EMA 發佈關於修訂 EU GMP Annex 11《電腦化系統》的概念文件

概念文件含更新 GMP 指南 Annex 11(電腦化系統)的必要性。Annex 11 是 EU/ EEA 成員國及 PIC/S 參與當局的共同內容。當前版本發佈於 2011，在(許多)領域未提供足夠的指導。此後，使用新技術取得廣泛進展。

修訂 Annex 11 理由，含(但不限於)以下內容(按非優先順序排列，並在括弧內提及現行章節)。隨起草團隊介入，(可能)作出更多優化：

對現行版中 **33** 點的**修訂**意見，如下：

1. [新增] 更新文件，以取代 EMA GMP(網站上的)Annex 11 和 DI(相關的) Q&A。

2. [新增]關於 DI，(新版)Annex 11 要求 DI，含"動態和靜態資料"(備份、存檔和處置)的要求。藉由強化配置(configuration hardening)和控制完整性 (integrated control)以期達支援和保護(safeguard)DI；技術解決方案和自動化比手動控制更可取。

3. [新增]考量(新版)文件對"數位化轉型(transformation)"和(類似的)新概念，提出監管要求。

4. [原則]"範圍"(不僅)應涵蓋電腦化系統"代替手動操作"，亦應涵蓋含用以代替"另一個系統或手動過程"。

5. [1] 應參考 ICH Q9。

6. [3.1] 服務清單應含"操作"電腦化系統，如："雲端"服務。

7. [3.1] 由服務提供者驗證和/或運營的關鍵系統(如："雲端"服務)，要求(不僅)"應有正式協議"。(受監管的)用戶應可訪視完整的文件，以對系統確效和安全操作，且能於監管檢查期間出示(這些)文件，如：在服務提供者的協助下。另見，Notice to sponsors and Q&A #9 on the EMA GCP website and Q&A on the EMA GVP website.

8. [3.3] 儘管在術語表中提到， COTS(商用軟體)定義不明確，且(易於)從寬理解。關鍵的 COTS，即使是"具廣泛使用者"的產品，也應由供應商(或受監管用戶)確認，且應提供(相關)文件供檢查。應澄清(clarify)使用該術語及此類系統(如："雲端")的驗證(qualification)、確效(validation)和安全操作的要求。

9. [4.1] 需釐清“確效(”和“驗證”)二詞的含義。應強調，這 2 項活動皆含對 URS 或(類似)內容中所述(必需和指定功能的)確證(verification)。

10. [4.1] 遵循基於風險的方法，電腦化系統驗證和確效應(特別挑戰)用於”決策(decision)GMP”系統的關鍵部分，確保產品品質和 DI 及專門設計(或客制)的部分。

11. [4.4] 關於“用戶需求，應於(整個)生命週期中可追溯”此含義不夠清晰。URS(或類似)內容，描述(所有)需實施(和必需)的 GMP 關鍵自動化功能，且依賴於(受監管的)用戶，應為系統(任何)驗證或確效的基礎，(無論是)由(受監管的)用戶或由供應商執行。URS 應在(整個)系統生命週期中維持更新並與(實施的)系統保持一致，且使用者需求、(任何)基於(underly)功能規範和測試，應有(書面的)可追溯性。

12. [4.5] 應承認並解決，當今軟體發展(通常遵循)敏捷開發程序，應釐清用於接受此類產品(和相應文件的)標準，(這些)文件(可能)不含傳統文檔。

13. [6] 分類指南：應含(關鍵)數據和(關鍵)系統。

14. [7.1] 系統、網路和基礎設施應保護 GMP 流程和數據的完整性。應有範例說明：為保護數據免於(有意和無意的)破壞 DI，需採取物理和電子措施。

15. [7.2] 經由備份還原測試系統資料(若無其他方式，需經由系統本身)的能力(至關/critical)重要。然，此功能定期檢查的要求，即使未對備份(或還原)程序進行(任何)變更，也非必須。對易失性介質的長期備份(或存檔)應基於(經確效的)程序(如：經由“加速測試”)。於此情況，測試不應著重於備份是否仍可讀，而應確效備份在給定時間段內，是否可讀。

16. [7.2]文件缺少對備份程序的(重要)要求，如：備份涵蓋的內容(如：僅資料? 或資料和應用程式)? 哪些類型(如：增量或完整)? 頻率(所有類型)? 保留(多長)時間? 使用哪種介質及備份的保存位置(如：物理分離)?

17. [8]此章節應含能以電子格式取得(obtain)資料的要求，含完整的 audit trial。(重新)考量能列印資料的要求。

18. [9]使用者可手動變更或設置(setting)數據的情形，audit trial 應為強制性，該功能可自動記錄 GMP 關鍵系統上的(所有)手動變更；不僅是“基於風險評估考量”。不接受在無 audit trial 情況下，控制流程或擷取(capture)、保存(holding)或傳輸(此類系統中的)電子數據；此方面的(任何)寬限期，已過。

19. [9] audit trail 應能明確辨識(identify)變更的用戶，應能充分說明變更的內容，即新的值和(所有)舊值皆應能清晰可見，應含變更的完整時間和日期，及(所有)其他變更，除非於空白欄位中輸入值或應(充分明顯的)提示用戶變更原因或理由。

20. [9]在系統上工作的普通(或特定許可權)用戶，應不能編輯(或停用)audit trial 數據及功能。若要使用(這些)功能，則僅由不參與 GMP 生產(或系統日常工作)的系統管理員(administrators)方能訪視它們(見"區分職責(segregation of duties)")。

21. [9]描述 audit trial 審查(review, ATR)的概念和目的不充分。程序應著重於：審查人工對系統變更的完整性，如：核實/確證(verification)變更原因及是否在不尋常日期、時間及由不尋常的用戶執行。

22.[9]應提供(可接受的)ATR 頻率的指南。對於關鍵參數的 audit trial，如：BMS 系統中設置報警以對無菌灌裝(相關的)壓差發出警報， ATR 應為批放行的一部分，遵循(基於風險的)方法。

23. [9] Audit trail 功能應及時擷取(capture)(足夠)詳細的數據，以便全面(準確地)瞭解事件。例如：系統是否經由 error message，通知(受監管的)使用者：數據輸入有誤(不一致)，且用戶隨後變更輸入，以消除 error message；應能擷取(完整的)事件集。

24. [9] 應解決的是，(許多)系統生成大量的警報和事件資料，且(這些)資料常與 audit trial 條目(entries)混淆。然，警報和事件(可能)需經由自己的日誌、確認(acknowledgement)和審查(review)。然，不應與(交互的)手動系統 ATR 相混淆。故，(至少)應能(對這些)排序。

25. [11]應增加**配置審查**(configuration review)的概念。配置審查不應增加系統上已知變更的數量(升級歷史紀錄)，而應基於一段時間內(硬體和軟體)基準的比較。這應含說明(任何)差異及評估再確認/驗證需求。

26. [12.1]本節僅關注授權個人「限制訪視系統」；然，仍有(其他)重要議題。根據 ISO 27001，關於 IT 安全(security)，應含對系統和數據的關注(如：機密性、完整性和可用性)。

27. [12.1] 現行版本規定，"應實施物理和/或邏輯管控，以限制「授權人員」使用電腦化系統"。然，有必要(更具體地)明確(一些)預期的管控措施，如：複因性身份驗證(multi-factor authentication)、防火牆、平臺管理、安全修復、病毒掃描和入侵偵測/預防。

28.[12.1]應明確指出，關鍵系統上的身份驗證應(高度確定地)辨識(受監管的)用戶。故，僅經由"通行卡"驗證身份(可能)是不夠的，因(可能)會遺失並(隨後)被任何人發現(拾獲)。

29. [12.1] 應在(此處或其他地方)增訂對系統訪視分配(allocation)的 2 個重要要求；即"職責分離(segregation of duties)：即系統的(日常)使用者無「管理員許可權(admin rights)」"及"許可權最小化原則：即系統使用者沒有高於其工作職能所需的存取權限"。

30. [12.3] 現行版規定"應記錄存取權限的創建、變更和取消"。然，有必要走得更遠，不僅是記錄誰可訪問系統。隨著人員的任職和離開職位，應持續管理系統訪問和角色。應定期審查系統的訪視和角色，以確保移除(remove)被遺忘和不需要的訪視。

31.[17] 如前所述(見 7.2)，僅(重新主動)檢查存檔數據的可訪視性、可讀性和完整性是不夠的(若不維護(這些)參數，可能就太晚了)。反之，存檔(archival)應經由確效的程序。根據所用的存儲介質，(可能)需確效在某時段(a certain period)後，是否可經由介質讀取。

32. [新增]由於產業已實施此技術，故於關鍵 GMP 應用中使用人工智慧(AI)和機器學習(ML)模型方面(迫切)需監管指導和要求。(主要)關注點應放在用於測試(這些)模型數據的關聯性、充分性和完整性及此類測試的(指標)結果。而非選擇、訓練和優化模型的過程。

33. [新增]起草及準備本概念文件，供 EMA GMP /GDP 檢查員工作團隊和 PIC/S GMDP 協調小組委員會批准後，FDA 發佈關於(生產和品質系統軟體的)**電腦軟體保證(CSA)**指南草案。該 CSA 指南和(任何)影響，將考量(與潛在監管相關的)GMP Annex 11。

Reference: **重磅，歐盟發佈新版 EU GMP 附錄 11《電腦化系統》概念文件，明確 Audit trial 為強制要求! (qq.com)**