



藥品優良臨床試驗準則
Good Clinical Practice (GCP)

林志六

財團法人醫藥品查驗中心



法規

- 藥品優良臨床試驗**規範**
 - 85.11.20
 - 91.9.20
- 藥品優良臨床試驗**準則**
 - 94.1.6



法規性質

■ 藥品優良臨床試驗**規範**

- 行政指導
- 醫藥界之**自律指引**
- 國際醫藥法規協會之 ICH E6
 - 美國、歐盟、日本、世界衛生組織等地區之GCP

■ 藥品優良臨床試驗**準則**

- **法規命令—拘束力**
- 藥事法第42條第2項
 - 中央衛生主管機關對於製造、輸入之藥物，應訂定作業準則，作為核發、變更及展延藥物許可證之**基準**（42條第1項）

規範vs準則

補充「準則」之不足

規範

準則

基本要求



為什麼需要GCP？

- 人體試驗是『必要之惡』
 - 以人進行具危險性的試驗是非常不得已的事
 - 要做就好好做（冒險要有價值）

- 好好做
 - 風險最小化（受試者冒最少風險）
 - 效益最大化（獲得最有意義的試驗結果）
 - 效益大於風險



GCP的目的

風險最小化

(倫理、安全性)



- 確保受試者的權利、安全與福祉

- 赫爾辛基宣言的醫學研究倫理原則

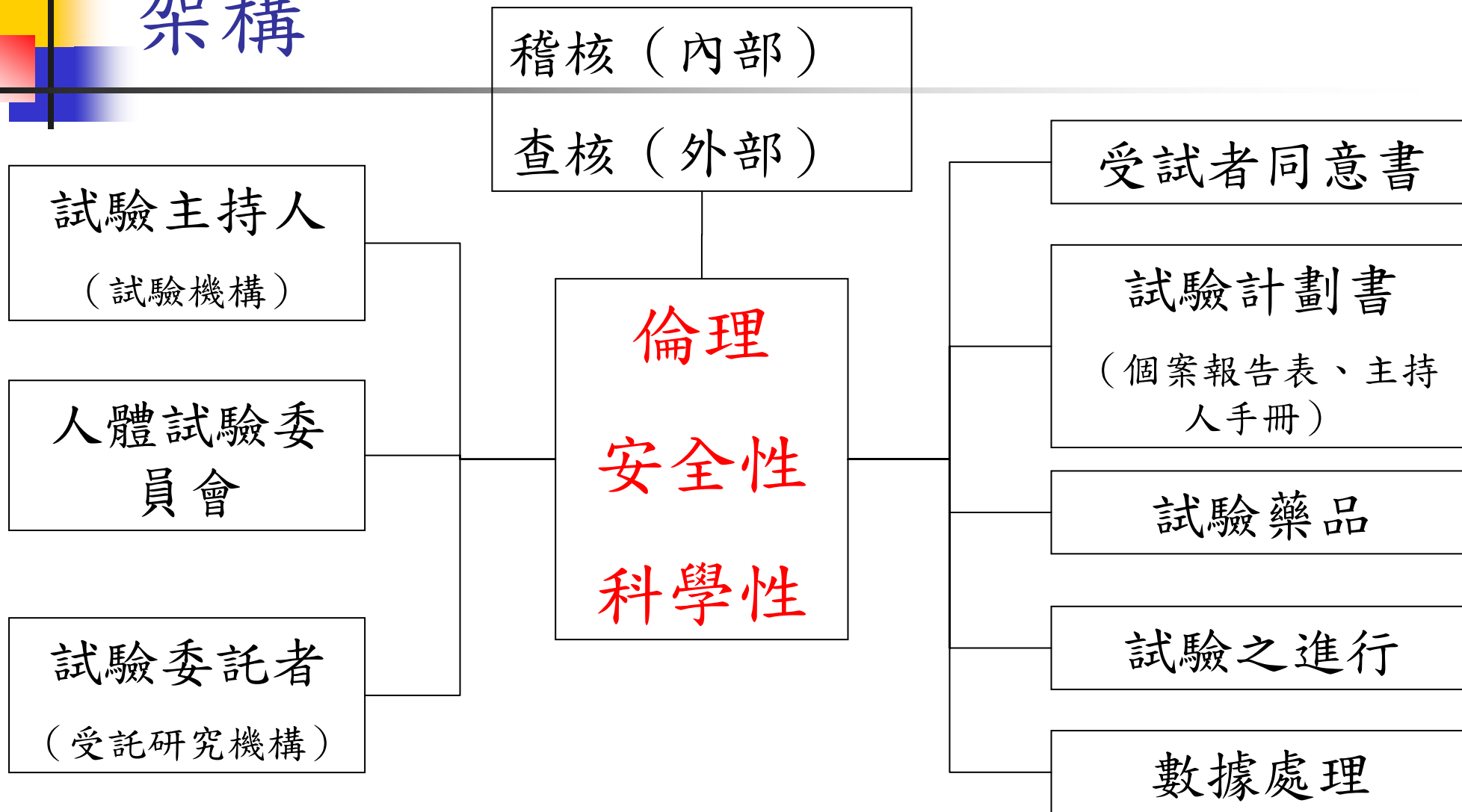
效益最大化

(科學性)



- 確保臨床試驗數據的可信度

架構





適用對象

- 應遵守者
 - 供查驗登記用之藥品臨床試驗
 - 『藥品』之臨床試驗
 - 供『查驗登記』用途
- 建議參考者
 - 供學術研究用之藥品臨床試驗
 - 其他有關人類安全與福祉之臨床研究

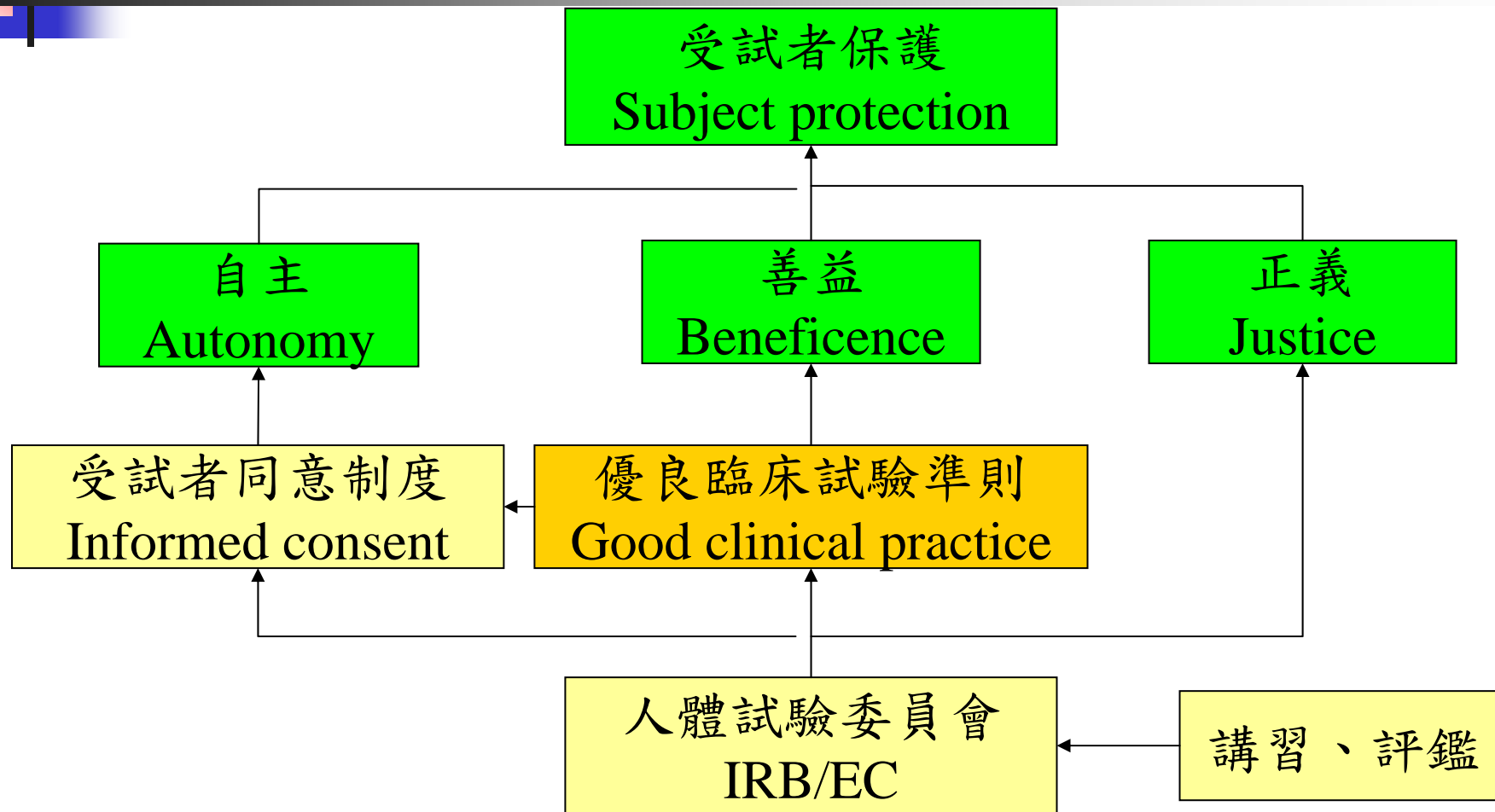


倫理方面之規定—基本方針

- 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）…

受試者保護機制

Subject Protection Mechanism



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）



同意權之行使

- 原則：本人
- 無行為能力人：法定代理人代為
- 限制行為能力人：法定代理人同意
 - 限制行為能力之本人是否也應同意？
- 無意識或精神錯亂：有同意權人
 - 配偶、同居之親屬



誰有權簽同意書？

- 末期肺癌的成人？
- 阿茲海默症？
- 突發腦溢血昏迷？
- 國中女生參加人類乳突病毒疫苗臨床試驗？
- 新生兒輪狀病毒疫苗臨床試驗？
- 完全行為能力人
- 不完全行為能力人
- 無行為能力人
- 法定代理人
 - 小孩也一起簽同意書？
- 無識別能力之成人
- 有同意權人（GCP§5）
 - 配偶
 - 同居之親屬



見證人

- 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。

非治療目的之臨床試驗

- 法定代理人或有同意權之人不得代理受試者同意參與非以治療為目的之臨床試驗。但符合下列所有條件者，不在此限：
 - 一. 無法由有能力簽署受試者同意書之受試者達成試驗目標之臨床試驗。
 - 二. 臨床試驗對受試者之可預期危險很低。
 - 三. 對受試者利益之負面影響很小。
 - 四. 法律未禁止。
 - 五. 人體試驗委員會之書面核准。
- 前項但書之情形，應選擇試驗藥品所治療疾病之病患參與試驗。受試者應特別嚴密監測，如有過度不適情形應即退出臨床試驗。

由IRB判斷

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。



受試者招募廣告（草案）1/2

- 「藥品優良床試驗準則」第八十三條
- 應經人體試驗委員會核准始得刊登。
- 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。



受試者招募廣告（草案）1/2

- 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。



檢體採集與使用之法規

研究用人體檢體採集與使用注意事項

95年8月18日公告

衛署醫字第0950206912號



檢體採集與使用之法規

研究用人體檢體採集與使用注意事項

95年8月18日公告

衛署醫字第0950206912號



合法使用之程序（檢體採集使用）

- 第一次採集及使用
- 剩餘檢體之使用
 - 病理檢驗、醫事檢驗
或研究剩餘之檢體
- 書面同意+口頭告知
 - 有例外情形
- 研究同意書
- 倫理委員會審查通過



同意之程序規定（檢體採集使用）

- 同意權人
 - 本人
 - \geq 七歲：法定代理人與檢體提供者**共同同意**
 - 無識別能力且無法定代理人：最近親屬
 - 順位：配偶>成年之直系血親卑親屬>父母>兄弟姐妹…
 - 得由一人行之；意見不一時，依順位定之



同意程序之例外規定（檢體採集使用）

- 已去連結
 - VS匿名化—編碼
- 難以辨認檢體提供者身分
- 因無法追蹤或聯絡等原因，難以重新取得檢體提供者同意
- 注意事項頒行前，已可公開取得之檢體



使用後剩餘檢體可否保存？

- 原則：應銷毀
 - 使用完畢或檢體提供者終止檢體使用之同意
- 例外：
 - 事先取得書面同意
 - 已去連結



讓與或授權外國使用？

- 事先告知並取得書面同意
- 經倫理委員會之審查
- 以無從識別檢體提供者個人資料之方式處理



強制保險

- 為什麼要保險？
 - 試驗執行者方面：怕無法承擔賠償責任
 - 受試者方面：怕無法獲得賠償



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）



安全性方面之兩大重點

- 控制風險
- 探索風險



試驗主持人

- 試驗主持人應符合主管機關規定之資格和能力，並具備適當執行臨床試驗之經驗。
- 試驗主持人應完全熟悉試驗藥品在試驗計畫書、最新版主持人手冊、藥品資訊及其他由試驗委託者提供之藥品資訊中描述之使用方法。
- 試驗主持人及試驗機構應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。
- 試驗主持人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。



不良事件vs不良反應

- 不良事件 (Adverse event) :
 - 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) :
 - 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

Serious adverse event (SAE)

Any untoward medical occurrence that at any dose:

- 死亡 results in death
- 危及生命 life-threatening
- 住院或延長住院 requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- 永久失能 results in persistent or significant disability/incapacity
- 先天畸形或畸胎 congenital anomaly/birth defect
- 其他重大傷害 results in another medically important condition

SAE之法定通報義務 (GCP §106)

■ 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

■ 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



非SAE之法定通報義務

- 定期報告中彙整
- 結案報告中彙整
- 發生與試驗藥品安全性評估相關之不良反應或異常實驗室檢查值時，試驗主持人應於試驗計畫書規定之時間內向試驗委託者提出書面報告。



科學性方面—基本方針

- 凡走過必留下痕跡，若無痕跡表示沒走過
- Documentation,
Documentation,
Documentation
- 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**。
 - 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。



品質保證及品質管制

- 品質保證及品質管制（49-52條）
- 監測 Monitor（73-79條）
- 稽核 Audit（80-82條）

- 查核 Inspection



稽核VS查核

■ 稽核

- 試驗初期(~20% 收案)
- 改善試驗流程及順從性
- 試驗委託者委託獨立稽核者
- 企求試驗成功

■ 查核

- 試驗中. 後期
- 著重試驗計畫順從性
- 由主管機關為之
- 試驗是否成功並非重點