



## 專題企劃

# 從美國2013年2月人體試驗指引 (Guidance) 檢視人體試驗利益衝突之管理

臺灣新竹地方法院法官 ◀◀◀◀ 李毓華

## 目次

壹、人體試驗簡介	二、種類
一、人體試驗之定義	三、管理方法
二、人體試驗階段	四、人體試驗管理利益衝突之重要性
三、特性	參、美國指引介紹
四、當事人	一、背景介紹
五、人體試驗涉及之法律與倫理問題	二、指引內容簡介
貳、利益衝突概念介紹	肆、結論
一、利益衝突定義	

## 壹、人體試驗簡介

### 一、人體試驗之定義

人體試驗此名詞有許多不同但相似之用語，有稱人體試驗、人體實驗、臨床實驗等，在英文上亦有不同之用語，例如："Clinical Trial"、"Biomedical Research"、"Human Experimentation"、"Human Subject Research"等，觀諸我國相關法律中之用語分別有以下幾種，首先，醫療法第八條規定：「人體試驗」係指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、新藥品、新醫療器材及學名藥可用率、生體相等性之試驗研究。藥事法第四十四條則規定：試驗用藥物，應經中央衛生主管機關核准始得供經核可之教學醫院「臨床試驗」，以確認其安全與醫療效能。另藥品臨床試驗準則第三條第一款規定：「臨床試驗」，以發現或證明藥品在臨床、藥理或其他藥學上之作用為目的，而於人體執行之研究。分析上開法條用語

可見，醫療法上之用語為「人體試驗」，而其規定於人體施行之試驗種類包括新醫療技術、新藥品、新醫療器材及學名藥可用率、生體相等性之試驗，然於藥品臨床試驗準則中之用語為「臨床試驗」，其規定乃指於人體試驗藥品之作用，似乎醫療法中之所指之範圍較藥品臨床試驗準則要廣，本文以下為統一用語，採取定義上似屬於廣義之「人體試驗」。

### 二、人體試驗階段

人體試驗之研究階段流程大致上為，要先提出人體試驗之申請，申請通過後方可進行人體試驗分期階段，人體試驗共可分為四期<sup>1</sup>：「（1）第一期（Phase I, Human Pharmacology）是指人體藥理研究，此一階段主要目的在於瞭解藥物之安全劑量，在人體可能承受之最高劑量，申言之，其主要目的在於確認人體可忍受之劑量範圍，並藉此瞭解該藥物對於人體之毒性及藥物在人

<sup>1</sup> 曾靖雯，新藥人體試驗契約之探討，國立成功大學法律學系碩士班碩士論文，頁9-10（2006）。



體之吸收、分布、代謝、排泄之速度和程度，此階段通常在特定的臨床試驗病房中，由有經驗之醫師來執行，至於參與者通常為數名或數十名成年健康志願者，若涉及癌症藥品則由少數病人參與之，此一階段主要為藥物動力學（Pharmacokinetics）、藥物效力學（Pharmacodynamics）、耐受性（Tolerability）、安全性（Safety）等方面之研究。（2）第二期（Phase II, Therapeutic Exploratory）是指治療探索，此一階段主要目的在於探索藥物的療效與安全性，申言之，此一階段主要目的在於初步觀察藥品可能之療效，並找出具有最佳療效、或可接受副作用之相應劑量範圍，並檢討治療之可行性，參與者為經由嚴格篩選出來同質性高之病人，亦即挑選無其他疾病、只患有確定適應症之病患，避免同時患有其他疾病會影響評估效果。（3）第三期（Phase III, Therapeutic Confirmatory）指治療確認，主要是要確認藥品之療效性、安全

性、適應症、不良反應、交互作用、危害比率（Benefit/ Risk Ratio）等，在試驗設計上主要以隨機分配、雙盲試驗及對照試驗方式進行，此一階段是涉及藥品是否得以上市之重要階段，此一階段若證實藥物療效，可申請新藥上市許可（New Drug Application, NDA），故而通常稱為樞紐試驗（Pivotal Tset）。（4）第四期（Phase IV, Therapeutic Use）指治療用途或治療使用，此階段是藥品上市後之追蹤、監測（Post Marketing Surveillance, PMS），且與已核准之適應症相關，監測該藥物是否有先前幾個階段未發現之副作用或不良反應，申言之，此階段目的在於進一步瞭解安全性和療效之相關資訊、修正藥物劑量、評估死亡率、罹病率並長時間蒐集安全性數據並進行流行病學之研究等，此階段是透過大量病人進行長時間之觀察」。可藉由下列二個圖表來表示上開四個流程之主要區別（表1<sup>2</sup>）及其流程圖（圖1<sup>3</sup>）：

三、特性

表1 新藥研發程序表

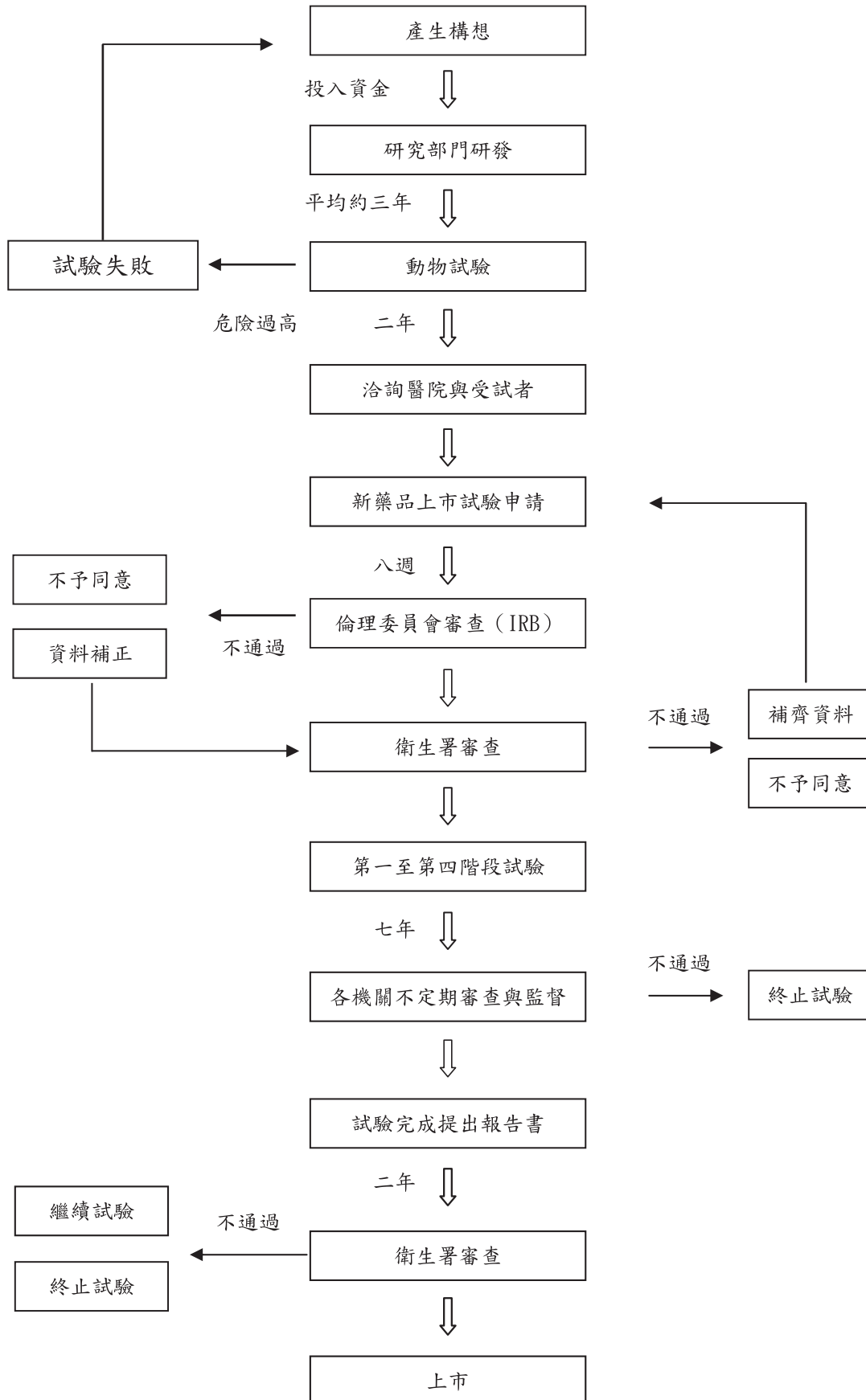
試驗階段		平均時程	受試人數	目的	
第一階段（早期研究）		2-5年	無（實驗室試驗）	安全性及	新化學物質的篩選
第二階段（臨床前試驗）		1-4年	無（動物試驗）	生物活性試驗	動物之毒理與藥理試驗
第三階段（IND申請）				申請進行臨床人體試驗	
第四階段 （臨床人體試驗）	Phase I （人體藥理）	1年	20-80名 健康志願者	決定安全性（Safety）及劑量範圍	
	Phase II （治療探索）	2年	100-300名 志願病患	評估有效性（Efficacy）及不良反應 估算後續試驗劑量	
	Phase III （治療確認）	3、5年	1000-3000名 志願病患	確認藥品之安全性和有效性，偵測副作用 與不良反應等情形	
第五階段（NDA）		2年		申請查驗登記 審核/通過	
第六階段	Phase IV （治療用途） （上市後監測）	數年	數百人至數千人	追蹤藥品對人體長期之影響，收集與分析 不良反應報告，觀察有否其他新適應症	

2 曾靖雯，前揭註，頁10（2006）。

3 方尚文，人體試驗對既有醫療法制衝突之研究，中原大學財經法律研究所碩士論文，頁23（2004）。



圖1 人體試驗程序簡表





人體試驗為醫療行為態樣之一種，故而醫療行為幾個重要特性，人體試驗均具備之，主要特性有：倫理性、多樣性、侵襲性、救命性、協力性、專屬性、裁量性、專門性、密適性、閉鎖性、有限性、不確定性、風險性、傷害發生容任性、資訊之高度不對稱性、私利性與公益性衝突等等<sup>4</sup>。以下主要針對下列幾項與本文有關之特性加以說明：

#### (1) 侵襲性、風險性

一般醫療行為同時兼具正面利益（醫療效果）與負面效果（侵襲，通常指副作用等），而人體試驗因為所有試驗都處於未確定階段，故而其所呈現之風險性更高於一般之醫療行為。

#### (2) 資訊之高度不對稱性

常規醫療相關資訊之內容與取得管道較為普遍、公開，資訊數量通常較多，或有可能達成資訊趨於平衡之理想狀態；然臨床試驗，因試驗相關資訊具高度商業及學術價值，而有相當程度之秘密性，其主要資訊仍掌握在藥廠與試驗醫院手中，故若上開主導者隱匿負面報告，受試者難以自行取得資訊<sup>5</sup>。

#### (3) 私利性與公益性之衝突

新藥研發就委託試驗藥廠及執行試驗醫生等人而言，具有龐大之商業及學術研究利益，而有高度之私利性，尤其人體試驗為藥廠所主導，商業性質濃厚更甚常規醫療，投資額巨大且事關藥廠之獲利與存續，有追求效益化之傾向；就受試者而言，參與人體試驗雖有失敗、受損之風險，但可能獲得較先進之藥物、提高治癒或存活機率，亦有私利。另從全民角度，醫藥科技進步、新藥研發成功，所有人皆為潛在性之可能受益者，故具有濃厚公益性質<sup>6</sup>。簡言之，人體試驗可能涉及之私益為（廠商之

商業利益、研究機關之學術研究利益，但有時會同時兼具商業利益，受試者之受治療之健康利益），而涉及之公益為（醫藥技術進步、公眾健康利益）。舉例說明，人體試驗階段可能涉及公益與私益衝突、交集，而其中一個曾經討論之議題便是有關安慰劑可否使用之問題，主張否定說認為，認為個案病人之生命、健康利益應優先於獲得科學研究成果，肯定說者主張，唯有透過安慰劑之對照試驗方得全面、客觀呈現、評估藥品之療效，且新藥進入市場公眾皆有可能使用到該項藥品，故透過更嚴密之試驗以減少不可預測之風險，對於公眾健康有其必要性。折衷說（附條件之肯定說）認為，只有在特定條件下才能使用安慰劑，如果存有有效之治療方法，該限制即為「不當然引起病人死亡或身體功能失常」，即以不損害受試者健康為前提方得使用之<sup>7</sup>。除了上開議題外，人體試驗研究進行中，處處可見公益（受試者、全民健康利益）與私益（商業利益、學術追求利益）相互拔河、衝突之狀況，然不管如何，最終於取捨利益優先順位時，仍應以受試者最佳利益、全民健康利益為一個主要、優先考量因素。

#### 四、當事人

人體試驗乃由多方人員參與，即一個人體試驗可能涉及多個法律、契約關係，其所涉及之關係人共有：「試驗委託者（Sponsor）」：依藥品優良臨床試驗準則乃指臨床試驗之發起及管理者，一般而言通常是指製藥公司或生技公司（藥商、藥廠）；「受託研究機構（Contract Research Organization, CRO）」：依藥品優良臨床試驗準則第九款乃指和試驗委託者締結以承擔臨床試驗一部或全部工作之個人或機構，通常是指新興之新藥研發委外服

4 曾靖雯，前揭註1，頁14-17。

5 同前註，頁16。

6 同前註，頁16。

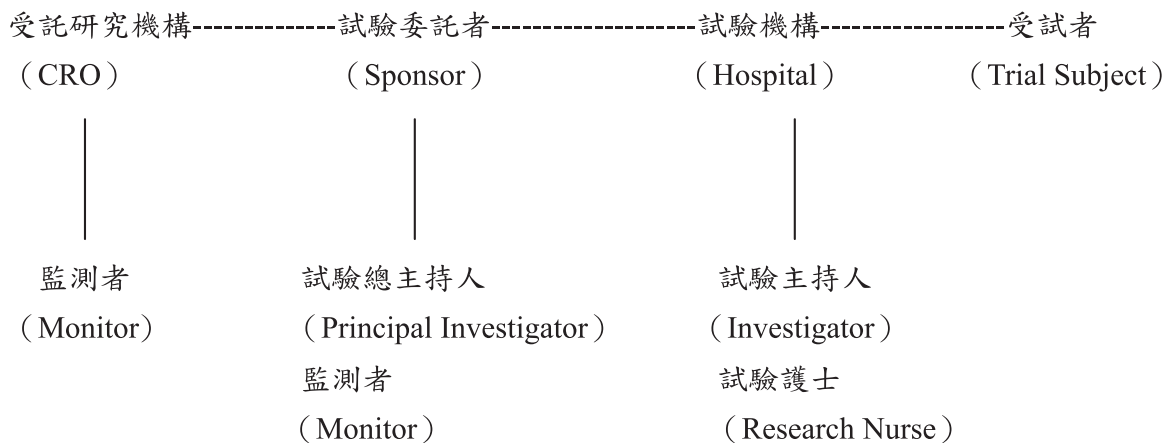
7 同前註，頁19。



務產業（研發及技術委辦服務機構），例如：Quintiles Transnational Corp.；「試驗總主持人（Principal Investigator, PI）」、「試驗機構（Hospital）」：依藥品優良臨床試驗準則第3條第6款係指執行臨床試驗之醫療機構，而依醫療法第56條所規定之教學醫院便是試驗機構。而在前述機構內實際參與人體試驗之人員為：「試驗主持人（Investigator）」、「試驗執行人（臨床試驗護理師，或稱Research

Nurse）」、「監測者（Monitor）」及「受試者（Trial Subject）」<sup>8</sup>。由上開說明以及下列圖表便可見一個人體試驗中所涉及之人員相當多及複雜，而不同人員背後具有不同之利益及考量，這也是為何利益衝突在人體試驗相形重要之原因。上開各關係人之關係圖可以下列圖2示之：

圖2 新藥人體試驗關係簡圖<sup>9</sup>



## 五、人體試驗涉及之法律與倫理問題

人體試驗所涉及之倫理法律議題若以試驗進行之時間作為分類，可分為試驗之前、試驗期間與試驗之後，在試驗之前，需要考慮之問題乃試驗之設計、審查、與對受試者告知之問題；試驗期間，應考量之議題包括對受試者退出試驗權利與隱私權之保障、監控與回報機制的建立與執行及試驗中止等；至於試驗結束後之議題包括如何讓受試者分享相關試驗成果、取得適當健康與醫療資訊、利益分享機制之建立、研究成果的發表與發表倫理、保密問題等<sup>10</sup>。此外，整個人體試驗還需加以關注之議題便

是利益衝突問題，詳後述。

## 貳、利益衝突概念介紹

### 一、利益衝突定義

「利益」此名詞之概念，依歸屬主體之種類可分為個人利益、組織利益、社會利益、國家利益、區域利益、全球利益等，若從所涉及主體性質則可分為私利與公共利益，前者指該利益與個人、私人組織有關，後者則指該利益與社會、國家、社會等公眾利益相關之利益。利益從屬性上尚可分為「財產上利益」與「非財產上利益」，「財產上利益」泛指動產、不

<sup>8</sup> 同前註，頁47。

<sup>9</sup> 同前註，頁48。

<sup>10</sup> 牛惠之，跨國人體試驗相關倫理與法律問題—成熟伙伴關係、利益分享與雙重醫療標準之省思，月旦法學雜誌第141期，頁11-12（2007）。



動產、現金、存款、外幣、有價證券、債權或其他財產上權利及其他具有經濟或得以金錢交易所取得之利益，「非財產上利益」指升遷、名譽、學術地位、等非關財產之利益。而本文後續要介紹之美國規範範圍限定於「財產上（財務上利益）」，而該規範中所謂「財務上利益」之定義係指具有金錢上價值之任何事物，不論該價值是否易於確定<sup>11</sup>。

利益衝突並無統一之定義，可指一個決策者（主管或工作人員），因個人、財務、商業或其他無關於機構、組織最佳利益之因素而影響有關於組織的決策，而於討論到利益衝突時多半著重在個人財務衝突之相關問題上，而法律存在之目的並非要全然禁止利益衝突，而是要尋求規範之機制<sup>12</sup>。學者認為利益衝突議題凸顯的是忠誠義務，要求組織內員工忠於組織之最佳利益，不得利用於組織之職位或所獲得知識、費用去達成個人之計畫<sup>13</sup>。

本文經整理國內外學者對利益衝突所下定義歸納後有以下幾種：「個人基於其受信賴的地位而在私益和職務責任間所產生的衝突<sup>14</sup>」（Jerome P. Kassirer）、「財物或個人考量可能影響研究者從事或陳報研究之專業判斷的情形」（美國醫學院協會，即Association of American Medical Colleges，簡稱AAMC）、「當法律上的義務或廣泛承認的專業規範，很有可能與個人其他利益相互妥協之情形<sup>15</sup>」（美國學術健康中心聯盟，即Association of Academic Health

Center）、「個人利益與個人現有職位義務下所應有的專業責任不一致之情形<sup>16</sup>」（James p. Orowski 和Leon Wateska）、「對於具體個案情況的專業判斷，其考量主要利益時，有受到次要利益不當影響的傾向出現<sup>17</sup>。」（Dennis Thompson）、「專業者或專業機構在專業領域外的其他利益考量，可能導致其專業考量有所退縮，或者是折衷專業者對相對人所負的專業義務<sup>18</sup>」（學者劉靜怡）、「一個人在專業上判斷不當乃因受到個人可獲得利益之影響<sup>19</sup>」（Kathleen A. Denis）、「特定職業的行為人因為從事某種對於特定人負有一定義務的工作，在進行專業判斷時，其判斷品質與執行職務的公正性面臨了一種享有主要利益者的權益可能會被其他次要利益不當影響的情形，這裡所謂的主要利益乃指法律、契約或一般社會通念下，行為人負有應當優先考量並且顧及服務對象權益的利益，以人體試驗為例，這種利益通常包含了試驗的自主性與安全性，以及受試病患的健康，至於次要利益則指不屬於主要利益的利益均屬之，它通常不是行為人義務性的作為，不直接隸屬該行為當事人內部關係的互動，但卻常是行為人願意執行其職務的主要原因與動機<sup>20</sup>。」（學者方尚文）、「一個專業判斷受到不當影響之人在其私益與其職務責任間所生的衝突<sup>21</sup>。」（學者王偉霖、劉江彬）、「利益衝突是發生於專業人員的一種處境，在其中該專業人員關於首要利益的

11 42 C.F.R. Part 50. § 603.

12 DANIEL L. KURTZ, HOW TO MANAGE CONFLICTS OF INTEREST—A GUIDE FOR NONPROFIT BOARDS, 2(1999).

13 Id. at 3.

14 Jerome P. Kassirer, Financial Conflicts of Interest, 27 AM. J. L & MED.149,152(2001).

15 Trudo Lemmens & Benjamin Freedman, Ethics Review for Sale? Conflict of Interests and Commercial Research Review Boards, 78 MILBANK QUARTERLY 547,547-84(2000).

16 Id. at 554.

17 Trudo Lemmens & Benjamin Freedman, supra note 15.

18 劉靜怡，產學合作、利益衝突與科學誠信，2009科技發展與法律規範雙年刊，中央研究院法學研究所，頁134，2009年。

19 Kathleen A. Denis, University Licensing and Technology Transfer, 666 PLI/PAT 317, 328(2001).

20 方尚文，前揭註3，頁81。

21 王偉霖等著，國際技術授權移轉制度理論與實務：兼論台灣例立法與產學因應之策略，頁184（2010）。



專業判斷，容易受到次要利益的不當影響<sup>22</sup>」（學者劉宏恩）。

由上開多位國內外學者文章可見，利益衝突之定義有許多不同之詮釋，綜合上開各學者見解，可歸納出利益衝突之幾個重點內涵、要件有<sup>23</sup>：1. 基於職務所產生之主要或首要義務（即主要義務應顧及之首要利益）；2. 同時存在次要利益，甚至第三、第四等後順位之利益出現，而次要利益、甚或第三、第四利益主要與私人利益有關；3. 主要或首要利益與次要（或後順位）利益產生不一致之情形（亦即多重利益之衝突）。至於利益衝突之定義，本文原則上與學者劉宏恩之定義相同，而此種首要利益受到次要利益影響之定義亦為許多美國學者採用之定義。

利益衝突應該是產學合作運作過程中經常會出現之「現象」，因產學合作中，相關參與者角色多元、合作參與過程複雜之特色經常會產生此種現象，本文之所以會將利益衝突之屬性定位為「現象」，乃因為此本質上應為一個中性、客觀之狀態，利益衝突並不當然落入負面評價及違反性之評價。國內學者劉宏恩也採同樣的見解，可由學者劉宏恩文章中之一段話印證：「事實上，未必所有的『利益衝突』都必須被完全避免或排除，某些潛在影響較輕微的情況下，有可能只需要用『公開揭露』和『審查監督』等方式，加以控制或管理即可。在專業倫理和研究倫理上，『利益衝突』並不等於我國俗稱的『利益輸送』問題，仍然還可能存在有專業倫理上的『利益衝突』的處境發

生<sup>24</sup>」。然一般刻板印象會直覺將利益衝突聯想到利益輸送等負面評價，然利益衝突僅為一個社會上因人際互動及社會生活下所必然存在之客觀現象，此概念應先釐清之。

## 二、種類

本文試圖統合目前國內所有利益衝突所為之分類，並將之歸納後，重新分類並以下列幾種標準分類之，並且簡單說明區分實益<sup>25</sup>：

### （1）以衝突主體分類：

區分為「個人的利益衝突」與「機構的利益衝突」。前者指研究者本人為利益衝突之主體，亦即利益衝突發生在專業人員或研究者個人，例如：某國立大學生化學之教授從事某生物技術之研究，而教授於從事研究計畫時之客觀或專業性判斷，可能會因研究結果所產生之利益而受到影響，亦即研究客觀性、專業性與其他利益產生衝突，例如，可能因為研究成功而擁有公司股票或得到研究經費補助等。而「機構利益衝突」乃指當機構或其負責人因財務上利益，藉由決策方式不當影響機構本身應遵守之主要利益（義務<sup>26</sup>），亦即機構本身為利益衝突之主體，其同時涉及自身機構利益與資助者之利益，而二者利益產生不一致之情況。這裡所謂的機構包括大學、研究機構、專業組織、政府組織等組織在內。在生技（醫）產業中，機構跟資助來源（產業界）之互動越來越頻繁，此種合作除了帶來正面效益外，合作期間所可能產生之利益衝突也應值得重視，舉例而言，當大學或研究機構透過技術移轉或授權將研究成果分享予產業界並因此獲得財務上之

22 劉宏恩，生物醫學產學合作中的利益衝突，生物醫學，第3卷第4期，頁489，2010年。劉宏恩教授前開文章進一步說明如下：「首要利益（primary interest），並不是指該專業人員或機構自身的利益，而是指其在專業關係上首先應該考量的利益、或是專角色上首先應該去滿足的利益，例如醫師在專業上考量的首要利益應該是病人的健康福祉，科學家應該考量的首要利益是研究的客觀正確性。至於「次要利益」（secondary interest）則往往是指該專業人員自身可得到的利益，例如他個人因為治療病人或進行研究可得到的財務利益、名聲或地位。」

23 李毓華，從美國生醫研究利益衝突新規範檢視我國相關法制，醫事法學，第19卷第2期，頁32（2012年12）。

24 劉宏恩，前註22。

25 李毓華，前揭註23，頁32-34。

26 BERNARD LO AND MARILYN J. FIELD eds, CONFLICT OF INTEREST IN MEDICAL RESEARCH, EDUCATION, AND PRACTICE, 218(2009).



利益回報時，於此過程中，大學或研究機構所獲取的財務利益有可能與大學或研究機構本身所應秉持之學術利益產生衝突。區分此類衝突之實益在於，衝突主體是個人時，其規範方式可透過其所屬之機構加以內部規範，外部亦可藉由國家機制加以規範；但若衝突主體是機構本身，則通常需藉由外部國家力量之介入方可達到監控之效果。

(2) 以引發衝突之次要利益（後順位利益）之性質分類：

可分為「財務上利益衝突」與「非財務之利益衝突」，所謂財務上利益衝突指利益衝突與財務有關，亦即次要利益與財務有關，與財務有關之事項包括現金、股票、債券、報酬、經費等，此部分為本文後續主要討論之範圍。另外，有些次要利益會干擾個別研究者，導致其無法確保應遵守之主要利益，而這種次要利益與財務利益無關，此種利益則屬於非財務利益。有學者認為此種利益性質上屬於內在的（intrinsic）利益，所謂內在利益，是指專業研究者的內在利益，是不屬於研究者想要促進科學知識的進步和照料病患這種單純專業目標範圍之內的個人利益，最典型的內在利益類型包括研究者想要追求個人生涯成就、期刊論文表現或者追求成功的科學技術表現等<sup>27</sup>。本文認為財務上利益衝突及非財務上利益衝突之區別實益在於非財務上利益衝突（即內在衝突）較難察覺、難以證明，且比較難制定一套明確的規範方式。有學者則認為以往用於解決外在利益衝突的「揭露」和「解任」等消除外在衝突利益的管制手段，往往無法一體適用於內在衝突發生的情況<sup>28</sup>。通常研究人員在研究生涯中追求具有挑戰性、前衛性研究成果之利益，有可能

會損及受試者權益，然這種內在性利益往往只能信賴研究人員之自律，亦即只能信賴研究人員會將受試者之利益放在最前端<sup>29</sup>。總之，相對於非財產上利益衝突，財產上利益衝突較易訂出具體、明確之規範標準，本文之後章節所介紹之美國規範主要乃針對「財務上利益」衝突為主，先此說明。

(3) 以衝突結果所產生之實害結果：

「實害利益衝突」與「潛在利益衝突」，前者乃指實際上對專業人員產生判斷、決策上影響之利益衝突，亦即此衝突屬於外顯性、明顯可見之衝突類型，後者乃指該衝突對於專業人員產生判斷、決策上之潛在可能性影響，而此潛在性之影響，一般而言比較難由外觀察決之。此一種分類之實益在於，一般而言，實害利益衝突較易制訂較為明確之判斷標準及規範方法，且應加以規範應無庸置疑，然對有可能會造成潛在危害性之利益衝突如何規範便較不明確，且對於潛在利益衝突應如何規範、是否應加以規範目前仍未定論，若規範過為嚴格容易造成對於技術流通之阻礙，但若全然不加以規範也容易造成規範體系上之灰色地帶，但可以理解的是對於實害利益衝突與潛在利益衝突之規範方法及管制強度當有所不同。

### 三、管理方法

關於在思考如何規範利益衝突，以及機構內制訂相關利益衝突規範時應思考、注意之事項有以下幾個重點<sup>30</sup>：

1. 具有「實質、重大」之利益才需介入管理，並非每個利益衝突均需介入管理：所謂利益衝突中之「利益」並無一個明確之標準、定義，然如前所述，利益衝突乃人類生活必然現象，並非每個利益衝突之現象均須加以

27 劉靜怡，前揭註18，頁28。

28 劉靜怡，前揭註18，頁28。

29 Geoffrey C. Hazard, Conflicts of Interest in the Classic Professions, in CONFLICTS OF INTEREST IN CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH 85 (Roy G. Spece, Jr. David S. Shimm, Allen E. Buchanan eds., 1996).

30 以下重點乃歸納整理自下列書籍內容：Daniel L. Kurtz, How to Manage Conflicts of Interest—A Guide for Nonprofit Boards, 4-8(1999).





管理，此乃基於規範成本之考量，只有對於機構具有「實質」(material)、「重大」(substantial)影響之利益方才需要介入管理。然何謂對機構具有「實質」、「重大」影響，則應視該機構性質而定之。例如：對於一個基金會，與捐助相關之事項便可認定屬於「實質」、「重大」之事項。

2. 利益衝突可否量化，一般來說，學者多數認為似乎很難具體列出利益衝突之量化標準，亦即利益衝突達到何種程度才需介入規範？似可能經由討論制訂出一個明確標準，例如：規定一定金額以上之財務上利得應列入規範門檻。
3. 何種職位以上之機構內成員需加以管理？不同職位、層級是否應適用不同之管理標準之方式？
4. 擬定具有實效性之利益衝突防堵措施之必要性：一般公司通常會於章程或規章內明文禁止利益衝突之發生，然此一類似訓示之規定對於防堵利益衝突所產生之實害效應並不大，比較積極之作法乃採取一個審慎、積極之措施，例如定期監控才是一個掌握利益衝突之最佳方式，此一定期監控可成為一個事先預防影響公司重要事項之利益衝突發生。而定期監控之方式，最常見的就是透過定期問卷調查，此一問卷調查乃為揭露、察覺已存在或潛在可能發生之利益衝突。此外，這些透過定期問卷所產生之揭露資訊需有一個獨立之機構、單位定期審查，並將審查結果提交大會、董事會、機構成員知悉。
5. 利益衝突中所欲揭露事項範圍為何：亦即應揭露之利益衝突之事項。關係利益衝突要揭露之事項是指與機構決策具有實質重要之事實(material facts)，而欲揭露之關係範圍應包括與利益關係人相關之家庭、家族關係、

合夥、公司、商業往來關係，至於揭露範圍有多廣，其他可能影響決策之交友關係等是否應予揭露，機構利益與個人隱私間如何平衡，亦為重要考量事項。

6. 涉及利益衝突之成員對於與自身利益相關之會議議題應予迴避且不得參與表決。
7. 機構如何舉證證明成員發生利益衝突之情況，某些利益衝突難以察覺，故關於如何舉證部分亦是機構在管理利益衝突應注意之環節。
8. 利益衝突並無一個一體適用所有機構之法則：此原則可分二方面來說，其一：每個不同性質之機構需要的利益衝突管理法則並不相同，應視每個機構之特色及重要精神、機構成立目的及欲處理之利益衝突議題而訂立不同之利益衝突法則。例如：基金會對於相關捐助事項可能發生之利益衝突會特別注意，而健康、醫療照顧機構便會著重於與道德、倫理學相關之議題<sup>31</sup>；其二：每個不同之機構所能容許之利益衝突風險程度不同，亦即某些機構需要具有高度避險之利益衝突機制，需要甚為嚴謹之利益衝突規避機制，有些機構則僅要求較低之利益衝突規避機制。
9. 機構利益衝突規章制訂之應注意事項指導原則簡列如下<sup>32</sup>：①利益衝突成員禁止在與自身利益相關議案中參與表決、投票。②涉及與自身利益相關之會議不應出席討論，避免影響會議之自由討論。③於討論利益衝突問題時應一併注意「公平性、公正性」(fairness)之衡量，亦即公平、公正會是利益衝突問題時之最終抗辯事由。例如：若機構成員推動一個性質為不公平之交易行為，縱使事先已經充分揭露，仍不能認定其行為忠於機構、合乎忠誠義務。此外，考量是否公平、公正還可以由以下面向加以思考，亦

31 *Id.* at 7.

32 *Id.* at 9、11、14.



即若與一個不具有利益衝突之對象交易，該機構會否支出較少或獲得更多。④制裁、處罰方式之訂定：亦即對於利害關係人因此所獲取之利益如何處理，例如規定獲取利益回繳制度或懲罰賠償制度。⑤可從過去曾發生之利益衝突事件中尋求避免之方式及規範之方式。

#### 四、人體試驗管理利益衝突之重要性

美國許多學者均曾在文章中提及為何在生醫研究中處理財務上利益衝突有其重要性及必要性，本文簡單整理歸納理由如下<sup>33</sup>：

##### (一)倫理、道德角度 (Ethics: safety and well-being of research subjects)：

財務上利益可能會影響研究者如何對待受試者，以及所選擇之試驗方式，舉例而言，當研究人員有可能因募得更多試驗者或加速募集到受試者而取得大額報酬時，研究者有可能為了獲得報酬而放寬招募之標準。此外，在試驗過程中，也有可能因某些財務上利得，而做出影響受試者權益之決定，因此在生醫領域為了確保受試者之安全及福祉，討論財務上利益衝突特別有其必要性。

##### (二)研究誠信 (Integrity of research)

商業利益可能威脅研究誠信之方式有二：其一，財務利益可能影響研究之設計、研究之操作、數據之解讀以及研究結果之發佈。美國學者透過實證研究，藉由統計數據得到「贊助來源與研究結果間具有一定關連性」之實證結

果<sup>34</sup>。其二，近年來部分爭議事件已顯示出贊助藥廠與研究人員是如何共同參與研究結果之控制、操縱及發佈，贊助者多半會控制研究之設計、招聘受試者、收集及分析數據及發佈結果，有時候甚至將最終結果交由一個幽靈作者撰寫並發表在著名的醫學期刊<sup>35</sup>。美國過去也曾發生具備醫學專業知識之作者被控為某試驗不當背書之案例，此案最終以和解方式終結<sup>36</sup>。這種廠商控制試驗之情況尤其在當廠商已開始鉅額投資產品之生產、研發更為明顯，如前所述，因生技（醫）研究研發期間長，通常涉及巨額資金之挹注，面對投資者之壓力，廠商對於投資之成功性有其強烈需求，因而可能在研究進行過程中無形間會有控制研究進行及相關結果之行為。

##### (三)被扭曲的醫學研究走向

###### (Distortion of research agenda)

越來越多的產業界贊助以及過多商業目的充斥之情況下，也會影響醫療、健康產業的未來走向。當贊助者花費高額報酬聘請研究人員參與商業研究，無疑會壓縮其他非商業目的研究之空間<sup>37</sup>，藉由管理利益衝突達到均衡商業性研究及非商業性研究也具有一定重要。

##### (四)政策、利益衝突規範之本質

###### (Policy: The nature of conflict of interest regulations)

研究具有商業利益並不能因此證明、推論該項研究必定會直接傷害受試者，即商業動機

33 Trudo Lemmens and Lori Luther, Financial conflict of interest in medical research, In THE CAMBRIDGE TEXTBOOK OF BIOETHICS 223, 223-227, [http://www.law.utoronto.ca/documents/Lemmens/cambridge\\_conflict\\_of\\_interest.pdf](http://www.law.utoronto.ca/documents/Lemmens/cambridge_conflict_of_interest.pdf) (last visited Mar. 22, 2012). 亦可見李毓華前揭註23，頁27-29。

34 An-wen Chan and Douglas G Altman, Identifying outcome reporting bias in randomized trials On PubMed: review of publications and survey of authors, 330 BMJ. 753-58(2005). Lain Chalmers, From optimism to disillusion about commitment to transparency in the medico-industrial complex, 99 J. R. SOC. MED. 337-41(2006).

35 Trudo Lemmens, Leopards in the temple: restoring scientific integrity to the commercialized research scene, 32 J. L. MED. & ETHICS 641-57(2004), available at: [http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=682443](http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=682443) (last visited Jan. 16, 2012).

36 AG New York v. GlaxoSmithKline, 2004, available at: <http://www4.dr-rath-foundation.org/pdf-files/nyglaxo21303cmp.pdf> (lasted visited Mar. 25, 2012).

37 Joel Lexchin, Bigger and better: how Pfizer redefined erectile dysfunction. 3 PLOS MED, 429-32(2006). Ray Moynihan and David Henry, The fight against disease mongering: generating knowledge for action, 3 PLOS MED, 425-28(2006). Leonore Tiefer, Female sexual dysfunction: a case study of disease mongering and activist resistance, 3 PLOS MED, 426-40(2006).



不能當作非難行為之唯一理由。研究人員基於財務報酬讓不符合資格之受試者加入試驗，以現況來說頂多違反廣義的研究道德規範而已。同樣的，在美國那些參與竄改（偽造）試驗或不當發表試驗結果是觸犯不當研究行為（research misconduct）或詐欺（Fraud）<sup>38</sup>。在那些案例中，很明顯的道德罪責之成立是因那些行為（不當研究行為、詐欺行為）之本質，而非因進一步探討該等不當行為是否確因財務上之誘因而為之。實際上，要決定哪種財務上利益或財務利益到達何種程度才會成為這種應受譴責之行為背後之主要動機確實非常困難。這種舉證上之困難程度從美國著名的Gelsinger一案可見，在該案中欠缺直接證據可證明研究人員之行為是源自於財務利益，唯一能證明之事實僅有該研究涉及龐大股權利益，及該行為是不當研究行為。就因為此種內在決策意念之形成很難由外觀判斷出，因此，唯有透過制訂利益衝突規範，訂出一定之標準，讓違反規範之行為可以直接被認定為專業之不當行為，生技（醫）領域之所以必須啟動這種制裁措施並非因受試者已因研究而直接受害，亦非因為該試驗已經涉及偏頗，而是因為我們知道那些行為具有可能讓受試者受害或導致試驗偏頗之危險性，這種風險非社會所能承受、允許，概念上類似法律上所稱之危險犯之概念，而這種危險之行為唯有透過制訂政策及法規，使用預防性觀點才能加以規範之。

#### (五) 制訂更妥適之對應措施

##### (Regulatory remedies)

很多大學、專業機構及醫學研究機構都察覺利益衝突議題之重要性，因此都制訂利益衝突之指導方針，而這些方針部分也被相關藥物規範及健康照顧機構所引用。甚至有些學者已開始思考是否應透過刑事法律或專業不當行為法（professional misconduct rules）來處理利益衝突問題<sup>39</sup>。一般機構常使用之管制措施為揭露利益衝突狀態、藉由研究倫理委員會或特定利益衝突委員會監督、審查等方式規範機構內之利益衝突，其中，揭露利益衝突狀態是目前最基本的要求，而上開生技（醫）領域利益衝突之規範措施，也是經由之前不斷研究、改進才發展出來的，而要促使更多有效的規範方法出現也必須藉由不斷討論及研究才能發展出來，故在此一領域討論及研究如何管理利益衝突是為了可以提供未來更妥適、更完整之規範架構。

##### (六) 新方法(Novel approaches)之出現

此點乃呼應第五點內容，經過不斷的討論後，有些學者開始提倡一些新的對應利益衝突之方法，舉例而言，為了對應這種研究領域之財務利益衝突所造成之衝擊，有些學者建議公眾、公共贊助生技（醫）領域之經費應該增加<sup>40</sup>，甚至當研究涉及醫療健康有關之產品時應該全部由公共資金贊助<sup>41</sup>。至於解決幽靈作者之問題，有些醫學期刊聲明對於曾經當過幽靈作

- 38 Anon, Scientific fraud. Outside the bell curve. A major scientific fraud has just been confirmed. *ECON*, 26 Sept. (2002), <http://www.economist.com/node/1352850>. Constance Holden, Stem cell research. Korean cloner admits lying about oocyte donations. 310 *SCIENCE*. 1402-03(2005). Jennifer Couzin and Katherine Unger, Scientific misconduct. Cleaning up the paper trail. 312 *SCI*. 38-43(2006). David Cyranoski, Verdict: Hwang's human stem cells were all fakes. 439 *NATURE*. 122-23(2006).
- 39 Paul E. Kalb and Kristin Graham Koehler, Legal issues in scientific research. 287 *JAMA*. 85(2002). Trudo Lemmens and Paul B. Millers, The human subjects trade: ethical and legal issues surrounding recruitment incentives. 31 *J. L. MED. & ETHICS* 398-418(2003).
- 40 Jocelyn Downie, Grasping the nettle: confronting the issue of competing interests and obligation in health research policy. In *Just Medicare: What's In, What's Out, How We Decide* 427,427-448 (Colleen. Flood ed., 2006). Trudo Lemmens, Commercialized medical research and the need for regulatory reform. In *Just Medicare: What's In, What's Out, How We Decide* 396, 396-426(Colleen. Flood ed., 2006).
- 41 James Robert Brown, Privatizing the university: the new tragedy of the commons. 290 *SCI*.1701-02(2000). James Robert Brown, Self-censorship. In *law and Ethics in Biomedical Research: Regulation, Conflict of interest, and Liability* 82,82-94( Trudo Lemmens and Duff R. Waring, eds., 2006).



者，會禁止幾年不准在該期刊內發表文章。而這種新的解決方針均必須透過不斷討論、研究才得以形成。

除了美國學者所提出之上列原因外，本文認為以下幾點原因亦可加強說明利益衝突之議題於生技產業中討論之重要性及必要性<sup>42</sup>：

1. 生技（醫）研究所涉及之權益具有受損後難以回復之特質：

在生技（醫）領域中之研究因涉及與人類「生命」、「身體」、「健康」有關之事項，而此種生命、健康利益一旦受到損害難以回復，因此研究過程以及成果之純淨性、忠誠性之確保有其必要性及重要性。

2. 生技研究中之資訊不對等現象：

生技（醫）領域中，因為技術及知識之複雜度甚高，其相關技術之交錯適用及堆疊要求較高，研究參與者與受研究者（即受試者，或技術、產品使用者即所謂之一般大眾）對於相關知識、技術、資訊瞭解程度呈現極大的落差，於此種知識及資訊不對等之情況下，若利益衝突之問題沒有適當機制加以管理，則知識及資訊擁有者（即研究參與者）若濫用其資訊強者之力量，則一般大眾或受試者因受限於資訊取得之相對弱勢地位，其相關權益勢必無法妥適保障，而此種資訊不為等之情況又無法透過一般市場機制加以妥善處理及矯正，唯有透過深入討論並制訂相關管理措施處理這種資訊強弱不對等所可能衍生之問題。

3. 生醫技術複雜、技術交疊產生角色重疊之常態現象：

生醫研發因涉及高度的專業知識，使研發人員對相關技術形成獨占或寡占，亦即特定生技研發可能掌握在少數生技專家、產業從業人員手中，在此種生技產業特殊性及生技專家身兼數職下，可能發生特定生技專家一方面擔任生技研發計畫的主持人，一方面同時被延攬擔

任政府機關審查組織之成員，又或者特定專家可能曾為特定廠商從事特定生技研發工作，後來卻又受政府機關邀請，擔任生技產品審查工作，又或者某生技專家一方面擔任生技廠商顧問，一方面卻又參與政府審查工作，而對與其所代表藥廠有競爭關係之對手之生技產品進行審查，這種跨領域之情況下，如何盡可能避免利益衝突導致決策失當之情況應加以重視。

## 參、美國指引介紹

### 一、背景介紹

美國於2013年2月公布之有關人體試驗研究人員財務上利益揭露之指引（Guidance）<sup>43</sup>，此指引主要是FDA (Food and Drug Administration) 管理部門針對此議題所提出之近期想法，此部指引不因此創設或授予任何人任何權利，也不因此拘束FDA或公眾。相關從業者可選擇任何符合相關法律規定之其他替代方案，FDA管理部門表示若對於此指引有任何討論之需求，可跟FDA工作人員接觸討論修正指引之相關事宜。雖然FDA管理部門表示此指引並不具有強制性，如下所述，但由此一指引仍可看出美國主管部門對於人體試驗中研究人員財務上利益揭露規範之想法並提供參考。

指引之目的是為了協助人體試驗研究人員、廠商及FDA工作人員瞭解及適用有關21 CFR part54相關規範人體試驗財務上利益揭露之規範而擬。此文件是藉由修正2001年3月20日「給廠商之指引—人體試驗研究人員財務上利益衝突揭露」而產生。且為了解決OIG (Office of the Inspector General)及HHS (Department of Health and Human Services)在「FDA綜觀人體試驗研究員之財務上利益資訊」報告中提到之相關問題，以及FDA自各廠商及公眾所接收到的相關問題，故而於2011年5月草擬指引以便徵詢公眾意見，經徵詢13個個體及機構後，決定出

<sup>42</sup> 李毓華，同前註23，頁29-30。

<sup>43</sup> <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM341008.pdf>（最後點閱日：2012年6月11日）



版此份最終的指引。FDA並鼓勵申請者及贊助者向FDA相關人員接觸並提供有關財務上利益資訊揭露之具體情況。此部文件不生法律強制力、拘束力，僅供參考，除非法律有明確規定之部分，否則只是提出主管單位近期對此議題之想法、僅供參考。

依據21 CFR part54 (人體試驗財務利益衝突揭露規範) 要求申請者於提出藥品、生物產品或設備上市申請時，應檢附有關人體試驗研究人員於研究過程中所接收相關補償金、財務上利益及安排 (招待)。此規定於1999年2月2日生效，適用於任何人體試驗研究申請上市許可所提出之產品有效性申請 (包括補充或修訂原來之申請書)，及單一研究人員做出證明安全性重大實質貢獻之情況。規定要求申請者確保人體試驗研究人員並無任何會影響提交給FDA之實驗數據之財務上利益或安排，或要求向主管人員揭露那些財務上利益及安排，並確保已採取降低潛在偏頗之步驟<sup>44</sup>。如果申請人並未檢附證明文件或揭露，或未提出已盡力調查仍無法取得相關財務上利益之資料之確保者，主管機關可以否決申請案<sup>45</sup>。

## 二、指引內容簡介

### (一) 財務上利益揭露之要件

依據相關申請書之規定，向FDA提交之申請書必須記載所有參與系爭人體試驗之研究人員名單，並確定哪些人員在研究中受雇贊助擔任全職或兼職工作<sup>46</sup>。對於非任職於贊助者廠商擔任全職或兼職工作之研究人員，申請者至少必須依 FORM FDA 3454之格式證明系爭研究中並無21 CFR § 54.4(a)(3)所提到之財務上利益

或安排存在，或必須依FORM FDA 3455向主管機關完整、準確的揭露該利益及安排之本質、並敘述採取何種降低該等利益及安排造成潛在偏頗之步驟<sup>47</sup>。如果申請者已採取盡職調查取得必要的資訊仍未果，申請者必須證明已採取盡職調查仍無法取得必要資訊，以及無法取得資訊之理由<sup>48</sup>。FDA合理期待申請者會提供這些相關之財務上利益資訊。且依相關規定<sup>49</sup>，贊助者被要求在讓研究者參與人體試驗前便應取得該研究者相關財務上資訊。另縱使非全職或只是兼職受雇於贊助者從事人體試驗研究之研究人員，仍應向贊助者提供足夠明確的財務上資訊，以便將之作明確的揭露，且應在發生相關財務上資訊變更時應即時更新之<sup>50</sup>。

### (二) 定義

(1) 人體試驗研究人員：指有參與人體試驗治療或評估之研究人員、次級 (輔助) 研究人員，還包括該等研究人員之配偶及未成年子女<sup>51</sup>。研究人員還包括未全程參與整個人體試驗之研究人員，研究人員未全程參與整個人體試驗時，在其參與系爭人體試驗之期間仍應蒐集該研究人員相關之財務上資訊，且離開試驗後一年內要加以追蹤之。(2) 系爭人體試驗：是指任何有關使用於人體上之藥品或醫療設備之研究，而該等試驗結果乃申請人及FDA在申請上市與否所據以主張、判斷產品有效性之依據 (包括顯示相等性之試驗研究)，或任何由單獨一個研究人員所做出對於安全性具有重大貢獻之研究。原則上，不包括第一期的容忍性試驗、大多數的臨床藥理學試驗 (除非他們是非常重要的藥效測定)、在多點進行之大範圍的

44 21 CFR § 54.4(a)

45 21 CFR § 54.4(c)

46 21 CFR § 54.4

47 21 CFR § 54.4(a)

48 21 CFR § 54.4

49 21 CFR § 312.53(c)、812.20(b)(5) and 812.43(c)

50 21 CFR § 54.4(b)

51 21 CFR § 54.2(d)



開放安全性研究、治療方案<sup>52</sup>。此定義包括依聯邦食品藥品及化妝品第505(b)規定之新藥應用、依據聯邦食品藥品及化妝品第505(j)規定之新藥應用、聯邦食品藥品及化妝品第510(k)規定之上市前批准之應用程序、生物製劑許可之應用程序，及任何為了修改或補充此類應用程序所進行之研究<sup>53</sup>。若申請人不確定其所進行之研究是否落入規範範疇，則可向FDA諮詢，以便確定是否應適用財務揭露之規定。(3)申請人：指向FDA提交藥品、醫療設備或生物產品上市許可或重新分類申請者。申請者有義務提出證明及揭露聲明。(4)試驗贊助商：指資助特定研究進行者。一個人體試驗可能有一個以上之贊助商，對其而言應負責蒐集財務上資訊。

### (三) 揭露財務利益及安排

財務上利益、安排及報酬支付應該予以揭露<sup>54</sup>。應揭露之財務利益範圍包括以下幾種：

(1) 贊助廠商對於研究人員所支付與系爭研究有關之報酬，而該報酬支付有可能影響試驗結果者；(2) 與試驗有關之財產上利益包括（但不限於下列幾種）專利、商標、著作、授權協議；(3) 贊助廠商所給予與試驗有關之股權利益：例如：所有權、股票選擇權、或其他無法確定其市場價值之財務上利益；上開利益指於研究人員進行試驗之期間以及試驗結束後一年內所取得者；(4) 若贊助廠商是上市公司，則該贊助廠商所支付與試驗有關之股權價值超過5000美金之報酬。上開利益指於研究人員進行研究期間及試驗結束後一年內所取得者。(5) 贊助廠商對於研究人員或其所屬機構所支付價值累計超過25000美金之報酬支付，該報酬支付與試驗有關者，該報酬乃指於試驗期間及試驗

完成後一年內取得者。

### (四) 效果

試驗機構於提出上市申請時應提交符合21 CFR part 54規定之財務上利益資訊之報告。若FDA認為該等財務上利益可能會影響試驗結果之公正、客觀性時，可以採取任何其覺得可確保數據正確性之行為<sup>55</sup>，包括：針對發生財務上利益之研究人員所做出之數據結果進行再次審核；要求提出上市許可之申請者提出進一步之數據分析報告，例如評估該發生財務利益之研究人員所做出之數據對於整體試驗數據結果之影響程度為何；要求申請人進行額外、獨立的研究來證明系爭試驗結果之正確性。

## 肆、結論

簡單而言，因人體試驗程序除了涉及參與之受試者之健康、生命安全外，所做出之研究結果後續有可能會商品化（製成藥物、醫療器材等），商品化後對於大眾之健康、生命具有影響性，故確保相關人體試驗結果之客觀性應特別慎重之，而因生醫相關技術之研發時間常、風險高、投入資金多，廠商在股東、投資者之壓力之下，可能對於試驗結果會具有一定期待性，雖然目前國際藥廠對於自己藥廠之商譽有一定程度之要求，但仍須注意這種高度期待性或許有可能會造成某些廠商試圖影響人體試驗之數據，而影響人體試驗數據之方式便是藉由利益誘引人體試驗研究人員做出有利於廠商之數據結果，而如前所述，因為人類健康、生命這種法益受損後具有難以回復性，故藉由管理財務上利益衝突進而確保人體試驗結果之正確性，自有其重要性及必要性。

依據本文所介紹美國指引可見，美國主管

52 21 CFR § 54.2(e)

53 21 CFR § 54.3 and 54.4(a)

54 21 CFR § 54.4(a)(3)

55 21 CFR § 54.5(c)



機關對於人體試驗試驗結果、數據客觀性之嚴格要求，藉由讓研究人員揭露財務上利益之方式，讓整個人體試驗研究過程中間之財務上利益關係透明化，進而可避免廠商及相關利益關係人企圖對研究人員施以利誘，讓人體試驗研究、數據結果產生偏頗，以達維護研究成果客觀性、研究環境信賴性及人民健康等目的。嚴格化之規範或許對於相關研究人員產生部分不便，但私益（研究人員之隱私權）及公益（研

究客觀性、人民生命、健康權）二相權衡下，仍有加以規範之必要，惟可在規定相關財務上利益揭露規範制訂時，考量管理成本（亦即達何金額以上之財務上方才需揭露）並盡量兼顧研究人員財務隱私之情況下做出妥適之規範制度。