

如何當個好PI

-計畫執行經驗分享

郭英調

台北榮民總醫院 教學研究部 感染科醫師
國立陽明大學 臨床醫學研究所副教授
台灣受試者保護協會 理事長

Develop process of Drug/Device

- Drug:
 - Non-clinical Lab studies
 - Investigational New Drug application (IND) : Clinical Investigation: Phase I, II, III
 - New Drug Application (NDA)
- Device:
 - Non-clinical Lab studies
 - Investigational Device Exemptions (IDE) : Clinical Investigation: NO Phases
 - Pre-market Approval Application(PMA)

「藥品優良臨床試驗準則」說明

Good Clinical Practice, GCP

- 為確保藥品臨床試驗之執行確實遵守研究倫理且試驗所得數據正確可信，……
- 本準則為判斷資料之可信度，及國內臨床試驗之倫理與科學品質能符合國際標準，以確保受試者之權利、安全與福祉，並與赫爾辛基宣言之原則相符…。

Phase I study

- 首次用於人體的試驗。
- 通常並非治療，或稱為人體藥理試驗。
- 主要以自願之健康受試驗者為試驗對象。
- 具顯著潛在毒性之藥品，通常以病患進行研究，同時評估藥效(I + II)。
- 初期安全性及耐受性之測試及估算
 - 此試驗常包括單劑量及多劑量給予。

Phase I study

- 藥動性質 (Pharmacokinetics, PK) 之評估
 - 了解藥品之吸收、分佈、代謝、排泄的性質。
 - 對評估藥品清除、及預估藥品本身或其代謝物之累積、以及潛在藥品交互作用非常重要。
- 藥效性質 (Pharmacodynamics, PD) 之評估
 - 血中藥品濃度與反應的相關性
 - 藥品活性之測量

Phase II study

- 以病人進行療效探索的試驗，決定第三階段試驗所使用之劑量及治療方法。
 - 早期的試驗：逐步劑量增加的設計，進行量效關係(dose-response)之初步估算。
 - 後期試驗：通常為隨機、同步對照組的試驗，以確認該適應症之量效關係。

Phase III study

- 確認療效之試驗。
- 提供藥品上市所需完整資訊，以支持藥品使用說明的依據。
- 上市後可更進一步地探索：
 - 不同疾病病患
 - 疾病之不同階段
 - 與不同藥品合併使用。

Phase IV

- 國內定義不一致
 - 研究法定義：了解長期副作用的監視研究。
 - 法規定義：取得許可證後進行的研究。

臨床試驗分期

期別	內容	對象
第一期(phase I)	安全性研究	健康志願者
第二期(phase II)	初步療效觀察	少數病人
第三期(phase III)	完整療效評估	病人
第四期(phase IV)	上市後的監視	病人

How Experimental Drug Are Tested in Humans

	Number of Patients	Length	Purpose	Percent of Drugs Successfully Completing*
Phase1	20 -100	Several months	Mainly safety	70
Phase2	Up to several hundred	Several months to 2 years	Some short-term safety, but mainly effectiveness, dosage	30
Phase3	Several hundred to several thousand	1-4		25-30

*For example, of 100 drugs for which investigational new drug application are submitted to FDA, about 70 will successfully complete phase1 trials and go on to phase 2; about 33 will complete phase 2 and go to phase 3; 25 to 30 will clear phase 3 (and, on average, about 20 of the original 100 will ultimately be approved for marketing)

How did sites/PI selected

- Population size
- Patients pooling
- Study site cost
- Regulatory framework efficiency
- IRB review time
- Site reputation
- Feasibility survey

Types of GCP Inspection

Types	Routine/Planned 例行性	For Cause/Triggered 無預警
Reason	Assigned for NDAs	Problems oriented
Initiation	Sponsor	Authority (DOH-TFDA)
Apply	Ongoing clinical trials	Ongoing or completed trials
Official Announce	\geq 1 week in advance	within 1 week in advance
Site	One site	All or one particular site

Before doing...

- **三思而後行**

- 足夠的人力、財源、
時間
- 足夠的能力
- 足夠的病人

PI 負責並督導臨床研究的執行！

- 研究計畫書 Protocol
- 受試者同意書 Informed Consent Form
- 個案報告表 Case Report Form
- 安全性 Adverse events
- 試驗藥品之管理
- 資料處理與分析
- 品質保證及品質管制

臨床試驗計畫書Protocol

1. 研究背景
2. 具體研究目的
3. 具體試驗設計
4. 隨機化方案
5. 病人入選和排除標準
6. 試驗實施的具體流程
7. 主要分析指標和次要分析指標
8. 樣本大小的要求
9. 資料收集方法
10. 統計分析

Clinical Trial Agreements & Budgets

- Read every documents carefully
- Negotiate between your institute and sponsor
- Enhance IRB and Legal process
- Defense your right.
 - Ask additional fee, eg. Overhead fee, bonus, patient transportation fee
 - Co-authorship of publication...

How to enroll more patients?

- Good doctor–patient relationship and patients care
- Patients management
 - Setup your own database
 - Case manager by your assistant
 - Educating Communities about Participating in Clinical Trials
- Information technology
- Clinical Research Collaboration Network

Ethical issue & Adverse event

- Protect your patients!
- Complete informed consent process
- Read AE reports from other sites
- Find out any AE and report it.
- Interpretation of causality
- Enhance patients compliance

個案報告表〈Case Report Form〉

- 任何觀察與發現均正確且完整的記錄在個案報告表上，紀錄者並應簽署。
- 在個案報告表上的任何更正或原始資料的備份過程，不得消除原始登錄。
- 更正錯誤記載時，應在原始登錄上畫線刪除，並在其旁填入新的資料，同時由更正者簽署及註明日期，必要時應記錄更正原因。
- 電腦資料的處理應由經授權的人員加以輸入及更正，任何更正及刪除均應加以記錄。

Documentation

- 凡走過必留下痕跡，若無痕跡表示沒走過
- Documentation, Documentation, Documentation
- If you do it - Document it!
- If you document it -- Do it!
- If it is not documented - It did not happened!

試驗主持人Principal Investigator

1. 應完全熟悉主持人手冊(investigator brochure)。
2. 保證具有充分的時間，工作人員和設施執行計畫。
3. 能在規定之時間內募集足夠之受試者。
4. 遵守試驗計畫書(protocol)及藥品優良臨床試驗規範(GCP)，接受監測者和管制程序的監督。
5. 保證對研究資料、受試驗者的隱私權和試驗委託者提供之資料保密。
6. 正確收集資料、記錄供做成報告。
7. 發生重大影響臨床試驗執行之情形，應立即向試驗委託者、人體試驗委員會及主管機關提出書面報告。

赫爾辛基宣言

(Declaration of Helsinki)

涉及人體研究的倫理原則。

- 世界醫學會於1964年發表。
- 經多次修正，最新為 2008年版。
- 有中文翻譯版。
- 共三十五條。

第三條 人類健康是醫師職責

- 醫師之職責在促進及維護人類(包括參與研究者)之健康，其專業知識及良知應奉獻於此一使命。

第四條 保障病人最大利益

- 世界醫學會之日內瓦宣言 (Declaration of Geneva) 中，規範醫師必須以「病人之福祉為首要之考量」，而國際醫療倫理規章 (International Code of Medical Ethics) 亦宣示「提供醫療照護時，醫師應保障病人之最大利益」。

第五條 研究之必要性

- 醫學之進步奠基於科學研究，而此研究終究必須仰賴以人為受試者。未能參與人體研究之族群應給予適當的機會參與研究。

第六條 受試者之利益優先

- 在進行有關人體之醫學研究時，應將受試者之利益置於任何其他利益之上。

第七條 要不斷研究

- 進行人體研究之首要目的，在於了解疾病之成因、及其發展過程和影響；並改善各種預防、診斷及治療之方法。即便對目前已知之最佳治療，也應不斷地經由研究來評估其安全性、有效性、有用性，可近性及其品質。

第八條 研究一定有危險

- 在醫療行為及人體研究中，大多數的治療程序都涉及一定的危險與身體之負擔。

第九條 弱勢受試族群

- 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。

赫爾辛基宣言之內容

- 甲. 引言
- 乙. 醫學研究之基本原則
- 丙. 兼顧醫療照護的醫學研究之附加原則

第十一條 保障受試者是醫師職責

- 醫學研究中，醫師之職責是在於保障受試者之生命、健康、尊嚴、品格、自決、隱私及個人資料之保密。

第十二條 研究必須符合科學原則

- 涉及人體之醫學研究，必須依循普遍接受之科學原則，並奠基於對科學文獻之徹底瞭解，相關資訊之掌握，及適當的研究數據及動物實驗之結果。
- 實驗動物之福祉也應予以尊重。

第十三條 研究要注意對環境影響

- 對於可能影響環境之研究都必須謹慎進行。

第十四條 對研究計畫書內容的要求

- 在研究計畫書中，有關人體研究的每一個步驟，皆應清楚陳述其研究設計與執行內容。
- 試驗計畫書需檢附相關倫理考量的聲明，並應符合本宣言所揭櫫之原則。

第十四條（續）計畫書內容要求

- 此研究計畫書中必須說明
 - 經費來源、贊助者、相關機構、其他潛在利益衝突、對受試者的誘因，
 - 及發生研究傷害時，受試者可獲得的治療及/或補償。
 - 計畫書中應說明研究結束後，若結果顯示新治療方法有效時，受試者如何繼續接受此新治療方法或其他的治療方式。

第十五條 研究倫理委員會

- 研究計畫書必須先由研究倫理委員會考量、評論、指導及核准後，方可進行研究。
- 此委員會，必須獨立於研究者、贊助者、或任何其他不當影響力之外。

第十五條(續) 研究倫理委員會要合法

- 此委員會應考慮該國及國際上與人體研究有關之倫理、法律、相關法規及作業標準。
- 任何國家之倫理、法律、相關法規及作業標準，皆不應減損或忽視本宣言對受試者所宣示之保障。

第十五條(續) 監測試驗進行及變更

- 委員會應有權監測進行中的試驗。
- 研究人員有責任向委員會提供監測資訊，特別是任何嚴重不良事件。
- 計畫書之任何變更應經此委員會考量及核准後，方可進行變更。

第十六條 研究執行人員需經認證

- 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。

- Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. (2008)
- **Medical** research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons. (2000)

第十六條(續) 研究人員需負所有責任

- 對於人體試驗所產生的責任歸屬，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。

第十七條 弱勢受試者

- 在弱勢受試者或族群進行之人體研究，僅有當此研究符合其首要健康需求，並可合理預測這些人員或族群可由研究結果中獲益時，方屬適當。

第十八條 風險利益評估

- 任何人體研究，事前須審慎評估對受試者或其族群可能的風險與負擔，相對於其可能帶來之預期益處。

第十九條 臨床試驗需登記公開

- 所有臨床試驗需在納入第一位受試者前，須登記在可供大眾取得的資料庫中。

第二十條 提前結束研究

- 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。

第廿一條 研究重要性 VS 風險

- 唯有在研究目的之重要性超過受試者可能遭受的風險時，人體研究才可進行。

第廿二條 志願參加

- 一般人參與人體研究必須是志願參加。雖然有時需要諮詢家人或社區領袖的意見，一般人須是在自由意志下同意方可參與人體研究。

第廿三條 保護受試者隱私

- 應採取一切之預防措施，以保護受試者之隱私，維護其個人資料的機密性，並將此研究對其身心及社會地位之影響降到最低。

第廿四條 同意書內容

- 在一般人的人體研究中，每一個可能的受試者，必須被告知該研究的目的、方法、經費來源、任何可能的利益衝突、研究人員所屬機構、該研究可預見的益處，及可能伴隨的危險與不適。
- 受試者也應被告知其擁有的權利，包括可拒絕參與研究，或可隨時撤回同意而不受報復。
- 需特別注意需滿足受試者對特定資訊的需求，及告知的方法。

第廿四條（續）同意書簽署

- 在確知受試者已充分瞭解以上資訊後，醫師或適當合格之人員應取得受試者於自由意志下簽署之受試者同意書，此受試同意書以書面行之為佳。
- 若受試者同意書無法以書面方式行之，則非書面之同意必須經過正式地紀錄與見證。

第廿五條 現成檢體資料之同意書

- 當使用可辨識之人體組織或資料進行研究時，通常醫師必須取得同意後，方可收集、分析、儲存和/或再利用。
- 在不可能或無法取得同意之情況，或取得同意後將造成研究無效時，此種研究需經研究倫理委員會審議和批准後，方可在免除同意書之情況下進行。

第廿六條 取得同意書需注意

- 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。

第廿七條 無行為能力之同意書

- 若潛在受試者無行為能力時，研究人員必須取得法定代理人之同意。
- 但唯有在研究本身有其促進上述族群健康之必要性，而研究又無法於具行為能力之受試者身上施行，且將研究本身之風險和負擔極低時，方可進行研究。

第廿八條 贊同 (assent)

- 若潛在受試者被視為無行為能力，但能表達同意參加研究之決定時，醫師除了應取得該受試者法定代理人之同意外，亦必須取得其贊同。
- 應該尊重潛在受試者不贊同的意見。

第廿九條 無同意書之研究

- 在身心狀況無法表達同意之受試者(如神智不清者)進行的研究，只有當此無法表達同意之身心狀況是參與研究必須有之的條件時才可進行。
- 此時醫師應取得該受試者法定代理人之同意。若無法定代理人而研究無法延遲時，可在未取得同意下進行。

第廿九條（續）無同意書之研究

- 但對於此種在無法簽署受試同意書之受試者的研究，研究人員應於計畫書中，陳述其研究之具體理由，且須先經研究倫理委員會核准。
- 但仍並應儘速從受試者本人，或其法定代理人處，取得繼續參與此研究之同意書。

赫爾辛基宣言之內容

- 甲. 引言
- 乙. 醫學研究之基本原則
- 丙. 兼顧醫療照護的醫學研究之附加原則

第卅一條 結合醫學研究與醫療照護

- 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。

第卅二條 對照組

- 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：

第卅二條（續）安慰劑對照組

- 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。

第卅三條 研究結果告知

- 研究結束後，每一個參與研究的病人，都應被告知研究結果，且得以分享研究成果，例如可接受經此研究證實為有效或其他合宜的治療方法或好處。

第卅四條 拒絕參與研究

- 醫師應全盤告知病人，那些醫療照護與研究有關。
- 病人的拒絕參與研究或中途退出，絕對不應影響醫病關係。

第卅五條 恩慈療法研究

- 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。

計畫主持人與團隊之責任與管理

1. 依規定將計畫書送審
2. 取得受試者知情同意
3. 依計畫書執行
4. 照顧受試者的需要
5. 依規定通報不良事件
6. 保存相關文件接受稽查核