

藥品優良臨床試驗準則簡介

台北榮民總醫院

郭英調 醫師



Good Practice in Drug Development

- **GMP : Good Manufacture Practice**
- **GLP : Good Laboratory Practice**
- **GCP : Good Clinical Practice**
- **GSP : Good Statistical Practice**
- **GRP : Good Review Practice**

藥品優良臨床試驗準則

GCP

臨床試驗設計、執行、監測、稽核、記錄、分析、報告之標準，可確保數據與所報告的結果均為可信與正確，受試者的權利、完整性、與身份機密均被保護。

藥品優良臨床試驗準則

GCP

臨床試驗設計、執行、監測、稽核、記錄、分析、報告之標準，可確保數據與所報告的結果均為可信與正確，受試者的權利、完整性、與身份機密均被保護。

「藥品優良臨床試驗準則」GCP

目的

- 保障受試驗者之人權。(倫理)
- 確認臨床試驗的可信度。(科學)

「藥品優良臨床試驗準則」 GCP

目的

- 保障受試驗者之人權。

Protect the rights and safety of research subjects

- Informed consent
- Ethics committee
- Adverse Event Reporting

「藥品優良臨床試驗準則」 GCP

目的

- 確認臨床試驗結果的可信度。

Ensure the quality and integrity of the data

- Adherence to the protocol
- Accurate and complete documentation
- Drug accountability
- Monitoring
- Archiving

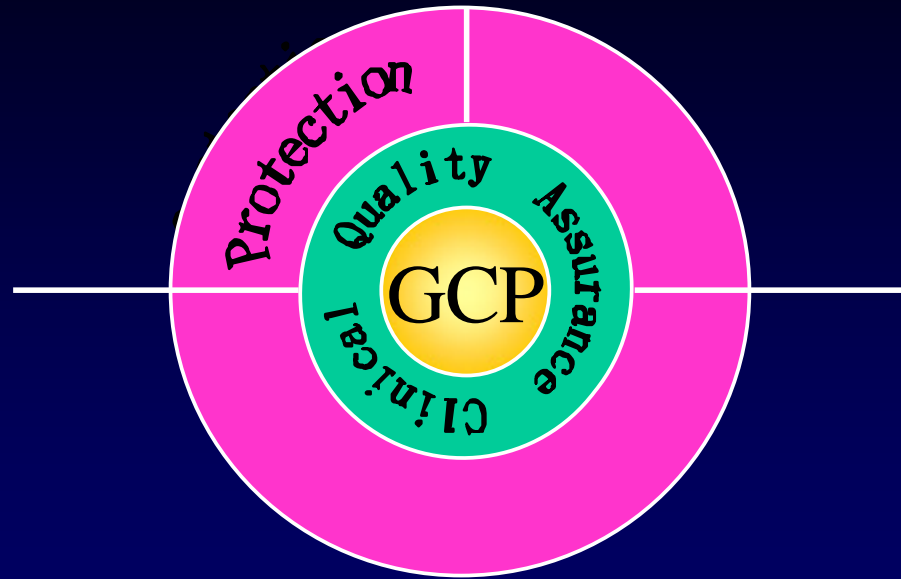
藥品優良臨床試驗準則

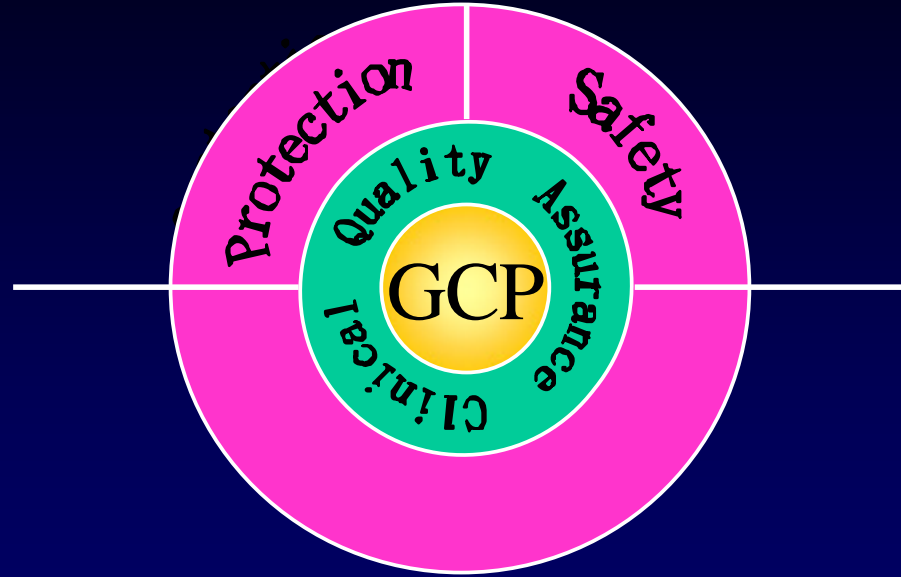
緒論

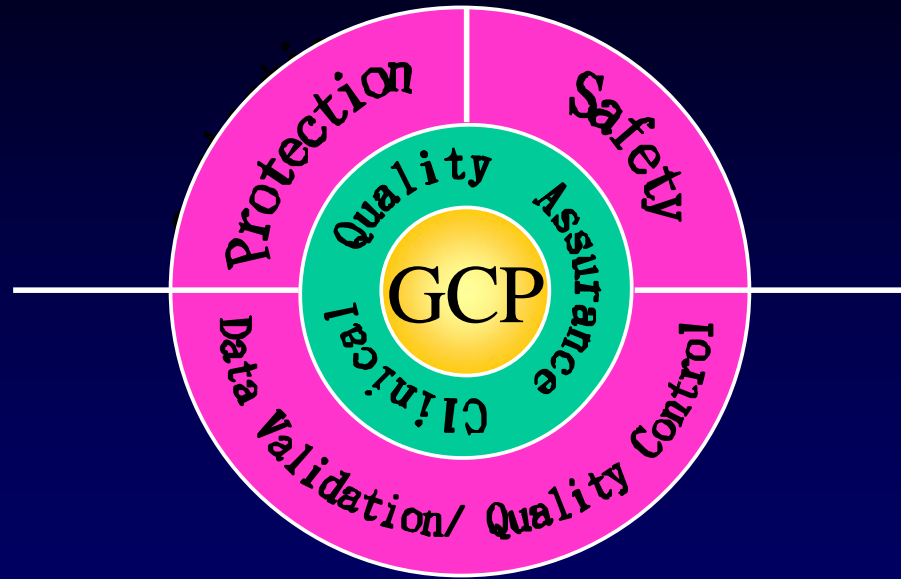
藥品優良臨床試驗準則是依據八十五年十一月二十日公告之「藥品優良臨床試驗規範」，並參考國際醫藥法規協會之ICH E6所制訂的。其為臨床試驗設計、執行、記錄與報告之倫理與科學品質的國際標準。遵守此標準可確保受試者的權利、安全與福祉，使臨床試驗執行與赫爾辛基宣言的原則相符，並可保證臨床試驗數據的可信度。

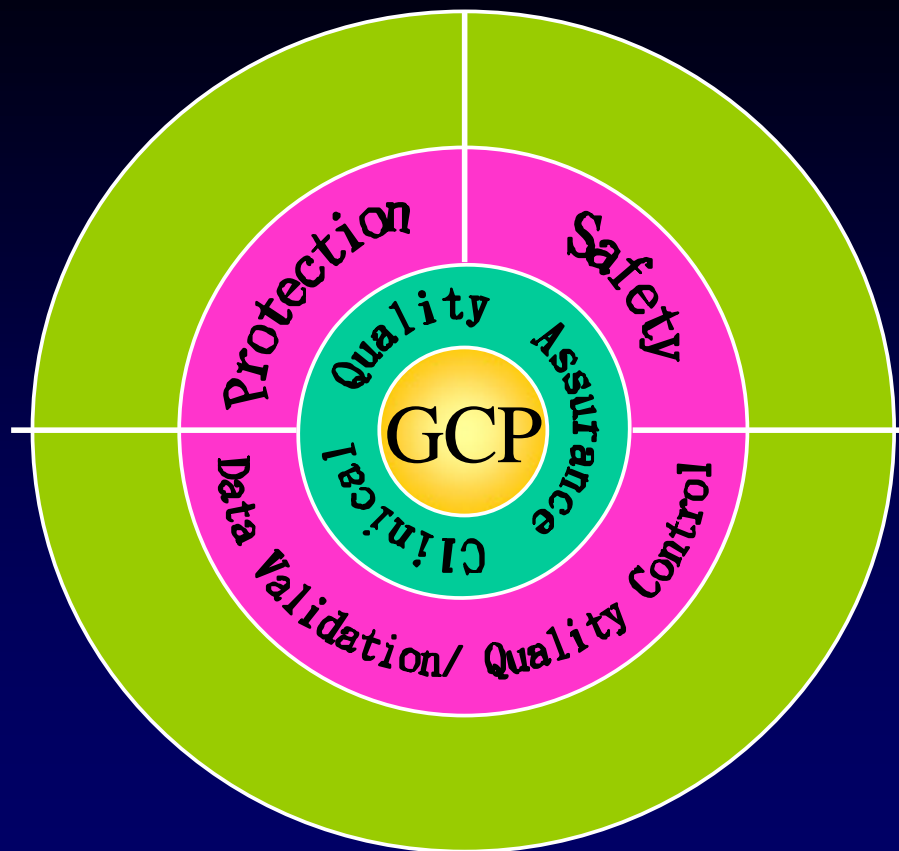


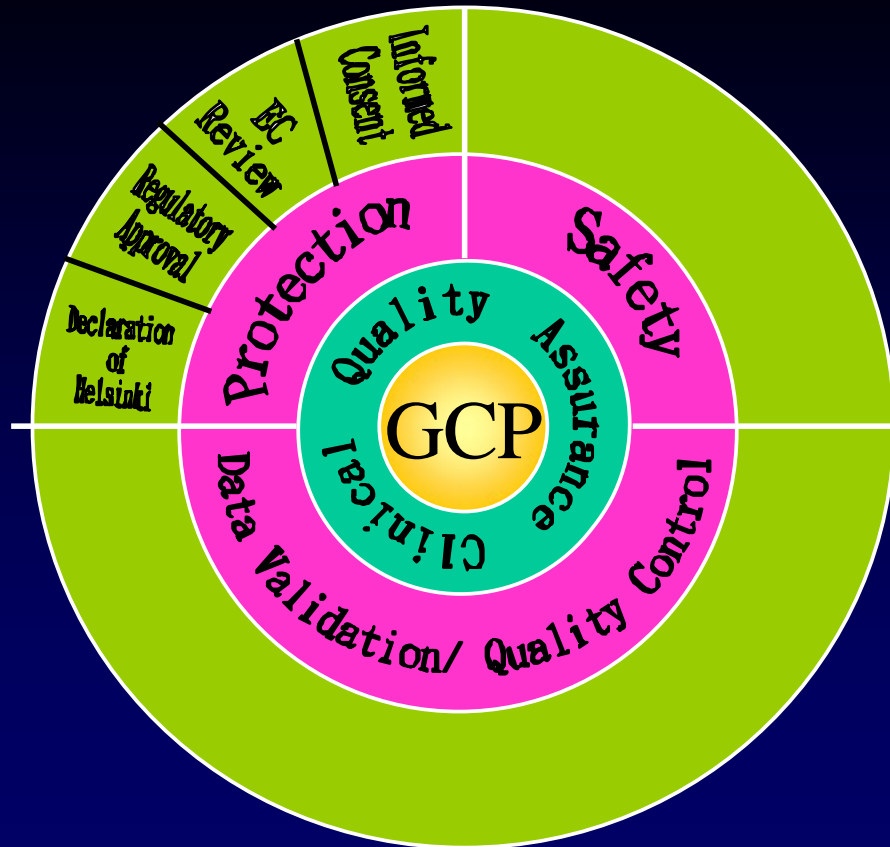


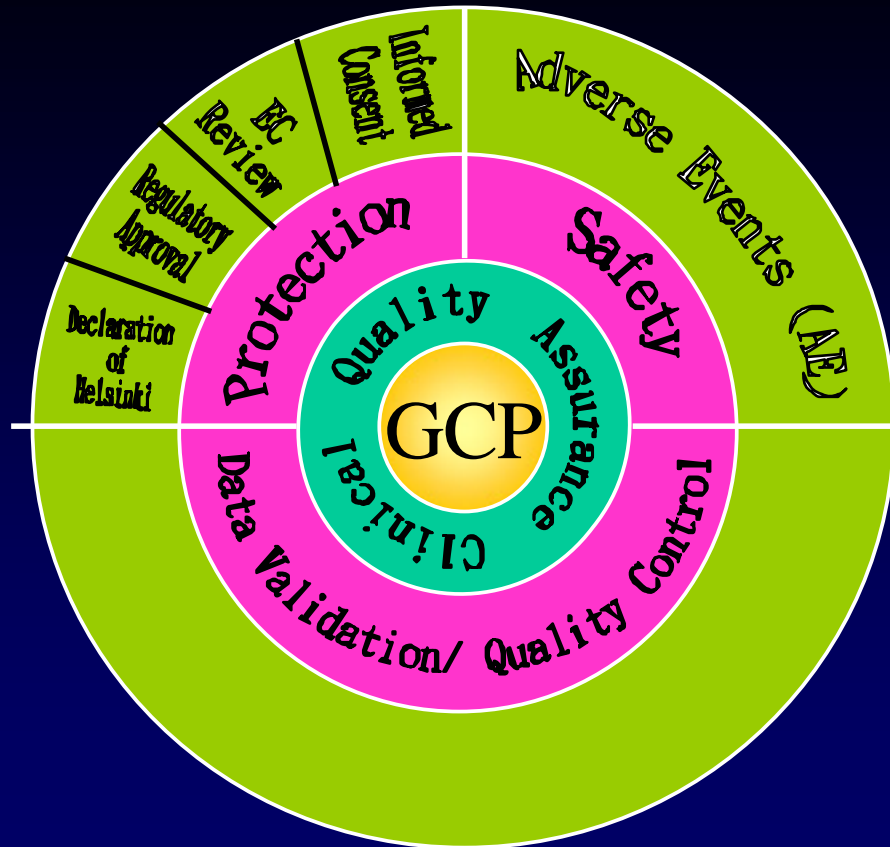


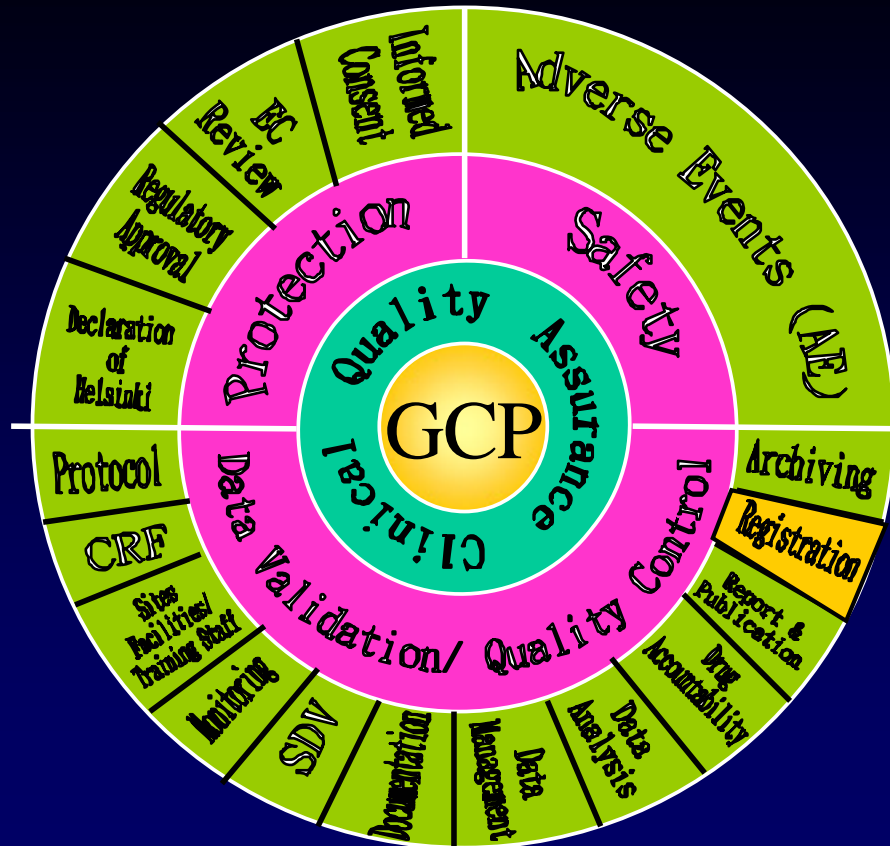


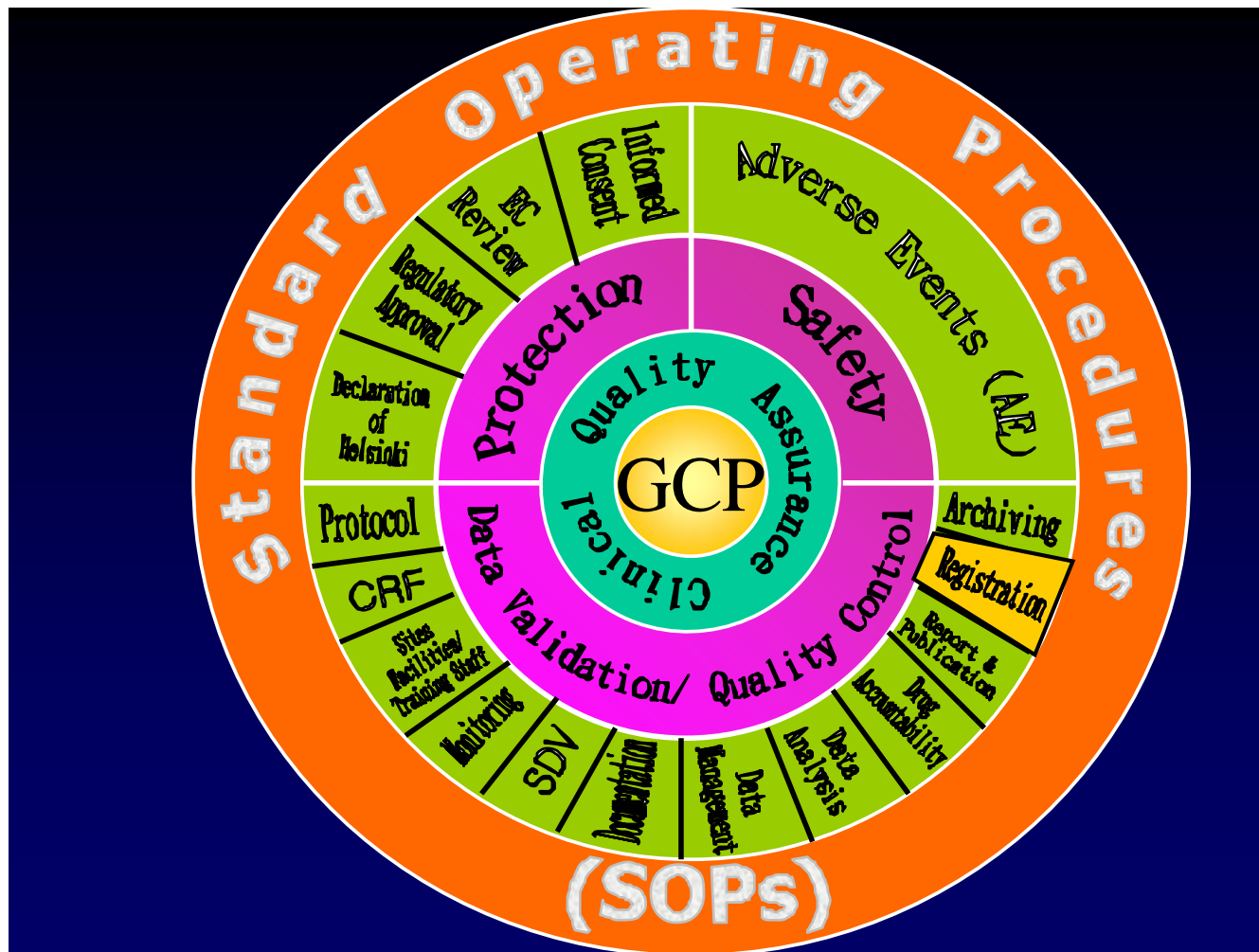




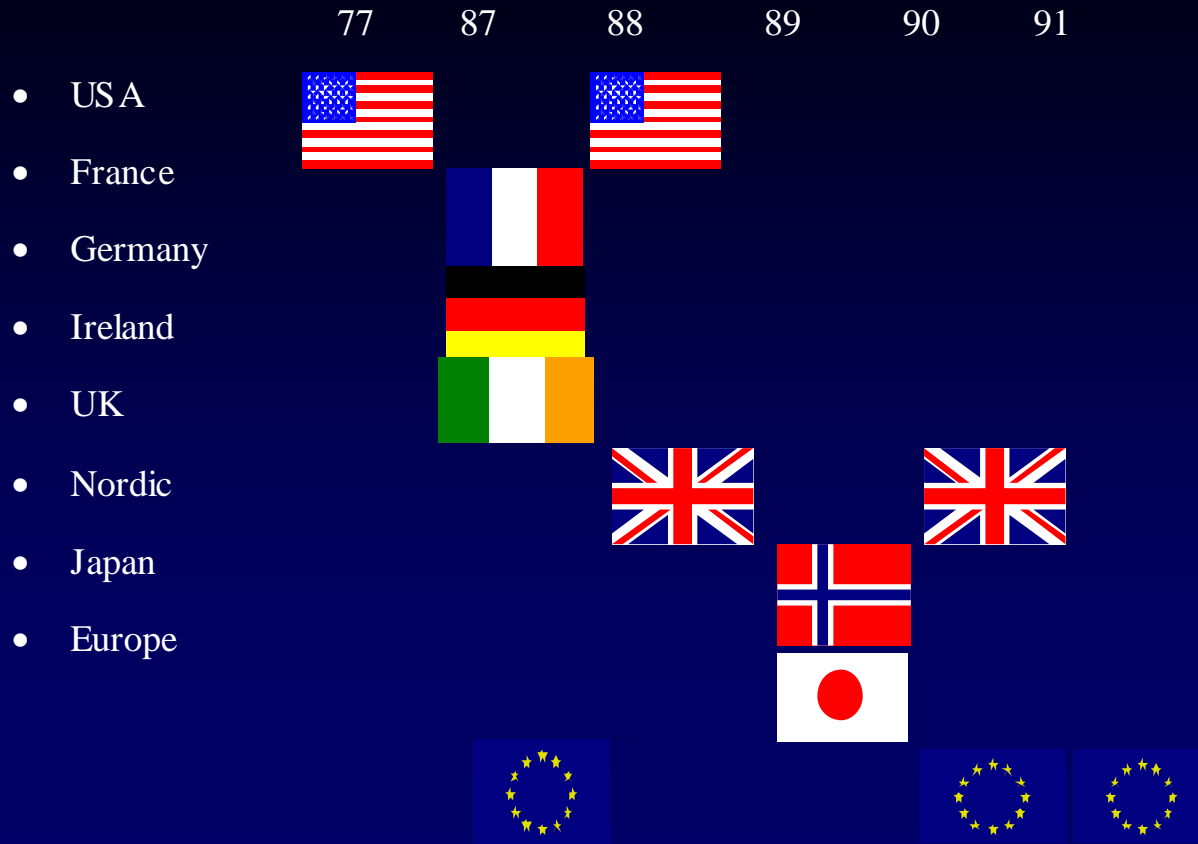








各國GCP公佈時間



國內GCP公佈時間

- 藥品優良臨床試驗規範

八十五年十月十五日修正公布

- 藥品優良臨床試驗準則

九十年九月公布草案 九十一年九月公布

藥品優良臨床試驗準則

GCP

第壹章、名詞解釋

第貳章、基本方針

第參章、人體試驗委員會\獨立倫理委員會

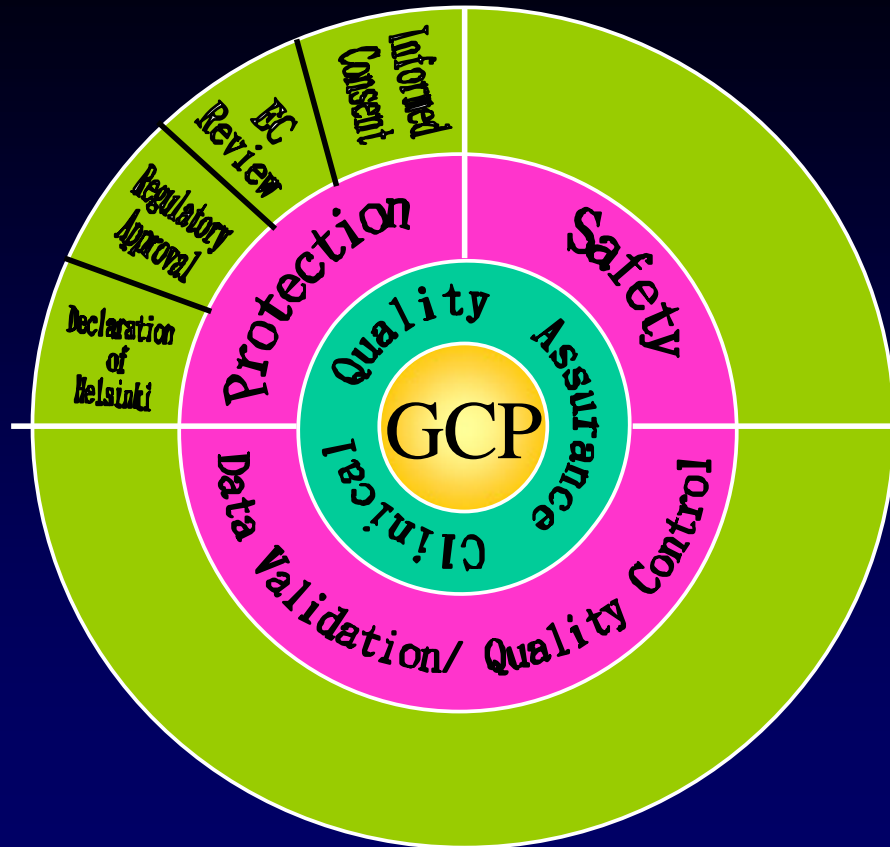
第肆章、試驗主持人

第伍章、試驗委託者

第陸章、臨床試驗計畫書

第柒章、主持人手冊

第捌章、執行臨床試驗的必要資料



人體試驗委員會

Institutional Review Board, IRB

由具醫學\科學背景之專業人員與非醫學\非科學背景之會員組成的獨立團體，其責任為保護受試者的權利、安全與福祉。審查試驗計畫書、包括試驗主持人的資格、設備、與要給受試者簽署受試者同意書之相關文件，並核准\提出贊同意見。

不道德人體試驗

- 二次大戰時德國以真人做試驗。
 - 低氧試驗：200人， 40%死亡。
 - 低溫試驗：300人， 30%死亡。
 - 化學戰劑試驗： 25%死亡。
- 日本細菌戰試驗：731部隊。

醫學研究的倫理準則

- 紐倫堡宣言 (Nuremberg Code for Human Experimentation) 1945年發表。
- 赫爾辛基宣言 (Declaration of Helsinki) 世界醫學會於1964年發表。

赫爾辛基宣言之精神

- 自主：受試驗者，是在被充分告知相關訊息後，自由決定要參加的。
- 有益：參加試驗的風險相對於可能有的好處，是可以接受的。受試驗者參加試驗後，並不會犧牲其權益，仍會受到已證明有效的最佳照顧。

赫爾辛基宣言之功能

- 道德勸說。
- 效果...

美國的不道德人體試驗

- Willowbrook hepatitis study - 1960s.
- Human radiation experiment -1944-74.
- Tuskegee Trial - 1932-72.

Tuskegee Trial

內容

- 於1932 - 1972年由NIH資助的觀察梅毒病程的研究。
- 追蹤200-300位黑人梅毒病患。
- 未告訴病患有關研究的訊息。
- 未簽署同意書。

Tuskegee Trial

問題

- 1943年已發明Penicillin可有效的治療梅毒。
- 但為了完整的觀察梅毒病程，卻故意不治療這些被梅毒感染的貧窮黑人。
- 有許多人死亡。

Tuskegee Trial

經過

- 1972年被媒體舉發。
- 1973年停止。
- 1997年美國總統道歉。

Tuskegee Trial

影響

- 修改法令：定出研究之倫理及法律上的基本要求(IRB同意函)。
- 倫理原則： Belmont Report (1974)。
- 單位需簽署計劃確認書：Multiple (Single) Project Assurance (MPA & SPA)。

Belmond Report

的倫理原則

- 尊重個人 (Respect of persons)
- 有益 (Beneficence)
- 公平 (Justice)

人體試驗委員會

- **組成**：最少五人，包括男性、女性及非專業人士。
- **運作**：定期開會審查，書面紀錄審查意見、會議情形及同意試驗進行。
- **保護受試者權益**：審查主持人的能力是否恰當、計畫設計是否週全可行、因參加試驗導致傷害時，治療、救濟、保險、賠償是否完善。

「人體試驗委員會」同意函

- 醫學雜誌要求論文需有人體試驗委員會同意函。
- 研究資助單位要求申請之計畫書需有人體試驗委員會同意函。

「人體試驗委員會」同意函

- 美國政府資助之醫學及行為科學的研究計畫自1981年起。
- 國家衛生研究院自1999年起。
- 衛生署自2000年起。
- 國科會自2001年起。

受試同意書

Informed Consent

在告知受試者並讓其了解將參與之臨床試驗的相關訊息，與決定是否參與試驗的所有情況後，其自願確認他或她願意參加試驗的過程。受試者同意書應使用書面格式，並經簽署及載明日期。

貳、基本方針

(GCP第七十一條)

受試者參與試驗前，
應獲得其自願給予之受試
者同意書。

受試者同意書

- 受試者同意書是證明醫師已善盡告知義務，並確保受試者權益的最重要工具。
- 是IRB審查臨床試驗計畫時，最重要的審查項目之一。

受試者同意書目的

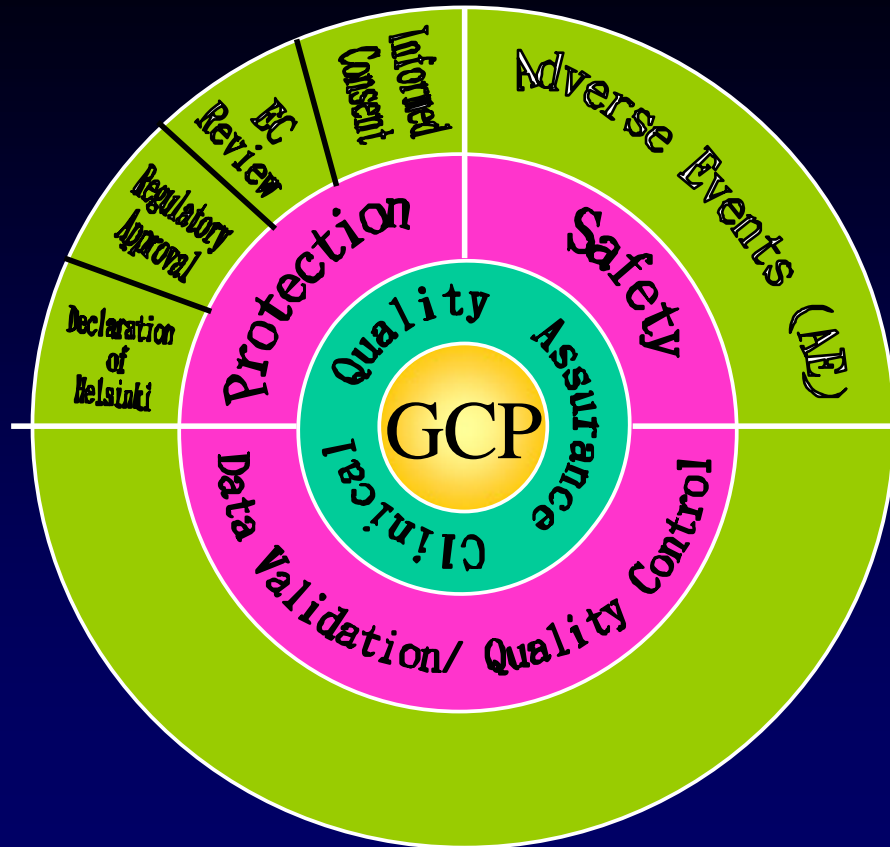
- 受試者同意書(Informed consent)是確認醫師已善盡告知義務，並確保受試者權益的最重要工具。

受試者同意書寫作原則

- 口語化：
 - 文字內容力求親切且口語化，以國三程度(受完基本教育者)能夠理解為原則。

受試者同意書寫作原則

- 內容合宜：
 - 不宜過長，但病患知道後，有可能會阻礙參與意願的內容，一定要寫。
 - 不是合約的全部內容。
 - 相關法規的規定：醫療法施行細則、ICH-GCP。



藥品不良反應

Adverse Drug Reaction, ADR

在新藥或其新用法，特別是治療劑量可能尚未確立的未上市前臨床經驗裏，所有新藥的有害與未預期反應，無論在任何劑量發生時，皆為藥品不良反應。

不良事件

Adverse Event , AE

受試者使用藥品後的任何不良情況，其不一定與該治療有因果關係。因此不良事件可為使用藥品（研究用藥品）所產生的任何不良與未預期徵候（包括檢驗異常）、症狀、或疾病，無論其是否與藥品（研究用藥品）有關。

嚴重不良事件

Serious Adverse Event, SAE

服用研究用藥品任何劑量所發生之不幸事件：包括死亡、危及生命、導致病人住院或延長住院時間、造成永久性殘疾、先天性畸形。

嚴重不良事件

Serious Adverse Event, SAE

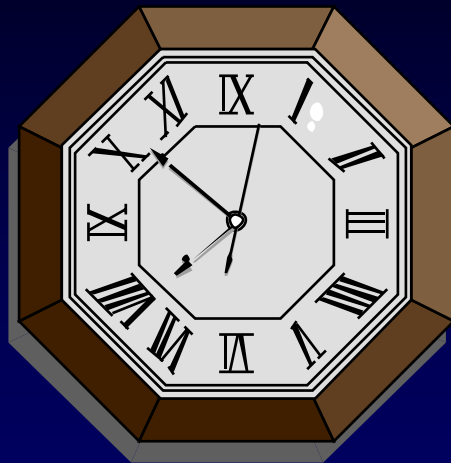
- Fatal
- Life threatening
- Results in or prolongs hospitalization
- Disabling or incapacitating

嚴重不良事件 SAE

GCP第150條

....所有嚴重不良事件都應立即報告給試驗委託者。並於其後立即提供書面細節報告。即刻和後續報告應以受試者的唯一代碼代表，而非受試者的名字、身分證字號、或地址。試驗主持人也應遵守相關法規要求通報嚴重且未預期之藥品不良反應給衛生主管單位與人體試驗委員會。

Timeframes !

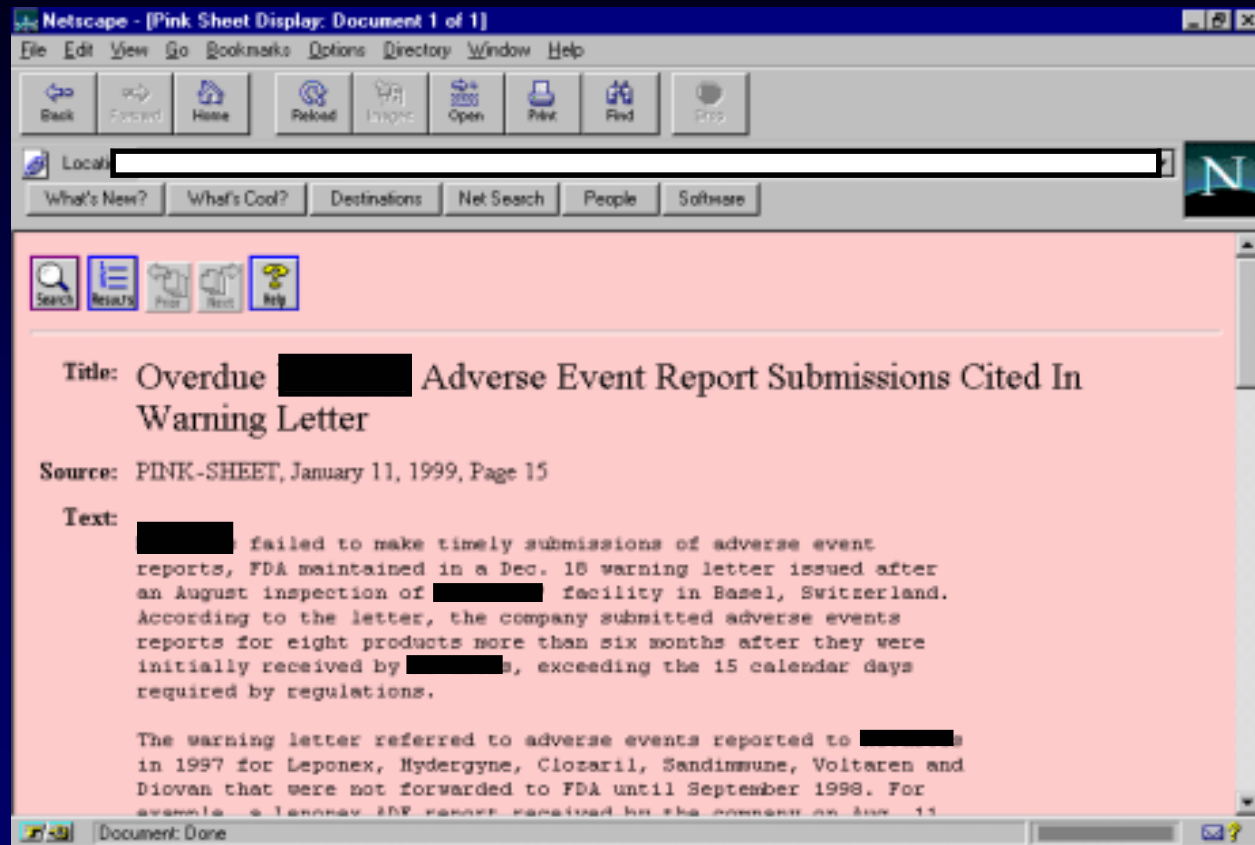


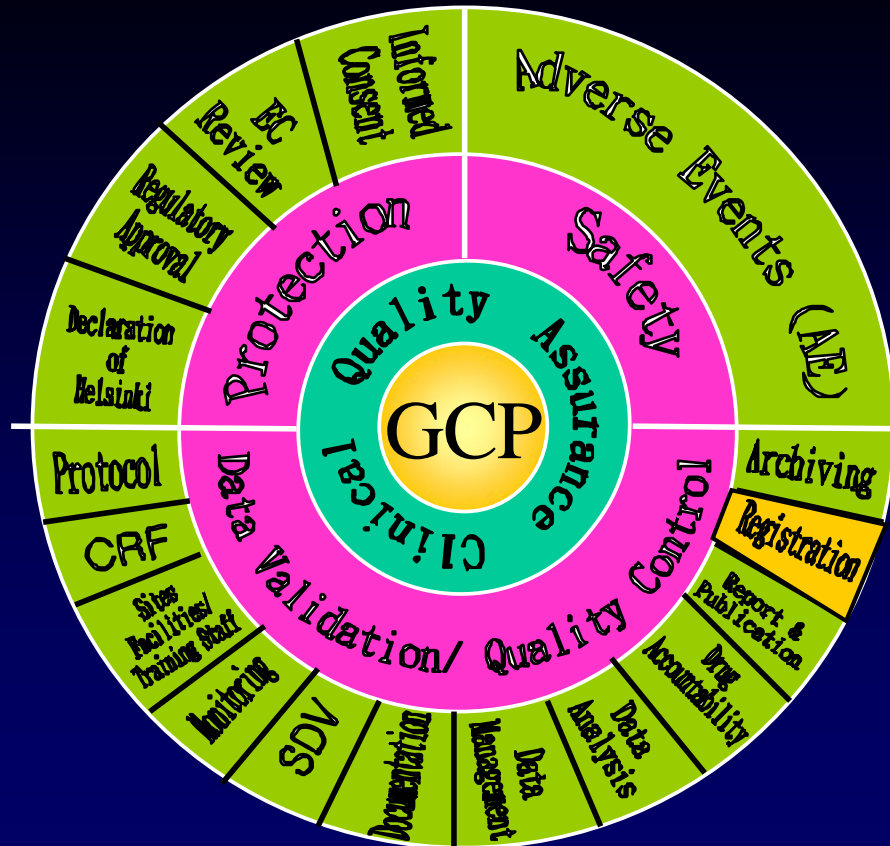
SAE reporting timeframes are

challenging

- Other SAEs
 - Investigator must send SAE form **within 48 hours**
 - Safety Department have **15 calendar days** to issue reports to Regulatory Authorities from time of initial notification to any representative

Consequences of missing the 15 day deadline!





臨床試驗之品質保證

- 監測 Monitoring：每個病例都看。
- 稽核 Audit：可以抽查方式進行。
- 查核 Inspection：以抽查方式進行。

監測

Monitoring

- 監督臨床試驗進度與確保臨床試驗有依照臨床試驗計畫書、標準作業程序、藥品優良臨床試驗準則與相關法令規定之行為。

稽核

Audit

有系統且獨立地檢視臨床試驗相關活動與文件，以決定臨床試驗相關活動的進行、數據記錄、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。

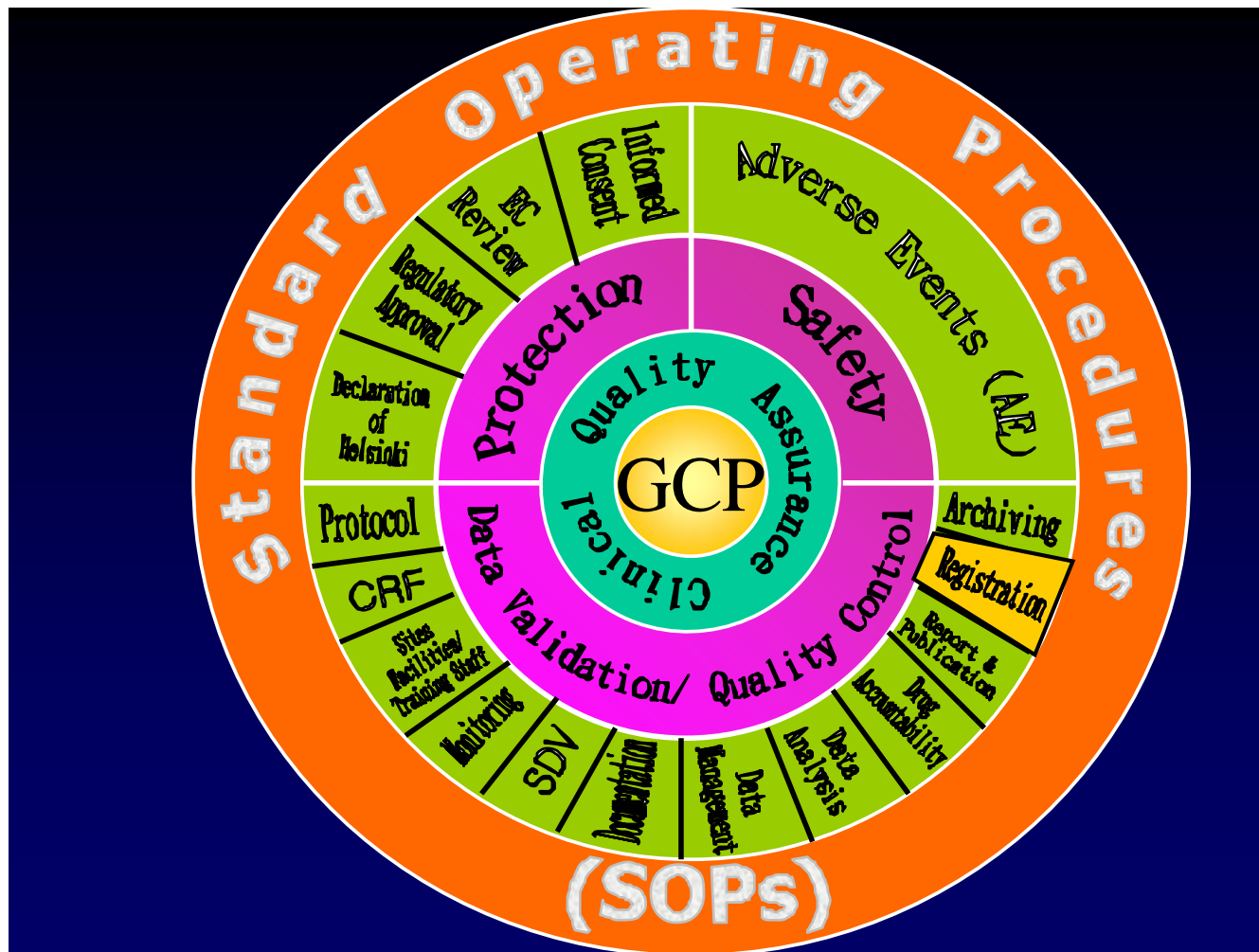
查核

Inspection

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、試驗委託者與\或受託研究機構之資源，或其他主管機關認為適當的設備。

GCP稽查核之基本精神

- 臨床試驗執行時的每一個步驟，都可在事後驗證是曾經做過的。
- 凡發生過的，必留下記錄；未留下記錄，就是未曾發生的。



標準作業程序

Standard Operating Procedures, SOP

• 為使某特定功能有一致性表現之詳細書面指引。

GCP查核

- 對象：所有以查驗登記為目的之臨床試驗。
- 方式：依查核作業的標準作業程序執行。
 - 主持人簡報。
 - 進行查核。
 - 查核結果溝通。

GCP查核與藥物審議之流程



查核記錄表

I、基本資料

II、臨床試驗的執行人員

III、臨床試驗進行的場所

IV、人體試驗委員會

V、受試同意書

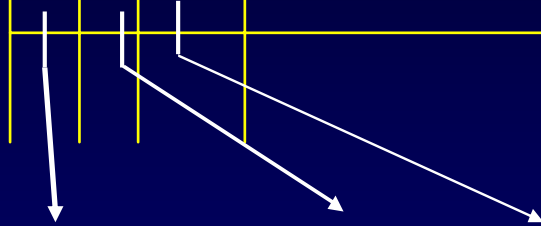
VI、查核記錄表

摘要敘述

逐項確認

查核記錄表

| 條 | 項 | 款 | 查核項目 |
|---|---|-----|---------------------|
| 貳 | 六 | (一) | *2.1 書面計畫書及核准文件(日期) |
| | | | |



The diagram shows three arrows originating from the table cells: one from '條' (Article) pointing to '第貳條' (Article 2), one from '項' (Item) pointing to '第六項' (Item 6), and one from '款' (Paragraph) pointing to '第一款' (Paragraph 1).

藥品優良臨床試驗規範(GCP)

第貳條

第六項

第一款

查核記錄表-自行查核

| | | | 查核項目 | 自行查核 |
|---|----|-----|----------------|----------------|
| 陸 | | | 1.1與監試者之電話與訪視 | Monitor record |
| 伍 | 三二 | | 1.2研究藥品目前狀況 | y/m approved |
| 肆 | 一四 | (四) | 1.3瞭解計劃書內容 | √ |
| 肆 | 一九 | | 1.4瞭解計劃書主持人之義務 | √ |
| 伍 | 三一 | | 1.5委託者授予權責與監督 | √ |
| 伍 | 四二 | | 1.6提前中止試驗之原因 | NA |

查核記錄表

自行查核填寫說明

- 授權與管理

- 1.1 瞭解計畫主持人之義務

說明：主持人是否了解計畫主持人之義務。

填寫範例：是。

附註：主持人請到場說明。

詢問計畫主持人是否瞭解GCP相關規定，
如：ADR通報、CRF記錄及修正等。

查核各科別藥品統計

2001.1.1-2001.12.31 31件

| | | |
|-----|----|--------|
| 胸腔科 | 6 | 19.35% |
| 婦產科 | 5 | 16.13% |
| 神經科 | 4 | 12.90% |
| 抗生素 | 4 | 12.90% |
| 胃腸科 | 3 | 9.68% |
| 精神科 | 2 | 6.45% |
| 風濕科 | 2 | 6.45% |
| 其他 | 5 | 16.13% |
| 合計 | 31 | 100.0% |

查核缺失項次統計

2000-30件 vs. 2001-31件

| 查核項目 | 2000 | 2001 |
|------------|------|------|
| 授權與管理 | 4 | 0 |
| 試驗計畫書 | 5 | 8 |
| 受試者同意書 | 8 | 7 |
| 人體試驗委員會 | 7 | 22 |
| 受試者資料 | 77 | 62 |
| 研究藥品之管理 | 30 | 30 |
| 記錄保存 | 27 | 29 |
| 電腦化資料與資訊系統 | 24 | 23 |
| 合計 | 182 | 181 |

查核最高缺失數項次統計

2000-30件 vs. 2001-31件

| 查核項目 | 2000 | 2001 |
|------------|------|------|
| 授權與管理 | 1 | 0 |
| 試驗計畫書 | 1 | 4 |
| 受試者同意書 | 1 | 2 |
| 人體試驗委員會 | 1 | 5 |
| 受試者資料 | 6 | 7 |
| 研究藥品之管理 | 9 | 4 |
| 記錄保存 | 3 | 3 |
| 電腦化資料與資訊系統 | 5 | 7 |
| 合計 | 16 | 13 |

查核有缺失案件數統計

2000-30件 vs. 2001-31件

| 查核項目 | 2000 | 2001 |
|------------|------|------|
| 授權與管理 | 4 | 0 |
| 試驗計畫書 | 5 | 4 |
| 受試者同意書 | 8 | 5 |
| 人體試驗委員會 | 7 | 12 |
| 受試者資料 | 27 | 17 |
| 研究藥品之管理 | 13 | 15 |
| 記錄保存 | 20 | 22 |
| 電腦化資料與資訊系統 | 15 | 10 |

FDA查核結果

- NAI (No Action Indicated)
- VAI (Voluntary Action Indicated)
- OAI (Official Action Indicated)

FDA查核結果

- NAI (No Action Indicated)
- VAI (Voluntary Action Indicated)
- OAI (Official Action Indicated)

FDA查核結果

- NAI (No Action Indicated)
 - 約佔20% 。
 - 查核結果對研究結論無影響。
- VAI (Voluntary Action Indicated)
- OAI (Official Action Indicated)

FDA查核結果

- NAI(No Action Indicated)
- VAI(Voluntary Action Indicated)
 - 約佔71% 。
 - 查核結果對研究結論有小的影響。
 - Re-inspection is possible 。
- OAI(Official Action Indicated)

FDA查核結果

- NAI(No Action Indicated)
- VAI(Voluntary Action Indicated)
- OAI(Official Action Indicated)
 - 約佔9% 。
 - 查核結果對研究結論有明顯的影響。
 - Re-inspection is likely。

衛生署查核結果

- 不需對查核結果提出說明。
- 需對查核結果提出說明。
- 重查另一家醫院。
- 重查同一家醫院。
- 案件撤銷。

查核後的處置

2000-30件 vs. 2001-31件

| | 2000 | 2001 |
|------------|------|------|
| 不需說明 | 1 | 1 |
| 補充說明後通過 | 26 | 22 |
| 重查 | 2 | 0 |
| 不準備查(自行撤銷) | 2 | 1 |
| 尚未結案 | 0 | 6 |
| 合計 | 31 | 31 |

