

Beurteilung der Konformität des Vaisala Veriteq viewLinc Monitoring Systems mit den Anforderungen der FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11

Die FDA-Vorschrift 21 CFR Part 11 besagt, dass nach Ansicht der FDA das Risiko einer Fälschung, Fehlinterpretation und Änderung (ohne nachverfolgbaren Beleg) in der GMP-Umgebung mit einer elektronischen Aufzeichnungsform höher ist, als mit einer schriftlichen, und dass es deshalb besonderer Kontrollmechanismen bedarf.

Das Vaisala-System ist eine Mischform eines kontinuierlichen Überwachungssystems, bei dem sowohl elektronische als auch handschriftlich unterzeichnete Aufzeichnungen in Papierform zum Einsatz kommen. Die Kontrolle der elektronischen Aufzeichnungen im Vaisala-System findet in der Form statt, dass sie nach ihrer Erstellung nicht mehr verändert werden können. Da sie unveränderbar sind, können diese Aufzeichnungen mit der

absoluten Sicherheit ausgedrückt und unterzeichnet werden, dass es sich dabei um die tatsächlich erfassten Daten handelt.

In diesem White Paper werden Abschnitt für Abschnitt die Forderungen der Vorschrift 21 CFR Part 11 analysiert und parallel dazu erläutert, in welcher Weise das Vaisala-System reagiert und den Anwender bei der Erfüllung dieser Vorschriften unterstützt.

Teil A - Allgemeine Voraussetzungen

§ 11.1 Umfang

Nr.	21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
(a)	Die Richtlinien legen die Bedingungen fest, unter denen die Behörde elektronische Aufzeichnungen, elektronischen Unterschriften und handschriftliche Unterschriften auf elektronischen Aufzeichnungen ausgeführt, als vertrauenswürdig, zuverlässig und im Allgemeinen gleichbedeutend mit Papierdokumenten und auf Papier ausgeführten Unterschriften betrachtet.	Auch wenn das Vaisala-System die Anforderungen der Vorschrift 21CFR Part 11, soweit zutreffend, erfüllt, liegt die endgültige Verantwortung im Hinblick auf die Vorschrift 21 CFR Part 11 bei der Person, die für den Inhalt der elektronischen Aufzeichnung verantwortlich ist, ebenso wie auch im Fall von Aufzeichnungen in Papierform die endgültige Verantwortung immer bei der für den Inhalt verantwortlichen Person liegt.

Nr. 21 CFR Part 11 Absatz**Kommentar/Stellungnahme Vaisala**

(b)	Dieser Teil gilt für elektronische Aufzeichnungen, die erzeugt, verändert, gepflegt, archiviert, wiederhergestellt oder übertragen werden und unter jegliche Aufzeichnungsanforderungen behördlicher Richtlinien fallen. Dieser Teil gilt auch für elektronische Aufzeichnungen, die bei der Behörde unter den Anforderungen des Bundesgesetzes für Lebensmittel, Arzneimittel und Kosmetik und dem Staatsgesundheitsdienstgesetz eingereicht werden, selbst wenn solche Aufzeichnungen nicht spezifisch in Behördenrichtlinien genannt sind. Allerdings gilt dieser Teil nicht für Papieraufzeichnungen, die auf elektronischem Weg übermittelt werden oder wurden.	Die vom Vaisala-System erfassten elektronischen Aufzeichnungen werden zur Erstellung von Aufzeichnungen in Papierform verwendet. Die elektronischen Aufzeichnungen sind nicht als Bestandteil einer Vorlage bei der FDA vorgesehen, sondern müssen zur Absicherung der vorgelegten Daten archiviert werden.
(c)	Überall, wo elektronische Unterschriften und ihre damit verbundenen elektronischen Aufzeichnungen die Anforderungen dieses Teils erfüllen, wird die Behörde elektronische Unterschriften als äquivalent betrachten zu voll ausgeschriebenen Unterschriften, Initialen und anderer genereller Unterschriften die durch behördliche Anforderungen erforderlich sind, es sei denn, dass ausdrückliche Ausnahmeregelungen am oder nach dem 20. August 1997 gültig geworden sind.	Nicht zutreffend.
(d)	Elektronische Aufzeichnungen, welche die Anforderungen dieses Teils erfüllen, können anstelle von Papieraufzeichnungen in Übereinstimmung mit § 11.2 verwendet werden, es sei denn, dass Papieraufzeichnungen ausdrücklich erforderlich sind.	Das Vaisala-System verwendet keine elektronischen Unterschriften, deshalb sind handschriftlich unterschriebene Aufzeichnungen in Papierform erforderlich.
(e)	Computersysteme (einschließlich Hard- und Software), Kontrollen und begleitende Dokumentation, die unter diesen Teil fallen, sollten frei verfügbar für eine FDA-Überprüfung sein.	Die vom Vaisala-System erstellten elektronischen Aufzeichnungen müssen vom Anwender gesichert und gepflegt werden. Vaisala arbeitet mit einer Rückwärtskompatibilität in seiner viewLinc-Software. Aufzeichnungen, die mit einer älteren Version von viewLinc erstellt wurden, können mit neueren Softwareversionen gelesen werden. Bei Bedarf kann der Anwender aber auch eine Kopie der Version, die zur Erstellung der elektronischen Aufzeichnung verwendet wurde, zur Sicherheit archivieren.

§ 11.2 Implementierung

Nr. 21 CFR Part 11 Absatz**Kommentar/Stellungnahme Vaisala**

(a)	Für Aufzeichnungen, die gepflegt, aber nicht bei der Behörde eingereicht werden müssen, können Einzelpersonen elektronische Aufzeichnungen anstelle von Papierdokumenten oder elektronische Unterschriften anstelle herkömmlicher Unterschriften im Ganzen oder in Teilen verwenden, vorausgesetzt, dass die Anforderungen dieses Teils erfüllt werden.	Die Anwender können die vom Vaisala-System mittels eines PDF (Adobe Acrobat) Druckersystems ausgedruckten Aufzeichnungen archivieren; in diesem Fall liegt die Verantwortung für die Pflege des elektronischen Unterschriftensystems beim Anwender.
-----	---	---

§ 11.2 Implementierung - Fortsetzung

Nr. 21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
(b) Für behördlich eingereichte Aufzeichnungen können Einzelpersonen elektronische Aufzeichnungen anstelle von Papierdokumenten oder elektronische Unterschriften anstelle herkömmlicher Unterschriften im Ganzen oder in Teilen verwenden, vorausgesetzt, dass:	Das Vaisala-System ist ein Mischsystem, das keine elektronischen Unterschriften verwendet, sondern auf ausgedruckten Aufzeichnungen beruht, die handschriftlich unterschrieben werden müssen. Das Vaisala-System kann jedoch unterschriebene elektronische Aufzeichnungen mit einem „PDF-Drucker“ (Adobe Acrobat) ausdrucken, in diesem Fall liegt die Verantwortung für die Einstellung und Pflege eines derartigen Druckersystems beim Anwender.
(1) Die Anforderungen dieses Teils erfüllt sind;	Kein Kommentar.
(2) Das Dokument oder Teile eines einzureichenden Dokuments im öffentlichen Register Nr.92S-0251 als behördlich akzeptierbare elektronische Einreichungsform anerkannt wird. Dieses Register klärt eindeutig, welche Art von Dokumenten oder Teile von Dokumenten für die Einreichung in elektronischer Form ohne Papierdokumente akzeptabel sind und die behördliche Stelle(n), bei welcher eingereicht wird (z. B. spezielles Zentrum, Büro, Abteilung oder Zweigstelle). Dokumente an behördliche Stellen welche nicht in den öffentlichen Registern spezifiziert sind, werden nicht als offizielle Dokumente betrachtet, falls sie in elektronischer Form eingereicht werden; Papierformate solcher Dokumente werden als offiziell betrachtet und müssen alle elektronischen Aufzeichnungen begleiten. Es wird erwartet, dass Personen sich mit der voraussichtlich empfangenden Stelle über die Details beraten (z. B. Übertragungsmethode, Medien, Dateiformate und technische Protokolle) und ob die elektronische Einreichung durchzuführen ist.	Kein Kommentar.

§ 11.3 Definitionen

Nr. 21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
(a) Die im Abschnitt 201 des Gesetzes enthaltenen Definitionen und Interpretationen der Begriffe gelten für diese Begriffe, wenn sie in diesem Teil benutzt werden.	Kein Kommentar.
(b) Die folgenden Begriffsdefinitionen gelten auch für diesen Teil:	Kein Kommentar.
(1) Gesetz bedeutet das Bundesgesetz für Lebensmittel, Arzneimittel und Kosmetik (Act 201-903 (21 U.S.C. 321-393)).	Kein Kommentar.
(2) Behörde bedeutet die Lebensmittel- und Arzneimittel-Behörde.	Kein Kommentar.
(3) Biometrie bedeutet eine Methode zur Verifizierung einer individuellen Identität basierend auf Messungen der individuellen physikalischen Merkmale oder wiederholbarer Aktionen, wo solche Merkmale und/oder Aktionen sowohl einzigartig für das Individuum als auch messbar sind.	Nicht zutreffend.
(4) Geschlossenes System bedeutet eine Umgebung, in welcher der Systemzugang durch Personen kontrolliert wird, die für die Inhalte der auf dem System befindlichen Aufzeichnungen verantwortlich sind.	Das Vaisala-System ist ein geschlossenes System, in dem kein Zugriff zur Veränderung der Daten in elektronischen Aufzeichnungen gewährt wird.

Nr. 21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
(5) Digitale Unterschrift bedeutet eine elektronische Unterschrift basierend auf kryptografischen Methoden einer Urheber-Authentifizierung, berechnet durch einen Satz von Regeln und einem Satz von Parametern auf die Weise, dass die Identität eines Unterzeichners und die Integrität der Daten verifiziert werden kann.	Das Vaisala-System ist ein Mischsystem, das keine elektronischen oder digitalen Unterschriften verwendet. Das System gibt hingegen gedruckte Aufzeichnungen aus, die unterschrieben werden müssen.
(6) Elektronische Aufzeichnung bedeutet jede Kombination von Text, Grafiken, Daten, Audio, Bildern oder anderer Informationen in digitaler Form, welche erzeugt, verändert, gepflegt, wiederhergestellt oder über ein Computersystem verteilt wird.	Das Vaisala-System ist ein Mischsystem, das keine elektronischen oder digitalen Unterschriften verwendet. Das System gibt hingegen gedruckte Aufzeichnungen aus, die unterschrieben werden müssen.
(7) Eine elektronische Unterschrift bedeutet eine computerlesbare Übersetzung eines beliebigen Symbols oder einer Serie von Symbolen, die ausgeführt, angenommen oder durch eine Einzelperson autorisiert wird und das rechtlich gültige Äquivalent der individuellen handgeschriebenen Unterschrift darstellt.	Das Vaisala-System ist ein Mischsystem, das keine elektronischen Unterschriften verwendet. Das System gibt hingegen gedruckte Aufzeichnungen aus, die unterschrieben werden müssen.
(8) Handgeschriebene Unterschrift bedeutet der per Hand geschriebene Name oder das rechtlich gültige Kurzzeichen dieser Einzelperson, welche mit der gegenwärtigen Absicht ein Schriftstück in einer dauerhaften Form zu authentifizieren, ausgeführt oder angenommen wird. Die Ausführung der Unterschrift mit einem Schreibinstrument wie einem Federhalter oder einem Kugelschreiber wird konserviert. Der geschriebene Name oder das rechtlich gültige Kurzzeichen auf Papier geschrieben, kann auch auf andere Ein-/Ausgabegeräte übertragen werden, welche diesen Namen oder das Zeichen speichern können.	Das Vaisala-System setzt voraus, dass die Anwender ausgedruckte Grafiken und Dokumente handschriftlich unterschreiben.
(9) Offenes System bedeutet eine Umgebung, in welcher der Systemzugang nicht durch die Personen kontrolliert wird, die für die Inhalte der auf dem System befindlichen Aufzeichnungen verantwortlich sind.	Das Vaisala-System ist ein auf den erforderlichen Sicherheitsebenen mit Windows-Authentifizierung basierendes geschlossenes System. Durch eine Buchungskontrolle werden alle Interaktionen mit dem Vaisala-System dokumentiert.

Subpart B – Elektronische Aufzeichnungen

§ 11.10 Kontrollen für geschlossene Systeme

Nr. 21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
(a) Validierung von Systemen zur Sicherstellung der Richtigkeit, Zuverlässigkeit, der konsistenten beabsichtigten Leistung sowie die Fähigkeit ungültige oder veränderte Aufzeichnungen zu erkennen.	Obgleich die Validierung in der Verantwortung des Kunden liegt, bietet Vaisala Hilfestellung in Form von Installation (IQ) und Operation Qualification (OQ) Protokollen an. Vom Vaisala-System erzeugte Computerdateien haben ein proprietäres Format ¹ (nur für Vaisala) und werden mittels einer Prüfsummenteknik zur Erkennung von ungültigen oder veränderten Aufzeichnungen geschützt.

§ 11.10 Kontrollen für geschlossene Systeme - Fortsetzung

Nr.	21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
(b)	Die Fähigkeit, richtige und vollständige Kopien von Aufzeichnungen in menschlich lesbarer und elektronischer Form zu erzeugen, welche für die Inspektion, Nachprüfung und Kopie durch die Behörde geeignet sind. Personen sollten die Behörde kontaktieren, falls irgendwelche Fragen bezüglich der Fähigkeit der Behörde bestehen, solche Nachprüfungen und Kopien elektronischer Aufzeichnungen durchzuführen.	Komplette und fehlerfreie elektronische Kopien von Aufzeichnungen werden durch Kopieren der Rohdatendatei oder durch Verwendung eines „PDF-Druckers“ (erfordert Adobe Acrobat oder gleichwertige Software) für den Export von Grafiken in das PDF-Format bereit gestellt. Das Vaisala-System ist ein Mischsystem, das elektronische Aufzeichnungen erzeugt, die ausgedruckt und unterschrieben werden müssen.
(c)	Schutz der Aufzeichnungen, um richtigen und betriebsbereiten Zugriff während der Aufbewahrungsfrist der Dokumente zu gewährleisten.	Im Datenlogger werden die elektronischen Daten in einem nichtlöschbaren EEPROM -Speicher abgelegt. Wurden die Daten aus dem Datenlogger entnommen, liegt die Verantwortung für das Speichermedium, die Sicherungsstrategie und die Wiederherstellungsprozedur beim Anwender. Achtung, die Daten im Datenlogger werden als „flüchtige Daten“ angesehen, sie unterliegen somit nicht der Vorschrift 21 CFR Part 11. Der Grund dafür ist, dass, obwohl der Datenlogger zunächst die Daten erfasst, er sie dann aber nur vorübergehend abspeichert, bevor er sie an einen PC und einen Drucker zum Abschluss des Auftrags weiterleitet. Weitere Informationen bei „Übereinstimmung mit 21 CFR Part 11, Elektronische Aufzeichnungen und elektronische Unterschriften; Anhang 4; Schlüsselbereich zur Orientierung; Abschnitt 4.5 Flüchtige Daten“ (veröffentlicht durch ISPE und PDA, 2001).
(d)	Beschränkung des Systemzugriffs auf berechtigte Personen.	Das Vaisala-System arbeitet mit einer Zugriffskontrolle mit Windows-Authentifizierung.
(e)	Verwendung von sicheren, computergenerierten, zeitgestempelten Buchungskontrollen, um unabhängig das Datum und die Zeit von Bedieneingaben und von Aktionen aufzuzeichnen, die elektronische Aufzeichnungen erzeugen, verändern oder löschen. Änderungen von Aufzeichnungen sollten nicht die Ergebnisse vorheriger aufgezeichneter Informationen verdecken. Eine Buchungskontroll-Dokumentation soll wenigstens so lange aufbewahrt werden, wie die entsprechende elektronische Aufzeichnung und soll der Behörde für die Nachprüfung und das Kopieren zur Verfügung stehen.	Das Vaisala-System basiert auf der Erzeugung von sicheren Datenbankdateien, die nicht verändert werden können (ohne die Datenbank komplett unbrauchbar zu machen). Dank der unveränderbaren Dateien können keine Manipulationen an der elektronischen Datenloggeraufzeichnung nach oder während der Dateierzeugung durchgeführt werden. Eine Vaisala Veriteq viewLinc/VL Datenlogger-Datei wird mit einer kompletten Buchungskontrolle versehen. Sämtliche mit der elektronischen Aufzeichnung verbundenen Daten werden in der Datenloggerdatei gespeichert. Inhalt und Art der Datenspeicherung im elektronischen Datensatz können nicht vom Anwender abgeschaltet oder verändert werden, noch können Informationen während oder nach der Erzeugung des Datensatzes hinzugefügt oder gelöscht werden. Darüber hinaus führen Änderungen an den Betriebsparametern der Datenaufzeichnung während der Aufzeichnungsphase zur Erstellung einer komplett neuen elektronischen Aufzeichnung. Die Daten im Logger werden gelöscht.

§ 11.10 Kontrollen für geschlossene Systeme - Fortsetzung

Nr.	21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
(f)	Verwendung von Verfahrensprüfungen des Systems, um die zugelassene Reihenfolge von Schritten und Ereignissen zu erzwingen, wo notwendig.	Das Vaisala-System lässt unter keinen Umständen Änderungen an den elektronischen Aufzeichnungen oder durch den Anwender vorgenommene Schrittfolgen zu.
(g)	Verwendung von Zugangsprüfungen, um sicherzustellen, dass nur berechnete Anwender das System benutzen können, ein Dokument elektronisch unterschreiben, Zugriff auf das Betriebs-Computersystem Ein-/Ausgabegerät haben, eine Aufzeichnung verändern oder die vorliegende Tätigkeit durchführen können.	Das Vaisala-System arbeitet mit einer Zugriffskontrolle mit Windows- Authentifizierung. Das Vaisala-System lässt keine Änderungen der originalen elektronischen Aufzeichnungen durch Personen zu, gleich, ob diese autorisiert sind oder nicht.
(h)	Verwendung von Ein-/Ausgabegeräte-Tests (z. B. Terminaltastatur), um, falls notwendig, die Gültigkeit der Dateneingabequelle oder eines Befehls zu ermitteln.	Das Vaisala-System arbeitet mit einem proprietären Protokoll, um mit seinen Datenloggern zu kommunizieren, die der positiven Identifizierung jedes einzelnen Geräts dienen und feststellen, ob die Daten von diesem Gerät gültig oder ungültig sind.
(i)	Festlegung, dass Personen welche elektronische Aufzeichnungs-/Unterschriftssysteme entwickeln, pflegen oder nutzen, die richtige Ausbildung, Schulung und Erfahrung besitzen, um die entsprechenden Aufgaben durchzuführen.	Das Vaisala-System ist ein Mischsystem, das keine elektronischen Unterschriften verwendet. Das System kann jedoch mittels eines „PDF-Druckers“ (Adobe Acrobat) erstellte Aufzeichnungen ausdrucken, die unterschrieben werden müssen. In diesem Fall liegt die Verantwortung für die Pflege des elektronischen Unterschriftssystems beim Anwender.
(j)	Die Etablierung und Einhaltung schriftlich festgelegter Normen, welche Einzelpersonen für Aktionen, die mit ihren Unterschriften eingeleitet wurden, haftbar und verantwortlich macht, um Fälschungen von Aufzeichnungen und Unterschriften zu verhindern.	Das Vaisala-System ist ein Mischsystem, das keine elektronischen Unterschriften verwendet. Der Anwender kann jedoch mittels eines „PDF-Druckers“ (Adobe Acrobat) erstellte Aufzeichnungen ausdrucken. In diesem Fall liegt die Verantwortung für die Pflege und die Kontrolle eines solchen Systems beim Anwender.
(k)	Anwendung geeigneter Kontrollen der Systemdokumentationen, einschließlich:	Betriebsprozeduren liegen in der Verantwortung des Anwenders. Die Buchungskontrolle hält alle Interaktionen mit dem Vaisala-System einschließlich des Löschens des Datenloggers fest.
(1)	Angemessene Kontrollen über Verteilung, Zugang und Verwendung der Dokumentation für Systembetrieb und -pflege.	
(2)	Versions- und Änderungskontrollverfahren, um eine Buchungskontrolle zu pflegen, die die zeitliche Entwicklung und Änderungen der Systemdokumentation beschreibt.	

§ 11.10 Kontrollen für geschlossene Systeme - Fortsetzung

Nr. 21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
<p>Personen, die geschlossene Systeme benutzen, um elektronische Aufzeichnungen zu erzeugen, zu verändern, zu pflegen oder zu übertragen, sollen Verfahren und Kontrollen anwenden, welche die Echtheit, die Integrität und wo notwendig die Vertraulichkeit elektronischer Aufzeichnungen vom Ort ihrer Entstehung bis zum Ort des Empfangs sicherstellen. Solche Verfahren und Kontrollen sollen die unter § 11.10 genannten einschließen und wo notwendig weitere Maßnahmen wie Dokumentenverschlüsselung und Verwendung geeigneter digitaler Unterschriftenstandards umfassen, um entsprechend der Umstände die Echtheit, Integrität und Vertraulichkeit von Aufzeichnungen sicherzustellen.</p>	<p>Das Vaisala-System ist ein geschlossenes System, in dem einmal erzeugte Dateien unter keinen Umständen verändert werden können. Die Buchungskontrolle hält alle Interaktionen mit dem Vaisala-System einschließlich des Löschens des Datenloggers fest.</p>

§ 11.70 Verbindung Unterschrift / Dokument

Nr. 21 CFR Part 11 Absatz	Kommentar/Stellungnahme Vaisala
<p>Elektronische Unterschriften und handgeschriebene Unterschriften, die auf einer elektronischen Aufzeichnung ausgeführt sind, sollen mit der jeweiligen Aufzeichnung verknüpft werden können, um sicherzustellen, dass die Unterschriften nicht herausgeschnitten, kopiert oder anderweitig übertragen werden, um eine elektronische Aufzeichnung mit normalen Mitteln zu fälschen.</p>	<p>Die Historien-Datenbank wird mit einem 128 bit Schlüssel verschlüsselt. Es ist unmöglich, diesen Schlüssel gewaltsam innerhalb eines Menschenlebens zu entschlüsseln. Jede Veränderung des elektronischen Dokuments (Historie-Datenbank) macht die Datei gänzlich unbrauchbar. Jede Veränderung des elektronischen Dokuments (Ereignis-Log-Dateien) wird erkannt und bei Erstellung eines Berichts über diesen Zeitraum identifiziert. Jedes Log-Dokument ist mit einer eindeutigen ID-Nummer und Prüfsumme ausgestattet. Die ID-Nummer ist eine 64 bit Integerzahl; damit liegt die Wahrscheinlichkeit einer Wiederholung¹ dieser Zahl bei 1 zu 2⁶⁴. Die Prüfsumme stellt die Integrität des Dokuments sicher. Jede Interaktion mit dem Vaisala-System wird von der Buchungskontrolle entdeckt.</p>

¹ Die Kalibrierdaten haben einen gesonderten 96 bit Schlüssel (7,92*10²⁸ Kombinationen), die in den Loggern selbst gespeichert sind. Darüber hinaus werden die in den Logger- und Grafikdateien abgespeicherten Daten als Rohbinärwerte abgespeichert und nicht in einem für Menschen lesbaren Format. Alle Schlüssel müssen korrekt sein, bevor vLog "VERIFIZIERT" und "SICHER" anzeigt. Weitere Informationen unter www.vaisala.com/veriteq.

Teil C – Elektronische Unterschriften

Das Vaisala-System ist ein Mischsystem, das sowohl elektronische als auch Papieraufzeichnungen verwendet. Die Messdaten werden erfasst und in elektronischer Form aufgezeichnet und danach in Papierform als endgültige Aufzeichnung ausgedruckt. Jede Veränderung des elektronischen Dokuments (Historien-Datenbank) macht die Datei gänzlich unbrauchbar. Nach Erstellung der Papieraufzeichnung unterliegt diese den Anforderungen für äquivalente Papieraufzeichnungen der Buchungskontrolle.