

僅供查核說明會使用

108年度【藥品臨床試驗查核說明會】

藥品臨床試驗GCP查核應注意事項及常見缺失

錢紋樺 副審查員

108年6月13日



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

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

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
- 107年查核案件統計分析
- GCP查核缺失案例

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(108.5.15)
- ❖ 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(107.7.16修正)
- ❖ 「藥品管理類人民申請案 案件類別表」(106.6.26修正)

藥品臨床試驗結案報告申請 及審查流程

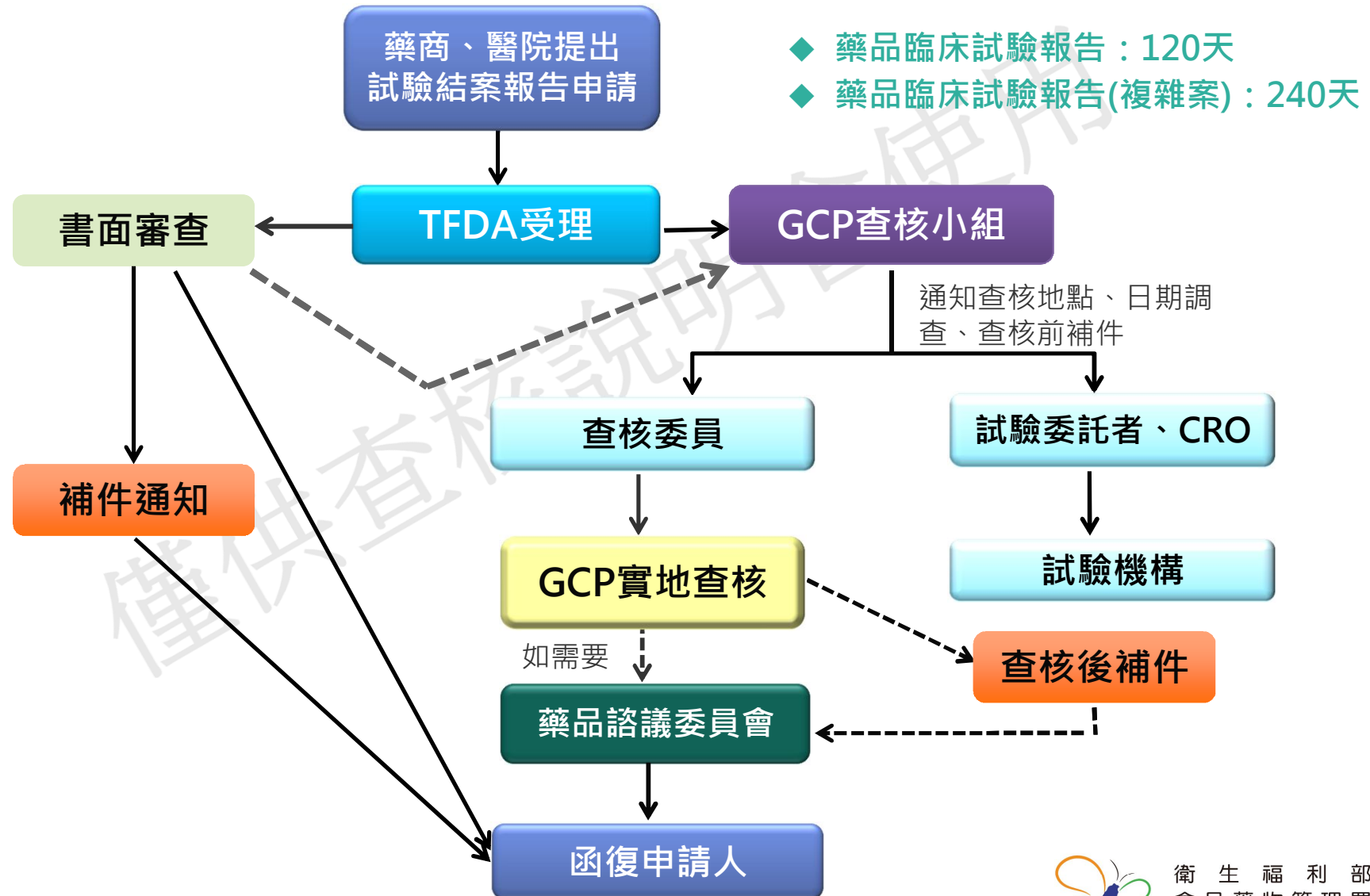
.....



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

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

藥品臨床試驗結案報告審查流程



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(108.5.15)」附錄(三)

- 1. 申請公文
- 2. 人民申請案-案件類別表
- 3. 藥品臨床試驗報告備查申請表 (108.5.15修正)
- 4. 光碟電子檔目錄
- 5. 台灣藥物臨床試驗資訊網狀態更新證明(如:狀態更新後之網頁列印頁面)
- 6. 試驗機構收案一覽表 (108.5.15修正)
- 7. 試驗藥品外盒、標籤實體彩色照片 (含直接包裝與間接包裝，且能清楚辨識標示內容)
Appendix, Figure/Table 及Data listing可僅附電子檔
- 8. 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)
- 9. 臨床試驗報告全文 (■須包含報告中所有之表格、圖表、附檔及所有受試者之data listing)，及試驗委託者醫學負責人或各試驗中心主持人簽名頁
須為可供搜尋之PDF檔
- 10. 歷次核准版本之臨床試驗計畫書、中英文計畫摘要、歷次修正前後對照表
- 11. 衛福部及倫理審查委員會歷次核准公文影本(含貨品進出口核准公文)
- 12. 歷次核准版本之受試者同意書
依單位分類，並以時間先後順序放置
- 13. 歷次核准版本之空白之個案報告表(Case Report Form)
- 14. 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)

上述資料請檢附紙本資料5份、電子檔光碟7份



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

申請資料檢附注意事項-光碟檔目錄

「藥品臨床試驗申請須知(108.5.15)」附錄(四)

申請藥品臨床試驗報告備查案

※如有多個檔案者，請設資料夾

資料夾*或檔案名稱	第二層資料名稱	檔案備註
01. 申請公文		
02. 案件類別表		
03. 藥品臨床試驗報告備查申請表		
04. 光碟電子檔目錄		
05. 台灣藥品臨床試驗資訊網狀態更新證明		
06. 試驗機構收案一覽表		
07. 試驗藥品外盒標籤		
08. 臨床試驗報告中英文摘要、台灣摘要報告	(舉例) 08-1 臨床試驗試驗報告中英文摘要 08-2 台灣摘要報告	
09. 臨床試驗報告	(舉例) 09-1 臨床試驗試驗報告 09-2 Appendix 09-3 受試者 Data Listing	
10. 歷次核准版本之臨床試驗計畫書及計畫書摘要	(舉例) 10-1 Protocol Version 1 10-2 Protocol Version 2 10-3 Protocol Version 3	
11. 衛生福利部及 IRB 歷次核准公文影本	(舉例) 11-1 衛生福利部歷次核准函 11-2 XX 醫院 IRB 歷次核准函 11-3 ○○醫院 IRB 歷次核准函	
12. 歷次核准版本之受試者同意書	(舉例) 12-1 XX 醫院歷次核准 ICF 12-2 ○○醫院歷次核准 ICF	
13. 歷次使用版本之空白個案報告表	(舉例) 13-1 CRF Version 1 13-2 CRF Version 2	

電子檔資料須與紙本資料完全一致!!

須為可供搜尋之 PDF檔

依單位分類，並以時間先後順序放置



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

申請資料填寫注意事項-報告備查申請表

「藥品臨床試驗申請須知(108.5.15)」附錄(十六)

(十六) 藥品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、主成分、劑型、單位含量		
II 試驗名稱		
III 製造廠名、廠址、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		
✓(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 ☐ First in human phase ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ 其他 ☒ 是否為樞紐性試驗 ☒		
✓VI 本試驗藥品上市情形		
國內：上市日期 ☐ 尚未申請查驗登記 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)		
原產國：上市日期 ☐ 尚未申請查驗登記 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)		
其它國家：上市日期 ☐ 尚未申請查驗登記 ☐ 查驗登記申請中(請描述試驗階段：)		
✓VII 本試驗用藥屬		
☐ 新藥： ☐ 新成分 ☐ 新複方 ☐ 新適應症 ☐ 新使用途徑		
☐ 新劑型 (☐ 速放劑型 ☐ 持效性釋出劑型 ☐ 其他)		
☐ 新使用劑量 ☐ 新單位含量		
☐ 學名藥 (監視期間)		
☐ 其他		
✓VIII 本臨床試驗用途 ☐ 查驗登記用 ☐ 學術研究用		

請填寫計畫書版本日期

若為國內查驗登記申請中，請確實填寫查驗登記申請案號



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

申請資料填寫注意事項-試驗機構收案一覽表

「藥品臨床試驗申請須知(108.5.15)」附錄(十七)

(十七) 試驗機構收案一覽表

請填寫CRO名稱

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)	SUSAR 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)								
總計								

1. 確實填入試驗機構名稱及代碼
2. 機構代碼請填寫「結案報告內所載之試驗機構代碼」
3. 填寫正確之件/人數
4. 勿任意增加/刪除表格

*機構代碼:請填寫結案報告內所載之試驗機構代碼



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

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

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

GCP實地查核原則及受查機構選定原則

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

GCP查核小組通知查核地點

3個工作天內回復

查核日期及出席人員安排

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:○○○○)備查乙案。經查,需執行 GCP 實地查核(查核案號○○○INS-○○○),受查機構選定為○○○○。

查核時間調查表:

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

日期	○/○(一)	○/○(二)	○/○(三)	○/○(四)	○/○(五)
09:00-13:00					
13:30-17:30					
日期	○/○(一)	原則為40日曆天內			○/○(五)
09:00-13:00					
13:30-17:30					

資料欄:(如有錯誤請更正)

試驗委(受)託機構	贊助廠商 CRO: ○
查核當日 主要連絡人資料	姓名: _____ 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-

請提供可進行簡報、備有會議桌、可容納約20人之會議室，以利資料翻閱

7個工作天內回復

查核前補件資料

查核前補件通知

查核案	計畫編號/名	試驗委(受)託機	查核機
1.查核紀錄表請以Word格式繳交 2.實地查核現場簡報請著重於該試驗機構執行情形			

廠商待補件資料	資 料 項 目	紙 本	光碟檔 (需為可供搜尋檔案)
	☐ 本試驗的 Patient listing(ICF 簽署期, study duration 試驗起始日期,結束日期)	5/5	5/5
	☐ 本試驗計畫之人員授權表(例如:Delegation Form)	5/5	5/5
	☐ TMF之目錄(試驗機構端)	5/5	5/5
	☐ 監測計畫(Monitoring Plan)	5/5	5/5
	☐ 被查核機構之試驗偏差清單	5/5	5/5
	☐ 數據管理相關之 SOP (請參考查核紀錄表第 8 項)	5/5	5/5
	註: 此項如資料量大,直接以光碟補件即可		
	☐ 查核紀錄表(word 檔,含自行查核結果)	5/5	5/5
	☐ 實地查核簡報檔(ppt 或 pdf 檔)	5/5	5/5
	☐ 繳納臨床試驗國內 GCP 實地查核規費新臺幣三萬元整		

查核紀錄表填寫注意事項

食品藥物管理署首頁 > 業務專區 > 藥品 > 臨床試驗(含BE試驗)專區 > 臨床試驗相關表單及清單統計 > 藥品臨床試驗查核紀錄表(空白/**範例**)

IV、嚴重不良事件通報 (含初始報告及追蹤報告)

受試者代碼	事件/反應 (註明為 SAE 或 SUSAR)	發生日期	試驗委託者獲知日期	通報日期	通報對象 (註明通報 IRB 或 ADR 中心)	初始報告 或第 X 次 追蹤報告
1.	SAE X					
2.	Congestive Heart Failure (SAE) ✓					
3.						

若IRB及ADR均有通報，請兩者都填寫，並分別註明通報日期

請確實填寫SAE/SUSAR Term

註：受查核試驗機構所發生之所有 SAE 均應填報，如依規定不須通報 IRB 或全國藥物不良反應通報中心者，通報日期及通報對象欄位請填 N/A。



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

查核紀錄表填寫注意事項

6. 試驗藥品之處置與管理

章#	條	項	查核項目	自行查核	查核結果	附註
5 7	70-71 93		6.2 收受日期與數量		「歷次」進藥的日期及數量均要填寫	
5 7	70-71 93	4	6.7 退藥日期及數量		「歷次」退藥的日期及數量均要填寫，並註明退藥對象(退給試驗委託者、倉儲暫存...等)	
	16	2	*6.9 試驗用心電圖儀(或其他醫療器材儀器樣品(於進口公文有要求檢附退運證明者))退運證明		1.請註明試驗完成日期(Last patient last visit) 2.每個試驗用儀器退運之日期均要填寫(如試驗用心電圖儀器、試驗用肺功能測量儀器、腦電波儀...等)	

■ 藥物樣品贈品管理辦法第16條

申請者應將下列醫療器材於展覽、示範期間結束或治療、臨床試驗計畫完成後一個月內退運原廠，並將海關退運出口證明文件送中央衛生主管機關核辦：

- 一、符合第二條第五款規定並經核准之醫療器材樣品。
- 二、符合第二條第二或第三款規定並經核准之醫療器材儀器樣品。

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)
- 試驗用藥品管理及流通紀錄(含相關SOP)
- 試驗用藥品之樣本(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

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 (試驗機構與試驗委託者、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

查核後注意事項

- 查核後補件
 - 補件期限：7個工作天
- 104.2.4 FDA藥字第1041400603號函：
提藥諮會案件，得申請列席說明、聽取審查報告、答覆委員提問。



收文案號	00000
計畫查核案號	108INS-ROO
計畫編號/名稱	【000】00000000
查核日期/機構	00年0月0日(0) 下午00:00開始 00醫院(000醫師)

【查核結果】：

查核項目	項次	查核摘要及建議事項
● 臨床		
	一	
● 統計		
	一	
	二	
● 行政		
	一	
● 藥品		
	一	
	二	
● ICF + training		
	一	

【查核後所需之補正資料】：

查核項目	項目	查核後所需之補正資料
● 臨床		
	一	
● 統計		
	一	
● 行政		
	一	
● 藥品		
	一	
● ICF + training		
	一	

107年度查核案件統計分析

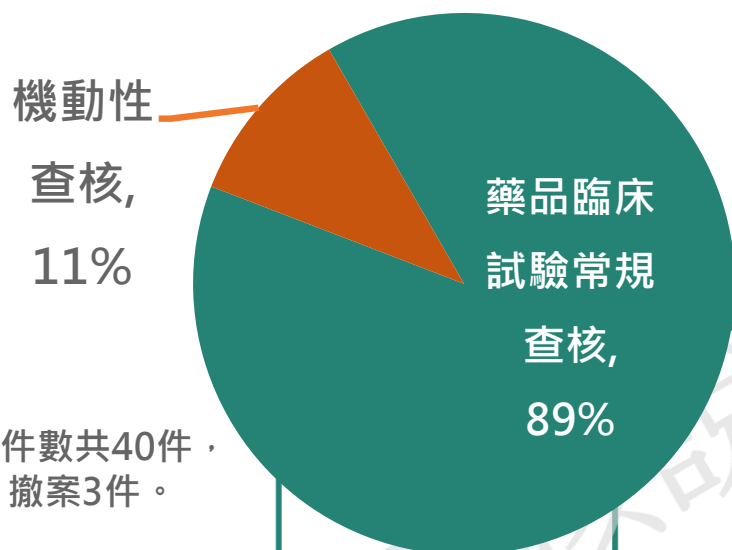
.....



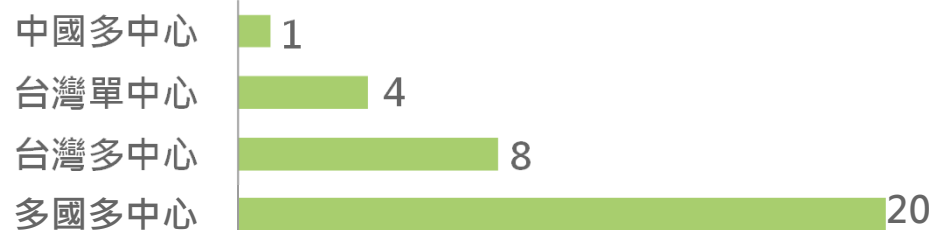
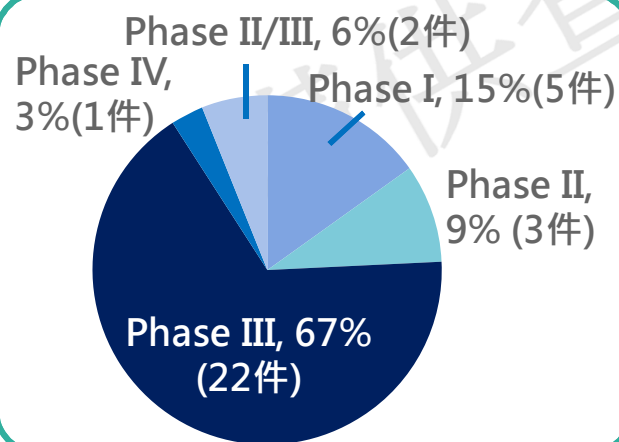
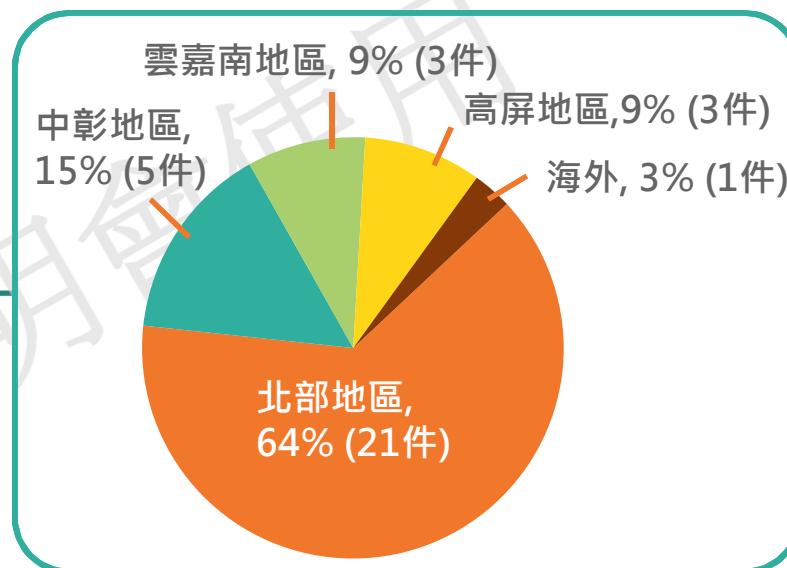
衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

107年度查核案件概況 (1)

107年度查核總件數: 37件



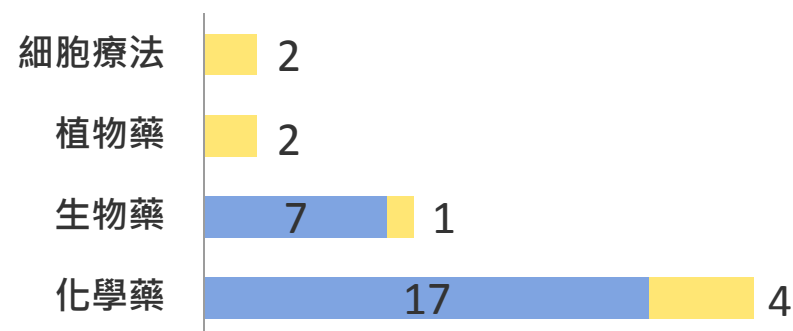
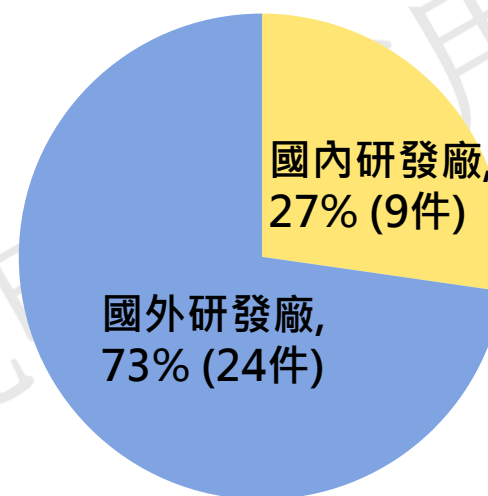
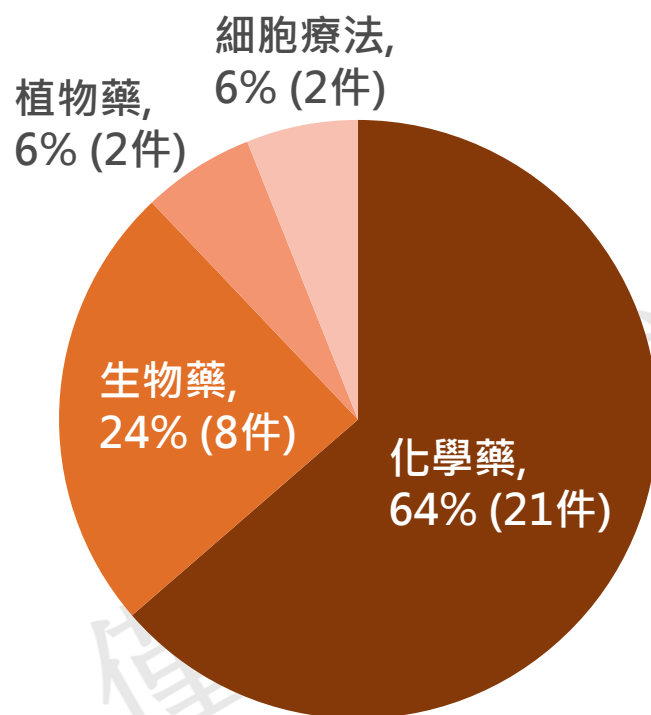
判定需查核件數共40件，
成案37件，撤案3件。



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

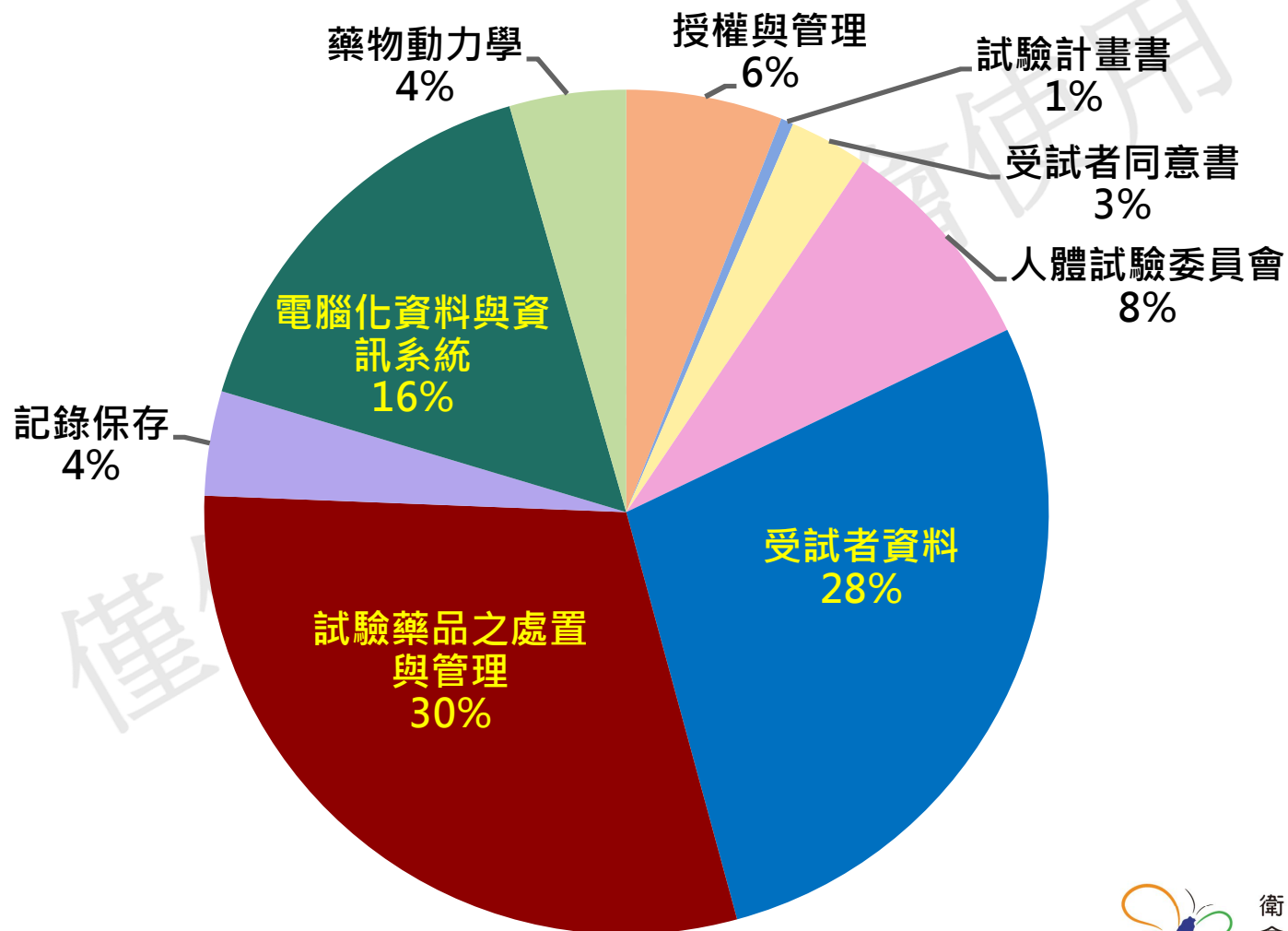
107年度查核案件概況 (2)

試驗藥品類型及其研發廠分布

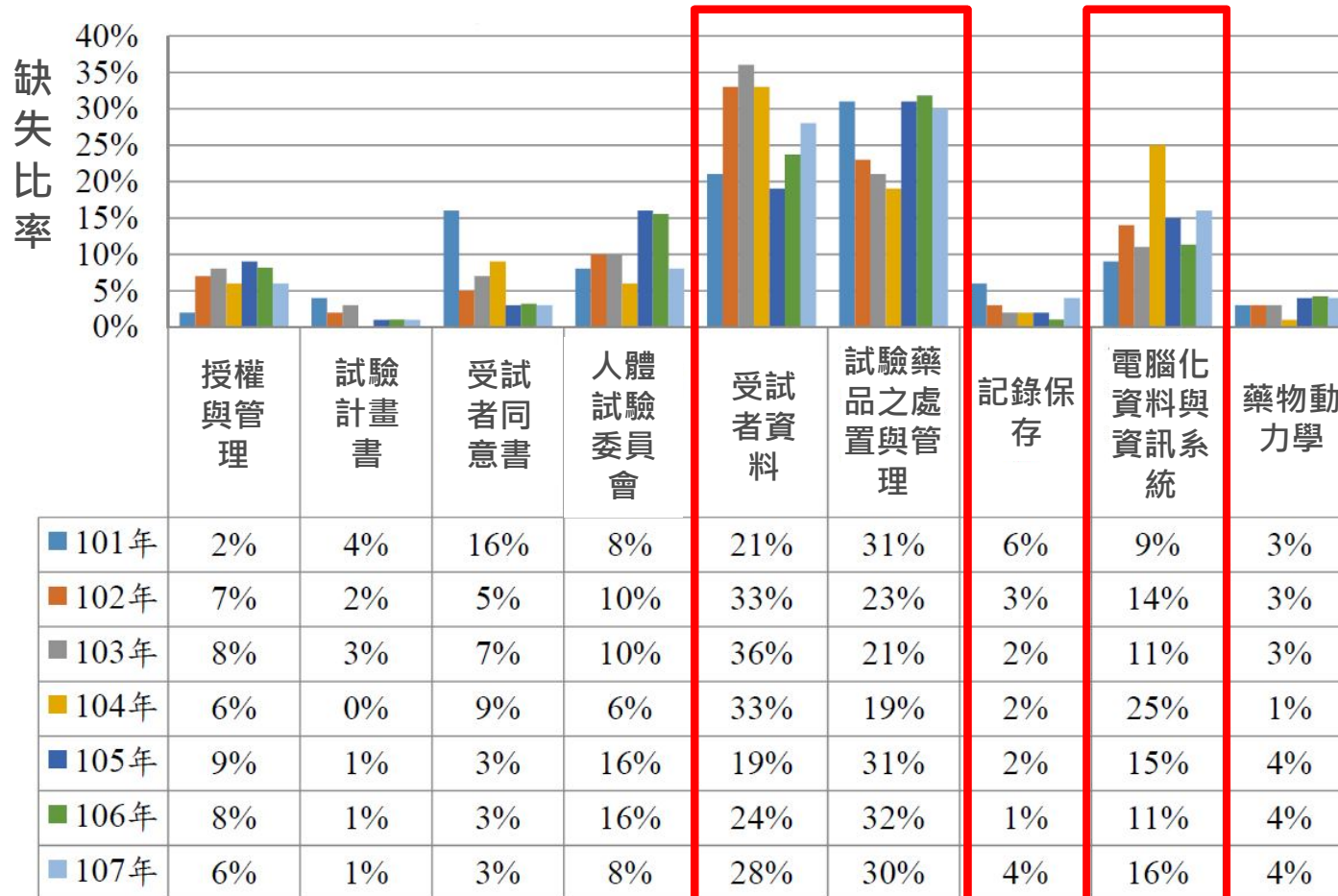


107年度查核之缺失項目分析

缺失數共201項



101年至107年查核項目缺失比較



GCP查核缺失案例

.....



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

缺失案例-試驗藥品之處置與管理

- 包裝、標示
 - 未提供試驗藥品實體包裝照片。
 - 未確實依PIC/S GMP附則13將資訊標示於試驗藥品標籤上。
- 試驗藥品流向管理及儲存
 - 進退藥數量與CSR中記載病患使用數量、海關進口數量不一致。
 - 進出口相關文件(如進口報單等)未完整留存。
 - 運送時並無溫度紀錄，需說明如何確保藥品於運送過程中之品質。
- 試驗藥品投予
 - 病歷、CRF及發藥記錄表，CSR listing給藥紀錄不一致。
 - 部分受試者之投藥紀錄於CSR listing中有所缺漏。
 - 因IXRS系統誤植導致試驗機構缺藥而使受試者延後領藥。
 - 試驗執行發生許多的medication error，包括因使用不正確體重導致劑量計算錯誤、infusion時間不正確，以及premedication不符合time window。
 - 依計畫書規定研究護理師應電話提醒受試者在家施打藥品，現場研究護理師回復有打電話提醒受試者，但未有相關紀錄。
- 試驗用儀器退運
 - 未依藥物樣品贈品管理辦法第16條規定，於臨床試驗計畫完成後一個月內將試驗用儀器退運原廠，以及將海關退運出口證明文件送本署核辦。



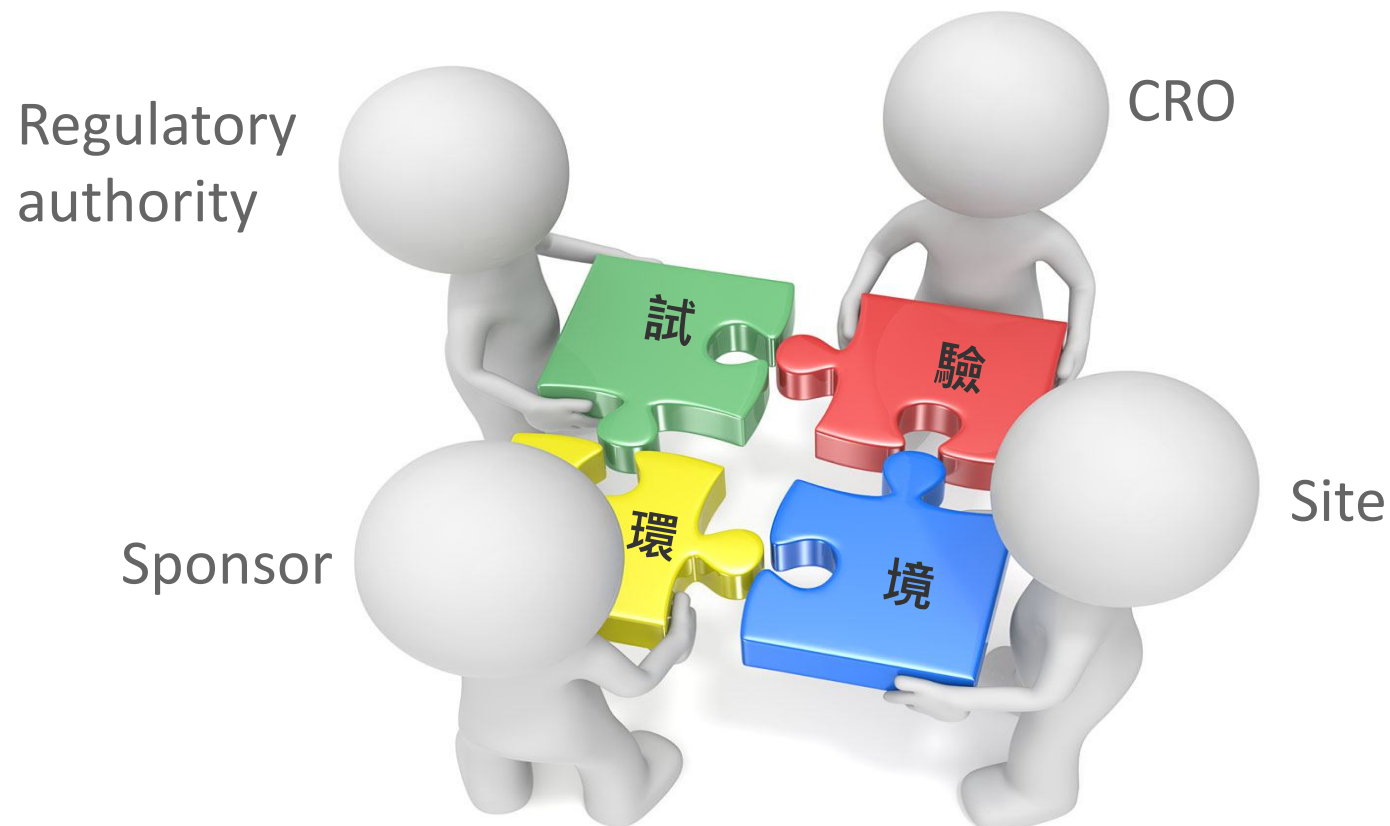
缺失案例-受試者資料

- 受試者納入、排除條件
 - Case Report Form並沒有設計納入/排除條件之checking list，容易造成收納過程中之失誤，如:需排除蟹足腫體質之受試者，惟病歷上無相關紀載，亦無checking list確認。
 - 試驗主持人確認納入排除條件之時間過晚。如:超過10天，即受試者下一次回診之後。
- 不良事件(AE)詳實紀錄及評估
 - 試驗主持人未對死亡案件、SAE案件執行詳細評估。
 - 不良反應應依照症狀或診斷紀錄，如Conjunctivitis，而非以conjunctiva為AE term。
 - 30位受試者長達6個月的試驗期間沒有一件AE，是否主動執行AE之監測尚有疑慮。
- 試驗監測
 - 監測執行不確實，重大試驗偏差於發生後一年多才監測到。
 - 偏差事件之矯正預防措施及re-training未確實執行，導致試驗偏差重複發生。
 - 試驗完成後才執行試驗監測。

缺失案例-電腦化資料與資訊系統

- 臨床試驗所始使用電腦資訊系統及其使用與維護
 - 未提供授權證明、權限控管SOP、系統保密SOP。
 - 未提供系統維護與資料備份的SOP。
 - 未有系統災難復原與異地備援SOP。
- 資料輸入、傳送與更正
 - 未提供授權名單、資料輸入人員之訓練證明。
 - 未提供資料更正SOP。
- 隨機分派
 - 未提供原始隨機碼與隨機碼製造過程相關文件。
 - 部分受試者因Trial manager系統計算錯誤造成分層錯誤。
 - 誤植受試者訊息導致受試者分層錯誤。
 - 計畫書載明Stage 1每一cohort收納6人，實際執行卻每一cohort收納7人。
 - 受試者隨機分配碼，非自第一個隨機碼開始。如:第一位進入隨機分派受試者從R025開始，非R001，R001~R024之編碼留給有執行PK試驗之受試者，如此設計，無法維持針對Primary endpoint評估所製造之隨機分派原則。

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/>