedeutet auf deutsch etwa Daten-Unversehrtheit und bezeichnet den Schutz der Daten vor Verfälschung. Unter *Datensicherheit* versteht man den Schutz der Daten vor Verlust. Datenintegrität und Datensicherheit betreffen also die Aufbewahrung der Daten nach ihrem Entstehen. Der Grad von Datenintegrität bzw. Datensicherheit kann sehr unterschiedlich sein. Er wird bestimmt durch die technischen und organisatorischen Maßnahmen, die getroffen werden, um den *schreibenden* Zugang zu kontrollieren. Bei vertraulichen Daten fällt darunter auch der lesende Zugang zu den Daten. Wie diese Maßnahmen aussehen, wird an mehreren Stellen in späteren Kapiteln beschrieben.

Datenintegrität und Datensicherheit sind essentielle Anforderungen der Qualitätsgrundsätze. Deswegen stehen sie bei Inspektionen im Vordergrund des Interesses. In der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (ChemVwV-GLP) vom 29.10.1990 (Neufassung vom 15.5.1997) zum § 19 d Abs. 3 des Chemikaliengesetzes wird dies deutlich:

unter Punkt 1 Begriffsbestimmungen, Inspektion einer Prüfeinrichtung: „... Während der Inspektion werden ... die Qualität und Integrität der in der Einrichtung gewonnenen Daten beurteilt ..."

im Anhang, Punkt „Durchführung der Prüfung": „... Der Inspektor sollte sich vergewissern, daß ... durch Computer gewonnene oder gespeicherte Daten gekennzeichnet werden und daß die Verfahren geeignet sind, um diese Daten vor unerlaubten Änderungen oder Verlust zu schützen; ..."

2.4.4 Vertraulichkeit

Landläufig nennt man eine Angelegenheit vertraulich, wenn nicht jeder davon wissen soll. Entsprechend sprechen wir von *Vertraulichkeit* von Daten, wenn ihre Kenntnis auf ausgewählte Personen beschränkt ist. Eine Information soll also nur bestimmten und nicht anderen Personen zugänglich sein. Auch bei Datenintegrität muß der Zugang zur Information reglementiert erfolgen. Hierbei ist aber nur der schreibende Zugang kritisch. Ob eine nicht autorisierte Person von den Informationen Kenntnis erhält, ist dabei unerheblich. Anders ist dies bei der Vertraulichkeit. Hier ist der *lesende* Zugang zu kontrollieren.

Ein besonderer Aspekt von Vertraulichkeit verbindet man mit dem Begriff *Datenschutz*. Dieser Begriff fällt aus dem Rahmen der bisher behandelten Qualitätsbegriffe heraus, bezeichnet er doch nicht eine Eigenschaft von Daten, sondern die Rechte von Personen an „ihren", d. h. an den sie selbst charakterisierenden Daten. Diese Rechte werden in Deutschland als Persönlichkeitsrechte des Bürgers verstanden. Der Schutz dieser Daten wird nach dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) vom 27.1.1977 (BGBl. I 201), in Kraft getreten am 1.1.1978, zuletzt geändert am 20.12.1990, geregelt.

Datenschutz ist *nicht* Gegenstand der GMP-, GLP- oder GCP-Grundsätze ebensowenig wie der DIN EN ISO-Standards, hat er doch für die Qualität der Daten selbst keine Bedeutung. In den GCP-Grundsätzen, ist lediglich in Kapitel 1, Abschnitt 10 festgelegt, daß „personenbezogene Informationen absolut vertraulich behandelt und nicht in die Öffentlichkeit gelangen werden." Nationale Bestimmungen sind hier wesentlich einschneidender. So hat sich durchgesetzt, daß die Zuordnung der Daten zu einem Probanden einer klinischen Prüfung grundsätzlich „anonymisiert" ist. D. h. klinische Befundungen, Labordaten etc. werden durch die Patientennummer identifiziert, die Zuordnung des Patienten zur Patientennummer wird getrennt davon aufbewahrt und verwaltet.

Es sei darauf hingewiesen, daß auch in nicht-klinischen Prüfungen in der Regel personenbezogene Daten auf Computersystemen gehalten werden. Die Personen sind dabei nicht Betroffene, sondern Durchführende der Prüfung. So ist z. B. bei jedem Meßdatum auch die Person, die das Datum erhoben hat, verzeichnet. Aufgrund der Qualitätsanforderungen an die Meßdaten muß die Autorisierung vorgenommen werden. Es liegen somit offensichtlich im Sinne des BDSG berechtigte Gründe für die Haltung dieser personenbezogenen Daten vor. Aus der Gesamtheit aller zu einer Person im System vorhandenen Informationen läßt sich nicht selten ein gewisses Bild von dieser Person zusammenstellen. Nach dem BDSG ist darauf zu achten, daß schutzwürdige Interessen der betroffenen Personen nicht berührt werden. Sofern ein Datenschutzbeauftragter bestellt ist, ist dieser grundsätzlich von der Haltung personenbezogener Daten zu unterrichten. Insbesondere bei der Weitergabe dieser Daten sind strenge Auflagen zu beachten. Auf Aspekte des Datenschutzes wird in diesem Buch nicht weiter eingegangen.

Vertraulichkeit von Daten geht über den Teilaspekt „Datenschutz" weit hinaus und berührt schließlich auch indirekt Datenintegrität. Werden z. B. Paßwörter, die den Zugang zu Daten auf die dazu berechtigten Personen beschränken, nicht vertraulich behandelt, bricht auch der Schutz der Daten vor unerlaubter Manipulation zusammen. Auf diesen Aspekt werden wir in Kapitel 7 im Zusammenhang mit Netzwerken zurückkommen.

2.4.5 Verfügbarkeit

Durch Datensicherheits- und -integritätsmaßnahmen wird Sorge getragen, daß Daten nicht verloren gehen oder beschädigt werden, daß sie also im Originalzustand prinzipiell *verfügbar* bleiben. Diese Maßnahmen reduzieren auf der anderen Seite aber auch die Verfügbarkeit der Daten, indem sie allen nicht autorisierten Personen den Zugang verwehren und autorisierte Personen vor dem Zugang Identifikationsverfahren unterziehen und Dateinein-

gaben oder -änderungen durch festgelegte Verfahren reglementieren. Datensicherheit und -integrität sind also dem Merkmal „Verfügbarkeit" teilweise gegengerichtet. Noch stärker mit der Verfügbarkeit im Gegensatz steht das Merkmal „Vertraulichkeit". Hierbei wird sogar die Kenntnis der Information verhindert. Daten können so massiv geschützt sein, daß auch ein Berechtigter nur mit Mühe und hohem Zeitaufwand an die Daten gelangen kann.

Anmerkung: Wenn geeignete Verfahren der Zugriffssicherungen zur Verfügung stehen, kann trotz hohem Sicherheitsstandard die Beeinträchtigung der Daten-Verfügbarkeit gering gehalten werden. Darüberhinaus ermöglichen ein gutes Datendesign und gute Retrievalverfahren des eingesetzten Datenverwaltungs- oder Datenbanksystems schnelles und gezieltes Auffinden der gewünschten Daten.

Verfügbarkeit von Daten wird selbstverständlich in den Qualitätsgrundsätzen bzw. in den ergänzenden Leitlinien gefordert, z. B. EG-GMP-Leitfaden, Kapitel 4 Dokumentation, 4.9:

> „... Es ist besonders wichtig, daß die Daten, solange sie gespeichert sind, schnell verfügbar sind."

Daten müssen also in angemessener Zeit wiederauffindbar sein; aber ein hoher Grad an Verfügbarkeit und ein hoher Komfort beim Wiederauffinden von Daten ist offensichtlich nicht notwendig. Eine hohe Verfügbarkeit der Daten liegt dagegen in erster Linie im Eigeninteresse des Unternehmens selbst. Effizienz und Wirtschaftlichkeit der Arbeitsweise bei der Durchführung der Prüfungen hängen davon ganz wesentlich ab. Jedem, der mit bestimmten Daten arbeiten muß, sollte der Zugang so bequem wie möglich bereitet werden. Die Zugriffsmöglichkeiten auf Daten müssen aber nach dem Zweck des Zugriffs gestaltet werden. Schreibenden Zugang darf nur dem gewährt werden, der tatsächlich Daten eingeben muß, wer nur Daten sichtet oder prüft - wie z. B. das interne Qualitätssicherungspersonal und externe Inspektoren - dessen Zugriff muß auf lesenden Zugriff beschränkt sein. Verfügbarkeit von Daten hängt auch davon ab, wie aktuell Daten sind. Daten einer laufenden Prüfung müssen schneller und mit einem höheren Komfort erreichbar sein, als Daten einer längst abgeschlossenen Prüfung. Wie lange Daten im Rahmen der Archivierung aufbewahrt werden müssen, ist unterschiedlich und in den jeweiligen Vorschriften niedergelegt, bei GLP-pflichtigen Laborprüfungen z. B. 30 Jahre nach der Unterzeichnung des Abschlußberichts.

2.4.6 Bedeutung

Wir sind bislang stillschweigend davon ausgegangen, daß es klar sei, was Daten sind. Wir hatten dabei stets Meßdaten oder Erhebungsdaten im Sinn. Im Laufe der Ausführungen ist aber auch klar geworden, daß außer diesen „eigentlichen" Daten auch ihre identifizierenden und autorisierenden Kennzeichnungen Daten sind und genau wie sie und gemeinsam mit ihnen geschützt werden müssen.

In den Qualitätsgrundsätzen werden Daten auch nach ihrer *Bedeutung,* ihrer *Wichtigkeit* unterschieden. Schutzwürdig sind nach den GLP-Grundsätzen in erster Linie die *Rohdaten,* ChemG, Anhang 1, Abschnitt I, Nr. 1.2 (4):

> „Rohdaten sind alle ursprünglichen Laboraufzeichnungen und Unterlagen oder darin überprüfte Kopien, die als Ergebnis der ursprünglichen Beobachtungen oder Tätigkeiten bei einer Prüfung anfallen."

Rohdaten bilden nämlich die Basis für alle weiteren sogenannten *abgeleiteten Daten.* Dies sind Daten oder Informationen, die aus den ursprünglichen Daten (Rohdaten) durch bestimmte Verfahren wie Berechnungen, Auflistungen, grafische Darstellungen, statistische Auswertungen etc. ermittelt werden. Zur Ermittlung abgeleiteter Daten werden also Verfahren eingesetzt. Die Korrektheit abgeleiteter Daten wird somit durch die Korrektheit der Rohdaten und die Korrektheit der Verfahren bestimmt. Auf die Korrektheit von Verfahren wird in den folgenden Abschnitten eingegangen.

Neben den Meß- und Erhebungsdaten sind auch Prüfpläne Daten, die wie Rohdaten geschützt werden müssen. (ChemG, Anhang 1, Abschnitt II, Nr. 8.1 (2): „Die Prüfpläne sind wie Rohdaten aufzubewahren.") Das bedeutet, daß im Falle der Haltung von Prüfplänen in einem Computersystem die gleichen Datensicherungsanforderungen für die Prüfpläne gelten wie für die Meß- und Erhebungsdaten. Dies hat insbesondere Auswirkungen auf die Änderung von Prüfplänen. Die gleichen technischen und organisatorischen Maßnahmen müssen auch bei ihnen angewandt werden.

In den GMP-Grundsätzen wird gelegentlich der Begriff *kritische Daten* verwendet. Eine exakte Definition des Begriffes wird dort nicht gegeben. Gemeint sind Daten, die, wenn sie falsch sind, fatale Auswirkungen haben können. Als Beispiel sind in den Ergänzenden Leitlinien zum EG-GMP-Leitfaden genannt: Gewicht und Chargennummer eines Wirkstoffs bei der Dispensation. Um die Korrekheit kritischer Daten zu erhöhen, werden im Leitfaden zusätzliche Prüfungen gefordert.

2.5 Qualität von Verfahren

Die Qualität abgeleiteter Information hängt außer von der Qualität der zugrunde liegenden Rohdaten von der Qualität der bei ihrer Ableitung eingesetzten Verfahren ab. In diesem und den weiteren Abschnitten werden wir nicht nur Verfahren der Informationsverwaltung und -verarbeitung betrachten, sondern auch Verfahren, die Herstellungsprozesse steueren und regeln.

Der Qualitätsnachweis von Verfahren ist die Validierung. Alle Qualitätsgrundsätze, -richtlinien oder -verordnungen fordern die Validierung von Methoden und Verfahren, z. B.:

> „... Die zur Herstellung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Phasen eines Herstellungsverfahrens müssen regelmäßig revalidiert werden. Die Ergebnisse sind zu dokumentieren. ... Die zur Prüfung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft

> und Technik zu validieren" (aus §5 und §6 der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) vom März 1985 mit Änderungen von 1988 und 1994)
>
> „.... Die angewandten Methoden und Verfahren müssen grundsätzlich validiert sein; sofern sie nicht validiert sind, muß dies begündet sein. ..." (Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien zu § 26 AMG vom 14. Dez. 1989, 1 Abschnitt, C. Allgemeine Anforderungen)

Werden Computer bei der Verarbeitung von Daten eingesetzt, werden die Verfahren durch Software realisiert. Zu der Zeit, als die GMP- oder GLP-Grundsätze ursprünglich verfaßt wurden, also 1969 bzw. 1978, waren Computersysteme in Laborumgebungen noch nicht die Regel und die Grundsätze wurden für konventionelles Arbeiten formuliert. Explizite Anforderungen der Validierung von Softwaresystemen findet man in neueren ergänzenden Vorschriften oder Leitlinien:

> „.... Der Inspektor sollte sich vergewissern, daß ... die im Rahmen der Prüfung eingesetzten Computersysteme zuverlässig und genau sind und validiert worden sind; ..." (ChemVwV-GLP, Anhang, Punkt „Durchführung der Prüfung")

In den Ergänzenden Leitlinien für computergestützte Systeme, dem Annex 11 zum EU-GMP-Leitfaden, der ab Januar 1992 in Kraft ist, und wortgleich mit den Ergänzenden Leitlinien (PIC-Dokument PH 4/91) des PIC-GMP-Leitfadens (PIC-Dokument PH 5/89) übereinstimmt, werden etwas ausführlichere Anforderungen an computergestützte Systeme in der pharmazeutischen Herstellung formuliert. Unter den Punkten 7 und 11 ist zu lesen:

> „Bevor ein computergestütztes System eingesetzt wird, sollte es gründlich geprüft und für den vorgesehenen Einsatz als geeignet befunden werden. ..."
>
> „Änderungen an einem System oder einem Computerprogramm sollten nur gemäß einem festgelegten Verfahren durchgeführt werden, das Bestimmungen zur Validierung, Prüfung, Genehmigung und Einführung der Änderungen. enthält. ... Jede wesentliche Änderung sollte validiert werden."

Software benötigt zur Ausführung Hardware. Hardware, also Rechner und Rechnerkomponenten, sind physische Gegenstände. Validierung von Hardware fällt somit unter die Validierung von Geräten. Sie sind „zweckmäßig unterzubringen und müssen eine geeignete Konstruktion und ausreichend Leistungsfähigkeit aufweisen, sie sind in regelmäßigen Zeitabständen gemäß den Standardarbeitsanweisungen zu überprüfen, zu reinigen, zu warten und zu kalibrieren. Sie dürfen die Prüfsysteme nicht beeinträchtigen" (ChemG, Anhang 1, Abschnitt II, Nr. 4.1). Reinigung und Kalibrierung kann bei informationstechnischen Geräten unter Wartung subsumiert werden. Unter Prüfsystemen sind Probenzubereitungen, Versuchstiere etc. zu verstehen.

Dennoch gibt es einen wesentlichen Unterschied zwischen Geräten im üblichen Sinne und Computern. Im Gegensatz zu einem Gerät, das stets nur ganz bestimmten Zwecken dient, z. B. der Erfassung eines Gewichtes, besitzt ein Computer eine enorme Funktionsvielfalt. Der Grund hierzu ist die Software, die die Hardware die unterschiedlichsten Funktionen ausführen läßt. Anforderungen an Computersysteme, bestehend aus Hardware