

臨床試驗查核與經驗分享

林美瑤 處長 (Maggie Lin, Director)

百瑞精鼎國際股份有限公司 (PAREXEL International)



PAREXEL[®]
Right where you need us[™]

CELEBRATING
30
YEARS

大綱

藥品臨床試驗查核簡介

藥品臨床試驗查核流程

藥品臨床試驗實地查核近況

藥品臨床試驗查核常見缺失與建議

台灣臨床試驗發展之里程碑

- 1993 七七公告－辦理新藥查驗登記須檢附國內臨床試驗報告
- 1996 藥品優良臨床試驗規範 (Good Clinical Practice, GCP) 之公布執行 (Taiwan GCP implementation)
- 1997 聯合人體試驗委員會成立 (Joint Institutional Review Board, JIRB)
- 1998 財團法人醫藥品查驗中心設立 (Center for Drug Evaluation, CDE)
- 1999 台灣臨床藥學會協助設置不良反應(Adverse Drug Reaction, ADR)通報系統
- 1999 藥品優良臨床試驗中心之查核 (GCP inspection)
- 2000 臨床研究中心設置 (General Clinical Research Center, GCRC)
- 2000 臨床試驗保險制度設立 (Clinical Trial Insurance)
- 2000 銜接性試驗評估機制 (Bridging Study Evaluation)
- 2002 藥品優良臨床試驗規範之更新 (Taiwan GCP revised)
- 2002 銜接性試驗基準－接受國外臨床資料之族群因素考量 (Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data)
- 2003 人體試驗委員會指引與認證 (IRB guidelines, accreditation)
- 2005 藥品優良臨床試驗準則之公布
- 2006 國家級卓越臨床試驗與研究中心設立 (National Centers of Excellence in Clinical Trials and Research, CECTR)
- 2009 台灣臨床研究倫理審查學會設立 (Taiwan Association of IRB, TAIRB)
- 2010 台灣藥物食品檢驗局成立 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)
- 2010 多國多中心臨床試驗通告系統設立 (Clinical Trial Notification System of TFDA for Multi-National Clinical Trial)

藥品臨床試驗查核

ICH GCP 1.29 Inspection

是指**主管機關**正式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、試驗委託者或受託研究機構之資源，或其他**主管機關**認為適當的設備，以決定臨床試驗相關活動的進行、數據紀錄、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、藥品優良試驗準則與相關法規的要求。

重點

- 是否盡到保護受試者權益
- 核對臨床試驗數據正確性
- 核對是否依計畫書執行
- 確認資料保存完整度

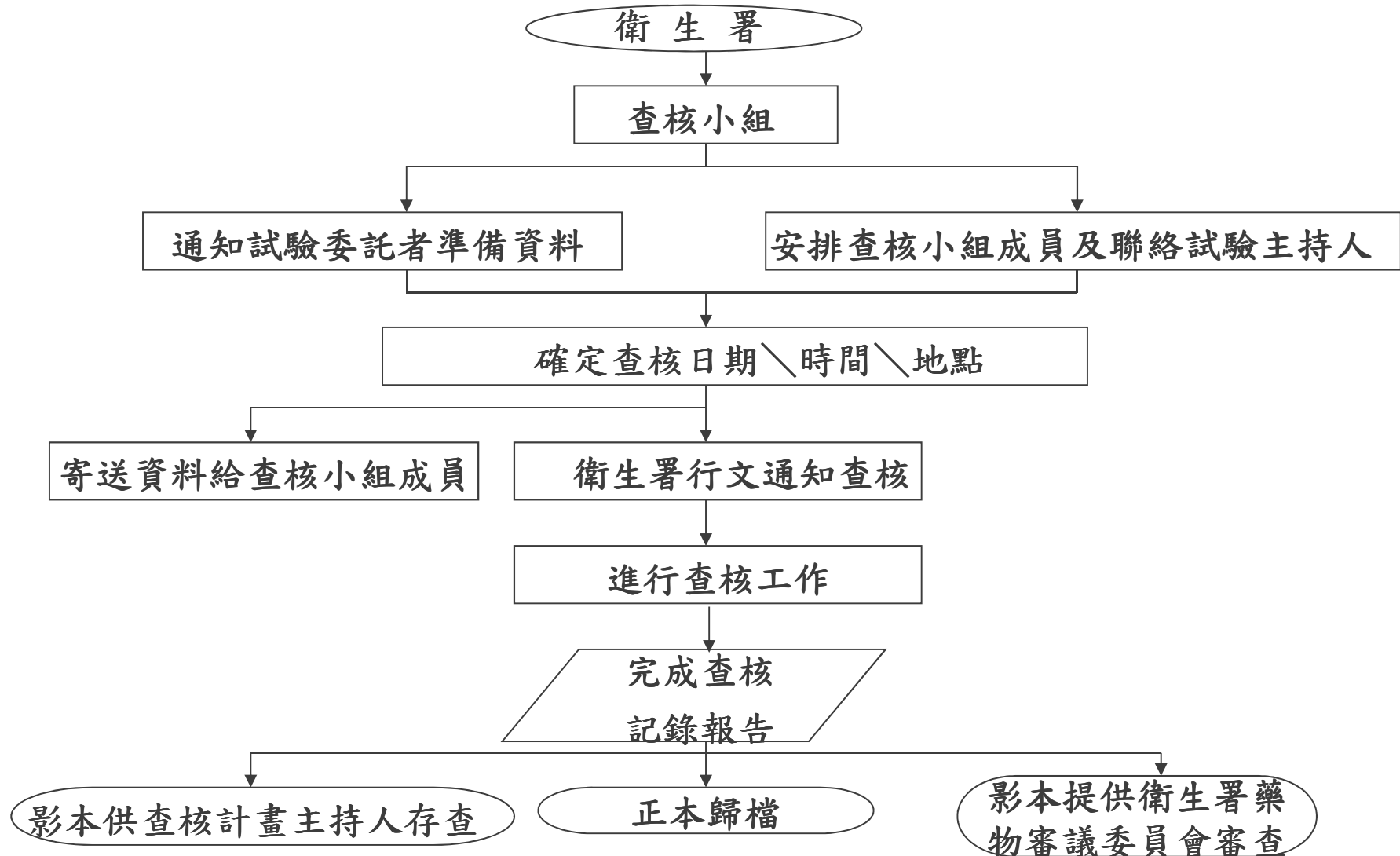
對象

醫療機構、試驗委託者及受託研究機構

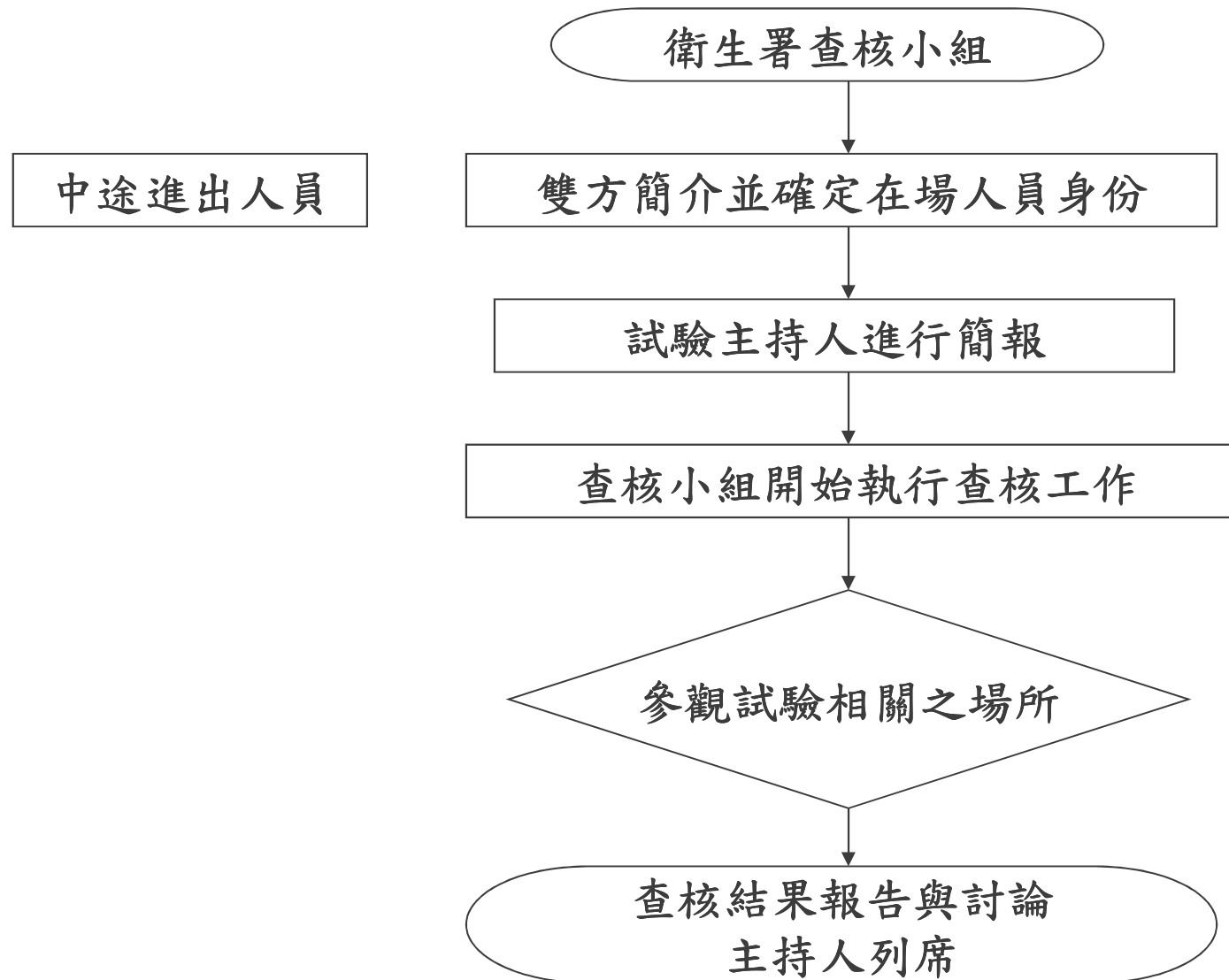
藥品臨床試驗查核類別

例行查核	無預警查核
<p>凡申請國內執行之供查驗登記用藥品 臨床試驗計畫報告備查</p>	<p>違反藥品優良臨床試驗準則之可能性， 且經衛生署認定有安全疑慮者，如：</p> <ul style="list-style-type: none">• 執行臨床試驗與計畫書偏離• 嚴重藥品不良事件• 藥品管理不當如：IVRS系統錯誤、 包裝錯誤及錯發藥品（人為疏失）

臨床試驗查核作業流程



實地查核作業流程



查核所需準備的資料

- 試驗報告
- 衛生署/人體試驗委員會核准之計畫書相關資料及文件
- 人體試驗委員會之組織章程、委員背景、會議紀錄等資料
- 嚴重不良反應通報紀錄
- 各式證明文件(如實驗室認證及檢驗項目值正常範圍)
- 研究用藥品管理與流通紀錄 (含標準作業程序)
- 研究用藥品之樣本(含包裝)
- 監測報告(含標準作業程序)
- 稽核報告(含標準作業程序)
- 試驗委託者/計劃主持人之通信文件

查核所需準備的資料

- 受試者編碼及揭露方式 (含標準作業程序)
- 試驗數據處理方式 (含標準作業程序)
- 受試者同意書 (Patient's informed consent forms)
- 個案報告表 (Case Report Forms)
- 受試者病歷資料 (Hospital and/or clinic charts)
- 原始資料 (Source documents)
- 檢驗報告 (Laboratory reports, X-ray, EKG reports)
- 病人日誌卡 (Diary card)

藥品臨床試驗查核流程

查核前置作業 約30天

- 臨床試驗委託者 (Sponsor)或CRO公司將試驗結果送至衛生主管機關 (TFDA)審核
- TFDA委託須查核案件至GCP查核小組
- GCP查核小組聯絡Sponsor/CRO，執行單位以及查核委員以確認查核時間以及地點
- TFDA發函通知Sponsor/CRO，執行單位進行實地查核
- 試驗主持人完成**藥品臨床試驗查核自評表**並送至GCP查核小組

執行查核 半天

- GCP查核小組抵達執行單位，並進行確認與會者人員身份
- 試驗主持人進行臨床試驗簡報 (約20~30分)
- 查核小組進行查核工作 (試驗主持人可暫時離開)
- 拜訪與試驗相關之醫院場所 (如適用)
- 查核小組簡短報告查核結果以及討論問題，試驗主持人需列席 (約20~30分)

查核結果

- 查核小組將查核紀錄呈交與查核委員審閱，查核委員提供審閱意見
- 查核小組依委員意見製作“查核後資料補證通知單”並寄發通知與試驗主持人、Sponsor/CRO進行限期補正程序
- GCP查核小組彙整查核結果報告呈至TFDA
- TFDA藥品諮詢委員會就查核結果討論並將查核結果發函至試驗主持人、Sponsor/CRO

查核前置作業：廠商與試驗人員

試驗委託者 (Sponsor/CRO)

- 通知公司內部負責查核小組以及負責試驗之團隊
- 協助試驗主持人完成藥品臨床試驗查核自評表
- 依照公司規定提供紙本的試驗相關文件以及SOP於查核當日供委員審核
- 準備並確認試驗相關文件的完整性(如：試驗文件檔案)
- 協助查核委員取得電子個案報告表(eDC)帳號和密碼(如適用)
- 協助試驗主持人完成試驗簡報(提供台灣數據)

試驗主持人/ 團隊

- 完成藥品臨床試驗查核自評表
- 聯繫試驗團隊(藥局)以及人委會以確認查核日期
- 確認查核會議室以及相關設施
- 準備並確認試驗相關文件的完整性(如：病歷、送審資料、試驗文件檔案)
- 確認病歷的完整性並確認查核當天可以借閱
- 試驗主持人完成試驗簡報
- 協助查核委員申請電子病歷(EMR)帳號和密碼(如適用)

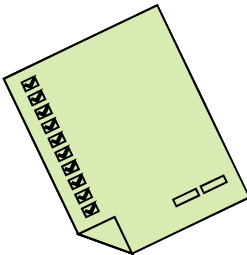
醫院相關單位

- 人體試驗委員會
- 藥局
- 臨床檢驗室
- 放射線部
- 資訊部: 協助查核委員取得EMR帳號和密碼(如適用)

藥品臨床試驗查核自評表

目前版本: 97.06 公告

(修訂版2.2, 2012/03/21目前仍在TFDA審核中, 尚未正式實施)

查核項目	查核委員 (主要查核項目)
<ol style="list-style-type: none">1. 授權與管理2. 試驗計畫書3. 受試者同意書4. 人體試驗委員會5. 受試者資料6. 研究用藥品之處置與管理7. 記錄保存8. 電腦化資料與資訊系統9. 藥物動力學 	<ol style="list-style-type: none">A. 衛生署藥政處 (1-4,6)B. 臨床委員 (5)C. 統計委員 (5-8)D. 藥物動力學委員 (9)E. 查核計畫召集人

藥品臨床試驗查核結果

- 備查 (通過)
- 補充說明後通過
- 重查
- 不準備查
- 自行撤案



實地查核缺失 (2004~2011)

年度	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
授權與管理	0	3	3	0	2	2	1	2
試驗計畫書	0	0	5	2	1	8	6	6
受試者同意書	12	13	13	13	16	12	13	13
人體試驗委員會	11	6	6	7	4	8	10	12
受試者資料	26	34	34	33	35	38	27	21
研究用藥品之處置與管理	30	39	27	15	22	18	16	18
記錄保存	7	3	8	13	12	5	7	4
電腦化資料與資訊系統	13	2	4	9	5	4	16	15
藥物動力學	1	0	1	8	3	5	4	9
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

受試者資料 (2008-2010 v.s. 2011)

查核項目	缺失件數 (百分比)	
	2008-2010	2011
納入與排除條件	26 (20.8%)	15 (26.3%)
CRF 完整性	17 (13.6%)	6 (10.5%)
不良事件	17 (13.6%)	14 (24.6%)
藥品使用 (劑量、頻率、並用)	16 (12.8%)	3 (5.3%)
試驗人數 (總數、退出)	16 (12.8%)	2 (3.5%)
檢查/檢驗數據正確性	13 (10.4%)	7 (12.2%)
併存疾病	6 (4.8%)	1 (1.8%)
追蹤頻率	5 (4.0%)	0 (0%)
其它：基本資料、CRF紀錄完整性	9 (7.2%)	9 (15.8%)
總數	125 (100%)	57 (100%)

摘自 何饒通教授, 藥品優良臨床試驗查核研討會之查核制度現行SOP與轉型規劃講義

CONFIDENTIAL

研究用藥品之處置與管理

試驗用藥查核項目	缺失件次	百分比
處方紀錄與原始資料之一致性	14	27.5 %
收受日期與數量	10	19.6 %
開立之處方調劑日期	8	15.7 %
儲存	6	11.7 %
發藥數量	5	9.8 %
其它：藥品監管、合格授權人員等	8	15.7 %
總數	51	100 %

摘自 何饒通教授, 藥品優良臨床試驗查核研討會之查核制度現行SOP與轉型規劃講義

CONFIDENTIAL

查核常見缺失

原始資料資訊不齊全，例如：

- 試驗相關資料未被即時檢閱並簽署姓名及加註日期，例如：心電圖表，實驗室檢驗報告，腫瘤評估
- 原始資料無法證明受試者是否符合計畫書所規定的收案條件
- 受試者同意書取得過程未記錄於原始資料中或不完整
- 無原始資料證明檢體採集是否完成
- 多重原始資料且無一致性

研究用藥品之處置與管理：

- 臨床試驗藥師資格不符
- 盲性與非盲性臨床試驗藥師角色與責任未劃分清楚
- 未依照隨機分配表給予受試者正確的藥物
- 藥物派送到藥物銷毀的相關資料不完整
- 臨床試驗藥品記錄單紀錄不完整
- 處方簽、臨床試驗藥物日誌記錄不完整
- 臨床試驗用藥遺失

查核常見缺失

未依照試驗計畫書執行臨床試驗，例如：

- 納入不符合收案條件的受試者
- 未依計畫書規定時限給予試驗用藥
- 未依計畫書返診日期回診
- 受試者同意書完整性不符合規定，例如：
 - 受試者未親自簽署姓名或日期
 - 日期簽署錯誤/漏簽
 - 受試者同意書版本不符合
 - 未於試驗進行前取得受試者簽署好的同意書
 - 受試者同意書更新版未能及時簽署
 - 受試者同意書有漏頁
 - 見證人不合宜

嚴重不良事件或不良反應通報：

嚴重不良事件或不良反應延遲通報或未報

- 人體試驗委會核准函尚未取得前即進行試驗
- 未依規定繳交試驗期中報告予人體試驗委員會

嚴重不良事件與嚴重藥品不良反應

嚴重不良事件與嚴重藥品不良反應之項目定義如下：

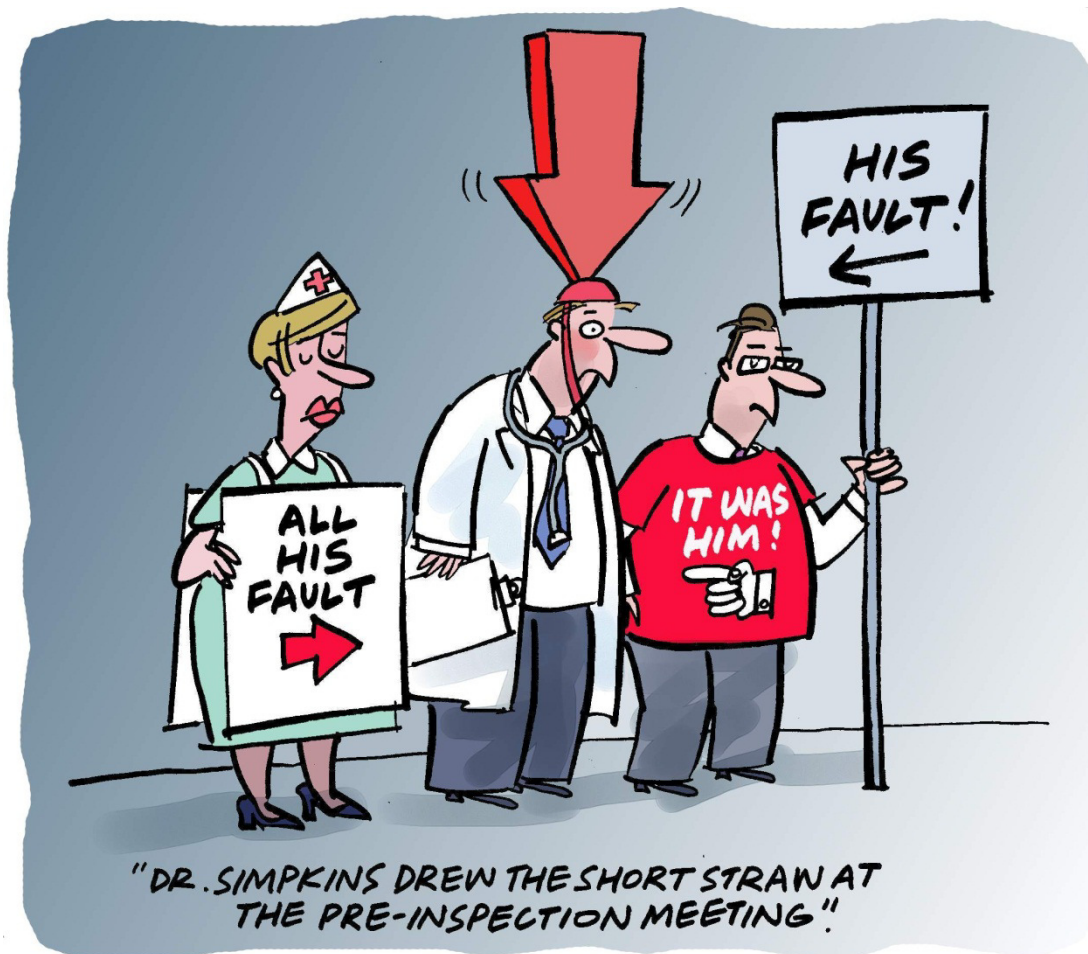
『嚴重不良事件』係指：受試者參加試驗後，所發生之不良情況。此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要，其後果符合嚴重藥物不良反應通報辦法第四條

「嚴重藥品不良反應」，係指使用藥品後所發生之有害且未預期之反應，此項反應與試驗藥品間，應具有合理之相關性，其後果符合嚴重藥物不良反應通報辦法第四條

「未預期藥品不良反應」係指：此藥品不良反應未曾於藥品資訊文件上記載，或雖有記載但此不良反應的本質或嚴重程度有所改變時。前開藥品資訊文件，若在未核准藥品，可為主持人手冊（Investigator's Brochure IB）；已核准藥品則可為仿單或包裝盒內附之說明書。

資料來源:ADR

臨床試驗查核



FDA Inspection

FDA has compliance programs (CP) with written procedures within their Bioresearch Monitoring (BIMO) Program

- Good Laboratory Practice
- **Clinical Investigators**
- Institutional Review Boards
- Sponsors, CROs Monitors
- In Vivo Bioequivalence

FDA Inspection

- High enrolling sites
- Sites with suspect data (no AEs, too many AEs, data not trending like other sites)
- Sites with large number of deviations
- Sites that FDA received complaints against
- Sites previously identified with compliance issues
- FDA will identify any clinical investigators whose studies were terminated, the circumstances, and whether this was promptly reported to FDA

FDA Inspection- Proceedings

- Opening Interview – explanation of activities
- Interviews with study personnel (Investigators, Pharmacist, Nurse)
- Documentation Review
- Data Audit – verification of data integrity
- Tour of the Facilities including equipment
- Exit Interview – opportunity to discuss and clarify findings

FDA Inspection- Proceedings

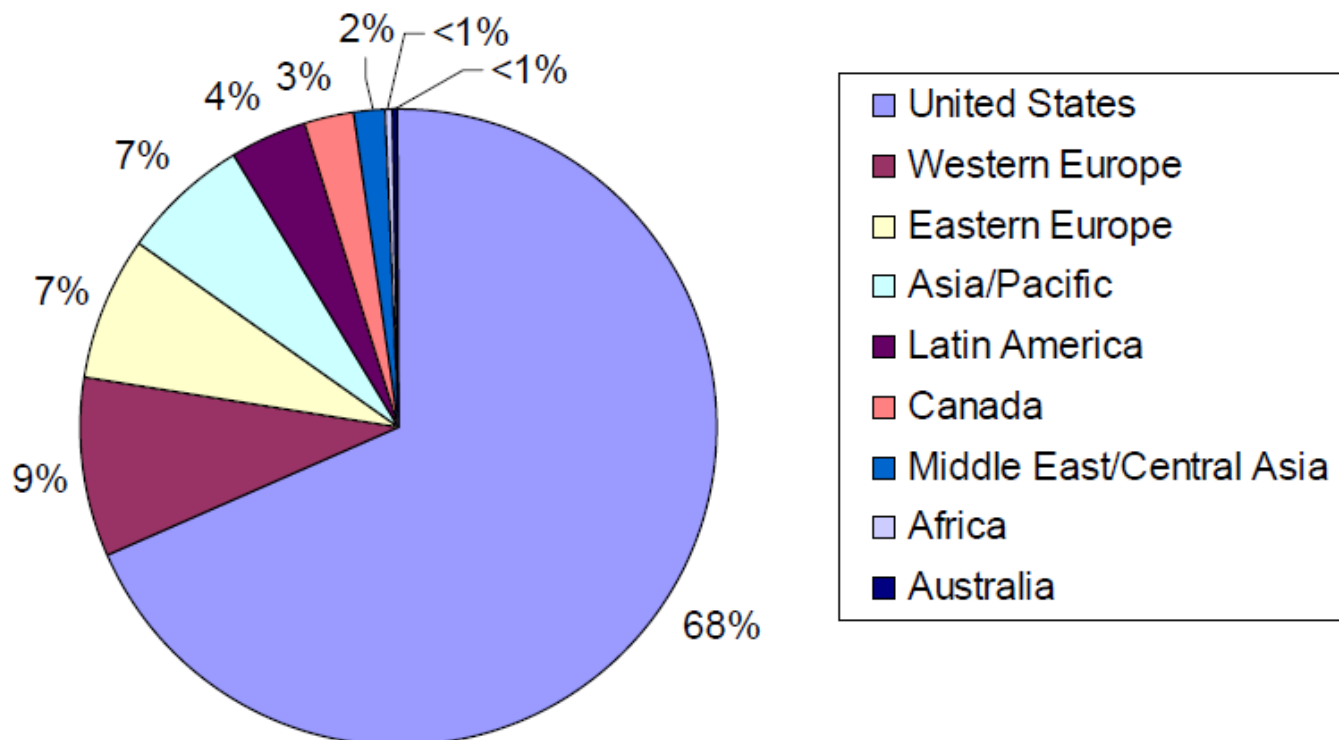
- Review of TMF
- Up to 100% review of informed consent forms, including screen failures
- Up to 100% review of source vs CRFs and data queries (depends upon number of inspectors and duration of the visit)
- Drug Inventory/Accountability/Storage
- Medical history / inclusion & exclusion criteria
- AE/SAE reporting
- Concomitant Medication
- Investigator Oversight and Delegation of Responsibilities
- Monitoring and Training Procedures

Clinical Investigator Inspection

Clinical Investigator Inspections by Location*

(CDER, FY 2011)

FY2011 (total =317)

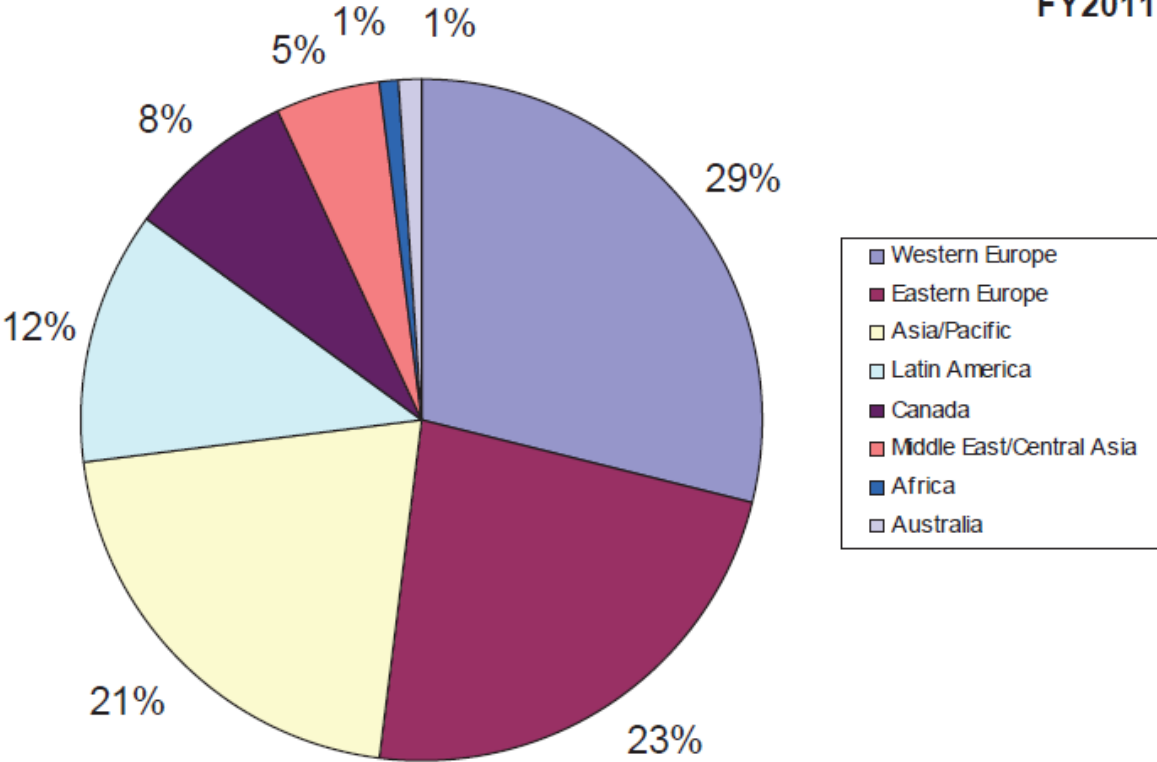


*Based on inspection start date – [OSI database as of July 25, 2012]

Clinical Investigator Inspection

International Clinical Investigator Inspections by Location* (CDER, FY 2011)

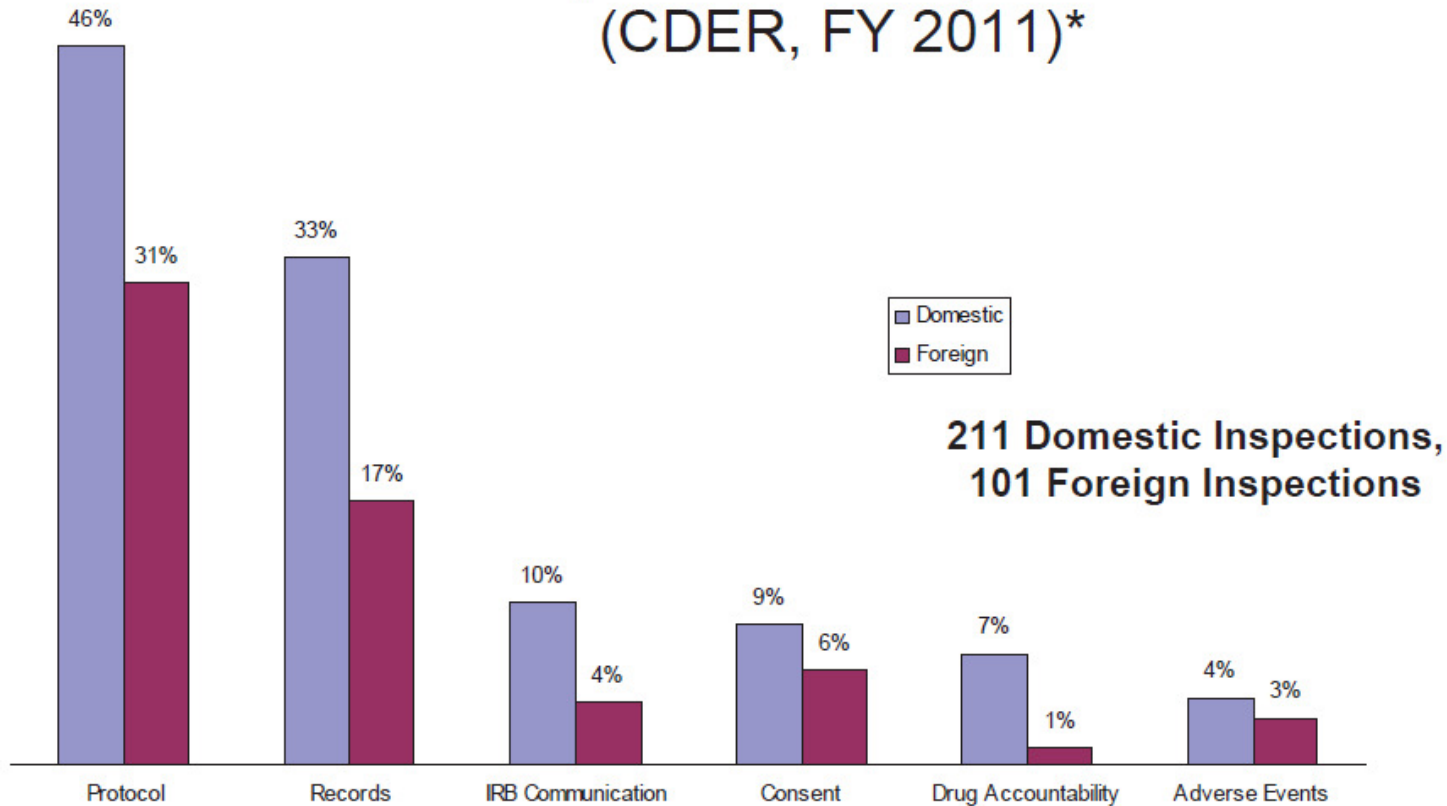
FY2011 (total =100)



*Based on inspection start date – [OSI database as of July 25, 2012]

Clinical Investigator Deficiencies

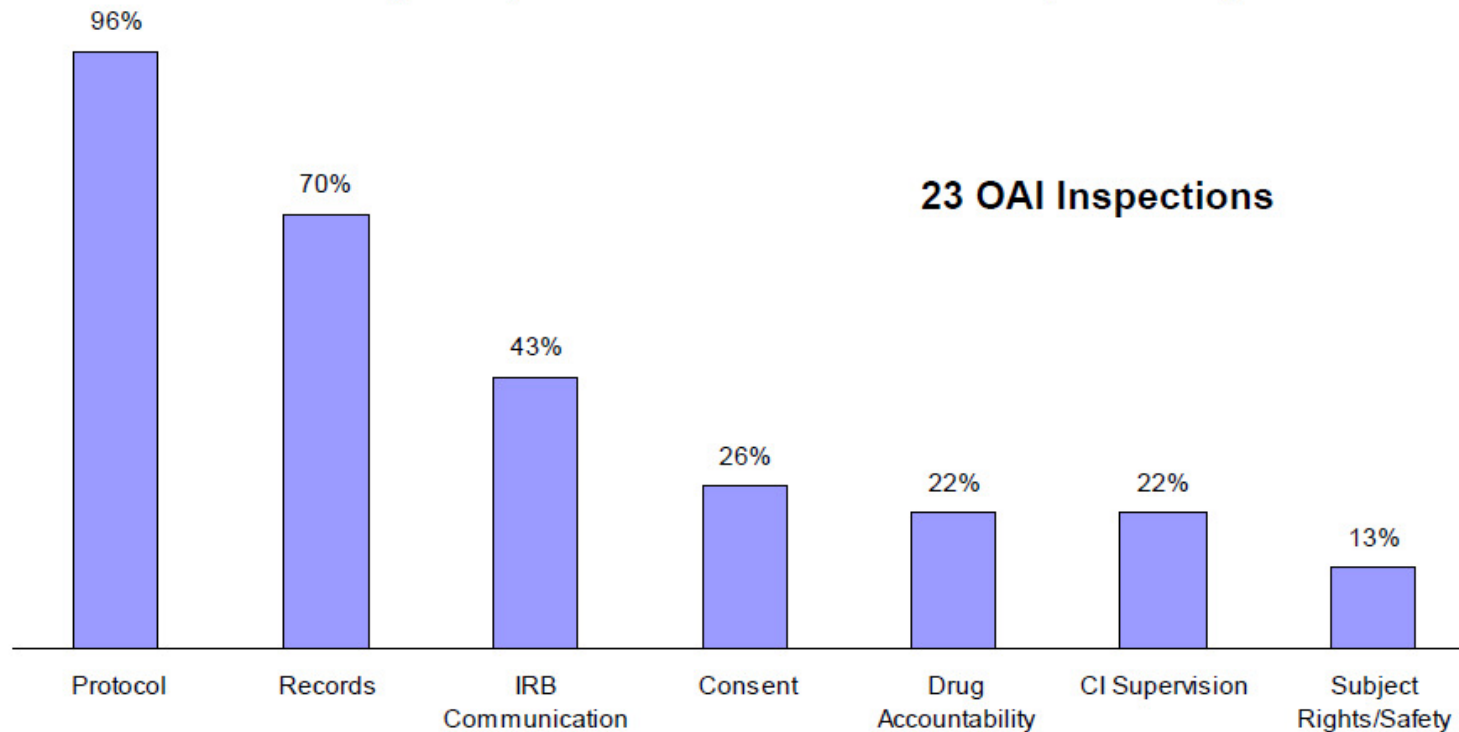
Frequency of Clinical Investigator-Related Deficiencies Based on Post-Inspection Correspondence Issued (CDER, FY 2011)*



- *Based on letter issue date; Inspections may have multiple deficiencies, [OSI database as of July 25, 2012]
- Note that this does not denote number of inspections completed in FY 2011, but rather number of inspection reports evaluated and closed in FY2011

Clinical Investigator Deficiencies (OAI)

Frequency of Clinical Investigator Related Deficiencies Based on Post-Inspectional Correspondence Issued: Official Action Indicated (OAI) Final classification (CDER, FY 2011)*



• *Based on letter issue date; Inspections may have multiple deficiencies, Includes OAI untitled letters, [OSI database as of July 25, 2012]

• Note that this does not denote number of inspections completed in FY 2011, but rather number of inspection reports evaluated and closed in FY2011.

CONFIDENTIAL

Clinical Investigator Deficiencies

未能遵守試驗研究計畫 (Failure to follow the investigational plan (inclusion/exclusion deviations, patient schedule))

未能提供準確、完整、當前的紀錄 (Failure to maintain accurate, complete, and current records)

人體試驗委員會方面的缺失 (Failure to obtain IRB approval -notifications for protocol violations, serious adverse events, maintenance of ongoing approval)

受試者知情同意書方面的缺失 (Failure to ensure that informed consent was obtained in accordance with 21 CFR 50 (content, timing, documentation, witness))

研究藥物流通使用資料紀錄不完整 (Inadequate drug accountability)

FDA Website: <http://www.fda.gov/foi/warning.htm>

FDA Inspection in Taiwan

- First in Taiwan: 2002
- No. of Inspections: 6 (as of Feb 21, 2012)
- TA: Hepatitis B/C (4), RA(2)
- Classifications: NAI (4), VAI(2*), OAI(0)
- Deficiencies: Records, Adverse Events

NAI: No action indicated

VAI: Voluntary action indicated

OAI: Official Action Indicated



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [FDA Voice Blog](#)

SEARCH

Most Popular Searches

[Home](#)

[Food](#)

[Drugs](#)

[Medical Devices](#)

[Vaccines, Blood & Biologics](#)

[Animal & Veterinary](#)

[Cosmetics](#)

[Radiation-Emitting Products](#)

[Tobacco Products](#)

Clinical Investigator Inspection Search



[FDA Home](#) [Databases](#) [CLIL Home](#)

Search the database

Enter a search term:

[Advanced Search](#)

Select a data field (optional):

[Code Definitions](#)

Browse by Last Name of Investigator

A	B	C	D	E	F	G	H	I
J	K	L	M	N	O	P	Q	R
S	T	U	V	W	X	Y	Z	All

Page Last Updated: 02/21/2012

Note: If you need help accessing information in different file formats, see [Instructions for Downloading Viewers and Players](#).



[Accessibility](#)

[Contact FDA](#)

[Careers](#)

[FDA Basics](#)

[FOIA](#)

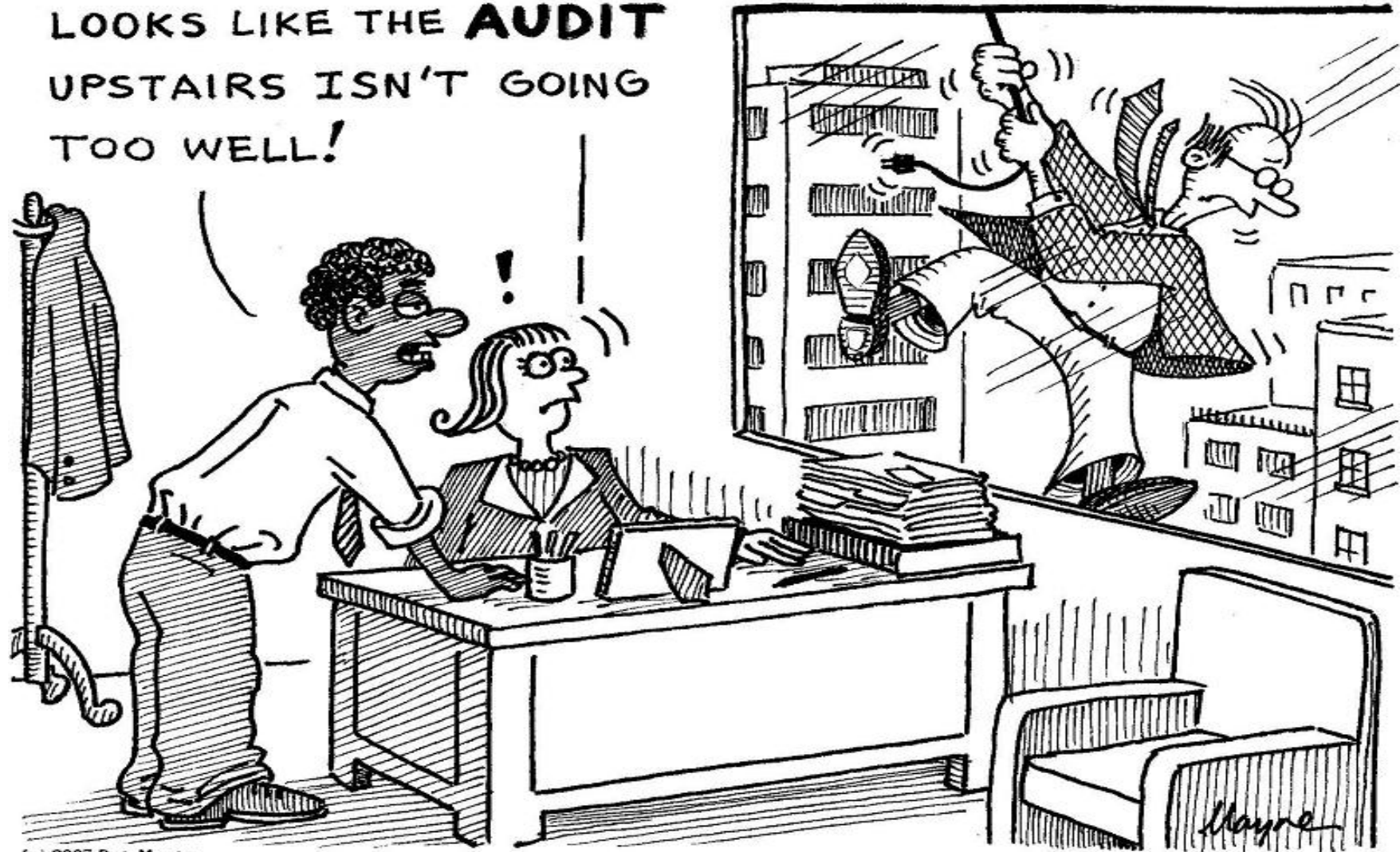
[No Fear Act](#)

[Site Map](#)

[Transparency](#)

[Website Policies](#)

LOOKS LIKE THE **AUDIT**
UPSTAIRS ISN'T GOING
TOO WELL!



(c) 2007 Don Mayne

Tips for a Successful Inspection

- Protocol is being followed
- Accurate, complete and current records support data entered on CRFs
- IC is obtained properly (correct version, IRB approved, proper signatures, documented process)
- IP records and proper storage/access is maintained
- AEs are reported properly
- Approvals and re-approvals of study and documents are obtained from IRB in a timely manner
- Progress reports are submitted to IRB in a timely manner

臨床試驗相關法規和規範/準則

- 醫療法 (2012.06.27修正)
- 醫療法施行細則 (2010. 03. 12修正)
- 藥事法 (2012.06.27修正)
- 人體試驗管理辦法 (2009.12.14公告)
- 藥品生體可用率及生體相等性試驗準則 (2009. 04. 02 修正)
- 藥品優良臨床試驗準則 (2010. 7. 19修正)
- 個人資料保護法 (2010.5.26公告)
- 人體生物資料庫管理條例 (2011. 1. 26修正)
- 人體研究法 (2011.12.28公告)

**Inspection ready
everyday!**

