

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 臨床試驗管理委員會

「臨床試驗計劃稽核」 注意事項

一、為因應配合行政院衛生署『藥品優良臨床試驗準則(GCP) 第 87 條：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』之規定，**本院所有人體臨床試驗計劃皆須納入「臨床試驗管理委員會」之管理，每年將進行至少 1~2 次醫院內部稽核。**且依行政院衛生署之來文規定，本委員會將於每年度一月份回報衛生署每件計劃查核結果。

二、全院臨床試驗計劃之「計劃稽核、實地訪查」監督作業，委由「臨床試驗管理委員會」進行，藉由定期「**臨床試驗計劃稽核作業**」(每件計劃每 6 個月進行一次稽核)，實地了解全院臨床試驗計畫執行之情況，以確保全院臨床試驗之執行正確無誤、完全符合 GCP 規定。

三、進行臨床試驗內部稽核之準備工作

煩請計畫主持人／研究護士(助理)於計劃稽核時，需備妥下列事項，以利「臨床試驗計劃稽核作業」之進行無誤。

1.計畫書：包含所有來往公文、SAE 報告、每一份計畫修正版本，以及其他相關計劃資料。

2.受試者同意書：使用過之每一版本須全備，缺一不可，篩選失敗未入案者亦需備妥。

3.個案報告表(Case Report Form)：

① 紙本個案報告表：須全備。

② 電子化個案報告表(e-CRF)：

a.若 E-CRF 為專屬筆記型電腦者，須備妥電腦出席稽核。

b.若 E-CRF 為網頁型式且該電腦無須灌入驅動程式者，可申借委員會之筆記型電腦 (須事先說明)。

c.若為無法搬移之專屬桌上型電腦、該日電腦無法上網登入 E-CRF 網頁、或未備妥筆記型電腦，須另派委員於稽核前／後 2 週後進行「E-CRF 審查」。

4.病歷：

① 病歷至少須提供 75%以上之病歷，最多以 50 本為上限。(發生 AE、SAE、中途退出者之病歷須備齊)

② 每份病歷封面須有「人體臨床試驗專用表單(橘單)」之標示，(橘單可至中央倉庫請領，代碼 62470009)。

5.藥品/醫療器材之保存紀錄：

- ① 藥品/醫材溫溼度紀錄：冷藏藥品需紀錄冰箱之溫度，室溫藥品須同時紀錄溫度&溼度(溫溼度須每日紀錄，且須有最高/最低值)。
- ② 藥品/醫材進出單：廠商進藥/退藥之紀錄，須紀錄點收/點退之日期、人員、劑量(盒數)。
- ③ 病人服藥紀錄：病人領藥/退藥之服藥紀錄，須紀錄發藥/還藥之日期、人員、劑量(顆數)。

*備註：

- 1.試驗藥物存放於藥劑部者，煩請事先至藥劑部領取所有藥品儲存紀錄(正本)以利計劃稽核查詢，並影印一份留存備查。
- 2.依據目前衛生署之規定，所有試驗藥物須由藥劑部統一管理、發放與調配，若目前試驗藥物尚未存放於藥劑部管理者，敬請您盡速送交藥劑部統一管理，以免產生缺失。
- 3.藥劑部聯絡方式：中央藥局 郭震群組長(分機 7174)，UD 藥局 歐盈如藥師(分機 7179)，化療藥局 莊瑞芬組長(分機 7166)。

6.計劃研究經費核銷紀錄

※若為新制者(先繳款後扣款，領有「計劃會計編號」)

須備妥計劃研究經費之核銷紀錄資料，請事先至「會計室」影印核銷紀錄 & 自「人體臨床試驗系統」中列印清單，詳細清單如下：

- a. 「會計室」之經費支用明細表影本、經費核銷紀錄
- b. 「人體臨床試驗系統」中之「計劃經費核銷紀錄」
- c. 「人體臨床試驗系統」中之「受試者就診醫療費用紀錄」

※若為舊制者(先欠款後繳款，領有廠商「計劃記帳代號」)

須備妥計劃研究經費之核銷紀錄資料，請事先與廠商聯絡，影印核銷紀錄清單。

※ 研究經費繳款方式之簡易說明：

新制：廠商先繳交研究經費至醫院帳戶中，之後依據受試者實際看診費用與計劃實際花費，由計畫主持人/研究護士依據帳單至會計室核銷扣款。

舊制：廠商先申請一計畫記帳代號，受試者實際看診費用與計劃實際花費皆歸入本記帳代號，業務室核對帳單後寄予廠商催收帳款，由廠商再至總務室出納組繳款。

7.登入院內電子化系統—「人體臨床試驗系統」

- ① 請至高醫【[新藥臨床試驗中心](http://www.kmuh.org.tw/www/gcrc/)】網頁，網址：<http://www.kmuh.org.tw/www/gcrc/>
(或是 高醫首頁 → 一般民眾 → 醫療服務 → 特殊醫療 → 新藥臨床試驗中心)
- ② 點選【[表單下載](#)】網頁
- ③ 在【表單下載】之頁面下，點選【<[人體臨床試驗系統](#)> 計劃登入/結案申請表格】選項，

下載/儲存臨床試驗計畫表格

- ④ 表格填妥後，以附加檔案之形式，寄至本中心信箱 gcr@ms.kmu.edu.tw
- (信件主旨請盡量為『<人體臨床試驗系統>計畫資料』或『臨床試驗計畫之新增/修正/結案』或『Clinical Trial Form』，勿有 Re/Fw/其他字形，以免被本院資訊系統擋掉信件。)
- ⑤ 在【表單下載】之頁面下，點選【<人體臨床試驗系統> 操作手冊】選項，下載/儲存操作手冊查閱
- ⑥ 按照「操作手冊」之步驟，登入受試者資料。

※登入步驟之簡易說明：

1. 高醫院內網站 → 『院內資訊系統(整合版)』 →

登入收案計畫主持人/協同主持人之員工編號&密碼→

院內資訊系統首頁→人體試驗(左上方)→『人體臨床試驗系統』

2. 『人體臨床試驗系統』之計畫案/受試者資料管理：

◎尋找該臨床試驗計畫：

◆ 於「受試者資料管理」頁面下，(下面 2 者二擇一)

a. 可於「試驗計畫名稱」方框處：簡易鍵入計畫名稱中之藥品/疾病名稱。

b. 可於「IRB 編號」方框處：鍵入 IRB 編號。

點選該計畫名稱前之『人型』按鍵→ 進入該計畫頁面資料

◎登入受試者資料：(2 個方框都需要輸入資料)

◆ 於「增減受試者」頁面之中間淺藍色方框處，

a. 第 1 個淺藍方框：鍵入『受試者加入日期』(或點選『小月曆』可選擇日期)

b. 第 2 個淺藍方框：鍵入『受試者病歷號碼』

點選「加入試驗病患」→ 完成登入受試者→ 不定期更新受試者資料

◎查閱計畫經費資料 or 受試者門診資料：

◆ 於「增減受試者」頁面之上方處，

a. 點選『計畫經費資料查閱』方框：可查詢目前研究經費扣款狀況。

b. 點選『受試者門診資料查詢』方框：可查詢目前所有受試者之門診紀錄資料。

◆ 於「增減受試者」頁面之下方處，

a. 點選每筆受試者資料之前方『放大鏡』按鍵：可查詢個別受試者之門診紀錄資料。

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 臨床試驗管理委員會

計劃稽核／實地訪查 標準作業程序

※計劃稽核之管控範圍

凡進行醫療法第八條「人體試驗係指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、新藥品、新醫療器材及學名藥生體可用率、生體相等性之試驗研究」，及其他所有具侵入性或具危險性之臨床試驗計劃，即為人體試驗審查委員會(以下簡稱人委會)審查通過之**一般計劃案**，皆須納入本委員會管理。

若該臨床試驗計劃發生重大不良影響、試驗偏差偏離，或人委會來函特別要求需進行稽核者，亦須納入本委員會管理。若該臨床試驗計劃受試者，經人委會判定為特殊族群或易受傷害族群，本委員會亦須加強管理與稽核。

※計劃稽核、實地訪查作業

(1) 計劃稽核準備事項

- a.須備妥計劃相關書面文件(包含計劃書之所有修正版本、來往公文、嚴重不良試驗通報表、同意函／合約書／委任書、所有計劃研究人員之 GCP 受訓證明)。
- b.須備妥所有受試者之受試者同意書、個案報告表、其他相關紀錄(如問卷、觀察性報告、檢驗數值報告)。
- c.須備妥所有受試者之病歷；如因故無法備妥所有病歷，至少須提供 75% 以上之病歷，最多以 50 本為上限，且每份病歷須有「人體臨床試驗專用表單」之標示。若該計畫性質為單一次抽血、問卷調查或觀察性研究，僅須備妥 10 本以內之病歷以供稽核查閱之用，且其病歷無須有「人體臨床試驗專用表單」之標示。
- c.須備妥藥品／醫療器材溫溼度紀錄、藥品／醫療器材進出單、病人服藥／使用紀錄。
- d.須登入院內「人體臨床試驗系統」，電子化管理受試者資料。
- e.若該計畫之個案報告表為電腦輸入模式(即為電子化個案報告表 E-CRF)，須備妥該計劃之專屬筆記型電腦，或事先提供 E-CRF 網頁輸入位置，以供計劃稽核審閱用。
- f.須備妥計劃研究經費之核銷紀錄資料(包含會計室之經費支出明細表影本、「人體臨床試驗系統」中之計劃經費核銷紀錄及受試者就診醫療費用紀錄)。

(2) 計劃稽核之流程

- a.召開稽核小組會議時，須有二名(含)以上委員出席，使得成會。
- b.召開稽核小組會議進行計劃稽核時，該臨床試驗計劃之計劃主持人、協同主持人或計劃研究人員須列席會議備詢。
- c.稽核小組委員依據「臨床試驗計劃稽核表」，進行臨床試驗計劃稽核、實地訪查之作業，但委員得視實際情況調整會議流程。
- d.行政人員應記錄實地訪查結果、計劃稽核結論與稽核缺失等事項。

(3) 計劃稽核、實地訪查之要點

- a. 實地訪查臨床試驗執行地點、藥品及計劃資料儲存處，審核計劃執行方式、藥物／醫療器材及文件資料之保存是否符合 GCP 之規定。
 - b. 審閱核對受試者同意書、個案報告表、病歷藥品／醫療器材進出單、病人服藥紀錄、藥／醫療器材溫溼度紀錄等相關書面記錄是否完整無誤。
 - c. 實際調查臨床試驗計劃之收案進度與執行情況，是否依照計劃書內容之規定條件進行收案與執行試驗，並且符合 GCP 法規。
 - d. 實際調查計劃研究人員之執行資格，是否定期接受 GCP／醫學倫理之訓練課程。
 - e. 核對試驗計劃書、受試者同意書、個案報告表之執行版本是否經由主管機關審核通過。
 - f. 審核嚴重不良試驗是否依規定時限通報。
 - g. 審核計劃同意函、合約書、委任書等計劃相關文件是否齊全，且無逾期。
 - h. 審核計劃研究經費是否依照「臨床試驗預算明細表」按實核銷，臨床試驗相關費用與一般健保費用可區分清楚，受試者醫療業務費用無佔用醫院健保額度。
 - i. 審核藥物動力學相關試驗(BA／BE 研究)，是否依照計劃書執行，並符合衛生署相關法規。
- (4) 臨床試驗電子化個案報告表(E-CRF)之審查
- a. 若該計畫之個案報告表為 E-CRF 格式時，須請計劃研究人員備妥該計劃之專屬電腦(筆記型電腦)，或登入 E-CRF 之網站中，以供委員審查電子檔紀錄是否完整無誤。
 - b. 若因故無法於計劃稽核當日進行 E-CRF 審查時，例如：該日電腦無法上網登入 E-CRF 網頁、無法搬移之專屬桌上型電腦、未備妥專屬筆記型電腦，須於計劃稽核日期之前後 2 週內，另派一位委員(醫療背景人員)執行電子化個案報告表之審核。
- (5) 藥物動力學相關試驗(BA／BE 研究)之審查
- a. 若該計畫為藥物動力學相關試驗(BA／BE 研究)時，稽核小組進行計畫稽核、實地訪查作業時，「臨床試驗計劃稽核表」之後，須額外附加「臨床試驗計劃稽核表-BA／BE 試驗附表」，依據其表格執行藥物動力學相關試驗(BA／BE 研究)之審核。

※計劃稽核之後續審核流程

- (1) 發生重大缺失之臨床試驗計劃：
 - a. 將於計劃稽核後 2 週內，填妥「臨床試驗重大缺失通報表」通報本院人委會，由人委會審核裁決其後續處理方式。
 - b. 通報人委會審核後，後續稽核時間依據人委會會議決議辦理，若人委會會議未闡明後續稽核日期者，將於 3~4 個月內進行計劃稽核。
- (2) 發生中度缺失之臨床試驗計劃：
 - a. 將於計劃稽核後 1 個月內，進行「稽核缺失改善審核作業」，追蹤審核此次稽核缺失是否已經改善。
 - b. 若該次「稽核缺失改善審核作業」之中度缺失項目仍未改善者，將提報至本院人委會，由人委會審核裁決其後續處理方式。
 - c. 通報人委會審核後，後續稽核時間依據人委會會議決議辦理，若人委會會議未闡明後續稽核日期者，將於 3~4 個月內進行計劃稽核。

- (3) 發生輕微缺失之臨床試驗計劃：
- a. 缺失數量較多者(達 6 個以上)，或經稽核小組委員認定需於短期內接受審核者，每 3~6 個月進行一次計劃稽核。
 - b. 缺失數量較少者(5 個(含)以下)，每年至少進行 1~2 次定期計劃稽核。
- (4) 無發生任何缺失之臨床試驗計劃：
- a. 每年至少進行 1~2 次定期計劃稽核。
- (5) 計劃即將中止／終止者(計劃稽核後 3 個月內)：
- a. 若該計劃發生重大缺失／中度缺失，將依照重大缺失／中度缺失之後續審核流程處理。
 - b. 若該計劃發生輕微缺失或無任何缺失者，將銷案不再控管，且無需進行後續計劃稽核。
 - c. 通知計劃主持人／研究護士，繳交結案報告至人委會備查。

※稽核缺失之定義與分級

- (1) 重大缺失如下：
- a. 憑空捏造、竄改數據。
 - b. 憑空捏造受試者、自行捏造受試者同意書。
 - c. 受試者同意書之份數與收案人數不符。
 - d. 私自修改計劃執行方式。
 - e. 未依照計劃書執行方法執行(執行偏離／偏差)。
 - f. 該計劃未簽署合約書／委任書。
 - g. 未依規定及時通報嚴重不良事件(SAE)，達 3 件次以上者。
 - h. 人體試驗委員會之同意函已逾有效期限，且未送期中報告申請計劃展延。
- (2) 中度缺失如下：
- a. 計劃相關書面文件使用修正液/修正帶塗改。
 - b. 受試者同意書之簽名不完整。
 - c. 個案報告表之份數與收案人數不符。
 - d. 受試者同意書、個案報告表未使用最新版本。
 - e. 受試者同意書、個案報告表、病歷之紀錄不完整，達收案數 1/5 以上。
 - f. 無藥品／醫材溫溼度紀錄、藥品／醫材進出紀錄、病人服藥紀錄／醫材使用紀錄。
 - g. 更改計劃內容未送 IRB 備查。
 - h. 未依規定及時通報嚴重不良事件(SAE)，未達 3 件次者。
 - i. 計劃研究經費未依照「臨床試驗預算明細表」定期繳款、按實核銷。
 - j. 前次稽核缺失達 2/3 以上仍未改善。
- (3) 輕微缺失如下：
- a. 計劃相關書面文件之修正處未加註簽名及日期。
 - b. 受試者同意書之日期不完整。
 - c. 個案報告表、病歷、藥品／醫材溫溼度紀錄、藥品／醫材進出紀錄、病人服藥紀錄／醫材使用紀錄之簽名及日期不完整。
 - d. 受試者同意書、個案報告表、病歷之紀錄不完整，少於收案數 1/5。

- e.藥品／醫材溫溼度紀錄、藥品／醫材進出紀錄、病人服藥紀錄／醫材使用紀錄之紀錄不完整。
- f.計劃相關文件檔案、藥品／醫療器材之儲存櫃(含冰箱)，非獨立、可上鎖。
- g.主持人、計劃研究人員未定期接受 GCP 訓練課程。
- h.病歷封面無「人體試驗專用表單」之標示。
- i.未登入「人體臨床試驗系統」，電子化管理受試者資料。
- j.病歷無計劃進行過程相關紀錄／格式之明確標示。
- k.無中途退出原因、時間之書面記錄。
- l.無留下夜間緊急聯絡電話。
- m.室溫藥物未同時紀錄溫度與溼度之最高／最低數值。
- n.其他計劃相關文件有所瑕疵缺漏，但不符合重大缺失與中度缺失者。

※計劃稽核時間之異動程序

(1) 計劃主持人更動稽核時間

- a.若計劃稽核時間已安排好，但計劃主持人／研究護士因故無法前來，需更改計劃稽核日期者，須於計劃稽核日期 2 個工作天前通知本委員會。如遇特殊緊急事情(如：急症)，得視情況調整之。
- b.延遲期限以原計劃稽核日期之一個月內為限。

(2) 委員會更動稽核時間

- a.若稽核小組會議時間已安排好，但本委員會因故無法召開稽核小組會議，需更改會議日期時，須於召開會議日期 2 個工作天前通知計劃主持人／研究護士。如遇特殊緊急事情，得視情況調整之。
- b.計劃稽核之更動日期由本委員會與計劃主持人／研究護士連絡、協商後調整之。

(3) 拖延計劃稽核之處理方式

- a.若已超出計劃稽核之延遲期限(1 個月)，但計劃主持人／研究護士仍拖延、拒絕計劃稽核者，本委員會將即刻通報人委會，暫停該計劃之執行，直至該計劃接受計劃稽核、實地訪查作業為止。
- b.拖延、拒絕計劃稽核之計劃主持人其他所有計劃案件，將列管於本委員會之重點稽核案件，加強計劃稽核、實地訪查。

※其他事項說明

一、重大缺失及執行偏差之區分

(1) 重大缺失

- a.由本委員會於臨床試驗計劃稽核作業時發現之。
- b.重大缺失將於臨床試驗計劃稽核後 2 週內，由本委員會通報至人委會，人委會將重大缺失內容通報至計畫主持人，待計劃主持人回覆相關訊息後，再由人委會會議決議後續計劃稽核情形。

- c.重大缺失通報人委會審核後，後續稽核時間依據人委會會議決議辦理，若人委會會議未闡明後續稽核日期者，將於3~4個月內進行計劃稽核。
- d.於人委會會議決議後，會議書面內容將送予計畫主持人、本委員會簽收之。

(2) 執行偏差

- a.由計劃持有人及試驗委託者於計劃執行中發現，未依照計畫內容執行通報之。
- b.計劃主持人及試驗委託者，須將試驗偏差情況、後續處理情形、受試者目前狀況、日後改善內容詳述之，試驗偏差通報至人委會後，再由人委會會議決議後續計劃稽核情形。
- c.試驗偏差通報人委會審核後，後續稽核時間依據人委會會議決議辦理，若人委會會議未闡明後續稽核日期者，將於3~4個月內進行計劃稽核。
- d.於人委會會議決議後，會議書面內容將送予計畫主持人、本委員會簽收之。

二、臨床試驗之緊急狀況處置

- (1) 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。
- (2) 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。

三、特殊族群及易受傷害族群之受試者保護

(1) 特殊族群及易受傷害族群之定義：

- a.依據美國衛生與人類服務部(HHS)、食品藥品管理局(FDA)、國際醫藥法規協和會(ICH)法規之定義：因處於「身體控制」、「高壓強迫」、「不當影響」、「操縱控制」下，使得某些受試者容易受到傷害、自主權易受不當影響、喪失自主權。

(2) 特殊族群及易受傷害族群之種類：

- a.兒童／未成年者、孕婦、殘障者、智障者、疾病無法治癒者、病情危急者、安養院之受養者、無自主能力者。
- b.身處於階級制度結構之人士：學生(醫／牙／藥／護)、員工(醫院／實驗室／藥廠)、軍中人員、囚犯／被拘留者。
- c.經濟貧困者／失業者／難民／遊民／無家可歸者、教育貧乏者、弱勢種族族群。

(3) 特殊族群及易受傷害族群之稽核：

- a.若該臨床試驗計劃之受試者，經人委會判定為「特殊族群或易受傷害族群」，本委員會必須加強管理與稽核，該計畫案每3個月進行一次計劃稽核。
- b.但若上述特殊族群或易受傷害族，經人委會判定為「明顯不侵犯此些族群權益」之計劃案，得依一般計畫案之稽核流程進行之。
- c.計劃稽核之重點為：
 - 受試者之自主能力(心智判斷能力)與自願性；
 - 受試者同意書之告知內容與取得方式；
 - 計畫之執行是否出現「身體控制」、「高壓強迫」、「不當影響」、「操縱控制」之情況；
 - 受試者納入試驗不應受脅迫、利誘，完全出於自願，並可依自己的意願，無須任何理由且無須負擔任何賠償，隨時退出其臨床試驗。