

# 生體相等性試驗之受託研究機構管理規範(草案)

112年0月0日修正

## 第一章 總則

第1條 為認定受託研究機構執行生體相等性試驗之操作及分析標準，健全受託研究機構之管理，依藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則第9條第四項之規定，訂定本規範。

第2條 生體相等性試驗之受託研究機構，其管理與用詞，適用藥品優良臨床試驗作業準則、藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則、非臨床試驗優良操作規範、本規範及其他有關法令之規定。

第3條 本規範用詞定義如下：

- 一、 生體相等性(bioequivalence)：兩種藥品具備生體相等性，係指兩藥品具藥劑相等性或為藥劑替代品，並且在相同條件下給予相同莫耳劑量後，其生體可用率（以藥物吸收速率（最高血中濃度  $C_{max}$  和到達最高血中濃度之時間  $T_{max}$ ）和吸收程度（曲線下面積 AUC）表示）具一定程度上相似，可預期兩者具相同效果。
- 二、 受試者(trial subject)：參加臨床試驗而接受受試藥品或對照藥品之個人。符合下列條件者得擔任受試者：
  - (一) 自願參與試驗，且健康者。
  - (二) 患有與使用研究藥品無關疾病者。
  - (三) 其狀況與使用研究藥品相關者（如病患）。
- 三、 受試者同意書(informed consent)：受試者受告知，並了解將參與之臨床試驗之完整相關訊息，包括說明試驗為研究性質，其試驗目的、參與試驗之可能益處、風險和不便、其他可能治療方式及受試者之權利義務。在參酌所有因素後，自願簽署同意參與試驗之文件。
- 四、 人體試驗委員會(institutional review board, IRB)：由醫學專業人員和非醫學背景之社會公正人士所組成之委員會，其責任在保護受試者之權利、安全與福祉。
- 五、 試驗主持人(investigator)：試驗機構執行臨床試驗之負責人。
- 六、 研究主持人(study director)：在生體相等性試驗，研究主持人負責主導試驗中生物檢體分析之工作。

- 七、 試驗委託者(sponsor)：臨床試驗之發起及管理。
- 八、 監測員(monitor)：由試驗委託者任命並對試驗委託者或受託研究機構負責之具備相關知識人員，其任務是監測及報告試驗的進行情況和核實資料。
- 九、 受託研究機構(contract research organization, CRO)：試驗委託者可將其部分工作和責任移轉至科學機構（商業、學術或其他）。任何此類轉移都應以書面簽訂。在本規範中，生體相等性試驗通常由試驗委託者委由受託研究機構，受託研究機構將執行試驗委託者的部分工作和執行試驗。本規範使用受託研究機構一詞來代表任何進行試驗的機構，試驗之部分或全部由試驗委託者內部或醫療院所執行者亦屬本規範所及之範圍。
- 十、 委託契約(contract)：指研究者、研究機構和試驗委託者對財務及責任授權與分配達成一致同意，由前述所有單位共同簽章並註明日期之文件。載有以上資訊並由責任人簽章之試驗計畫書，亦屬委託契約。
- 十一、 試驗用藥品(investigational medicinal product)：臨床試驗中，被用來試驗或當作對照之活性成分藥品或安慰劑。包括已上市藥品使用於與其核准內容不同之用途、配方、分/包裝、適應症，或用於獲得有關核准用途之進一步資料。
- 十二、 對照藥品(comparator product)或參考藥品(reference product)：指臨床試驗中做為參考品之一種製劑或是其他產品。對照藥品通常是已確定有效性、安全性和品質的原廠開發藥品。
- 十三、 試驗計畫書(protocol)：記載臨床試驗之目的、設計、方法、統計考量與編制等事項之文件，其應載明日期，並由研究者、相關機構和試驗委託者簽章。
- 十四、 個案報告表(case report form)：指按試驗計畫書設計的報告表格，用以記錄受試者在試驗過程中的資料。資料收集過程必需確保資訊得以良好保存、維護並且可再取得，且方便驗證、稽核與查核。
- 十五、 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具有必要之因果關係。
- 十六、 嚴重不良事件(serious adverse event)：與臨床試驗相關之死亡、危及生命、導致住院或延長住院時間、造成永久性殘疾或失能，或其他可能導致永久性傷害需做處置之事件。

- 十七、臨床試驗品質保證(quality assurance relating to clinical trials)：為了確保臨床試驗之操作與資料之產出符合藥品優良臨床試驗作業準則與非臨床試驗優良操作規範所建立的系統與品質管制程序。包括確保符合倫理和專業的臨床操作、標準作業程序、報告及人員的專業資格和技能等。
- 十八、原始資料(raw data)：指在臨床試驗當中用來重建或評估試驗的所有最初的觀察資料，臨床發現或臨床試驗中其他活動的紀錄或簽章的影本。這些資料包括，但不限於：實驗室筆記，備忘錄，計算結果與文檔，還包括自動儀器的資料記錄與某些精確而經核對之影本（如：影印或縮影膠片形式的檔）。原始資料也包括相片底片，縮影膠片，磁儲存媒介（如電腦磁片）和光學儲存媒介（如 CD-ROMs）。
- 十九、詮釋資料(metadata)：描述其他資料屬性並提供脈絡和含義之資料。通常這些資料用來描述資料的結構、組成元件、關係和其他特徵。詮釋資料可允許資料歸因於個人。詮釋資料之範例如某些軟體提供之稽核路徑(audit trail)。
- 二十、標準作業程序(standard operating procedures, SOP)：為有效地實施和完成某一特定的臨床試驗中每項工作所擬定的標準和詳細的書面規程。
- 二十一、確效作業(validation)：係指有文件證明的作業程序，依據藥品優良臨床試驗作業準則與非臨床試驗優良操作規範，證實任何步驟、處理、設備（包括使用的軟、硬體）、材料、進行之活動和系統確實一致且可致預期之結果。
- 二十二、資料驗證(verification of data)：指為確保最終報告中的資料與最初的觀察資料一致而採取的步驟。其適用範圍及於原始資料，個案報告表中的資料（文書版或電子版），電腦列印輸出，資料分析和表格。
- 二十三、試驗稽核(audit of a trial)：指由不直接涉及試驗之人員進行系統性檢查，以評估試驗的實施是否與法規、標準作業程序及試驗計畫書相符，資料報告是否與現場記錄一致，如：個案報告表中的資料報告和紀錄是否與醫院病歷或原始紀錄相符合。
- 二十四、查核(inspection)：指主管機關對一項臨床試驗進行的官方檢查，（檢閱包括品質管制、人員參與、授權與稽查等資料），查核作業可以在試驗單位、試驗委託者或受託研究機構之處所進

行，以證明符合藥品優良臨床試驗作業準則與非臨床試驗優良操作規範之規定。

- 二十五、檢量線樣品 (calibration curve samples) 或校正標準品 (calibration standards)：添加已知量的分析物至基質中，並以此校正標準品用於建立檢量線。
- 二十六、品管樣品(quality control samples)：用於監測生物檢體分析方法的表現，並評估個別批次中未知檢體分析結果的完整性及有效性。
- 二十七、內部標準品(internal standard)：將已知且相同濃度的測試化合物（例如：結構相似的類似物或同位素標記的安定化合物）添加至校正標準品、品管樣品及研究檢體中，以校正檢體製備和分析過程中之實驗變異性。
- 二十八、最低定量極限(lower limit of quantification)：分析方法中的最低定量極限是指檢體中可被定量之最小量分析物，且具有預定義之精密度與準確度。
- 二十九、最高定量極限(upper limit of quantification)：分析方法中的最高定量極限是指檢體中可被定量之最大量分析物，且具有預定義之精密度與準確度。
- 三十、結案報告(final report)：試驗完成後應對其提出詳盡之描述，包括實驗方法（含統計方法）和材料的描述、結果之呈現與評估、統計分析，以及倫理、統計和臨床方面之評讀。

## 第二章 組織與管理

第4條 受託研究機構應符合下列要求：

- 一、受託研究機構應符合法令之規定。藥品製造廠之研發單位，亦同。
- 二、受託研究機構應有組織架構圖，載明主要負責人員姓名與職務，並經負責人簽名授權及加註日期。
- 三、所有工作人員應有工作業務之說明文件，包括主要負責人員之責任範圍。
- 四、全體經授權之試驗施作人員，其簽名應製作成表。
- 五、受託研究機構管理者應確保以下事項：
  - (一) 確保受託研究機構人員遵守藥品優良臨床試驗作業準則及非臨床試驗優良操作規範的原則。

- (二) 確保有足夠的合格人員、適當的場所、設備及材料，以即時且適當地執行試驗。
- (三) 確保每位專業技術人員的資格、培訓、經驗和工作描述之紀錄維護。
- (四) 確保人員清楚了解應履行之職務，並完成相關訓練。
- (五) 確保建立適當且可行的標準作業程序並使其被遵循，批准所有原始和修訂之標準作業程序，確保所有標準作業程序歷史文件之維護。
- (六) 確保授權人員的品質保證計畫，並確認品質保證之責任係依據藥品優良臨床試驗作業準則及非臨床試驗優良操作規範原則執行。
- (七) 確保授權人員負責檔案室之管理，並確保轉移至檔案室之文件可於適當條件下，保存至適當期限。
- (八) 確保滿足試驗中各項使用之需求。
- (九) 建立程序以確保電腦系統符合其預期目的，並依據藥品優良臨床試驗作業準則和非臨床試驗優良操作規範之原則進行確效、操作及維護。

第5條 電腦系統應經合格認證並確效（硬體、軟體、網路、數據儲存系統及使用介面）。認證為一部分之確效程序，透過對設備及系統進行規劃、執行及記錄之測試過程，證明設備或系統運行如預期。

第6條 電腦及硬體設備應符合下列要求：

- 一、電腦數量應足供人員進行資料登錄、資料管理、計算與編寫報告。
- 二、電腦應有足供使用之硬碟容量及記憶體，以利資料完整儲存。
- 三、輸入及儲存於電腦之試驗相關資料應有明確方法進行控管，並具體說明控管存取的方法，如密碼保護。應保有具修正試驗數據權限之人員名單並適當維護。應使用安全且唯一之個人辨識及密碼。

第7條 電腦軟體應符合下列要求：

- 一、電腦軟體之選用應符合實際需要並經確效。應提供開發商、供應商及服務提供商的合格文件及確效證書。應確保軟體符合預期目的，並依據品質保證系統進行開發。
- 二、選用軟體程式、病毒掃描頻次、資料儲存，及備份檔之製作、存檔、保存等事件，應有文件明確說明。若備份資料經定期覆寫，則該資料應於被覆寫前進行常規封存。

- 三、選用軟體應能達到品質及資訊管理之需求，並應保證其可信度與準確性。資料處理軟體應至少包含文書處理、資料登錄、資料庫、圖表製作、藥動學與統計學軟體。使用者自行設計之軟體，亦同。
- 四、正式的認證和確效通常應由開發商進行。應考慮使用者需求、生體相等性試驗法規與指引要求、使用操作環境及人員於研究環境中使用方式。應採用品質風險管理，以決定需經確效之組件，及考慮其生命週期。例如，當受託研究機構停用高效液相層析串聯質譜儀分析(HPLC-MS/MS)軟體時，應確保使用該軟體收集之資料仍保留且可完整讀取。如，可透過安裝舊版軟體以供查核/驗證使用。
- 五、執行生體相等性試驗相關軟體應有適當標準作業程序。
- 六、應有可針對關鍵軟體(如用於層析和質譜系統之控制及資料處理)進行常規更新之系統，並於可能影響現有資料、認證及確效狀態之情況，進行適當之風險評估。
- 七、由於生體相等性試驗的數據通常以電子檔方式於相關機構間傳輸，應於關鍵研究工作之前，驗證各機構使用軟體之相容性，並確保傳輸過程不影響數據。
- 八、上述要求適用於生體相等性試驗中使用之所有系統。如：受試者資料庫、電子個案報告表、心電圖(ECG)記錄軟體、HPLC-MS/MS軟體、用於藥物動力學分析、統計分析及相關系統之軟體。

第8條 網路應符合下列要求：

- 一、應進行適當的設計、認證、管理及控制。包括完整用戶端/伺服器端的架構及介面，如實驗室資訊管理系統。
- 二、各機構不同使用者於系統之權限應被適當定義、控管及記錄。
- 三、應將網路上所有電腦系統列成清單，並清楚標識受 GxP 規範之系統。任何變更皆應記錄，如於網路中臨時新增或刪除系統。

第9條 資料輸入係指將個案報告表中資料、分析資料或其他試驗相關可信度及完整性之資料輸入至電腦系統，作為藥動學運算或統計學分析及報告之用，其應符合下列要求：

- 一、資料輸入程序應具防止錯誤發生之設計，並有標準作業程序詳細說明。
- 二、資料輸入應採複式輸入法。資料校對、複式輸入、電子邏輯控制等資料確效之方法學，應提出詳細說明並執行。
- 三、更改資料庫之資料應由專人或其授權之人為之，並詳細記錄。

- 四、電子資料應定期備份。應驗證備份之可信度及完整性，不應挑選資料，且應備份完整資料。
- 五、必須保留所有原始電子資料，包括：
  - (一)所有電腦系統及其相關設備之詮釋資料（包括整合之稽核路徑、結果、專案與工具）。
  - (二)以原始電子檔的形式呈現確效數據和詮釋資料。
  - (三)可攜式文件格式(Portable Document Format, PDF)副本不足以說明其可信度，除非可證明其為原始數據且於資料產生後無法進行更改。
- 六、應保留、維護與備份所有層析及質譜分析（如 HPLC-MS/MS）之電子紀錄，應確保備份資料完整及準確，且不被篡改、因過失刪除或遺失。紙本之層析圖譜不被視為其電子檔之真實、準確及完整的複本。紙本之層析圖譜通常不包括如檢體順序、儀器方法、處理方法、積分設定或完整的稽核路徑，以上皆與層析圖譜之建立或有效性相關。紙本數據通常不被視為真正的數據來源；是故應更重視電子資料之保存，除非原始紀錄為手寫紀錄簿。
- 七、若資料於處理步驟經轉換，如重新積分層析數據，應可隨時比較原始資料及處理後的資料。

第10條 品質保證，應符合下列要求：

- 一、受託研究機構應有適當品質保證、品質管理系統及書面標準作業程序，以確保試驗執行與相關資料符合計畫書、藥品優良臨床試驗作業準則、非臨床試驗優良操作規範、西藥藥品優良製造規範及其他適用法令之要求。
- 二、品質保證人員應獨立作業，不應直接參與試驗相關業務，包括：
  - (一)執行或監測試驗。
  - (二)執行生物檢體分析。
  - (三)執行報告、藥物動力學及統計分析。其所負責的稽核流程也不可被其他審查人員所取代。
- 三、品質保證部門主要職責如下：
  - (一)稽核試驗過程中所進行之任何活動。
  - (二)確保品質保證系統與受託研究機構的標準作業程序之順利運作、複核及更新。
  - (三)確保所有資料之可信度與可追溯性。

- (四) 依照標準作業程序，於固定且特定之時間內，計畫執行內部稽核作業，必要時並追蹤矯正措施之進度。
  - (五) 確保受託研究機構遵守藥品優良臨床試驗作業準則及非臨床試驗優良操作規範之原則，包括稽核實驗室設施，必要時並追蹤矯正措施之進度。
  - (六) 審核臨床報告，並確保臨床報告能準確且完整反映研究結果資料。
  - (七) 確定研究人員可取得並遵守計畫書和標準作業程序。
  - (八) 即時向管理階層、試驗主持人和研究主持人報告稽核結果。
- 四、試驗委託者如欲對試驗進行監測，或對臨床試驗、分析與實驗場所進行稽核，受託研究機構不得拒絕。
- 五、分析實驗室應設立獨立之品質保證單位。品質保證單位應與負責分析工作之人員分別獨立，以確保試驗採用最新之分析方法並通過確效作業。
- 六、應執行過程中及回溯性之品質保證（如：在生物檢體分析中，當樣品與標準品被配製及測試時）。
- 七、品質管理系統應包括根本原因分析、追蹤趨勢，確保全面之數據完整性及執行適當的矯正預防措施(Corrective and Preventive Action, CAPA)。

第11條 受託研究機構應規劃適當之空間，並能防災，如防火、防蟲、防水，以供儲存臨床試驗資料檔案與試驗藥品等。

第12條 儲存檔案，應符合以下要求：

- 一、儲存檔案應有標準作業程序。
- 二、檔案室出入應進行管制，非經授權之人不得出入。
- 三、標準作業程序對試驗原始資料與研究紀錄之儲存期限應詳為規定。該期限應在試驗委託者與受託研究機構之間的委託合約中訂定，並應包括儲存檔案之經費需求。
- 四、應維護存取及歸還檔案之紀錄文件。
- 五、所有資料，包括紙本與電子檔，皆應易於追蹤及取得。

第13條 檢品保存期間應依藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則之規定，並於標準作業程序中詳細說明。

第14條 試驗場所應符合以下要求：



- 一、臨床試驗應於保證受試者安全條件下進行，其場所之選擇應考量產品研發階段及潛在危險性。
- 二、受託研究機構應規劃充足空間，供相關試驗人員住宿、活動或進行試驗之用。
- 三、應保持清潔，並有充足照明及通風，若有需要，應進行環境管控。地板、牆壁及工作台皆應易於清潔。
- 四、臨床試驗場所應有實驗室及其他足夠設施，並應妥為規劃設置，以利試驗活動順利進行。試驗場所之出入應進行管制。
- 五、應管控人員出入。應設有警示系統偵測受試者離開場所，或設立門禁系統，並保存任何進出場所之紀錄。
- 六、實驗室之設置，應以適於人員之實驗操作為原則，並應有充足空間，以防止藥品混淆、汙染或交叉汙染，及供儲藏檢品、標準品、儀器、設備、溶劑、試劑和紀錄。儲藏室等重要區域之溫度控制應設預警系統，定期進行測試，以確保其正常運行。每日之溫度紀錄應保存，如有檢測預警系統，亦應記錄之。
- 七、水、空氣、瓦斯及電力等公共設施之供給應充足、穩定且不中斷。
- 八、試驗場所應有電話、傳真及發送電子郵件之設備，以確保與外界之正常聯繫。此外，受託研究機構亦應配置印表機或影印機等必要之辦公設備，以完成其工作。
- 九、實驗室之設置應提供全體人員及經授權之外部人員，如查核員或稽核員，適當保護，以確保前述人員操作化學、生物樣品或於置有化學、生物樣品等場所作業之安全性。工作安全規定包含以下要求：
  - (一) 於檢驗前應提供員工安全資料表。實驗室人員應熟悉其操作化學品及溶劑之物質安全資料表。
  - (二) 實驗室禁止吸菸、飲食。
  - (三) 人員須熟知滅火器、滅火毯、防毒面具等消防設備使用。
  - (四) 人員需穿著實驗衣或其他具防護功能之衣物，並配戴眼部保護裝備，如護目鏡。
  - (五) 於操作強效、具高度傳染性或易揮發之物質時，需特別注意。
  - (六) 劇毒性或遺傳毒性之樣品需於經特殊設計之設施操作以避免汙染之風險。
  - (七) 所有化學品之容器需完整標示，且於內容物具危險性時，附上明顯之警語，如有毒、易燃、有放射性。

- (八) 電氣線路與設備，如冰箱，需有適當絕緣、防火花功能。
  - (九) 人員應避免單獨於實驗室工作。
  - (十) 人員應熟知操作高壓氣瓶之安全規定，亦應熟悉相關之顏色識別碼。
  - (十一) 應提供人員緊急救護物資、緊急救護訓練、緊急照護及使用解毒劑等技能。
  - (十二) 裝載易揮發有機溶劑之容器，如移動相與液-液萃取溶劑，應適當密封。
  - (十三) 易揮發之有機化學物應於經認證之通風櫥或抽風設備中操作，實驗室同時應設置緊急淋浴、洗眼器。
- 十、應設置符合相關法規規定之廢棄物處理系統，以處理有害物質並維護環境。
- 十一、執行生體相等性試驗之臨床試驗場所及分析場所，應配合中央衛生主管機關之查核，並備齊公告查核所需之相關資料。

### 第三章 臨床期之管理

- 第15條 生體相等性試驗為人體試驗，應符合醫療法及其授權相關法令、藥事法及其授權相關法令之規定。
- 第16條 臨床試驗應於符合法規規定之醫療機構內進行，並應確保受試者之安全。
- 第17條 進行試驗之醫療機構，應符合下列要求：
- 一、應有足夠空間，以容納受試者。
  - 二、夜間工作之辦公設施及床位，得依試驗類型及試驗藥品之需要，在適當條件下提供配置，並應於試驗計畫書中載明。通常於投予藥品前一晚，機構得要求受試者過夜以控制試驗條件，並得要求其於試驗計畫書所載時間內不得攝取食物或其他藥品。
  - 三、住宿設施內應設置警報系統，以供受試者於需要時警示受託研究機構員工。
  - 四、更換、存放、清洗衣物或供盥洗之處所，應設於研究人員易於所及之處，其數量並應符合人數之需要。
  - 五、試驗場所應配置下列設施，必要時並應有適當之區隔：
    - (一) 受試者登記和檢查之處所。
    - (二) 於維護隱私權前提下，取得受試者同意書之場所。

- (三) 供受試者休閒之處所。
- (四) 其他附屬於受試者之場所。
- (五) 供儲藏、重新包裝、調劑、記錄等藥事作業用之管制進出場所。
- (六) 供藥品之定量、給藥，及檢體收集之處所。
- (七) 血漿分離、冷藏室等檢品處理或儲藏之處所。
- (八) 儲存試驗器材、藥品、文件檔案與個案報告表之監控場所。
- (九) 準備標準餐食及用餐之處所。
- (十) 緊急情況下可用的資源、搶救設備，及緊急事件中必備之急救藥品。
- (十一) 緊急救護或其他醫療救護時，足供妥善照顧受試者之設施。
- (十二) 文件檔案室。

六、必要時，應安排受試者緊急送至醫院或配置有緊急照護設備之診所。

七、重要文件之存取權限，如隨機分派清單，應僅授權於特定人員，如負責該研究計畫之藥師。此類文件若為電子格式，應設置密碼；若為紙本格式，則應上鎖，且對該份文件之傳輸應予以記載。

八、應定期校正使用之器材。

九、應定期檢查緊急照護設備，如自動體外心臟電擊去顫器之功能是否正常。

第18條 檢體分析應依循非臨床試驗優良操作規範，於合適且符合該規範標準之分析實驗室進行。

第19條 血液檢查、尿液檢查或其他檢驗，應於試驗計畫書所定之試驗期間進行。

第20條 應確保檢體標示、接收、儲存及監管流程可被追蹤且保持檢體完整性。

第21條 受託研究機構應有實驗室分析方法，必要時須提供載明日期之實驗室分析標準範圍，及實驗室國際認證證明文件等具體資料，並於中央衛生主管機關查核時備查。

第22條 實驗室的資料檔中，應有受託研究機構負責人及負責分析人員簽署之最新個人簡歷。

第23條 實驗室應替每一位受試者建立單獨之報告檔案，作為個案報告表之一部分，並應有所有試驗測試的原始資料存檔。

第24條 所有檢驗之原始資料應以電子檔或紙本形式存檔。

- 第25條 應確保試驗資料之完整性。如原始資料應受保護不被修改及刪除。
- 第26條 受託研究機構應有充足的工作人員從事臨床試驗，相關人員應具備特定資格並經專門培訓。員工人數應視受託研究機構從事臨床試驗之多寡及難度以決定。
- 第27條 為保證受試者之權利、安全及健康，包括夜晚在內之試驗期間內，應維持足夠之合格且經專門培訓之員工人數，並應在突發事件中妥善照顧受試者。
- 第28條 生體相等性試驗之運作及分析，應由下列關鍵人員負責執行：
- 一、醫學或藥動學專業相關人員。
  - 二、試驗主持人。
  - 三、研究主持人。
  - 四、品質保證負責人員。
  - 五、技術負責人員。
  - 六、品質管制負責人員。
- 第29條 除負責品質保證之人員應為獨任外，同一人員得兼任其他職務。品質保證人員並應將稽核結果向機構之最高管理階層彙報。
- 第30條 受託研究機構得僱傭兼職人員從事一定工作，惟其簡歷與培訓紀錄皆應比照全職人員記錄在案。
- 第31條 負責計畫及實施研究的管理人員應有適當之資格，並具備相關領域之專業知識與經驗。
- 第32條 非臨床試驗優良操作規範與藥品優良臨床試驗作業準則之培訓及考核，應作成紀錄並保存。
- 第33條 試驗計畫書應於臨床試驗執行前依法經合法成立之人體試驗委員會核准。
- 第34條 人體試驗委員會應獨立於試驗委託者、試驗主持人以及受託研究機構。所有人體試驗委員會會議之討論、建議及決策應詳述於會議紀錄，應有充足時間供人體試驗委員會審查計畫書、受試者同意書及相關文件。
- 第35條 受試者同意應符合下列要求：
- 一、受試者同意，應使用受試者或其法定代理人可理解之語言文字，以口頭及書面之形式為之。

- 二、受試者同意應依藥品優良臨床試驗作業準則之規定，於臨床試驗各項步驟進行前完成，並記錄存檔。
- 三、受試者得不附任何理由，隨時退出試驗。有附理由者，應記錄之。
- 四、受試者應受明確告知有關保險及因參與試驗而致傷殘所受之補償和治療等資訊。
- 五、於試驗執行前，應給予受試者充分機會與醫師討論使用試驗用藥品之潛在副作用或反應，及與受託研究機構以外之人士，如家人和朋友等討論其顧慮。
- 六、若受試者同意書有數種語言版本，應確保不同版本內容之一致性。

第36條 臨床試驗之監測應符合下列要求：

- 一、監測員應具備一定資格，負責確保試驗過程依據計畫書、非臨床試驗優良操作規範、藥品優良臨床試驗作業準則、試驗倫理及相關法規進行，包括指引個案報告表及試驗資料依正確程序進行。
- 二、試驗委託者得將監督管理之工作委託予受託研究機構，但以特殊情形，且該受託研究機構已依法規要求安排臨床試驗監測工作者為限。
- 三、監測調查之頻次由試驗委託者與受託研究機構協商定之，惟臨床試驗執行前、執行中與完成後，均應至少執行一次監測。監測員並應於各次監測調查後作成書面報告。
- 四、受託研究機構應製作關於監測調查、原始資料審核範圍、藥品管理責任和履行試驗計畫相關之書面標準作業程序。
- 五、監測員於期前調查、期中常規調查、期末調查，應各有一份書面標準作業程序，並提供監測員檢核表。
- 六、監測之範圍及訪視之次數，應與試驗委託者達成協議。
- 七、應記錄每次監測訪視之進出狀況。

第37條 試驗主持人：

- (一) 試驗主持人應對臨床試驗之執行負完全責任，包括試驗設計、試驗用藥之管理、與主管機關或人體試驗委員會之聯繫、計畫書及試驗報告之簽署。
- (二) 試驗主持人之資格應符合人體試驗管理辦法之規定。
- (三) 試驗主持人應保全受試者在臨床試驗期間之安全、健康與福祉，並具實記錄試驗相關之臨床數據。

- 第38條 試驗主持人由受託研究機構選任之，如試驗主持人非受託研究機構長期聘雇者，應與受託研究機構簽訂書面契約，並經適當培訓。
- 第39條 受託研究機構應詳實記錄、儲存臨床試驗各階段之受試藥品及對照藥品之接收、儲存、處理、責任管理等一切資訊，並應做好剩餘試驗藥品之出貨、遞送、接收、儲存、調劑、給藥、複核，以及剩餘藥品退回與銷毀之紀錄。
- 第40條 執行試驗之藥品（含受試藥品及對照藥品）之資訊內容，應包括藥品劑型、劑量、批號、有效期限，以及其他可資鑑別藥品特殊性質之代碼。
- 第41條 執行試驗之藥品應預留原包裝藥品，以備未來必須確認之用，並應保存至最新藥品（受試藥品或對照藥品）之有效日期一年後，或符合國家法規、國際建議之要求。樣品之留存應描述於標準作業程序中，並於試驗委託者與受託研究機構之契約中具體說明；已調劑尚未給藥之藥品亦應保存。
- 第42條 受託研究機構應具適當之空間，並與社區藥局或醫院藥局共同承當受試藥品與對照藥品之儲存、遞送、退回和記錄。
- 第43條 執行試驗之藥品應在適當條件下保存，其保存條件應達試驗委託者提供之藥典或藥品資訊所載之標準。
- 第44條 應依標準作業程序執行隨機分派並保存紀錄，包含隨機分派清單及其種子。應僅設定生成該清單之人員、負責調劑之藥師及統計學家具權存取該隨機分派清單。此權限不應散布及透過任何方式授予其他人員。應設置一系統供試驗主持人或經授權之人員於緊急事態時存取該清單。
- 第45條 執行試驗之藥品應存放於特定區域並上鎖，非經授權之人不得進入。
- 第46條 執行試驗之藥品之隨機取樣與調劑，包括貼標作業，應依西藥藥品優良製造規範、藥品優良調劑作業準則及標準作業程序操作，並應保留相關之紀錄。
- 第47條 標示應符合以下要求：
- 一、列印步驟應以降低標示錯誤之風險為原則及標準作業程序。
  - 二、每份標示應包含以下資訊：
    - （一）試驗委託者、受託研究機構或試驗主持人名稱。
    - （二）「僅供臨床試驗使用」或相似措辭。

- (三) 能夠識別該試驗、場所、試驗主持人及試驗委託者之試驗對照代碼。
  - (四) 批號及/或代碼，以識別內容物與分/包裝作業。
  - (五) 受試者之識別號碼。
  - (六) 有效成分、藥品劑型、給予途徑與劑型單元數。
  - (七) 儲存條件。
  - (八) 使用期間（使用期限、末效日期或再驗日期，應以年/月格式及避免任何不明確之方式）。
  - (九) 產品之辨別（如受試藥品或對照藥品）。
- 三、於貼標前應確保符合隨機分派清單。
  - 四、標籤應貼於瓶身而非瓶蓋，以確保瓶蓋移除時仍具識別之資訊。
  - 五、標示作業及記錄產品管理之系統應確保受試者確實收到分配之藥品。如設計沿標線撕開之標籤。於給藥時，準備兩張相同之標籤，其一黏貼於容器，而另一被設計成可被輕易切割或分離之標籤，黏貼於個案報告表，並應避免僅附著而未確實黏貼標籤之情形，混淆兩標籤。
  - 六、於調劑前，受試藥品及對照藥品之空容器應分別進行貼標作業，且置於適當間隔之上鎖區域，以避免混淆。
  - 七、應核對標籤。
  - 八、上述步驟皆應詳實記錄。

第48條 藥品之調劑及包裝，應符合下列要求：

- 一、操作藥品之檯面應於處理任何藥品前徹底清潔，任何藥品容器（無論是否盛裝藥品）、藥劑配方、標示材料、汙染物、灰塵及碎屑應自該區域移除。
- 二、放入或開啟藥品容器前，應有第二人複核其檯面確實整潔淨空。
- 三、操作受試藥品及對照藥品時，應使用適當之器材，如刮勺或湯匙而非直接以穿戴手套之雙手處理。
- 四、應依隨機分派清單分裝受試藥品或對照藥品於各容器中，該兩項藥品不得同時操作；經貼標之容器，亦同。
- 五、應遵循西藥藥品優良製造規範，比照製造批次之紀錄方式，所有步驟應依序詳實記錄。
- 六、於調劑藥品前、後應立即淨空與清潔處理藥品之檯面及其周遭環境。

七、試驗用藥品之點收、保存流向及發藥應隨時記錄，進行其他行為時亦應記錄，包括：

- (一) 藥品調劑、退還或銷毀之紀錄。
- (二) 於調劑前對該區域之淨空與清潔紀錄。
- (三) 對該區域之淨空與清潔之紀錄。
- (四) 執行各步驟之第二人複核紀錄。

第49條 給藥應符合下列要求：

- 一、應符合標準作業程序。
- 二、應於試驗主持人或經授權人員之監督下給予試驗用藥品。
- 三、給藥前應檢查藥瓶之內容物是否與標籤上之資訊相符。
- 四、應記錄給藥之確切時間點。
- 五、為確保受試者確實吞入固體藥品，應使用壓舌棒、刮勺配合筆燈檢查其舌下、嘴唇底部、口腔兩側、牙齦及兩頰之間縫隙。口服固體製劑以外之藥品亦應透過適當方式確認及記錄。
- 六、若給藥量超過一劑，應詳實記錄。
- 七、給藥應記錄於個案報告表。若自其他文件謄寫，應保留原始文件。
- 八、試驗用藥品於給藥後之核對，應由其負責之第二人複核。

第50條 試驗主持人應照試驗計畫書之要求執行臨床試驗及隨機取樣，必要時得使用盲性設計。

第51條 試驗主持人應確認藥品劑量之準確，並確保執行試驗之藥品紀錄檔案、投與受試者之藥品名稱、成分、劑量等紀錄之正確性。

第52條 個案報告表應記錄臨床試驗過程中每一位受試者之研究資料。

第53條 必要時，試驗委託者得要求受託研究機構提出個案報告表設計步驟，或採用標準格式。表格之設計以符合個別研究之需要為考量。

第54條 個案報告表應確保其資訊及資料與其他試驗相關文件，如計畫書及試驗資料庫之一致性。

第55條 試驗計畫書應詳細載明自每一位受試者身上欲蒐集之資料，並應附空白個案報告表樣式乙份。

第56條 個案報告表中應獲取、保持與留存受試者資訊，並應反映研究中所獲之真實資料，且易於對資料進行審核、稽核與查核。



- 第57條 試驗主持人應確認個案報告表之正確性，且應有標準程序及紀錄。個案報告表上如有錯誤、其增刪或修改應載明緣由，刪改之日期及刪改人簽名等資料。
- 第58條 每一位受試者應保存一檔案，以記錄其參與各階段臨床試驗之過程，並記錄對於後續研究有用之資訊。
- 第59條 用於各受試者之個案報告表應依中央衛生主管機關規定提交，應包含臨床實驗室檢驗報告複本及所有心電圖。
- 第60條 生體相等性試驗之受託研究機構，應預備足夠之健康受試者，並已事先經醫師檢查及篩選。
- 第61條 篩選符合試驗所需之受試者前，應先取得其受試者同意書。於研究中所進行之任何篩選，亦同。
- 第62條 試驗計畫書中應載明受試者招募之程序及篩選合格之標準。
- 第63條 招募受試者之流程應可供參閱，且包含受託研究機構基於試驗目的可能使用方法之敘述。
- 第64條 受試者篩選及參與試驗之結果，應由受託研究機構記錄並保存於經確效之資料庫。其資料庫須以密碼管控存取權限以保護受試者之機密資料，並應確認受試者先前是否曾參與其他試驗，以避免過度參與。
- 第65條 受託研究機構資料庫宜包括：
- 一、聯絡資料。
  - 二、性別。
  - 三、狀態，如：合格、已喪失資格、不合格、隔離中，得包含該狀態之成因。
  - 四、前次參與試驗之日期與地點。
  - 五、前次篩選之日期。
  - 六、分配予受試者一不變且獨一無二之代碼。
  - 七、前次試驗之結果，如已完成、經隨機分派然未給藥、因個人因素退出或因醫療因素退出等。
  - 八、上述數據應每日備份且能於任何時候供檢索。
- 第66條 受試者之間應以可靠之方式識別。若使用生物識別系統，該系統應定期執行確效，異動認證系統功能時亦同。

- 第67條 除受試者參與試驗須經其告知同意外，任何篩選流程都應取得潛在受試者之告知同意。
- 第68條 受試者篩選標準（納入排除條件）以及篩選程序應於臨床試驗計畫書中載明。
- 第69條 應製作個別受試者之醫療紀錄，其應包含每次篩選訪視及參與試驗之資訊，該資訊將可能與受試者於後續納入試驗及追蹤相關。受試者先前之醫療紀錄應供檢索，並應確認與試驗相關之醫療紀錄之一致性，以確保受試者參與試驗前之安全性。
- 第70條 試驗期間應嚴格控制受試者空腹與進食，以避免食物攝取量明顯影響藥品之吸收。餐點、飲料應依試驗計畫書提供予受試者。
- 第71條 進食之時間、期間及食物與液體之攝取量應記錄並保存。
- 第72條 標準化餐食應由具備適當資格、訓練或經驗之營養師設計。若委外執行，應訂定載有委託範圍之正式合約。
- 第73條 合理的試驗計畫應充分評估受試者可能發生之任何危險。試驗過程應有計劃、有組織的執行與管理，並應得所有受試者及相關人員認可。
- 第74條 臨床試驗場所應備有急救設備與藥品，並有充足設施以應受試者搶救或其他醫療護理之需。任何對受試者所為之醫療行為應記錄並保存個案報告表及相關證明文件。
- 第75條 發生不良事件時，試驗主持人應對其醫療判斷負責，並立即通報相關醫療機構、試驗委託者，必要時應通知人體試驗委員會，不得遲誤。如發生嚴重不良事件，應依藥品優良臨床試驗作業準則之規定，於限期內通報。
- 第76條 受託研究機構應提供試驗主持人有關登記、通報不良反應之適當表格，並作為個案報告表之一部分。必要時，亦得採用其他試驗委託者所提供之表格。
- 第77條 生物檢體規格、取樣方法（含血漿檢體中抗凝血劑的使用）、容積及數量應於試驗計畫書中規定，並載明於受試者同意書中。
- 第78條 生物檢體之採集、準備、運輸及貯存，應完整記錄其過程。

- 第79條 檢體之實際採集次數、時間與原訂計畫有出入時，應記錄之，並應載明於試驗報告中且於計算藥物動力學參數時納入考量。
- 第80條 採集生物檢體之標籤應清晰，以確保能正確鑑別及追溯。
- 第81條 生物檢體貯存條件應根據執行試驗之藥品特性為之。所有貯存條件應於試驗計畫書中說明。貯存期間與運輸途中之貯存條件亦應受控制、監測並記錄，且宜保證系統發生錯誤時，仍能確保生物檢體之完整性。
- 第82條 生物檢體之貯存及回收紀錄應保存。
- 第83條 生物檢體宜雙套保存或備份，並分開貯存、運輸。
- 第84條 生物檢體之貯藏時限應載明於受託研究機構與試驗委託者之契約。
- 第85條 生物檢體及其相關耗材之處理、銷毀或回收應符合廢棄物清理法及其授權相關法令之規定。

#### **第四章 生物檢體分析期之管理**

- 第86條 生物檢體分析得由執行臨床試驗之同一受託研究機構進行，亦得委託其他符合資格之受託研究機構為之。
- 第87條 生物檢體分析，應於符合非臨床試驗優良操作規範，並已建立品質保證之實驗室中進行。
- 第88條 生物檢體分析實驗室應提供生物檢體分析方法開發過程之詳細敘述；亦應保存有關開發生物檢體分析方法之文獻複本。應記錄實驗室對引用文獻所載分析方法之任何異動及修改。主要檢體之貯藏系統或其他需環境控制之區域應需經適當認證、校正及維護。應設置警報系統或合適之監測系統以控制重要區域及主要檢體貯藏系統之溫度，如冷凍櫃。若設有自動警報系統，應定期檢查其功能，並以書面記錄日常監測以及所有警報系統之檢查。且應建立當警報響起時，採取即時且適當之處理機制及作業程序。
- 第89條 冷凍櫃及冰庫之認證或再認證，應使其持續運轉 24 至 72 小時或更長時間以執行溫度測繪評估。若相關設備經重大異動，則應重新執行。
- 第90條 若溫度監測紀錄顯示無法解釋之變化且超出正常運作範圍之限制時，應採取合適維修方式，或將檢體移轉至相同條件且經認證之貯藏設備。

- 第91條 生物檢體分析之場地與設備，應符合下列要求：
- 一、實驗室分析應有足夠空間與基本設備，各別流程應有相互隔離之操作區域，並留意檢體在製備及分析流程中之交互混雜或汙染。
  - 二、水、氣、油、電等資源之供應應充足、穩定及連續。
  - 三、分析設備及儀器應精確校正、維護以符合標準。分析之方法應記錄並執行確效。
  - 四、設備之操作、使用、校正及預防性維護，均應有標準作業程序，並應保留紀錄。
  - 五、試驗中使用之設備均應進行鑑定、校正並確認其符合標準，以確保其可追溯性。
- 第92條 內部標準品之選擇應基於科學原則。內部標準品之物化性質應盡可能與分析物一致，如使用安定之同位素或非同位素之內部標準品。使用質譜法時建議使用安定之同位素內部標準品，惟應考量同位素標記位置等因素，以減少同位素置換反應之風險。
- 第93條 分析方法開發應以將潛在人為疏失降低至最小化之原則建立。
- 第94條 試驗計畫書應詳細說明分析方法之確效作業程序。不同分析方法亦應有其各別之標準作業要求。
- 第95條 試驗報告書中應提出資料，說明檢體保存於特定環境下之安定性。
- 第96條 至少應有一次分析方法確效之時間與檢體之預期分析時間長度相當。
- 第97條 於檢體分析前，應完成分析方法之確效，惟長期安定性評估可於繳交試驗報告前完成，且應與送件之確效報告一同提交。
- 第98條 每次分析作業應同時處理檢量線標準品、品管樣品及受試者樣品，且分析順序應確實以書面記錄。於試驗階段，自同一受試者採集之檢體應於同次分析作業完成。除有相關科學根據說明，因檢體安定性之考量，使得於第二階段試驗執行前，須執行第一階段試驗之檢體分析。
- 第99條 應使用合適器材以確保同次分析作業中所有樣品可被同時處理，而非將檢體分批進行萃取；若無法避免該情形，則每批樣品應包含品管樣品。執行完整分析作業前，應於標準作業程序中定義分析實驗之允收標準。若該次分析作業可被接受，則再行用於個別分批萃取。

- 第100條 應於分析方法開發期間避免殘留效應。若無法避免，應執行特定程序以減少其影響。如，於分析高濃度檢體後，插入清洗樣品(wash samples)。
- 第101條 以空白血漿製備檢量線樣品及品管樣品時：  
一、應盡可能減少凍融循環次數及空白血漿貯藏時間，以確保樣品無發生降解或特性改變。以少量分裝之冷凍空白血漿可減少凍融循環之次數。  
二、用於空白血漿及檢體內之抗凝血劑，其本質及比例應相同，並以書面記錄。
- 第102條 化學藥品、試劑、溶劑與溶液應標示其成分、有效期限及特殊貯存條件，並宜標示其鑑別、純度或雜質濃度、來源、製備日期及安定性資料。
- 第103條 各次分析作業均應包含校正及品管檢體之分析資料，其分析標準並應於標準作業程序中說明。
- 第104條 使用層析法分析，應於標準作業程序中敘明層析圖譜之可接受標準及層析圖譜積分方式。同一批之受試者檢體、校正檢體及品管檢體分析所得的層析圖譜應以同樣的積分方式進行。層析圖譜之再處理應交由經訓練合格之人員執行，並應保存其紙本紀錄或電子稽核檔案。
- 第105條 積分設定應基於科學原則。線條之平滑處理設定應避免遮蔽可能之干擾及影響波峰形狀。
- 第106條 應保留不同次之檢量線，若特定檢量線失效，不應為求通過品管標準而排除符合允收標準或納入不符允收標準之濃度點。原始資料應包含初始之實驗評估（其包含所有檢量線樣品）。若數個校正標準品依序遭排除，應保存各步驟獲取檢量線之紀錄，以作為排除下一樣品之標準。若使用電子原始資料，且可於查核期間恢復至初始檢量線之情形，可僅儲存最終之檢量線。標準作業程序中應充分敘述此項流程、允收標準以及校正標準品之排除標準。
- 第107條 若排除校正標準品之第一濃度點或最後濃度點，應縮減檢量線範圍，如校正標準品之第二濃度點於該次實驗中為最低定量極限，或倒數第二濃度點為最高定量極限之情形。檢體濃度低於修正後之最低定量極限，或高於修正後之最高定量極限應重新分析。另可完整重複該次分析，惟此作法非最佳選擇。

- 第108條 應分析內部標準品變異程度之趨勢，以用於確保該次分析之可信度。內部標準品具顯著變化可能表示存在需調查分析問題或需再次分析檢體。校正標準品或品管樣品之內部標準品若與檢體間具顯著差異時，亦表示存在影響結果可信度之問題。
- 第109條 標準作業程序中應詳細載明檢體再分析結果報告之標準。試驗報告並應列出再分析檢體之清單、再分析之原因、再分析結果數據及試驗報告書中所呈現之數據。
- 第110條 檢體再分析之結果若具顯著差異，應表示存在需調查分析問題。
- 第111條 試驗期間內所有品管檢體之分析結果，均應於試驗報告中敘明並納入統計分析，非因特別分析問題不得任意捨棄。捨棄之原因應詳為敘明。試驗前之分析方法確效，亦同。
- 第112條 所有原始分析資料應作成紀錄，並應確保日後能追溯檢體數量、所用設備、分析日期與時間，及分析技術人員姓名。層析法分析之原始圖譜，應以適當比例呈現，其峰形與峰值應清晰可見。
- 第113條 應於分析方法確效及實驗前、中、後，啟動所有分析儀器完整之稽核路徑。
- 第114條 應確保所有分析資料之原始數據（如計算方式、層析圖譜及其相關稽核路徑）存有紀錄，其應可追蹤包括檢體數量、使用器材、分析日期及時間、分析技術人員之姓名等資訊。若產生數個稽核路徑檔案，應全數保存（結果表格、計畫及儀器之稽核路徑）。
- 第115條 每一數據點應足以追溯對應特定之檢體，其所提供之資料應包括檢體數量、採樣時間及分析時間，並得提供離心過濾時間或冷凍時間等資料，使研究主持人得以判斷可能之異常結果與檢體錯誤是否相關。
- 第116條 實驗室應具備編碼技術，必要時應有方法以進行盲性分析。

## 第五章 藥動學與統計

- 第117條 試驗結果之計算應由符合資格之人員進行。
- 第118條 試驗計畫書應詳細載明計算方式。資料之分析亦應滿足計畫書之需求。應清楚說明因子為固定或隨機，以及是否為混合線性模型、一般線性模

型或其他模型。若須修改已核准計畫之統計分析方法，應書面記錄於修正之計畫書及臨床試驗報告，並載明修正緣由。

第119條 藥物動力學及統計分析方法（包含軟體及指令檔）應載明於試驗計畫書或藥物動力學分析計畫書及統計分析計畫書，且資料分析應符合其規定，應包含曲線下總面積(AUC<sub>inf</sub>)之積分方法，即如何選擇用以外推之點。

第120條 應以經確效之軟體及指令檔進行計算。軟體及指令檔應以標準作業程序確效或認證（應有不同複雜程度之資料集以及實際使用之顯著水準）。自行設計之軟體應證明符合預期用途。

第121條 資料數值之輸入應依標準作業程序，由經授權之第二人複核。

第122條 應保留試驗紀錄之資料庫且應於研究結束後儘速鎖定。鎖定後，研究即可被解盲及執行統計分析。資料庫鎖定及統計分析之日期應以書面記錄並載明於試驗報告中，且其處理流程應符合適當程序。

## 第六章 試驗報告

第123條 試驗報告應準確呈現所有試驗過程及結果。

第124條 試驗報告之書寫應完整簡明，試驗過程中任何與試驗計畫相異之處，均應於試驗報告書中說明。

第125條 試驗報告之結果資料應與原始紀錄相同。

第126條 試驗報告之撰寫應依相關法規之規定，按標準格式撰寫。

第127條 試驗報告應有生物檢體分析報告，包括生物檢體分析之方法說明，及分析方法確效作業報告。

第128條 試驗報告應詳細說明試驗主持人與試驗委託者對試驗報告之許可程序，且宜有詳細且明確的標準程序。

第129條 試驗報告應有相關負責人員之簽名，並加註日期。

第130條 最終試驗報告公開前，應有完整監測報告及稽核報告。