

出國報告(出國類別：其他)

**參與歐盟(EMA)舉辦之  
2014 年 GCP 查核員工作小組訓練  
「2014 – EU GCP Inspectors  
Working Group Workshop」**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署藥品組

姓名職稱：楊娟明 副審查員

派赴國家：法國巴黎

出國期間：103 年 11 月 15 日至 103 年 11 月 22 日

報告日期：104 年 4 月 (修正)

103 年 12 月

## 摘要

本會議為歐盟(European Medicine Agency, EMA) GCP 查核員工作小組(Good Clinical Practice Inspectors Working Group, GCP IWG)舉辦，該 GCP IWG 為 EMA 於 1997 年專責設立之單位，主要致力於統籌及協調歐盟間 GCP (Good Clinical Practice, 優良臨床試驗規範)相關所有活動。於 2014 年 1 月發表之 Work plan for GCP Inspectors Working Group for 2014<sup>1</sup>，內容除安排 2014 年間之各式會議，另外亦有多種 Harmonization Topic，其中即包含舉辦本次第 12 屆之「EU Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop」。

會議討論主軸，為依循歐盟與美國及日本共同建立之國際醫藥法規協會 ICH (International Conference on Harmonization) 制定之 ICH Guidance for Industry (E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance)進行，共計 3 日。

會議期間為延續 103 年初 ICH Working Group 討論擬修正之 ICH E6 規範，廣泛討論電子化系統與 GCP 實地查核實際層面之議題。且多次 Breakout session 讓與會查核員分組討論，不同國家查核員之間相互交流，並在討論中嘗試達一致想法。因應我國 GCP 查核制度目前正積極轉型及推動相關海外查核作業，參加此會議有助於我國之查核制度國際協和化，並了解國際規範。

---

<sup>1</sup> Work plan for GCP Inspectors Working Group for 2014 :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Work\\_programme/2014/02/WC500162062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2014/02/WC500162062.pdf)

## 目次

摘要.....	i
目次.....	ii
一、 目的.....	3
二、 會議過程.....	4
三、 心得及建議.....	9
四、 附錄.....	11

## 一、 目的

我國自 86 年起推動 GCP 查核作業已十餘年，近年本署致力於建立與國際接軌之查核制度及查核標準，參與本研討會議與國際間討論及了解相關制度，可學習國際上 GCP 查核技巧與新知，助於我國 GCP 查核制度轉型及海外查核作業之推動，增進我國臨床試驗 GCP 查核管理經驗，並建立國際標準之查核制度與國際接軌。亦可藉由此平台學習其他國家如何向國際接軌。

會議共計 3 天，由 GCP IWG 定期年度舉辦，邀集 EMA 各會員國之 GCP 查核員與會，另外 EMA 亦致力於全球臨床試驗環境之協和，故同時開放非歐盟會員國之查核員共同參與。今年由法國衛生主管機關(Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM)協辦，延續 Work plan for GCP Inspectors Working Group for 2014 所提及之 Harmonization Topic。並共計有 99 位查核員多達 50 個國家以上參與。

## 二、 會議過程

會議排定包含查核前準備事項(GCP inspection preparation)、臨床試驗使用之電腦系統驗證(Validation of Computerised Systems in Clinical Trials)、電子資訊系統查核(Inspection of Electronic Data Systems)、電子資料完整性(Electronic Data Integrity)、查核缺失及影響(GCP inspection findings and their impact)及國際間 GCP 查核合作(International cooperation on GCP inspections)等六個議題進行討論及報告，並請與會查核員攜帶個人電腦參與。

### 1 查核前準備事項 GCP inspection preparation

- *New EMA Q&A on data listings – How should inspectors review and use the data listings during inspection preparation*

本節由丹麥、德國、英國及挪威之查核員共同分享，主要說明 data listing 審查之必要、品質、如何使用。會議內容講述 Data listings 有多種類型，如：Clinical data (CRF<sup>2</sup>、實驗室檢驗數據)、Process data (記錄活動)、Audit Trails/Meta Data (從 eCFR、eTMF<sup>3</sup>、IRT 等)、以及從藥物安全監視系統或臨床試驗管理系統等資料庫輸出之 data listings，審查 data listings 可以為查核員審查是否 GCP compliance 之方法，辨認出潛在需於查核過程中了解之受試者(如：超出特定範圍、不一致之數據)或虛假數據，了解試驗執行期間之過程，為極有用之查核工具。

然 Data listing 之品質常為查核過程中所面臨到的問題，廠商可能提供各種介面(pdf、WORD、Excel、SAS、CRF 螢幕截圖等)，或有各種不同之命名或使用方式，造成查核準備工作之不易，容易影響查核作業時程，為各查核員需了解並學習如何處理之情形。

---

<sup>2</sup> CRF, Case report form

<sup>3</sup> eTMF, electronic Trail Master File

Q & A on Clinical Data Listings 並說明 data listings 應符合下列事項：

1. Sponsor 應聲明 data listings 的數據與申請者檢附之 CSR<sup>4</sup>資料一致。
2. 資訊不應為圖檔，造成不可搜尋 (如：visit date, subject ID)
3. 查核之試驗機構，提供各受試者之 CSR listing (PDF 型式)，查核團隊也可能要求於試驗機構查核時提供紙本副本以利 SDV<sup>5</sup>。
4. 查核之試驗機構，應提供試驗相關所有數據，以 excel 型式。
  - (a) 內容應包含其特定命名方式說明(如：說明 1 為 yes，2 為 no...)
  - (b) 儲存格格式應固定，特定資訊應為數值之形式。
  - (c) 若非原始數據，亦應提供原始數據。以利查核員統計分析。

並於最後提供範例讓查核員了解如何實際應用，如以 excel 樞紐分析表，分析糖尿病試驗受試者 HbA1C 之分布，了解特殊 Outlying 數值。透過 audit trail 製圖了解系統登打資訊之頻率等。

## **2 臨床試驗使用之電腦系統驗證 Validation of Computerised Systems in Clinical Trials**

- *Practical Demonstration on validation of computerized system*
- *How to conduct an inspection of computer validation*
- *Common findings in inspection of validation of computerized systems*

本節透過實際設計並開發相關電子化系統之廠商說明電子化系統驗證之過程，系統之架構 Infrastructure、Layer、function 等設計，如何執行 validation (data validation plan、system validation plan)、Data Flow、系統間如何進行資訊轉換與傳送、如何以 risk based approach 進行系統 Risk analysis 等。

了解並確認電子化系統之驗證符合相關要求，需明確了解何者流程直接影響受試者安全性、或/和數據完整性，並於查核期間了解下列事宜：電子化系統

---

<sup>4</sup> CSR, Clinical Study Report

<sup>5</sup> SDV, Source Data Verification

之清單、以及相關 SOP；Dataflow 以及系統間 Interface(介面)之圖示；提供者資格認證；使用者特殊要求、接受條件；系統驗證計畫書及報告；測試方法計畫書及報告；風險分析；Data listings。

其後再由澳洲查核員分享查核重點，說明電子化系統之查核並非單純針對系統本身，而是須了解 Data Flow，系統如何執行處理的過程，如：處理過程、處理系統、如何 clean data 過程及其系統、數據輸出流程等(針對電子化臨床試驗數據)進行查核，系統部分則應了解 validation status、validation evidence、權限管制、訓練系統、criticality assessment、系統/程式修正流程等。

如以遠端輸入數據(remote data entry)時，常見流程為由試驗機構依據廠商提供之手冊輸入於 eCRF 中，輸入當下即由程式自動產生 Edit check 後，數據再由試驗機構傳送至廠商之數據資料庫，廠商再透過 queries/flag audit trail 進行 SDV 回傳給試驗機構。查核員應了解試驗機構的數據是否可以正確顯示於廠商端，然常發現有試驗機構使用之電腦軟體過期、試驗機構數據輸入更改並沒有適當顯示、廠商與試驗機構數據處理流程溝通不明確、試驗機構主持人不明瞭軟體更新之要求等...缺失，有時亦可能有影響數據品質之可能性。

### **3 電子資訊系統查核 Inspection of Electronic Data Systems**

- *Inspection of eTMF and eSource data and common*

本節由英國及美國查核員分享，說明 EMA 與美國食品藥物管理局(USFDA) 分別於 2010 年及 2013 年發表之 Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials, 2010 以及 Guidance for Industry on Electronic Source Data in Clinical Investigations, 2013 之內容，顯示主管機關對於臨床試驗之電子化資訊廠商應如何管理，並說明 ALOCA 相關概念其實並非電子化數據所獨特要求，於 ICH E6 均涵蓋。

如依據美國查核員分享，依據 CFR<sup>6</sup> 試驗主持人應保存試驗完整數據，且試驗委託者應提供試驗主持人適當之資訊以供試驗主持人執行臨床試驗，並非電子化系統或紙本文件所特有之要求，且應為大家熟悉明瞭的。

然曾發生有一案例為，目前臨床試驗常使用讓受試者攜帶回家自行記錄之 PDA，該 PDA 記錄之內容為每個晚上透過電話線回傳給系統並轉換為 Microsoft SQL 格式)，在最後一次之資訊傳遞後就會消除 PDA 上所有數據。並由試驗委託者試驗結束後，提供 CD 內包含 pdf 型式之數據給試驗機構。然上述內容並未包含試驗主持人依照 21 CFR 312.62 之要求，取得受試者每晚輸入之數據，更無辦法可以保存試驗機構應留存之原始數據，試驗委託者亦未符合 21 CFR 312.50 提供試驗主持人執行臨床試驗時應有之資訊，故均被判定為不合法規要求，而被 cited 483。

#### 4 電子資料完整性 Electronic Data Integrity

- *Practical demonstration (Data Integrity Assurance & Investigations of Electronic Data & Systems—GCP Considerations)*

本節由美國廠商予以分享，同時呼應 EMA 與 USFDA 規範內容，講述兩者雖非全然相同，然均講述著一個重要概念即為 Data Integrity (數據完整性)：數據完整性包含幾個部分(ALOCA)，ATTRIBUTE (By who 由誰輸入、執行、變更等)、LEGIBLE (可以追朔、保存，清晰不可抹滅等)、CONTEMPORANEOUS (隨時記錄)、ORIGINAL (first capture、能予以還原的 Certified copy 等)、Accurate (正確性)。

說明電子化資訊系統與紙本資訊並無不同，然如何將電子化資訊保存等同紙本文件資訊，實為一學問需於使用電子化系統時能確實應用，即說明數據(Data)與 Meta-Data 之間重要性。一個數據的存在若無其餘數據的支持，資訊可能有所遺漏，故均須保存其餘數據(Meta-Data)，如：數據由誰產生、何時產生、如何產

---

<sup>6</sup> Code of Federal Regulations



生、為何產生、產生什麼等，以符合法規上之要求，得以重組數據。

## **5 查核缺失及影響 GCP inspection findings and their impact**

因應國際化，全球廣泛使用臨床試驗電子化系統為試驗發展及過程之一大助力，如何在各系統、或各系統之間建立其完善內容，針對執行 GCP 查核的部份，雖已說明電子化資訊與紙本資訊其實於法規上要求並無異處，然可能面臨不同之查核方式或是查核工具，為查核員所需學習的，

本節為透過 BREAK OUT SESSION 討論查核缺失及影響，為此會議之固定形式，透過 EMA 各國資深查核員提供相關案例，並從旁協助各小組進行討論，小組於討論後將會向所有參與者分享報告，各案例不限於本次會議主要之電子化系統主題，亦針對有其他常見缺失。

依循 EMA 之方式，缺失判定分有 Critical、Major、Minor、Recommendation 等，並均需依照案件整體之評估。小組討論期間，須明確指出相關缺失之法源依據外，案例內容因為僅包含簡單的內容，故討論後仍有各種可能性，需視情況(受試者人數、缺失發生廣泛度等、受試者族群等)予以判定。藉此以訓練查核員是否了解相關之規定，並能正確判定其缺失之嚴重程度。

## **6 國際間 GCP 查核合作 International cooperation on GCP inspections**

最後，EMA 一向致力於國際間 GCP 查核合作，除在會議期間報告其策略外，亦邀集西非迦納 Ghana 分享其參與 EMA 國際合作之實例經驗，Ghana 分享實際執行之過程，包含參與 EMA 查核擔任觀察員、EMA 查核員提供指導課程、參與 EMA 查核原之線上訓練課程等，並分享其經驗心得。以及日本 PMDA 分享其發展之問卷調查結果，透過國際合作平台予以了解國際間針對 GCP 查核如何執行之細節並報告，讓與會國家了解各國之間之差異，並探討其和諧方式。以讓與會國家確實了解國際間各法規機關如何實際執行國際化過程。

### 三、 心得及建議

感謝長官及科內同仁支持，使得這次可以順利參與此 GCP 查核之國際會議，並與此領域眾多專家學習。會議由歐盟 GCP IWG 舉辦，除歐盟國家亦開放全球法規單位(亦包含美國、英國、非洲、東北亞及東南亞國家等)一同參與，想見法規全球協和化亦為歐盟 EMA 所關注的重要議題。

臨床試驗之全球化已行之多年，藥商、執行機構(如：醫院、臨床試驗中心、國外甚至得為藥局、診所、大學等)、試驗主持人及人體試驗倫理委員會等執行單位及各法規單位均面臨各自困境。

執行單位需仰賴大量人力、設備及資金之挹注以執行及維護臨床試驗品質，然目前在有限資源下，如何以倫理基本要求適當分散風險實為一大課題，且當執行單位亦可能須面對眾多國家法規單位可能不盡相同之規範。而法規單位除致力於法規合理之協和化，然當面臨全球化臨床試驗延伸之龐大資料、時間，除致力於以 Risk-Based Management 方式管理，另亦須極力促進法規架構及管理概念之跟進。

我國目前藥品臨床試驗由藥品組臨床試驗科負責，除人力資源外，因應全球化如何以 Risk-Based Management 方式管理國內臨床試驗實為一重要議題，除 102 年度施行之 GCP 實地查核原則，後續應該如何有效管理並促進達成國際化標準？

見歐盟 GCP IWG，除此單位為 EMA 專職成立得以專心致力於 GCP 相關業務，見 Work plan for GCP Inspectors Working Group for 2014，讓全世界了解相關措施。下列僅摘錄 Introduction 事項，會議期間英國 MHRA 之 Inspector Expert Gail Francis 亦提供寶貴意見，實了解到我國亟需積極策畫相關政策：

1. 更新 GCP 查核政策(如：如何選擇試驗、試驗中心、促進臨床試驗全球

化、試驗執行之新科技技術、更透明化之查核及其結果)。

2. 持續發展查核員線上基礎訓練(On-Line GCP Inspectors Basic Training Course)
3. 發表 CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use)要求執行查核之查核缺失(GCP findings)報告。
4. 持續鼓勵及支持執行單位如何施行 Quality Risk Management，並創立 Subgroup 以發展查核員如何針對 risk based assessment/monitoring plans 給予意見之流程。
5. 提供歐盟 GCP 相關事項及法規之專家意見。

除透過會議了解此 GCP IWG 單位組織，本次議題主要為針對電腦系統於臨床試驗之應用，同前面所述到此為全球化之實際效應，為現今臨床試驗環境，查核員如何了解並執行查核廣泛之討論，亦衍伸出法規架構如何跟進之議題。另不免俗，如同愛爾蘭 HPRA GCP/Pharmacovigilance Inspector Marie Callaghan 與我分享，Break Out Session 為會議最大亮點及大家最愛之活動，由資深查核員提供案例，藉由大約 9-10 位 Inspectors 分組討論缺失為何、缺失分級及法規依據。雖然我國目前並無如歐盟報告該類查核缺失之描述，然目前國內確以此方向進行討論，所以討論期間並無障礙，亦提供相關意見與討論團隊，實為一有意義且有趣之過程。最終亦分享國內情形，並得到回饋即為應有一個如何歐盟相似之概念性查核分級。

會議最終，由 EMA、西非迦納 Ghana 及日本 PMDA 分享 GCP 查核國際化之議題及實例，予以確實了解國際間各法規機關如何實際執行國際化過程。

綜上，會議期間討論事項為我國 GCP 查核制度全球化重要參考，並可藉由此機會與 GCP 查核全世界專家討論，實應持續參與此會議，並與同仁分享，促進國內臨床試驗管理環境。

## 2014 EU GCP Inspectors Working Group Workshop PROGRAMME

17-19 November 2014, Paris, France

Ibis Berthier Hôtel, Porte of Clichy.

Plenary meeting room: salon Monceau

Break-out sessions meeting rooms: salons Carnavalet and Rodin

Chair: Ana Rodriguez

### **Day 1 – Monday 17 November 09:00-17:30**

Time	Topic	Speaker
08:30-09:00	Registration and welcome coffee	
09:00-09:20	Welcome	Dominique Martin, General Director of ANSM
09:20-09:35	Introduction with training purpose and objectives	Ana Rodriguez, Head of the Clinical and Non Clinical Compliance Service, EMA
09:35-09:45	Welcome and practical information	Corinne Kiger, Head of the trials and vigilance inspection Department and training organiser, ANSM
	<b>1. GCP inspection preparation</b>	
09:45- 11:15	New EMA Q&A on data listings- How should inspectors review and use the data listings during inspection preparation  Computer needed (to be brought by each participant)	Eva-Maria Jahn (DE- PEI)/ Lisbeth Bregnhøj (DK)/ Andy Fisher (UK)/Elham Kossary (NO)
11:15-11:30	Coffee Break	
11:30-13:00	Q&A	

Time	Topic	Speaker
13:00-14:00	Lunch	
14:00-16:00	<b>2. Validation of Computerised Systems in Clinical Trials</b>	
	2.1 Practical demonstration on validation of computerised systems	Christa Färber ( DE-Landers)/ Oliver Herman (Q-Finity Quality Management)/Marina Mangold (Alcedis GmbH)
	2.2 How to conduct an inspection of computer validation	Christa Färber ( DE-Landers)/ Oliver Herman (Q-Finity Quality Management)/Marina Mangold (Alcedis GmbH)
16:00-16:15	Picture	All
16:15-16:30	Coffee Break	All
16:15-16:45	2.3 Common findings in inspection of validation of computerised systems	Ronald Bauer (AT)
16:45-17:15	Q&A	All
17:15-17:30	Summary and Conclusions of day one	All
<p><b><i>Dinner and Event organised by ANSM - Bus departure from the hotel at 19:00</i></b></p> <p><b><i>Return by bus with leave from the Seine boat restaurant at 22:45.</i></b></p>		

***Day 2 – Tuesday 18 November 8:30-18:00***

Time	Topic	Speaker
08:30-08:35	Introduction to day 2	Ana Rodriguez (EMA)
	<b>3. Inspection of Electronic Data Systems</b>	
08:35-09:35	Inspection of eTMF and eSource data and common findings: - FDA's experience  - Europe's experience	Susan Leibenhaut (FDA)/Jonathan Helfott (FDA) (remote participation)  Gail Francis (UK)
09:35-10:00	Q&A	

Time	Topic	Speaker
10:00-10:15	Coffee Break	
10:15-11:30	<b>BREAK OUT Session A</b> – group discussions of case studies on eTMF and eSource inspection/ validation of computerised systems	
11:30-12:30	Feedback	
12:30-13:30	Lunch	
13:30-15:20	<b>4. Electronic Data Integrity</b>	
	Practical demonstration	Monica Cahilly (Green Mountain Quality Assurance, LLC)
15:20-15:35	Coffee Break	
15:35-16:35	<b>BREAK OUT Session B</b> – group discussions of case studies on Electronic Data Integrity	All
16:35-17:45	Feedback session	All
17:45-18:00	Summary and Conclusions of day two	All

**Day 3– Wednesday 19 November 8:30-12:15**

Time	Topic	Speaker
08:30-08:35	Introduction to day 3	Ana Rodriguez (EMA)
	<b>5. GCP inspection findings and their impact</b>	
08:35-09:45	<b>BREAK OUT Session C</b> - group discussions of case studies on specific inspection findings	
09:45-10:30	Feedback	
10:30-10:45	Coffee break	
10:45-11:45	<b>6. International cooperation on GCP inspections</b>	
	6.1 Needs and achievements in the area of GCP inspections	Thania Spathopoulou (EMA)
	6.2 Observing EU national inspections- Ghana's experience in Italy	Delese Darko (Ghana)

Time	Topic	Speaker
	6.3 PMDA's GCP questionnaire	Hitoshi Ozawa (PMDA/Japan)
11:45-12:00	Q&A	
12:00-12:15	General discussion and Conclusions of training course Distribution of certificates	Ana Rodriguez (Head of the Clinical and Non Clinical Compliance Service, EMA)  Gaëtan Rudant (Director of the inspection Division)  Corinne Kiger (Head of the trials and vigilance inspection department, ANSM)
	All participants will be provided with lunchboxes at the end of the training.	

#### Abbreviations:

**CSR:** Clinical Study Report  
**CSV:** Computer Systems Validation  
**EU:** European Union  
**EEA:** European Economic Area  
**MAA:** Marketing Authorisation Application  
**MS:** Member State  
**Q&A:** Questions and Answers  
**RP:** Reflection Paper  
**SDV:** Source Data Verification  
**TMF:** Trials Master File