

出國報告（出國類別：開會）

112年度「Good Clinical Practice Inspector Working Group Workshop」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：張晏禎專員

派赴國家/地區：荷蘭/阿姆斯特丹

出國期間：112年10月15日至112年10月20日

報告日期：112年12月

摘要

歐洲藥品管理局(EMA)為促進 GCP 查核相關工作之統籌與協和，於 1997 年成立 GCP 查核工作組(GCP Inspection Working Group)，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，每年建立工作計畫，並舉辦 GCP 查核相關會議，旨在協和及交流歐盟與其他地區 GCP 查核觀念、強化查核員間的聯繫，並為歐盟及歐盟以外國家的查核員提供互相學習之機會，藉以促進各國法規單位之間的合作。

本署於今(112)年獲邀參加 EMA 舉辦之 Good Clinical Practice Inspector Working Group Workshop，本次會議討論主軸為電腦化系統、數據分析以及數據流相關知識及查核技巧，並且針對查核員的軟技術(soft skill)、查核準備事項及查核報告撰寫進行交流與討論，因應我國 GCP 查核制度正積極轉型，參加本次會議將有助於我國查核制度之國際協和化，並增進查核相關知識。

目次

摘要.....	1
壹、目的：.....	3
貳、過程紀要.....	4
參、心得及建議.....	23
肆、附錄.....	24
附錄一.會議議程表.....	24
附錄二.活動照片.....	27

壹、目的：

藥品臨床試驗是一提升醫療水準，維護民眾健康的重要產業，試驗品質與受試者權益之保障為臨床試驗之重要理念。歐盟 GCP Inspector working Group 自 1997 年成立以來，專注於 GCP 相關活動的整合，透過與非歐盟國之合作，強化及協和 GCP 查核相關規定及查核觀念，並辦理 GCP Workshop，提供歐盟成員國及非成員國之 GCP 查核員參與，以交流各國觀點及拓展合作夥伴。

近年來，科技技術的進步，臨床試驗大量使用電腦化系統，電腦系統及數據之擷取也益發重要，分散式措施因其裝置分散各處(如：Sponsor、試驗主持人、受試者處)，其數據擷取、資料保密以及數據流的應用相較傳統臨床試驗更加複雜。本次 GCP Workshop 著重交流電腦化系統、數據分析以及數據流相關知識及查核技巧，並且針對查核員的軟技術(soft skill)、查核準備事項及查核報告撰寫進行交流與討論。期透過參與本次 GCP Workshop，汲取他國 GCP 相關知識，強化我國 GCP 查核能量。

貳、過程紀要

一. 行程及內容

日期	行程/工作紀要
112年10月15日~ 112年10月16日	啟程(桃園國際機場—荷蘭史基浦機場)
112年10月17日~ 112年10月19日	討論及交流各國 GCP 規範及 GCP 觀念
112年10月19日~ 112年10月20日	返程(荷蘭史基浦機場—英國希斯洛機場—桃園國際機場)

二. 會議內容及重點摘錄

本次會議共舉行三天(10/17-10/19)，議程表如附錄一，主持人為歐洲藥品管理局查核辦公室 Ms.Thania Spathopoulou，以課程及分組討論形式進行，本次會議內容及重點摘錄如下：

一. 會議目的及參加者之組成

本次會議約有 120 位參與者，85 位歐盟成員，35 位為其他地區；參與者查核經驗在 1 年以下者占 17%，1-3 年經驗 25%，3-10 年經驗及超過十年經驗查核員各佔 29%；67%左右的參與者參加過 EMA 聯合查核。

本次會議之主要目的為增加 EU 聯合查核之量能，共享全球經驗，及增加 GCP 查核觀點之協和，會議將聚焦於 Sponsor 查核，包含查核前準備、電腦化系統、查核員互動、查核技巧等。

二. GCP 查核制度、技巧、國際合作及未來展望分享：

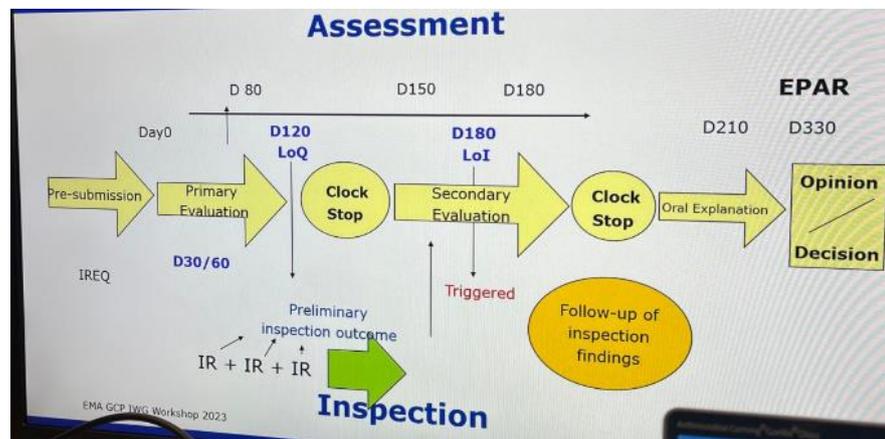
1. GCP 查核制度交流：

(1) 歐洲藥品管理局(EMA)：

I. 在歐盟中心化程序之下，藥商需要向 EMA 申請一份單獨的許可

證申請，而 EMA 中的人用藥品委員會(CHMP)跟獸用藥品委員會(CVMP)將會審查該許可證申請是否可以通過，並由歐盟發布具法律效力的決議，這樣的決議在歐盟區及歐洲經濟區(EEA)皆可適用。中心化程序並不適用於全部品項，該程序僅適用於創新藥品(如基因治療、罕見疾病藥品等)，以及癌症、糖尿病、愛滋病、神經退行性疾病等領域的藥品，另中心化程序不適用於已具有適應症的藥品。

II. GCP 查核種類分為 Routine 及 Triggered。Routine 查核不是因為特別原因而啟動，通常包含 2 個試驗單位及 Sponsor(或 CRO)，通常每個月會有 1-2 件查驗登記案件提出 Routine 查核的需求。Triggered 查核則是因為審查中發現問題而啟動，如嚴重的計畫偏差、試驗設計變更、數據處理過程可能有潛在問題、倫理考量或是對數據完整性有任何的疑問等。而審查員也可以依照指引，決定本次要求的查核屬於 Routine inspection 或 Triggered Inspection，查核範圍及查核地點將會依據審查員發出的 LoQ(List of Question)，。



III. 依據 EMA 的新藥審查流程，在第 120 天時如果審查員覺得有需要，可啟動查核，在這個階段，審查員會提供 List of Question(LoQ)，廠商需要回答這些問題，同時查核員也可以透過 LoQ 了解審查員關心的事項，在此時審查時間將停止計算。而當時間再次開始計算，如果審查員發現有問題尚未被解決，將在 D180 提出 LoI (Listing of outstanding issues)，並再

次停止計算審查時間，此時有可能會被要求進行 Triggered inspections。

IV. 查核程序可大致分為以下 4 個階段：

- (i) 協調：由 EMA 負責，確認查核相關資源並組成查核小組，透過 IRIS 系統管理 GCP 查核案件(如發送查核通知)、確認查核員可獲得查驗登記所提供的文件，並負責查核報告的驗證、查核後溝通及追蹤等。
- (ii) 準備、執行、報告：由 NCA(National competent authority，各成員國之監管機關)負責

V. EMA 將查核員分為以下四個工作崗位：

- (i) Reporting inspector：統合本次查核、需要準備、執行查核，協調查核地點、時程，作為本次查核的協調員(EMA-inspection team-CHMA-rapporteur)，準備 IIR(Integrated inspection report)等，並須擔任團隊中的溝通橋樑，有時候同時會是 Lead inspector。
- (ii) Lead inspector：查核小組的隊長，必須評估本次查核的可行性、組織查核團隊、準備查核計畫、確認時程準點，確認查核文件齊全、產出 Preliminary report 給 Report inspector，撰寫 Inspection Report(IR)，並審查 Integrate Inspection Report(IIR)等。
- (iii) Co-Inspector：協助查核、組織閉門會議對本次查核的回饋、審閱 Inspection report 草案等。
- (iv) Observer：觀察員，不實際查核，但應了解 EMA 查核的程序，並且被教育訓練。

VI. 查核員和審查員的分工

- (i) 查核員應該要分類查核發現、評估數據品質、是否追蹤、以及數據是否可以被接受(例如：可能對主要指標(Primary endpoint)結果造成影響的部分)等。審查員則需要思考查核報告結果，並評估審查意見、將查核結果呈現

於審查報告，並決定是否通過審查。

- (ii) 在審查過程第 210 天時，如果查核員發現影響數據品質的缺失時，查核員可進行報告，並應基於風險評估、倫理性、以及受試者權益等給予審查員建議。

(2) 日本(PMDA)

I. PMDA 受 MHLW(日本厚生勞動省)的委託執行 GCP 查核之獨立機關，日本具 GCP 專門法規(JGCP)，是根據日本 PMD Act 及 ICH E6 指引訂定。

II. PMDA 將查核形式分為 2 種：

- (i) On-site Inspection：查核 Source Data(如：病歷、病患日誌等)，但不是查核 PI
- (ii) Document-based Inspection：查核醫療機構和 Sponsor 端資料(如：CSR、監測報告等)。

III. 查核結果將會影響審查結果，PMDA 會和 MHLW 討論查核結果，並且 MHLW 會將查核的發現放在審查報告當中，並在 PMDA 網站上公開。PMDA 將查核結果分為以下三種結論：

- (i) 符合：和查驗登記文件相符。
- (ii) 有條件符合：缺失可得到適當的改善，以符合查驗登記文件。
- (iii) 不符合 GCP：有重大或系統性缺失，所提交的查驗登記文件不具可靠性。

IV. 電子病歷查核：

- (i) 根據 MHLW 2020 年的統計，醫院(超過 20 床)有 57.2%使用電子病歷，而診所(小於 20 床)則為 49.9%。而在臨床試驗中，大多是紙本與電子併行，並結合為 Primary records。
- (ii) 依據 PMD Act 及 J-GCP 規定，PMDA 有權查看必要的來源文件(Source Document)，並要求在 ICF 中應該要包含「法規單位可以直接存取來源文件的內容」之相關內容。另外，JGCP 亦規定臨床試驗中所產生的原始資料(Source Data)

應至少保存到查驗登記通過或是提前終止臨床試驗之日起算 3 年，以較晚者為準。

(iii) 查核員會在查核前要求試驗機構提供設備和存取帳戶，電子病歷基本上是在試驗機構，由試驗機構提供電腦觀看，或依照醫療機構規定進行查核，通常跟監測時採取一樣的方式，以上海外查核亦同。

V. 若到日本執行海外查核，可以參考 JGCP，其規定了醫療機構負責人和試驗主持人在進行臨床試驗時的職責。並須注意有關報告的規定(例如：試驗主持人要向醫療機構負責人報告再向 IRB 報告)遠比 ICH E6 更複雜另外 MHLW 公告標準表格(Standard Forms)，作為醫療機構、IRB、試驗主持人以及 Sponsor 在試驗中溝通的方式，熟悉標準表格可以幫助查核員了解日本臨床試驗執行的模式。

(3) 澳洲

I. 澳洲從 2000 年開始執行 GCPIP(GCP Inspection Program)，負責提供相關指引以及確認試驗機構執行臨床試驗符合 GCP 規定，其亦歡迎各國 GCP 部門與其交流。

II. TGA 參考 EMA 的 GCP Inspection Procedure 制定 GCPIP，並在 2019 年時實施先導計畫，這是 TGA 在澳洲首次執行 GCP 查核，先導計畫執行的查核皆是試驗機構自願接受查核。而 TGA 在 2022 年發布 GCP 查核指引後，也執行了第一次的非自願查核。

III. TGA 基於風險選擇查核地點，NHMRC(National Health and Medical Research Council)在 2018 年時公告 "Risk-based Management and Monitoring of Clinical Trials Involving the Therapeutic Goods"，其中將風險分為兩類：試驗藥品及試驗執行、設計及執行方式，以評估試驗之風險，目前僅限於查核藥品及生物製劑試驗機構。

IV. TGA 的查核分為以下幾種類型：

(i) Routine：大多的查核屬於此類，多為實地查核。Routine

查核是依據風險評估選擇試驗機構，並且會通知試驗機構 TGA 將進行查核，通常是一個試驗中的某一個試驗機構。

- (ii) For cause：有特別的因素(Trigger)才會啟動，此類查核會專注在特定面向。常見的 Trigger 如重大安全性考量及重大違規事項。
- (iii) Announced and unannounced：Routine 查核，試驗機構將會被事先通知(Announced)，而當有重大安全事件發生，或是有其他考量需要立即啟動查核，則有可能不被通知(Unannounced)
- (iv) Onsite (preferred) vs remote inspections：TGA 具混合查核機制(遠距+現場)，2 個人實地查核，1 個人遠距，目前尚未有完全遠距查核的經驗。
- (v) Reinspection：TGA 具有再查核的機制(EMA 沒有相關機制)，這並不是一個常規性的查核，有時會發生在 For-cause inspection 後，啟動 Re-inspection 確認試驗機構是否確實執行矯正措施

V. TGA 的 Routine 查核分為三個階段，分別為 Pre-Inspection、Inspection 及 Post-inspection，各階段執行工作如下：

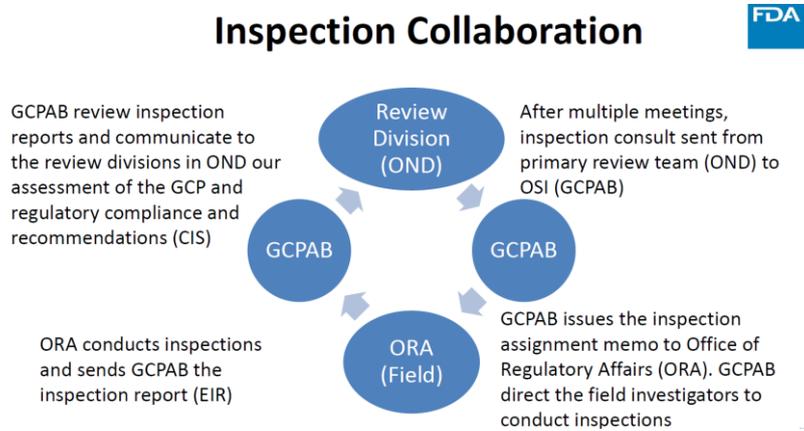
Pre-Inspection (約 28 天)	Inspection(約 3 天)	Post-inspection
1. 通知試驗機構 2. 規劃及準備查核事項，撰寫查核計畫 3. 向試驗機構取得存取醫療紀錄的權限	1. 開場會議 2. 觀察設施 3. 檢閱原始資料及文件 4. 閉門會議以及總結查核發現	1. 提出查核報告 2. 廠商提出 CAPA 3. 評估 CAPA 及結束查核案(有必要時，將對廠商進行教育訓練)

在每個階段，試驗機構都可以提出問題，查核員也可以跟試驗

機構分享經驗。

(4) 美國

I. 美國 FDA 之 GCP 查核運作的方式如下圖：



II. 查驗登記審查員以及優良臨床試驗作業準則審查辦公室 (Good Clinical Practice Assessment Branch, GCPAB) 團隊要去辨識什麼是關鍵數據、是否有任何疑慮等。

III. GCPAB 團隊和查核員 (Investigator, 隸屬 Office of Regulatory Office) 在查核前, GCPAB 要給查核員 (Investigator) 查核通知 (Inspection Assignment Memo, IAM), 並給予查核員指導。

IV. 美國 FDA 的查核員在查核前並不會得到新藥審查團隊 (OND) 的評論, 查核員獨立運作, 並且繳交查核報告給 GCPAB, GCPAB 將和新藥審查員討論結果與 Regulatory compliance and recommendations (CIS), 並且美國 FDA 會參考 EMA 的查核報告, 以減少查核之工作負擔。

V. 另外會有 CISST 問卷, 這是一個基於風險評估的問卷, 用來支持要選擇查核哪個試驗機構 (不含 CRO 及 Sponsor), 美國 FDA 已將這個問卷軟體化。問卷將根據 efficacy、complaints、safety、PD、試驗機構查核紀錄、試驗機構案件數等評估。

VI. 在查核後, 查核員會審查與評估查核發現, 並給予分類, 分類如下：

(i) NAI (No Action Indicated)

- (ii) VAI(Voluntary Action Indicated)
- (iii) OAI(Official Action Indicated)

而 GCPAB 則需要給予查驗登記審查建議，包含 data acceptability、試驗的安全性以及有效性之影響，雖然查核缺失的分類是由 ORA 的 Investigator 們執行，但最終由 GCPAB 決定其分類。

2. 查核技巧交流

- (1) 查核技巧分享(歐洲藥品管理局(EMA)、美國食品藥物管理局(U.S.FDA))：

I. 查核準備

EMA 分享 GCP 查核前準備事項：

- (i) 查核案件啟動：本階段應與查核小組成員取得聯繫，確認案件細節、選擇適當的查核地點、發送查核通知並妥善安排查核時間。
- (ii) 擬定查核計畫：EMA 執行 GCP 查核通常分為 4 天，第一天查看試驗管理，第二天查看監測、偏差管理以及品質管理，第三天查看資料及安全性管理，第四天則查看試驗藥品管理以及統計分析、CSR 之撰寫。
- (iii) 查核員應考量查核地點及設備，確認查核當天可以蒐集到所需資訊，如在 CRO 查核，應確認其訊息可以代表 Sponsor。並應事先跟查核夥伴溝通查核流程，確認本次查核需要特別關注之處。
- (iv) 查核前檢視文件及取得系統權限：查核前應檢視廠商提供文件，確認結案報告(CSR)、計畫書、評估報告、查核表等查核必要文件齊全，並且要求文件不可上鎖。另外查核員可依據查核案件要求相關數據及文件，詳可參考 Guidance for applicants/MAHs involved in GMP and GCP inspections co-ordinated by EMA。另查核員應基於風險選擇需要權限觀看的系統，並選擇需在查核前取得或是查

核時當場檢視即可。

II. 查核時注意事項

- (i) 查核員應確認查核項目的優先度、查核前補件是否完成，並確保查核效率。另外，應隨時進行溝通，並視情況調整查核計畫。
- (ii) 查核時，查核員應積極主動解決問題，態度應堅定但不偏頗，有時候適當的表達立場可以推動查核工作的進行。
- (iii) 查核時間有限，查核員應思考影響新藥審查最大的項目，並時刻提醒自己關注最重要的部分，如果需要文件，主動向廠商要求提供文件會省下很多時間。

III. 查核的軟技巧(Soft skill)

- (i) 查核前可以了解 Sponsor 背景以及參與查核的人員，有時查核員會要求看他們的履歷，為了確認他們的身分以及查核員想了解的問題，查核前可自我介紹，以了解現場人員身分。另外可以在查核前索取廠商簡報，會有助於了解案件狀況，並且可以在現場簡報時，要求廠商跳過不需講解的簡報。
- (ii) 查核時應該注重溝通，應使被查核者了解查核員欲表達之意涵。
- (iii) 面談之技巧，包括應該保持知之為知之的態度，並且應有耐心，不要讓人敬畏，講話應精煉等。
- (iv) 訪問之技巧，包含應該要以開放式問題，適當沉默並保持聆聽，並且應問完所有的問題，不要遺留未知的問題，並且不應該自己回答自己的問題，或在其簡報時打斷以詢問問題等。
- (v) 另外查核員應該要保持堅定但不激進，適當放慢自己的速度，並應以清晰明白的用字詢問問題。遭受質疑時，應該保持冷靜，不要被激怒。

IV. 電腦化系統查核技巧

- (i) 本節由歐洲藥品管理局分享和與會者交流。
- (ii) 查核前，查核員應基於風險選擇欲查核之系統，並可以參考 EMA/274221/2021 B25，請 Sponsor 提供表格內容以及其驗證相關的措施及 SOP，以了解其程序並檢視文件是否齊全。並且透過 SOP 了解驗證程序以及涉及之團體。
- (iii) 電腦化系統相關文件相當複雜，查核前可先取得相關文件，電腦化系統相關文件及注意事項大致可分為以下幾類：

檢 測 報 告 (Examination report)	<ul style="list-style-type: none"> ● 對第三方廠商的評估是否足夠深入？ ● 針對已發現的缺陷採取緩解措施？ ● 是否依賴第三方廠商驗證的記錄決定？
需求確認文件 (URS)	<ul style="list-style-type: none"> ● 由第三方廠商（是否經 Sponsor 授權？） 、 Sponsor 或共同維護？ ● 哪一方的 URS 是驗證之基準？ ● 在需求改變時進行及時更新？ ● 包含所有要求還是僅包含自上一版本以來的變更？
驗 證 計 畫 (Validation plan)	<ul style="list-style-type: none"> ● 驗證計畫是否在驗證前核准？
使用者驗收測試計畫 (UAT Plan)	<ul style="list-style-type: none"> ● 關鍵使用者需求是否包含在計畫的測試中
測 試 報 告 (Test Report/UAT report)	<ul style="list-style-type: none"> ● 參考的系統版本？使用的系統版本是否經過測試？ ● 查看失敗的測試 - 廠商是否評估其影響，矯正計畫是否被記錄？

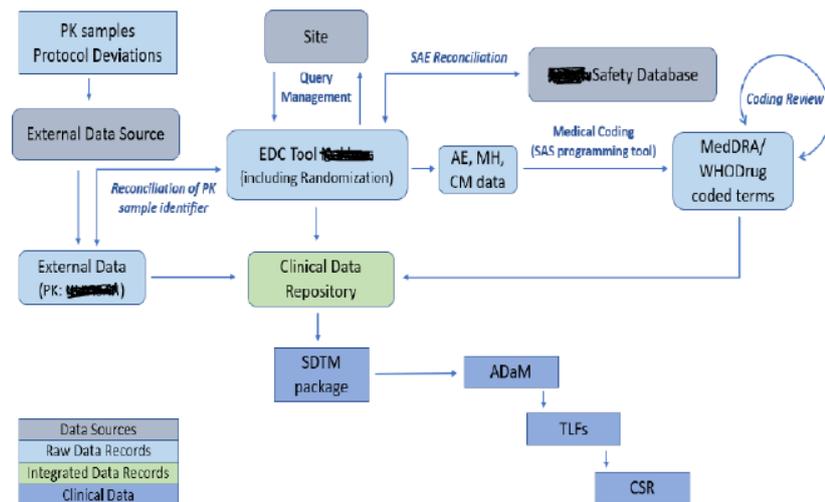
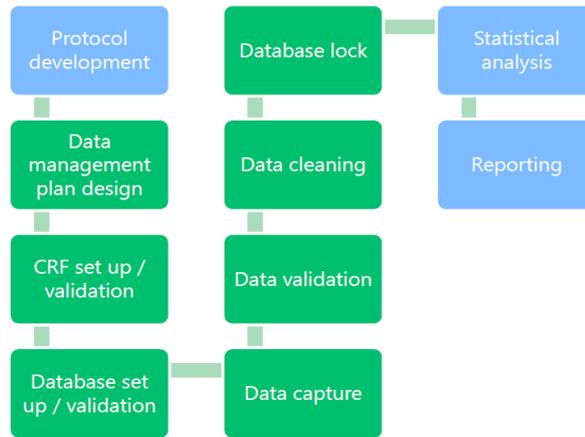
	<ul style="list-style-type: none"> ● 作者、測試者、審查報告者不應為同一人。
驗 證 報 告 (Validation report)	<ul style="list-style-type: none"> ● 參考的系統版本？ ● 失敗的測試，問題是否已解決並該事件已關閉？ ● 偏離計畫的情況是否被解釋和合理化？ ● 描述已建立/更新的 SOP 和教育訓練素材？ ● 報告是否對應驗證計劃？ ● 包括關於驗證狀態/接受使用的聲明？ ● 系統發布/使用前是否已獲得核准？

- (iv) 查核電腦化系統時，最基本為系統顯示已經驗證過的狀態，查核員不應滿足於此；再來為驗證文件，最後則為測試文件，然而測試文件對於非專業人員來說難以理解，因此查核員可從驗證文件開始檢視。查核時應了解 Sponsor 的驗證方法、檢視驗證文檔，並確認系統是否在經驗證的狀態下使用
- (v) 另外，電腦化系統常由供應商或 CRO 提供服務及客製化，但 Sponsor 仍須負起試驗的責任。Sponsor 在簽訂合約前，應該要確認供應商有能力執行試驗需求，並應提供相關文件。Sponsor 也應該要在合約中載明 CRO 及供應商應協助提供文件，以避免被拒絕提供。另外，Sponsor 也要確認系統已經經過驗證，驗證可由供應商執行，但 Sponsor 應該要稽核其驗證程序以及相關活動，並留下文件證明。

V. 數據管理及統計分析查核技巧

- (i) 本節由歐洲藥品管理局分享和與會者交流。
- (ii) 數據管理計畫的擬定是必須的，這有助於釐清數據流，試驗使用之系統，以及數據管理關鍵程序。另外，數據傳輸的過程應該要經過確效，並具稽核路徑，數據也應經過檢

查，廠商應該要設計程序避免統計偏差、管理錯誤的數據以及避免數據遭受未經授權的篡改。數據也應進行審查，並且經過試驗主持人的確認。



- (iii) 查核時間有限，數據來源非常多，查核時不可能逐一確認，可從辨識重要數據(如主要指標)及數據流開始，應思考什麼樣的數據將會影響試驗結果，什麼會影響數據的可靠性。並觀察數據格式是否易遭受竄改、系統、傳輸過程是否經確效、試驗流程設計是否會導致意外解盲、是否清楚定義非盲姓人員以及是否具程序防止意外解盲等。
- (iv) 在統計分析部分，歐洲的查核員並不會重作所有的統計，如果非必要，不會花一整天在查核統計部分。查核員要注

重的是那些審查員拿不到的資料，以及審查員提出的問題，必要時也可邀請統計審查員參與查核。

- (v) 查核員應盡早與審查員溝通，並取得重要文件，如 Assessment Report、統計分析計畫(SAP)，另外，觀察計畫書及結案報告可以檢視收案條件、隨機化、受試者退出條件、或是那些數據需要被從統計數據中剔除等，查看這些設計條件可以確認廠商是否遵從試驗設計，或故意把不好看的數據剔除。

VI. 分散式臨床試驗(DCT)查核技巧

- (i) 本節由美國 FDA 分享和與會者交流。
- (ii) 近年來由於數位化工具進步快速，以及疫情的推波助瀾下，分散式臨床試驗蓬勃發展，其相較於傳統臨床試驗，可以減少受試者親赴試驗機構回診的頻率，以及利用遠端技術進行招募及知情同意等。
- (iii) 分散式臨床試驗因為受試者不與試驗團隊有面對面接觸，因此受試者與試驗團隊的關係及繼續參與試驗的機率將會是一個挑戰。另外在不同地區，遠距醫療、相關執照以及對於試驗藥品運送的規定不同，也是分散式臨床試驗面臨的問題之一。
- (iv) 美國 FDA 在分散式臨床試驗，對於 GCP 的期望，跟傳統臨床試驗是一樣的，並不會因為臨床試驗的型態改變而有所不同。但由於電腦化系統的大量使用及數據流的複雜度增加，Sponsor 應該對試驗進行密切的監督，並基於風險評估訂定監測計畫，並且專注於重要的試驗步驟及數據(如安全性及有效性)。試驗主持人的職責也和傳統臨床試驗是一樣的，地方健康照護者應經授權並經過教育訓練，並應確認數據來自健康照護者是完整的，而且程序與計畫書相符，並且知情同意時，應使受試者知道誰可以取得其個人健康資料。

- (v) 美國 FDA 可能會到 Sponsor、CRO、DCT 試驗中心去查核，試驗團隊成員應該能被面談，並且查核地點應該能夠取得相關的文件及記錄，其他的程序都與傳統臨床試驗相同，必要時，亦會到其他試驗相關設施進行查核(如：地方診所、藥局、實驗室等)。

(2) 查核報告撰寫技巧交流

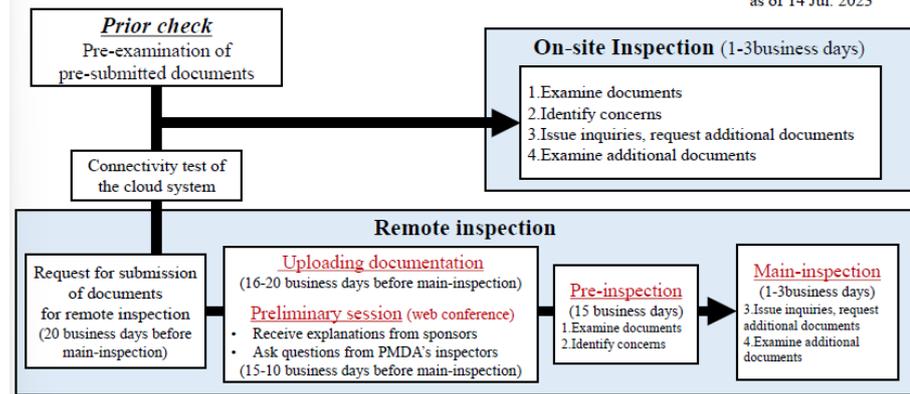
I. 本節由歐洲藥品管理局(EMA)分享和與會者交流。

- (i) IIR(integrated inspection report)是 EMA 的查核總結報告，EMA 具撰寫報告的指引。
- (ii) 查核員須對臨床試驗數據之可接受度進行評價，審查員需在這個報告中得知數據能不能被接受，或是這些數據在廠商進行預防矯正措施(CAPA)後是否可以接受等。並且應注意此段落細節與內容之平衡，IIR 的重點會放在數據完整性和數據品質，以確保廠商查驗登記的數據具有可靠性並且可以被接受。在總結的段落，應該要專注在對審查產生影響的結果，並且確保審查員和查核員認知一致，查核員應試著與臨床審查員建立溝通管道，但應注意查核報告仍然應該保持獨立性。
- (iii) 撰寫報告時，用字應精實，並依事實撰寫報告，避免加入臆測、情緒或批判性文字。並應確實評估缺失等級，避免濫用” Critical” 或” Major” 。

3. 遠距查核經驗交流

(1) 日本

I. 遠端查核的程序流程請參閱下圖：



- (i) PMDA 提供雲端系統，讓 Sponsor 把文件上傳雲端。
- (ii) Pre-Inspection：首先會檢視查核前 Sponsor 所提供的文件，文件齊備後，即開始 Pre-Inspection，在這個階段中，會執行 Preliminary section，讓廠商簡報，並且查核員會詢問問題，結束後開始檢視相關文件(約 15 個工作天)。
- (iii) Main-Inspection：Pre-Inspection 所發現的問題，查核員會寄 email 請廠商補件，查核員檢視所有文件後，會對 Sponsor 進行面談，以釐清問題。
- (iv) 遠距查核只查 Sponsor，若是查核 Sponsor 的過程中發現醫療機構可能有問題，則會啟動醫療機構的查核，基本上不以遠距查核方式查核醫療機構，但若有必要仍有可能採取遠距方式。
- (v) 遠端查核的優點是查核員不用到海外，並有更多的時間可以確認試驗可能發生的缺失，以及查核員們在 Pre-inspection 時可以互相討論相關問題。缺點是在雲端找文件有困難，並且因為無法查看醫療機構的原始資料 (Source records)，難以確認醫療機構的真實狀況。疫情期間，基本上所有的查核都是遠距查核，而 2022 年第三季開始，逐漸恢復實地查核。

(2) 美國

I. 美國 FDA 因為疫情，加速遠距查核(RRA, Remote Regulatory

Assessment)的發展，團隊中有 5 位查核員執行遠距查核，並使用 box.com 分享查核資料，美國 FDA 具有遠距查核的工作手冊。

II. 美國 FDA 執行遠距查核的時機如下：

- (i) 地區因為疾病、災害以及旅遊安全的原因難以到達
- (ii) 可以書面審查，而且不需要看病人數據及相關紀錄，例如：IRB、藥物安全監視、某些 sponsor 及 CRO 查核
- (iii) 基於風險評估是否適合執行遠端查核。
- (iv) 遠距查核時，FDA 會考量試驗機構的負擔，其在遠距查核可能遇到的問題及限制包含：資安及隱私權問題，某些適用 GDPR(一般資料保護規則)國家會較難查核，可能會遇到一些障礙。另外還有時差問題、掃描和上傳文件的時間負擔、翻譯文件及選擇偏差等。有限的查核範圍也是一個困擾，例如不太可能要求他們掃描所有的監測訪視報告或是服藥順從性相關的文件，最大的影響是知情同意，因為他們提供的知情同意書會遮蔽敏感訊息，而這樣的知情同意文件可能無法去確認他是否實際執行倫理保護的行動。
- (v) 技術障礙，技術障礙可能成為試驗主持人規避回答問題的策略，例如總是在重要問題時失去連線

III. 執行遠距查核時，應該專注在關鍵的數據，例如主要療效指標 (Primary efficacy endpoint)、關鍵的次要療效指標 (Secondary efficacy endpoints)以及不良反應相關紀錄。

IV. 美國 FDA 分析遠距查核的數據如下：

- (i) 遠距查核花費更多時間 (EI(Establishment Inspection)=5.5 天,92.7 小時；RRA=9.3 天,126.4 小時)
- (ii) 較少的查核範圍(EI=97%全面查核；RRA=95%有限查核)
- (iii) 較少的重大發現(EI=13%重大發現被記錄；RRA=5%重大發現)

雖然比起傳統查核，遠距查核花費時間較多及發現較少，但新的技術總是帶來新的觀點，而且遠距查核在無法實際到達的國家仍然重

要，因此遠距查核仍然會是美國 FDA 的查核方式之一。

4. 國際合作與未來展望

(1) 歐洲藥品管理局(EMA)「Raw Data Pilot Project」

- I. EMA 於 2022 年 9 月啟動「Raw Data Pilot Project」，目的是為了評估在查驗登記審查中使用原始數據(Raw data)是否具有好處，而在 GCP 的部分，將評估把原始數據用於查核機構選擇決策過程的好處，並預計於預計在 2024 Q2 對這個 pilot 進行期中分析。
- II. 而 EMA 的查核員也想從這個專案中學習，這樣的查核報告繳交給審查員後，他們會向廠商要求什麼樣的文件。而對廠商來說，一個很重要的訊息是，並不是每一個參與專案的廠商都會被要求要進行 Routine inspection。
- III. 對於 EMA 查核辦公室的困擾是，團隊中沒有統計專家，提醒團隊看到原始數據時應該要注意什麼，但專案中 Rapporteur、EMA 工作人員或是 EMA contractor 可以協助查核團隊進行分析。

(2) 歐洲藥品管理局查核員訓練：

- I. 對於歐盟來說，查核員的訓練非常重要，EMA 組成課程領導小組，繪製課程規劃之地圖框架，其框架文件已經獲得 EU 之認同。其將訓練依程度分為三個階段：初學者(Beginner)、可勝任查核員(Competent)以及進階課程(Advanced)。
- II. 該小組致力於辨識 GCP 查核員訓練不足之部分，例如：IIR、針對NCA(National competent authority，各成員國之監管機關)查核之特別訓練等，尤其是對新的查核員來說
- III. EMA 正在發展 GCP 線上課程，預計在 2024 會上傳給初學者查核員，而進階課程已經準備要放在網路上，學習系統需要登入才能上課。而網路課程以外，歐盟也舉辦實體課程如 GCP workshop，成員分享不同觀點，並促進查核的協和，以強化查核網路。
- IV. 實務訓練上，若查核在非歐盟成員國執行，該國查核員將被邀

請成為觀察員，日本及澳洲已有相關經驗，亦有機會被邀請成為 co-Inspectors，以獲得實際經驗。

(3) 國際合作：

I. 美國：

- (i) 對於美國 FDA 來說，它們會到各國去執行海外查核，近來越來越多非由美國發起的臨床試驗，因此 FDA 與其他國家合作越來越多，而且致力於利益相關者的教育訓練，以及國際法規的協和，以增加查核的範圍，並且可以交換查核的報告以及避免重複作業，並且可以更好的了解查核的程序以及減少資源的浪費。
- (ii) 美國 FDA 在執行海外查核前，執行地的法規單位在查核的 30 天前將會收到美國 FDA 的通報，另美國 FDA 也歡迎各國成為 FDA 查核的觀察員，但不會有查核文件提供給當地法規單位，查核文件應由被查核的廠商提供。
- (iii) 美國 FDA 將合作查核分為 2 種，observational 及 Joint：
 - I. Observational：以一個法規單位查核為主，其他觀察員觀察與其國家查核之不同處及相似處，用以分享各國之間的查核方式及建立一致性。
 - II. Joint：法規單位共同查核，這必須遵從團隊中不同法規單位的政策以及程序，並且分別向其系統撰寫報告，聯合查核是為了使查核結果更加具有一致性。

II. EMA—FDA—PMDA 合作：

- (i) EMA 和 FDA 自 2009 年開始 GCP 的合作，互相分享資訊，PMDA 自 2017 年 6 月開始加入，但在合作之前，PMDA 經歷了 18 個月的可行性評估，EMA-FDA-PMDA 每兩個月都會舉行雙月會。
- (ii) 三方會相互交流查核資訊，作為選擇查核地點的參考，並且查核資訊也會與新藥審查員分享，在新藥審查時，三方的查核報告會同時被考量。雖然可以互相交流查核報告，

但如果 EMA 的審查員認為還是需要啟動查核，EMA 仍會進行查核工作。

III. BE 查核：現有 FDA—WHO—EU—MSs(澳洲、法國、德國、義大利、荷蘭、西班牙、愛爾蘭)的合作。BE CRO 通常位於歐盟以外，也需要特別的查核員，因此交流程序與經驗是非常重要的。

5. ICH E6(R3)主要變革分享

ICH E6 為優良臨床試驗指引(GCP)我國亦為 ICH E6(R3)工作組成員之一，參與 ICH E6(R3)修訂，本節由 E6(R3)工作小組副主席 Peter Twome 分享 ICH E6(R3)的主要變革，重點摘要如下：

(1) 以 ICH E8 (R1) 「臨床試驗一般注意事項」中概述的關鍵概念為基礎。包含培養重視品質的文化，並主動將品質設計納入臨床試驗和藥物開發的規劃中，確定對試驗品質至關重要的因素，並酌情使用基於風險的方法使利害關係人參與試驗之中。

(2) 本次修訂概念主要更新如下：

I. 調整文章結構，使其更易讀，並針對新型態臨床試驗進行調整。

II. 圍繞數位生態系統中申辦者和研究者的職責，為可行的期待奠定基礎。

III. 注重 "One-size-fits-all"，以應對各式各樣型態的臨床試驗，並保持 GCP 能在各種狀況下能被執行的彈性(如：公衛緊急狀況時)。

IV. 鼓勵 fit-for-purpose，並且基於風險評估的方法執行臨床試驗

V. 鼓勵臨床試驗註冊資訊及結果之揭露。

VI. 在 Principle 章節新增「風險比例(Risk Proportionality)」及「角色與職責」，以強化在受試者安全及試驗結果之間的利弊考量，以及強化 Sponsor 及 PI 授權活動的相關敘述。

VII. 增修 Glossary，DAT 及 service provider。

VIII. 其餘細節，詳可參閱 ICH 官方網站。

參、心得及建議

一. 積極參與課程，汲取各國 GCP 查核相關知識、法規及政策資訊

臨床試驗之全球化已行之多年，同一試驗經常在不同國家收案以及執行，因此各國法規及觀念的協和，將會是臨床試驗得以順利執行的重要推手，我國自 107 年起加入國際醫藥法規協和會(ICH)，參與 ICH E6(R3)優良臨床試驗準則的修訂，積極參與國際臨床試驗規定之協和工作。而除了法規訂定之外，各國協和查核時的觀念以及技巧，亦將有助於國際臨床試驗產業的發展，本次會議的目的之一即為交流與會國家之查核觀念及制度。持續參加相關課程及會議，可增進我國 GCP 查核的相關知識並汲取新興政策之知識與經驗，有助於相關政策之推動，使我國臨床試驗制度與國際同步、進而吸引國際藥廠來台執行臨床試驗。

二. 積極尋求國際資源，降低 GCP 查核成本

臨床試驗產業蓬勃發展，案件益發增多，也因此加重 GCP 查核的資源負擔，各國無不尋求國際資源，以降低成本，如會中分享 EMA、美國 FDA 及日本 PMDA 的三方合作，以互相交流知識及查核報告，減少重複查核工作，我國目前 GCP 查核由藥品組臨床試驗科負責，同仁戮力從公，積極執行 GCP 查核，並推動相關政策。近年來，亦會參考國際查核報告，從中檢視查核重點，並評估是否啟動查核。參加是類會議可以拓展我國 GCP 相關領域人脈，有助於獲取相關資源之知識。

肆、附錄

附錄一. 會議議程表

Draft Programme – 2023 European Union Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop

17-19 October 2023 EMA, Amsterdam, Netherlands

Chair: Thania Spathopoulou, Inspections Office, EMA

Day 1 – Tuesday, 17 October 10:00-18:00

Time	Topic	Speaker
09:00-09:45	Registration	All
10:00-10:15	Welcome	Evdokia Korakianiti, Head of Quality and Safety Department, EMA Peter Twomey, Head of Inspections Office, EMA
10:15-10:25	Introduction including organisational aspects	Thania Spathopoulou, Inspections Office, EMA
10:25-11:10	1. EMA GCP inspections: Scope, roles, and the Integrated Inspection Report (IIR)	Camelia Mihaescu, EMA and Petra Arndt PEI, Germany
11:10-12:10	2. Guest presentations from non-EU countries	Hiroimi Takizawa, PMDA, Japan Ana Rogovoy, MOH, Israel Anastasia Makshakova, Australian Government Department of Health and Aged Care, Australia
12:10-12:35	Coffee break	

Time	Topic	Speaker
12:35-13:20	3. EMA GCP inspections at the sponsor site: Preparation and conduct	Lorcan Gregorian, HPRA, Ireland and Daniel Bjeremo, MPA, Sweden
13:20-14:30	Lunch	
14:30-15:10	4. EMA GCP inspections at the sponsor site: Interviews and interactions with inspectees	Michal Gryz, URPL, Poland, Aurora Rojo Sanchís, AEMPS, Spain and Manos Papadakis, EOF, Greece
15:10-16:45	Breakout session on sponsor inspections (sessions 3 and 4): Soft skills and case studies on preparation and conduct of inspections * Coffee break included*	All
16:45-17:15	Feedback from breakout sessions	All
17:15-17:45	5. ICH E6(R3): Overview of main changes	Peter Twomey, EMA
17:45-18:00	Conclusions and feedback on Day 1	All
18:30-20:30	Group photo Dinner at EMA restaurant	

Day 2 – Wednesday, 18 October 09:30-17:30

Time	Topic	Speaker
09:30-09:35	Introduction to Day 2	Thania Spathopoulou, EMA
09:35-10:15	6. EMA GCP inspections at the sponsor site: Statistical analysis and data management	Olivier LeBlaye, ANSM, France and Willem Verweij IGJ, Netherlands
10:15-12:15	Breakout session on statistical analysis and data management * Coffee break included*	
12:15-12:50	Feedback from breakout sessions	
12:50-13:50	Lunch	
	7. Inspection of electronic systems	
13:50-14:35	A practical approach to the inspection of computerised systems	Daniel Bjeremo, MPA, Sweden and Torsten

Time	Topic	Speaker
		Stemmler, BfArM, Germany
14:35-15:00	Inspection of DCT trials	Dr. Jenn Sellers, FDA, USA
15:00-16:50	Breakout session on the inspection of electronic systems Including a case study on the inspection of computerised systems of DCT trials (tbc) * Coffee break included*	All
16:50-17:20	Feedback from breakout sessions	
17:20-17:30	Conclusions and feedback on Day 2	All

Day 3 – Thursday, 19 October 09:00-13:00

Time	Topic	Speaker
09:00-09:05	Introduction to Day 3	Thania Spathopoulou, EMA
09:05-10:05	8. Inspection reporting and interactions with assessors i. Writing the Integrated Inspection Report (IIR) ii. The importance of interactions between inspectors and assessors	Dominique Delforge (FAGG - AFMPS), Belgium Tiina Holmberg, National Expert on Secondment, EMA
10:05-11:05	9. Guest Presentations from non-EU countries on remote inspections	TBC
11:05-11:30	Coffee break	
11:30-12:00	10. EMA inspection selection and the raw data project	Kim Pietsch, National Expert on Secondment, EMA
12:00-12:30	11. International Collaborations in the area of GCP inspections	Miguel Rodriguez, EMA LaKisha Williams, FDA, USA
12:30-12:45	12. GCP inspectors' curriculum and training package for EMA inspections.	Thania Spathopoulou, EMA
12:45-13:00	Conclusions and feedback on Day 3 Closure of workshop	EMA/All

附錄二. 活動照片



與會成員合影



歐洲藥品管理局大樓外觀



會議照片一隅