

查核經驗分享-以統計委員角度

Chin-Fu Hsiao

Institute of Population Health Sciences

National Health Research Institutes

1

受試者資料

4.13 總人數

共計篩選：XXX人(其中重複篩選: X人) ， 隨機分派：XX人 (如非隨機分派，納入試驗： XX人) ， 完成試驗：X人

□ 查核重點

- 符合報告的篩選總人數、隨機分派人數、完成試驗人數
- 查病歷篩選失敗的理由
- 查病歷隨機分派或納入試驗的受試者，是否符合納入排除條件？

如有重複篩選，可以利用「篩選XXX人次」

4.14中途退出人數

中途退出共W人：

S#6：發生不良反應退出

S#10：撤回同意退出

□ 查核重點

- 所有退出試驗之受試者已登錄於個案報告表與原始資料，並載明其原因。
- 中途退出人數: 符合，共__人; 不符合__人; 不符合原因及受試者編號分別為?
- 查病歷退出理由是否符合？

如果是達到event而退出(如PD而退出)，應該視為完成試驗

4.15 實際評估人數

安全性評估: XXX人, 療效評估: XX人,
或ITT : A人 ; PP : B人 ; Safety : C人

□ 查核重點

- 實際評估人數: 符合療效族群(如ITT及PP)共__人;不符合原因及受試者編號分別為: __
- protocol或SAP的ITT(mITT)、PP & Safety population的定義
- patient listing & Protocol deviations

4.16 監測者之訪視與監測報告

總共14次訪視(monitors)，包括Site initiation visit：
1次; 實地監測訪視：12次; 遠端監測訪視：6次;
Close out visit：1次; 稽核(audit)：1次。(CSR的
Appendix之audit certificate)

□ 查核重點

- 現場提供監測相關SOP(監測計畫)及監測報告備查，監測報告共__份，監測報告品質____
- 監測者應依試驗委託者之要求，確保試驗正確執行及紀錄
- 與試驗主持人溝通不符合試驗計畫書、標準作業程序、本準則與相關法規規定之處，並採取適當措施避免其再發生
- 不符合原因說明

—— 監測報告人數計算有問題

2

紀錄保存

6.1 受試者之病歷檔案

應有X份病歷; 現場Y份病歷備查

□ 查核重點

- 應有____份病歷，現場提供____份病歷
- 查病歷之受試者簽署ICF時間、試驗編號、篩選編號、隨機分派或納入試驗日期

如果受試者人數少，會看所有病例與部分SDV

如果受試者眾多，會抽查

6.2受試者身份代碼

Trial number、Site numebr、Subject number & random number

□ 查核重點

- 受試者之個人辨識資料及其臨床試驗相關紀錄，應予保密
- 試驗委託者應建立清楚之身分代碼，以確認每位受試者之試驗數據
- 提供受試者身分代碼或清單資料
- 不符合。不符合原因及受試者編號分別為？

6.3 盲性作業之執行

準備盲性作業及提前揭盲相關文件(如SOP)、提前揭盲個案之相關資料現場備查。

□ 查核重點

- 非盲性試驗，此項不適用
- 盲性作業之執行符合試驗計畫書
- 盲性作業不符合。不符合原因說明
- 現場提供盲性作業相關文件(如SOP)
- 提前揭盲之受試者相關文件

6.4盲性揭露之日期

X年X月X日

□ 查核重點

- 非盲性試驗，此項不適用
- 盲性揭露日期：_年_月_日(建議可以增加時分秒與時區)
- 現場提供盲性揭露正式授權文件
- 不符合。不符合原因說明
- 一般揭盲時間均於資料鎖定之後，有些廠商會例外，便須請廠商提供相關說明文件

3

電子資訊系統與數據管理

7.1 數據管理計畫

Data management plan (DMP) : 文件名稱/版本/日期

□ 查核重點

- Data management plan 之SOP
- Data management plan
- 確認DMP的時間早於試驗開始時間

有些廠商版本日期錯誤

Metadata需要有整合不同來源資料之流程圖

Data Management Plan

- ❑ Data Management Plan (DMP) document is a road map to handle the data under foreseeable circumstances and describes the CDM activities to be followed in the trial
- ❑ CDM activities include data collection, CRF tracking, CRF annotation, database design, data entry, medical coding, data validation, discrepancy management, and database lock
- ❑ The DMP describes the database design, data entry and data tracking guidelines, quality control measures, SAE reconciliation guidelines, discrepancy management, data transfer/extraction, and database locking guidelines

Data Management Plan

- ☐ Introduction
- ☐ Purpose and scope
- ☐ Definition
- ☐ Randomization
- ☐ System used
- ☐ System set up
- ☐ Flow and tracking of CRFs
- ☐ Data entry (CRF data entry, lab normal range, medical coding)

Data Management Plan

- ☐ Validation process (Database validation, data validation, database audit, statistical analysis validation)
- ☐ Query handling and data correction
- ☐ Database lock
- ☐ Database unlock
- ☐ Document maintenance
- ☐ Training
- ☐ Metadata integration
- ☐ Personnel

7.2 試驗資料庫及個案報告表

填寫本試驗所使用之歷次個案報告表的版本日期資訊; 現場備有CRF Completion guideline & annotated CRF 之文件;試驗資料庫是否確效

□ 查核重點

- 各種CRF (包括eCOA & ePRO) generation SOP
- 各種電子化eCRF(包括eCOA & ePRO) 之建立、設計、測試及核准之相關文件
- 針對本試驗之各種電子化eCRF(包括eCOA & ePRO) 之User Acceptance Test
- CRF Completion guideline
- annotated CRF
- 針對本試驗之各種電子化工具之database validation

Annotated CRF

二、生命徵象測量

檢驗日期:西元 年 月 日 [VSDAT]		[VSND] ☐ NOT DONE			
項目	檢驗結果	正常	異常	異常有無臨床意義	備註
體溫	[TEMP] °C	☐ [TEMPR]	有 ☐ 無 ☐	[TEMPCS]	[TEMPCOM]
脈搏	[PULSE] 次/分	☐ [PULSER]	有 ☐ 無 ☐	[PULSECS]	[PULSECOM]
呼吸	[RESPR] 次/分	☐ [RESPRR]	有 ☐ 無 ☐	[RESPRCS]	[RESPRCOM]
血壓(收縮壓/舒張壓)	[SBP] / [DBP] mmHg	☐ [BPR]	有 ☐ 無 ☐	[BPCS]	[BPCOM]

CRF Completion Guideline

各項資料填寫規則（一）

- Visit Date（訪視日期）：請填寫受試者實際執行該訪視的第一天日期，格式為DD/MMM/YYYY。（Page 1, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 54, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 95）
- Informed Consent（知情同意）：請填寫受試者簽署受試者同意書之日期及時間，格式為DD/MMM/YYYY及HH:MM（24小時制）。
- Demographic Assessment（人口統計學評估）：
 - a. Date of Birthday（出生年月日）：請填入受試者的出生年月日，格式為DD/MMM/YYYY。
 - b. Gender（性別）：請勾選受試者的性別，「男性」為Male，「女性」為Female。
 - c. Height（身高）：請填寫受試者的身高，資料共5碼數字，小數點前有3碼數字，四捨五入取到小數點後二位。
 - d. Weight（體重）：請填寫受試者的體重，資料共4碼數字，小數點前有3碼數字，四捨五入取到小數點後一位。
 - e. Race（種族）：請勾選受試者的種族，請以受試者的國籍為主，例如：Asian（亞洲人）、Black or African American（黑種人或非裔美國人）、Native Hawaiian or Other Pacific Islander（夏威夷或其它太平洋島民）、Hispanic（西班牙人）、White（白種人）等。若非上述可勾選之項目，則請勾選其他（Other），在畫線處填上受試者之種族（請以英文填寫）。
- Vital Sign（生命徵象）：（Page 2, 46, 54, 85, 95）
 - a. Assessment Date：請填入執行生命徵象檢查的實際日期，其格式為DD/MMM/YYYY。
 - b. Time：請填寫執行生命徵象的時間，其格式為HH:MM（24小時制）。
 - c. Blood Pressure (SBP/DBP)：請依序填入受試者血壓之收縮壓（Systolic BP, SBP）與舒張壓（Diastolic BP, DBP），血壓單位為mmHg，每一筆資料為3碼數字。
 - d. Pulse Rate：請填入受試者每分鐘的脈搏數（beats/min），資料為3碼數字。
 - e. Body Temperature：請填入以耳溫檢量測到的受試者體溫（℃），資料為3碼數字，小數點前有2碼數字，小數點後取一碼。若小數點後超過1位以上，請在小數點後第二位數進行四捨五入。
 - f. Respiratory Rate：請填入受試者每分鐘的呼吸次數（Breaths/min），資料為2碼數字。

7.3 臨床試驗所使用電子資訊系統

EDC: Medidata Rave (Version)

IWRS: ALMAC (Version)

eCOA : eRT (SitePad System)

Central Lab

□ 查核重點

- 填寫使用之電腦資訊系統名稱/版本
- 廠商若有任何委外機構處理資訊事項，包括委外機構的更換，應依時序列出所有委外機構名單，並提供所有使用資訊系統之使用授權證書、合約

Central Lab Data也是電子方式

7.4 電子資訊系統使用與維護

各項電子化工具使用者、管理者(廠商)及維護者(廠商 or Vendor)

□ 查核重點

- 確認系統維護者是廠商或vendor
- 各項電子化工具系統之維護SOP 包括資料備份、異地備援 & 災難復原
- 是否有發生DHT 故障情形，如：ePRO 故障，導致受試者無法如期填寫情形

Vendor的維護者

Sponsor/CRO的維護者

7.5 電子資訊系統之確效

各電子化系統之validation report

□ 查核重點

- 確認個電子化系統之US FDA 21 CFR Part 11 compliance之validation report
- DHT是否經法規單位認證 (數位健康技術應用於藥品臨床試驗執行遠端數據收集指引)

Software Validation

General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

Document issued on: January 11, 2002

**This document supersedes the draft document, "General Principles of
Software Validation, Version 1.1, dated June 9, 1997.**



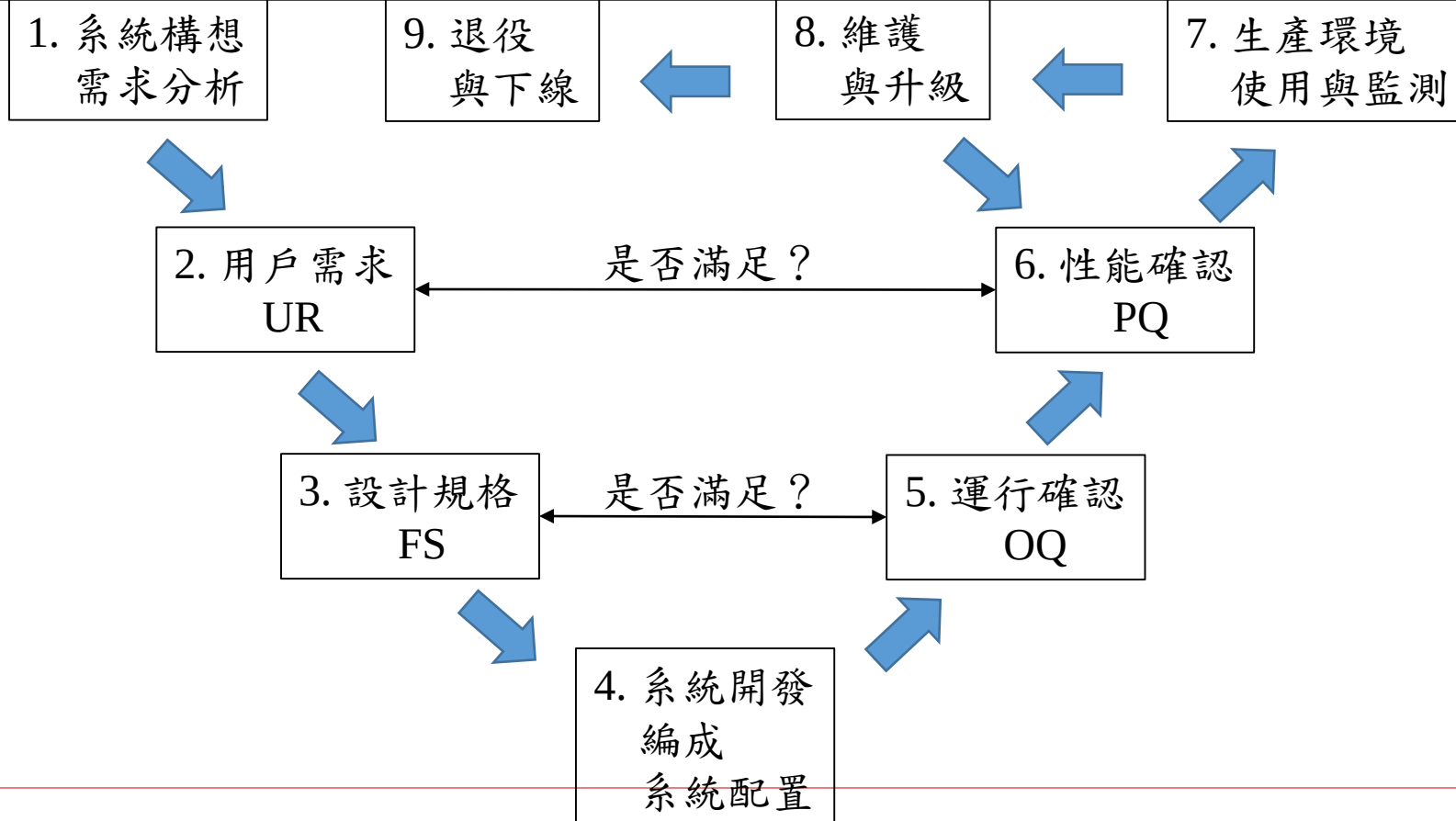
**U.S. Department Of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Devices and Radiological Health
Center for Biologics Evaluation and Research**

A Typical Software Life Cycle Model

- ☐ Quality Planning 品質規劃
- ☐ System Requirements Definition 系統需求定義
- ☐ Detailed Software Requirements Specification 軟體需求規格細節
- ☐ Software Design Specification 軟體設計規格
- ☐ Construction or Coding 結構或編碼
- ☐ Testing 測試
- ☐ Installation 安裝
- ☐ Operation and Support 操作與支援
- ☐ Maintenance 維護
- ☐ Retirement 下線

電腦系統驗證的方法

系統開發生命週期：System Development Life Cycle (SDLC)



確效提交的文件

驗證計畫	按照驗證政策，制定驗證計畫，驗證計畫書的準備
用戶需求	提供用戶的需求文件
功能規範	提供功能規範
風險評估	評估系統運行中可能的風險大小，可能性與風險等級
設計確認	確認系統、設備的設計滿足最初設計的意圖，並提供文件化的紀錄
跟蹤矩陣	軟體開發過程的兩個或多個產品之間關係可以被建立起來的程度，尤其是產品彼此之間有一個前後處理關係。在系統驗證中，跟蹤矩陣是將系統的設計要求與安裝確認相聯繫，將功能需求與運行確認相聯繫，將用戶需求與性能確認相聯繫。通過這種關係，確保所有的用戶需求都得以滿足。
安裝確認	提供可記錄的核查，表明設備/系統的安裝已經符合製造商的要求 軟體可能會安裝於不同的環境，如測試環境，驗證環境和生產環境。它們均用于不同的目的。安裝確認包括安裝要求的核實、設備的技術指標的核查和安裝的核查。安裝確認應驗證系統符合系統設計的規範。
運行確認	將提供證據證明在系統的運行範圍內，系統按照預先批准的規格要求運行，是將功能要求的每一個功能多做具體的測試。測試包括單元測試和集成測試。
性能確認	提供可記錄的核查，確認系統在規定的運行環境中運行時，全部生產工藝活動所發揮的執行和控制等性能滿足事先批准的規格要求
驗證總結	對驗證過程作最終的總結，特別要有對於驗證結果的結論，並說明系統是否處於驗證狀態
驗證狀態的維護	定期審查與變更控制
用戶培訓計畫	基於系統用戶的角色而制定的人員培訓，包括培訓的材料、方式等
帳戶管理計畫	制定有關用戶帳戶管理的方法、要求與流程
業務持續計畫	制定在非正常環境下，業務的可持續開展
災難恢復計畫	災難後，如何盡快恢復業務以及研究數據的恢復
系統維護計畫	系統的日常維護、緊急狀況的處理等
系統下線計畫	系統下線的過程，數據的保存、遷移與歸檔等

7.6 資料輸入方式及人員

各電子化工具輸入人員

EDC系統輸入人員：XXX, YYY

其它電子系統(如ePRO)輸入人員：研究護理師or
受試者

□ 查核重點

- 準備授權名單、訓練證明(如EDC)、資料輸入SOP 等相關資料現場備查
- 其它電子工具的操作手冊&訓練文件

7.7 資料傳送方式

資料均經由網路電子傳送

□ 查核重點

- 外部資料(Central Lab or central review data)傳送方式及協議文件(data transfer agreement(DTA))
- 除了EDC外，其他數位化工具之資料均應提供現場查詢

DTA

- ☐ The format of files (SAS, XML,...)
 - ☐ Frequency of transfers
 - ☐ File naming
 - ☐ Encryption and method of transfer
 - ☐ Type of transfer (accumulative or incremental)
 - ☐ Contact of senders
 - ☐ Contact of recipients
 - ☐ Transfer confirmation agreement
-

7.8 資料傳送錯誤與遺失之處理

系統故障排除相關說明;系統上資料會由系統維護人員定期備份避免遺失

□ 查核重點

- 各項電子化工具系統之維護SOP 包括資料備份、異地備援 & 災難復原
- 是否有備份紀錄

廠商須提供central lab data , DHT data

7.9 資料之保密性

具登錄授權及使用者權限管制設定。輸入資料人員權限為XXX；資料處理人員權限為XXX；系統維護權限為XXX。未經授權者，無法存取使用資料

□ 查核重點

- 各電子工具之user access control SOP
- 各電子工具之帳號建立過程
- 各電子工具之資料備份

7.10 更正程序之認證

依SOP 執行，能確保更正資料與程序之正確性

□ 查核重點

- 資料QC SOP
- Data Validation Plan
- Query 紀錄
- Central lab是否有Data Cleaning Plan
- eCOA or ePRO是否有Data Clarification Form (DCF)

需要提供Edit Checks測試文件

Edit Checks

1	Visit 0~Visit1Q 非計畫性回診	4, 12~21, 24	受試者基本資料/生命徵象/ 身體評估 (D0119-P4-1), 術前生命徵象/移植手術 (D0119-P12-1), 生命徵象/術眼檢查 (D0119-P13TO21-1), 生命徵象/檢查/血生化檢查 (D0119-P24-1)	生命徵象檢驗日期 [VSDAT]	1. 因為 NOT DONE 空白，所以[生命徵象檢驗日期]不能為空白。 2. 因為 NOT DONE 有勾選，所以[生命徵象檢驗日期]應為空白。 3. [生命徵象檢驗日期]應該在手術治療前 14 天內。(P4) 4. [生命徵象檢驗日期]應與回診日期同一天。(P12~P21, P24)	Computer/ SAS	Issue query
2	Visit 0~Visit1Q 非計畫性回診	4, 12~21, 24	受試者基本資料/生命徵象/ 身體評估 (D0119-P4-1), 術前生命徵象/移植手術 (D0119-P12-1), 生命徵象/術眼檢查 (D0119-P13TO21-1), 生命徵象/檢查/血生化檢查 (D0119-P24-1)	生命徵象 NOT DONE [VSND]	1. 因為生命徵象檢驗日期或生命徵象檢驗項目其中一項有填寫，所以[生命徵象 NOT DONE]應為空白。 2. 因為生命徵象檢驗日期和生命徵象檢驗項目全為空白，所以[生命徵象 NOT DONE]應勾選。	Computer	Issue query
3	Visit 0~Visit1Q 非計畫性回診	4, 12~21, 24	受試者基本資料/生命徵象/ 身體評估 (D0119-P4-1), 術前生命徵象/移植手術 (D0119-P12-1), 生命徵象/術眼檢查 (D0119-P13TO21-1), 生命徵象/檢查/血生化檢查 (D0119-P24-1)	體溫 [TEMP]	1. 因為 NOT DONE 空白，所以[體溫]應介於 35-42°C 之間。	Computer	Issue query
4	Visit 0~Visit1Q 非計畫性回診	4, 12~21, 24	受試者基本資料/生命徵象/ 身體評估 (D0119-P4-1), 術前生命徵象/移植手術 (D0119-P12-1), 生命徵象/術眼檢查 (D0119-P13TO21-1), 生命徵象/檢查/血生化檢查 (D0119-P24-1)	體溫正常異常 [TEMPR]	1. 因為體溫有值，所以[體溫正常異常]應勾選正常或異常。 2. 因為體溫為空白，所以[體溫正常異常]應為空白。	Computer	Issue query

Data Cleaning Plan

- ☐ Reconciliation between CRF and loaded lab data (subject ID, sample ID, visit, collection data and time,...)
- ☐ Missing test result
- ☐ Missing/ invalid reference range and units
- ☐ Out of range values
- ☐ Duplication test results

File Format Specifications

- File naming
- File format
 - Excel spreadsheet, SAS dataset, ...
 - The delimiter (‘;’, or space)
 - List of variables and their order
 - Type and length of each variable
 - Study ID, Site/Individual ID, Subject ID, Visit, Sample ID

File Format Specifications

- ☐ Test name, long or short (BUN vs. Urea)
- ☐ Units
- ☐ Data and time format
- ☐ Handling of >, <, ...
- ☐ Special code (NEG, POS,...)
- ☐ Comments regarding the condition of the sample

File Format Specifications

- ☐ Unexpected/unscheduled lab data
- ☐ Procedure for database updates
 - New data
 - Updates to already loaded data
- ☐ Procedures for ensuring blinding

7.11 電子資料稽核路徑(Audit Trail)

確認各項電子工具之Audit Trail

□ 查核重點

- 查各項電子工具之Audit Trail
- eCOA or ePRO是否有Data Clarification Form (DCF)

7.12 統計方法

統計分析為SAS (version)

□ 查核重點

- 確認統計分析軟體授權證明文件或合約現場備查

7.15 隨機分派

試驗依計畫書設計執行隨機分派，受試者以IVRS進行隨機分派給藥。

Block size：X;隨機分派層數:共有Y 個分層(各分層之隨機碼分配情形:每個分層製造Z 個隨機碼)

□ 查核重點

- 隨機分派plan
- 是否依計畫書執行分層
- 準備原始隨機密碼

7.16 資料鎖定時間(Data Lock)

X年X月X日(包含時分秒與時區)

□ 查核重點

- 資料鎖定SOP
- 資料鎖定文件
- 資料解鎖文件

Thanks for Your Attention!