

出國報告(出國類別：出席研討會)

參加「2015 - EU Good Clinical Practice
Inspectors Working Group Workshop」及「2015
- Forum on BE inspections」
出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：郭奕靚技士

派赴國家：英國

出國期間：104年10月11日至104年10月18日

報告日期：104年12月

壹、 摘要

歐盟 GCP Inspectors Working Group 由歐盟成員國(European Economic Area Member States) GCP 查核員代表、歐盟候選國觀察員及瑞士代表組成，自 1997 年成立，多年來專注於 GCP 相關活動的整合，投入 GCP Guidance 的撰寫、修訂以及查核流程的規劃擬定。GCP Inspectors Working Group 每年辦理 GCP Inspectors Working Group Workshop 提供歐盟成員國及非成員國 GCP 查核員參與，每年會議皆有不同討論議題，以持續建立歐盟成員國與非成員國 GCP 查核員能量，本次所參與之研討會即為第 13 屆 GCP Inspectors Working Group Workshop，會議主題為 Data Integrity。

Forum on BE inspections 性質則與 Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop 不同，會中主要由參與者分享參與其他 BE 相關會議之最新訊息，各國如有 BE 試驗執行、查核相關問題，也可以提出與參與者分享，交換並吸收不同國家之經驗。

目次

| | |
|------------------|----|
| 壹、 摘要 | 2 |
| 貳、 目的 | 4 |
| 參、 過程紀要 | 5 |
| 肆、 心得與建議事項 | 11 |
| 伍、 工作照片 | 14 |
| 附件 | 15 |

貳、 目的

藥品臨床試驗是一提升醫療水準、維護民眾健康之重要產業，試驗品質與受試者權益之保障是臨床試驗發展之核心，為確保受試者權益及臨床試驗品質維護，世界各國以 ICH E6 Good Clinical Practice (GCP)作為共同遵守之規範。我國自 86 年推動 GCP、BE 查核作業至今已十餘年，我國臨床試驗品質環境穩定提升，我國近來亦有多項試驗成果陸續通過美國、歐盟、日本、法國及馬來西亞等主管機關之 GCP 及 BE 查核。規劃 GCP 查核制度轉型及海外查核作業，以建立與國際接軌的查核制度為我國下一步推動之重大政策之一。藉由參與本次會議，學習藥品臨床試驗最新發展，並與各國交換 GCP、BE 查核經驗與觀點，吸收他國長處，有助推動我國 GCP 查核制度轉型、BE 查核制度提升以及成為海外查核規劃之重要參考，並透過國際交流提升我國能見度。

參、 過程紀要

一、參加人員：食品藥物管理署藥品組郭奕靚技士

二、行程及內容：

(一) 行程簡介：

| 日期 | 行程 |
|-----------------|--|
| 104 年 10 月 11 日 | 桃園機場啟程至英國倫敦 |
| 104 年 12 月 12 日 | 參與「2015 - EU Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop」 |
| 104 年 12 月 14 日 | 參與「2015 - Forum on BE inspections」 |
| 104 年 12 月 18 日 | 自英國倫敦啟程返抵桃園機場 |

(二) 會議內容重點摘要：

1. 歐盟 GCP Inspectors Working Group 由歐盟成員國(European Economic Area Member States) GCP 查核員代表、歐盟候選國觀察員及瑞士代表組成，自 1997 年成立，多年來專注於 GCP 相關活動的整合，投入 GCP Guidance 的撰寫、修訂以及查核流程的規劃擬定。GCP Inspectors Working Group 每年固定集會四次，依照工作進度，每年擬定不同工作計畫，包含歐盟成員國間查核制度建立、修訂，國際合作、制度協和等。為了促進 GCP 制度國際合作，GCP Inspectors Working Group 每年亦辦理 GCP Inspectors Working Group Workshop，邀請歐盟成員國及非成員國之 GCP 查核員參與，以持續建立歐盟成員國與非成員國 GCP 查核員能量及共識，並交換最新議題，本次受邀參與之研討會即為第 13 屆 GCP Inspectors Working Group Workshop。
2. 本次行程包含 EU Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop 及 Forum on BE inspections 分兩階段舉行。參與者包含英國、奧地利、德國、捷克、丹麥等歐盟成員國，及美國、加拿大、日本、韓國及我國等非歐盟成員國 GCP、GLP 及 BE 查核員共同參與討論。

3. Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop :

(1) 本次研討會主題為 Electronic Data Integrity，會中邀請美國 Green Mountain Quality Assurance, LLC 之 President Monica Cahilly 演講，摘要如下：

(A) Data Integrity 為藥品臨床試驗執行及 GCP 查核之核心概念，其直接影響了病患安全及產品品質。但隨著環境變遷，例如全球化、藥品供應鏈日趨複雜、委外分工(Out-sourcing of operations)等，電子系統使用的比例越來越高，如何確保 Data Integrity 也漸成為考驗。

(B) 參考美國電機電子工程學會(IEEE)及英國 Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)的定義，Data Integrity 核心包含資料(data)的完整(complete)、一致(consistent)與正確(accurate)，應使其含括於資料之完整生命週期(data lifecycle)中，其方式可透過 Good Documentation Practices。

(C) Data lifecycle 是資料(包含 raw data)由產出、處理、記錄、使用、留存、歸檔、再取出到銷毀的所有階段，可由「取得所要的資料 (Do I have all my data)」、「客觀的處理資料(Has my data been objectively processed)」、「完整審閱資料(Am I reviewing all my data)」、「完整呈報資料(Am I reporting all my data)」循環組成，藉由 data lifecycle 的概念，可對一試驗資料之處理做完整之審視。Data Governance 則是一系列確保這過程中資料皆能完整、一致及正確的處置。

(D) 在資料處理過程中，則可適度依照不同風險(Risk-Based Approach)採用適當的預防機制，用於 data lifecycle 中預防可能風險的資源或努力，也應適當反映該風險對產品品質可能造成的影響。例如，

Source Data Verification (SDV)已逐漸發展出不同的 Risk-based Monitoring Approaches。

- (E) Good Documentation Practices 包含資料的 Attributable、Legible、Contemporaneous、Original、Accurate (即 ALCOA)核心，以及 Permanent、Traceable、Date Stamped 等概念。在紙本資料中可見的實例包含使用非隱形墨水、修改時不覆蓋原始資料。其應用到電子資料之操作，亦應確認不覆蓋原始數據、應留存操作步驟 (Legible、Permanent)，記錄操作時間(time-date stamps)(Contemporaneous)，使用者帳號管理(Attributable)以及 audit trail 的使用等關鍵。
- (F) 在審閱資料時，審閱者 (reviewer) 應具有關鍵思考之技巧(critical thinking skill)，Critical thinking 是一種主動、有技巧的具象化、採用、分析、組合或評估透過觀察、經歷、溝通等方式所取得訊息的過程。具有 Critical thinking 的審閱者應了解自己的盲點，找尋可能出錯的地方，而非只看預計要看的項目，不驟下結論，所取得的證據應該客觀及完整，理解所在情境的所有可能性與複雜性，專注於最優先項目，並連結 non-compliance 與其可能造成之後果。
- (G) 審閱電子系統(automatic system)環境時，Segregation of Duties (SOD) 是很重要的概念，試驗之執行應確保每個試驗參與者都沒有被授予不適當的電子系統使用權限，亦即，電子系統的安全建置設計不應提供不適當的人員使用系統功能的權限(例如修改數據)。另外，電子系統中用來追溯資料建置(包含使用者、審閱者、核決者的每個活動)的 audit trail 也應該在每次資料審閱時一併接受審閱

- (H) 現今的試驗環境為複合式環境(Hybrid environment)，同時使用紙本與電子紀錄系統、手寫與電子簽章工具、手動與電子驅動設備等。為維持 Data Integrity，執行者應確保紙本及電子紀錄系統皆具有正確、一致性，其設計為可信賴的；在整個 Data lifecycle 中，做好資料控管(data control)，以確保試驗資料之確實性(authenticity)、完整性(integrity)、保密性(confidentiality)、可即時回溯(readily retrievable)、正確性(accuracy)、一致性(consistency)與完全(completeness)；控管電子與手寫簽章，確保其法上之效果(legally-binding)，並維持良好的品質系統(Quality Systems)與 Management Governance。
- (I) 對於紙本資料與電子資料管理與查核的程度，會中講者舉了一個例子供與會成員思考：當我們在管理紙本資料時，為了資料保存完整，我們會注意使用持久不隱形的墨水；發現紀錄錯誤需更正時，我們注意不覆蓋原始資料，保留資料修正痕跡，並註記修正之時間、修正者與修正原因。但當我們使用電子資料時，我們卻認為記錄每一步驟的 audit trail 設計太過龐大，如此電子資料的使用是否正確？
- (J) 在 Hybrid environment 中，對於原始資料(source data)之處理應具有原始資料為 immediate capture one 之概念。故執行試驗當下如使用電子病歷系統，則電子系統資料應符合原始資料處理之要求，亦即，電子病歷系統就有「是否有 access control、audit trail」等 good documentation control 問題。若將電子病歷印成紙本，則因列印出之紙本無法呈現 dynamic nature，例如這份資料何時被誰改了甚麼內容等訊息，已經不屬 immediate capture。另外 Hybrid environment 常見問題也有電子病歷與紙本處方合併使用，處方只

出現在紙本也會有受試者照護的問題，例如其他處方醫師是否清楚得知病人參與試驗之用藥情形等。

(K) 進行機構查核(Facility Inspection)時，對於 Data Integrity 有 Governance Program、Quality Management Systems、Data Life Cycle、Individual Computerized Systems、Data (包含紙本與電子)等幾項重點，實際查核中，應先確認試驗設計中關鍵步驟與數據，並確認關鍵電子系統及其產出用以支持關鍵步驟之數據，實際確認試驗流程的環境、系統以及其產出之數據，最後並評估查核發現對 protocol compliance 及試驗結果的可能影響。

(L) 試驗執行過程中可能驅使試驗造假(Fraud)的因素，包含誘因與壓力(incentives/ pressure)、機會(opportunity)以及態度/ 自我合理(Attitude / Rationalization)等，在實際查核時如能對這些環境、因素有所了解，查核時應留意這些面向，並搭配適當之查核技巧，例如人員訪談、使用適合之技巧或工具等，以確認是否有不合理之情形。

(2) 會中穿插 Break out sessions，讓參與成員分組對不同案例進行討論，並對案例發現依照實際查核作業分類、分級，最後由各組報告討論結果，並由不同組別成員提出意見反覆討論。

(3) 最後，研討會希望參與者帶回幾項重點，包含應加強 Critical thinking、計畫書應定義哪些以及何時應通報 AE、查核發現應清楚撰寫，並與背景資訊有所區隔，使閱讀者可清楚接受到訊息、如果一個查核發現包含了不同的概念，應分別清楚撰寫、注意 data integrity；在可確認原始數據前不要依賴 data listings。在進行 sponsor inspection 時，也應注意系統架構等。

(4) 其他會中提供重要訊息包含歐盟境內申請臨床試驗之規定，未來將

由 Directive 層級(Directive 2001/20/EC)，提升至 Regulation 層級 (Regulation (EU) 536/2014, published on 27 May 2014)，亦即未來此一致之規定不再需要經過歐盟各成員國之立法程序即可直接作用於歐盟境內。

4. Forum on BE inspections：

- (1) 本論壇與 Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop 性質不同，非採演講或教育訓練模式，會中主要由參與者分享參與其他 BE 相關會議之最新訊息，各國如有 BE 試驗執行、查核相關問題，也可以提出與參與者分享，交換並吸收不同國家之經驗。
- (2) 會中討論之議題包含執行 BE 查核時，怎樣的文件、紀錄 (Documentation) 才是足夠的。例如樣品從冰箱裡拿出來後是否依照標準作業程序(SOP)處理並打入儀器分析，若只在實驗紀錄本中勾選「已依照 SOP 執行」之欄位是否符合 documentation 之要求?—完整之 Log 簿裡應如何紀錄?現場見解傾向關鍵步驟仍應該有更清楚之紀錄，如使用之儀器(並可以依此紀錄追溯到該儀器的使用紀錄等)。至於何謂紀錄之最低要求，現場雖未有定論，但成員皆同意查核時可多累積案例，未來提出分享。
- (3) 其他分享案例例如各國是否曾面臨執行試驗之 CRO 已倒閉，無適當資訊留存問題，以及 BE 試驗是否已開始採用電子化之個案報告表等(eCRF)，雖未有正確解答，但對於共識或方向之建立仍有很大助益。

肆、 心得與建議事項

1. 如同於其他會議、研習所見，無論是新藥或學名藥品之管理，因各國衛生主管機關之資源、審查能力有限並日趨緊縮，近年來各國、各經濟體間逐漸形成同盟、合作關係，以互信及分工之模式進行合作，以期更有效率運用各國資源。考量我國市場規模及有限資源，更應積極參與合作，不可自外其中。
2. 現今國際同盟腳步已逐漸加快並且勢不可擋，各國於不同領域間互相結成合作同盟，其可見之優勢除可靈活運用各國有限資源，形成國與國間互助、互惠關係外，同盟亦可進一步促使較大經濟體之形成，增加新產品進入之誘因，歐盟即為一例。對於醫藥品領域而言，增加新藥品進入我國市場對於提升我國醫藥水準，增加病患福祉更為重要。有鑑於此，我國應積極尋求國際合作機會，除有利於提升民眾醫療環境、優化國家資源運用外，對於我國國際地位之鞏固與提升，增加國際盟友更是重要且有效之方式。
3. 於會中，除可學習最新管理方向與經驗，亦可藉此機會請益各國資深查核人員我國查核或管理之疑義，不再僅由公佈於官方網站上之資訊了解他國管理實務。例如本次藉由與丹麥查核員交流，可知於丹麥如欲執行第一期臨床試驗，除應送試驗計畫予主管機關審查外，另試驗機構亦應接受主管機關查核，查核通過以及計畫審查核可後，計畫始得執行。
4. 藉由參與本次研討會與論壇，謹整理數點建議如下，希望藉由持續參與相關之研討會及論壇，除可增加我國人員能量外，與各國一致之管理標準亦能提升與他國主管機關對我國之互信基礎，增加國際合作機會：
 - (1) 持續與會，保持對國際經驗的最高敏感度：本次研討會之各國參與

者皆為富有經驗之查核人員及管理人員，藉由每年數次(歐盟成員國之查核人員)，或年度定期辦理之集會研討，除可交換各國所遇見之困境或特殊經驗，相互請益分享，免去閉門造車之錯誤，亦可藉由此環境促使各國逐漸形成共識，使查核標準、管理模式更加一致，更有助於藥品臨床試驗環境之發展與維持，並增加環境之穩定性。

- (2) 積極邀請專業人員來台分享：由此次參訊機會除加強本身知能，感觸最深的莫過十分希望我國實際執行臨床試驗之工作者亦能一同分享。GCP 此一專業領域隨著科技進展，管理與操作經驗不斷超前累積，如僅有執行者或管理者一方前進，勢必使雙方失去共同語言，而無法互相敦促進步。而引進新知同時達到最大影響效果之最有效且最節省資源的方式之一，便是邀請專業人士來台分享，透過多人、多領域之參與，更加速經驗及資訊之流通。亦即，藉由定期派員至他國了解最新資訊，分析近年最大變動趨勢，即時辦理專業分享之一連串工作，可使我國整體臨床試驗環境加速提升腳步。
- (3) 引入數據、資訊管理系統：丹麥將查核經驗以建置資料庫方式由專人記錄、管理，使審查、查核人員可以科學計算方式規劃查核對象及重點。因我國現於制度轉型之轉捩點，未來亦面臨資源有限下試驗環境管理日趨緊繃之處境，如能藉由資訊管理系統，輔以適當統計方式計算風險，建置臨床試驗管理程式作為我國試驗環境基礎管理模式，可使我國管理資源適當分配，除可使表現優良者自律發展，亦可著重輔導有需求者進步。
- (4) 國際合作，同盟再同盟：人員交流是國際合作之最前線，其可為建立國與國互信基礎之有效模式，藉由此類國際性之研討會，可與不同國家主管機關接觸，除與各國互通有無，藉此熟悉各國制度與人員，對於提升我國國際能見度，亦是重點方式。雖我國國際環境艱

困，未必能第一步即可參與大規模國際合作同盟，除藉由提升我國臨床試驗環境品質之軟實力外，人員交流、一對一合作，逐步發展同盟關係，是管理者可不斷努力之方向。

伍、 工作照片



會中實景



成員合影

附件

「2015 - EU Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop」及

「2015 - Forum on BE inspections」議程