

中醫藥臨床試驗查核作業規範

Inspection guideline for Chinese medicine Clinical Trials in Taiwan

陽明大學

何 橈 通

摘 要

藥品上市前，必須進行嚴謹的評估，以確保該藥品有相當療效及無過多嚴重之副作用。其中最重要的就是臨床試驗。為了確保臨床試驗品質、符合醫學倫理、保障受試者權益，須規範試驗相關成員的權利、義務、責任歸屬等問題，如試驗機構、試驗主持人、試驗委託者等。這些規範及原則稱為「藥品優良臨床試驗規範」（Good Clinical Practice；GCP）。

為落實「藥品優良臨床試驗規範」必須進行「查核」（Inspection）作業，以確保試驗進行符合試驗計畫書，及試驗的進行符合現行法律準則。「查核」由藥政管理單位依照臨床試驗查核標準作業手冊進行。

中藥為我國國粹，及先賢們數千年來和疾病戰鬥中累積的經驗，藥性溫和、副作用少，若能透過現代科學的驗證，逐步開掘這塊寶藏，將為我國中藥產業帶來無限的商機。但為在符合病患權益下確認療效，必須進行符合 GCP 的臨床試驗，中醫藥臨床試驗查核作業勢在必行，本計劃即為訂定中醫藥臨床試驗查核作業執行時的標準作業規範。

經過國內外及大陸各處的訪問，加上對國內各界的調查。統一對藥的觀念。只要是藥，就以相同的標準來要求，並沒有中藥或西藥的區別。GCP 乃為臨床試驗的規範，任何臨床試驗均適用，因此應該以衛生署所公布之 GCP 為準，不應另訂中藥 GCP。故本計劃以衛生署所公布之 GCP 為準，適用在中醫藥臨床試驗的標準作業規範。

關鍵詞：藥品優良臨床試驗規範、中醫藥、查核。

National Yang-Ming University

Larry Low-Tone Ho, MD

ABSTRACT

Good Clinical Practice (GCP) is the standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected. Audit is a systematic and independent examination of trial related activities and documents to determine whether the evaluated trial related activities were conducted, and the data recorded, analysed and accurately reported according to the protocol, sponsor's standard operating procedures (SOPs), Good Clinical Practice (GCP), and the applicable regulatory requirements (s). Inspection is the act by a regulatory authority (ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority (ies) to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor's and/or contract research organization's (CRO's) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority (ies). GCP audit and inspection are needed to ensure the proper conduct of a clinical trial. As the traditional Chinese medicine try to encounter into the pharma-

ceutical market, same GCP principles will be applied. The audit and inspection system will also be set up for the traditional chinese medicine.

Keywords : traditional chinese medicine, GCP, audit, inspection.

壹、前 言

先進國家允許藥品上市使用前，必須進行嚴謹的評估，以確保該藥品有相當療效及無過多嚴重之副作用(1)。其中需要評估的項目很多，而最重要的部份就是以人為對象的臨床試驗。為了確保臨床試驗品質、符合醫學倫理、保障受試者權益，須規範試驗相關成員的權利、義務、責任歸屬等問題，如試驗機構、試驗主持人、試驗委託者等。這些規範及原則稱為「藥品優良臨床試驗規範」(Good Clinical Practice; GCP)(2)。國際醫藥法規協會(International Conference on Harmonization; ICH)亦於1995年公佈GCP規範。(3)

為落實「藥品優良臨床試驗規範」必須進行「查核」(Inspection)作業(4)，查核的目的是為確保試驗的進行符合試驗計畫書，及試驗的進行是否違背現行法律準則。「查核」由藥政管理單位依照臨床試驗查核標準作業手冊進行(5)。

行政院의「加強生物技術產業方案」所列舉之優先發展產業中包括科學化中藥、建立中草藥開發模式；「建立我國完整生物技術醫療周邊設備」、「設置新藥臨床試驗體系與運作機制」，以促進我國製藥品研發，及建立台灣成為「亞太臨床試驗中心」。

而西藥在民國82年初中美貿易諮商談判後，行政院衛生署民國82年7月7日第8246232號公告(6)，明訂申請新藥查驗登記必須檢附國內臨床試驗報告資料之後，民國83年3月11日第83014648號公告，對執行臨床試驗醫院的層級、醫師資格和試驗規模做進一步的規範(7)，並於民國85年11月公布「藥品優良臨床試驗規範」(8)，分二階段實施。「國外未

上市的藥品」於 86 年 7 月 1 日起實施；「國外已上市的藥品」於民國 87 年 1 月 1 日起實施。

近年來由於西藥長年使用後發現了各種副作用，使得世界各國開始流行醫藥養生之回歸自然，並蔚為風尚。中藥為我國國粹，及先賢們數千年來和疾病戰鬥中累積的經驗，藥性溫和、副作用少，若能透過現代科學的驗證，逐步開掘這塊寶藏，將為我國中藥產業帶來無限的商機。中醫藥委員會亦公告中藥新藥臨床試驗規定（衛署中會字第 88057924 號）。但為在符合病患權益下，確認療效，必須進行符合 GCP 的臨床試驗，中醫藥臨床試驗查核作業勢在必行，本計劃即為訂定中醫藥臨床試驗查核作業執行時的標準作業規範。

過去兩年以來，衛生署藥政處的西藥臨床試驗查核已進行得相當順利。本計劃將以西藥的臨床試驗查核作業的標準作業規範為藍本，參考中醫藥臨床試驗的特性，修定為符合中醫藥臨床試驗需求之中醫藥臨床試驗查核的標準作業規範。

貳、結 果

經過國內外及大陸各處的訪問，加上對國內各界的調查。統一對藥的觀念。只要是藥，就以相同的標準來要求，並沒有中藥或西藥的區別。GCP 乃為臨床試驗的規範，任何臨床試驗均適用，因此應該以衛生署所公布之 GCP 為準，不應另訂中藥 GCP。故本計劃以衛生署所公布之 GCP 為準，為適用在中醫藥臨床試驗的標準作業規範。新的「藥品優良臨床試驗規範」內容如後附件，但應以最後公告者為準。

參、參考文獻

1. Kessler DA. The regulation of investigational drugs. N Engl J Med 1989;

- 320: 281-8.
2. Gerlis L. Good Clinical Practice in clinical research. Lancet 1989; i: 1008-9.
 3. Good Clinical Practice: Consolidated Guidelines International Conference on Harmonization, 1995
 4. Lisook AB. FDA audits of clinical studies: policy and procedure. J. Clin pharmacol 1990; 30: 296-302.
 5. Food and Drug Administration. FDA compliance program guidance manual Compliance program 7348. 810. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration, 1994.
 6. 中華民國行政院衛生署，民國八十二年七月七日，衛署藥字第 8246232 號公告
 7. 中華民國行政院衛生署，民國八十三年三月十一日，衛署藥字第 83014648 號公告
 8. 中華民國行政院衛生署，民國八十五年十一月二十日，衛署藥字第 85067127 號公告
 9. 中華民國行政院衛生署，「藥品優良臨床試驗規範」

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

緒論

藥品優良臨床試驗準則是依據八十五年十一月二十日公告之「藥品優良臨床試驗規範」，並參考國際醫藥法規協會之ICH E6所制訂的。其為臨床試驗設計、執行、記錄與報告之倫理與科學品質的國際標準。遵守此標準可確保受試者的權利、安全與福祉，使臨床試驗執行與赫爾辛基宣言的原則相符，並可保證臨床試驗數據的可信度。

凡試驗數據須送衛生主管機關審查之臨床試驗均應遵守此準則。

其他對人類安全與福祉有影響的臨床研究亦可參考本準則。

第壹章、名辭解釋

第一條、藥品不良反應 (Adverse drug reaction, ADR)：在新藥或其新用法，特別是治療劑量可能尚未確立的未上市前臨床經驗裏，所有新藥的有害與未預期反應，無論在任何劑量發生時，皆為藥品不良反應。”對藥物的反應”指的是不良事件與藥物間至少有合理可能性的因果關係，例如：無法排除其因果相關性。

關於已上市的藥品：對藥品的有害與未預期反應，通常發生於疾病預防、診斷、治療或修正身體的功能。

第二條、不良事件 (Adverse event, AE)：受試者使用藥品後的任何不良情況，其不一定與該治療有因果關係。因此不良事件可為使用藥品 (研究用藥品) 所產生的任何不良與未預期徵候 (包括檢驗異常)、症狀、或疾病，無論其是否與藥品 (研究用藥品) 有關。

第三條、變更 (對於臨床試驗計畫書) (Amendment)：參閱試驗計畫書變更。

第四條、相關法規要求 (Applicable regulatory requirement)：在進行臨床試驗的國家裏管轄研究用藥品臨床試驗執行之法規。

第五條、同意證明 (關於人體試驗委員會\獨立倫理委員會) (Approval in relation to institutional review boards (IRBs))：臨床試驗計畫經人體試驗委員會\獨立倫理委員會審查通過，可在人體試驗委員會\獨立倫理委員會\獨立倫理委員會、醫療機構、藥品優良臨床試驗準則與相關法規要求下進行。

第六條、稽核 (Audit)：有系統且獨立地檢視臨床試驗相關活動與文件，以決定臨床試驗相關活動的進行、數據記錄、分析與報告是否均

依照試驗計畫書、試驗委託者的標準作業程序、藥品優良試驗準則與相關法規的要求。

第七條、稽核憑證 (Audit certificate)：稽核員確認已執行稽核的證明。

第八條、稽核報告 (Audit report)：試驗委託者委託之稽核員所寫的稽核結果書面報告。

第九條、稽核路徑 (Audit trail)：可重建稽核過程的文件。

第一〇條、盲性\遮蔽 (Blinding\masking)：讓參與試驗的一方或多方不知道治療分配的步驟。通常單盲是指受試者不知道治療藥物為何，雙盲是指受試者、試驗主持人、監測者與在某些情況下，數據分析者亦不清楚治療分配為何。

第一一條、個案報告表 (Case report form)：記錄試驗計畫書中要求的資訊，將每位受試者的情形以印刷、光學或電子文件的方式報告給試驗委託者。

第一二條、臨床試驗\研究 (Clinical trial\study)：任何在人身上執行的研究，用來發現或證明研究用藥品在臨床、藥理與\或其他藥效學作用；與\或確認研究用藥品的不良反應；與\或探討研究用藥品的吸收、分佈、代謝、與排泄，以確認其安全性與\或療效。臨床試驗與臨床研究為同義字。

第一三條、臨床試驗\研究報告 (Clinical Trial\Study Report)：於人身上的治療、預防或診斷製劑之臨床試驗的書面記載。其中有關臨床與統計的敘述、呈現與分析，已完全整合成一份完整報告書。

第一四條、對照組 (Comparator)：臨床試驗中做為參考比較的藥品為研究用藥品、已上市藥品或安慰劑。

第一五條、順應性 (Compliance)：遵守所有與試驗相關、藥品優良臨床試驗準則與相關法規要求。

第一六條、保密 (Confidentiality)：避免將試驗委託者的機密資料或受試者的身分洩露給未經授權的人員。

第一七條、契約 (Contract)：參與的雙方或多方人員，簽署書面並載明日期的協定，包括工作內容與義務甚至財務事項的安排。試驗計畫書可作為契約的基礎。

第一八條、協調委員會 (Coordinating Committee)：試驗委託者可成立委員會，以協調多機構臨床試驗的執行。

第一九條、協調試驗主持人 (Coordinating Investigator)：多機構合作臨床試驗的試驗主持人之一，主要負責協調多機構臨床試驗中不同試驗機構之試驗主持人。

第二〇條、受託研究機構 (Contract Research Organization)：和試驗委託者簽約的個人或機構 (商業、學術、或其他)，執行試驗委託者部份或更多與試驗相關的任務與職責。

第二一條、直接檢視 (Direct Access)：為評估臨床試驗而准予檢閱、分析、證明與再造重要的紀錄與報告。任何直接可檢視的團體 (例如：國內與國外衛生主管機關、試驗委託者與稽核員)，應在相關法規要求的約束內採取合理的預防措施，來維持受試者身分與試驗委託者專利資料的機密性。

第二二條、建檔 (Documentation)：所有文件有關描述或記錄試驗的方法、執行與或結果、影響試驗的因素與所採取的行動 (可用任何形式，不限於書面、電子與光學紀錄；掃描，X-光與心電圖)。

第二三條、必要資料 (Essential Document)：可用來評估試驗的執行與數據品質的資料 (請參閱第八章執行臨床試驗的必要資料)。

第二四條、藥品優良臨床試驗準則 (Good Clinical Practice)：臨床試驗設計、執行、監測、稽核、記錄、分析、報告之標準，可確保數據

與所報告的結果均為可信與正確，受試者的權利、完整性、與身份機密均被保護。

第二五條、獨立數據監測委員會 (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) (數據與安全性監測小組、監測委員會、數據監測委員會)：試驗委託者設立的獨立數據監測委員會用來定期評估試驗進度、安全性數據與重要的療效指標，並建議試驗委託者是否繼續、修正或停止試驗。

第二六條、公平見證人 (Impartial Witness)：為非試驗的試驗相關人員，且不受參與試驗人員的不當影響，假若受試者或受試者法定代理人不識字，其會參與受試者同意書簽署過程並閱讀受試者同意書與其他提供給受試者的書面資料。

第二七條、獨立倫理委員會 (Independent Ethics Committee, IEC)：由具醫學\科學背景之專業人員與非醫學\非科學背景之會員組成的獨立團體 (審查小組或委員會、機構的、區域的、國家的或超國家的)，其責任為保護受試者的權利、安全與福祉。審查試驗計畫書、包括試驗主持人的資格、設備、與要給受試者簽署受試者同意書之相關文件，並核准\提出贊同意見。

儘管獨立倫理委員會的法律狀態、組成、運作與法規要求，每個國家可能不同，但應能讓獨立倫理委員會依照本準則所描述藥品優良試驗準則運作。

第二八條、受試者同意書 (Informed consent)：在告知受試者並讓其了解將參與之臨床試驗的相關訊息，與決定是否參與試驗的所有情況後，其自願確認他或她願意參加試驗的過程。受試者同意書應使用書面格式，並經簽署及載明日期。

第二九條、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。

第三〇條、醫療機構 (Institution)：任何執行臨床試驗的公立或私立機構包括醫學或牙醫設施。

第三一條、人體試驗委員會 (Institutional Review Board, IRB)：由具醫學\科學背景之專業人員與非醫學\非科學背景之會員組成的獨立團體，其責任為保護受試者的權利、安全與福祉。審查試驗計畫書、包括試驗主持人的資格、設備、與要給受試者簽署受試者同意書之相關文件，並核准\提出贊同意見。

第三二條、臨床試驗\研究期中報告 (Interim Clinical Trial\Study Report)：執行臨床試驗期間，所進行的分析結果與評估報告。

第三三條、研究用藥品 (Investigational Product)：臨床試驗中用來試驗之藥品或當做參考之活性成份製劑或安慰劑，包括已上市藥品使用於與其核准劑型不同的用途或裝配 (配方或包裝)或使用於尚未核准的適應症或用於獲得有關核准用途的進一步資料。

第三四條、試驗主持人 (Investigator)：在試驗機構執行臨床試驗的負責人。若試驗機構中以團隊的方式執行試驗，則該團隊的負責人為試驗主持人，亦可稱為總主持人。亦可參閱協同試驗主持人。

第三五條、試驗主持人\機構 (Investigator\Institution)：指受相關法規要求的試驗主持人與\或醫療機構。

第三六條、主持人手冊 (Investigator's Brochure)：有關用於人身上的相關研究之研究用藥品之臨床與非臨床數據的編輯物。

第三七條、法定代理人 (Legally Acceptable Representative)：法律授權下可代替受試者同意參與臨床試驗的個人、法人的或其他的團體。

第三八條、監測 (Monitoring)：監督臨床試驗進度與確保臨床試驗有依照臨床試驗計畫書、標準作業程序、藥品優良臨床試驗準則與相關法令規定之行為。

第三九條、監測報告 (Monitoring Report)：在每次依照試驗委託者所訂定的標準作業程序，拜訪試驗機構與\或溝通其他與試驗相關的事務後，試驗監測者提供給試驗委託者的書面報告。

第四〇條、多機構合作臨床試驗 (Multicenter Trial)：同一份試驗計畫書，由多個試驗機構與多位試驗主持人共同執行的臨床試驗。

第四一條、非臨床試驗 (Nonclinical Study)：不在人類身上執行的生物醫學研究。

第四二條、意見 (與獨立倫理委員會相關) (Opinion (in relation to Independent Ethics Committee))：獨立倫理委員會所提出的決議與\或建議。

第四三條、原始醫療紀錄 (Original Medical Record)：參閱原始檔案。

第四四條、試驗計畫書 (Protocol)：描述臨床試驗的目的、設計、方法、統計考量、與編制的文件。通常試驗計畫書亦提供試驗的相關背景與理論，也可能由其他參考資料提供。試驗計畫書這個名詞包括試驗計畫書變更。

第四五條、試驗計畫書變更 (Protocol Amendment)：有關試驗計畫書變更或正式聲明的書面文件。

第四六條、品質保證 (Quality Assurance)：為確保臨床試驗執行與試驗數據的產生、記錄、報告均符合藥品優良臨床試驗準則與相關法規要求所建立的計劃性和系統性活動。

第四七條、品質管制 (Quality Control)：在品質保證系統內，用來證明試驗相關活動品質均已符合要求的操作技術與活動。

第四八條、隨機分配 (Randomization)：用機率來分派受試者接受治療藥品或對照藥品治療以減少偏差的過程。

第四九條、衛生主管機關 (Regulatory Authority)：有管理權利的團體。在本藥品臨床試驗準則中，衛生主管機關包含審查臨床數據與執行查核 (參閱第二九條) 的主管機關。有時候指能勝任此事務的團體。

第五〇條、嚴重不良事件 (Serious Adverse Event)：服用研究用藥品任何劑量所發生之不幸事件：包括死亡、危及生命、導致病人住院或延長住院時間、造成永久性殘疾、先天性畸形。

第五一條、原始數據 (Source Data)：臨床發現、觀察、或其他相關重建與評估的原始紀錄與經確認的副本資料。原始數據包含在原始文件 (原始紀錄或經確認無誤的副本) 中。

第五二條、原始文件 (Source Document)：最初的文件、數據與紀錄 (例如：醫院病歷、臨床與辦公室紀錄、實驗室筆記、備忘錄、受試者日記或評估明細表、藥局處方紀錄、自動化機器所記錄的數據、經證明無誤與完整的副本或謄本、縮影單片、攝影底片、微膠片或核磁媒介、X光片、患者檔案、保留在藥局、實驗室與參與臨床試驗之醫療技術部門的紀錄)。

第五三條、試驗委託者 (Sponsor)：負責臨床試驗的啟動、管理與\或財務的個人、公司、機構或組織。

第五四條、試驗委託者- 試驗主持人(Sponsor-Investigator)：單獨或與其他共同開始與執行臨床試驗的個人。在其直接指示下，研究用藥品可供應、調劑或給受試者使用。試驗委託者-試驗主持人並不包括任何非單獨個體的人士 (例如：其不包括企業或政府機構)。必須同時負起試驗委託者和試驗主持人的責任。

第五五條、標準作業程序 (Standard Operating Procedures, SOPs)：為使某特定功能有一致性表現之詳細書面指引。

第五六條、協同試驗主持人 (Subinvestigator)：在醫療機構受試驗主持人指派與監督去執行試驗相關重要步驟與做試驗相關重大決策之個人 (例如：專員、住院醫師、學術研究員)。亦請參閱試驗主持人。

第五七條、受試者 (Subject/Trial Subject)：參加臨床試驗接受研究用藥品或對照藥品的個人。

第五八條、受試者身份代碼 (Subject Identification Code)：試驗主持人指定給每位受試者的獨特辨識碼，其可用來保護受試者的身份。當試驗主持人要報告不良事件與\或其他試驗相關的數據時，可用於代替名字。

第五九條、試驗地點 (Trial Site)：真正執行試驗相關活動的地點。

第六〇條、未預期藥品不良反應 (Unexpected Adverse Drug Reaction, ADR)：本質或嚴重程度不符合現有藥品資料 (例如：未上市藥品的主持人手冊或已上市藥品的仿單或藥品特性摘要)之藥品不良反應。

第六一條、易受傷害的受試者 (Vulnerable Subjects)：可能會因為受參與試驗之預期利益，或拒絕參加可能會遭階級制度中資深人員報復之不當影響而被迫自願參加臨床試驗的受試者。例如：醫療階級團體架構中的會員，例如：醫學系、藥學系、牙醫系與護理系學生、附屬醫院與實驗室人員、製藥界的員工、軍人、遭拘留的犯人。其他易受影響的受試者包括絕症患者、安置在護理之家的老人、失業或貧窮人家、發生危急情況的人、弱勢人種、無家可歸者、遊牧民族、難民、少數民族與自己無法給予同意的人。

第六二條、受試者的福祉 (Well-being of the trial subject)：參加臨床試驗之受試者其身體與精神的完整性。

貳、基本方針

第六三條、臨床試驗之執行應符合赫爾辛基宣言的倫理原則，並與藥品優良臨床試驗準則及相關法規要求一致。

第六四條、在試驗開始前，應權衡對個別之受試者和整體社會所造成可預期的危險、不便與預期利益。只有在預期利益超過風險時，才應開始並持續此試驗。

第六五條、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。

第六六條、目前已知有關研究用藥品之非臨床及臨床資料，應能適當地支持所提出的臨床試驗。

第六七條、臨床試驗應有科學根據，臨床試驗計畫書應清楚及詳盡的描述。

第六八條、試驗應依照經主管機關或人體試驗委員會\獨立倫理委員會\獨立倫理委員會核准\贊同意見之試驗計畫書執行。

第六九條、給予受試者之醫療照顧及為醫療決策為合格醫師或牙醫師的責任。

第七〇條、每一位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。

第七一條、受試者參與試驗前，應獲得其自願給予之受試者同意書。

第七二條、所有臨床試驗資料應予紀錄、處理及貯存，以供確實報告、呈現及確認。

第七三條、應保護可辨認受試者身分之紀錄的機密性，符合相關法規對隱私及機密之規定。

第七四條、研究用藥品的製造、處理及貯存應符合藥品優良製造規範。研究用藥品的使用應遵照已核准之試驗計畫書。

第七五條、試驗應採用所有能確保其品質的規範及程序。

第參章、人體試驗委員會\獨立倫理委員會

壹、責任

第七六條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會應確保受試者的權利，安全以及福祉受到保護。對可能包括易受傷害的受試者之試驗應特別留意。

第七七條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會須獲得下列文件：

臨床試驗計畫書\修正版本、受試者同意書與修正版本、受試者收集步驟（例如：廣告）、提供給受試者的書面資料、主持人手冊、現有安全性資料、給付給受試者的報酬與補償說明、試驗主持人最新學歷或其他可證明其資格的資料、以及其他人體試驗委員會\獨立倫理委員會認為需要檢附的資料。

人體試驗委員會\獨立倫理委員會應在合理時間內完成臨床試驗的審查，對該試驗提出書面意見，同時明確註明試驗名稱、所審查資料及下列結果之日期：

- 核准\贊同意見
- 核准前需做的修正意見
- 不准\反對意見
- 終止或暫停先前核准\贊同意見

第七八條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會應審查試驗主持人的資格、學經歷及其他相關資料。

第七九條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會應根據受試者所承受之風險定期評估進行中的臨床試驗，至少每年一次。

第八〇條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會如判斷額外資料有助於保護受試者的權利、安全以及福祉，可要求第一三五條中列舉外之資

料。

第八一條、當受試者由法定代理人同意進行非治療性試驗（見第一三七、一三八條），人體試驗委員會\獨立倫理委員會需確定試驗計畫書及其他文件資料充分提及相關之倫理考量，並且符合相關法規要求。

第八二條、若試驗計畫書指明不能預先獲得受試者或其法定代理人同意（見第一四〇條），人體試驗委員會\獨立倫理委員會應確定該試驗計畫書及其他文件資料充分提及相關之倫理考量，並且符合相關法規要求（例如：緊急狀態時）。

第八三條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會需審查有關受試者可獲得之報酬及付款方式，以確保無強迫性或不當影響受試者的問題。受試者的報酬應按比例分配，而不是參與試驗完成後才取得。

第八四條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會應確保有關受試者獲得報酬的資料，包括付款方式、金額及付款進度，記錄於受試者同意書及其他給與受試者之書面資料。報酬按比例分配付款的方式應詳細說明。

貳、組成、功能及運作

第八五條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會應由合理人數組成，其成員應具備審查及評估試驗之科學、醫學層面及倫理之資格與經驗。建議人體試驗委員會\獨立倫理委員會組成人員應包含：

- （一）至少五位成員
- （二）至少一位專業為非科學背景人士
- （三）至少一位醫療機構\試驗機構外人士

人體試驗委員會\獨立倫理委員會成員中唯有非試驗主持人與試驗委託者身分者能夠參與表決或提出試驗相關事宜之意見。

人體試驗委員會\獨立倫理委員會應保留成員及其資格之名單。

第八六條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會應依照書面作業程序執行其功能，並且保留活動的書面紀錄與開會的會議紀錄。人體試驗委員會\獨立倫理委員會應遵守藥品優良臨床試驗準則及其他相關法規要求。

第八七條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會應有法定人數(如書面作業程序裡規定的人數)出席時宣佈其所做的決議。

第八八條、唯有參與人體試驗委員會\獨立倫理委員會之審查及討論的成員才能表決或提出他們的意見與建議。

第八九條、試驗主持人可以提供任何有關試驗的資料，但不應參與人體試驗委員會\獨立倫理委員會的審議、表決或提出意見。

第九〇條、人體試驗委員會\獨立倫理委員會可以邀請非成員的專家給予特定專業上的協助。

參、作業程序

人體試驗委員會\獨立倫理委員會應建立並遵守其書面作業程序，包括：

第九一條、決定其組成(成員的姓名與資格)及建立權責。

第九二條、排定開會時間表，通知成員開會及召開會議。

第九三條、執行試驗的開始與後續審查。

第九四條、決定後續審查之適當頻率。

第九五條、依據相關法規要求，對獲得人體試驗委員會\獨立倫理委員會核准\贊同意見之進行中試驗所做的小幅度變更計畫書，提供加速審查及書面意見。

第九六條、規定人體試驗委員會\獨立倫理委員會給予核准\贊同意見前，受試者不得加入試驗。

第九七條、規定未取得人體試驗委員會\獨立倫理委員會核准\贊同意見前，不應偏離或變更試驗計畫書的執行，惟在排除對受試者立即的傷害或僅為行政方面的改變（例如：監測者的改變、電話號碼的改變）。（參閱第一一七條）

第九八條、若有下列情形發生時，試驗主持人應立刻向人體試驗委員會\獨立倫理委員會報告：

- （一）為排除對受試者立即的傷害而偏離或變更試驗計畫書的執行(參閱第九七、一一七、一一九條)。
- （二）增加受試者風險與\或嚴重影響試驗執行的變更。
- （三）所有嚴重且未預期之藥品不良反應。
- （四）影響受試者安全或試驗進行的新資料

第九九條、確保人體試驗委員會\獨立倫理委員會即時書面通知試驗主持人\機構有關：

- （一）試驗相關之決定\意見。
- （二）決定\意見之理由。
- （三）決定\意見之申覆程序。

肆、紀錄

人體試驗委員會\獨立倫理委員會應保留所有的相關資料(例如：書面程序，成員名單，成員的職業\聯繫名單，送審文件，會議紀錄及信件)至臨床試驗案結束後至少三年，且可應衛生主管機關要求隨時調閱。

試驗主持人、試驗委託者或衛生主管機關可向人體試驗委員會\獨立倫理委員會索取書面程序資料及成員名單。

第肆章、試驗主持人

壹、試驗主持人的資格與認定

第一〇〇條、試驗主持人合格與否應藉由教育、訓練課程、和具備適當執行臨床試驗的經驗來判定。除了需符合所有衛生主管機關規定的資格和能力，並且需提供試驗委託者、人體試驗委員會\獨立倫理委員會和衛生主管機關最新的學經歷資料或其他相關文件，以證明其符合試驗主持人的資格。

第一〇一條、試驗主持人應完全熟悉研究用藥品在試驗計畫書、最新主持人手冊、藥品資訊及其他由試驗委託者提供的藥品資訊中描述的使用方法。

第一〇二條、試驗主持人應明瞭並遵守藥品優良臨床試驗準則和相關衛生主管機關的法規要求。

第一〇三條、試驗主持人\機構應接受試驗委託者的監測與稽核，以及接受相關主管機關的查核。

第一〇四條、試驗主持人應保留一份其授權臨床試驗相關責任之試驗相關人員名單。

貳、足夠的資源

第一〇五條、試驗主持人應能(例如，依據回溯性資料)證明其能在協議的時間內募集到足夠的受試者。

第一〇六條、試驗主持人在協議的試驗期間內，應有充分的時間適當的執行和完成試驗。

第一〇七條、試驗主持人在試驗的預期時間內，應有充分的合格試驗相關人員及設施以適當並安全的執行試驗。

第一〇八條、試驗主持人應確保所有協助臨床試驗的試驗相關人員對試驗

計畫書及研究藥品有充分的了解，以及他們在臨床試驗中相關的責任和工作。

參、受試者的醫療照護

第一〇九條、合格的醫生(或牙醫)身為試驗主持人或者試驗的試驗協同主持人，應負責所有臨床試驗相關的醫療決定。

第一一〇條、在受試者參加試驗與後續追蹤期間，試驗主持人\機構應確保對受試者任何與試驗相關的不良反應，包括重要實驗室檢查值等，提供充分的醫療照護。當試驗主持人察覺試驗期間受試者有疾病需要醫療照護時，必須告知受試者。

第一一一條、如果受試者有家庭醫生且受試者同意，試驗主持人宜告知其家庭醫生受試者參與了試驗。

第一一二條、受試者雖非一定要給予其提早退出臨床試驗的理由，試驗主持人應在完全尊重受試者權利的前提下，盡力確定其退出試驗的原因。

肆、與人體試驗委員會\獨立倫理委員會的聯繫

第一一三條、試驗開始前，試驗主持人\機構應獲得人體試驗委員會\獨立倫理委員會對試驗計畫書、受試者同意書及更新的同意書、受試者募集程序(例如，廣告)，及任何其他給予受試者的書面資料之載明日期之書面同意。

第一一四條、試驗主持人\機構提供主持人手冊的最新版本給人體試驗委員會\獨立倫理委員會，為書面申請批准的程序之一。如果主持人手冊在臨床試驗期間更新，試驗主持人\機構應主動提供更新的主持人手冊給人體試驗委員會\獨立倫理委員會。

第一一五條、試驗期間試驗主持人\機構應提供所有相關文件資料以供人體試驗委員檢閱。

伍、遵從試驗計畫書

第一一六條、試驗主持人\機構應遵照經試驗委託者、衛生主管機關，及人體試驗委員會\獨立倫理委員會同意的試驗計畫書執行臨床試驗。試驗主持人\機構與試驗委託者應共同簽署試驗計畫書或另簽合約，以確認雙方的同意。

第一一七條、試驗主持人在未取得試驗委託者同意及人體試驗委員會\獨立倫理委員會、衛生主管機關書面批准前，不應偏離或變更試驗計畫書的執行，但在對受試者立即的傷害或僅為行政方面的改變的情況，可以不受此限。(例如：監測者的改變、電話號碼的改變)。

第一一八條、試驗主持人或經其指定的試驗相關人員，應紀錄並解釋執行試驗計畫書的任何偏差。

第一一九條、如為排除對受試者立即的傷害，試驗主持人可不經人體試驗委員會\獨立倫理委員會的批准而偏離或變更試驗計畫書。但試驗主持人需盡快將偏離或變更及其原因，或建議的試驗計畫書修正案檢送與：

- (一)人體試驗委員會\獨立倫理委員會檢閱及批准。
- (二)試驗委託者同意
- (三)衛生主管機關。

陸、研究用藥品

第一二〇條、試驗主持人\機構必須負責臨床試驗機構研究用藥品的點

收。

第一二一條、試驗主持人\機構應\可指派專責藥師或是在試驗主持人\機構監督下的適當人選負責部份或全部臨床試驗機構研究用藥品的點收。

第一二二條、試驗主持人\機構及\被指定的專責藥師或其他的適當人選，應保留研究用藥品運送至臨床試驗機構及其存貨的紀錄，以及每一個受試者使用研究用藥品、未使用藥品歸還試驗委託者或另外處置的紀錄。這些紀錄應包括日期、數量、批序號、有效日期，及研究用藥品和受試者指定的代碼。試驗主持人應保留文件紀錄，說明其提供受試者的劑量和試驗計畫書規定相符，且使用的研究用藥品數量和由試驗委託者收到的數量相吻合。

第一二三條、研究用藥品的貯存應依試驗委託者要求(參閱第一九〇、一九一條)，並符合相關法規要求。

第一二四條、試驗主持人應確保研究用藥品僅用於批准的臨床試驗計畫。

第一二五條、試驗主持人，或由試驗主持人\機構指定的人員，應向每一位受試者解釋如何正確的使用研究用藥品，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。

柒、隨機分配過程及盲性解碼

試驗主持人應遵從臨床試驗的隨機分配程序。且如可解碼，應確保僅依據試驗計畫書規定解碼。如果臨床試驗採盲性設計，而研究用藥品有任何提早解碼的情況，試驗主持人應即時對試驗委託者解釋並作書面紀錄(例如，意外的解碼，嚴重不良事件的解碼)。

捌、受試者同意書

第一二六條、試驗主持人應遵從相關法規要求、藥品優良臨床試驗準則、與赫爾辛基的宣言的倫理原則取得受試者同意書。臨床試驗開始之前，試驗主持人應得到人體試驗委員會\獨立倫理委員會對受試者同意書和提供給受試者的任何其他書面資料的書面核准。

第一二七條、當重要新資訊可能影響受試者的同意時，應修訂受試者同意書及給受試者的任何其他書面資料。修訂後的受試者同意書及給受試者的任何其他書面資料應先得到人體試驗委員會\獨立倫理委員會及衛生主管機關的批准。如果新資訊可能影響受試者繼續參與臨床試驗的意願，應即時告知受試者或其法定代理人。此資訊的傳遞應留下書面紀錄。

第一二八條、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。

第一二九條、有關臨床試驗計畫的口頭及書面資料，包括受試者同意書，都不應含有任何會造成受試者或其法定代理人放棄其法定權利，或免除試驗主持人\機構、試驗委託者或其代理商疏忽責任的語句。

第一三〇條、試驗主持人，或由試驗主持人指定的人員，應完全告知受試者或受試者無行為能力完成同意時，告知法定代理人所有與臨床試驗相關包括人體試驗委員會\獨立倫理委員會批准的書面意見。

第一三一條、有關試驗計畫的口頭及書面資料，包括受試者同意書，皆應使用口語化的、非技術性的語言，且為受試者或其法定代理人（或公正見證人）可以理解的。

第一三二條、在取得受試者同意書前，試驗主持人或由試驗主持人指定的

人員，應給予受試者或其法定代理人充分時間和機會，以詢問臨床試驗的細節並決定是否參與試驗。關於臨床試驗計畫的所有問題，都應給予受試者或其法定代理人滿意的回答。

第一三三條、參加臨床試驗之前，受試者或其法定代理人應親自簽署受試者同意書並載明日期，和受試者或其法定代理人討論的試驗相關人員也應簽名。

第一三四條、如果受試者或其法定代理人無法閱讀，公正見證人在整個受試者同意書討論期間應在場。當已經閱讀受試者同意書和提供給受試者的任何其他書面資料並解釋給受試者或其法定代理人，且受試者或其法定代理人已口頭應允參與試驗，並若能力所及，應親自簽署受試者同意書並載明日期，見證人亦應簽署受試者同意書並載明日期。經由簽署受試者同意書，見證人證明受試者同意書和提供給受試者的任何其他書面資料之內容，已確切地解釋予受試者或其法定代理人並為其了解，且其同意全出於其自由意願。

第一三五條、提供給受試者之受試者同意書和任何其他書面資料應包含以下之解釋：

- (一) 臨床試驗為一種研究。
- (二) 試驗的目的
- (三) 試驗治療及每個治療之隨機分配的機率。
- (四) 治療之程序，包含所有侵入性行為。
- (五) 受試者的責任。
- (六) 臨床試驗中試驗的部分。
- (七) 對受試者或對胚胎、嬰兒或哺乳中幼兒的可預期的危險或不便處。
- (八) 可合理預期的臨床利益。如無預期的臨床利益，應告知受

試者。

- (九) 其它治療方式或療程，及其可能的重要好處及風險。
- (十) 試驗相關損害發生時，受試者可得到的補償及\或治療。
- (十一) 如有預期可獲得的酬勞，需告知參與臨床試驗的受試者。
- (十二) 如有預期支付的費用，需告知參與臨床試驗的受試者。
- (十三) 受試者為自願性參與試驗，可不同意參與試驗或隨時退出試驗，而不受到處罰或損及其應得之利益。
- (十四) 經由簽署受試者同意書，受試者即同意其原始醫療紀錄可直接受監測者、稽核者、人體試驗委員會\獨立倫理委員會及衛生主管機關檢閱，以確保臨床試驗過程和\或數據符合相關法律及法規要求，且不違反受試者身分之機密性。
- (十五) 辨認受試者身分之紀錄應保密，且在相關法律及法規要求下將不公開。如果發表試驗結果，受試者的身分仍將保密。
- (十六) 如果新資訊可能影響受試者繼續參與臨床試驗的意願，受試者或其法定代理人會被即時告知。
- (十七) 進一步獲知有關試驗之資訊和受試者權利的聯絡人，及與試驗相關之傷害發生時的聯絡人。
- (十八) 受試者終止參與試驗之可預期的情況及理由。
- (十九) 受試者預計參與臨床試驗的時間。
- (二十) 大約的受試者人數。

第一三六條、參加臨床試驗執行前，受試者或其法定代理人應收到一份已簽署及載明日期的受試者同意書及其他提供給受試者的書面資料

的副本。若同意書或其他文件有修正，受試者參加臨床試驗期間，受試者或其法定代理人應收到已簽署及載明日期的受試者同意書及其他提供給受試者的書面資料之更新副本和任何修正案的副本。

第一三七條、當一個臨床試驗(以治療為目的或非以治療為目的)必須徵得受試者之法定代理人的同意，才能將受試者納入臨床試驗中時(例如：年幼者或，受試者患有嚴重的失智症)，受試者也應以其可理解的方式被告知參加此臨床試驗。如果情況許可，受試者也應同意此受試者同意書，親自簽署並載明日期。

第一三八條、除了在第一三九條中列舉之情況外，一個非以治療為目的的臨床試驗(例如，一個對受試者沒有可預見利益的臨床試驗)，應選擇本人同意且親自簽署並載明日期之受試者來執行。

第一三九條、以下情況都成立時，法定代理人能代理受試者同意是否加入一個非以治療為目的的臨床試驗：

(一) 臨床試驗的目標，無法經由設計一個收集有能力由本人簽署受試者同意書的受試者的臨床試驗而達成。

(二) 臨床試驗對受試者之可預期危險很低。

(三) 對受試者福祉的負面影響很小。

(四) 法律沒有禁止。

(五) 人體試驗委員會\獨立倫理委員會很清楚的核准／贊同納入此類受試者，且包括在其書面同意函內。

這樣的臨床試驗，除非例外，應選擇研究用藥品設計來治療的疾病或病況的病患來執行。這些受試者應特別嚴密監測，如有看似有過度不適情形就應退出臨床試驗。

第一四〇條、如在緊急情況下無法預先取得受試者同意，應取得其法定代理人的同意。當無法預先取得受試者的同意且其法定代理人不在

場時，為維護受試者的權利、安全、與福祉，且確保其符合相關法規的規定，必須在試驗計畫書中和／或其他地方有納入受試者的方法，並得到人體試驗委員會\獨立倫理委員會的書面核准／贊同意見。此臨床試驗相關訊息必須盡快告知受試者或其法定代理人，並徵得繼續參與臨床試驗的同意和其他相關事宜的同意(參閱第一三五條)。

玖、紀錄和報告

第一四一條、試驗主持人應確保個案紀錄表 and 所有需要向試驗委託者報告中資料的精確度、完整性、易讀性、和時間性。

第一四二條、從原始資料中取得個案紀錄表中的資料，應與原始資料一致，否則應解釋其中的差異。

第一四三條、對個案紀錄表的任何改變或修正，應紀錄其修正的日期、原因(如果必要)、且不應覆蓋原先的紀錄(即應該保留更改紀錄稽查)；以上適用於書面資料和電子資料的更改或修正(參閱第二〇九條(十四))。試驗委託者應提供適當規範，讓試驗主持人和試驗主持人指定的代表可以依循。試驗委託者應擬定書面流程，以確保試驗主持人指定的代表對個案紀錄表的更改或修正有紀錄為必要，且經試驗主持人同意。試驗主持人應保留更改和修正的紀錄。

第一四四條、試驗主持人\機構應符合相關法規要求妥善保管所有臨床試驗相關重要文件(參閱第八章執行臨床試驗必要文件的說明)。試驗主持人\機構應設法防止這些書面資料遭受意外的破壞或提早銷毀。

第一四五條、臨床試驗必要文件應保存至研究用藥品的臨床發展正式結束

後至少二年。但如相關法規要求或試驗委託者認為有必要，這些文件應保存更長期間。試驗委託者有責任通知試驗主持人\機構何時不須再保留這些重要文件(參閱第一七七條)。

第一四六條、臨床試驗的財務方面的問題，應由試驗委託者和試驗主持人\機構簽署契約。

第一四七條、監測者、稽核者、人體試驗委員會\獨立倫理委員會、或衛生主管機關若要求檢視，試驗主持人\機構應提供所有與試驗相關的資料。

拾、進度報告

第一四八條、衛生主管機關得要求試驗主持人向其所屬機構提供書面簡報臨床試驗進度。試驗主持人／機構每年應將臨床試驗現況摘要報告給人體試驗委員會\獨立倫理委員會，如果人體試驗委員會\獨立倫理委員會覺得需要時，也可以要求更頻繁的報告。

第一四九條、當有重大影響臨床試驗執行或增加受試者風險的改變發生時，試驗主持人應即時向試驗委託者、人體試驗委員會\獨立倫理委員會(參閱第九八條)、和衛生主管機關提出書面報告。

拾壹、安全性通報

第一五〇條、除了試驗計畫書或者其他的文獻(例如：主持人手冊)中認為不需要即刻報告的嚴重不良事件外，所有嚴重不良事件都應立即報告給試驗委託者。並於其後立即提供書面細節報告。即刻和後續報告應以受試者的唯一代碼代表，而非受試者的名字、身分證字號、或地址。試驗主持人也應遵守相關法規要求通報嚴重且未預期之藥品不良反應給衛生主管單位與人體試驗委員。

第一五一條、試驗計畫書中定義與安全性評估相關的不良反應和異常實驗室檢查值，應根據規範在試驗計畫書規定的時間內報告給試驗委託者。

第一五二條、關於死亡病例的報告，試驗主持人應提供試驗委託者和人體試驗委員會\獨立倫理委員會要求的任何額外資訊(例如：驗屍報告和最終的醫療紀錄)。

拾貳、試驗提早中止或暫時停止

如試驗因任何原因提早中止或暫時停止，試驗主持人\機構應即時通知受試者，並確保受試者有適當的治療及追蹤。且如相關法規要求，應通知衛生主管機關。此外：

第一五三條、如試驗主持人撤銷或暫時停止試驗前未先獲得試驗委託者的同意，如相關法規要求，試驗主持人應通知其機構，且試驗主持人\機構應即時通知試驗委託者及人體試驗委員會\獨立倫理委員會，並提供其撤銷或暫時停止之詳細書面解釋。

第一五四條、如試驗委託者撤銷或暫時停止試驗（參閱第五章貳拾壹），如相關法規要求，試驗主持人應通知其機構，且試驗主持人\機構應即時通知人體試驗委員會\獨立倫理委員會，並提供其撤銷或暫時停止之詳細書面解釋。

第一五五條、如人體試驗委員會\獨立倫理委員會撤銷或暫時停止試驗，如相關法規要求，試驗主持人應通知其機構，且試驗主持人\機構應即時通知試驗委託者，並提供其撤銷或暫時停止之詳細書面解釋。(參閱第七六條、第九九條)

拾參、試驗主持人\機構之總結報告

試驗完成時，如相關法規要求，試驗主持人應通知其機構；且試驗主持人\機構應提供試驗委託者所需要的任何報告，並提供人體試驗委員會\獨立倫理委員會試驗結果摘要，及提供衛生主管機關要求試驗主持人\機構的報告。

第伍章、試驗委託者

壹、品質保證及品質管制

第一五六條、試驗委託者應以書面標準作業程序實施並持續執行品質保證及品質管制系統，以確保試驗進行及數據的產生，紀錄，及報告均遵守試驗計畫書，藥品優良臨床試驗準則，和相關法規要求。

第一五七條、試驗主持人應負責確得所有相關人員的同意，以便試驗委託者於監測，稽核，和國外主管機關查核時可直接進入試驗相關場所，檢視原始資料，文件，與報告。

第一五八條、數據處理的每一步驟應採用品質管制，以確保所有數據之可信度及其處理的正確性。

第一五九條、試驗委託者與試驗主持人\機構和\或任何其他參與此臨床試驗之人員所訂之協議應以書面紀錄，作為試驗計畫書之一部分或為獨立之協議。

貳、受託研究機構

第一六〇條、試驗委託者可移轉部份或全部與試驗相關的責任與功能給與受託研究機構，但關於維護試驗數據的品質與完整性之最終責任仍在試驗委託者。受託研究機構應執行試驗品質保證與品質管制。

第一六一條、試驗委託者應以書面委託方式，將與試驗相關的責任與功能委託受託研究機構辦理。

第一六二條、未轉移給受託研究機構的試驗責任與功能，仍屬於試驗委託者。

第一六三條、本準則中有關試驗委託者的規章，亦適用於承擔試驗委託者有關試驗責任與功能的受託研究機構。

參、醫療專業

試驗委託者應任用合適合格，並能對試驗相關醫療問題提供意見的醫療人員。若有必要，亦可指派外部顧問擔任上述工作。

肆、試驗設計

第一六四條、於所有試驗階段期間，試驗委託者應採用合適且合格之人員（例如：生物統計學家，臨床藥理人員及醫師）從事試驗計畫書與個案報告及規畫分析，和分析及準備期中與最後臨床試驗報告。

第一六五條、其他相關的基準：臨床試驗計畫書與其修正案（見本準則第六章）、臨床試驗報告格式與內容基準及其他臨床試驗設計、計畫書與執行相關的基準。

伍、試驗管理、數據處理、紀錄保存及獨立數據監測委員會

第一六六條、試驗委託者應任用合適合格之人員，監督所有試驗的執行，處理與驗證試驗數據，進行統計分析，及準備試驗報告。

第一六七條、試驗委託者可考慮設立一獨立數據監測委員會，以評估臨床試驗之進展，包括安全性數據及定期評估重要療效指標，並對試驗委託者建議是否繼續，修正，或終止此試驗。獨立數據監測委員會建立書面作業程序並保留所有會議之書面紀錄。

第一六八條、當試驗使用電子資料處理系統和\或使用遠端電子資料處理系統時，試驗委託者應：

- （一）確保並記錄電子資料處理系統符合試驗委託者對資料完整性，精確度，可信度及一致性之要求。（例如：資料確認）

- (二) 持續使用上述系統之標準作業程序。
- (三) 確保系統對資料更正的設計為資料更正留有紀錄且不將原輸入資料刪除（也就是保存一份稽核路徑，資料路徑，修正路徑）。
- (四) 應有安全程序以防止未經授權之數據使用。
- (五) 保有一張授權修正試驗數據之人員名單（參閱第一〇四條、第一四三條）。
- (六) 保留適當的資料備份。
- (七) 確保盲性設計（也就是在資料輸入及處理時仍保留其盲性設計）。

第一六九條、若資料在處理過程中經過轉換，原始的觀察資料應能與轉換後資料進行比較。

第一七〇條、試驗委託者必須能藉由清楚的受試者身分代碼，確認每個受試者的試驗數據（參閱第五八條）。

第一七一條、試驗委託者或其他數據所有者，應保存所有試驗委託者應負責的試驗相關之必要文件（參閱第捌章「執行臨床試驗的必要文件」）。

第一七二條、試驗委託者應按核准其藥品的國家或欲申請核准其藥品國家相關的法規要求，保存試驗委託者應負責的必要文件。

第一七三條、如試驗委託者停止研究用藥品（也就是對所有適應症，給予途徑或劑型）之臨床發展工作，試驗委託者應保留所有試驗委託者應負責之必要文件至試驗正式停止後至少 2 年或符合相關法規之要求。

第一七四條、如試驗委託者終止研究用藥品之臨床發展工作，試驗委託者應通知所有試驗主持人、機構，及適當的衛生主管機關。

第一七五條、任何資料擁有權之轉移，應根據相關法規要求告知衛生主管

機關。

第一七六條、試驗委託者應負責之必要文件應保存至自研究用藥品的臨床發展工作正式停止後至少 2 年。但如相關法規要求或試驗委託者認為有必要，這些文件應保存更長期間。

第一七七條、試驗委託者應以書面方式通知試驗主持人\機構紀錄保存的必要性。當試驗相關之紀錄不需要時也應以書面方式告知試驗主持人/機構。（參閱第一四五條）

陸、試驗主持人之甄選

第一七八條、試驗委託者應負責甄選試驗主持人。每一試驗主持人應有合格之訓練及經驗且應有適當之資源（參閱第肆章壹及貳）以正確的執行其負責的試驗。如果多機構合作臨床試驗採用協調委員會或多位協調多位試驗主持人時，其組成及選擇亦為試驗委託者之責任。

第一七九條、在與試驗主持人\機構達成協議執行試驗前，試驗委託者應提供試驗主持人/機構試驗計畫書及最新主持人手冊，且應給予試驗主持人充分的時間檢閱試驗計畫書及相關資訊。

第一八〇條、試驗委託者應獲得試驗主持人\機構對以下事項之同意：

- （一）遵守藥品優良臨床試驗準則，相關法規要求，試驗委託者及人體試驗委員會\獨立倫理委員會已同意之試驗計畫書，進行試驗。
- （二）遵守數據紀錄\報告的程序。
- （三）接受監測，稽核及查核（參閱第一〇三）。
- （四）保存應在試驗主持人檔案之必要文件（參閱第捌章）至試驗委託者告知試驗主持人\機構文件已不必再保存時（參閱第一四四、一四五及一七六條）。

試驗委託者及試驗主持人\機構應在試驗計畫書或其他文件上共同署名以確認此協議。

柒、責任及功能的分配

在開始試驗之前，試驗委託者應定義，建立，及分配所有試驗相關之責任及功能。

捌、受試者及試驗主持人之報償

第一八一條、如果相關法規要求，試驗委託者應為受試者保險，或應保護（法律或財物範圍）試驗主持人\機構因應自試驗而來之請求權。惟因試驗主持人\機構之不當療法和\或忽略之請求權不在此列。

第一八二條、試驗委託者之政策及程序上應提及與試驗相關之傷害事件中治療受試者的費用，此應符合相關法規的要求。

第一八三條、當受試者獲得補償時，補償的方法及行為應符合相關法規的要求。

玖、財務

試驗委託者與試驗主持人\機構間有關試驗財務方面的協議應以文件證明。

拾、向主管機關告知\申請

在開始臨床試驗前，試驗委託者（或試驗委託者及試驗主持人，如法規要求）應將所有申請資料送至衛生主管機關檢閱、接受，和\或允許開始試驗（依相關法規要求）。任何告知\申請應載明

日期，且有足夠資訊以驗證試驗計畫書。

拾壹、人體試驗委員會\獨立倫理委員會之檢閱確認

第一八四條、試驗委託者應自試驗主持人\機構處獲得下列資料：

- (一) 試驗主持人\機構之人體試驗委員會\獨立倫理委員會的姓名及地址。
- (二) 人體試驗委員會\獨立倫理委員會是依據藥品優良試驗準則及相關法律與法規而組成及運作的聲明。
- (三) 人體試驗委員會\獨立倫理委員會同意的文件及意見，若試驗委託者要求，一份最新版的試驗計畫書，書面受試者同意書，和任何其他給與受試者的書面資料，受試者招募程序，有關給予受試者的支付與補償，及任何人體試驗委員會\獨立倫理委員會可能要求之文件。

第一八五條、如人體試驗委員會\獨立倫理委員會有條件的核准是根據申請資料試驗某部分的修正，如試驗計畫書，受試者同意書及其他給予受試者的書面資料和\或其他程序的修正。試驗委託者應自試驗主持人\機構處獲得一份修正書且有人體試驗委員會\獨立倫理委員會同意的日期。

第一八六條、試驗委託者應自試驗主持人\機構處，獲得任何經人體試驗委員會\獨立倫理委員會重新核准\評估之文件及其日期或撤回核准或暫停核准之文件及其日期。

拾貳、研究用藥品的資訊

第一八七條、在籌畫試驗計畫時，試驗委託者應確保有充分的非臨床和\或臨床研究之安全性及有效性資料，以支持試驗族群在試驗期

間內接受其給藥途徑及劑量。

第一八八條、當有重大的新資訊時，試驗委託者應立即更新主持人手冊（參閱第柒章「主持人手冊」）。

拾參、研究用藥品的製造，包裝，標籤及編碼

第一八九條、試驗委託者應確保研究藥品（包括活性對照藥及安慰劑）其特性合於藥品發展的階段，其製造符合藥品優良製造規範，其代碼及標籤能保護盲性設計。標籤應符合相關法規規定。

第一九〇條、試驗委託者應決定研究用藥品之貯存溫度、貯存條件（例如不能見光）、貯存時間，液體重製及程序，和\或藥品注射器材。試驗委託者應通知所有相關人員（例如監測者，試驗主持人，藥師，貯存經理）這些貯存方式。

第一九一條、研究用藥品之包裝應能在運送和貯存期間預防污染和無法接受之腐壞。

第一九二條、在盲性試驗中，研究用藥品的代碼系統應能在緊急情況時迅速辨別所使用的藥品，而不會破壞盲性設計的功能。

第一九三條、在臨床發展過程中研究用藥品或對照藥品有重大的劑型改變，評估是否會明顯改變藥品藥動學特性的研究（如安定性，溶離率，生體可用性）的結果應在新劑型用於臨床試驗前完成。

拾肆、研究用藥品的供給及處理

第一九四條、試驗委託者負責提供研究用藥品給試驗主持人\機構。

第一九五條、試驗委託者應在得到所有需要的文件（如人體試驗委員會\獨立倫理委員會及衛生主管機關的同意函）後再提供研究用藥品給試驗主持人\機構。

第一九六條、試驗委託者應確保書面程序中包括試驗主持人\機構應遵守研究用藥品處理和保存的說明及其後續文件。程序應提及適合與安全\接收，處理，貯存，發藥，自受試者處收回餘藥，將餘藥歸還試驗委託者等工作（或由試驗委託者授權且符合相關法規要求將餘藥另外配置）。

第一九七條、試驗委託者應：

- (一) 確保即時交付研究用藥品與試驗主持人。
- (二) 保留運送、接收、配置、回收及銷毀研究用藥品的文件紀錄。（可見第八章臨床試驗執行的必要文件）
- (三) 維持研究用藥品的回收及其紀錄回收之系統（回收不良藥品，試驗結束後收回，收回過期藥品）。
- (四) 維持餘藥配置及其配置證明文件之系統。

第一九八條、試驗委託者應：

- (一) 採取措施以確保研究藥品在使用期間之穩定性。
- (二) 保留足夠的試驗用研究用藥品樣品，當需要時，以便再詳細確認其特性。並保存批次樣品分析及特性之紀錄。
如為延長穩定性之許可證，樣品應保留至試驗數據分析完成或按相關法規要求，二者間較長之期間。

拾伍、紀錄檢視

第一九九條、試驗委託者應確保試驗計畫書或其他書面協議內列舉試驗主持人\機構對於試驗相關之監測、稽核，人體試驗委員會\獨立倫理委員會檢閱，及主管機關的查核時應給予其直接視察原始數據\文件之權利。

第二 00 條、試驗委託者應證明每一受試者對於與試驗相關之監測，稽

核，人體試驗委員會\獨立倫理委員會檢閱，及主管機關的查核
均已書面同意其直接檢視受試者個人的原始數據\文件的權利。

拾陸、安全性資料

第二〇一條、試驗委託者應持續進行研究用藥品的安全性評估。

第二〇二條、試驗委託者應立刻告知所有相關試驗主持人\機構及衛生主管機關其可能危害受試者的安全，影響試驗執行，或改變人體試驗委員會\獨立倫理委員會同意進行試驗的發現。

拾柒、藥品不良反應報告

第二〇三條、對所有嚴重且未預期之藥品不良反應，試驗委託者應加速通報所有相關試驗主持人\機構，人體試驗委員會\獨立倫理委員會，及衛生主管機關。

第二〇四條、加速通報的報告應符合相關法規要求。

第二〇五條、試驗委託者應根據相關法規提供所有最新安全性及期間報告給衛生主管機關。

拾捌、監測

第二〇六條、試驗監測的目的為確證：

(一) 受試者之權利及福祉受到保護。

(二) 所報告的試驗數據準確、完整且可自原始資料中查證。

(三) 試驗的執行符合已核准試驗計畫書及其修正書、藥品優良臨床試驗準則，及相關法規要求。

第二〇七條、監測者之選擇及其資格

- (一) 監測者應由試驗委託者指派。
- (二) 監測者應有適當的訓練，且應有足以適當監測試驗的科學及\或臨床知識。監測者的資格應有文件證明。
- (三) 監測者應通曉研究藥品、試驗計畫書、書面受試者同意書及其他給受試者的書面資料、試驗委託者的標準作業程序、藥品優良臨床試驗準則，和相關法規要求。

第二〇八條、監測的範圍與性質

試驗委託者應確保試驗在適當的監測下執行。試驗委託者應決定適當的監測範圍與性質。監測範圍與性質之決定應考量試驗的目標、目的、設計、複雜性、盲性、大小及療效指標。通常在試驗開始前，試驗期間，及試驗後均需有實地監測；但在例外情況下，試驗委託者可決定中央監測程序，例如試驗主持人的訓練及會議；加上延伸性的書面規範等程序以確保試驗計畫能按藥品優良臨床試驗準則適當的執行。而統計方法的抽樣可為選擇驗證數據的一種可接受的方法。

第二〇九條、監測者之責任

根據試驗委託者的要求，監測者應經由進行下列與試驗及試驗地點相關且必要之措施，以確保試驗正確的執行及紀錄：

- (一) 監測者為試驗委託者及試驗主持人之間的主要溝通連繫者。
- (二) 確認試驗主持人有適當的資格與資源（參閱第四章壹及貳、第五章陸節），並且在試驗過程仍維持其適當性。同時試驗相關人員與設備包括實驗室與儀器，亦可適當地、安全地及正確地執行試驗，並且在試驗過程仍維持其適當性。
- (三) 確認研究用藥品：
 - (i) 貯藏時間與條件皆可符合，試驗過程中有充分地研究用

藥品的供給。

- (ii) 僅提供研究用藥品給符合資格的受試者，其使用劑量符合試驗計畫書規定。
- (iii) 提供受試者正確的使用、處理、貯藏、歸還研究用藥品之必要說明。
- (iv) 在試驗場所之研究用藥品的接收、使用、歸還皆有管制並且有適當地紀錄。
- (v) 處理在試驗場所未使用之研究用藥品，應符合相關法令的規定且符合試驗委託者授權的步驟。
- (四) 確認試驗主持人遵守經審查核准的試驗計畫書與其修正書。
- (五) 確認受試者在參與試驗前皆簽署書面受試者同意書。
- (六) 確認試驗主持人收到最新版的主持人手冊，及正確地符合相關法規執行試驗所需的試驗資料與試驗材料。
- (七) 確認試驗主持人與試驗相關人員已被充份地告知試驗計畫的各項細節。
- (八) 確認試驗主持人與試驗相關人員依照試驗計畫書及試驗委託者與試驗主持人\醫療機構的書面協議來執行其被指定的職務且未將職務指派給未授權人員。
- (九) 確認試驗主持人僅收納符合資格的受試者。
- (十) 報告受試者的收納速度。
- (十一) 確認原始數據\檔案與其他試驗紀錄為正確、完整、最新的且完整地保存。
- (十二) 確認試驗主持人提供所有必要的報告、通報資料、申請書與送審資料，且這些文件皆為正確、完整、即時、字跡清晰、載明日期並可認證此試驗。
- (十三) 核對個案報告表登錄、原始資料\檔案與其他試驗相關紀

錄之正確性與完整性。試驗監測者應確認：

- (i) 試驗計畫書需要的數據已正確地登錄在個案報告表上，且與原始資料檔案一致。
 - (ii) 每位受試者若有任何治療劑量與或治療方式變更，均適當地記錄。
 - (iii) 不良反應、併用藥品與併發症均依照試驗計畫書登錄在個案報告表上。
 - (iv) 受試者未回診、未做的檢驗與檢查均已清楚地登錄於個案報告表上。
 - (v) 所有退出試驗的受試者登錄在個案報告表上，並說明其原因。
- (十四) 告知試驗主持人個案報告表登錄上的錯誤、遺漏或不清楚處。並確定試驗主持人已做了更正、新增或刪除，在更改處註明日期、說明原因(若需要)及簽署姓名，或由授權的試驗相關人員替試驗主持人簽署。簽署授權名單應建檔。
- (十五) 核對是否所有不良反應均已依照藥品優良臨床試驗準則與適用的法令所規定的時間內通報。
- (十六) 確認試驗主持人保存試驗的必要資料。(見第捌章「執行臨床試驗的必要文件」)
- (十七) 與試驗主持人溝通不符合試驗計畫書、標準作業程序、藥品優良臨床試驗準則與相關法令規定之處，並採取適當措施避免其再發生。

第二一〇條、監測程序

監測者應遵守試驗委託者建立之書面標準作業程序，及試驗委託者為監測特定試驗而指定之程序。

第二一一條、監測報告

- (一) 監測者應在每一次試驗場所之訪視或試驗相關之溝通後，提供一份書面報告予試驗委託者。
- (二) 報告應包含日期、地點、監測者姓名、及試驗主持人或其他聯絡人的姓名。
- (三) 報告中應摘要描述監測者檢閱的部分及有關重大發現\事實、偏離及缺失、結論、採取或將採取之措施、及\或為確保遵守試驗而推荐的措施。
- (四) 由試驗委託者指定之代表，紀錄檢閱及追蹤監測報告。

拾玖、稽核

為品質保證，當試驗委託者執行稽核時應考慮：

第二一二條、目的

- 試驗委託者的稽核為獨立且不在監測及品質管制功能內，其目的為評估試驗執行且遵守試驗計畫書，標準作業程序，藥品優良臨床試驗準則及相關法規的要求。

第二一三條、稽核者之選擇及其資格

- (一) 試驗委託者應選擇臨床試驗\數據收集系統外之人員進行稽核。
- (二) 試驗委託者所受的訓練足以適任執行稽核。應以文件證明稽核者的資歷。

第二一四條、稽核程序

- (一) 試驗委託者應確保臨床試驗\系統的稽核按試驗委託者的書面程序執行。包括應稽核的部分，如何稽核，稽核次數，及稽核報告的內容及形式。
- (二) 試驗委託者稽核的計畫及程序，應根據試驗對衛生主管機

關查驗登記的重要性、受試者人數、試驗的種類及複雜性、受試者風險、及其他提出的問題訂定。

(三) 稽核者的觀察和發現應以文件紀錄。

(四) 為維護稽核功能的獨立性及其價值，衛生主管機關不要求提供定期稽核報告。當證明有嚴重違反藥品優良臨床試驗準則或因應法律程序，衛生主管機關可要求個別的稽核報告。

(五) 當相關法律或法規要求時，試驗委託者應提供稽核憑證。

貳拾、不遵從性

第二一五條、試驗委託者對試驗主持人\機構或試驗委託者之試驗相關人員不遵從試驗計畫書，藥品優良臨床試驗準則，和\或相關法規要求時，應採取迅速的措施以確保其遵從。

第二一六條、如果監視和\或稽核發現試驗主持人\機構之嚴重或持續的不遵從，試驗委託者應終止此試驗主持人\機構參與試驗。當試驗主持人\機構因不遵從而終止其參與試驗，試驗委託者應立即告知衛生主管機關。

貳拾壹、提早終止或暫停試驗

如果試驗提早終止或暫停時，試驗委託者應立即通知試驗主持人\機構、及衛生主管機關及其理由。此外，亦應相關法規的規定，立即通知人體試驗委員會\獨立倫理委員會及告知其理由。

貳拾貳、臨床試驗\研究報告

試驗完成或提早終止時，試驗委託者應確保臨床試驗\研究報告妥善準備並提

供給衛生主管機關。試驗委託者應確保供查驗登記

用的臨床試驗報告應符合相關準則的格式與內容。

貳拾參、多機構合作臨床試驗

對多機構合作臨床試驗，試驗委託者應確保：

第二一七條、所有的試驗主持人皆嚴格執行遵從經試驗委託者所同意之試驗計劃書或經衛生主管機關，及人體試驗委員會\獨立倫理委員會所核准之試驗計畫書。

第二一八條、個案報告表之設計用以獲得多機構合作臨床試驗機構的所需數據。對於收集額外數據的試驗主持人，亦應提供能獲得額外數據的補充個案報告表。

第二一九條、在試驗前，試驗主持人及其他參與之試驗主持人的責任協調應以文字記錄。

第二二〇條、所有試驗主持人均被告知應遵守試驗計畫書，遵從一致的標準評估臨床及實驗室結果，和填寫個案報告表。

第二二一條、加強試驗主持人之間的溝通。

第陸章、臨床試驗計畫書

試驗計畫書之內容應包括下列議題。若個別試驗地點有其特別之資訊，可以增頁加以闡述。以下所列之資訊，可能在試驗計畫書之其它部分，像是主持人手冊，亦有描述。

壹、一般資訊

第二二二條、試驗計畫書之名稱、編號及日期。試驗計畫書有任何修正，必須有修正編號及日期。

第二二三條、試驗委託者及監測者之姓名與地址。

第二二四條、負責簽署試驗計畫書者(包括試驗主持人及試驗委託者)之姓名與職稱。

第二二五條、試驗委託者之名稱、職稱、地址及電話號碼。

第二二六條、試驗主持人之姓名及頭銜。

第二二七條、參與試驗之醫師姓名、職稱、地址與電話號碼。

第二二八條、試驗醫療單位、檢驗單位之名稱與地址。

貳、背景資訊

第二二九條、研究用藥品之名稱及敘述。

第二三〇條、相關臨床試驗結果摘要。

第二三一條、已知及未知之危險與利益。

第二三二條、給藥方式、劑量、給藥種類與治療期間之敘述及其理由。

第二三三條、藥品優良臨床試驗規範及相關法規之遵守。

第二三四條、受試族群之敘述。

第二三五條、參考文獻與資料。

參、試驗目的

試驗目的的描述。

肆、試驗設計

第二三六條、主要療效指標與次要療效指標的描述。

第二三七條、試驗設計的描述(雙盲、安慰劑對照、平行設計)和描述設計及步驟之圖表。

第二三八條、減低試驗誤差的方法：例如隨機分配與盲性設計。

第二三九條、研究用藥品之劑量、劑型、包裝、標示、給藥方式。

第二四〇條、受試者參與試驗的時間及整個參與時間之試驗順序，包括試驗後的追蹤。

第二四一條、受試者停止用藥及退出試驗條件。

第二四二條、用藥次數的計算，包括安慰劑及比較藥物。

第二四三條、隨機分配密碼的維持和解除密碼的程序。

第二四四條、病歷表內未紀錄的數據及任何有用之數據。

伍、受試者的納入及退出

第二四五條、受試者納入條件。

第二四六條、受試者排除條件。

第二四七條、受試者退出試驗條件

(一) 何時及如何退出試驗。

(二) 退出之受試者之數據之種類及時間點。

(三) 是否和如何填補退出之受試者。

(四) 退出之受試者之追蹤。

陸、給藥及處置方式

第二四八條、詳細給藥及處置方式，包括藥品之名稱、給藥時間、給藥途徑及追蹤時間。

第二四九條、試驗前及試驗期間准許及禁止使用的藥品。

第二五〇條、監測受試者遵守試驗規範的程序。

柒、療效評估

第二五一條、明列療效參數。

第二五二條、評估、紀錄、和分析療效參數之方法及時間點。

捌、安全性評估

第二五三條、明列安全性參數。

第二五四條、評估、紀錄、和分析安全性參數之方法及時間。

第二五五條、試驗期間發生的不良反應及其它疾病。

第二五六條、受試者於不良事件發生後之追蹤時間。

玖、統計方法

第二五七條、試驗採用的統計分析方法，包括分析的時間點及是否執行期中分析等。

第二五八條、試驗預計納入的人數(於多機構合作臨床試驗時，每一試驗地點之受試者數目必須明定)及其採用依據。

第二五九條、決定統計檢定的顯著水準。

第二六〇條、停止試驗的條件。

第二六一條、對於缺失、未採用、及偽造資料的處理程序。

第二六二條、對於違反原定的統計方法的報告程序。

第二六三條、受試者納入分析的選擇(所有隨機分配之受試者、所有曾服用藥物之受試者、所有符合納入標準之受試者、所有可分析之受試者)。

拾、原始資料的直接檢視

試驗委託者應確保試驗計畫書或其他書面協議內，列舉試驗主持人\機構對於試驗相關之監測、稽核，人體試驗委員會\獨立倫理委員會檢閱，及主管機關的查核時乃應給予其直接視察原始數據\文件之權利。

拾壹、品質管制

拾貳、倫理考量

倫理考量之敘述。

拾參、資料處理及保存

拾肆、財務及保險

拾伍、發表著作原則

拾陸、附錄

第柒章、主持人手冊

壹、緒論

主持人手冊係將研究用藥品有關之臨床及非臨床試驗之資料加以編纂成冊，其目的在於提供試驗主持人及參與臨床試驗人員充分之資訊，使其能深入瞭解臨床試驗之設計原理及執行方法，例如：臨床試驗計畫書中之劑量、給藥頻率／間隔、給藥投予途徑及病人安全監測之方法。藉由這些資料，亦可使試驗主持人對於受試者在臨床試驗中發生任何狀況時，皆能予以適當處置。故主持人手冊之編纂應以簡單、明瞭、平衡、客觀為原則，才能使試驗主持人及相關人員能了解及客觀評估所將執行臨床試驗之危險／效益的適當性。為達成上述目標，主持人手冊之編纂應有專業醫師參與，但主持人手冊的內容仍應由提供其內資料之專家，再予以確認。

本準則將明列出主持人手冊中至少應包含的資訊，並提出編排上的建議，且所列資料之形式及涵蓋範圍會因在不同臨床試驗階段而有不同。若該研究用藥品已經上市且其藥理學性質已廣為醫療人員所知，則主持人手冊不一定需要有詳細的資訊，產品資訊手冊或仿單如果足以提供最新及詳細有關研究用藥品各方面之資訊時，在衛生主管機關認可下，其可作為替代資訊。如一已上市藥品為申請新適應症所執行之臨床試驗，則應著重於此藥品與新療效相關之資訊。試驗委託者至少每年應重新審視主持人手冊一次，並視需要予以修訂；且修訂之頻率應視藥品研發階段及新藥品資訊產生之情形與以調整。根據藥品優良臨床試驗準則規定，若有非常重要之新增藥品資訊，在主持人手冊未修改前，應先告知試驗主持人、人體試驗委員會、獨立倫理委員會及衛生主管機關。

一般而言，試驗委託者應負責提供最新版本之主持人手冊給試驗主持人，而試驗主持人則應負責提供人體試驗委員會\獨立倫理委員會最新版本之主持人手冊。若臨床試驗之試驗主持人本身即為試驗委託者，則試驗委託者-試驗主持人應認知製造廠商能否提供適當之資料以為主持人手冊，試驗委託者-試驗主持人必須提供充分之資訊給臨床試驗執行團隊，若無法提供一般正式之主持人手冊，則在試驗計畫書內之背景資料，要作深入介紹，至少須包括本規範所規定之各項即時資訊。

貳、通則

主持人手冊應包含：

- 第二六四條、標題頁次：應包括試驗委託者名稱，研究用藥品名稱（包括：研究試驗編號、化學名、學名、商品名）、出版日期及版次，以及舊版之版本別及出版日期。可參考範例附件一。
- 第二六五條、機密文件之宣告：試驗委託者可於主持人手冊中聲明此手冊為其公司機密文件，不應公開於臨床試驗團隊、人體試驗委員會\獨立倫理委員會以外之人士。

參、主持人手冊之內容

主持人手冊應包括下列各章節，並應於適當處引用參考文獻：

- 第二六六條、目錄(Table of Contents)：可參考範例附件二。
- 第二六七條、摘要(Summary)：簡述在該臨床試驗階段，研究用藥品之物理化學性質、藥劑、藥理、毒理、藥動、藥品代謝及臨床之重要資訊，通常不超過兩頁。
- 第二六八條、緒論(Introduction)：提供研究用藥品之化學(學名及商品)名稱、主要成分、藥理學分類及其藥理特色、藥品研究發展之

理論基礎及預期之適應症。最後，應提及臨床試驗中評估研究用藥之方法。

第二六九條、物理、化學、藥劑性質及配方(Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation):

描述研究用藥品之化學式及結構式，並摘要其物理、化學和藥劑學特性、配方（包括賦形劑）、藥品貯存及調劑之資訊。若藥品在化學結構上與其他已知藥品有相近似之處，亦應提及。

第二七〇條、緒論：

所有相關之非臨床藥理、毒理、藥動及藥品代謝試驗應摘要於此，此摘要應包含試驗方法及試驗結果，並討論這些結果與擬進行之臨床試驗療效之關係及其可能產生之副作用。這些資訊通常包括：

動物種類

每組試驗動物之數目及性別

劑量單位（如: mg/kg）

給藥間隔

藥品投予途徑

給藥期間

藥品於體內之分布

試驗結果，應包括下列各方面：

- (1) 藥理作用及毒理作用之特徵
- (2) 藥理作用及毒理作用之強度
- (3) 達到藥理作用所需時間
- (4) 藥效之可逆性
- (5) 藥效之時間長短

(6) 劑量與反應之關係

上述資料可用圖表呈現以利資料之清楚呈現。

後續章節應討論非臨床試驗之重要結果，包括：劑量與反應之關係，與人類可能之相關性及須在人體從事之試驗。在相同種類動物中，比較其藥效與不產生毒性作用劑量之關係（如治療指數應予以討論）。亦應論述這些資料與建議給予人類劑量之關係性，此應儘量利用藥品在血液或組織之濃度來當作換算基礎，而非只以mg/kg來當作換算基礎。

(一).非臨床藥理

摘要應敘述研究用藥品及其重要代謝物在動物之藥理作用，此摘要應整合所有非臨床藥理試驗結果（如：動物實驗模型，受體結合試驗，受體專一性試驗）及安全性評估之試驗之結果（例安全性藥理試驗）。

(二). 藥品在動物之藥動學及代謝

摘要應敘述研究用藥品在各種動物之藥動，代謝及分布，並討論研究用藥品及其代謝物之吸收、局部或全身之生體可用率與其藥理及毒理作用之關係。

(三).毒理學

摘要應敘述由各種種類動物毒性試驗所獲得之毒理作用，通常包括：

單一劑量毒性試驗

重覆劑量毒性試驗

致癌性試驗

特殊試驗（如：刺激性試驗及敏感性試驗）

生殖毒性試驗

基因毒性試驗（致突變性試驗）

第二七一條、臨床資料（研究用藥品在人體之作用）

緒論：

主持人手冊應指出並探討所有已知在人體的使用經驗，包含藥動學、藥品代謝、藥效學、劑量與反應之關係、安全性、療效及任何其他藥理作用。通常亦應檢附已完成之每一臨床試驗之摘要。除臨床試驗外，若研究用藥品有其他的上市經驗，這些資料亦應包括在內。

(一)藥品在人體之藥動學及代謝

研究用藥品在人體之藥動學資訊應列於摘要中，一般包括下列各項：

藥動學（代謝、吸收、血漿蛋白結合率、分布、排除）

生體可用率（絕對或相對）

特殊病患（性別、年齡、器官功能受損者）

交互作用（與藥品或與食物之交互作用）

其他之藥動資料（如：由臨床試驗資料整合之群體藥動研究）

(二)安全性及療效

主持人手冊應提供研究用藥品（包括其代謝物）之安全性、藥效、療效及劑量與反應之關係臨床資料，且對上述資料應予以適當之討論。若已有許多臨床試驗執行完成，則應整合各試驗所獲得之安全性及療效之資料，以利資料之清楚呈現。各臨床試驗所獲得之不良反應資料宜以圖表呈現，若在各適應或次族群中發現其不良反應有型式或發生頻率之差異時，亦應加以討

主持人手冊應由研究用藥品以往臨床試驗之經驗或由其他相關產品之使用經驗，預期研究用藥品可能發生之不良反應，並提出注意事項或指出有何特別監測受試者安全之方法。

(三)上市經驗

主持人手冊應指出研究用藥品曾於其他那些國家上市或核准，對在這些國家上市之情形應以摘要型式表達，（如：劑型、劑量、投予途徑及不良反應）。主持人手冊亦應指出在那些國家曾申請上市但未獲核准或曾核准但從市面上撤回。

第二七二條、臨床資料摘要及試驗準則

此一章節應對非臨床及臨床資料予以摘要並綜合討論，使這些已知之資料得到最適當之解讀，俾有助於試驗主持人對所將進行之臨床試驗之評估。

與研究用藥品相類似或相關之藥品的文獻報告可列出並討論之，此可幫助試驗主持人預測不良反應之產生或可能於臨床試驗執行時所發生之問題。

本章節之主要目的在於使試驗主持人清楚了解臨床試驗進行時，可能產生之風險和不良反應，以及執行臨床試驗時所需之特別檢驗、觀察及注意事項。為達上述目的，研究用藥品之物理、化學、藥劑、藥理及毒理性質，及已知臨床試驗之資料必須提供予試驗主持人。對於如何辨識及治療因藥品劑量過高而造成受試者產生毒生作用或藥品之不良反應，亦應依先前臨床試驗之經驗及藥品之藥理作用整理出一套依據準則，以供試驗主持人參考。

肆、附錄一 (Appendix 1)

第二七三條、主持人手冊首頁(範例) 【Title page of investigator's brochure

(Example)】

試驗委託者名稱(Sponsor's Name)：

藥品名稱 (Product)：

研究試驗之代碼 (Research Number)：

名稱：化學名、學名【Name(s): Chemical, Generic (if approved)】

商品名【Trade Name(s) (if legally permissible and desired by the sponsor)】

手冊版本別 (Edition Number)：

出版日期 (Release Date)：

前版版本別 (Replaces Previous Edition Number)：

日期 (Date)：

伍、附錄二 (Appendix 2)

主持人手冊目錄【Table of contents of investigator's brochure (Example)】

-機密性宣告(如有需要)【Confidentiality Statement (optional)】

-簽名頁(如有需要)【Signature Page (optional)】

(1) 目錄 (Table of Contents)

(2) 摘要 (Summary)

(3) 緒論 (Introduction)

(4) 物理、化學、藥劑性質及配方 (Physical, Chemical, and
Pharmaceutical Properties and Formulation)

(5) 非臨床試驗 (Nonclinical Studies)

1. 非臨床藥理 (Nonclinical Pharmacology)
2. 藥品在動物之藥動及代謝 (Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals)
3. 毒理學 (Toxicology)
- (6) 臨床資料 (研究用藥品在人體之作用) (Effects in Humans)
- (7) 臨床資料摘要及試驗準則 (Summary of Data and Guidance for the Investigator)

參考資料：1. 文獻 (Publications)

2. 報告 (Reports)

參考資料應置於每一章節之後 (These references should be found at the end of each chapter)

附錄 (若有需要) 【Appendices (if any)】

第捌章、執行臨床試驗的必要文件

壹、緒論

所有用以個別及共同評估臨床試驗執行與試驗數據品質好壞的文件均為必要文件。這些文件的目的是在於證明試驗主持人，試驗委託者，和監測者均遵守藥品優良臨床試驗準則的標準及所有相關法規的要求。

必要文件的存在也有其他幾個重要的目的。在試驗主持人\機構及試驗委託者處適時將必要文件存檔整理，對於試驗主持人，試驗委託者，和監測者在試驗的成功管理上提供相當大的幫助。這些文件通常也受試驗委託者的獨立稽核及衛生主管機關的查核，做為確認試驗執行的效力和試驗數據收集完整之部分程序。

下列為根據試驗階段而分組為三部分之最低必要文件要求表。此三組列表的產生通常是在（1）臨床試驗開始前，（2）臨床試驗執行期間，（3）試驗完成或中止後。每一項文件的目的及是否由試驗主持人\機構，試驗委託者或雙方建檔均有描述。如果能迅速確認個別要素，亦可將多項文件合併。

試驗的主要檔案應在試驗開始前於試驗主持人\機構處及試驗委託者辦公室內建立。在監測者檢閱完試驗主持人\機構及試驗委託者雙方的檔案並確定所有必要文件均已適當的建檔後，才可執行試驗結案的步驟。

藥品優良臨床試驗準則中提及的任何必要文件均應能受試驗委託者稽核及衛生主管機關查核。

貳、臨床試驗開始前

在此計畫階段應備齊以下文件並應在試驗正式開始前建檔：

	文件名稱	目的	資料建檔於	
			試驗主持人	試驗委託者
1	主持人手冊	以文件證明研究用藥品的最新資訊已提供給試驗主持人	X	X
2	已簽署之試驗計畫書及其修正與個案報告表樣本	以文件證明試驗主持人及試驗委託者均同意試驗計畫書及其修正與個案報告表	X	X
3	給予受試者之資料	以文件證明受試者同意	X	X
	-受試者同意書(包括所有適當的翻譯)	以文件證明受試者將獲得適當的書面資料以支持其給予完全同意之能力	X	X
	-其他書面資料		X	
	-募集受試者的廣告(若有使用)	以文件證明受試者之募集手段適當且非強迫性		
4	試驗主持人\醫療機構和試驗委託者間的財務協議	以文件證明試驗主持人\機構和試驗委託者間對此試驗之財務協議	X	X
5	因試驗造成之傷害的保險賠償文件	以文件證明受試者因試驗造成之傷害可獲得補償	X	X

	文件名稱	目的	資料建檔於	
			試驗主持人	試驗委託者
6	兩造已簽署之協議，如：	以文件證明其協議	X	X
	-試驗主持人\醫療機構和試驗委託者			
	-試驗主持人\醫療機構和受託研究機構		X	X (若需要)
	-試驗委託者和受託研究機構			X
	-試驗主持人\醫療機構和中央衛生主管機構(如有需要)		X	X
7	下列載明日期經人體試驗委員會\獨立倫理委員會同意之文件 -試驗計畫書與修正 -個案報告表(若適用) -受試者同意書 -提供給受試者之書面資料 -募集受試者的廣告(若有使用) -受試者的補償(若有) -其他同意之資料	以文件證明此試驗已經人體試驗委員會\獨立倫理委員會檢閱並准予執行，確認版號及文件日期。	X	X
8	人體試驗委員會\獨立倫理委員會之組成	以文件證明人體試驗委員會\獨立倫理委員會組成符合藥品優良臨床試驗準則	X	X (若需要)
9	衛生主管機關允許臨床試驗之授權\同意\通知書	以文件證明此試驗遵守相關法規的要求並在開始前獲得衛生主管機關的授權\同意\通知	X (若需要)	X (若需要)

	文件名稱	目的	資料建檔於	
			試驗主持人	試驗委託者
10	試驗主持人之學經歷及證明其資格之文件	以文件證明其執行試驗和\或提供受試者醫療監督之資格及能力	X	X
11	試驗計畫書中各項程序及實驗檢驗之正常值\範圍	以文件證明檢驗之正常值或範圍	X	X
12	醫療\實驗室\技術程序\檢驗-憑證或-立案或-已認可之品質管制與\或外部品質評估或-其他認證(若需要)	以文件證明其設備能勝任執行所要求的檢驗及支持結果之可信度	X (若需要)	X
13	研究用藥品容器上的標籤樣本	以文件證明給予受試者之研究用藥品其標籤符合規定且說明合宜	X	X
14	處理研究用藥品及試驗相關材料之說明	以文件證明其說明能確保研究用藥品及試驗相關材料之事宜的保存，包裝，配藥，及銷毀	X	X
15	研究用藥品及試驗相關材料之運送紀錄	以文件證明研究用藥品及試驗相關材料之運送日期，批號，和運送方法使得能夠追查產品批次，回顧運送條件及藥量數目	X	X
16	研究用藥品的檢驗證明書	以文件證明使用於試驗之研究用藥品的識別，純度，及濃度		X

	文件名稱	目的	資料建檔於	
			試驗主持人	試驗委託者
17	盲性試驗中解碼的方式	以文件證明在緊急情況時揭露所使用的研究用藥品不會影響其餘受試者治療之盲性設計	X	X (若適用，第三者保存)
18	主要隨機分配表	以文件證明試驗族群之隨機分配方式		X (若適用，第三者保存)
19	試驗前之監測報告	以文件證明此機構適合做此試驗 (可與第 20 點合併)		X
20	試驗開始之監測報告	以文件證明試驗步驟均經試驗主持人及試驗試驗相關人員檢閱 (可與第 19 點合併)	X	X

參、臨床試驗執行期間

除將以上所述之文件建檔外，下列文件亦應在試驗期間建檔做為所有相關新資訊已以文件證明之證據：

	文件名稱	目的	資料建檔於	
			試驗主持人	試驗委託者
1	主持人手冊之更新	以文件證明試驗主持人適時獲得相關資訊	X	X
2	下列文件之修正 -試驗計畫書\修正與個案報告表 -受試者同意書 -提供給受試者之書面資料 -募集受試者的廣告(若有使用)	以文件證明在試驗期間發生的試驗相關文件之更改	X	X
3	下列經人體試驗委員會\獨立倫理委員會載明日期的同意函： -試驗計畫書修正 -受試者同意書與提供給受試者之書面資料的修正 -募集受試者的廣告(若有使用) -其他同意之資料 -試驗持續性審查（參閱第 3.1.4 節）	以文件證明所有校訂及修正已經人體試驗委員會\獨立倫理委員會同意，確認版號及文件日期。	X	X
4	試驗計畫書修正與其他文件之衛生主管機關授權\同意\通知函	以文件證明其符合相關法規要求	X (若需要)	X
5	新增試驗主持人與或協同主持人的學經歷資料	(參閱第貳節第 10 點)	X	X

	文件名稱	目的	資料建檔於	
			試驗主持人	試驗委託者
6	試驗計畫書中各項醫療\實驗室\技術程序\檢驗之正常值\範圍之更新	以文件證明正常值\範圍在試驗期間更新	X	X
7	更新醫療\實驗室\技術程序\檢驗之 -憑證或 -立案或 -已認可之品質管制與\或外部品質評估 -其他認證	以文件證明各項檢驗在試驗期間保持其適當性	X (若需要)	X
8	研究用藥品及試驗相關材料之運送紀錄	(參閱第貳節第 15 點)	X	X
9	新批次研究用藥品的檢驗證明書	(參閱第貳節第 16 點)		X
10	監測報告	以文件證明監測者拜訪各試驗機構及其調查結果		X
11	拜訪試驗機構以外之書信、會議與通話紀錄	以文件證明任何協議或有關試驗之管理，試驗計畫書之違反，試驗執行，不良反應報告的重大討論	X	X
12	已簽署之受試者同意書	以文件證明其所獲得受試者的同意符合藥品優良臨床試驗準則及試驗計畫書內容且日期載明在每一受試者參加試驗之前，同時也載明直接接觸受試者許可 (參閱第貳節第 3 點)	X	
13	原始資料	以文件證明受試者存在且具體證明試驗數據收集完整。包括與試驗，醫療，及病史相關之原始文件	X	
14	已簽署，載明日期之完成個案報告表	以文件證明試驗主持人或試驗主持人授權之試驗相關人員確認觀察值已記錄	X (副本)	X (正本)

	文件名稱	目的	資料建檔於	
			試驗主持人	試驗委託者
15	個案報告表完成後數據的修正紀錄	以文件證明所有在個案報告表上之數據的改變\新增或修正均已記錄	X (副本)	X (正本)
16	試驗主持人將嚴重不良事件與相關報告通報試驗委託者的紀錄	根據第肆章拾壹節試驗主持人將嚴重不良事件與相關報告通報試驗委託者的紀錄	X	X
17	試驗委託者與\或試驗主持人將未預期嚴重不良事件與其他相關安全性資料通報衛生主管機關與人體試驗委員會\獨立倫理委員會的紀錄	試驗委託者與\或試驗主持人將未曾預期之嚴重不良事件，根據第一五〇條及第伍章拾七節，與其他相關安全性資料，根據第一五一條及第二〇二條，通報衛生主管機關與人體試驗委員會\獨立倫理委員會的紀錄	X (若需要)	X
18	試驗委託者將安全性資料通報試驗主持人的紀錄	根據第二〇二條試驗委託者將安全性資料通報試驗主持人的紀錄	X	X
19	給予人體試驗委員會\獨立倫理委員會和衛生主管機關的期中報告或年度報告	給予人體試驗委員會\獨立倫理委員會，根據第肆章拾壹節，和衛生主管機關，根據第二〇五條，的期中報告或年度報告	X	X (若需要)
20	受試者的篩選紀錄	以文件證明進入試驗前篩選之受試者身分	X	X (若需要)
21	受試者代碼列表	以文件證明試驗主持人\機構保有一份機密列表內含所有受試者姓名及在進入試驗時被分配之代號。使試驗主持人\機構可揭露任一受試者之身分	X	
22	受試者納入紀錄	以文件證明受試者按時間順序記載之試驗代號	X	
23	研究用藥品的製藥紀錄(試驗機構)	以文件證明研究用藥品依據試驗計畫書使用	X	X
24	簽名單	以文件證明所有授權填寫與\或修改個案報告表之人員簽名	X	X
25	保留體液\組織樣品之紀錄	以文件證明保留樣品之場所及辨識方法以應重複分析之需	X	X

肆、試驗完成或終止後

在試驗完成或終止後，所有在第捌章第貳及第參節指出之文件均應與下列文件一起存檔：

	文件名稱	目的	資料建檔於	
			試驗主持人	試驗委託者
1	研究用藥品的數藥紀錄(試驗機構)	以文件證明研究用藥品依據試驗計畫書使用。以文件證明研究用藥品抵達各試驗機構，分配與受試者，受試者歸還，與要選給試驗委託者之最後數藥	X	X
2	研究用藥品銷毀紀錄	以文件證明試驗委託者或試驗機構銷毀未使用之研究用藥品	X (若在試驗機構銷毀)	X
3	完整之受試者身份代碼列表	使所有進入試驗之受試者身分均可辨別以應後續追蹤。列表應為機密。	X	
4	稽核證明	以文件證明稽核完成(如需要) (參閱第 <u>第二一四條(五)</u>)		X
5	試驗結束之監測報告	以文件證明所有試驗結案所需之動作均已完成，必要文件也已適當的建檔		X (若需要)
6	治療分配與揭露代碼的紀錄	以文件證明任何曾揭露之代碼並將文件給予試驗委託者		X
7	試驗主持人繳交人體試驗委員會、獨立倫理委員會與衛生主管機關結案報告	以文件證明試驗完成	X	
8	總結報告	以文件說明試驗結果及解釋	X (若需要)	X

