

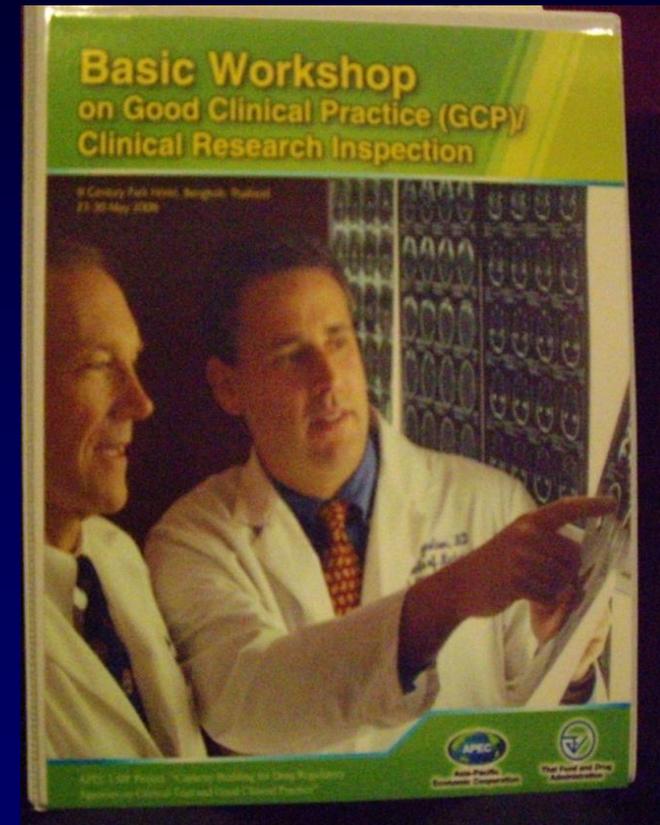
從GCP查核談中藥臨床試驗

郭英調

國立陽明大學 臨床醫學研究所副教授
台灣受試者保護協會 創會理事長

Basic Workshop on GCP clinical inspection May 27-30, 2008 Bangkok

FDA inspectors 主講, APEC 國家代表參加



Advanced Workshop on GCP clinical inspection March 2-6, 2009 Bangkok

FDA inspectors 主講, APEC 國家代表參加



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**

GCP : Good Clinical Practice

- ICH-GCP
- WHO-GCP
- DOH-GCP

衛生署法規命令

(依藥事法第42條第2項)

Good Clinical Practice (GCP) is . . .

- A standard by which clinical trials are designed , implemented and reported so that there is assurance that the **data are credible**, and that the rights, integrity and confidentiality of the **subjects are protected**.

--ICH E6

臨床試驗

- 藥品優良臨床試驗準則 第一章第三條之一
- **臨床試驗**：以發現或證明藥品在臨床、藥理或其他藥學上之作用為目的，而於人體進行之研究。

The 13 principles in ICH-GCP

1. Clinical Study Conduct

- Ethical principle in the Declaration of Helsinki
- Consistent with GCP
- Applicable regulatory requirements

2. Risk vs. Benefits

- A study should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks

3. Subject Protection

- The rights, safety & well-being of the study subjects prevail over the interests of science

The 13 principles in ICH-GCP (Cont.)

4. Study Drug Information

- Adequate & available non-clinical & clinical information to support the proposed study

5. Clinical Study Protocol

- Described in a clear, detailed & scientific way

6. Compliance with Clinical Study Protocol

- Prior IRB/IEC approved CSP

7. Medical decisions made by a qualified physician/dentist

The 13 principles in ICH-GCP (Cont.)

8. Qualified Individuals

- By education, training & experience to perform his/her respective tasks

9. Informed Consent

- Obtain from every study subject prior to clinical study participation

10. Clinical Study Documents

- Be recorded, handled & stored in a way for allowing its accurate reporting, interpretation & verification

The 13 principles in ICH-GCP (Cont.)

11. Confidentiality

- Respect the privacy and protect confidentiality of records

12. Handling Study Drugs

- Should be manufactured, handled & stored in accordance with GMP
- Should be used in accordance with the approved CSP

13. Quality Procedures

- Assure the quality of every aspect of the study

Who are responsible for GCP

The responsibility for GCP is shared by all of the parties involved, including:

- **sponsors**
- **investigators and site staff**
- **contract research organizations (CROs)**
- **ethics committees**
- **regulatory authorities**
- **research subjects.**

國內GCP公佈時間

- 藥品優良臨床試驗規範
 - 八十五年11月20日公布
 - 九十年9月20日修正公布公布
- 藥品優良臨床試驗準則
 - 九十四年1月6日頒佈

法規性質

	藥品優良臨床試驗規範	藥品優良臨床試驗準則
依據	參考國際醫藥法規協會(ICH) E6 修訂	
法規性質	行政規範	法規命令 (依藥事法第42條第2項)
章節	8章232條	8章123條
對象	查驗登記用之藥品臨床試驗-應遵守 學術研究用之藥品臨床試驗-建議參考	

「藥品優良臨床試驗準則」說明

GCP

- 為確保藥品臨床試驗之執行確實遵守研究倫理且試驗所得數據正確可信，……
- 本準則為判斷資料之可信度，及國內臨床試驗之倫理與科學品質能符合國際標準，以確保受試者之權利、安全與福祉，並與赫爾辛基宣言之原則相符……。

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。

「藥品優良臨床試驗準則」

目的

- 遵守研究倫理。(倫理)
- 所得數據正確可信。(科學)

藥品優良臨床試驗準則

八章一百二十三條

第壹章、總則

第貳章、受試者保護

第參章、人體試驗委員會

第肆章、試驗主持人

第伍章、試驗委託者

第陸章、臨床試驗之申請與審查

第柒章、臨床試驗之進行

第捌章、附則

第一章 總則

- 主管機關為行政院衛生署。
- 名詞定義，如：不良反應；不良事件
- 符合赫爾辛基宣言之倫理原則
- 有同意權人為配偶及同居之親屬
- 不得強迫或不當影響；得不附理由隨時退出；補助
不得有不當影響；保密
- 非經人體試驗委員會之核准，不得進行藥品臨床
試驗
- 臨床試驗之資料，應予記錄及保存。

第二章 受試者保護

- 臨床試驗開始前，試驗主持人應取得受試者同意
- 應使用口語化及非技術性之語言，且為受試者所能理解者
- 受試者應於同意書簽名
- 受試者同意書有一定應說明之內容(格式)
- 治療或處置緊急病況之臨床試驗，預期無法預先取得同意之例外情形
- 法定代理人不得代理受試者同意參與非以治療為目的之臨床試驗(有例外規定)

第三章 人體試驗委員會

- 試驗機構為審查藥品臨床試驗，應設人體試驗委員會
- 組成及運作，應符合主管機關公告之規定
- 委員未親自參與人體試驗委員會之審查及討論，不得參與決議或提出意見
- 應保存書面作業程序、委員名單、委員職業及聯繫名單、送審文件、會議紀錄、信件、及其他臨床試驗相關資料至試驗結束後三年

第四章 試驗主持人

- 應符合主管機關規定之資格
- 應完全熟悉試驗藥品於試驗計畫書、最新版主持人手冊、藥品資訊...
- 應有充分時間以執行與完成試驗
- 應確保所有試驗相關人員對試驗計畫書及研究藥品充分了解，以及其於臨床試驗中之責任與工作

第五章 試驗委託者

- 維護試驗數據的品質與完整性之最終責任
- 得設立獨立數據監測委員會(DSMB)
- 應執行品質管制，以確保所有數據之可信度及其處理之正確性
- 試驗主持人或相關人員不遵從試驗計畫書或本準則之規定時，試驗委託者應採取迅速之措施以確保其遵從

第五章 試驗委託者

- 應確保試驗於適當之監測下執行
- 監測之目的：確保受試者之權利及福祉受到保護；確保所報告之試驗數據準確、完整；確保試驗之執行符合已核准試驗計畫書及其修正書、本準則及相關法規之規定

第六章 臨床試驗之申請與審查

(人體試驗委員會)

- 應具申請書並依規定提出文件
- 宜於一個月內完成臨床試驗之審查
- 人體試驗委員會應根據受試者所承受之風險，定期評估進行中之臨床試驗。前項評估每年至少應進行一次。

第七章 臨床試驗之進行

- 試驗主持人及試驗機構應與試驗委託者同簽署試驗計畫書或另行簽訂書面契約，以確認雙方之同意。
- 試驗主持人或經其指定之人員，應記錄及解釋執行試驗計畫書之偏差。
- 試驗藥品僅得使用於經核准之臨床試驗計畫。
- 應向受試者解釋如何正確使用試驗藥品，並應於臨床試驗中每隔一段適當時間，檢查受試者是否遵守說明。

第七章 臨床試驗之進行

- 個案報告表中之資料，應與原始資料相同。如有差異，應解釋其原因。
- 個案報告表之任何修正，應記錄其修正日期及修正原因，且不得覆蓋原先之紀錄。
- 發生重大影響臨床試驗執行或增加受試者風險之情形，試驗主持人應立即向試驗委託者、人體試驗委員會及主管機關提出書面報告。
- 受試者發生任何嚴重不良事件，試驗主持人應立即通知試驗委託者，並儘快提供詳細書面報告。
- 以下情形發生時，試驗委託者應立刻通知：
 - 一、可能危害受試者安全之新發現。
 - 二、影響試驗執行之新發現。
 - 三、影響人體試驗委員會同意試驗繼續進行之新發現。

第八章附則

- 本準則施行前已依藥品優良臨床試驗規範進行藥品臨床試驗者，於本準則施行後，應依本準則之規定辦理。
- 本準則自發布日施行。

「藥品優良臨床試驗準則」說明

Good Clinical Practice, GCP

- 為確保藥品臨床試驗之執行確實遵守研究倫理且試驗所得數據正確可信，……
- 本準則為判斷資料之可信度，及國內臨床試驗之倫理與科學品質能符合國際標準，以確保受試者之權利、安全與福祉，並與赫爾辛基宣言之原則相符…。

GCP倫理方面之規定—基本方針

- 執行臨床試驗應符合赫爾辛基宣言之倫理原則（第4條1項）
- 預期利益應超過可能風險及不便，始得進行試驗（第4條2項）
- 受試者之權利、安全與福祉是最重要之考量，且應勝於科學及社會之利益（第4條3項）
- 試驗主持人應於臨床試驗進行前，取得受試者自願給予之受試者同意書（第5條1項）...

倫理方面之規定—人體試驗委員會

- 責任
 - 確保受試者的權利，安全以及福祉受到保護
 - 組成、功能及運作
 - 至少五人、一位非科學背景、一位非機構內成員
 - 作業程序
 - 紀錄
 - 管理
- 「醫療機構人體試驗委員會組織及作業基準」92.11.12

倫理方面之規定—受試者同意制度

- 受試者同意書
 - 應經核准（16條）
 - 有可能影響受試者參與意願之新資訊，應更新並經核准，且告知受試者（17條）
 - 不得含有令受試者放棄法定權利，或免除試驗主持人、試驗委託者等之責任的語句（18條）
 - 使用口語化的，非技術性的語言（19條）
 - 應記載內容（22條）
- 取得同意的程序
 - 試驗主持人或試驗相關人員不應強迫或不適當地影響受試者參與或繼續參與臨床試驗的意願（8條）
 - 充分時間和機會，以詢問試驗的細節並決定是否參與試驗。對於所有問題，應給予滿意的回答（20條2項）
 - 參加試驗前，親筆簽署並載明日期（20條1項）

受試者同意書內容

(GCP第廿二條)

- 為一種研究
- 試驗目的
- 治療及分配機率
- 治療程序
- 受試者責任
- 試驗中尚在試驗的部分
- 可預期危險
- 可預期利益
- 其他治療之可能好處或風險
- 補償或治療
- 可獲得的補助
- 可能的費用
- 可隨時退出試驗而不至損失利益
- 同意相關單位檢閱
- 保密
- 新資訊之立即告知
- 雙方之聯絡人
- 終止試驗之可預期情況及理由
- 預計時間
- 預計人數

受試者同意書目的

- 受試者同意書(Informed consent)是確認研究者已善盡告知義務，並確保受試者權益的最重要工具。
- 受試者同意書並非合約，而是證明研究人員在進行研究前，有取得受試者知情同意的證據。

受試者同意書的保護功能

- 倘若有人質疑研究者是在未經受試者同意，強迫受試者提供資料，指責研究者不當取得其資訊時，
- 研究者若能拿出經受試者簽署之同意書，就是證明研究是符合倫理進行之最佳證據。
- 因此受試者同意書不只是保障受試者知的權利，也保護研究人員的清白。

赫爾辛基宣言2008年版

第廿六條 取得同意書需注意

- 醫師在取得受試同意書時，應特別注意受試者是否對醫師有依賴關係，或受試者是否在脅迫下同意。
- 在此情況下，此受試同意書應由一位充分瞭解此研究，但獨立於此醫病關係外之合格人員取得。

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。
 - 提及「受試者」或「病患」處，請統一以第二人稱「您」取代。若為兒科研究，可以「您的小孩」稱之。

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。
 - 一個有理智的人在決定是否參與研究時所想知道的所有訊息 (理智人原則)
 - 相關法規的規定：醫療法、醫療法施行細則、ICH-GCP。

確認病患了解程度

Informed Consent Evaluation Feedback Tool

1. 本研究的目的是：
2. 參加本研究的好處是：
3. 參加本研究可能有的危險是：
4. 我不參加本研究沒有其他治療方法：對/ 錯 (治療方法是：)
5. 我需付錢才能參加本研究：對/ 錯
6. 我參加後可以隨時改變心意退出：對/ 錯
7. 我參與本研究是自願的：對/ 錯
8. 研究相關人員及主管機關將審閱我在研究提供的資料：對/ 錯

同意權之行使

- 原則：本人
- 無行為能力人：法定代理人代為同意
- 限制行為能力人：法定代理人同意
- 無意識或精神錯亂：有同意權人
 - 配偶、同居之親屬

見證人(GCP第廿一條)

- 受試者、法定代理人或有同意權之人皆無法閱讀時，應由見證人在場參與所有有關受試者同意書之討論。
- 見證人應閱讀受試者同意書與提供受試者之任何其他書面資料，以見證試驗主持人或其指定之人員已經確切將其內容向受試者、法定代理人或有同意權之人為解釋，並確定其充分了解所有資料之內容。
- 確定受試者、法定代理人或有同意權之人之同意完全出於其自由意願。
- 試驗相關人員不得為見證人。

得隨時退出 (GCP第九條)

- 受試者得不附理由隨時退出臨床試驗。
- 前項情形，試驗主持人應在尊重受試者之權利及意願之條件下，盡量確認其退出試驗之原因。

對受試者之補助

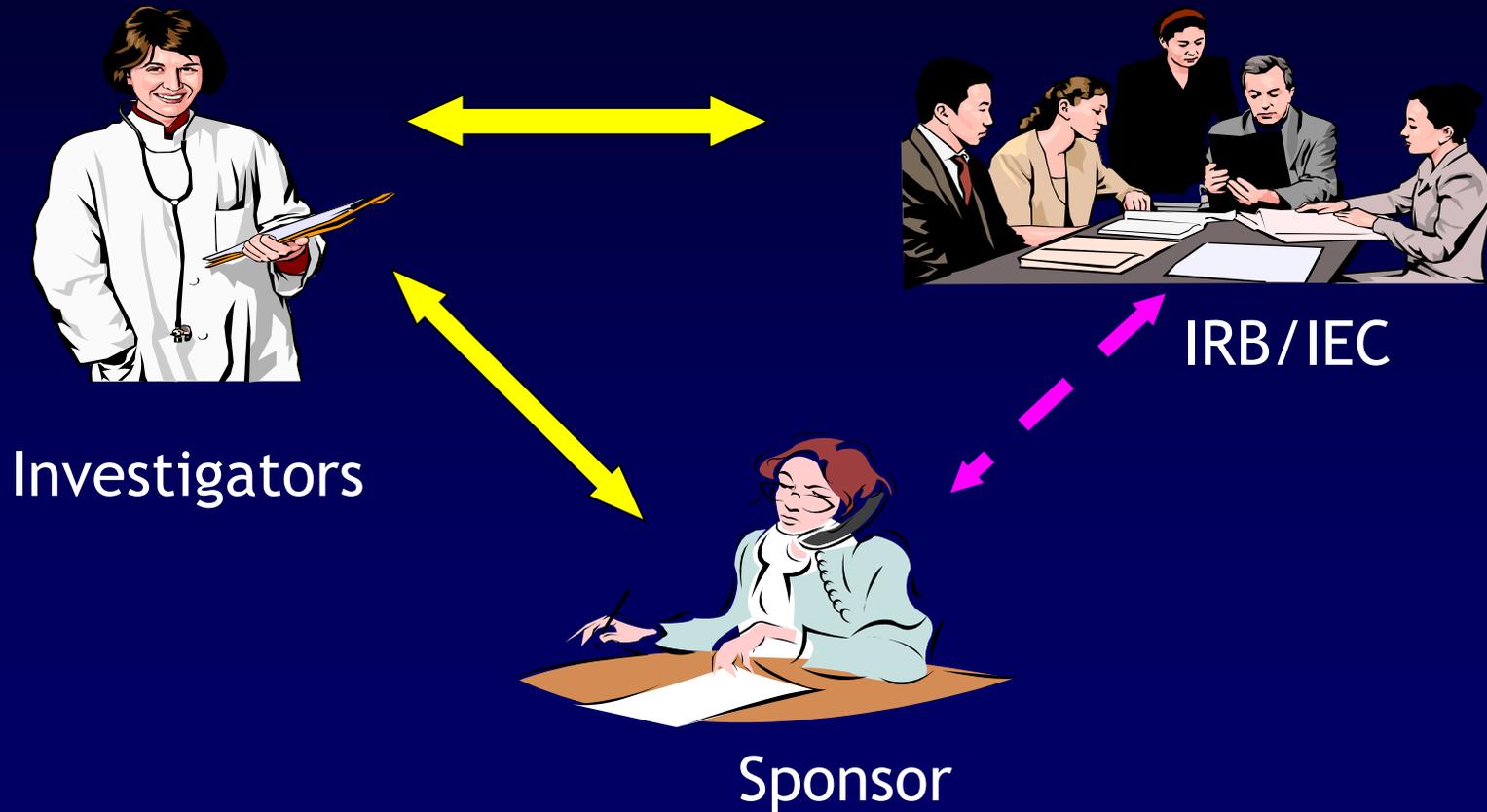
- 試驗委託者對於受試者可獲得之補助及付款方式，不得有強迫或不當影響受試者之情形。
- 受試者之補助，應按臨床試驗進行之進度依比例給付之，不得於試驗完成後方為給付。但小金額者，不在此限。
- 受試者補助之付款方式、金額及付款進度，應載明於受試者同意書及其他給與受試者之書面資料；補助按比例分配付款之方式，應詳細說明。

安全性方面—基本方針

- 籌畫試驗計畫時，試驗委託者應有充分之非臨床或臨床研究之安全性及有效性資料，以支持受試者於試驗期間內能承受其給藥方式及劑量。（62條）

GCP Compliance

A Shared Responsibility among 3 research partners



試驗主持人

- 符合主管機關規定之資格及能力(GCP第卅條)
- 熟悉...試驗計畫書...。(GCP第卅一條)
- 明瞭並遵守本準則及相關法規之要求。(GCP第卅二條)
- 接受試驗委託者之監測與稽核，並接受主管機關或其指定機構之查核。(GCP第卅三條)
- 確保所有試驗相關人員對試驗計畫書及研究藥品充分了解，以及其於臨床試驗中之責任與工作。(GCP第卅八條)

人員應符合工作資格

(GCP第十四條)

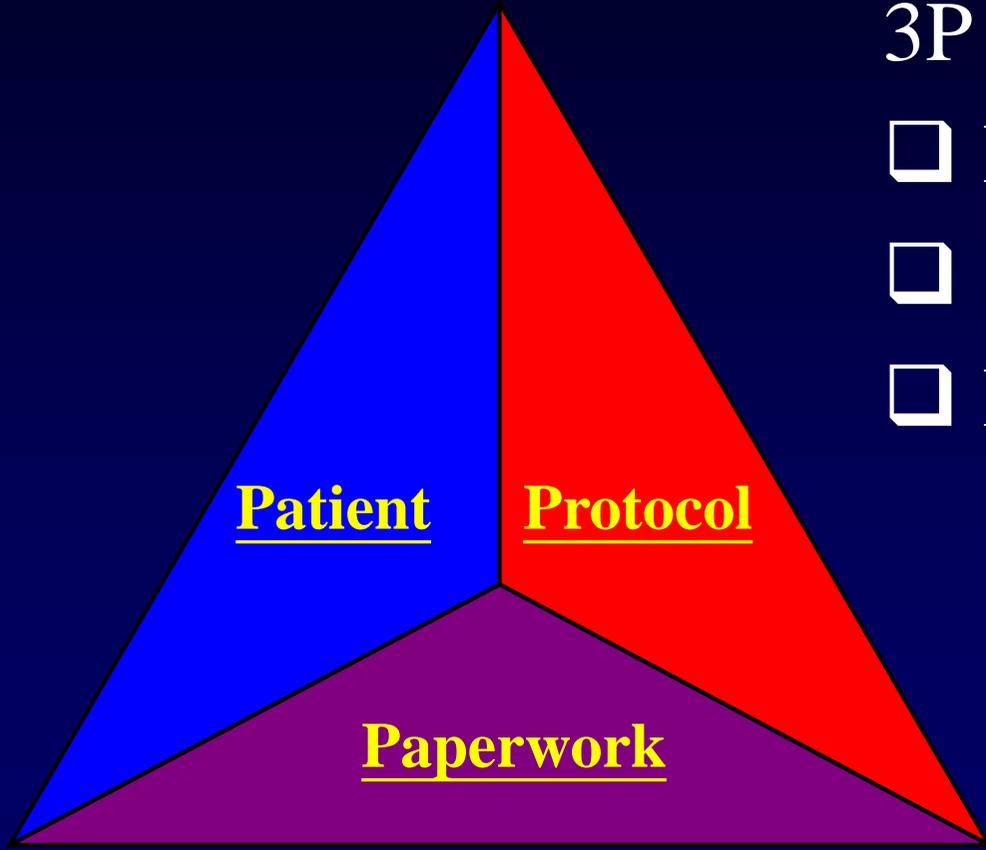
- 所有參與試驗執行之人員，應有符合工作資格之教育、訓練及經驗。

試驗主持人之資格

中華民國96年5月18日
衛署藥字第0960313760號

- 一、依據本署94年1月6日衛署藥字第0930338510號令訂定之藥品優良臨床試驗準則（GCP）第30條規定「試驗主持人應符合主管機關規定之資格及能力，並具備適當執行臨床試驗之經驗」。
- 二、執行國內藥品臨床試驗主持人至少須符合以下資格條件：
 - （一）須為專科醫師。
 - （二）三年內未受醫師法第25條醫師懲戒之確定處分。
 - （三）三年內未曾於擔任試驗主持人時，因重大或持續違反GCP者。
 - （四）每3年參加醫學倫理相關課程不得少於9小時。

Investigator Responsibilities



3P

- Patient protection
- Study conduct
- Data handling/quality

試驗主持人

- 符合主管機關規定之資格及能力(GCP第卅條)
- 熟悉...試驗計畫書...。(GCP第卅一條)
- 明瞭並遵守本準則及相關法規之要求。(GCP第卅二條)
- 接受試驗委託者之監測與稽核，並接受主管機關或其指定機構之查核。(GCP第卅三條)
- 確保所有試驗相關人員對試驗計畫書及研究藥品充分了解，以及其於臨床試驗中之責任與工作。(GCP第卅八條)
- 960518公告：試驗主持人資格條件

臨床試驗受試者招募原則

96.6.6衛署藥字第0960317637號函

二、臨床試驗受試者招募廣告（下稱招募廣告）不得於國中以下校園內刊登。

三、**招募廣告應經人體試驗委員會核准始得刊登。**

四、招募廣告得刊載下列內容：

試驗主持人姓名及地址。試驗機構名稱及地址。試驗目的或試驗概況。主要納入及排除條件。試驗之預期效益。受試者應配合事項。試驗聯絡人及聯絡方式。

五、招募廣告不得有下列內容或類似涵意之文字：

宣稱或暗示試驗藥品為安全、有效或可治癒疾病。

宣稱或暗示試驗藥品優於或相似於現行之藥物或治療。

宣稱或暗示受試者將接受新治療或新藥品，而未提及該研究屬試驗性質。

強調受試者將可獲得免費醫療或費用補助。

強調臨床試驗已經衛生主管機關或人體試驗委員會核准。

使用名額有限、即將截止或立即聯繫以免向隅等文字。

使用含有強制、引誘或鼓勵性質之圖表、圖片或符號。

其他經中央衛生主管機關公告不得刊登之內容。

Definition

中文	英文	簡稱
不良事件	Adverse Event	AE
藥品不良反應	Adverse (Drug) Reaction	AR / ADR
嚴重不良事件	Serious Adverse Event	SAE
嚴重藥品不良反應	Serious Adverse Drug Reaction	SADR
未預期嚴重藥品不良反應	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	SUSAR

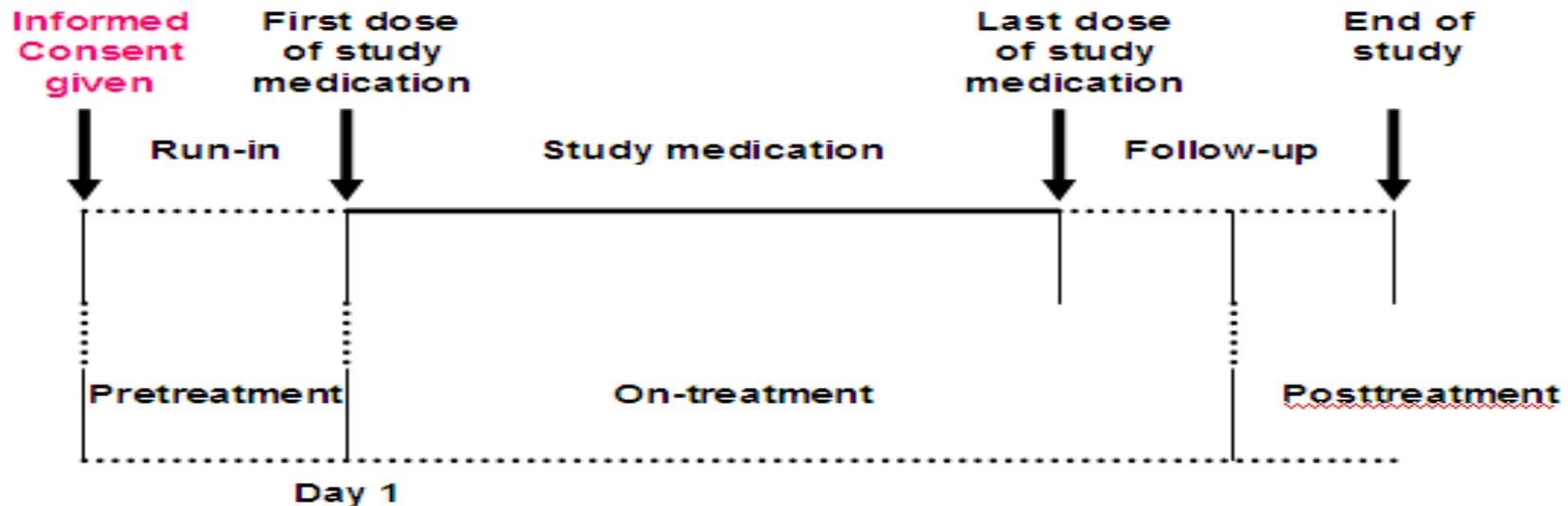
不良事件 (AE) 與不良反應 (ADR)

不良事件 (Adverse Event) (GCP 第三條第十四款)

➤ 受試者參加試驗後所發生之任何不良情況。此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要

藥品不良反應 (Adverse Drug Reaction) (GCP 第三條第十三款)

➤ 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因果關係。



嚴重不良事件

『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：

- 一、死亡。
- 二、危及生命。
- 三、造成永久性殘疾。
- 四、胎嬰兒先天性畸形。
- 五、導致病人住院或延長病人住院時間。
- 六、其他可能導致永久性傷害需做處置者。

內部不良事件和外部不良事件

- PI 所在單位發生的不良事件為內部不良事件 internal adverse event。
- 非PI 所在之其他單位發生的不良事件為外部不良事件 external adverse event。
- 由於外部不良事件大多資訊過少，不足以判斷是否符合未預期問題的條件，故不需通報給IRB。
- 除非該外部不良事件之資訊足夠符合未預期問題的條件，才需通報。

Related?

- 不良事件的發生原因與來源:

1. 研究本身
2. 受試者原有的疾病或狀況
3. 和以上兩者無關的其他原因

- 是否和研究相關?

--相關或可能相關

至少要部份是**研究本身**造成的不良事件

--不相關

單純由受試者**原有的**疾病狀況，或由和研究無關的其他原因，所造成的不良事件

Expected ?

- Expected adverse events
 - 癌症化學治療後，病患白血球過低的時間較長，發生各種感染，甚至死亡，皆不是未預期事件。
- Un-expected adverse events
 - 病患吃止痛藥，心臟病機會增加，以前不知道此藥會產生有心臟問題，就是未預期。

Causality assessment methods

- General design, usually two alternatives:
 - Algorithmic
 - Series of questions
 - Answers are weighted
 - Overall score defines causality category
 - Example: **Naranjo method**
 - Probabilistic
 - Set of explicitly defined causality categories
 - Example: **WHO-UMC method**

Causality Assessment: Commonality

The methods of causality assessments while different share common factors for consideration:

- Temporal relationship
- Dose relationship
- De-challenge/Re-challenge
- Recognized association with the product/class
- Pharmacological Plausibility
- Underlying illness/concurrent conditions
- Other medications

Note: Regardless of number of factors present, the quality of the information is critical to the assessment

NARANJIO SCALE

因果關係	為評估藥品不良反應，請回答下列問題並勾選適當的答案及說明		
	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	+1	0	0
2.此種不良反應是否於服藥之後發生？	+2	-1	0
3.當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0
4.停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	-1	0
5.有沒有其他原因 (此藥品以外) 可以引起同樣的不良反應？	-1	+2	0
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生？	-1	+1	0
7.此藥品的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0
8.對此病人而言，藥品劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	+1	0	0
9.病人過去對同樣或類似藥品是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥物引起的？	+1	0	0
說明：(第一項：“是”-請寫有關之研究報告來源，如：investigator brochure、Informed Consent Form或相關雜誌報告等；第五項：“是”-請寫原因；“否”-請寫排除原因)			
總分	<input type="checkbox"/> >9分，確定(certain) <input type="checkbox"/> 5-8分，很可能相關(probable/likely) <input type="checkbox"/> 1-4分，可能相關(possible) <input type="checkbox"/> < 0分，存疑[<input type="checkbox"/> 不太可能相關 (unlikely)； <input type="checkbox"/> 不相關 (unrelated)]		

WHO Probability Scale

Certain

- 有時序性
- 無法由其他因素解釋
- 停用藥物可改善
- 藥理可解釋
- Rechallenge 再出現

Probable

- 有時序性
- 不太能由其他因素解釋
- 停用藥物可改善

Possible

- 有時序性
- 可以由其他因素解釋

關聯性越弱

SAE之法定通報義務

- 試驗主持人
 - 任何SAE
 - 立即通知試驗委託者
 - 提供詳細書面報告
 - 未預期之SAE
 - 立即通知人體試驗委員會及主管機關
- 試驗委託者-通報未預期
 - 死亡及危及生命
 - 獲知日起七日內通報主管機關
 - 獲知日起十五日內提供詳細書面資料
 - 其他SAE
 - 獲知日起十五日內通報主管機關，並提供詳細書面資料

科學性方面—基本方針

- 凡走過必留下痕跡。

If you do it – Document it!

If you document it – Do it!

If it is not documented

– It did not happened!

科學性方面—紀錄

- 應依經試驗委託者、人體試驗委員會及主管機關同意之試驗計畫書執行臨床試驗。(89條)
- 忠實做成紀錄(100條)
- 個案報告表之任何修正，應記錄其修正日期及修正原因，且不得覆蓋原先之紀錄。
- 前項規定，適用於書面資料與電子資料之修正。
- 試驗主持人應指定代表記錄個案報告表之修正，且修正內容應經試驗主持人同意。
- 試驗主持人應保留修正紀錄。

臨床試驗之文件與病歷保存

- 藥品優良試驗準則第58，59條：試驗相關之必要文件應保存至我國申請上市獲准後至少兩年。
- 醫療法第70條：規定病歷應保存七年，未成人應保存至成年後七年，人體試驗之病歷應永久保存。

試驗計劃之變更

- 試驗主持人未取得試驗委託者同意及人體試驗委員會核准前，不應偏離或變更試驗計畫書之執行。但為及時避免受試者遭受傷害或僅為行政事務之改變者，不在此限。
- 為及時避免受試者遭受傷害所為之偏離或變更，試驗主持人應於七日內將偏離或變更之內容及其原因，或試驗計畫書修正案，提交人體試驗委員會、試驗委託者；經主管機關核准進行之臨床試驗，應同時提交主管機關。

試驗計劃之變更

- 試驗主持人未取得試驗委託者同意及人體試驗委員會核准前，不應偏離或變更試驗計畫書之執行。但為及時避免受試者遭受傷害或僅為行政事務之改變者，不在此限。
- 為及時避免受試者遭受傷害所為之偏離或變更，試驗主持人應於七日內將偏離或變更之內容及其原因，或試驗計畫書修正案，提交人體試驗委員會、試驗委託者；經主管機關核准進行之臨床試驗，應同時提交主管機關。

受試者同意書上記註由試驗委託者負 全部賠償責任之效力

- 受試者同意書之當事人：醫療機構、受試者
醫療法第七十九條：醫療機構施行人體試驗時，應善盡醫療上必要之注意，並應先取得接受試驗者之書面同意。
- 第三人負擔契約
民法第二百六十八條：契約當事人之一方，約定由第三人對於他方為給付者，於第三人不為給付時，應負損害賠償責任。

臨床試驗之損害賠償義務人

藥品優良臨床試驗準則第47條

試驗委託者應負責試驗主持人或試驗機構因試驗所生之賠償責任或投保責任保險。但因試驗主持人或試驗機構之醫療疏失所致者，不在此限。

受試者同意書之免責記載

藥品優良臨床試驗準則第18條

受試者同意書及提供受試者之任何其他書面資料，不得有任何會造成受試者、法定代理人或有同意權之人放棄其法定權利，或免除試驗主持人、試驗機構、試驗委託者或其代理商責任之記載。

違背前項規定之記載，無效。

民法第222條

故意或重大過失之責任，不得預先免除。

醫療損害之危險分配表

醫療機構對所有損害賠償負連帶責任

醫療行為	有過失	無過失
常規醫療	行為人負責	已知風險：藥廠負責 (藥害救濟基金)
		未知風險：無責任發生，不必賠償。
人體試驗	行為人負責	已知風險：受試者自擔風險 (非理賠範圍)
		未知風險：試驗委託者負責 (臨床試驗保險理賠範圍)

國內臨床試驗保險

只保產品責任或包括醫療行為責任？

- 承保範圍

- 本公司對於被保險人於保險期間內因執行被保險藥物之臨床試驗，致受試驗者因藥物不良反應受傷害或死亡，依「受試者同意書」約定，應由被保險人負損害補償責任，且在試驗期間內受補償請求並通知本公司，本公司對被保險人負損害補償之責。

- 除外責任

- 因被保險藥物預期副作用所發生之損害補償責任，但副作用超出預期損害者不在此限。

受試者同意書內容

- 賠償及保險部分之書寫原則
 - 告知由誰負責最終賠償。
 - 告知賠償事由及範圍。
 - 若有法定賠償以外之補償措施，應予告知。
 - 告知後續醫療由誰提供。
 - 告知受試者不必負擔後續醫療費用。
 - 是否告知有無保險，不強制規定。

建議賠償內容1/2

- 如依本研究所訂臨床試驗計劃，因而發生不良反應或傷害，由試驗委託者依法負損害賠償責任。但本受試者同意書上所記載之不良反應，或這些不良反應所造成之預期傷害，將不予賠償或補償。（註：若無藥廠贊助，試驗委託者改為試驗機構）
- 除法定賠償及醫療照顧外，本研究不提供其他形式之賠償或補償。若您不願意接受這樣的風險，請勿參加試驗。

建議賠償內容2/2

- 如依本研究所訂臨床試驗計劃，因而發生不良反應或傷害，本醫院願意提供專業醫療照顧及醫療諮詢。
◦ 您不必負擔治療不良反應或傷害之必要醫療費用。
- 您不會因為簽署本同意書，而喪失在法律上的任何權利。
- （本研究有投保責任保險。本研究未投保責任保險。）（註：是否記載保險有關事項，由試驗委託者及試驗機構自行決定）

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

監測之目的如下：(GCP第七十四條)

- 一、確保受試者之權利及福祉受到保護。
- 二、確保所報告之試驗數據準確、完整，且可自原始資料中查證。
- 三、確保試驗之執行符合已核准試驗計畫書及其修正書、本準則及相關法規之規定。

稽核

Audit

稽核者之任用規定：(GCP第八十一條)

- 一、試驗委託者應任用臨床試驗及數據收集系統以外之人員進行稽核。
- 二、稽核者所受訓練應足以適任執行稽核，並以書面證明稽核者之資歷。

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。

稽核VS查核

- 稽核

- 時間

- 試驗初期
- 結束前
- 查核前

- 改善試驗流程及品質

- 由試驗委託者委託進行

- 查核

- 時間

- 報告收到後
- 意外發生時

- 著重執行順從性

- 由主管機關為之

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。

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。

Agenda in GCP inspection



查核所需資料

- 病歷
- 個案報告表
- 研究藥品紀錄
- 受試者同意書
- 試驗計畫書
- 不良反應通報紀錄
- 監測報告
- 稽核報告
- 受試者編碼及揭露方式
- 試驗數據處理方法
- 人體試驗委員會及衛生署核准相關文件
- 人體試驗委員會：
 - 作業流程
 - 會議紀錄
 - 委員背景資料

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)

藥品優良臨床試驗規範(GCP)

第貳條

第六項

第一款

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。
- 案件撤銷。

GCP查核-常見缺失

- 個案報告表vs 原始資料
- 未依據計畫書執行
 - inclusion/exclusion
 - procedure date
- 受試者同意書
- 資料處理與資訊系統
- 研究用藥品之管理
- 人體試驗委員會

常應注意的問題

1. Inclusion criteria的遵循？
2. Exclusion criteria的遵循？
3. Informed consent 簽署流程的適當性？
4. 藥品的管理？
5. Protocol 的遵循？
6. Case report form 的填寫及時程表？
7. SAE, AE的 report 及受試者的即時照顧？
8. 研究費用及保險？
9. 研究資料之管理及安全性？
10. 結案後受試者之告知與協助？
11. 剩餘檢體之處置？是否符合同意書之簽署內容？
12. 研究成果之發表？

實地訪查問題

- 1.研究場所的適當性？急救設備？
- 2.研究人員的充足性？
- 3.研究主持人的參與性？
- 4.研究人員的持續教育課程？
- 5.研究人員間的聯繫性(內部會議)
- 6.藥物貯藏場所的適當性？安全性？
- 7.研究資料貯藏場所的適當性？保密性？

Protocol compliance

1. 受試者是否符合納入或排除條件？
2. 收案方式的合理性？
3. Informed consent 閱讀時間？ 由誰告知？ 告知語言？ 告知時間長短？ 告知場所？ 由誰簽署？
4. Informed consent 中所有人員之簽署日期？
5. Informed consent 的版本？
6. 是否納入易受傷群體？ 有無善盡保護之責任？ 族群代表之同意？
7. Protocol的修正及核准函？ 日期？
8. Case report form 是否依時程表詳細填寫？
9. SAE or AE 之報告、回應(多方)及受試者的即時照顧？
10. 研究費用及保險？
11. 受試者檔案之管理、查詢及保密？
12. 受試檢體之處理(GLP)及剩餘檢體之處置？
13. 結案後受試者資訊之告知及協助？
14. 成果發表內容之恰當性？ 受試者之保護？
15. 利益迴避問題之處理？

給藥問題

- 給藥日期不對
- 給藥日數不對
- 藥不見了
- 藥不夠

資料問題

- 修改無簽名
- 未做此項檢驗

同意書問題

- 簽名日期不對
- 無主持人簽名
- 簽名筆跡類似

GCP查核-常見缺失

- 個案報告表 vs 原始資料
- 未依據計畫書執行
 - inclusion/exclusion
 - procedure date
- 受試者同意書
- 資料處理與資訊系統
- 研究用藥品之管理
- 人體試驗委員會

常應注意的問題

1. Inclusion criteria的遵循？
2. Exclusion criteria的遵循？
3. Informed consent 簽署流程的適當性？
4. 藥品的管理？
5. Protocol 的遵循？
6. Case report form 的填寫及時程表？
7. SAE, AE的 report 及受試者的即時照顧？
8. 研究費用及保險？
9. 研究資料之管理及安全性？
10. 結案後受試者之告知與協助？
11. 剩餘檢體之處置？是否符合同意書之簽署內容？
12. 研究成果之發表？

實地訪查問題

- 1.研究場所的適當性？急救設備？
- 2.研究人員的充足性？
- 3.研究主持人的參與性？
- 4.研究人員的持續教育課程？
- 5.研究人員間的聯繫性(內部會議)
- 6.藥物貯藏場所的適當性？安全性？
- 7.研究資料貯藏場所的適當性？保密性？

Protocol compliance

1. 受試者是否符合納入或排除條件？
2. 收案方式的合理性？
3. Informed consent 閱讀時間？ 由誰告知？ 告知語言？ 告知時間長短？ 告知場所？ 由誰簽署？
4. Informed consent 中所有人員之簽署日期？
5. Informed consent 的版本？
6. 是否納入易受傷群體？ 有無善盡保護之責任？ 族群代表之同意？
7. Protocol的修正及核准函？ 日期？
8. Case report form 是否依時程表詳細填寫？
9. SAE or AE 之報告、回應(多方)及受試者的即時照顧？
10. 研究費用及保險？
11. 受試者檔案之管理、查詢及保密？
12. 受試檢體之處理(GLP)及剩餘檢體之處置？
13. 結案後受試者資訊之告知及協助？
14. 成果發表內容之恰當性？ 受試者之保護？
15. 利益迴避問題之處理？

**Operational guidance:
Information needed
to support clinical trials
of herbal products**

UNICEF/UNDP/World Bank/WHO
Special Programme for Research and
Training in Tropical Diseases (TDR)



「草藥臨床試驗審查指引」內容

- 1. Introduction**
- 2. Chemistry-manufacturing-control (CMC) considerations for herbal products .**
- 3. Non-clinical considerations for herbal products**
- 4. Clinical considerations for herbal products**
- 5. Ethical considerations in clinical trials with herbal products**

1. Introduction

Justification for a clinical trial of a conventional drug involves four sets of issues:

- **chemical-manufacturing-control (CMC) issues,**
- **non-clinical issues,**
- **clinical issues,**
- **ethical issues.**

1. Introduction-cont

Two unique characteristics of herbal products

- **Multi-component mixtures**
- **Substantial prior human use precedes their formal investigation.**

2.1 Overview of CMC evidence needed to support clinical trials for herbal products.

- analysis of a chemical constituent that constitutes a sizable percentage of the total ingredients, and a chemical fingerprint of the total ingredients. The latter two analyses are surrogates for ... contribute to efficacy.
- Variation of content from batch to batch may be an issue, and several analytical procedures may be needed to adequately quantify their constituents.
- levels of contaminating herbicides and pesticides as well as toxic contaminations must particularly be addressed.
- information on each individual plant species used must be collected.
- be made following the principles of GMP.

2.3 Information on the herbal product proposed for phase 3 studies

- GMP standards are needed prior to phase 3 trials.
- In practice, this means performing generally the same procedures as for phase 1/2 trials, but more extensively and with more stringent oversight.

3. Non-clinical considerations for herbal products

3.1 Introduction:

Information needed for a conventional drug non-clinical information generally needed to support a clinical investigation of a conventional drug consists of data on efficacy, toxicity, and pharmacokinetics.

3.2.1 Efficacy

- It is recommended that the appropriate literature sources be searched for all available evidence on efficacy. Examples of such sources are medical and scientific journals, pharmacopeia, and articles on traditional medicines.
- Only if there are obvious gaps in the information or the total amount of data is insubstantial should it be necessary to perform new efficacy experiments.

3.2.2 Toxicity

- Similarities between the new and old preparations, in terms of product characteristics, and usages in clinical settings.
- scale and exposure (dosage/duration) of the proposed new clinical studies.
- frequency and severity of any known toxicity.

3.2.3 Pharmacokinetics

- It is technically difficult to work in this area as often the APIs are unknown and there are likely to be a large number present.
- Non-clinical pharmacokinetics is not absolutely required.

4. Clinical considerations for herbal products

- Good Clinical Practice should be applied in all stages of clinical trials to ensure that quality and ethical requirements for clinical studies are met.
- It is expected that a traditional practitioner familiar with the product proposed for investigation be an integral member of the protocol development team, where those traditional practitioners exist.
- For all clinical trials, biostatisticians should be consulted to ensure that the sample size is sufficient to satisfy the primary endpoint/objective.

4.1.1. Important note on phase 1, phase 2, and phase 3 trials

- Phase 1 studies in normal volunteers are generally unnecessary for herbal traditional medicines.
- Care should be taken that phase 3 trials are not undertaken prematurely, but are instituted only after dose-ranging phase 2 data are available.
- Use of a suboptimal dose that is safe but ineffective does not serve the needs of the community.

4.2 Examples of safety parameter

Organ system	Safety parameter
Neurological:	lack of neurologic symptoms
Skin:	clinical evidence of lack of allergic reactions
Musculoskeletal:	lack of arthritis or myalgias, normal values of CPK
Gastrointestinal:	clinical evidence of tolerability
Liver:	normal values of SGOT or SGPT, alkaline phosphatase, total bilirubin,
Kidney:	normal values of BUN or creatinine
Endocrine system and metabolism: sodium/potassium, calcium	normal values of albumin or total protein, uric acid, glucose, cholesterol, amylase or lipase,
Cardiovascular:	normal EKG and blood pressure
Haematopoietic:	normal values of complete blood count
Additionally:	more intensive investigation of any organ system likely to be particularly effected by the product

4.3. Information needed to support phase 3 trials

- Preliminary efficacy data from phase 2 trials.
- Evidence from dose-ranging trials that the chosen dosing regimen is likely to be the optimum regimen with respect to safety and efficacy.