

臨床研究護理師(CRNs)執行臨床試驗 應具備之專業核心能力

Essential Professional Core Competencies
of Clinical Research Nurses(CRNs)
in Conducting Clinical Trials

臺北榮民總醫院 神經醫學中心

臨床研究護理師

周希潔

22-Jun-2022



2011.06- 2013.07

高雄榮總-急重症病房

- 臨床護理師

2013.07- 2015.06

高雄榮總-過敏免疫風濕科

- 研究護理師

2017.04- now

臺北榮總

- 研究護理師

2016.09- now

台灣大學 護理系研究所 研究護理師組

- 碩士論文：以能力為導向建置臨床研究護理師資格認證之培訓課程
- 2018. 12 CRN專業能力分級-CRN Level I 認證 講者
- 2019. 02 衛福部主辦之生技專業人才發展計畫共識營 講者
- 2020. 08 台北榮總 受試者保護課程 講者
- 2020. 12 CRN Level I 種子教師訓練課程 講者
- 2020. 08 台灣護理師臨床研究協會(TACRN) 候補理事

About Me

OUTLINE

✧ 臺灣生技醫藥產業發展概況

- 新藥研發歷程
- 臺灣相關政策之推動歷程
- 臺灣生技醫藥產業現況

✧ 臨床研究護理師(CRN)的專業核心能力

- 角色起源
- 能力(competency)的定義
- CRN專業核心能力與角色職責

✧ CRN專業能力之發展

- 國內、外專業發展現況(能力分級、認證制度、專業組織)
- 學術養成機構(學位、學程)

✧ COVID-19疫情期間試驗執行之困境

- 試驗工作面臨之挑戰與因應措施
- 嚴重特殊傳染性肺炎防疫期間藥品臨床試驗執行之建議及原則(by TFDA)

✧ 結語

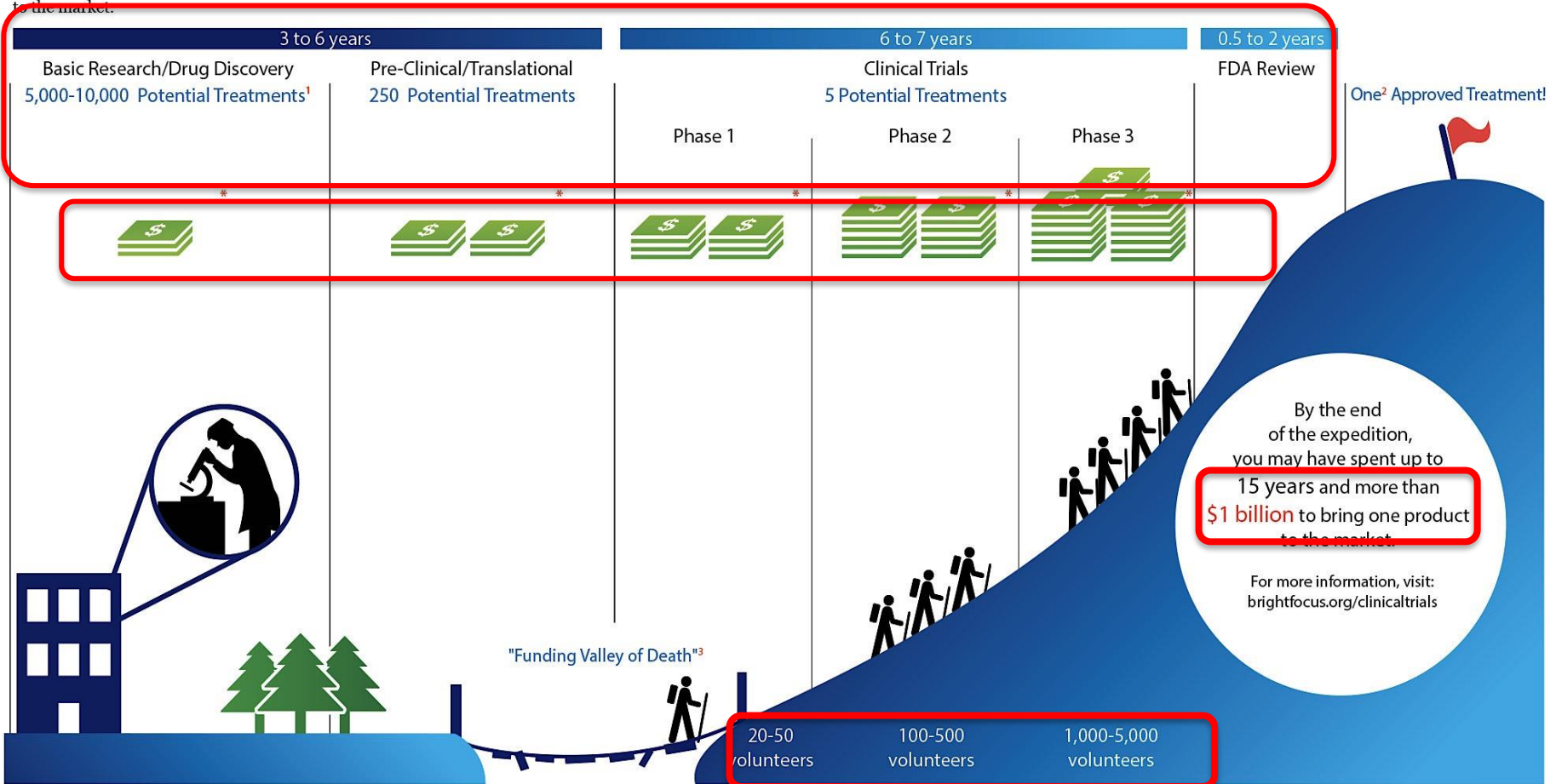


新藥研發歷程

An Uphill Battle

Imagine leading an expedition where every step is more difficult than the last...

The long journey begins in the lab, where scientists spend years testing thousands of ideas. Next, crossing the so-called "Funding Valley of Death" requires the resources and time needed to complete clinical trials, testing safety and effectiveness among what could end up being thousands of volunteers. At the end of this steep financial and scientific climb: Food and Drug Administration approval for a new treatment. Ultimately, it may have taken up to 15 years and more than \$1 billion to bring this treatment to the market.



臺灣生技醫藥產業發展概況

政策與推動措施

1982

技術成為八大科技之一

1995

行政院通過「加強技術產業方案」

1996

「經濟技術發展小立」
「經生醫藥發展小組」
- GCP 公佈

2005

行政院修訂「生醫科技島」

2007

立法院通過「生技產業發展條例」

2009

行政院通過「生技產業發展條例」

2010

生技產業發展條例(第二階段)

2018

正為醫學會(ICH)的藥法員

2018

定醫檢療施行辦法
特療檢驗器或管理法

推動歷程

1984

財團法人生物技術開發中心

1989

台灣癌症臨床研究合作組織(TCOG)成立

1997

聯合人體試驗委員會(JIRB)

1998

醫藥品查驗中心(CDE)成立

2003

各醫院之臨床研究中心設置(GCRC)

2006

卓越級臨床試驗中心(CECTR)

2010

行政院衛生署食品藥物管理局(TFDA)

2011

台灣生技整合育成中心

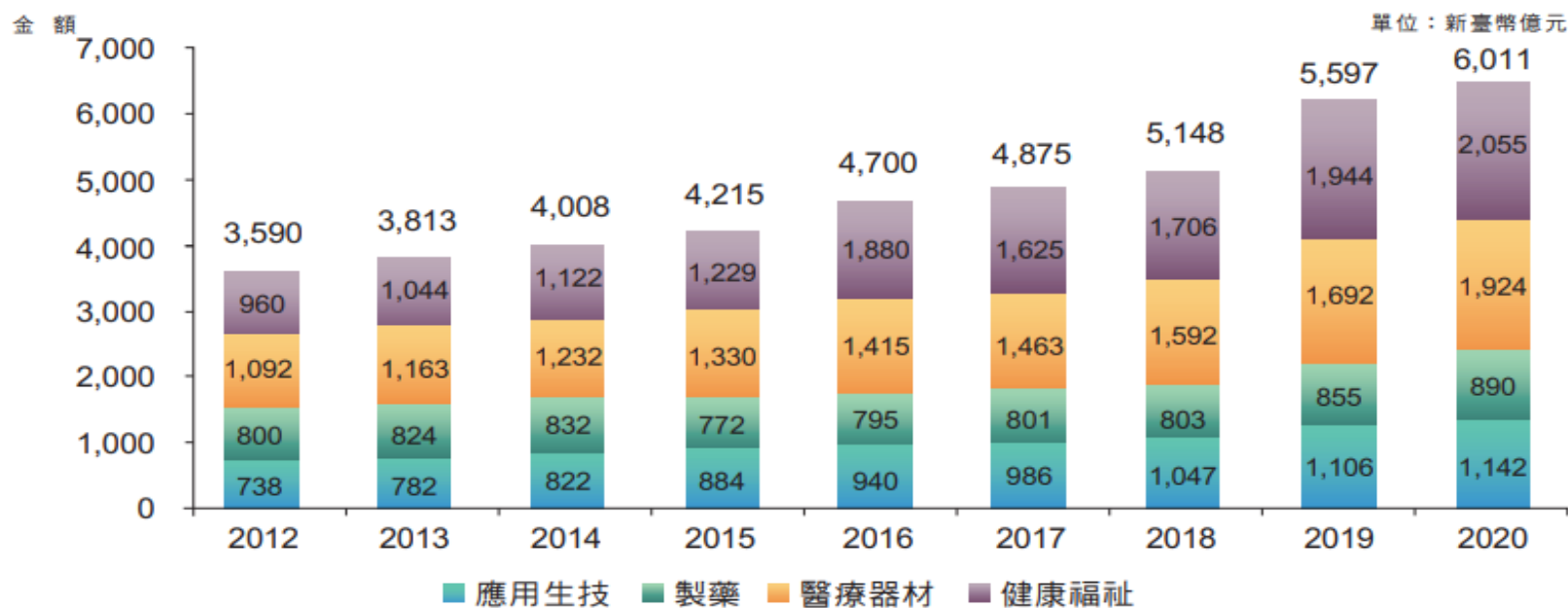
2011

台灣特定疾病臨床試驗合作聯盟(TCTC)成立

相關機構成立

臺灣生技醫藥產業近年總產值

- 2020年生技產業營業額為6,011億，與前一年相比：
 - 2019年5,597億元，成長約7.4%。
 - 次領域：製藥產業成長約4.09%，醫療器材成長13.7%。



資料來源：經濟部生技醫藥產業發展推動小組、財團法人醫藥工業技術發展中心，財團法人工業技術研究院產業科技國際策略發展所，2021年。

臺灣2011-2020年藥品臨床試驗案件申請統計

- 依類型:多國多中心；依分期:三期臨床試驗→案件數最多。
- 提高台灣參與國際型試驗的能見度、提升試驗量能、有助於國外新藥引進、國人使用新藥的機會。

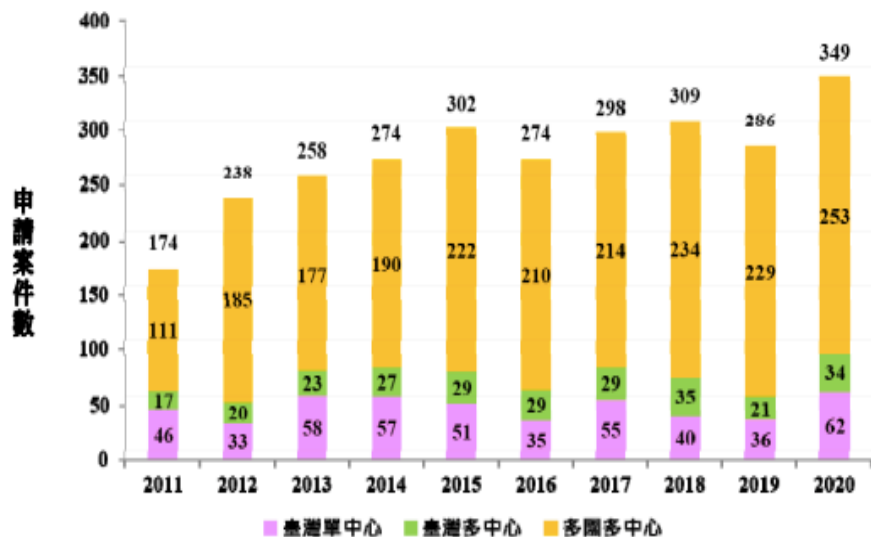


圖 4-1 2011~2020 年我國藥品臨床試驗申請案件統計-依類型

資料來源：衛生福利部食品藥物管理署，2021年。

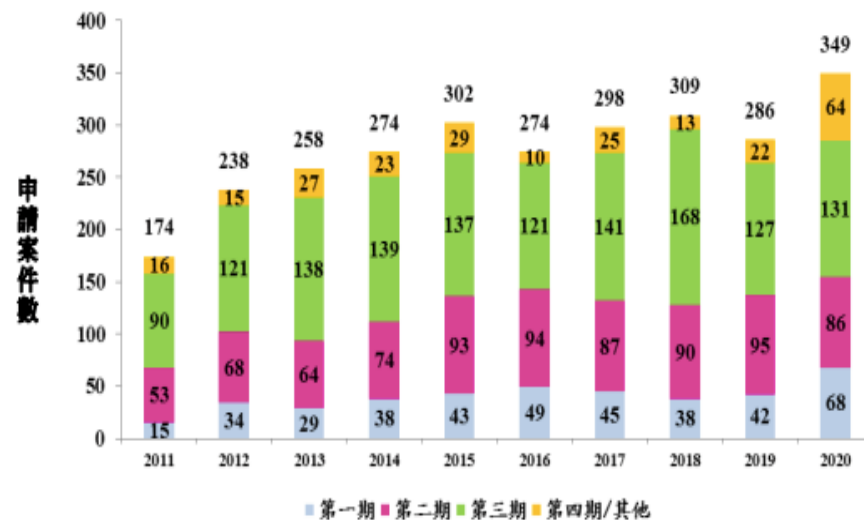


圖 4-2 2011~2020 年我國藥品臨床試驗申請案件統計-依研究階段

資料來源：衛生福利部食品藥物管理署，2021年。

進行中的臨床試驗案件數量

- 據2022年6月CDE網站資料，執行中試驗件數：**4221**件
 - 2018年8月調查：進行中的試驗計劃共為 **2652** 件
 - 2017年1月調查：進行中的試驗計劃共為 **1966** 件
 - 2011年8月調查：進行中的試驗計劃共為 **1486** 件

試驗階段/種類	案件數
Phase I	580 件
Phase I & II	158 件
Phase II	1141 件
Phase II & III	88 件
Phase III	1945 件
Phase IV	74 件
others	235 件
合計案件數	4221 件

以平均**2-3件**案子需至少1人執行估算，約至少需要**1407-2111**位研究人員。

CRN角色之起源



- 最早可追溯至1975年，美國國家衛生院 (NIH) 展開多中心臨床試驗，雇用「助理」。
- 早期被稱作研究協調員 (**Study Coordinator, SC**)、臨床研究協調員 (**Clinical Research Coordinator, CRC**)、臨床協調員 (Clinical Coordinator)、資料協調員 (**Data** Coordinator) 或資料技術員 (**Data** Technician)。
- 護理人員被授予任務，漸漸出現研究護理協調員 (Clinical Research Nurse Coordinator)、臨床試驗護理師 (Clinical Trial Nurse, CTN)、臨床研究護理師 (Clinical Research Nurse, **CRN**) 等職稱。

The FDA provided guidance on the **delegation** of activities by **PIs** as follows:

- Appropriate delegation is primarily an issue for tasks considered to be **clinical or medical in nature**, such as **evaluating study subjects to assess clinical response to an investigational therapy** (e.g., global assessment scales, vital signs) or **providing medical care to subjects** during the course of the study
- The investigator should ensure that any individual to whom a task is **delegated is qualified by education, training, and experience** (and state licensure where relevant) to perform the delegated task
- Most clinical/medical **tasks require formal medical training and may also have licensing or certification requirements**. Licensing requirements may vary by jurisdiction (e.g., states, countries). Investigators should take such qualifications/licensing requirements into account when considering delegation of specific tasks.

Guidance for Industry

Investigator Responsibilities — Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

Procedural
October 2009

The U.S. FDA (2009) has drafted nonbinding **recommendations** on the delegation of clinical research activities by investigators citing numerous FDA inspection findings in which inappropriate delegation occurred.

Examples of tasks that have been **inappropriately delegated** included

- screening evaluations, including obtaining medical histories and assessment of inclusion/exclusion criteria;
- physical examinations;
- evaluation of adverse events;
- assessment of primary endpoints;
- obtaining informed consent

“.....the effective execution of any clinical trial is highly dependent on the quality of the CRCs on the ground.

And this pertains to all trial related activities from recruitment to fidelity to protocol to closure.

Good CRCs enhance the quality of a trial. Equally, poorly trained CRCs can crash a trial however good the protocol may be.....”

“.....**CRCs are the backbone of any clinical trial....**”



Professor Pierce Chow

Senior Consultant Surgeon, National Cancer Centre
and Singapore General Hospital

Course Director, Duke-NUS Medical School,
Senior Clinician Investigator, National Medical
Research Council

能力的定義

“competence”一字源自拉丁文”competere”，意即**適合(suitable)**之意，概念由心理學中發展，指個人符合環境中對於他們特定的要求。

- **知識領域(Knowledge domain)**

亦為認知領域(cognitive domain)，從單純事實的知識，到問題解決與決策

- **態度領域(Attitude domain)**

亦為情意領域(affective domain)，影響實際行為表現的價值觀、信念、偏見等，**有部分態度的偏差是因為知識的不足**

- **技能領域(skill domain)**

亦為精神運動領域(psychomotor domain)，技巧或行為的目的，包含身體動作、視or聽or觸覺、詢問病史、衛教、紀錄、PE...

CRN核心能力

臨床研究實務執行能力

定義

能遵從國際與國內法規、科學證據、臨床指引、護理專業與授權範疇等，正確地執行經主管機關已審核通過的臨床研究計畫。

試驗前

1. Feasibility survey
2. Budget development
3. IRB submission & approval
4. Recruitment plan
5. Training(IM, SIV)
6. Order supplies & device setting

...

試驗中

1. Informed consent process and subjects recruitment
2. Study procedures
3. Subject monitoring(AE)
4. Data Management: data collection and documentation(CRF, Query)
5. Monitor(source data verification)/Audit
6. IRB maintenance

試驗結束

1. Patient status follow up
2. Data clean(respond to query)
3. Data analysis
4. Expense close/ balance account
5. Archiving
6. Inspection

...

...

CRN核心能力

溝通與團隊合作能力

定義

具備良好的溝通技巧，促進研究團隊或臨床醫護之間的協同合作；並能與受試者、及其家屬建立治療性人際關係，提供優質之照護及安全就醫環境。

- communicates effectively in all areas of practice
- communication styles and methods: caring, respect, listening, authenticity and trust
- Integrates interdisciplinary team partners in implementation of the healthcare and research plans
- enhance subject's adherence



CRN核心能力

管理能力

定義

排列工作任務執行之優先順序並有效規劃時間，整合可運用之資源或利用專案管理工具以有效率執行多個不同的研究計劃，以確保被授權之任務可有品質、有效率地完成。

- schedule and coordinate of study procedures
- manage the financial, device(equipment), timeline, and personnel resources(back-up) necessary to conduct a clinical study



CRN核心能力

照護能力

定義

在試驗期間透過與研究受試者或家屬的互動，應用護理專業於研究受試者的觀察與照護中，以蒐集資訊並提供個別性、持續性的全人照護。

- 全人照護(Holistic Health Care)是什麼？
 - 包括生理、心理、社會及心靈層面。
 - 簡言之即除照顧病人生理健康，也顧及病人的心理健康，同時考量個人的家庭特性與社經狀況。
- provide direct nursing care and health education
- coordination of patient care and protocol activities
- based on health conditions to assists the subject in identifying options for care
- human subject protection — maintain a positive benefit-risk balance and to protect the rights, safety and wellbeing of trial participants.

CRN核心能力

倫理思辨與共享決策能力

定義

具備倫理敏感度，能發現倫理問題並支持研究受試者依其文化價值觀進行醫療決策，遵守倫理原則，確保受試者的安全福祉。

foundations for ethical conduct: **Nuremberg Code** (1947), Declaration of **Helsinki** (1964), **Belmont** Report (1979), **Federal** regulations, ICH-GCP...

- **Autonomy**: informed decision-making, including participant's right to participate or withdraw
- **Beneficence**: integrate participant's culture, values, and ethical considerations
- **Non- maleficence**: identify potential violations of human subject protections
- **Justice**: interpreted as fair, equitable, and appropriate treatment of persons.

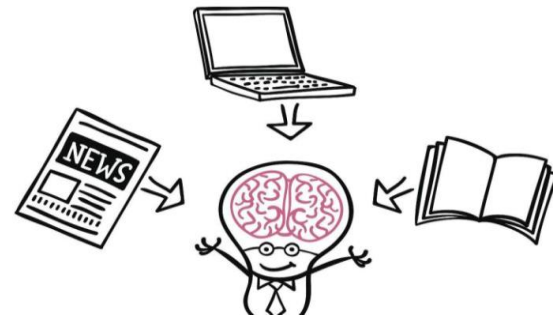
CRN核心能力

教育與專業發展能力

定義

透過終生學習以不斷精進臨床研究知能，進而指導團隊成員。
提供研究受試者及主要照顧者研究及健康相關知識之指導，促進研究受試者自我照護能力。

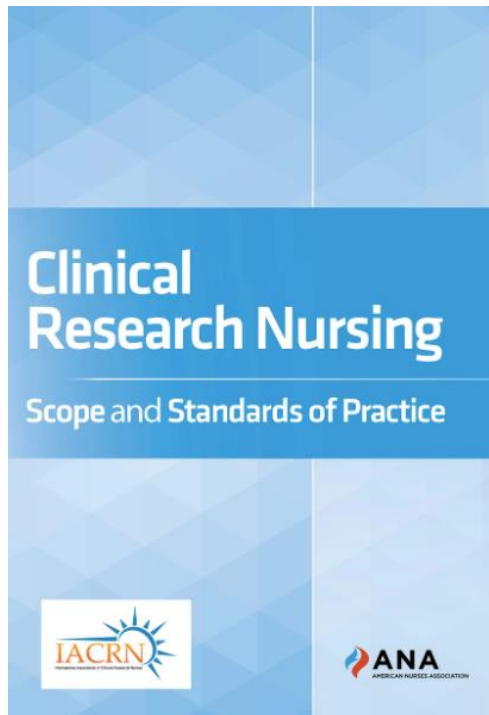
- competence is maintained through **continuing professional development**
- **adaptive** to the needs of a **changing** healthcare environment.
- **mentor junior** staff(or/and student) as members of the research team
- provide teaching to research participants and family regarding study participation, participant's current clinical condition, and/or disease process...



CRN專業能力之發展

國外發展之現況

◆國外能力分級制度(1/4)



- 2016 年 8 月經**美國護理協會(ANA)**正式聲明臨床研究護理(Clinical Research Nursing) 為護理專業領域之一。
- 2016 年10月出版臨床試驗的護理執業範疇及實務執行標準(*Clinical Research Nursing: Scope and Standards of Practice*)，**描述十七項專業能力**(如: 評估試驗的可行性、診斷、規劃試驗、執行試驗...等)，以及依照**教育程度區分**出**一般護理**與**進階護理(Advanced Practice Nurse)**職能。

(IACRN, 2016)

◆國外能力分級制度(2/4)

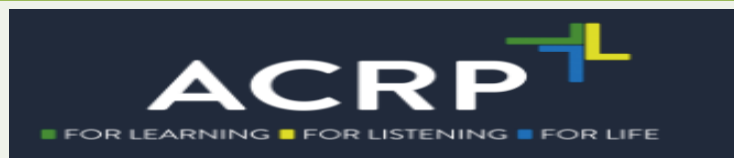
- 產官學各界組成 JTF 小組，於2014年6月首次公佈臨床研究專業人員(CRC)之核心能力。



COMPETENCY FRAMEWORK FOR CLINICAL RESEARCH PROFESSIONALS

- A、科學概念和研究設計的能(Scientific Concepts and Research Design)
- B、倫理和參與者安全關注的能力(Ethical and Participant Safety Considerations)
- C、研究產品開發與法律(Investigator products development and regulation)
- D、遵循GCP執行臨床試驗(Clinical Study Operations [Good Clinical Practice])
- E、研究相關事務與機構管理(Study and Site Management)
- F、資料管理和資訊(Data Management and Informatics)
- G、領導與專業的發展(Leadership and Professionalism)
- H、溝通與團隊合作(Communication and Teamwork)

◆國外能力分級制度(3/4)



2016

Level	能力(CRC)
Entry Level	具備基本且關鍵性的知識，執行任務時受到監督
Intermediate Level	獨立執行任務 - 利用環境資源與工具 - 辨識需要額外介入的問題
Senior Level	支援、指導、訓練與領導團隊成員 - 開發新的流程、標準程序、工具與培訓



2017

Level	能力(CRN)
CRN I	在有經驗的CRN指導下提供病人照護及執行臨床決策
CRN II	可獨立執行工作並判斷病人參與臨床研究產生的影響
CRN III	- 涵蓋”精熟”(competent)到”專家”(expert)的角色能力 臨床指導教師

◆國外能力分級制度(4/4)

 	
2016	
Level	能力(CRN)
Level I	1. 受到高階人員 監督 2. 不負責管理或監督 3. 提供直接或間接照護 4. 參與臨床試驗的數據蒐集。
Level II	1. 在同部門中同時負責 執行一件以上的研究案 2. 協調試驗,執行各種試驗活動。
Level III	1. 管理與監督 員工 2. 環境支配與管理
Level IV	1. 負責組織整體 預算 2. 與其他相關部門主管合作 3. 人員責任分配和 績效 管理。

	
2013	
Level	能力(CRN)
Level I	能力需接受 協助 及監督。
Level II	能力尚需受到監督。
Level III	能力已經 自主 ，只需要很少的協助及監督。
Level IV	協助、訓練與監督他人

◆國外培訓課程與認證制度(1/2)

	 since1976	 since1995
對象	包含:試驗主持人(PI)、臨床研究協調員(CRC)、臨床試驗專員(CRA)、專案經歷(PM)認證。	- 包含計劃主持人、研究護理師、藥師、統計人員、品管人員、法規專員等。 - 採單一認證。
課程訓練方式	線上 或 實體 來進行教育課程	主要 線上 直播課程
其他	NA	繼續教育和培訓課程可提供護理教育及醫師教育之積分

◆國外培訓課程與認證制度(2/2)

- 日本SMO(site management organization)公司的認證體系較成熟，以最具規模的“EPS Group”公司為例：

階段	認證之訓練內容
第一階段	• 基礎教育25.5小時，實體24.5小時
第二階段	• On-the-job training，由高年資帶領實習55hrs
其他	• 每年至少maintain 40小時教育積分

- 其他
 - 英國NIHR、美國IACRN目前暫無認證機制，但在組織發展策略與目標中，皆有提到發展CRN核心能力，與符合能力的標準化培訓課程並施行認證制度。

◆ 臺灣CRN認證制度



臺灣護理師臨床研究學會
Taiwan Academy of Clinical Research Nurses

- 臺灣臨床研究護理師學會(TACRN)

- 2011年8月成立。

- 宗旨

推動CRN之教育訓練、工作環境、薪資福利等制度、拓展護理專業於臨床研究之範疇、創新臨床醫護處置、與國際臨床研究及專業團體接軌。

- 2017年4月開辦第一屆CRN基礎認證

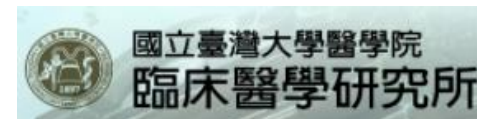
2019年5月完成第二屆CRN Level I認證。

- 臺大- 臨床研究護理師學分班，可抵免護理系研究所(CRN組)碩士學分

◆其他相關學程/學位

- **台灣大學**臨床醫學研究所[臨床試驗組]

- 分醫師組(MD)/非醫師組(non MD)
- 培養臨床試驗實務專業與領導人才



- **長庚大學**臨床試驗研究學程

- 由「臨醫所」、「護理系」與「臨床資訊醫學統計研究中心」共同規劃此跨系所學程。
- 培養CRA與CRC



- **臺北醫學大學**臨床醫學研究所[臨床試驗組]



COVID-19疫情期間臨床試驗之現況

The COVID-19 pandemic is the **biggest challenge** the world has faced since the Second World War.



(Antonio Guterres, Apr2020)

- Healthcare resources were redirected on the response to the public health emergency
- COVID-19 outbreak was associated with a decrease in new clinical trial activations
- Social distancing measures issued by local governments
- Patients safety concerns:
 - Certain underlying medical conditions increased risk for severe COVID-19 illness in adult.
 - Age is the strongest risk factor for severe Covid-19 outcome.
(CDC, 2022)

COVID-19疫情期間執行臨床試驗之挑戰與因應措施(1/5)

- 資源分配之挑戰

經費、物資、人力、空間等資源改投入與COVID19相關防疫工作，間接影響研究/試驗的進程。

- 研究團隊人員整合
- 擬定因應疫情之配套處理措施(接觸疑似患者、工作人員確診等)
- 重整資源補給/分配
- 規劃與協調執行試驗所需之空間

COVID-19疫情期間執行臨床試驗之挑戰與因應措施(2/5)

• 招募與收治受試者之困境

1. 分析2010-2020年間EU Clinical Trials Register 和 Clinicaltrials.gov 所登記的 II 期/III 期介入型試驗案發現：若扣除與COVID-19相關的案件，「非 COVID-19 試驗數量」的案件起始(Initiation)數量大幅縮減，許多研究被迫中止。
2. 醫療量能超載，檢查、床位難以安排。
3. 受試者因害怕或自身的習慣，不願意參與或者選擇終止進行臨床試驗。
 - 避免受試者乘坐公共交通工具
 - 提供安全防護措施
 - 透過電子通訊平台進行遠端訪視
 - 居家訪視(home visit)



COVID-19疫情期間執行臨床試驗之挑戰與因應措施(3/5)

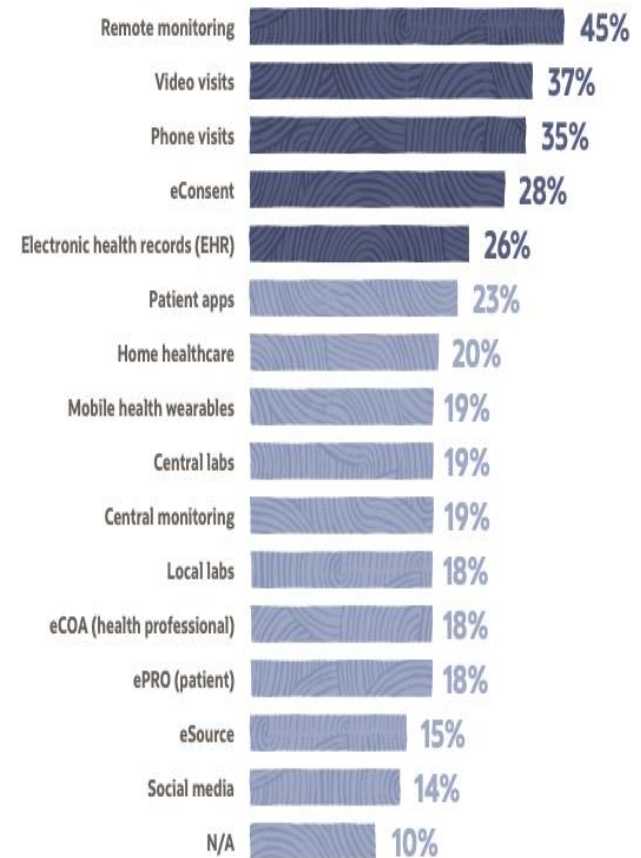
研究偏差事件增加

因社交距離(匡列隔離)、封城等政策，故未能按時完成試驗訪視(visit)或程序(procedures)，試驗中的療效(efficacy)與安全性(safety)數據將遺漏。

- 採取「遠距醫療」作為替代方案如：電話視訊、電子通訊、電子問卷或健康紀錄app等。
- 採用當地診所的實驗室數據
- 第三方物流公司進行試驗藥物配送。
- 遠端監測(remote SDV)

New Clinical Trial Approaches Implemented During the Pandemic

A wide variety of alternative approaches in clinical trials were implemented during the pandemic, with the most common being remote monitoring, video visits, phone visits, eConsent, and electronic health records (EHR). While many of these approaches have been around for several years, the COVID-19 pandemic served as a catalyst for adoption.



COVID-19疫情期間執行臨床試驗之挑戰與因應措施(4/5)

- 增加額外COVID-19相關的試驗工作負擔

1. 確認病人未感染及減少疫情傳播之風險，需安排相關檢測。
 - 依政府與醫院政策，進行到院訪視前之篩檢流程。
 - 依FDA與中央實驗室規範運送確診受試者之檢體。
2. 協助受試者規劃疫苗施打時程。
3. 受國際運輸壅塞、原物料短缺影響，試驗耗材不足或效期過短。
 - 提早準備後續試驗訪視之耗材，並設定安全庫存基數。

COVID-19疫情期間執行臨床試驗之挑戰與因應措施(5/5)

- 遠程(remote)研究數據資料管理

使用遠程系統輸入數據或進行遠端數據監測，應考量如何確認受試者身份、維護隱私、保留原始數據及確保數據完整性。

- 留有相關文件紀錄可供核查
- 確認使用者有合適的設備(通訊平台)與考量受試者是否能順利使用
- 提供使用說明、培訓資源
- 強化資訊安全措施
- 使用電子簽署進行身份審核

衛生福利部修訂之「嚴重特殊傳染性肺炎防疫期間藥品臨床試驗執行之建議及原則」(1/2)

1. 受試者返診

- 以受試者安全及權益為第一考量
- 以替代方式(電訪、視訊等)執行試驗程序，請將過程載明於計畫書中(變更)，核准後為之，且有詳細紀錄以供核查。

2. 試驗藥品給予

- 須遵循藥事法與藥品優良臨床試驗作業準則(GCP)
- 所有參與試驗執行之人員(包含藥品之調劑及交付)，均應有符合資格之教育、訓練及經驗，並經主持人授權
- 應向受試者解釋如何正確使用藥品，建議由符合前述資格之試驗成員交付。
- 試驗主持人可授權符合藥品優良運銷規範之第三方物流公司，由試驗醫院逕送試驗藥品予受試者。應留有授權紀錄。不適用於在試驗機構施打、服用之試驗藥品。
- 藥品運送、接收、自受試者處取回餘藥及運送溫度監控等均應有文件紀錄保留，以利日後核查。

衛生福利部修訂之「嚴重特殊傳染性肺炎防疫期間藥品臨床試驗執行之建議及原則」(2/2)

3. 嚴重不良事件及試驗偏差之通報

- 因疫情因素或為及時避免受試者遭受傷害所為之偏離或變更，應留有完整相關紀錄供日後核查，並儘快完成通報。

4. 系統遠端監測(remote SDV)

- 試驗委託者如改將採行系統遠端監測，則應先經合理性評估，確認其適當性並訂定遠端監測計畫後為之。



*Life doesn't get easier or more forgiving, we
get stronger and more resilient.*

~ Steve Maraboli

THANK YOU!