

臨床研究主持人的責任義務與 利益衝突 - 案例分享

邱昭華

臨床研究受試者保護中心執行祕書

2021/08/10



前言

- 教育訓練方法一：法規/命令/指引/SOP 介紹及講解
- 教育訓練方法二：案例分享

註：以下的討論主題都來自實際發生過的案例(本院或非本院)，但部分內容經過變造，以平衡保護當事人及本院教育訓練之目的。



背景 (民眾)

- Q: 「沒有人體研究，就沒有受試者保護的問題」
「保護受試者最有效的方法就是不要進行人體研究」
「不要參加人體研究，就不會有風險」



背景 (民眾/研究人員/政府)

- Q: 「沒有人體研究，就沒有受試者保護的問題」
「保護受試者最有效的方法就是不要進行人體研究」
「不要參加人體研究，就不會有風險」
- Q: 能不能接受醫學停止進步?
- Q: 有沒有不用人體研究也可以讓醫學進步的方法?
- Q: 有沒有取代人體研究的實驗方法?



背景 (民眾/研究人員/政府)

- Q: 「沒有人體研究，就沒有受試者保護的問題」
「保護受試者最有效的方法就是不要進行人體研究」
「不要參加人體研究，就不會有風險」
- Q: 能不能接受醫學停止進步?
- Q: 有沒有不用人體研究也可以讓醫學進步的方法?
- Q: 有沒有取代人體研究的實驗方法?
- Q: 什麼是納入最少受試者、最小風險的人體研究設計?



受試者招募 / 利益衝突



案例一：車馬費

- 張三參加了OO藥廠委託XX醫院的甲醫師所進行的一項臨床試驗，受試者同意書上註明車馬費為500元，按次計算。張三在第二次回診時詢問研究護理師李四可否取得車馬費，李護理師回覆因為醫院請款的行政流程需要時間，所以將來才會補發給他。一年過去後，張三仍未拿到任何一次的车馬費，寫信向HRPC提出申訴。



受試者招募的相關規定 - 報酬 (SOP-33-06)

- 受試者的報酬，應為對耗費的時間與造成不便之補償，而非利益或招募誘因。報酬之金額與時程，應於初審時提交人體試驗委員會，且必須於受試者同意書內說明。如有報酬之金額、給予方式或時程之變動，必須再經人體試驗委員會審准。
- 人體試驗委員會審查時，應注意下列要點：
 - 給受試者的報酬金額、方式與時程，不可對受試者造成脅迫或不當利誘的影響
 - 給受試者之報酬，必須依據研究複雜性、將執行之研究程序與次數、所需時間與造成受試者之不便而定
 - 給受試者的報酬必須隨著研究的進行分段給付，不可於完成全部研究之後才給付
 - 如受試者主動或被動退出研究案，仍應按比例給予報酬
 - 完成所有研究程序而支付之報酬或補償金，必須為合理金額，且不得過高，以致不當影響原本要退出之受試者的意願
 - 禁止使用一旦產品經核准上市後，得用於購買產品之贊助商折價
 - 受試者轉介費：人體試驗委員會不准許試驗委託者提供任何形式之轉介費（金錢或實物），或作為加速受試者的招募的酬勞。



車馬費/營養費 的相關規定

- 受試者同意書範本
 - 本試驗/研究提供車馬費/營養費/禮品（依您參與進度/比例提供，且退出不需繳回）。
- 重點
 - 需依參與進度/比例提供，不得為了怕流失受試者，故意在完成所有研究後才一次給予
 - 可由廠商或主持人先代墊，再向醫院請款
 - 事後補發給受試者雖不違反規定，但時間不宜超過合理的請款流程所需的時間。



案例二：介紹費

- 張三在網路上看到XX醫院的甲醫師正在招募健康受試者，進行一項OO藥廠所委託的藥物臨床試驗，其中註明每次營養費為5000元，並同時提到如果介紹他人參加並成功收案，可另外獲得1000元介紹費。張三參加後的确獲得了營養費，但次數不對。另外，一直拿不到介紹費。詢問研究護理師均得不到滿意答覆，因此寫信向HRPC提出申訴。



案例二: 介紹費

- 問題

- 使用未經IRB核可的網路受試者招募廣告
- 使用轉介費/介紹費招募受試者

- 檢討

- 廠商使用未經IRB核可的網路招募廣告，由IRB通報衛福部處理
- 研究護理師/主持人發現時，應主動通報IRB



案例三：廠商不當介入

- 張三所任職的藥廠，委託XX醫院的甲醫師進行一項以健康受試者為招募對象的第一期新藥臨床試驗。張三的主管“鼓勵”張三等員工去參加此試驗，以加速藥物的研發。張三迫於長官壓力，並為了公司未來的發展以及自己的前途，至XX醫院以一般民眾的身分報名參加試驗，並在試驗過程的電訪中，刻意淡化身上所發生的藥物副作用。



案例三：廠商不當介入

- 問題

- 研究科學性的疑慮
- 利益衝突 (廠商 vs. 員工) (受試者 vs. 研究)
- 受試者保護

- 檢討

- 通報衛福部
- 健康受試者相關研究的招募方法 (受廠商委託的研究，尤其需要提高警覺)



健康受試者的招募過程的注意事項

• 如何在受試者招募環結避免廠商之介入

- 在選擇及招募健康受試者時，因設定條件較一般招募條件廣泛，主持人除應注意是否符合受試者權益之外，也需避免有廠商為試驗執行目的性介入，以免影響試驗結果公正性及有效性。

• 計畫主持人應注意：

1. 未有招募廣告情況下，了解招募健康受試者之來源
2. 了解招募健康受試者參與動機
3. 為避免有廠商相關人員介入(員工、下屬、家屬等)或是易受傷害族群，可針對受試者背景受雇資料加強詢問。
4. 請廠商設定相關排除條件
5. 受試者同意書清楚說明



機構/計畫主持人/試驗委託廠商的關係

受試者同意書/三方合約

- **損害賠償** (本院受試者同意書範本第10點， CIRB試者同意書範本第11點)
- **可能衍生之商業利益** (本院受試者同意書範本第14點， CIRB試者同意書範本第14點)
- **研究結束後檢體及資料處理和儲存方法** (本院受試者同意書範本第12點， CIRB試者同意書範本第12點)

有試驗委託者的研究

主持人發起的個人研究

主持人發起的研究，但有其他機構/學會/廠商參與



剩餘檢體 (十例)



案例四: 剩餘檢體的合理使用

- **XX醫院**的甲醫師跟**IRB**申請進行一項前瞻性的轉譯醫學研究，預計針對晚期肺癌病患，因臨床病情需要，至胸腔超音波檢查室抽取及引流肋膜積液以緩解症狀，在取得病患同意書後，收集送檢後原欲丟棄的剩餘肋膜積液，進行實驗室研究。



案例四:

- 問題

- 知情同意的過程與時機

- 檢討

- 由誰取得知情同意? 原臨床主治醫師, 超音波室執行醫師?
- 何地進行知情同意? 門診/病房, 還是超音波室?
- 何時進行知情同意? 肋膜積液引流前或後?



案例五: 剩餘檢體的合理使用

- **XX醫院**的乙醫師跟**IRB**申請進行一項前瞻性的轉譯醫學研究，預計針對病患因臨床病情需要，至胸腔超音波檢查室抽取肋膜積液以查明病因，在取得病患同意書後，除部分肋膜積液送臨床常規化驗，收集部分檢體，進行實驗室研究。



案例五：

- 問題

- 知情同意的過程與時機
- 病患的權益是否會在不知情的情況下受損

- 檢討

- 由誰取得知情同意？原臨床主治醫師，超音波室執行醫師？
- 何地進行知情同意？門診/病房，還是超音波室？
- 何時進行知情同意？肋膜積液引流前或後？
- 研究收集的檢體量，是否會影響原本應該進行的臨床檢查？



案例六: 剩餘檢體的定義

- **XX醫院**的丙醫師跟**IRB**申請進行一項前瞻性的轉譯醫學研究，預計針對進行手術切除**OO癌**的病患，在取得病患同意書後，在手術中除將部分癌組織依照臨床常規送至病理部化驗，留取部分檢體，進行**A研究**。



案例六:

- 問題

- 是剩餘檢體嗎? 病患的權益是否會在不知情的情況下受損?
- 知情同意的過程與時機

- 檢討

- 由誰取得知情同意?
- 何時何地進行知情同意? 手術前的門診、病房、或開刀房?
- 所收集的檢體量，是否會影響原本應該進行的病理檢查(期別)?
- 在排除條件中設定合適的腫瘤大小，並具體說明欲取樣的大小



案例七: 研究結束後剩餘檢體的再利用

- XX醫院的丁醫師跟IRB申請進行一項前瞻性的轉譯醫學研究，預計針對進行手術切除OO癌的病患，在取得病患同意書後，在手術中除將部分癌組織依照臨床常規送至病理部化驗，留取部分檢體，進行A研究。同時，計畫主持人也在受試者同意書中另外詢問受試者，是否同意A研究結束後的剩餘檢體，將來也可以用於其他醫學研究。



案例七：

- 問題

- 臨床常規剩餘檢體 vs. 研究結束後的剩餘檢體
- 試驗/研究結束後檢體及資料處理和儲存方法 (同意書第12點)
- 試驗/研究之退出與中止及其檢體及資料處理方法 (同意書第13點)

- 檢討

- 受試者同意書應具體說明「剩餘檢體(含其衍生物)之再利用」以及「資料之再利用」。
- “其他醫學研究” 太過於廣泛



(2) 剩餘檢體(含其衍生物)之再利用

(註：以下選項請視研究內容擇一保留)

- 本試驗/研究不保存剩餘檢體，您的剩餘檢體將於研究結束後銷毀。
- 您的生物檢體將會以專屬號碼進行編碼並在臺北榮民總醫院/XX公司(試驗委託者)的控管下儲存最長_____年。

所有新的研究計畫都要再經由人體試驗委員會審議通過，人體試驗委員會若認定新的研究超出您同意的範圍，將要求我們重新得到您的同意。

是否同意剩餘檢體保留提供未來_____研究之用 <填寫說明：請說明特定疾病範圍，並以試驗疾病為宜，完成後「本填寫說明段落(灰底文字)」請刪除>，並授權人體試驗委員會審議是否需要再取得您的同意(擇一)

- 不同意保存我的剩餘檢體，試驗結束後請銷毀
- 同意以非去連結之方式保存我的剩餘檢體，逾越原同意使用範圍時，需再次得到我的同意才可使用我的檢體進行新的研究
- 同意以去連結之方式保存我的剩餘檢體(去連結是指將您的檢體



<若本計畫未涉及資料之再利用，請刪除本提示字及以下段落>

試驗結束後，我們可能將去識別之試驗資料用於其他醫學試驗/研究，是否同意資料保留提供未來_____研究之用<填寫說明：請依計畫實際情形修改，例如特定疾病相關的研究/未來醫學研究/發展其他藥物/診斷性檢測/醫療輔具等研究，完成後「本填寫說明段落(灰底文字)」請刪除>。

請問您是否同意您的去識別資料用於其他醫學試驗/研究？

同意

願意繼續提供臺北榮民總醫院，或授權000<填寫說明：人員與稱謂，完成後「本填寫說明段落(灰底文字)」請刪除>從事其他相關研究(屆時之研究計畫必須先通過臺北榮民總醫院人體試驗委員會的審查，並由其決定是否需請您另簽一份同意書)。

不同意

資料由臺北榮民總醫院或000單位負責銷毀。



案例八：剩餘檢體的研究設計爭議

- **XX醫院的戊醫師**跟**IRB**申請進行一項回溯性的轉譯醫學研究，針對病患因臨床病情需要，至胸腔超音波檢查室抽取肋膜積液以查明病因者，一律先保留部分檢體。若將來病理化驗結果證實為肺癌，再另外取得病患同意書，將當初所收集的檢體，進行實驗室研究。



案例八：

- 問題

- 具爭議性的知情同意過程
- 病患的權益可能會在不知情的情況下受損

- 檢討

- 應為前瞻性而非回溯性的研究設計，應在知情同意的前提下保留檢體
- 不修改，應該無法通過IRB審查



案例九：剩餘檢體的研究設計不當

- XX醫院的己醫師預計進行一項回溯性的轉譯醫學研究，針對晚期肺癌病患，曾因臨床病情需要接受肋膜積液引流，並曾同意將部分剩餘檢體交給胸腔部保存。己醫師跟IRB以及胸腔部申請檢體，欲取得去連結後的肋膜積液檢體，進行實驗室研究。

註：胸腔部並沒有常規保留肋膜積液剩餘檢體，以上純屬虛構情境

案例九：

- 問題

- 不合法的生物資料庫

- 檢討

- 雖然是臨床剩餘檢體，而且已經去連結，對病患的權益以及風險甚微，但因為是不合法的生物資料庫，不應該執行。
- 如果是取自本院人體生物資料庫的肋膜積液檢體，則沒有問題。
- 又，如果是另一個研究結束後的剩餘檢體之再利用，則有可能提出經IRB審查通過後執行。

註：胸腔部並沒有常規保留肋膜積液剩餘檢體，以上純屬虛構情境

案例十: 剩餘檢體的合理使用

- **XX**醫院的**庚**醫師跟**IRB**申請預計進行一項回溯性的轉譯醫學研究，針對曾在本院接受手術的**OO**癌病患，在取得病患同意書後，自病患在病理部的剩餘組織蠟塊中，取得**10**張玻片，進行實驗室研究。



案例十：

- 問題

- 知情同意的過程是否完整

- 檢討

- 所收集的檢體量，是否會影響病患的權益？
- 是否有在受試者同意書中清楚說明，病理部庫存組織蠟塊的潛在臨床用途？
- 是否有設定合適的最小組織蠟塊腫瘤大小？



案例十一：剩餘檢體的免除知情同意爭議

- XX醫院的辛醫師預計進行一項回溯性的轉譯醫學研究，針對曾在本院接受治療，但已經往生的OO癌病患，跟IRB申請免除知情同意，自病患在病理部的剩餘組織蠟塊中，取得10張玻片，進行實驗室研究。



案例十一：

- 問題
 - 免除知情同意是否合規
- 檢討
 - 病患既已往生，所收集的檢體應不至影響病患的權益
 - 是否符合法律規定



十二、檢體保管者與檢體使用者應尊重並保護檢體提供者之人格權。

對於因檢體採集、保存、使用所知悉之檢體提供者秘密、隱私或個人資料，不得無故洩漏。

檢體保存及處理過程應以編碼、去連結或其他匿名方式為之。

檢體使用者將檢體所得資訊提供予第三人或公開其資料時，應以無從識別檢體提供者個人資料之方式處理。

十三、非經倫理委員會之審查，確保檢體提供者及我國民眾之權益及安全，檢體不應讓與或授權國外使用。

十四、具下列情形之一者，得不受第五點與第七點規定之限制，但應依第三點規定經倫理委員會審查通過後，始得為之：

(一) 難以辨認檢體提供者身分。

(二) 因無法追蹤或聯絡等原因，難以重新取得檢體提供者同意。

(三) 本注意事項修正頒行前，已可公開取得之檢體。



案例十二: 剩餘檢體的的免除知情同意爭議

- XX醫院的王醫師預計進行一項回溯性的轉譯醫學研究，針對1980至2000年間，曾在本院接受手術的OO癌病患，自病理部的剩餘組織蠟塊中，取得10張玻片，進行實驗室研究。主持人自評因時間久遠，無法取得病患聯繫，且應不至影響病患權益，故向IRB申請免除知情同意。



案例十二：

- 問題

- 免除知情同意是否合規

- 檢討

- 1980至2000年間診斷，距今已超過20年，所收集的檢體是否會影響病患的權益
- 1980至2000年間診斷的病患，現在是否為“無法追蹤或聯絡”？如何證明確為“無法追蹤或聯絡”



案例十三: 剩餘檢體的的違規使用

- XX醫院的癸醫師預計進行一項回溯性的轉譯醫學研究，針對1980至2000年間，曾在本院接受手術，且已往生或是無法取得聯繫的OO癌病患，向IRB申請免除知情同意，自病理部的剩餘組織蠟塊中，取得10張玻片，進行實驗室研究。IRB例行性查核時發現主持人使用的檢體包含2000年以後的時間。



案例十三：

- 問題

- 執行過程中使用檢體不符原IRB核准之範圍

- 檢討

- 收案條件的設定與執行應一致
- 收案條件應逐條確認正確才能收案，不可以便宜行事
- 計畫核定後監督查核(Post-approval monitoring)的重要性



行政類



案例十四: 未取得同意執行證明書

- XX醫院的甲醫師跟IRB申請進行一項主持人發起的臨床試驗 (investigator-initiated clinical trial)，主持人取得IRB審查通過之同意書後即開始收案，申請結案時才發現尚未取得醫院核發之同意執行證明書。



案例十四: 未取得同意執行證明書

- 問題

- 本院規定，必須機構同意(不僅是IRB同意)，研究案才能開始因為可能牽涉到是否需要衛福部同意，以及是否需要合約

- 檢討

- IRB同意是必要條件，但非充分條件
- 同意臨床試驗/研究證明書 (IRB同意) vs. 同意執行證明書 (機構同意)
- 向IRB通報試驗偏離案



常見未取得同意執行證明書的原因

- 需送衛福部審查(新藥、新醫療技術、新醫療器材等)
 - 廠商送件，尚未取得同意函 (衛福部審查通過後行文給醫院)
 - 主持人自行送件，取得後未通知HRPC (衛福部審查通過或請本院IRB自行列管，行文的對象是計畫主持人)
- 有試驗委託廠商，尚未完成合約
- 有廠商/機構涉入研究計畫，但為主持人發起的臨床試驗，由主持人負全責，故無合約
 - 由主持人及其單位主管具名向HRPC提出申請及說明



案例十五: 回溯性研究的誤解

- XX醫院的甲醫師於2020/1/1跟IRB申請進行一項回溯性研究
 - 回溯之資料期間為2010/01/01至2019/06/30 (半年前)
 - 2020/02/01 經IRB核准通過，2020/08申請到經費，開始收集資料
 - 2021/02 持續審查時發現收案對象涵蓋 2019/07 – 2020/08 個案資料



案例十五：回溯性研究的誤解

- 問題

- 對回溯性研究的誤解
- 對回溯性研究的時間定義的誤解

- 檢討

- 審慎填寫PTMS新案申請書
- 研究助理加強訓練
- 申請書的填寫以及計劃的執行是主持人的責任，不是研究助理



案例十六: 資料保管的責任歸屬

- 張三是OO大學李四老師的研究班學生，為了畢業論文，李老師找了XX醫院的甲醫師合作，以甲醫師的病患為收案對象進行一項問卷研究。甲醫師依照規定跟醫院IRB申請審查通過，順利完成研究，張三也如願畢業。一年後，IRB通知甲醫師持續審查或辦理結案。甲醫師找不到張三，手邊也沒有任何資料，無法辦理結案。



案例十六:

- 問題
 - 研究資料保管的責任
- 檢討
 - 主持人的責任與義務 (vs. 研究人員/共協同主持人)
 - 受試者個資、研究原始資料、受試者同意書的保管

類似的狀況: 住院醫師的院內計畫研究案



案例十七: 資料的正確修訂方式

- OO藥廠委託XX醫院的甲醫師進行一項新藥臨床試驗，在投藥過程的記錄單上，研究護理師張三不小心誤植了時間。試驗委託者研究監測人員(CRA)在查核時發現異常，請張三修改，張三依照CRA的指示，順手拿起立可白塗抹後，重新填上正確的時間。IRB委員在查核時，認定是嚴重偏差，處罰甲醫師。



案例十七:

- 問題

- 記錄錯誤的錯誤修改方法

正確 邱昭華 2021.08.06

- 檢討

- 主持人的責任與義務 -- 研究人員的職前訓練
- 不可完全相信試驗委託者的“指示”，若有，以書面為準
- 全院病歷紀錄電子化



案例十八: 文件名稱不一致

- **XX醫院**的甲醫師跟**IRB**申請進行一項回溯性研究，計畫名稱為「非小細胞肺癌免疫治療及生活品質的相關性研究」，但受試者同意書的計畫名稱為「小細胞肺癌免疫治療及生活品質的相關性研究」。 **IRB**雖已審查通過並核發同意書，**HRC**請主持人先釐清後，再核發同意執行證明書。



案例十八：

- 問題

- 送審文件內容不一致

- 檢討

- 審慎準備送審文件中的重要內容，送件前先確認所有相關文件
- 準備送審文件是主持人的責任，不是研究助理



常見案例：

• 重要差異

- 計劃書/受試者同意書/中文摘要/PTMS新案申請書/IRB同意函 計畫名稱差異太大
- 計畫主持人姓名不一致

• 輕微差異

- 計劃書/受試者同意書/中文摘要/PTMS新案申請書/IRB同意函 計畫名稱輕微差異
- 計劃書/受試者同意書/中文摘要/PTMS新案申請書/IRB同意函 其他內容輕微差異

目前的處理方法：

• 重要差異

- 請主持人先向IRB提出變更，變更完成後通知HRC，再核發同意執行證明書

• 輕微差異

- 先核發同意執行證明書，並函請主持人同步向IRB提出變更，變更完成後通知HRC



其他 (IRB查核發現)

- 簽署未使用IRB蓋騎縫章版本之受試者同意書
- 簽署尚未通過之受試者同意書版本 (新版，先行使用)
- 受試者同意書填寫有疏失 (年份錯誤)
- 研究人員未依規定向IRB申報 (新增研究助理)
- 持續審查尚未通過仍持續收案 (已逾時、已達原收案人數)
- 受試者不符合計畫書納入條件 (年齡，診斷年份)



結論

- 保護受試者必須是“第一優先”，即使研究會拖延，收案會困難，成果會無法發表.....
 - 人體研究一旦失去民眾/病患的信任，將無以進行。醫學研究及進展將嚴重受阻，病患、研究者、以及一般民眾，都將受害
- 機構必須兼顧“良好的臨床研究環境”與“完善的受試者保護工作”
 - 兩者有時是衝突的，但更多時候是相輔相成
- 臨床研究受試者保護工作
 - 以預防為前提，以教育及輔導為手段，以改善為目標



感謝聆聽

誠摯地歡迎您對本院的受試者保護工作提供建言
28712121 ext 4166; hrpc@vghtpe.gov.tw

