

基因相關研究與國際性研究中 之受試者保護

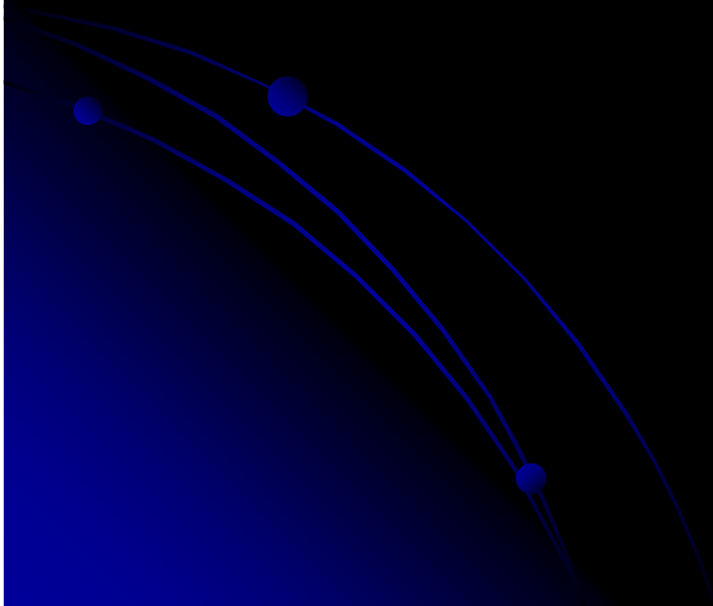
鮑力恒

國防醫學院藥學系



Genetic Research in Human Populations

基因相關研究



CITI Course in The Protection of Human

作者

Kenneth Goodman, Ph.D.
The University of Miami
Miami, FL



基因研究

- 基因研究的倫理議題在很多地方不同於其它研究所產生的問題
- 倫理相關議題如下：
 - **Privacy and confidentiality.**
隱私與機密性
 - **Informed consent.**
受試者同意
 - **Risks of harm.**
造成傷害的風險

隱私與機密性

- 兩者在字義上是相同的
- “隱私” - 針對的是個人
 - 例如，某人用不當的方式從醫院取得住院病人的檢體來，分析癌症指數和變異性
 - 該行為已侵犯血液檢體來源的隱私
- “機密性” - 則是針對資訊
 - 假如某人偷窺了病歷並且得知病人患有某種癌症，則病人的機密也就被破壞了。

基因的隱私和機密性的重要性

- 有時候認為比其它類型研究的還來得重要
 - 原因很多：
 - 包括增加偏差的風險，
 - 歧視和污名化的產生，
- 基因資訊也因此經常與
 - 性聯遺傳疾病(sexually transmitted diseases)
或
 - 某些心理健康(mental health)問題有關。

應有的處置

- 計畫主持人預備進行基因分析時
 - 必須向可能成爲受試者的人說明有誰能取得數據：
 - 可能是其它機構的研究員，
 - 合作的試驗委託者，
 - 政府，
 - 僱主，
 - 保險公司等
 - 如果研究所得訊息將被記錄於病歷
 - 也必須清楚告知受試者，基因訊息有可能會有：
 - 被僱主或
 - 保險人員
- 得知的風險存在

基因訊息有可能牽涉到的不只一人

- 基因體分析會讓人清楚得知：
 - 父母，兄弟姊妹，小孩或其他人的血緣關係。
 - 雖然他們並非研究檢體及資料的提供者，也將會失去隱私或機密性。
 - 例如，對於某人確認了杭廷頓疾病的基因診斷：
 - 也就是說至少他的父母親之一帶有此基因，
 - 並有可能發展症狀的風險。
- 但是他的父母親卻不是這個研究的受試者，也未曾被告知過。

基因資料的聯結和用法

- 持續追蹤和企圖辨識臨床相關性的研究案：
 - 需要受試者的資訊會與基因資訊的聯結
 - 未來可用來尋找或重新聯絡受試者

這樣的聯結和用法都必須事前向受試者告知

- 很多計畫主持人企圖用不聯結設計
 - 去除配對的基因資料或生物檢體
 - 可以減少或去除隱私和機密性所造成的威脅
- 但有些學者懷疑基因標本可完全地去除聯結或去名化：
 - 利用“未聯結”的數據標本合併使用“替代性的辨識法”（人口學資料，出生日期，郵遞區號，診斷碼等）後，
 - 可以辨識出個體的可能性也愈來愈大。

有效的告知 (Valid consent)

- 受試者必須是符合三個條件：
 - Adequately informed.
合適地被告知
 - Free from coercion or undue influence.
沒有強迫或不當的影響
 - Competent.
足以勝任的

更大的挑戰

- 在一般人體的研究中，符合上述三種條件而導致問題或困難，是很常見的。
- 在基因研究中，這些挑戰更大
- 例如：
 - 需收集多少資訊才適當。
 - 資訊的複雜性或是
 - 細緻程度為何也要考慮。
- 很難清楚描述對受試者產生潛在的危害風險
 - 在基因研究中：
 - 風險的產生通常不是身體上的，
 - 而是心理的，社會或經濟上的。
 - 這些風險很難呈現和評估。

風險很難呈現和評估

- 在家族和其它基因的研究中：
 - 資料收集可能影響到整個家庭
 - 包括不想被知道的或是不想參加研究的家庭成員要特別小心地處理這些因參與研究所帶來的壓力，強迫性以及溝通相關的風險。
→突顯在簽署獲告知相關基因研究過程中需要基因諮詢(genetic counseling)的急迫性
- 告知的過程必須考慮是否要再聯絡受試者及何時聯絡：
 - 若是檢體將不聯絡受試者且不告知受試者研究結果
 - 則這情況需向受試者說明。
 - 若是受試者想知道研究結果
 - 則可另外參加獨立的研究案。
 - 若是可以再聯絡受試者但不準備這樣做時，
 - 也需告知受試者。
 - 若是繼續有關臨床相關性的測量，而計畫重新聯絡受試者，
 - 對不想知道基因結果的受試者來說，結果可能是殘酷的。

需要向受試者說明之項目

- 以口語化說明研究的目的。
- 檢體如何儲存？誰可取用檢體及包含那些訊息。
- 日後是否會通知提供檢體的個人有關研究結果。
- 檢體是否可經由編碼或辨識器而聯結個體的來源。
 - 如果檢體經過編碼處理表示是可以被聯結的，就不能稱是去名化
- 研究是否有發展專利或試劑的可能，受試者是否可得到經濟上的報酬。

造成傷害的風險

- 基因研究告知過程中最困難的部份，是如何確認和溝通有關傷害的風險：
 - 傷害程度可能
 - 從輕微到重大，
 - 從身體到心理，
 - 甚至是牽到經濟的傷害。
 - 因抽血導致紅腫。
 - 因為心中對於測試的想法導致測試前測試後都感覺焦慮，也會因有無治療而改變。
 - 研究結果的公佈可能導致職場和社會的偏見，歧視和污名化。
 - 研究結果的公佈可能導致保險費用增加。
 - 受試者的家族成員可能面臨類似的傷害風險

風險的評估？

- “焦慮”
 - 是因人，因疾病而異
 - 是基因研究最常被提及的風險
 - 失去保險或健康和職業歧視
 - 依靠立法以避免這些歧視產生。
 - 這些會因判決而異。
 - “污名化”
 - 可以是非常模糊，也可是很主觀的。
 - 有愈來愈多的趨勢
 - 有些倫理團體及分支組織團體和基因異常者有關。
- 這要向可能參與研究的受試者清楚說明。

風險就是機率

- 必需注意：風險是機率的觀念。
- 可能的風險的用詞(potential risk)
 - 是多餘的
- 所以風險是存在的
 - 但受試者未必了解。
 - 有的誤解可能的風險並低估風險而感受傷痛。

已儲存的檢體

- 已儲存檢體的研究可分為二類：
- 回溯型
 - 研究員使用先前已收集到的血液，組織等
- 未來型
 - 研究員收集檢體以建立新的檢體銀行。

回溯型研究

- 人體試驗委員會必須仔細考慮此類免除受試者同意書的情況。
 - 如果採取合適的步驟預防檢體來源被辨識，則可在不取得受試者同意的情況下進行此基因型研究。
 - 這些研究所帶來的好處可能遠大於未取得受試者同意書所帶來的傷害。
- 甚至當聯邦法規允許某個研究可不取得受試者同意書，人體試驗委員會仍可決定該研究必須取得同意書方得進行。
 - 如果試驗族群很小，
 - 造成污名化
 - 維持機密性的考量等時

可能重新聯絡檢體來源者

- 法律和法規通常無法論及這些困難的倫理議題。
- 則必須考量下列問題：
 - 假設你已取得人體試驗委員會的同意可免除受試者同意，而執行檢體銀行的計畫。計畫書也符合聯邦法規得免除受試者同意的要求。
 - 現在想像你在病人XYZ提供的檢體基因變異中有醫學上的重大發現。你不認識XYZ，她／他可能還活著。但你可藉由編碼表聯結辨識出XYZ。
 - 你應該聯結辨識而傷害XYZ嗎？
 - 假如XYZ並不知道這個消息但你卻告訴了她／他？
 - 假如XYZ想知道這個消息但你卻不告訴她／他？
 - 對於XYZ的小孩又如何？
 - 有責任去傷害或告知他們嗎？
- 另一方面，凡即將進行的基因研究需取得血液或組織檢體時，必須取得同意書。

人體試驗委員會面臨的挑戰

- 當計畫主持人要將檢體儲存作為未來不確定性的研究時應如何處理
 - 想要儲存檢體但卻沒有無法說明目的為何
 - 在招納受試者時就很難取得有效的告知 (**Valid consent**)
 - 一般認知：
 - 至少要確認受試者同意參加時必須清楚研究目的

儲存檢體供未來不確定的研究育

- 可能是可行的
- 但困難度愈來愈大
 - 愈來愈多的受試者在同意參加研究前就想知道：
 - 檢體將用於癌症基因或行為基因研究？
 - 研究結果將和種族相關？
 - 研究成果將發展專利產品？

後續檢體組織或資訊的使用

- 是基因研究另一項極大的挑戰。
- 研究員在初次取得同意時，希望不需額外的告知情況下使用後續檢體組織或資訊，需考慮須要說明多少資訊才適當。
- 由於生物資訊，基因體資訊化的成長，使得在未來考慮的對象不再只是已儲存的檢體，
 - 而是數位化的檢體，如：
 - 電子化數據等
 - 可更簡易有效地儲存，傳遞，分析。



International Studies

國際性研究

鮑力恒

國防醫學院藥學系



CITI Course in The Protection of Human

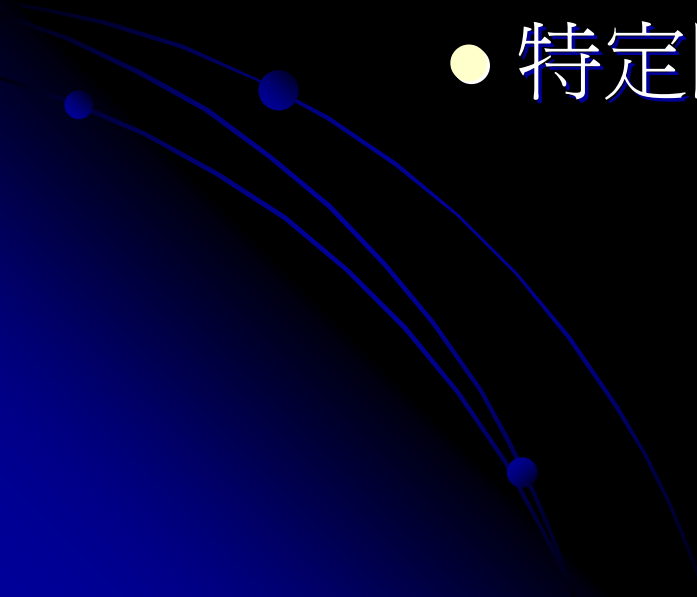
作者

- **E. Dawn Fitzgibbons, MPH**
 - Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, Washington, USA
- **Wenjin Li, MD, MPH**
 - Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, Washington, USA

目的

- 供接受美國政府資助的研究人員，在美國境外從事國際性人體試驗研究時應注意的人道倫理議題。
- 特別針對研究倫理、美國政府及全球相關規範提出說明，同時闡明因國情、區域文化之差異，對研究倫理應做不同的考量。
- 著眼於在開發中國家進行的研究，事實上，在其他國家進行者均適用。

此模組包括

- 國際性研究之倫理
 - 全球及特定國家之規範
 - 美國政府之規定
 - 特定國家之連結
- 

完成本單元

- 了解在美國境外設計研究時應考量的倫理要素。
- 了解國際現行的研究倫理準則。
- 了解目前國際性研究所衍生的倫理議題。
- 了解美國政府對國際型計畫的倫理規範。
- 知曉研究人員於研究所在國仍應接受倫理審議。

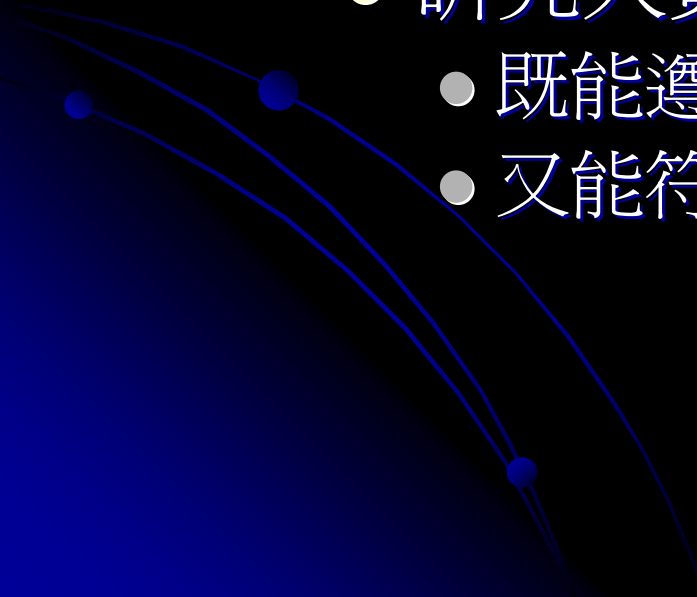
國際性研究之倫理

倫理核心觀念

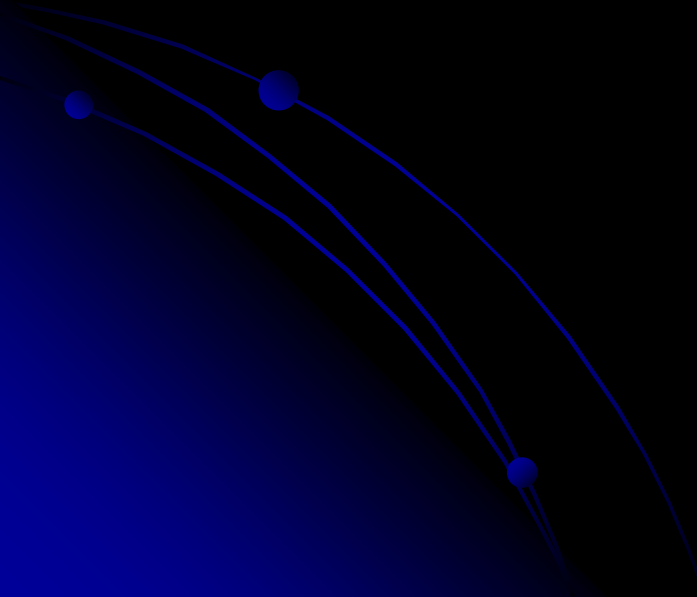
- 西方文化倫理核心
 - Belmont報告書
 - 自主、仁慈和公正
 - Beauchamp和Childress的生物倫理四原則
 - 自主、合法、仁慈和公正，
- 其他國家的倫理核心
 - 回教文化
 - 儒家思想
- 到開發中國家進行人體試驗，先熟悉該國文化背景，幫助甚大。

國際性研究之倫理

倫理核心觀念

- 各國的解讀有不相同
 - 研究人員應精心策劃計畫內容
 - 既能遵從美國政府相關規定
 - 又能符合尊重當地信仰與實務
- 

開發中國家的研究倫理

- 由西方國家資助的人體試驗計劃
 - 不斷面臨實務的考驗，
 - 激起各方對建立國際性人體試驗規範的討論，也因而產生一些共識。
- 

國際性準則

- 人體試驗的國際性倫理準則
 - 全球醫學組織委員會（**Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS**）首先於1982年訂定有關，並於2002年進行修訂。
 - http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm
- 開發中國家照護的倫理研究
 - Nuffield生物倫理會議報告(2002)
 - 主要是探討由已開發國家資助在開發中國家進行照護研究所衍生的倫理議題。
 - http://www.nuffieldbioethics.org/developingcountries/pp_0000001137.asp
- 流行病學研究審視倫理的國際性準則
 - 由CIOMS協同聯合國衛生組織及全球愛滋病防治計劃提出(1991)
 - http://www.cioms.ch/frame_1991_texts_of_guidelines.htm
- 研發HIV預防疫苗的倫理考量
 - 在UNAIDS的指導方針中特別指出需考量的要項
 - <http://www.unaids.org/en/in+focus/topic+areas/vaccines.asp>

國際性準則

- **臨床試驗準則(GCP)**

- 聯合國衛生組織提出(1995年)
- 針對在人體進行藥物實驗做出規範，也將適用於藥物研發的各個階段及上市後的管理
- <http://www.who.int/medicines/library/par/ggcp/GCPGuidePharmaceuticalTrials.pdf>

- **國際協調會(ICH)-人用藥物註冊技術性資料需求**

- 結合歐、日、美等國專家探討藥品註冊的技術問題
- 希望藥品註冊時，有較一致的內容、用藥指示和說明，
- 並減少新藥研發過程中不必要的人體、動物實驗，縮短新藥開發的時程，
- 同時確保藥物的品質、安全和效能。
- <http://www.ich.org/>

國際性準則

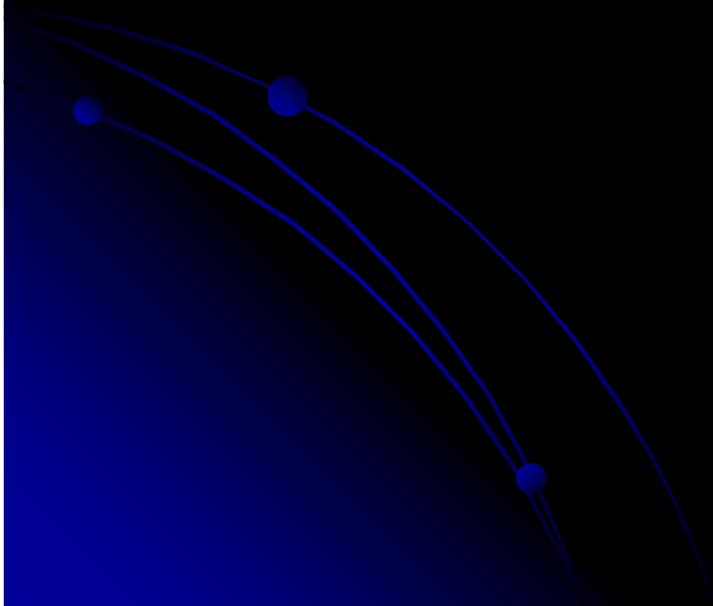
- 生物醫學研究倫理審查準則
 - 世界衛生組織訂定(2000)
 - 做為世界各國審視倫理議題的規範
 - <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ethics.pdf>
- 美國國家生物倫理諮詢委員會報告(2004)
 - 特別針對美國研究人員在他國進行第三階段藥物臨床試驗時，必須是基於適症患者或當地居民的健康需求，方得進行
 - 報告中對於其他型態的研究，也有諸多討論。
 - <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>

提供其他參考資源之聯結

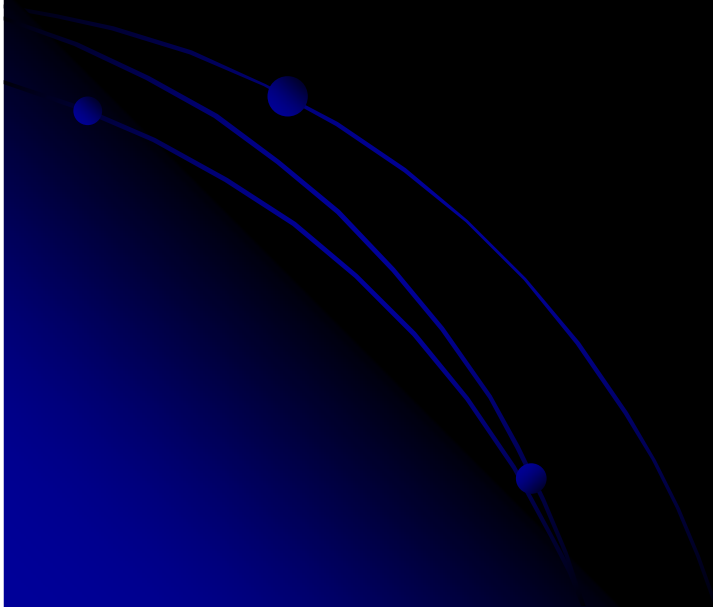
- 對受試者的保護
 - 聲明同意書
 - 弱勢族群
 - 對孩童進行研究
- 評估研究計畫
 - 研究目的、合宜的研究方法
 - 利益、風險評估
 - 社會、政治及經濟環境評估
- 臨床研究實務
 - 臨床試驗
 - 臨床試驗使用安慰劑
 - 西方國家與開發中國家臨床實務之對照
- 赫爾辛基聲明之釋義
 - [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/2001/issue4/79\(4\)declaration.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/2001/issue4/79(4)declaration.pdf)

最終目的

是使實驗受試者的風險降至最低



案例研讀



倫理考量

採用安慰劑和涵括弱勢族群受試

AZT安慰劑試驗

- AZT在先進國家已視為對感染HIV病毒的懷孕婦女及其新生兒的標準治療法。
- 上述的療程費用遠非開發中國家所能負擔—如非洲
 - 11個開發中國家的研究人員聯合UNAIDS、WHO、CDC、NIH
 - 分別在非洲及泰國進行實驗
 - 一組施以短期、較不集中(花費較低的治療)
 - 另一組採行安慰劑對照
(原本這些地區對感染HIV的婦女根本不予治療)
 - 結果：
 - 接受短期治療組中，不哺乳的母親將HIV傳給新生兒的比率降為50%
 - 哺乳的母親將HIV傳給新生兒的比率降為38%。

這項試驗引起廣泛的討論

- 眾所質疑本試驗中採用安慰劑是否合乎人道？
 - 既然已知藥物實際具有療效，只因為費用負擔的問題，排除治療的可能，僅採短程甚至是安慰劑的治療方法，作法是否合乎倫理上可接受之範圍？

倫理考量

弱勢族群，利益、風險分擔不均

Surfaxin之研究

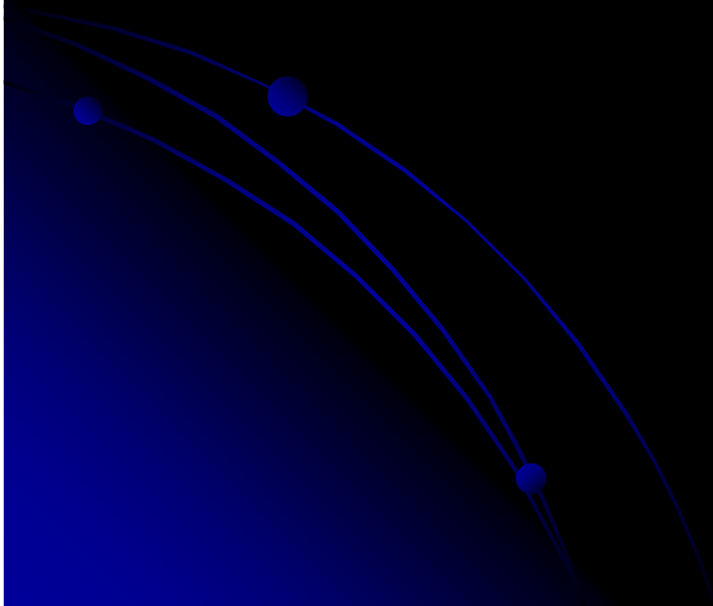
- 美國國內已知該藥對呼吸困難症狀確有療效，
 - 以嬰兒為測試對象，
 - 再以安慰劑對照實驗顯現療效此臨床試驗更易引起人道倫理的責難。
- 該公司轉至拉丁美洲進行試驗
 - 因當地嬰兒普遍罹患肺部疾病
 - 而且尚無有效的治療方法

倫理考量

- 受試者—嬰兒則無法行使同意權，
 - 必須有更好的保護措施
- 公平原則
 - 享受利益和風險承擔的主體不同
 - 由於藥廠想將藥品在美國上市，頂多嘉惠一些開發中國家
 - 然而，承擔試驗風險的卻是拉丁國家嬰兒，嚴重違反公平原則。

解決之道

- 業者或許從人道考量重新設計實驗
 - 例如：免費或低價供應拉丁美洲10年用藥，似乎可以提供該國參與試驗嬰兒的家庭獲得康復的較佳選擇。



倫理考量

不恰當的受試者同意書和弱勢族群

安徽省之研究

- 1999年，一位前哈佛公衛學院研究人員向美國人權協會舉發：
 - 位在中國大陸安徽省邊陲民族區進行的流行病學研究對象權益受侵害。
 - 美國哈佛公衛學院、伯寧漢婦女醫院、麻省精神醫學機構及中國安徽醫學大學共同合作
 - 居民患有罕見的基因疾病，非常適合進行氣喘、肺部疾病、高血壓、懷孕異常等疾病研究，
 - 中國政府及研究夥伴也認同此地適合研究，並徵求實驗對象同意後，展開研究。

倫理考量

- 部分參與實驗者是文盲
 - 他們究竟是出於自願，
 - 亦或受金錢的不當誘惑加入實驗，遭到質疑。
- 2003年，美國人權協會調查發現
 - 哈佛公衛學院人體試驗委員會並未就計畫中的倫理觀念妥善鋪陳

隱含意義

- 舉凡含刮人體試驗都要特別盡到保護之責
- 所有研究人員更要考量：
 - 部分人群，
 - 尤其是偏遠部落居民，是否具足夠能力同意參與實驗

審議計畫之規範

美國政府倫理審議規範

- 由美國政府資助的人體試驗研究計畫須經人體試驗委員會或倫理委員會審議
- 大部分由美國政府資助的境外研究計畫應經美國及研究所在國之人體試驗委員會審議
- 私人企業將提送食品藥物檢驗局之產品試驗，須經不特定審議會核可後方可進行

審議計畫之規範

實驗所在國之倫理審議

- 境外研究計畫不只要符合美國國內相關規定，更要經實驗所在國審議核可
- 各國對人體試驗核可之機構各異，
 - 有些如印度及甘比亞，對國內外研究計畫之審議，均有明確規範；
- 未有明訂者，通常由衛生單位負責審核。

實驗所在國之倫理審議

未訂明確規範國之處理方式

- 未設審查機構的國家通常會尋求鄰國協助：
 - 例如幾內亞•比紹
- 拉丁美洲國家
 - 則分別經當地科技部門及獨立的倫理審議會核可
- 中、東歐國家也有不同的審議機制：
 - 目前朝向國家型機構、訂定為國家政策方式進行。
- 研究人員有必要了解研究所在國對人體試驗審查的相關機制

實驗所在國之倫理審議

當地的人體試驗委員會(Local IRBs)

- 是指等同性質的機構、同地理區內或獨立的人體試驗委員會
- 必須：
 - 向美國人體健康服務部轄下的人體試驗保護協會註冊登記。註冊網址
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/assurance/regirbi.htm>
 - 保證依循人體試驗保護協會之規定審核計畫

人體試驗委員會之組成

- 當地的倫理審查會
 - 符合美國政府之認定標準，即可註冊成爲人體試驗委員會。
- 當地獨立的人體試驗委員會
 - 可註冊成爲當然的人體試驗委員會
- 當地如無相關設置
 - 美方的研究人員有義務將人體試驗委員會的觀念導入，並協助成立類似組織

人體試驗委員會成員之資格

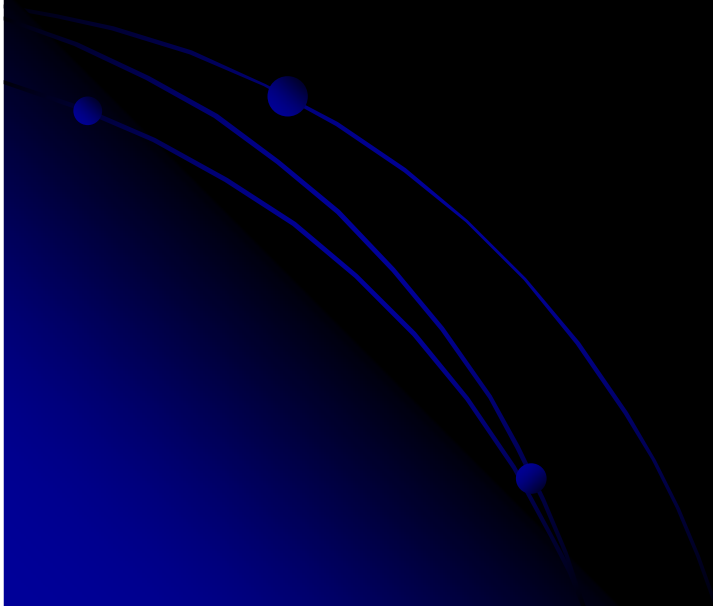
- 人體試驗委員會之組成應遵循美國政府之規定：
 - 至少由5人組成人體試驗委員會，每人至少具備以下一項資格：
 - 組織內的科技專家
 - 組織內的非科技專家
 - 組織外的相關科技專家
 - 當地主要群組代表（教師或工人代表）
 - 兩性代表
 - 設主席一人，並有專職執行人員一人。

特定國家之規定

- 中國之人體試驗相關規定
- 南非之人體試驗相關規定

結 論

- 研究人員在國內、外從事研究工作時，
 - 應該對該地倫理觀念及其政府相關規範有明確的認知。





blackbird