

人體研究 告知同意的新趨勢與常見問題

連 群

台灣臨床研究倫理審查學會 理事
人體試驗/研究倫理委員會 委員/副主任委員
受試者保護中心諮議委員會 委員
人體生物資料庫倫理委員會 委員

前Chesapeake Research Review(Chesapeake-IRB), Inc. Tw. 倫理審查處長

人體研究法的規範

法規只是倫理的最低要求

人體研究法 第二條

- ◎ 人體研究應尊重研究對象之自主權，確保研究進行之風險與利益相平衡，對研究對象侵害最小，並兼顧研究負擔與成果之公平分配，以保障研究對象之權益
 - 參照 **Belmont Report**
 - 對人的尊重（**Respect for Persons**）
 - 善益（**Beneficence**）
 - 正義（**Justice**）
 - 研究者進行研究及審查會進行研究計畫之倫理審查、查核時，均應符合上開三項倫理原則，爰為本條之規定。

受試者權益保護

知情同意
自主權

知情同意的層級

◎個人

◎群體，例：

- 人體研究計畫諮詢取得原住民族同意與約定商業利益及其應用辦法

人體研究計畫諮詢取得原住民族同意與約定 商業利益及其應用辦法

- ◎ 第3條 本法第十五條所稱以研究原住民族為目的者，指下列之研究：
 - 以原住民族或原住民部落為研究內容。
 - 研究檢體之採集、研究資料之搜集及分析涉及原住民族或部落。
 - 研究結果之解釋涉及原住民族或部落。
- ◎ 第4條 中央原住民族主管機關及原住民族地區之鄉（鎮、市、區）公所，應設置諮詢會（以下分別簡稱中央諮詢會、鄉（鎮、市、區）諮詢會），代表原住民族行使同意權與約定商業利益及其應用事項。
 - 部落依部落會議行之。
- ◎ 第七條 節錄：各部落得依部落會議決議，授權所屬鄉（鎮、市、區）諮詢會代為行使諮詢、取得同意與約定商業利益及其應用事項。

知情同意 受試者招募

海報
傳單
網路

...

招募廣告應注意

- ◎ 衛授食字第**1101409136**號公告「臨床試驗受試者招募原則」
- ◎ 依藥品優良臨床試驗作業準則第八十三條訂定
- ◎ 招募廣告內容經人體試驗委員會(倫理審查委員會)審查通過，刊載於平面廣告、電子媒體與公開之社群網站，原則不予限制。
- ◎ 招募廣告刊登須加註人體試驗委員會(倫理審查委會)審查核准及廣告文件版本日期，且轉載(貼)不得修改內容。
- ◎ 招募廣告除顯有益於特定人口群或特殊疾病罹患者健康權益之試驗外，不得以下列方式刊登或轉載(貼)
 - IRB審查
 - 高中以下校園內。
 - 記者會。
 - 打工求職資訊分享為目的之社群網站。

招募廣告得刊載內容

- 試驗主持人姓名及地址
- 試驗機構名稱及地址
- 試驗目的或試驗概況
- 主要納入及排除條件
- 試驗之預期效益
- 受試者應配合事項
- 試驗聯絡人及聯絡方式

招募廣告不得有之內容或類似涵意

- 宣稱或暗示試驗藥品為安全、有效或可治癒疾病。
- 宣稱或暗示試驗藥品優於或相似於現行之藥物或治療。
- 宣稱或暗示受試者將接受新治療或新藥品，而未提及該研究屬試驗性質。
- 強調受試者將可獲得免費醫療或費用補助。

招募廣告不得有之內容或類似涵意 ~續

- 強調臨床試驗已經衛生主管機關或人體試驗委員會核准。
- 使用名額有限，即將截止或立即聯繫以免向隅等文字。
- 使用含有強制、引誘或鼓勵性質之圖表、圖片或符號。
- 其他經中央衛生主管機關公告不得刊登之內容。

受試者的知情同意

- ◎知情同意：是一個持續的過程
- ◎給予受試者的資訊：清楚, 正確, 足夠
- ◎招募受試者的主要方式：
 - 自行招募
 - 轉介
 - 藉由廣告招募受試者
- ◎若可能招募閱讀有困難的人士需有特殊考量…

確認受試者了解程度

Informed Consent Evaluation Feedback Tool

1. 本研究的目的是：
2. 參加本研究的好處是：
3. 參加本研究可能有的危險是：
4. 我不參加本研究沒有其他治療方法：對/ 錯
(治療方法是：)
5. 我需付錢才能參加本研究：對/ 錯
6. 我參加後可以隨時改變心意退出：對/ 錯
7. 我參與本研究是自願的：對/ 錯
8. 研究相關人員及主管機關將審閱我在研究提供的資料：
對/ 錯

如果受試者了解的不夠

代表溝通的技巧有必要加強

溝通的困難

- ◎他們不知道他們不知道什麼
- ◎我們不知道他們不知道什麼
- ◎我們不知道我們不知道什麼

黃勝堅，2006

受試者角度看研究

- ◎風險大不大？
- ◎這個研究是做什麼的？
- ◎可不可以不要參加？有沒有其他選擇
- ◎要花多少的時間？
 - 抽血及檢查/ 服用藥物/ 問卷或訪談的時間
 - 有沒有補助
- ◎誰可以看到我的資料？使用我的檢體？

知情同意型式

- ◎ 免予告知
- ◎ 口頭告知
- ◎ 書面告知
 - 告知信
 - 同意書
- ◎ 其他...

得免取得研究對象同意之人體研究案件範圍

◎研究案件符合下列情形之一者，得免取得研究對象之同意：

- 公務機關執行法定職務，自行或委託專業機構進行之公共政策成效評估研究。
- 自合法之生物資料庫取得之去連結或無法辨識特定個人之資料、檔案、文件、資訊或檢體進行研究。但不包括涉及族群或群體利益者。
- 研究屬最低風險，對研究對象之可能風險不超過未參與研究者，且免除事先取得同意並不影響研究對象之權益。
- 研究屬最低風險，對研究對象之可能風險不超過未參與研究者，不免除事先取得研究對象同意則無法進行，且不影響研究對象之權益。

中央主管機關函釋

衛署醫字第1020270485號

- ◎(一)所稱公務機關，係指依法行使公權力之中央或地方機關。所稱法定執掌，指於下列法規中所定公務機關之職務：
 - 一、法律、法律授權之命令。
 - 二、自治條例。
 - 三、法律或自治條例授權之自治規則。
 - 四、法律或中央法規授權之委辦規則。
- ◎(二)研究計畫縱符合公務機關執行法定職務之定義，仍應經審核是否屬公共政策成效評估研究範圍。如是，始可適用。

得免取得研究對象同意(一)

- ◎ 公務機關執行法定職務，自行或委託專業機構進行之公共政策成效評估研究。
- ◎ 由委託之公務機關發函應該最無爭議
- ◎ 敘明：
 - 因執行某法定職務相關之公共政策成效評估
 - 委託何人與何機構執行
 - 申請免取得同意/ 免審之意圖

得免取得研究對象同意(二)

- ◎ 自合法之生物資料庫取得之去連結或無法辨識特定個人之資料、檔案、文件、資訊或檢體進行研究。但不包括涉及族群或群體利益者。
- ◎ 合法生物資料庫為成立要項
- ◎ 考量：
 - 生物資料庫有其參與者同意書與授權要項
 - 生物資料庫有其規範之去識別化與區隔管理機制
 - 再次取得可辨識參與者個體同意有實質困難
 - 但若涉及群體則應思考群體同意機制

★得免取得研究對象同意(三)

- ◎ 研究屬最低風險，對研究對象之可能風險不超過未參與研究者，且免除事先取得同意並不影響研究對象之權益。
- ◎ 最低風險且參與與否不會增加其風險為成立要項
- ◎ 考量：
 - 告知與否絕對不影響其權益
 - 生理
 - 心理
 - 社會
 - 經濟

★得免取得研究對象同意(四)

- ◎ 研究屬最低風險，對研究對象之可能風險不超過未參與研究者，不免除事先取得研究對象同意則無法進行，且不影響研究對象之權益。
- ◎ 最低風險且參與與否不會增加其風險為成立要項
- ◎ 考量：
 - 事前同意可能無法達成研究目的或無法反映真實狀況
 - 不能影響研究對象權益
 - 思考事後同意機制

實質告知

口頭告知
書面告知
其他

評估是否簽署知情同意書之原則

- ◎ 簽署同意書僅為其中之一種告知方式：
- ◎ 研究是否超出最小風險
- ◎ 研究團隊是否會與研究對象直接接觸
- ◎ 研究是否蒐集可辨識之研究對象資料
- ◎ 研究對象是否有被追蹤或參與前後測之必要性
- ◎ 簽署同意書是否會增加研究對象之風險

人體研究法 第十二條

- ◎ 研究對象除胎兒或屍體外，以有意思能力之成年人為限。但研究顯有益於特定人口群或無法以其他研究對象取代者，不在此限。
- ◎ 研究計畫應依審查會審查通過之同意方式及內容，取得前項研究對象之同意。但屬主管機關公告得免取得同意之研究案件範圍者，不在此限。
- ◎ 研究對象為胎兒時，第一項同意應由其母親為之；為限制行為能力人或受輔助宣告之人時，應得其本人及法定代理人或輔助人之同意；為無行為能力人或受監護宣告之人時，應得其法定代理人或監護人之同意；為第一項但書之成年人時，應依下列順序取得其關係人之同意：
 - 配偶。
 - 成年子女。
 - 父母。
 - 兄弟姊妹。
 - 祖父母。
- ◎ 依前項關係人所為之書面同意，其書面同意，得以一人行之；關係人意思表示不一致時，依前項各款先後定其順序。前項同一順序之人，以親等近者為先，親等同者，以同居親屬為先，無同居親屬者，以年長者為先。
- ◎ 處該研究機構新臺幣五萬元以上五十萬元以下罰鍰，並得命其中止或終止研究
- ◎ 併處該研究主持人或所屬成員同一規定罰鍰之處罰。其情節重大者，受處分人一年內不得申請政府機關或政府捐助成立之財團法人研究經費補助

人體研究法 第十四條

- ◎ 研究主持人取得第十二條之同意前，應以研究對象或其關係人、法定代理人、監護人、輔助人可理解之方式告知下列事項：
 - 研究機構名稱及經費來源。
 - 研究目的及方法。
 - 研究主持人之姓名、職稱及職責。
 - 研究計畫聯絡人姓名及聯絡方式。
 - 研究對象之權益及個人資料保護機制。
 - 研究對象得隨時撤回同意之權利及撤回之方式。
 - 可預見之風險及造成損害時之救濟措施。
 - 研究材料之保存期限及運用規劃。
 - 研究可能衍生之商業利益及其應用之約定
- ◎ 研究主持人取得同意，不得以強制、利誘或其他不正當方式為之。
- ◎ 處該研究機構新臺幣五萬元以上五十萬元以下罰鍰，並得命其中止或終止研究
- ◎ 併處該研究主持人或所屬成員同一規定罰鍰之處罰。其情節重大者，受處分人一年內不得申請政府機關或政府捐助成立之財團法人研究經費補助

人體研究法 第十九條（節錄）

- ◎ 研究材料於研究結束或第十四條第一項第八款所定之保存期限屆至後，應即銷毀。但經當事人同意，或已去連結者，不在此限。
- ◎ 使用未去連結之研究材料，逾越原應以書面同意使用範圍時，應再依第五條、第十二條至第十五條規定，辦理審查及完成告知、取得同意之程序。

人體研究法要求告知的內容

- ◎研究機構名稱及經費來源。
- ◎研究目的及方法。
- ◎研究主持人之姓名、職稱及職責。
- ◎研究計畫聯絡人姓名及聯絡方式。
- ◎研究對象之權益及個人資料保護機制。
- ◎研究對象得隨時撤回同意之權利及撤回之方式。
- ◎可預見之風險及造成損害時之救濟措施。
- ◎研究材料之保存期限及運用規劃。
- ◎研究可能衍生之商業利益及其應用之約定。

知情同意之簡化型式

- ◎口頭
- ◎書面告知：問卷/告知信等(非具名簽署同意書)
- ◎網頁告知
- ◎至少須包含：
 - 研究團隊身分
 - 研究目的、程序內容、預計花費時間
 - 研究材料之保存、處理、後續應用與個資之保護
 - 若有疑慮時研究團隊之聯絡方式

資料安全

- ◎保存位置、權責及分工
- ◎安全管理
 - 實體資料：文件、血液、檢體等
 - 電腦系統
 - 網路
- ◎異常事件發生之通報及處理。

機密性段落之注意事項

◎ 實體資料：

- 確認其中是否有蒐集足以識別個人身分之資訊
- 匿名卻暴露出真實身分
 - 小單位或小團體(罕見疾病)
 - 性別
 - 年齡
 - 學經歷、年資
 - 職業別
- 以編碼識別受試者身分，受試者同意書與問卷/表單/檢體等實體資料將會分開存放於上鎖櫃中
- 區隔管理

機密性段落之注意事項

◎錄音檔、其他電子檔案：

- 錄音檔或其他研究數據將若以電子資料方式儲存及建檔以供分析，並將存放於設有密碼及適當防毒軟體之專屬電腦內…

◎知情同意程序亦應包含研究結束後之處理方式等資訊，以確保受試者隱私及資料機密性，並會負起補償責任等敘述。

◎研究材料使用/取用繳回記錄

▣ 確保研究材料於機構外保存之管理與維護事宜

- 多機構管理
- 取得其他研究機構或研究團隊之承諾

評估是否簽署知情同意書之原則

- ◎研究是否超出最小風險
- ◎研究團隊是否會與研究對象直接接觸
- ◎研究是否蒐集可辨識之研究對象資料
- ◎研究對象是否有被追蹤或參與前後測之必要性
- ◎簽署同意書是否會增加研究對象之風險

同意書填寫說明

以TAIRB C-IRB共識會議版為例

權益說明段落

- ◉ 您被邀請參與此臨床試驗，這份表格提供您本試驗之相關資訊，試驗主持人或其授權人員將會為您說明試驗內容並回答您的任何疑問，在您的問題尚未獲得滿意的答覆之前，請不要簽署此同意書。您不須立即決定是否參加本試驗，請您經過慎重考慮後方予簽名。您須簽署同意書後才能參與本試驗。如果您願意參與本試驗，此文件將視為您的同意紀錄。即使在您同意後，您仍然可以隨時退出本試驗而不需任何理由。若您欲退出得用任何方式通知試驗機構。

(一)試驗目的：

- 本試驗是一個(多國多中心/台灣單中心/台灣多中心)的臨床試驗，預計全球收納**XX**人，台灣收納**XX**人。本試驗目的為評估治療**OO**症的效果，或瞭解長時間使用的安全性。(依個案狀況書寫)
- 本試驗為**(產品名)**第一次用在人體。(此點若有請用粗黑體表示)
- 任何治療都有風險存在，臨床試驗也不例外，請您在詳細思考後再決定是否參加本試驗。

(二)研究產品現況：

- ◉ 本品資料:產品名稱、簡略作用機轉、使用途徑、研發適應症以及目前研發期別和使用經驗(例如使用人數)。若有其它非本案的研發適應症亦可一併說明。
- ◉ 本品上市狀況：全球未上市 **or** 核准國家、核准適應症；台灣上市現況)
- ◉ 同**class**產品狀況(非必要填寫項目，可依試驗狀況填寫)
- ◉ 本試驗使用的(研究產品名稱)對您疾病的治療效果並未確認。

(三)試驗之納入與排除條件：

- ◉ 說明段

- ○○醫院執行本研究計畫的醫師或相關研究人員將會與您討論有關參加本研究的必要條件。請您配合必須誠實告知我們您過去的健康情形，若您有不符參加本研究的情況，將不能參加本研究計畫。

- ◉ 納入排除條件：需與計畫書相符

(四)本試驗方法及相關程序：

- ◎ 內容須能充分表達GCP準則第二十二條第三款、四款、六款、十九款及二十款所定之意涵，簡要說明以下各點：
 - (第三款) 試驗治療及每個治療之隨機分配機率。
 - (第四款) 治療程序，包含所有侵入性行為。
 - (第六款) 臨床試驗中尚在試驗中之部分。
 - (第十九款) 受試者預計參與臨床試驗之時間。
 - (第二十款) 大約受試者人數。
- ◎ 必須說明資訊取得方式、欄位
- ◎ 表格式或流程圖說明亦可

(五)副作用及其發生率與處理方法：

- ◉ 與試驗產品相關的風險
- ◉ 與試驗過程相關的風險
- ◉ 如果您出現任何上述嚴重或危險的副作用，您應該儘速：
 - 撥打電話聯絡**24**小時緊急聯絡人。
 - 視需要前往最近的急診室。

機率說明

- ◉ 非常常見(發生率 $1/10$ (含)以上)
- ◉ 常見(發生率 $1/10\sim 1/100$ (含)間)
- ◉ 不常見(發生率 $1/100\sim 1/1000$ (含)間)
- ◉ 罕見(發生率 $1/1000\sim 1/10000$ (含)間)
- ◉ 非常罕見(發生率 $1/10000$ 以下)

嚴重程度說明

- ◉ 溫和的副作用是指不需加以治療
- ◉ 中度副作用是需要治療的
- ◉ 嚴重副作用則有致死或危害生命的可能或造成殘廢或需長期住院。

未預期事件之成立要件

- ◉ 機率
- ◉ 嚴重程度
- ◉ 任一項超乎預期>>>>>>同意書
 - 若無同意書則以計畫書記載為依據

(六)其他替代療法及說明：

- ◎ 範例一：

- 您不是非參加不可，若不參加研究，您可接受的常規治療或其他可能之治療方式有_藥物或/及_手術，在過去的人體使用經驗中顯示_。

- ◎ 範例二：

- 沒有替代療法，目前對於_疾病，常規治療僅限於稍稍延緩死亡時間，無法治療病因。

- ◎ 範例三：...

- ◎ 範例四：...

(七)試驗預期效益：

◉ 範例一 (有人體使用經驗)：

- 在過去的人體使用經驗中顯示_。
- 即便有以上資料，仍不能保證參加本試驗您的病情一定會因此好轉或為您本人帶來其他直接的好處，但試驗研究的結果對於委託單位及/或試驗主持人可能有所幫助，在未來也可能嘉惠其他患有相同疾病的病患。

(七)試驗預期效益：

◉ 範例二 (無人體使用經驗)：

- 目前尚未在人體使用過(試驗產品)的經驗，但由動物試驗觀察到_反應，推測(試驗產品)可能_。
- 即便有以上資料，仍不能保證參加本試驗您的病情一定會因此好轉或為您本人帶來其他直接的好處，但試驗的結果對於委託單位及/或試驗主持人可能有所幫助，在未來也可能嘉惠其他患有相同疾病的病患。

(八) 試驗進行中受試者之禁忌、限制與應配合之事項：

- ◎ 範例：
- ◎ 當您參加本試驗期間，為了您的安全，請您配合以下事項：
 - ...
 - 若其他醫師有開立新藥或改變使用藥物，即使是和試驗無關的疾病，請告知試驗醫師。
 - 若您有任何疑問，請不要客氣，請和您的試驗人員(醫師、護士)直接提出。
 - 試驗卡請隨身攜帶，裡面有您的試驗相關資訊，您需要將這張卡出示給任何醫護人員，包含其他醫療院所的人員，讓他們得知您正參加本試驗。(如果有)
 - 若您在其他醫療院所臨時就醫，請和醫療人員表明您有在使用某種試驗藥物。
 - 如果您在兩次回診之間曾住院或醫療狀況出現變化，或是您希望停止使用試驗藥物(或已經停藥)，請通知您的試驗醫師。

(九)受試者個人資料之保密：

- ◎ 範例：
- ◎ **OO**醫院將依法把任何可辨識您的身分之記錄與您的個人隱私資料視為機密來處理，不會公開。研究人員將以一個研究代碼代表您的身分，此代碼不會顯示您的姓名、國民身分證統一編號、住址等可識別資料。如果發表試驗結果，您的身分仍將保密。您亦瞭解若簽署同意書即同意您的原始醫療紀錄可直接受監測者、稽核者、(該院**IRB**名稱)及主管機關檢閱，以確保臨床試驗過程與數據符合相關法律及法規要求，上述人員並承諾絕不違反您的身分之機密性。除了上述機構依法有權檢視外，我們會小心維護您的隱私。由於試驗藥物同時在美國和歐盟進行試驗，依美國或歐盟藥品管理規定，則試驗結果將公佈於公開的臨床試驗資訊網站：**Clinicaltrials.gov** (美國)，**clinicaltrialsregister.eu** (歐盟)，但您的個人資料仍將保密，該網站只會有試驗之結果摘要，您可以在任何時候搜尋該網站。
- ◎ 因本試驗需排除感染人類免疫不全病毒(**HIV**)者，您將接受人類免疫缺乏病毒(**HIV**)檢測，若檢驗結果為陰性始得參與本試驗，若檢驗結果為陽性(包含偽陽性)，本試驗將提供後續就醫轉介或諮詢，且經確認後需依法(人類免疫缺乏病毒傳染防治及感染者權益保障條例)通報主管機關。

(十)試驗之退出與中止

- ◉ 說明個人權益
- ◉ 列出退出條件
- ◉ 新訊息的告知與取得同意
- ◉ 可能中止或終止的情形
- ◉ 退出或中止後研究材料之保存、管理與後續應用
 - 說明保存、管理與後續運用之處理方式
 - 或提供選項
- ◉ 是否有去連結的狀況，若有應特別提醒

(十一)損害補償與保險：

- ◉ 試驗一定有風險
- ◉ 補償責任：合約、保單
 - 但本受試者同意書上所記載之可預期不良反應，不予補償。
 - 預期與非預期的考量
- ◉ 是否有投保

(十二)受試者之檢體(含其衍生物)、個人 資料之保存、使用與再利用

- 跨國保存之考量
- 機構外保存之考量
- 提供適當之選項
- 研究材料
 - 實體材料：檢體、**Cell Line**、**CRF**、問卷、量表、訪談紀錄
 - 電子資料
 - 網路資料

(十三)受試者權利

- ◎ 聯絡資訊：研究團隊、**IRB**
- ◎ 新資訊的告知與再取得同意
- ◎ 補助
 - 非薪資或報酬性質
 - 依參與比例提供

(十四) 本研究預期可能衍生之商業利益

◎ 範例一：

- 自本試驗取得的資訊可能導致發現、發明或研發商業產品，所有這些權利皆屬於試驗委託者。您與您的家人將不會因這些資訊中的研發成果、發明或其他發現而獲得任何財務利益或金錢補償，或擁有上述發明結果的所有權。

◎ 範例二：

- 自本試驗取得的資訊可能導致發現、發明或研發商業產品。您與您的家人可能因這些資訊中的研發成果、發明或其他發現而獲得任何財務利益或金錢補償，或擁有上述發明結果的所有權。

◎ 範例三：

- 本研究預期不會衍生專利權或其他商業利益。

(十五) 簽名

- ◎ 試驗主持人、或協同主持人或其授權人員已詳細解釋有關本研究計畫中上述研究方法的性質與目的，及可能產生的危險與利益。
- ◎ 受試者本人或其他有同意權人

知情同意書之變型 須特別保護身分之狀況

研究團隊留存聯

受試者編號：XXXXXXXX

應告知內容：

應告知事項聯
(間接識別欄位)

裁切線

姓氏或化名

.....
裁切線

受試者編號：XXXXXXXX

基本資料：

簽名欄位：

姓氏或化名：

個資聯
(間接識別欄位)

人體試驗委員會的責任

- ◎ 人體試驗委員會應依據人體研究法之相關規定及主管機關公告得免審查之研究案件範圍，決議審查類型及是否得予免除審查。
- ◎ 保護受試者的權益、安全與福祉
- ◎ 評估知情同意的型式與適當性
- ◎ IRB/REC需付全責

與知情同意有關之新聞事件

只要沒做好，就得有應付投訴案件的準備....

知情同意是責任也是義務
更是一種保護

盼能與諸位先進一同努力

emtchris@gmail.com