

107年度【藥品臨床試驗查核說明會】

臨床試驗查核常見缺失-藥政部分

藥品組

尤丹文 副審查員

107年6月4日



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

大綱

- GCP查核相關法規
- 藥品臨床試驗結案報告申請及審查流程
- GCP查核原則及注意事項
- 查核案件統計分析
- GCP查核缺失案例
- 宣導事項

GCP查核相關法規

.....



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

GCP查核相關法規

法規

- ❖ 醫療法及其施行細則
- ❖ 藥事法及其施行細則
- ❖ 人體試驗管理辦法
- ❖ 人體研究法
- ❖ 藥品優良臨床試驗準則
- ❖ 藥品查驗登記審查準則
- ❖ 藥物樣品贈品管理辦法
- ❖ 嚴重藥物不良反應通報辦法
- ❖ 西藥藥品優良製造規範(第一部、附則13)(PIC/S)

相關公告

- ❖ 藥品臨床試驗申請須知(102.2.23)
- ❖ 臨床試驗報告格式及內容基準(92.4.14)
- ❖ 國內查驗登記用藥品臨床試驗報告GCP實地查核原則(102.3.12)
- ❖ 藥品臨床試驗GCP查核紀錄表(102.8.8)
- ❖ 藥品臨床試驗受試者招募原則(96.6.6)
- ❖ 臨床試驗用藥品銷毀規定(100.9.27)
- ❖ 西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準(104.5.13修正，自104.7.1起施行)
- ❖ 「藥品管理類人民申請案 案件類別表」修正(106.3.17)

藥品臨床試驗結案報告申請 及審查流程

.....



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

藥品臨床試驗報告申請應檢附資料

「藥品臨床試驗申請須知」附錄(二)

- 人民申請案-案件類別表 (106.3.17修正)
- 查驗登記用臨床試驗報告備查申請表
- 臨床試驗報告全文(須包含報告中所有之表格、圖表、附檔及詳細病人個別之原始資料(data listing))
- 臨床試驗報告中英文摘要、台灣摘要報告(如為多國多中心試驗)、台灣受試者之data listing
- 核准版之原始臨床試驗計畫書及中英文計畫摘要
- 衛福部及人體試驗委員會歷次核准公文影本
- 空白之個案報告表(Case Report Form)及
- 試驗藥品外盒、標籤印刷實體或影本
- 試驗機構收案一覽表
- 藥品臨床試驗報告書審查繳費證明 (104.7.1起修正為新台幣2萬元整)
- 備註：上述資料請檢送一式七份(紙本及電子檔光碟各7份)

1.報告主體須檢附紙本。
2.Appendix, Figure/Table 及Data listing可僅附電子檔
3.須為可供搜尋之PDF檔

依單位分類，並以時間先後順序放置

照片需清晰，可明顯辨識標籤

1.光碟要7份，且可開啟
2.電子檔案依查檢表分類、命名

申請資料填寫注意事項



(十三) 查驗登記用臨床試驗報告備查申請表

試驗委託者： 計畫書編號： 申請日期：

藥 品 資 料

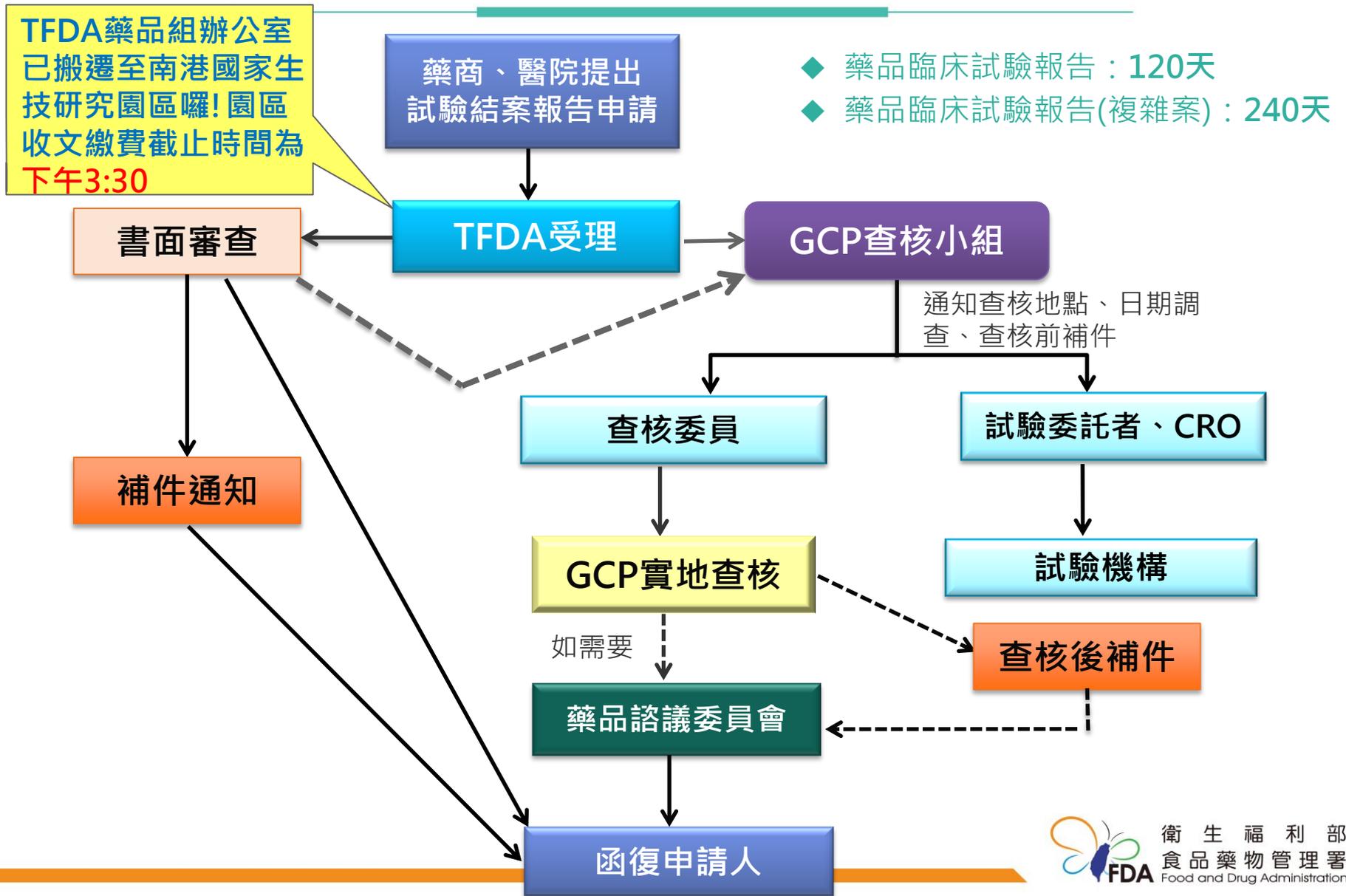
I 藥品名稱、主成份、劑型、劑量		
II 試驗名稱		
III 製造廠、國別		
IV 本署核准相關文件	本署發文日期及文號	計畫書編號
(一)臨床試驗計畫書核准文件	請確實填寫	
(二)臨床試驗計畫書變更核准文件		
(三)本案查驗登記案號及現況		
V 本臨床試驗為 phase <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 其他	是否為樞紐性試驗_____	
VI 同成份劑型、劑量藥品上市情形		
國內：上市日期 <input type="checkbox"/> 查驗登記尚未申請 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：_____)		
原產國：上市日期 <input type="checkbox"/> 查驗登記尚未申請 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：_____)		
其它國家： <input type="checkbox"/> 尚未申請查驗登記 <input type="checkbox"/> 查驗登記申請中(請描述試驗階段：_____)		
VII 未試驗用藥屬		
<input type="checkbox"/> 新藥： <input type="checkbox"/> 新成份 <input type="checkbox"/> 新使用途徑 <input type="checkbox"/> 新複方 <input type="checkbox"/> 新適應症		
<input type="checkbox"/> 新劑型 (<input type="checkbox"/> 速放劑型 <input type="checkbox"/> 持效性釋出劑型 <input type="checkbox"/> 其他 _____)		
<input type="checkbox"/> 新使用劑量 <input type="checkbox"/> 新單位含量		
<input type="checkbox"/> 學名藥 (監視期間)		
<input type="checkbox"/> 其他		

1. 確實填入試驗機構名稱及代碼
2. 填寫正確之人/件數
3. 勿任意增加/刪除表格

(十四) 試驗機構收案一覽表

計畫編號							
計畫名稱							
試驗委託者							
受託研究機構							
項目	受試者 篩選人數	受試者 納入人數	受試者 完成人數	受試者 中途退出 人數	AE發生件數 (共 x 件/x 人)	SAE發生件數 (共 x 件/x 人)	Site 是否進 行 PK/PD study
試驗機構 (機構代碼)							
1.							
2.							
3.							

藥品臨床試驗結案報告審查流程



GCP查核原則及注意事項

.....



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

GCP實地查核原則

102.3.12 FDA藥字第1011411038號函 (國內查驗登記用藥品臨床試驗)

- 樞紐性藥品臨床試驗(Pivotal trial)
- First in human臨床試驗
- 查驗登記時經本署要求進行之上市後Phase IV臨床試驗
(Phase IV Commitment)
- 其餘原則上不逐案進行GCP實地查核，惟必要時仍得啟動
實地查核

受查核試驗機構之選定原則

- 過去受查核經驗 (試驗機構、試驗主持人)
- 受試者人數、篩選率
- 不良事件/反應 (AE/SAE/SUSAR)比例
- 試驗偏差(Protocol deviations)
- PK/PD study

查核前作業安排注意事項

● 查核日期及出席人員安排：

- 請於接獲受查核試驗中心通知後3天內回復，提供時間調查表所列時段(原則為1個月±1週)之可接受查核的5個時段
- 出席人員、會議室、當日聯絡人確認後，請儘速告知

● 查核前補件資料通知：

- 補件期限：7天
- 查核前補件內容
 - 查核紀錄表(Word格式)。
 - 查核當日簡報檔。
 - 試驗人員授權表(Delegation form)。
 - 試驗機構端之TMF目錄。
 - 監測計畫(monitoring plan)。
 - 受查核機構之試驗偏差清單。
 - 數據管理相關SOP(參考查核紀錄表第8項)。
 - 其他缺件資料。
 - 查核規費新台幣3萬元整。

1.資料正確性!!
2.著重於該院執行情形
3.簡報更新請最遲於查核日前3個工作天提供

查核日期及相關資訊調查表

有關貴公司向食品藥物管理署所申請之臨床試驗報告(計畫書編號:000000)備查乙案，經查，需執行GCP實地查核(查核案號105INS-000)，受查機構選定為00000000。

▶查核時間調查表：

煩請貴公司於下表中勾選所有可供查核時段(至少5個)，並於105年○月○日前回復。

日期	03/28(一)	03/29(二)	03/30(三)	04/01(四)	04/02(五)
09:00-13:00			X		
13:30-17:30			X		
日期	04/04(一)	04/05(二)	04/06(三)	04/07(四)	04/08(五)
09:00-13:00		X			X
13:30-17:30		X			X
日期	04/11(一)	04/12(二)	04/13(三)	04/14(四)	04/15(五)
09:00-13:00			X		
13:30-17:30			X		

▶資料欄：(如有錯誤請更正)

試驗委(受)託機構	贊助廠商: 00000000公司 CRO: 00000000公司		
查核當日 主要連絡人資料	姓名:	電話:	手機:
	傳真:	Email:	
請提供實地查核 會議地點/機構地址	備註: 請提供可進行簡報及備有會議桌(以利資料翻閱)、可容納約20人之會議室 機構地址- 會議地點-		
	1. 試驗機構		

GCP查核現場應備齊資料 I

- 試驗報告
- 中央主管機關核准之試驗計畫書相關資料及文件
- 病歷 (電子病歷請準備可登入病歷系統之電腦)
- Enrollment log
- 個案報告表(case report form) , 若採用eCRF則請備齊至少3台電腦
- 受試者同意書(informed consent)
- 研究用藥品管理及流通紀錄(含相關SOP)
- 研究用藥品之樣本(含包裝)
- 嚴重不良事件/反應通報紀錄
- 監測報告(含相關SOP)
- 受試者編碼、揭露方式及標準作業程序

會議室請盡量就近安排

GCP查核現場應備齊資料II

- 原始隨機分派碼 (Original Random Code)
- 試驗數據處理方式及標準作業程序 (應包含電腦化資料與資訊系統之軟硬體來源與更正程序之認證相關SOP等)
- IRB組織章程、委員背景、會議紀錄、試驗期間及相關SOP
- IRB核准本試驗之相關資料及文件
- 合約 (試驗中心與試驗委託者、試驗委託者及CRO)
- Investigator Site File
- 試驗執行期間相關SOP
- 其他相關文件資料

查核案件統計分析

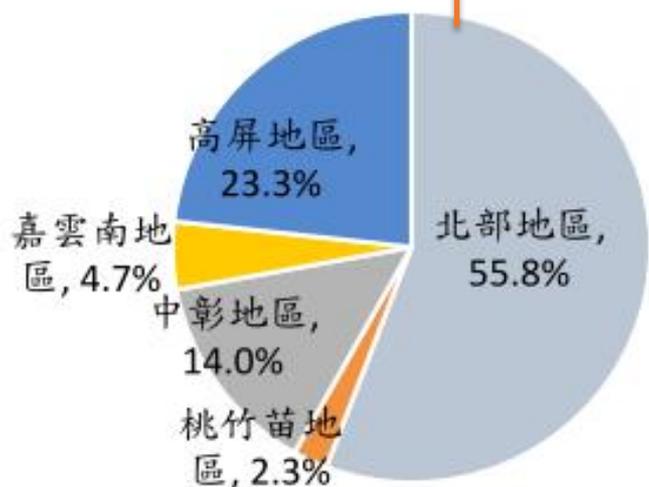
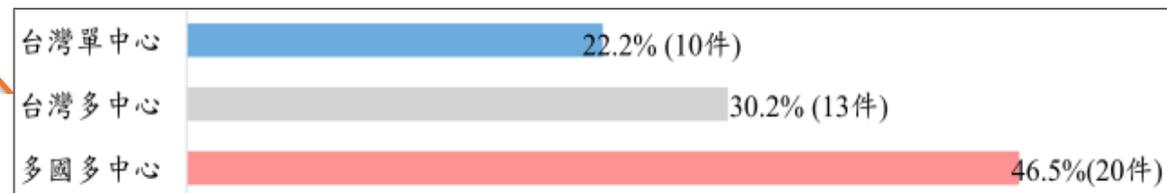
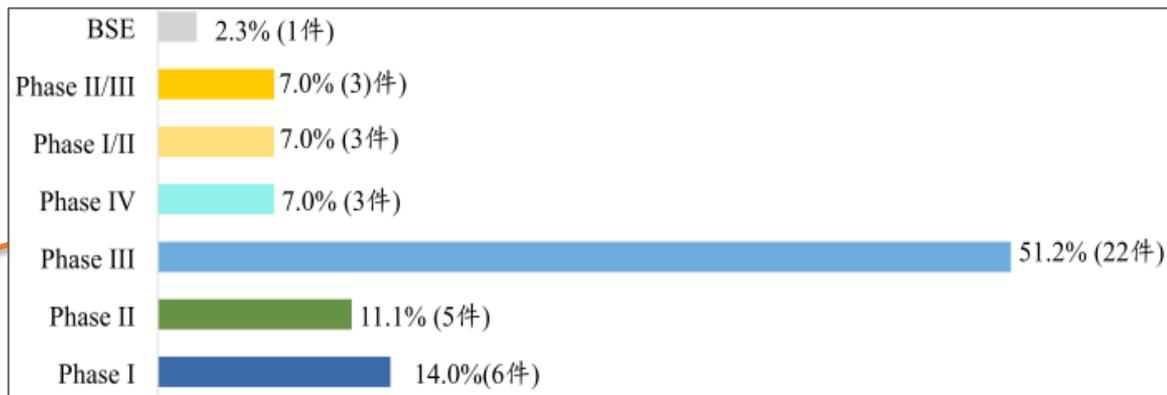
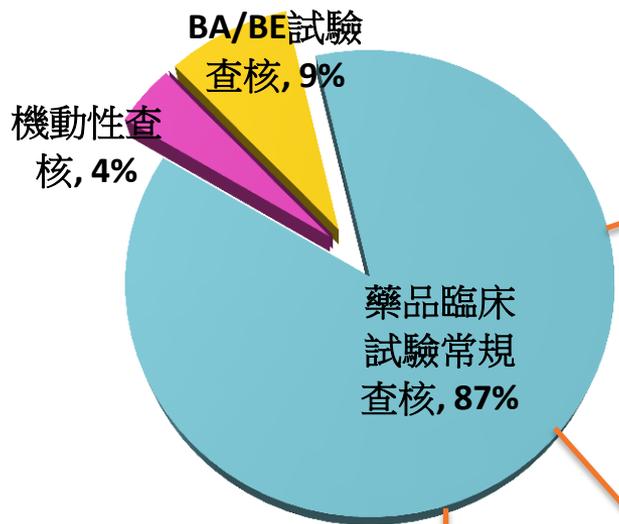
.....



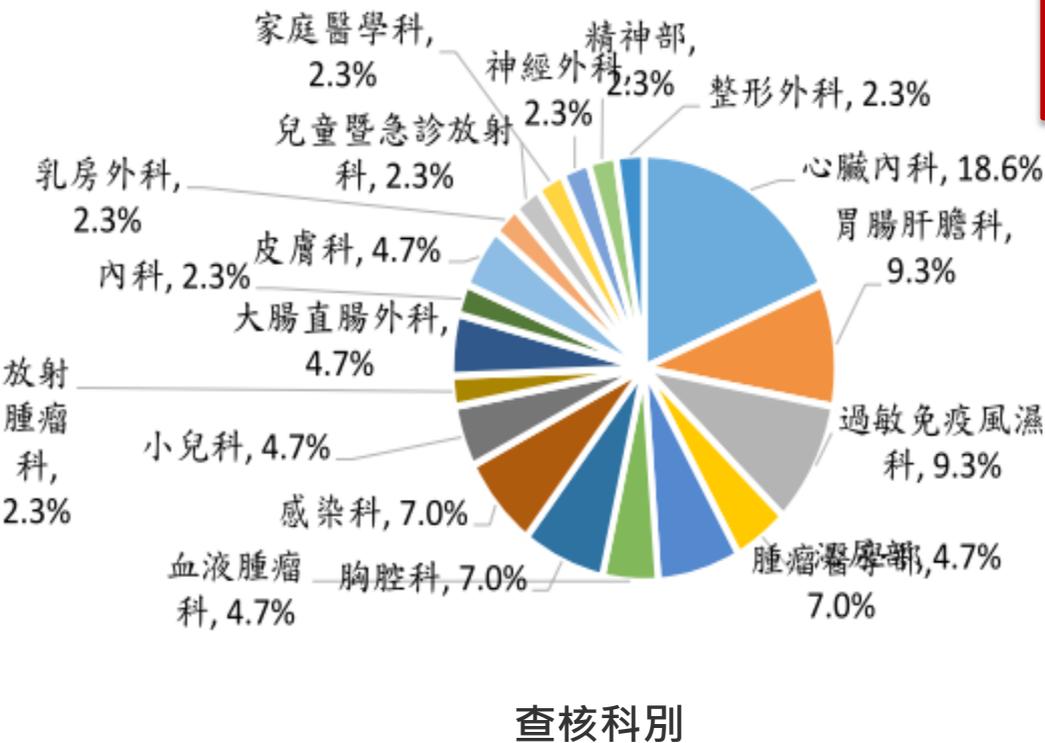
衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

106年度查核案件概況 (1)

查核總件數: 45件

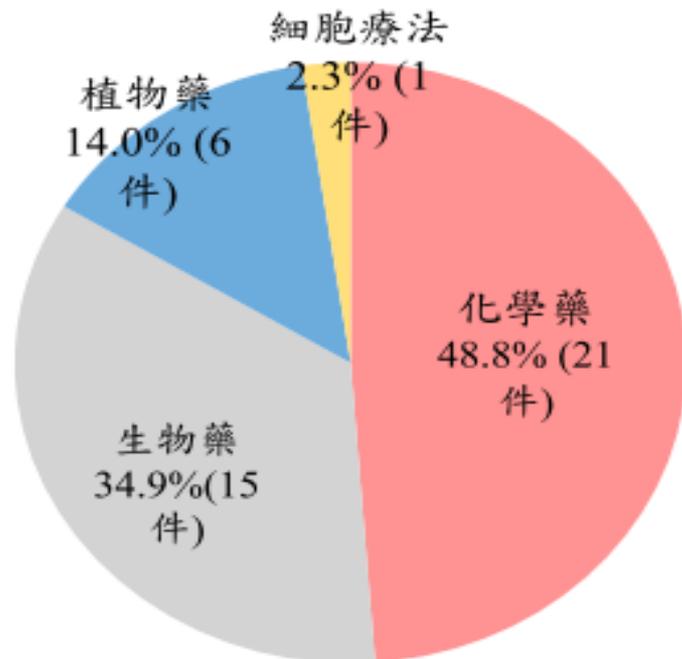


106年度查核案件概況 (2)

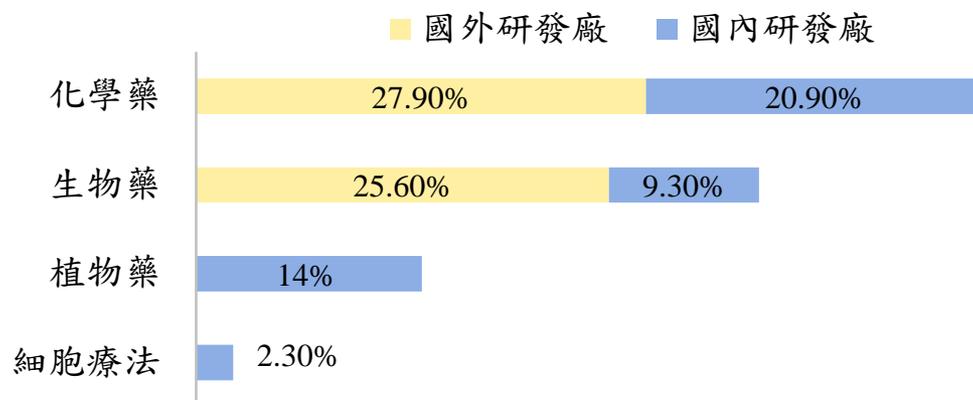
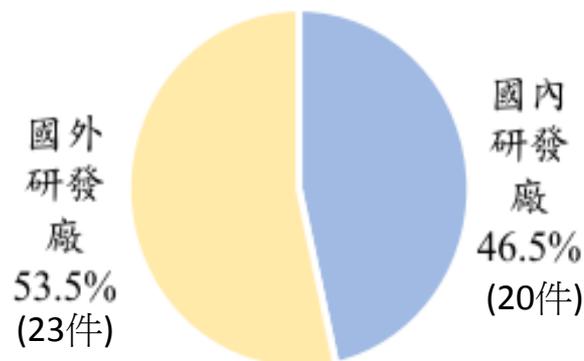


PI 看診科別	件數	比例
心臟內科	8	18.6%
胃腸肝膽科	4	9.3%
過敏免疫風濕科	4	9.3%
泌尿部	2	4.7%
腫瘤醫學部	3	7.0%
血液腫瘤科	2	4.7%
胸腔科	3	7.0%
感染科	3	7.0%
小兒科	2	4.7%
放射腫瘤科	1	2.3%
大腸直腸外科	2	4.7%
內科	1	2.3%
皮膚科	2	4.7%
乳房外科	1	2.3%
兒童暨急診放射科	1	2.3%
家庭醫學科	1	2.3%
神經外科	1	2.3%
精神部	1	2.3%
整形外科	1	2.3%

106年度查核案件概況 (3)

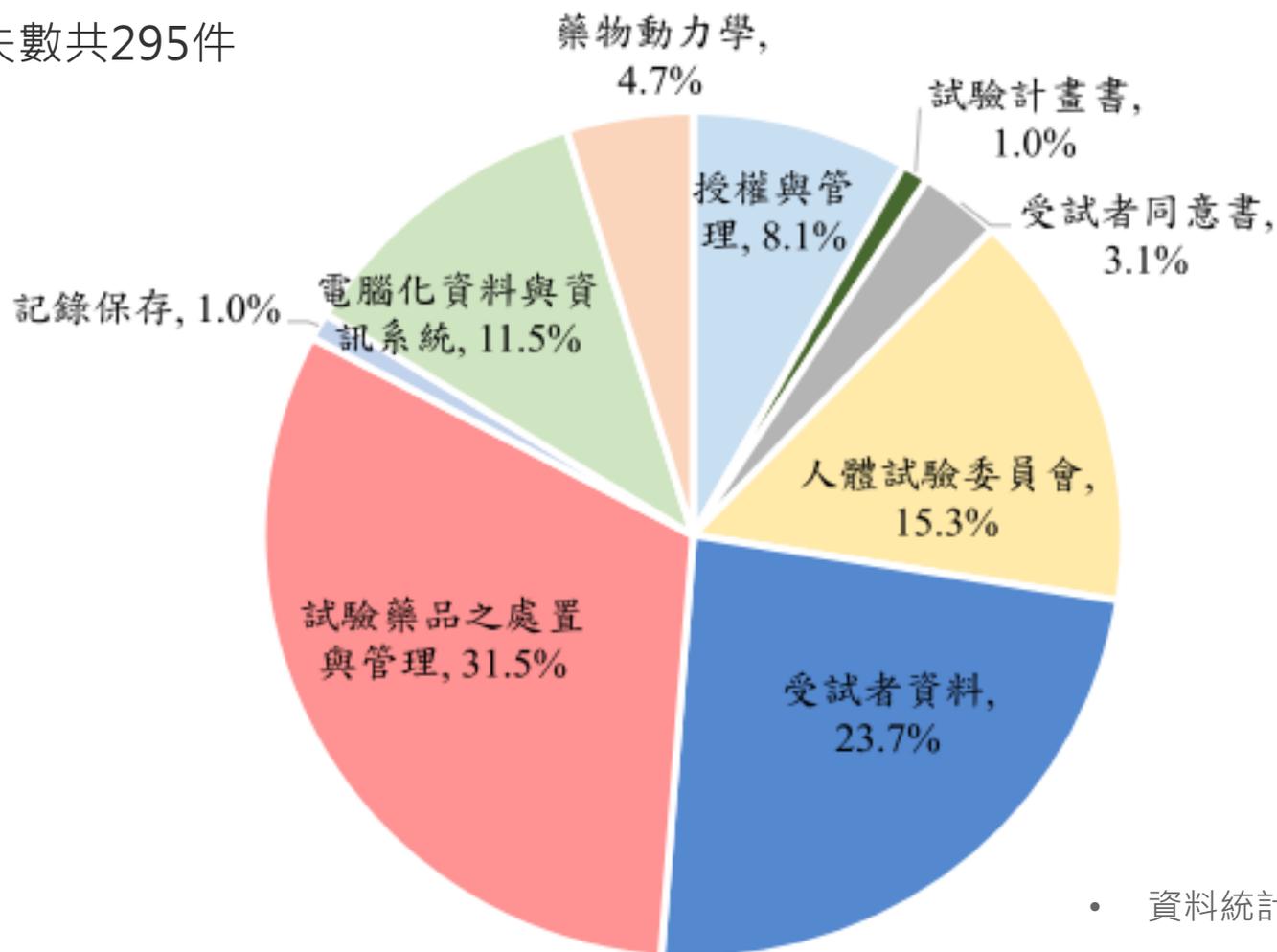


試驗藥品類型



106年度現場查核之缺失項目分析

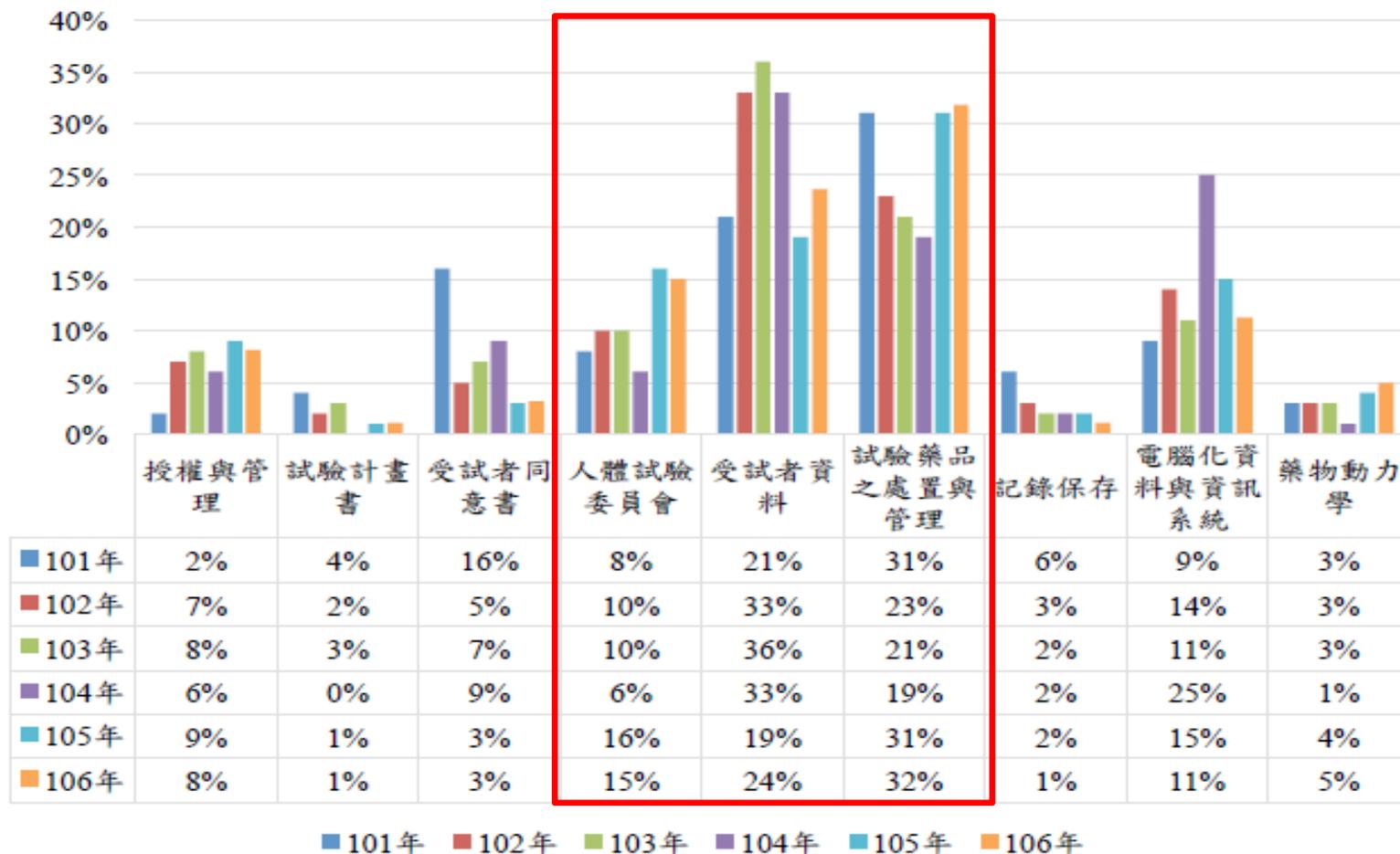
缺失數共295件



• 資料統計至106年12月底

101年至106年查核項目缺失比較

101~106年查核缺失項目比較



GCP查核缺失案例

.....



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

1. 授權與管理

- 未提供sponsor與CRO簽署之合約。
- 查核現場所提供sponsor與CRO合約書上之計畫編號非本試驗計畫。
- 廠商、醫院及試驗主持人之三方合約書內未簽署簽約日期。
- 查核紀錄表之藥師負責期間欄位與delegation log所載不一致。
- Delegation log填寫並未確實：
 - (1) 人員編號4修正處並未簽名。
 - (2) 人員編號9、12由藥師備註之stop date日期與PI寫的stop date日期不同。
- 原試驗主持人變更為協同主持人，另一協同主持人A醫師變更為試驗主持人，但僅有2位醫師重新簽立授權表單，其他研究人員皆未有A醫師重新授權紀錄。
- 研究護士於試驗開始即有參與對照藥品的管理與發放，卻在執行之後才有文件紀錄進退藥與發藥流程之訓練。
- TMF中未有SIV 會議簽到單、藥師訓練資料及簽到單。

3. 受試者同意書

- A醫院ICF Version 1送TFDA版本未有24小時連絡電話，然檢送IRB及受試者簽署之同版本文件，卻已有24小時連絡電話，與TFDA核准版本不符。
- 受試者同意書尚未經TFDA核准即給2位受試者簽署。
- 4位受試者簽署未送本署核准之ICF，1位受試者於試驗期間未簽署任一核准版本。

4.人體試驗委員會

- 向IRB通報1件危及生命之SUSAR，通報IRB及ADR中心日期均明顯延遲，不符GCP 106條及IRB規定，危及生命者應於獲知日起7日內通報：
 1. 事件發生日為2015年7月14日，eCRF記載PI及Sponsor獲知日為2015年7月14日 (7月14日通報為SAE，7月17日修正為SUSAR)，但通報IRB日期為2015年8月31日，已間隔45天。
 2. 通報ADR中心之日期為2015年8月11日，已間隔25天。且通報ADR中心之通報表所載試驗委託者獲知日期為2015年8月6日，與實際獲知日不符。
- IRB之受理執行過程紀錄表，部分內容經立可白塗改，未能確認原始內容，且未留下修正人員及修正日期之相關紀錄。
- 試驗執行期間，PI為IRB委員，惟本試驗排入會議報告時，並未進行迴避。

4.人體試驗委員會-續

- 依IRB之規定，試驗到期前3個月至6週應向IRB提出持續審查申請。惟104年2月8日到期之試驗，至104年3月2日才向IRB提出持續審查申請。
- 受試者之PD間隔許久後才由CRA監測發現(例如：受試者於Visit 5: 2016年3月31日未執行ECG檢測，2017年5月3日監測時發現)，且未依IRB之PD通報規定進行通報。

6. 試驗藥品之處置與管理

- 依據試驗計畫書，試驗藥品需避光，然vial為透明玻璃瓶，亦未見其他避光包裝。
- 依受查核醫院SOP，需有處方箋才能進行發藥，然有受試者發生先給藥隔天再補處方箋之情況。
- 2位受試者於2016年3月9日發生藥品編號對調導致服用錯誤組別之試驗藥品長達四週，且直到近半年後才監測發現。
- 試驗藥品保存溫度僅以室溫表示，未依藥品安定性試驗基準規定量化。
- 試驗藥品為袋裝-僅標示品名、試驗用藥品、A疾病研究專用及廠商名，未標示批號、Random No.。
- 試驗藥品最小包裝之鋁箔片未有任何標示。
- 標籤標示錯誤顆數及天數之藥品進入試驗藥局，點收藥師並未發現，發藥藥師亦未發現。此試驗偏差事件藥師未接受再次訓練。
- 試驗藥品保存溫度為25°C，然運送時並無溫度記錄，請說明如何確保該藥品運送過程之溫度控管無虞。

6.試驗藥品之處置與管理-續

- 處方箋未有藥師簽名。
- 受試者於visit 3回診之處方籤，開立日期為2015年12月，未詳載開立日期(年月日)。
- 處方籤資訊紀載錯誤：受試者A於 visit 3回診之處方籤，服用天數欄位誤填為3盒，正確應為3個月；受試者B於visit 1之處方籤上，藥品劑量填寫錯誤(250mg誤填為500mg)。
- 試驗藥局存放Pharmacy blinder中有些受試者僅有藥袋，沒有處方箋，雖藥師解釋該藥局102年7月以前之所有處方箋另置其他倉庫，然依GCP規定，所有原始資料應完整保存。
- 依據試驗計畫書，試驗藥品需保存於15-30°C，然實際標籤上之儲存條件為25°C以下。
- 2014年8月14日之進藥文件未見藥師簽收紀錄。
- 試驗於2015年8月26日結束，心電圖儀於2015年10月5日退運，2016年6月28日檢送退運證明至本署，未依藥物樣品贈品管理辦法於試驗結束後一個內退運並檢送退運證明至本署。

宣導事項

.....



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

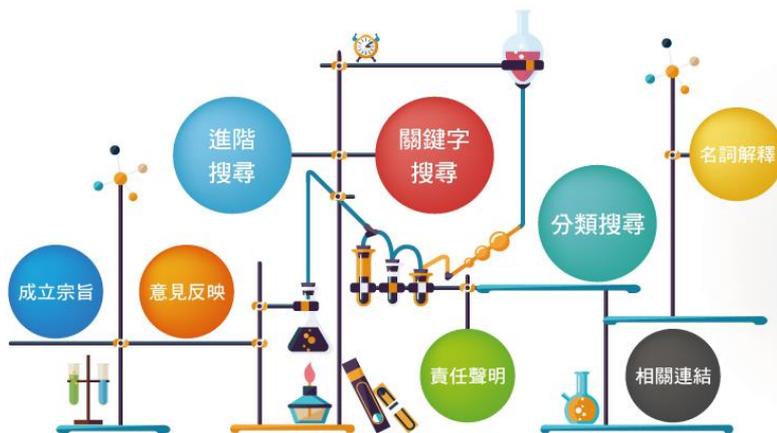
台灣藥物臨床試驗資訊網登錄資訊注意事項

107年5月15日FDA藥字第1071403280號、FDA藥字第107140214號及FDA藥字第1071403281號函：

- 為確保「台灣藥物臨床試驗資訊網」網站資訊之完整及正確，請全面檢視並更新現有登載之試驗計畫資訊，補齊資料闕漏處。請於**文到後二個月內將更新結果函復本署**。
- 台灣藥物臨床試驗資訊網：http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/

財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

台灣藥物臨床試驗資訊網

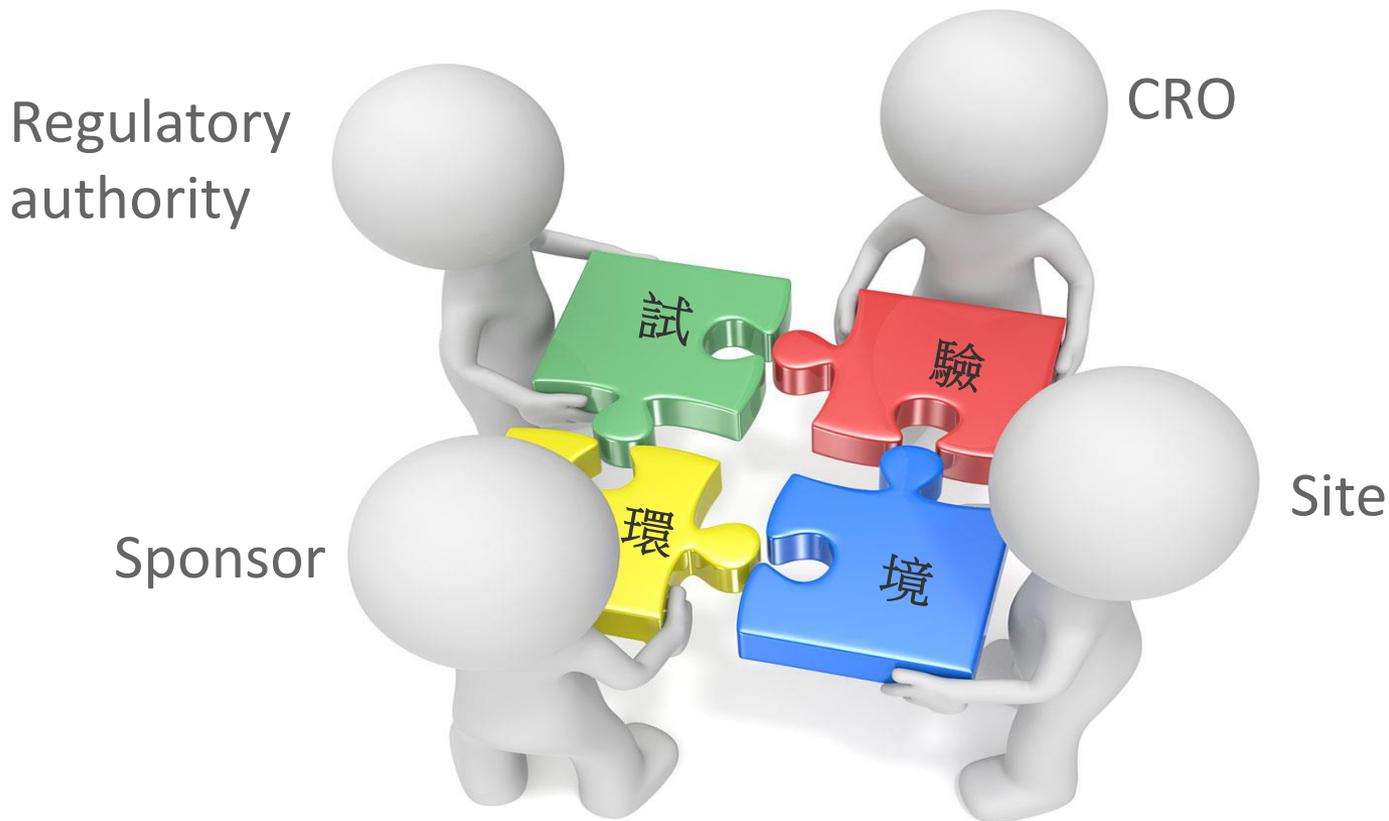


系統操作問題諮詢：
02-81706000 分機528 (林小姐)

函文釋疑諮詢：
02-27877454 (陳小姐)



試驗環境仰賴你我共同提升



感謝聆聽，敬請指教



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>