

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

**DIA China 臨床數據管理研討會、臨床
質量保證培訓及 GCP 稽查和檢查培訓
課程研習**

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：黃玟甄 技士

派赴國家：中國大陸

出國期間：101 年 9 月 22 日至 9 月 29 日

報告日期：101 年 12 月 25 日

摘要

藥物資訊協會 (Drug Information Association, DIA) 是全球知名的涉及藥物發現、藥物開發、藥事法規、管理及藥品或相關藥物產品市場開拓等領域的非營利國際專業科學協會，在全球擁有超過 1.8 萬人的會員，在美國，瑞士、日本、印度和中國大陸北京均設有辦事機構。2008 年，DIA 在中國大陸北京設立辦事機構起，每年均舉辦一系列的教育訓練課程及研討會，提供亞洲地區醫藥研發領域各機構、學者、業者及藥政管理法規人員資訊交流與溝通良好的平台。

本(101)年度 9 月 23 日至 27 日，DIA 中國辦公室在中國大陸南京市連續舉辦了第二屆臨床試驗數據管理研討會、臨床質量保證培訓課程，以及 GCP 稽查和檢查培訓課程等三場研習課程，職奉派赴參加研習。研習課程主題包含：介紹臨床試驗中數據管理的基本原則和程序、數據管理的內涵和實踐、中國大陸數據管理法規和技術指南、臨床試驗品質管制(quality control)、品質保證(quality assurance)與品質管理系統(quality management system)、GCP 稽查(Audit)準備、中國大陸 GCP 檢查(inspection)法規要求，以及中國大陸臨床試驗 GCP 檢查情形分享等課程。參加研習的對象主要為中國大陸當地參與臨床試驗執行相關人員，包括臨床研究醫療人員、臨床試驗數據管理員、臨床試驗專員、稽查人員、CRO 公司、國產藥廠及國際藥廠大陸分公司代表等。透過本次研習，除學習到臨床試驗數據、品質管理以及 GCP 查核相關議題外，亦藉此行瞭解中國大陸臨床試驗相關法規要求，並與當地相關產業先進相互分享交流，可作為後續開展兩岸醫藥衛生合作業務執行參考。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
一、行程	
二、研習重點摘要	
參、心得與建議.....	11
肆、附件（議程及照片）.....	13

壹、目的

臨床試驗為落實醫藥衛生研究成效與藥物研發中極重要之一環，如何使具潛力的新藥在掌握時效與兼具可信度之情況下，通過各階段臨床試驗儘早上市，對於新藥開發具有關鍵性的影響。自 99 年 12 月 21 日，我國與中國大陸簽署「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」之後，本局便致力於推動兩岸醫藥品研發合作工作，希望透過兩岸交流合作，促使兩岸醫藥產業共同開發具創新性的新藥，其中，兩岸臨床試驗合作更是海峽兩岸醫藥衛生合作協議中優先推動合作的重點項目之一。因此，瞭解中國大陸臨床試驗相關法規與中國大陸臨床試驗實際情形實有其必要性。本年度 9 月 23 日至 27 日，適逢 DIA 中國辦公室舉辦連續三場有關臨床試驗數據管理、臨床質量保證及 GCP 稽查和檢查之培訓課程，故派員參加，期藉由此次研習實地瞭解中國大陸臨床試驗相關法規管理現況與發展趨勢，作為加強未來兩岸合作之參考。

貳、過程

一、行程

日期	行程	地點
9月22日	啟程	中國大陸南京市
9月23-24日	第二屆臨床數據管理研討會	中國大陸南京市 中國藥科大學
9月25日	臨床質量保證培訓課程	中國大陸南京市 中國藥科大學
9月26-27日	GCP 稽查和檢查培訓課程	中國大陸南京市 中國藥科大學
9月29日	返程	

本次研習課程由中國大陸家食品藥品監督管理局藥品審評中心(CDE)、藥品認證管理中心官員、國際藥廠中國地區以及美國藥廠、臨床系統公司等相關資深專家擔任講者，每場研習課程約有 80-100 人參與，參加研習的對象主要為中國大陸當地參與臨床試驗執行相關人員，包括臨床研究醫療人員、臨床試驗數據管理員、臨床試驗專員、稽查人員、CRO 公司、國產藥廠及國際藥廠大陸分公司代表等。

二、研習重點摘要

(一) 101 年 9 月 23-24 日第二屆臨床數據管理研討會

1. 臨床試驗數據管理相關規範及指引介紹

藥品臨床試驗數據是驗證藥品安全性及有效性並獲准上市的重要實證依據，良好的數據管理是獲取和保證臨床試驗資料真實性的重要關鍵。國際間對於臨床試驗數據管理的已有相關規範及指引，包括：

- (1) 國際醫藥法規協會 ICH E6 GCP (Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice:

- Consolidated. Guidance)：對於臨床試驗數據管理提出原則性的要求。
- (2) 美國聯邦法規 21 章第 11 條 (21 CFR Part 11)、FDA Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application (2003)、FDA Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations (2007)：規範電子記錄、電子簽章，以及對於臨床試驗使用電腦化系統使用之指導。
 - (3) 美國臨床研究數據管理協會(Society of Clinical Data Management, SCDM)發佈之臨床研究數據管理規範(Good Clinical Data Management Practice, GCDMP)：SCDM 是一個非盈利性的專業組織，致力於促進臨床資料管理，其所制訂的 GCDMP 為現行的法規和規定尚未涉及的臨床試驗數據管理方面提供具體的指導原則。
 - (4) 本次研討會中，中國大陸國家食品藥品監督管理局藥品審評中心(CDE)講者介紹，考量中國大陸臨床試驗數據管理水平良莠不齊、以及電腦技術發展迅速、數據管理手段越來越多樣化，該中心於本(2012)年 5 月 24 日發布了《臨床試驗數據管理作技術指南》，內容從數據管理相關人員的職責、資質和培訓，管理系統的要求，試驗數據的標準化，主要工作內容，數據質量的保障和評估，以及安全性數據及嚴重不良事件六個方面進行全面說明，以加強對於臨床試驗數據的規範管理，促進臨床試驗數據質量的提升。講者亦表示目前正與 SFDA 及藥品認證管理中心討論，未來將有可能對於中國大陸境內之臨床試驗數據管理展開全面性的認證工作。

2. 臨床試驗數據管理基本介紹

- (1) 目的：確認臨床研究資料收集的完整性和正確性，且試驗數據可以很好地用於支持統計分析及對試驗結果的闡釋。
- (2) 基本要求：建立標準作業程序、人員培訓、實施品質管理系統。
- (3) 臨床試驗中數據管理流程：

- 臨床試驗研究項目設立—擬訂數據管理計畫、數據驗證計畫、數據庫設立、數據庫測試等。
- 試驗進行中—數據接收、錄入、數據審閱、核對、數據質疑管理等。
- 試驗結束—數據清理、驗證核查、數據庫鎖定、轉換、存檔等。

(二) 101 年 9 月 25 日臨床質量保證培訓課程

藥品優良臨床試驗規範(Good clinical Practice, GCP)是整個臨床試驗過程中的最佳實踐和質量標準，本課程主要在於介紹 ICH E6 GCP 的基本精神、臨床試驗品質管理系統(Quality Management System, QMS)之建置，以及臨床試驗風險管理的概念。

ICH E6 中並無專章介紹臨床試驗的品質系統，但 section 2.13 部分指出 GCP 的基本原則包括：確保臨床試驗每一方面品質的系統應被實施。section 5.1.1 亦說明試驗委託者應以書面標準作業程序規定並持續執行品質保證及品質管制系統，以確保試驗進行及數據之產生、紀錄與報告皆遵守試驗計畫書與 GCP 之要求。

品質管理系統是一套管理制度，對於執行臨床試驗之藥廠或 CRO 公司等企業提供了一個架構及原則，確保相關活動的管理能始終如一。一個成功的品質管理系統包括以下幾個基本要件：(1)管理階層的支持與參與，(2)經過培訓/合格勝任的人員，(3)品質管制(quality control)，(4)品質保證(quality assurance)，與(5)持續改進。從事臨床研究的人員應瞭解品質為全體相關人員應負擔的責任，只有透過所有參與臨床研究領域的各方共同努力才能確保試驗的品質。

如何確保臨床試驗品質，可以運用風險管理概念，實施 PDCA(Plan-Do-Check-Act)循環，針對臨床試驗可能發生之品質風險按規劃、執行、查核與行動來進行管理，以促使達成目標試驗品質，並持續改善。

1. 規劃(Plan)：預先鑑別臨床試驗可能發生的品質風險，以及評估風險程度、優先順序。
2. 執行(Do)：與相關執行人員溝通其責任，執行計畫。
3. 查核(Check)：運用風險指標進行定期監測。

4.行動(Action)：進行根本原因分析(Root Cause Analysis，RCA)及矯正與預防措施(Corrective and Preventive Action，CAPA)。

(三) 101 年 9 月 26-27 日 GCP 稽查和檢查培訓課程

1. GCP 稽查/稽核 (Audit) 介紹

GCP 稽查/稽核(Audit)是臨床試驗委託者用以確保其所執行之臨床試驗品質的一種品質保證(quality assurance，QA)手段，透過有系統且獨立地檢視臨床試驗相關活動與文件，以決定臨床試驗相關活動的進行、數據記錄、分析與報告是否均依照試驗計畫書、試驗委託者的標準作業程序、藥品優良試驗規範與相關法規的要求。

GCP 稽查/稽核的類型可包括：對受委託單位（如受委託研究機構、委託實驗室）、試驗數據、部門/系統性、試驗報告、試驗基地及試驗計畫之稽核等，亦可包括內部稽核及外部稽核。本部分課程內容主要邀請美國禮來公司全球醫學品質部門之 2 位資深顧問，介紹作為一個稽核者應如何準備及實施 GCP 稽核，包括稽核工具、稽核計畫的擬訂與事前準備工作、執行稽核時之重點、稽核技巧、如何發現問題所在、常見的稽核缺失、稽核報告撰寫，以及稽核後之追蹤改善措施等，就 GCP 稽核過程進行整體性的介紹與說明，並透過案例研討的方式，讓與會學員能夠就實際案例進行模擬稽核。要執行成功的 GCP 稽核並能發現問題促使其改正，需要充分完善的事前準備工作，以及相當的訓練與經驗之累積。

2. GCP 檢查/查核 (Inspection) 介紹

相對於 GCP 稽查/稽核(Audit)，GCP 檢查/查核 (Inspection)是主管機關本於職責，為監督臨床試驗品質所進行的活動，至執行臨床試驗之相關機構（如試驗執行醫院、受委託研究機構、委託實驗室及試驗委託者等處），實地檢閱其認為與臨床試驗相關的檔案、設備、紀錄、與其他可能在試驗機構、試驗委託者與或受託研究機構之資源，或其他主管機關認為適當的設備。

本次課程因主要參與對象中國大陸參與臨床試驗之相關人員，故以中國大陸國家食

品藥品監督管理局(SFDA) 之 GCP 檢查/查核為主要介紹內容。

依據中國大陸法規，藥物臨床試驗必須在具有藥物臨床試驗資格的機構中進行，自 1998 年 4 月中國大陸頒布施行其《藥物臨床試驗質量管理規範 (GCP)》，經 1993 年、2003 年兩次修訂，並陸續於 2004 年發布《藥物臨床試驗機構資格認定辦法（試行）》、2008 年發布《藥品註冊現場核查管理規定》、2009 年發布《藥物臨床試驗機構資格認定複核檢查工作方案》等，為其實施 GCP 檢查/查核工作的主要依據。

中國大陸的 GCP 檢查/查核主要分為幾下幾類：

(1) 藥物臨床試驗機構資格認定(certification of drug clinical research institutions)：

由醫療機構提出申請，經所在地省級衛生廳（局）進行初審、省級食品藥品監督管理局形式審查後，由 SFDA 藥品認證管理中心會同衛生部進行現場檢查，通過之醫療機構由 SFDA 與衛生部共同公告認定，並須每 3 年接受複核檢查。現場檢查員每次約 3-5 人，由藥品認證管理中心人員及專家組成，依據醫療機構中專業(專科)數目，檢查天數約 2-5 天。以複核檢查為例，檢查項目主要包括藥物臨床試驗組織管理機構(負責人、辦公室、設施設備)、人員培訓、質量保證體系、檔案管理、藥物管理、實驗室、SOPs、抽查執行過之臨床試驗以及 IRB 等。值得注意的是，中國大陸對於第一期臨床試驗研究室另訂有特定之資格標準，且於 2011 年公告《藥物 I 期臨床試驗管理指導原則（試行）》，以加強其對於第一期藥物臨床試驗之管理。藥品認證管理中心講者亦說明，中國大陸近期內很快將展開對於第一期臨床試驗研究室之資格認定檢查工作，對於臨床試驗機構進行分級。

(2) 藥品註冊現場核查(on-site inspection for drug registration)：

藥品註冊現場核查是針對提出藥品註冊申請(查驗登記)的品項所進行的檢查工作，自 2008 年開始實施，包括研製現場核查(pharmaceutical, non-clinical, clinical inspection)和生產現場檢查(pre-approval inspection)，臨床試驗之 GCP 核查係屬研製現場核查之一。其中進口藥品之 GCP 核查由藥品認證管理中心組織，國產藥品則由省級食品藥品監督管理局負責，檢查員每次約 2 人，檢查天數約 1 天。每項藥品於中國大陸完成法規規定之臨床試驗，並提出註冊申請後，負

責單位即會組織核查組，對所有臨床試驗進行 GCP 核查，核查報告通過與否為批准藥品上市之審查依據之一。

(3) 有因核查(triggered-inspection)：

針對藥品審評過程中發現的問題、藥品註冊相關的舉報問題及藥品監督管理部門認為需進行核查的其他情形，依情形由SFDA、藥品認證管理中心或省級食品藥品監督管理局負責。

(4) 藥物臨床試驗機構常規核查(routine-inspection of drug clinical research institutions)：

省級食品藥品監督管理局對其轄區內臨床試驗機構所為之常規監督，具體核查方式由各省自行決定，每年核查數量需達一定標準。

而中國大陸/日本PMDA/FDA/EMA的GCP查核差別如下：

	SFDA	PMDA	FDA	EMA
Accreditation	Yes	No	No	No
Document-based inspection	No	Yes	No	No
On-site inspection to sponsor	rare	Each clinical trial	Some clinical trials	Quality System Specific trial
Lab tour	Yes	rare	Some part of Lab	Yes
Phase I Accreditation	Yes	No	No	UK(voluntary) France(by provincial)
No. of Inspectors	accreditation : 3-5 for registration: 2	2	2	2
Inspection time	accreditation : 2-5 days for registration: 1 day	sponsor: 1-2days investigator: 1 day	3-7 days	2-3 days

3. GCP 稽查和檢查常見缺失及相關行動

本次課程的講員亦分享在美國及中國大陸 GCP 稽查和檢查時常見的缺失、美國警告信案例分享，以供與會之臨床試驗執行人員自我提醒與注意。舉例來說，中國大陸在藥物臨床試驗機構管理上常見的缺失如：沒有足夠的負責人員、試驗藥物管理、試驗文件管理不當、缺乏 SOPs 及品質管理方法等。在臨床試驗執行上常見的缺失如：試驗主持人沒有接受足夠的 GCP 訓練、試驗藥物儲存不當、試驗文件不全、未紀錄 AE 與併用藥物、受試者同意書簽署缺失、實驗室檢查未遵循計畫書等等。在醫院 IRB 常見缺失包括沒有 SOPs、人員缺乏 GCP 或倫理訓練、IRB 審查/會議記錄不全、沒有對試驗進行追蹤審查等。藥品認證管理中心講者表示，未來在臨床試驗管理工作將著重於依風險基礎進行 GCP 查核(增加對第一期臨床試驗研究室之資格認定)、建置臨床試驗管理的 IT 系統(提供查詢臨床試驗相關訊息、執行狀況以及檢查記錄)，並增進 IRB 審查能量。

參、心得與建議

- 一、中國大陸法規單位於制定相關法規或技術指南時非常懂得善用業界資源且充分溝通，以今年藥品審評中心(CDE)發布之《臨床試驗數據管理作技術指南》為例，該指南之起草成員係由大學、臨床機構、CRO、國內企業、跨國公司代表及官方審評人員近 30 名專家組成，由業界協助調研、起草初稿，歷經 4 年數次會議討論後正式發布。我國亦有相當豐富的業界資源，建議於研擬制定相關法規時可多邀請業界參與，多進行溝通，如此可結合各方的經驗與能量，使所制定的法規更能符合產業實務需求。
- 二、臨床試驗數據管理是中國大陸相當重視的部分，良好的數據管理可確保試驗數據的可靠、完整和準確。依大陸藥品註冊管理辦法規定，新藥申請查驗登記時需一併繳交數據庫，以供審查人員進行統計分析。中國大陸境內亦有許多臨床試驗數據管理相關的研討活動持續展開。目前，我國對於臨床試驗相關業者之數據管理要求甚少著墨，以相信其管理品質為原則，惟隨著資訊科技與網路的發展，臨床數據管理的電子化是藥物臨床研究發展的必然趨勢，建議我國亦應思考對於臨床

試驗電子化系統的管理要求，例如可由擬定對於電子化系統 GCP 查核原則、查核重點，以及加強該項目之查核著手。

三、中國大陸SFDA於2011年公告《藥物 I 期臨床試驗管理指導原則（試行）》，針對執行第一期臨床試驗(包括BA/BE試驗)的研究室訂定管理指導原則，且依據藥品認證管理中心講員說明，將於近期內展開 I 期臨床研究室之資格認證檢查工作，顯示中國大陸對於提升早期臨床試驗水準已日益重視。相較於中國大陸，目前我國臨床試驗之執行品質仍具有一定優勢，如何持續維持這份優勢，在兼顧臨床試驗執行品質與效率下，提升我國臨床試驗競爭力，應是我國未來繼續努力的目標。

肆、附件



Speaker 左二: Yolanda L. TAYLOR, Eli Lilly, USA
左一: Mary Ann MORRIS, Eli Lilly, USA



中: DIA 中國區總監 蔡伊志博士



9月23-24日

第二屆臨床數據管理研討會



9月25日

臨床質量保證培訓課程



9月26-27日

GCP 稽查和檢查培訓課程