



Optimales Handling analytischer Daten in regulierten Laboratorien

Gestiegene Anforderungen durch cGMP und wie man ihnen begegnet

Robert Ludwig

Shimadzu Europa GmbH

Mit der Zunahme der digitalen Messdatenauswertung und -freigabe in den letzten Jahren wurde auch die Datenintegrität – also die Unveränderlichkeit von Daten – immer bedeutender. Durch die elektronische Datenverarbeitung können Modifikationen der Daten vorsätzlich oder unabsichtlich erfolgen, wie Veränderungen von Auswertungen oder das Ersetzen von Datensätzen. Werden diese Daten zum Beispiel für die Freigabe von Medikamenten oder Wirkstoffen verwendet, kann eine Manipulation im schlimmsten Fall ernsthafte gesundheitliche Konsequenzen für die jeweiligen Patienten haben. Daher legen behördliche Auditoren bei Betriebsprüfungen ein besonderes Augenmerk auf die Maßnahmen zur Datenintegrität.

Während Kontrollen durch die US-amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) sind mehrfach Unternehmen wegen mangelnder Datenintegrität aufgefallen, sodass die Behörde im April 2016 dazu den Entwurf für eine Richtlinie veröffentlicht hat. „Data Integrity and Compliance with cGMP“^[1] verdeutlicht, dass die Integrität von Daten als eines der zentralen Qualitätsthemen der FDA aufgefasst wird. So wurden in den letzten Jahren zahlreiche Maßnahmen wie „Warning Letters“ veröffentlicht; sie führen die häufigsten Probleme bezüglich der Leitlinie **21 CFR 211&212** auf ebenso wie die Prinzipien der elektronischen Aufzeichnungen entsprechend der Leitlinie **21 CFR Part 11**. In anderen Fällen wurden Importsperrungen in Folge von Verstößen verhängt.

Die Richtlinie enthält weiterhin genauere Erläuterungen der im Sprachgebrauch

üblichen Begriffe wie zum Beispiel Data Integrity, Audit Trails und Meta Data. Auch wenn sie nicht den Anspruch erhebt, wie im Detail die Anforderungen zu erfüllen sind, werden die wichtigsten Themen seitens der FDA in 18 Fragen und Antworten aufgeführt.

Datenintegrität ist kein neues Konzept; sie ist Bestandteil der cGMP-Anforderungen wie im Entwurf der FDA Leitlinien für die Integrität von Industriedaten und die Einhaltung von cGMP

- § 211.68 requires that backup data are exact and complete, and secure from alteration, inadvertent erasures, or loss
- § 212.110(b) requires that data be stored to prevent deterioration or loss
- § 211.100 and § 211.160 require that certain activities be documented at the time of performance and that laboratory controls be scientifically sound
- § 211.180 requires true copies or other accurate reproductions of the original records
- § 211.188, § 211.194, and 212.60 (g) require complete in formation, complete data derived from all tests, complete record of all data, and complete records of all tests performed. [1]

ALCOA – der gute Umgang mit Daten

Für einen guten Umgang mit Daten steht das „ALCOA“-Prinzip für **Accurate, Legible, Contemporaneous, Original** und **Attributable**, also akkurat, lesbar und permanent, zeitgleich, original und zur jeweiligen Person zurechenbar. Dieses Prinzip lässt sich auf den gesamten Lebenszyklus von Daten anwenden.

- „Akkurat“ behandelt z.B. die Validierung von Geräten, um zu belegen, dass Messdaten korrekt aufgezeichnet werden, das Freigeben der Daten durch einen Laborleiter im Vier-Augen-Prinzip und die Validierung von Software und elektronischen Systemen, um auch hier eine korrekte Ablage der Daten nachzuweisen.
- „Lesbar und permanent“ richtet sich vornehmlich an die Absicherungen gegen Veränderungen der Daten. So müssen handschriftliche Daten mit einem dokumentenechten Stift in lesbarer Form aufgezeichnet und Korrekturen zu Daten geeignet durchgeführt werden. Weiterhin muss für sämtliche Daten eine Veränderungshistorie durch einen Audit Trail vorhanden sein.
- „Zeitgleich“ beschreibt die Aufzeichnung von Daten. Diese muss direkt nach dem jeweiligen Prozess erfolgen, wie z.B. einer Messung im Labor, und darf weder vor- noch zurückdatiert werden. In elektronischen Systemen dürfen Uhrzeit und Datum nicht veränderlich sein und jegliche Änderung im Datensatz muss direkt nach der Eingabe gespeichert werden.
- Da Daten zusätzlich „original“ vorhanden sein müssen, muss von jeglichen Messungen auch der jeweilige Satz an Rohdaten erhalten und archiviert bleiben und Änderungen müssen nachverfolgbar sein.
- Der letzte Punkt „zur jeweiligen Person zurechenbar“ beinhaltet, dass alle zuvor genannten Prozesse der durchführenden Person zuordenbar sein müssen. Jeder, der Daten aufnimmt oder sie weiterbehandelt, muss dies durch eine persönliche Signatur und Datierung kenntlich

machen. Bei der Verwendung elektronischer Systeme sind daher ein personalisierter Zugang und eine elektronische Unterschriftenreglung unabdingbar.

Näheres dazu ist der Richtlinie „Data Integrity and Compliance with cGMP“ zu entnehmen. [1]

Gerätehersteller unterstützen Messdatenintegrität

Durch die vielen Verstöße in den letzten Jahren wenden die FDA-Auditoren während ihrer Überprüfungen das Verdachtsprinzip an, das heißt, sie gehen grundsätzlich von einer Nichteinhaltung der Regularien aus. Diese Veränderung im Vergleich zu vorherigen Audits hat zur Folge, dass ein lückenloser Nachweis der Integrität von Messdaten im kontrollierten Umfeld unabdinglich geworden ist. [2]

Auch die Anbieter von Chromatographie-Daten-Systemen, also Software zur Aufnahme, Verarbeitung, Verwaltung und Speicherung von Daten aus analytischen Messungen, haben sich durch dezidierte Funktionen zur Datenintegrität auf diese geänderten Gegebenheiten eingestellt, um Betriebe im kontrollierten Umfeld beim Thema Datenintegrität und FDA-compliance zu unterstützen.

Fallstricke bei der Datenintegrität anhand einer HPLC-Analyse

Um die notwendigen Funktionen und Vorkehrungen im analytischen Arbeitsalltag zu verdeutlichen, werden hier am Beispiel einer HPLC-Analyse die möglichen Fallstricke bei der Datenintegrität beleuchtet. In einem rein papierbasierten Labor erfolgt ein Arbeitsablauf entsprechend dem Schema in Abbildung 1.

Ein Labormitarbeiter loggt sich am entsprechenden PC ein, nimmt dort Daten auf, verarbeitet sie weiter und druckt sie schließlich aus. Die ausgedruckten Chromatogramme werden überprüft und freigegeben und anschließend in einem Aktensystem gelagert. Auf den ersten Blick sieht es also so aus, als ob diese Vorgehensweise akzeptabel wäre, so-

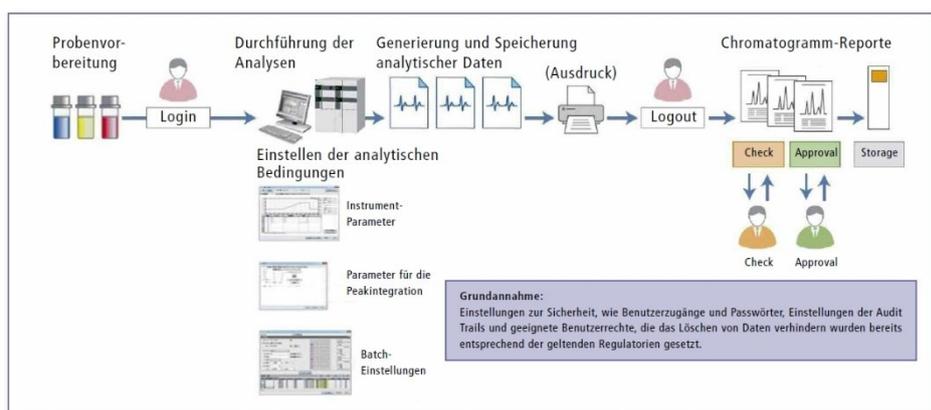


Abb. 1: Schematischer Vorgang der Datenaufnahme und -verarbeitung am Beispiel einer HPLC-Analyse

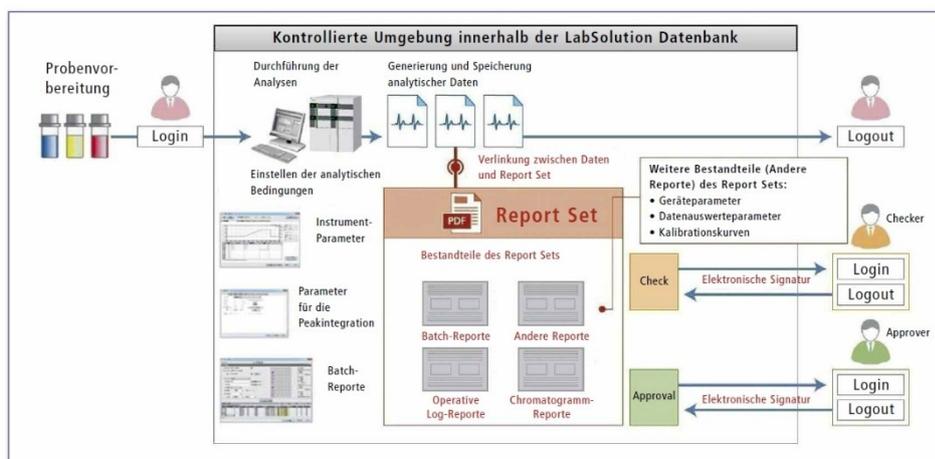


Abb. 2: Data Integrity Compliance mit dem LabSolutions DB/CS Report Set

lange entsprechende Sicherheitseinstellungen wie Zugangsdaten, Einstellungen zum Audit Trail und die Nutzerberechtigungen zum Löschen von Daten angemessen gewählt wurden.

Im Normalfall werden bei der Papierdokumentation für die Beurteilungen nur die ausgedruckten Chromatogramme beurteilt. Die Einstellungen der Instrumente, der Datenverarbeitung, der Probenabelle oder andere Parameter werden für gewöhnlich nicht berücksichtigt. Für eine verlässliche Beurteilung ist eine Betrachtung all dieser Faktoren jedoch notwendig. [3]

Anhand des Ausdrucks kann nicht erkannt werden, wie der Gesamtdatensatz zum Zeitpunkt des Ausdrucks genau aufgebaut war. Egal wie sicher ein elektronisches Datenverarbeitungssystem oder eine Software auch ist, sie ist immer abhängig von der Eingabe der Nutzer. Da-

her ist es selbst bei strengsten Sicherheitsvorkehrungen am Computer nur schwer möglich, unzulässige Handlungen zu unterbinden, zum Beispiel beim Festlegen der analytischen Bedingungen oder dem Auswerten analytischer Daten.

Optische Kennzeichnung jeder händischen Manipulation auf einen Blick.

Wie kann also bewiesen werden, dass keinerlei unzulässige Handlungen während der Datenaufnahme oder -auswertung unternommen wurden, um die Analyseergebnisse zu verfälschen? Ein solcher Beweis kann nur dann erbracht werden, wenn sämtliche Rechenoperationen und Prozesse bei der Datenverarbeitung einfach sichtbar sind. Dies kann erreicht werden, indem alle durch den Menschen durchgeführten Aktionen, wie die Einstellung der Trennbedingungen oder die Auswertung der analytischen Daten zusammengestellt und leicht erkennbar als manuelle Schritte gekennzeichnet

werden. Durch die optische Kennzeichnung jeder händischen Manipulation ist somit auf einen Blick sichtbar, falls unzulässige Prozesse wie das Modifizieren oder Ersetzen von Daten stattgefunden haben.

Die LabSolutions CS oder DB von Shimadzu nutzt dabei die sogenannte „Report Set“ Funktion. Sie erstellt automatisch einen Satz von pdf-Reports, wie zum Beispiel Batch-Analyse, Operations-Log und Chromatogramme, die anschließend in ein einziges Dokument überführt werden. Dieses Report Set liefert zudem Informationen über manuelle und automatisierte Aktionen, sodass bei einer Datenmanipulation (zum Beispiel durch Austausch fehlerhafter Daten) ein dokumentierter Beweis für das Fehlverhalten vorliegt, der auf einen Blick erkenntlich ist.

Abbildung 2 zeigt schematisch den Ablauf der Computeroperationen bei Verwendung der „Report Set“ Funktion in der LabSolutions DB/CS Software, wodurch Daten verlinkt und angezeigt werden.

Im Folgenden sind drei Hauptmerkmale der Berichtssätze aufgeführt.

Hauptmerkmal 1:

Die Sichtbarkeit der einzelnen Analyse-schritte erleichtert, die Ergebnisse zu überprüfen und bietet Sicherheit.

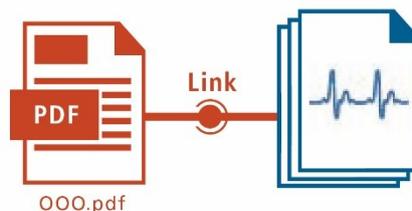


Die Report-Set-Funktion beinhaltet nicht nur die Ergebnisse aus einer Sequenz von Analysen (Batch), sondern auch die Ergebnisse und Schritte aus der Nachbearbeitung im Postrun. Im Operation-Log-Report werden Analyse und Nachbearbeitung vom Start bis zum Ende des analytischen Prozesses dokumentiert. Ähnlich komfortabel wie bei einem e-Book lassen sich die einzelnen Schritte Seite für Seite verfolgen, ohne

dass der Nutzer zwischen verschiedenen Fenstern hin- und herschalten muss, um Bedienschritte und Einstellungen zu überprüfen. Dies bietet neben einer Arbeitserleichterung auch zusätzlich mehr Sicherheit.

Hauptmerkmal 2:

Die Resultate analytischer Serien werden automatisch gegen Modifikation geschützt.



Wenn einmal ein digitaler Zusammenhang zwischen analytischer Serie, analytischen Resultaten (digitalen Daten) und dem Report Set erzeugt wurde, ist eine weitere Datenmanipulation nicht mehr möglich. Dadurch wird sichergestellt, dass Modifikationen wie Datenaustausch oder das Löschen von Daten verhindert werden.

Diese digitale Verlinkung der einzelnen Daten bietet nicht nur eine einzigartige Beziehung zwischen Report und Analyseergebnissen (digitalen Daten), sondern sie erleichtert auch das Suchen und Überprüfen der Resultate.

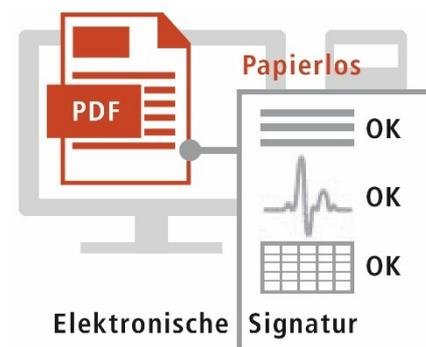
Hauptmerkmal 3:

Erhöhte Produktivität dank Digitalisierung des Verifizierungsprozesses von Analysenreports.

Die Verifizierung der Reports (Report Confirmation Function) dient als Beweis dafür, dass die Analysenreports im pdf-Report gesichtet wurden. Falls dies nicht geschah, generiert eine eingebaute Überwachungsfunktion eine Fehlermeldung.

Vorteile des papierlosen Systems:

Elektronische Signaturen werden für den Report-Sichtungs- und Freigabeprozess verwendet, wobei gleichzeitig die originalen, digitalen Analysedaten herangezogen werden. Die Verwendung der



elektronischen Signatur macht ein Ausdrucken der Reports mit anschließender Handsignierung überflüssig. Dementsprechend können Probleme mit ausgedruckten Analysenreports, wie sie in Abbildung 3 dargestellt sind, vermieden und zusätzlich noch Zeit gespart werden.

Fazit

Datenmanagement und -integrität bieten dem Anwender im kontrollierten Umfeld die nötige Sicherheit, behördlichen Regularien voll zu entsprechen. Die Report-Set-Funktion der LabSolutions DB/CS unterstützt die Datenintegrität und vereinfacht drastisch die Arbeitsabläufe in Laboratorien.

Literatur

[1] *FDA Guidance for Industry Data Integrity and Compliance with cGMP*

[2] *Data Integrity in the Analytical Laboratory*

[3] Keiko Bansho. Chapter 5 Operations and Management for Paper-Based and Electronic Data for Compliance with Regulations by the Three Authorities. Recording and Managing Data and Migration to Digitization at Laboratories Based on the Issues Raised by the Three Authorities. Science & Technology, May 15, 2015, pp. 127-146.

Problem 1 im Zusammenhang mit Ausdrucken

Das Ausdrucken, Summieren, Überprüfen und Archivieren erfordert einen beträchtlichen Zeitaufwand

**Problem 2 im Zusammenhang mit Ausdrucken**

Eine steigende Anzahl von Ordnern ist erforderlich, um die Ausdrücke zu archivieren, was zu Platzproblemen führen kann

**Problem 3 im Zusammenhang mit Ausdrucken**

Analyseergebnisse können ausgetauscht oder vernichtet werden

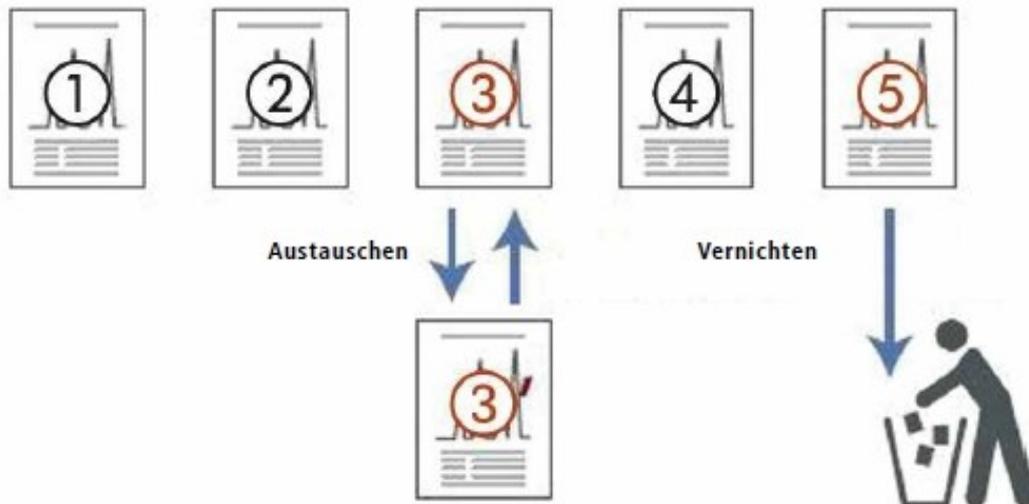


Abb. 1: Probleme mit ausgedruckten Analysereports