
清華大學生物倫理中心學術午餐討論會

跨國藥物合作開發之臨床試驗倫理規範

王炯琅 院長

敏盛綜合醫院

103 年 12 月 30 日

紀錄：王曼寧

一、引言

本次學術午餐研討會邀請 敏盛綜合醫院 王炯琅 院長，以「跨國藥物合作開發之臨床試驗倫理規範」為題，分享醫學上對於臨床試驗倫理規範之研究與應用。王炯琅 院長經歷臺灣大學醫學系、臺灣大學醫療機構管理研究所、政治大學法律研究所，透過醫學與法律的結合，與參與者分享科技法律應用倫理之經驗。

演講之初，講者首先提及：法律對於科技人，以及法規對應到實際工作的情形，常為人所不知。而醫學臨床研究為人類傷痛帶來曙光。次以時事「河馬阿河」為例，說明摔落造成內出血時有所聞。進一步指出，醫學的發明與創新用於人體立意出於良善，臨床試驗更是帶給許多病患一線希望，其中包含神經晶片與視網膜實驗。「科技法律應用」中倫理規範為本次主題。

二、臨床試驗學術倫理

(一)、時事探討

講者以各時事事件例如：「麻油治癌，名醫違法救人¹」為楔子，說明學術倫理事件層出不窮，不僅在台灣發生，世界各地更時有所聞。醫學研究者對人體實驗的觀點隨著時代演進：19世紀前，醫學研究者很少對人體進行實驗，因為遵循希波克拉提斯（Hippocrates）的誓詞，強調非惡意及行善。由於醫學實驗對人體可能有害無益，這項傳統禁絕人體實驗。科學革命後，醫學採取實驗的態度，然自20世紀開始，即使沒有普遍的倫理指引，仍許多人參與人體實驗。

(二)、臨床試驗

在此背景之下，臨床試驗在倫理上頻頻引起討論。例如2005年血液科醫師、高雄長庚醫院以病患為實驗、以及肉毒桿菌一開始在藥品許可證範圍用於阻斷神經，與現今使用大有不同、另外例如玻尿酸應用於醫學美容，玻尿酸為吸水性極高的大分子聚合物，起先用於眼科手術，作為水晶體置換，是否可以用於豐胸、關節磨損(現使用 Platelet Rich Plasma, PRP²)的其他用途也成為倫

¹ 新聞資料：蘋果日報，麻油治癌 名醫違法救人，

<http://www.appledaily.com.tw/appledaily/article/headline/20060123/2355630/> (最後瀏覽日：2015/1/15)

² PRP (Platelet Rich Plasma)高濃度血小板血漿：傳統上我們對於血液的認知除了液態的血漿外，主要的成員包括紅血球和白血球以及血小板，紅血球主要是輸送氧氣，白血球主要是抵抗外來的細菌，血小板主要肩負著凝血的功能。大約10年以前開始，經過多年的研究，在歐美開始注意到血小板除了可以促成凝血之外，它的功能遠遠不止是如此。在人體受傷之後，除了形成血塊之外，血小板在受傷的部位中受擠壓後會破裂和慢慢釋放出其中的生長因子，從而進行組織的修復。PRP高濃度血小板血漿技術除了用於骨科治療之外，在傷口的處理上也已經大量運用在糖尿病足、褥瘡等慢性傷口的照顧，眼科也會用此自體血漿治療角膜潰瘍或乾眼症。從骨髓製造出來的血小板富含大量活性的生長因子，局部釋放出來的這些生長因子可以促進血管增生及組織的再生以及修復，而且是人體中最容易取得之生長因子。但是因為一般血液中血小板的濃度不夠濃縮而且間接混雜的紅血球以及白血球可能對組織的修復有不良的影響，因此需要純化血小板的製程。PRP (Platelet Rich Plasma)高濃度血小板血漿乃是抽自體的血液，經過分離純化儀器處理後，將經過濃縮的血小板重新注射進

理議題討論範圍。

在法律規範並未規定(限定)玻尿酸用途時，包含眼科、婦產科、醫學美容等用途是否合於倫理，是臨床倫理規範討論主軸，更是科技法律對於民生議題、個人生活需要研究的標的。

(三)、臨床試驗沿革

1. 二次大戰期間

第二次世界大戰時期，德國納粹的醫師，對人類進行許多不同的實驗，受試者是從納粹集中營來的，包括同性戀者、被判罪的犯人、波蘭異議份子、吉普賽人、蘇俄官員等。許多實驗引起大量的痛苦和傷害，並常常造成死亡。受試者並未被知情同意(inform consent)。雖然有些實驗成就出有效的科學成果，但其他很多實驗缺乏妥當的實驗程序，只是為了滿足猥褻、虐待的趣味而進行。例如：納粹科學家 Josef Mengele，有『死亡天使』之稱，當時任駐在 Auschwitz 集中營。Josef Mengele 對許多同卵雙胞胎進行實驗，測定在發展不同性格方面，基因與環境的影響。研究目的是要藉由控制環境，產生金髮、藍眼、健康且沒有遺傳性疾病的「完美」人類。其在六個孩子眼睛中注射染劑，試圖將他們眼睛變藍，再切出他們的眼睛。此外，Josef Mengele 逼迫雙胞胎性交，檢視他們是否也會生出雙胞胎、交換異卵雙胞胎的血液。並在電擊實驗中殺死 21 位受試者等行徑。

此類德國納粹、日本於中國東北，以戰俘或平民為人體試驗，包括：雙手放入冷熱水觀察細胞活動力、注射細菌觀察人體變化、各種毒藥致病患於死再將其生理解剖，多數並非為研究而只是為了興趣、好奇心。二次大戰結束後這些慘無人寰的肇事醫師亦受到紐倫堡大審審判，各國亦協議對人權作出保障。

2. 1940-1960 年代

然而，在 1940 至 1960 年代，對於上述規範的實行成效並未受到即時性

身體促進人體組織的修復。資料來源：台北醫學大學附設醫院，PRP 注射療法(自體高濃度血小板血漿注射) · http://www.tmu.edu.tw/tmuweb/Ortho/Ortho_knowledge4.php (最後瀏覽日：2015/1/15)

的監督，仍有需多匪夷所思的研究持續發生：包含其中最著名的是 Thalidomide³ 事件。1979 年貝蒙報告，對美國造成強大衝擊與影響。民主國家如美國，種族與性別歧視問題仍困擾著社會，塔斯基吉梅毒實驗(Tuskegee) 事件對於非裔美國人進行研究，顯示梅毒自然病史的觀察早已普遍。

其他醫學臨床試驗案例包括：

- (1). 1940 年代，在 Vanderbilt University，讓懷孕的婦女接受放射性的鐵劑，以便研究放射線對於胎兒發展的影響。追蹤調查發現，這些小孩罹患癌症的比例偏高。
- (2). 1963 到 1971 年間，奧勒岡州立監獄中，有 67 位大部份是非裔美國籍的男性囚犯，以 200 美金的價格，讓睪丸照射 X 光，以便研究放射線對於精子功能的影響。他們知道要冒一些險，但沒有人告訴他們罹癌的風險。
- (3). 1950 年代，12 名哥倫比亞大學和 Motefiore Hospital 的末期癌症病人，接受含有放射線的鈣和鋇，測量人體組織吸收放射線物質的比例。
- (4). 1950 年，聯邦科學家在華盛頓西部發射輻射性的碘蕈狀雲，觀察核子輻射塵。這朵蕈狀雲帶來的輻射量，比 1979 年在三哩島上核子反應爐意外所釋放出的輻射量，高出幾百倍。
- (5). 1940 到 1960 年代之間，1500 名飛行員及水手，鼻孔被塞入鐳膠囊好幾分鐘，沒有人告訴他們這項實驗的目的，或是他們為什麼被選上，其中許多人在事後逐漸產生強烈的頭痛。
- (6). 加州大學柏克萊分校的一名研究者漢彌爾敦，將鐳注射進 18 位沒有希望的癌症病人身上。

³ Thalidomide 是最早上市的非處方鎮定劑，早期在很多國家曾用於懷孕婦女的噁心、嘔吐症狀，但是在 1960 年代發現他造成上千位畸形兒的產生，因此而聲名狼藉.....，美國當局曾因沒有核准 Thalidomide 上市，而避免掉這場災難引以自豪，但自從 FDA 在 1998 年核准他用於癩瘋病人的癩瘋結節性紅斑(Erythema Nodosum Leprosum; ENL)後，Thalidomide 終於可以洗刷冤情，重新帶來一線新的生機。參考資料：朱麗鈴藥師，老藥新用—Thalidomide 用於癌症的治療，彰化基督教醫院，<http://www.tmn.idv.tw/cchtumor/drug/drug07.htm> (最後瀏覽日：2015/1/15)

直至近期，包含國內外的研究型大學、著名醫院，仍對於臨床試驗的倫理規範、倫理議題有所誤解與誤用。

(四)、臨床試驗倫理規範現況

1979 年貝蒙報告⁴ (Belmont Report)由知名大學、醫院之醫師與法學教授組成倫理委員會，以尊重病人自主性為最高指導原則，盡量使風險最小、效益最高。醫療與科學研究應有所區分，如同法學研究者與實務工作家關心的重點有所不同，行醫者對於無害(non-malicance)原則的堅持，選擇較保守的作法，再評估其風險與效益。1964 年赫爾辛基宣言，對於臨床試驗保障、保護更周。

(五)、人體試驗與倫理規範

1. 紐倫堡守則(Nuremberg Code, 1946)

人體實驗的倫理規範之被重視和成為國際和多個國家國內具有強制性的法律，始自於因審判納粹黨醫生在二次大戰中以集中營的囚犯作各種不人道的實驗而訂立的「紐倫堡守則」。真正使人們正視和推動研究倫理的卻始自畢齊(Henry K. Beecher)在六十年代中在著名醫藥學刊刊登的對人類受試者進行試驗的研究成果報告和論文。使人們吃驚的是，他的統計結果顯示出這些研究中所涉及的對研究的受試者所做成的傷害之嚴重，包括致死，和許多不必要的傷殘，居然被赤裸裸地刊登在這些學界著名的學刊上！而學界相信未被刊登和受到隱瞞的傷害更以倍數遠超乎這些數字。

⁴ 研究人員應在完成研究計畫前，仔細考慮上述細節，再送交人體試驗委員會審核。要了解人體試驗過程是否得到公平對待或當事者是否被告知充分的資訊等，必須靠「對」和「錯」之類的道德判斷，1979 年的貝蒙報告 (Belmont Report) 中，提出三個判斷的原則：尊重個人 (respect of persons) 和他們做決定的權力，他們可以在不受壓力或是他人 (常是研究人員) 的影響下做出自己的決定；行善 (beneficence) 或爭取最大利益，並減少受測試者的風險；正義 (justice) 或是公平分配利益和風險的義務，不對某些人或團體具有偏見，如：精神異常者或是特定種族或性別者。資料來源：研究倫理教學手冊，人體試驗保護原則，<http://www.chi-tw.org/File/research%20integrity/RCR%20ch3.pdf> (最後瀏覽日：2015/1/15)

2. 赫爾辛基宣言⁵ (Declaration of Helsinki, DoH)

內容包括：

9. 人體研究之倫理標準，應以尊重生命，維護人類之健康及利益為依歸。對於特別之弱勢受試族群必須有特別之保護。如無法自行同意或拒絕研究者、或可能在受脅迫下同意的人。

16. 人體研究須由受過適當科學訓練及認證的人員執行。在病人及健康自願者身上進行之研究，需在合格醫師或醫療人員的監督下進行。對於人體試驗所產

⁵「赫爾辛基宣言」是基於二次大戰德、日兩國利用戰俘作了很多不人道的人體試驗，所以世界衛生組織於一九六四年在芬蘭舉行的世界衛生會議制定了「赫爾辛基宣言」。宣言中明訂人體試驗的倫理規範，主要目的是要保護受試者的安全。其精神大約可分成三個原則：

一、自主 (**autonomy**) 原則：受試者在被充分告知該項試驗的相關資訊後，自行作出是否參加試驗的決定。

這項原則包括了四個要素：

(一) 信息的揭示：受試者需接受正確且完整的資訊，完整的資訊包括可能存在的利益和風險。

(二) 信息的理解：資訊的提供必須以受試者可以理解的方式來陳述或說明，並提供可選擇的方式或程序讓受試者參考。如果受試者對實驗本身有任何問題應得到明確可信的解答。

(三) 自願的同意：受試者在作出同意的決定時不受任何壓力或其他人不正當的影響 (如欺騙、控制) 或強迫，同意書應由一個不參加這項研究工作而且完全沒有職務上關係的公正第三者來取得。

(四) 同意的能力：在極度生理痛苦中的人，如癌症末期病人，或心理恐慌中的人等，他們所作的決定，都不能說是出於自願的。醫生在面對有爭議的實驗時，不能將責任歸於病人的自主選擇，而不用承擔其中的道德責難。

二、受利 (**beneficence**) 原則：試驗的目的需是有益於受試者的，參與實驗的受試者應受到研究者最大可能的保護，當一項生醫產品進入人體試驗以前，必須所有的實驗室研究結果，都顯示它的效用遠超過副作用，而且應保證每個受試者得到最好的診斷技術和治療方法。除了考慮受試者可能獲得的正面的利益之外，更重要的是要立足於不傷害的義務，也就是不給受試者帶來本可避免的痛苦、損失、死亡。受試者的利益必須始終是醫生首要關心的重點，醫生必須盡其所能維護受試者的利益。

三、公正 (**justice**) 原則：公正是人類社會結構中的一個基本要素，受試者必須被公平地對待，風險與利益的評估必須達到一個平衡的狀態，如果風險被發現遠超過潛在利益，則醫生應立即停止研究。資料來源：醫學研究倫理基金會，關於赫爾辛基宣言，

http://www.mref.org.tw/?page_id=326 (最後瀏覽日：2015/1/15)

生的責任歸屬，皆由參與研究之醫師或醫療人員負責；即使事前已徵得該受試者之同意，該受試者亦不需負任何責任。

20. 除非醫師已充份評估並有自信能充分掌控研究可能產生的風險，否則不應從事人體研究。一旦發現研究的風險高過其潛在利益，或已可得到正面或有益之結論時，醫師應立即停止此研究。

26. 醫師在取得受試同意書時，應特別注意受試者是否對醫師有依賴關係，或受試者是否在脅迫下同意。在此情況下，此受試同意書應由一位充分瞭解此研究，但獨立於此醫病關係外之合格人員取得。

31. 醫師可以結合醫學研究與醫療照護，但此情況僅止於此研究有潛在的預防、診斷或治療的價值。且醫師有充足的理由相信參與研究不會對其病人的健康有不良的影響。

32. 一個新醫療方法的好處、風險、負擔、及效果，應與目前已知最佳的治療方法比較，除非符合以下狀況：

對於尚無證實有效治療方式的狀況，可使用安慰劑或不予治療。

因為說服力及科學方法的因素，必需使用安慰劑以確認治療之有效及安全性時，必須確認接受安慰劑或不予治療的病人不會有嚴重或不可逆傷害的危險。使用此原則時要特別小心避免濫用。

35. 在治療病人的過程中，若無有效的治療方法，醫師在諮詢過專家，且取得病人或其法定代理人之同意書後，倘若醫師判斷有希望挽救生命，重建健康或減輕痛苦，得採用未經證實之治療方法。這些治療方法，在可能的情況下，應被當作研究目標，來評估其安全性及有效性。應將所有新的資訊紀錄下來，並適時公布。

三、結語

以我國為例，2012年起始允許醫師關閉(拔除, disconnect)病患呼吸器，亦為法律建立在醫學倫理之上之實例。在未來思考關於人體實驗受試者保護時，亦須考量保護受試者的隱私、私密；應特別小心保護可能無法清楚知情同意(inform consent)的受試者，例如孩童、窮困的、未受教育的、囚犯、或心智上有障礙的人；選擇受試者應公平地考慮所有面向；研究者應持續監控實驗，決定是否好處大於危險，是否實驗可能產出重要的知識等，關於隱私、幼弱人口、公平、監控等議題。