

出國報告（出國類別：短期進修）

受試者保護與人體試驗審議委員會：
赴美國華盛頓州 **WIRB** 研究之心得報告

服務機關：國防醫學院藥學系

職稱：中校教師(助理教授)

姓名：胡德民

派赴國家：美國

出國期間：94.7.6~94.12.16

報告日期：95.6.29

【摘要】

人體試驗審議委員會(Institutional Review Board; IRB)之運作模式在國內已行之多年，為因應醫學研究國際化的趨勢，有必要進一步了解先進國家之受試者保護機制與標準，此次赴美進修主要目的即為學習受試者保護與 IRB 運作之美國經驗。WIRB 國際學員訓練課程(International Fellows Program)由 WIRB (Western Institutional Review Board)、世界衛生組織(WHO)、Middleton 基金會、美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)及西雅圖華盛頓大學(University of Washington, Seattle)所共同贊助。WIRB 國際學員訓練課程內容涵蓋人體試驗委員會運作與受試者保護之理論與實務，包含了委員、法規及實務三大方向。在訓練課程結束後，進行筆試及口試，通過考試且與 WIRB 各部門主管面談後，正式被任用為 WIRB 的替補委員(alternate member)，成為委員後即可實際參與委員會之研究計畫審查及會議討論。本報告中將分別就三大訓練內容作心得分享，最後提出 IRB 建構的「4 E」原則，即 IRB 在行使受試者保護之職務時要竭力達到的四個目標：ethics(倫理)、effectiveness(效能)、efficiency(效率)、education(教育)。

【目次】

目的	4
過程	5
心得	5
建議	14

受試者保護與人體試驗審議委員會 赴美國華盛頓州 WIRB 研究之心得報告

胡德民^{1,2}

國防醫學院藥學系

【摘要】

人體試驗審議委員會(Institutional Review Board; IRB)之運作模式在國內已行之多年，為因應醫學研究國際化的趨勢，有必要進一步了解先進國家之受試者保護機制與標準，此次赴美進修主要目的即為學習受試者保護與 IRB 運作之美國經驗。WIRB 國際學員訓練課程(International Fellows Program)由 WIRB (Western Institutional Review Board)、世界衛生組織(WHO)、Middleton 基金會、美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)及西雅圖華盛頓大學(University of Washington, Seattle)所共同贊助。WIRB 國際學員訓練課程內容涵蓋人體試驗委員會運作與受試者保護之理論與實務，包含了委員、法規及實務三大方向。在訓練課程結束後，進行筆試及口試，通過考試且與 WIRB 各部門主管面談後，正式被任用為 WIRB 的替補委員(alternate member)，成為委員後即可實際參與委員會之研究計畫審查及會議討論。本報告中將分別就三大訓練內容作心得分享，最後提出 IRB 建構的「4 E」原則，即 IRB 在行使受試者保護之職務時要竭力達到的四個目標：ethics(倫理)、effectiveness(效能)、efficiency(效率)、education(教育)。

壹、目的

醫學的進步，須靠不斷的研究，而臨床醫學研究以人為研究對象，自有其風險，因此，從倫理的角度來看，在追求醫學新知識的同時，受試者保護成為十分重要的課題。另外，從歷史的角度來看，醫學研究常因重大傷害事件而蒙上陰影，造成這些事件的原因除了科學的不確定性外，往往與研究者的行為有關，因此為保護受試者的安全與福祉，就有了受試者保護機制之產生。在所有的保護機制中，人體試驗審議委員會(Institutional Review Board, IRB) 為重要的一環，而其主要職責即為審查並追蹤研究計畫之進行。

近年來我國的醫學研究環境已逐漸被國際認可，越來越多的跨國藥廠選擇在台灣的醫學中心執行新藥臨床試驗，政府也在推動台灣成為亞太地區臨床試驗中心，當更多的新藥在台灣的醫院進行試驗之際，國人使用新藥的數據得以獲得且醫學研究與醫療服務得以提升，然而國人所承受的風險也相對的升高，在國內，IRB 之運作模式已行之有年，因應醫學研究國際化的趨勢，進一步了解先進國家之受試者保護機

¹作者目前為國防醫學院三軍總醫院 IRB、台北市立聯合醫院 IRB 及美國 WIRB 之人體試驗審議委員會委員

²感謝國防醫學院三軍總醫院 IRB 之推薦與贊助

制與標準有其必要，此次赴美進修的目的即為學習受試者保護與 IRB 運作之美國經驗。

貳、過程

這是由 WIRB (Western Institutional Review Board)，世界衛生組織(WHO)，Middleton 基金會，美國國家衛生研究院(NIH)及西雅圖華盛頓大學(University of Washington, Seattle)所共同贊助的國際訓練課程，本屆為第五屆，共有學員四人，分別來自泰國(2 人)、菲律賓(1 人)、及台灣(1 人)。此訓練課程之宗旨為促進世界各國人體研究受試者保護的水準，期能達到國際同步。於此日之前，彰化基督教醫院的陳書毓護理長為台灣參加此國際訓練課程之第一人。此行奉國防部選返字第 0940008393 號令核可，訓練自 95 年 7 月 6 日起至 12 月 9 日止，為期 24 週。訓練內容包括兩個月的密集課程，涵蓋人體試驗委員會運作與受試者保護之理論與實務，包含了委員訓練，法規訓練及實務訓練三大訓練。在訓練課程結束後，進行筆試及口試，通過考試且與 WIRB 各部門主管面談後，正式被任用為 WIRB 的替補委員 (alternate member)。成為委員後實際參與委員會之研究計畫審查及會議討論。

於 1968 年由 Bowen 醫師所成立的 WIRB 位於美國華盛頓州 Olympia 市，為美國最具規模的獨立人體試驗審議委員會(independent IRB)，其成立宗旨是保護人體試驗受試者的安全及權益，主要業務為接受美加地區學校機構及醫療院所委託，進行人體試驗計畫書之審查、進度追蹤、及實地監測。WIRB 目前有員工約 250 名及委員約 100 名，這些委員主要來自當地社區，包括在職或已退休的各行各業人士，這些委員分組成 12 個委員會，每個委員會每週開會 1-2 次，審查來自全美各州，委託機構送審的人體試驗計畫書，計畫書經過 WIRB 委員會審查表決通過後，始可在委託機構進行人體研究，每年經由 WIRB 審查的案件，保守估計超過 10000 件。

參、心得

茲就主要訓練內容之學習心得，報告如下。

(一)委員訓練 (Board Member Training)

此為新進委員之職前訓練，目的在訓練每一位學員，使其能成為稱職的 IRB 委員。上課內容包括：委員會使命、委員會及委員之職責、委員會議程、審查項目及重點、計畫主持人職責、計畫贊助者職責、快速審查、追蹤審查、受試者知情同意等。WIRB 的新進委員訓練，開宗明義指出 IRB 的使命是「protect the rights and welfare of the human research subject」，即保護受試者之權益與福祉，每一位委員在作決定時，都要時時以保護受試者之權益與福祉為依歸。在審查計畫案件時，偶有因計畫過於複雜，無標準答案可尋，而產生困惑，此時解決之道在於回歸原點，即回到最基本的問題——委員會的使命為何？因此，成為委員的第一步，就是要瞭解並熟記委員會的使命，這是很簡單卻容易被忽視的事，因此在 WIRB 的牆上，到處掛著這個使命，時時提醒所有員工及委員，令人印象深刻。

IRB 之運作一定要遵循現行法規，然而法規僅是最低標準。在美國，IRB 須在法律的規範下成立及運作，美國國內有關 IRB 的管理，見於聯邦法 21 CFR 56 及 45 CFR 46，另國際公認的優良臨床試驗規範(ICH E.6 GCP)中，亦有針對 IRB 之相關規定。事實上，有鑒於歷史事件及案例，早在法規制定前，類似 IRB 的倫理審查組織就已存在；醫學期刊要求涉及人體的研究，應遵守赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)所揭示的倫理原則，並須經倫理審核通過。雖然如此，因違背倫理原則，而導致受試者嚴重傷害或死亡之案件，仍時有所聞。因此法規之制定及管理，對於 IRB 及計畫主持人多了強制約束性，其重要性不言可喻。IRB 在執行研究計畫之審查、追蹤、監測時，一定要遵循現行的法規或準則，然而在實際運作時，法規或準則只是最低要求，IRB 在審查案件時，有時要考量更高的倫理道德標準。IRB 除了要依據法規執行任務外，還要制定標準作業流程(SOP)並確實遵照制定的步驟執行業務，每一位委員應瞭解 SOP 的內容，並接受相關訓練。

IRB 的主要工作之一為研究計畫書審查，在 WIRB，對於初次送審計畫案，有三個審查項目是必要的：計畫書、計畫主持人、及受試者同意書；另外，受試者招募方式(如海報或廣告之對白)，亦是審查項目。計畫書之審查重點在於(但不限於)，評估研究結果對科學及社會之貢獻，及評估受試者可能遭受的風險(risk)與可能獲得的效益(benefit)間，是否取得平衡，即風險/效益評估。

計畫書經由 IRB 審查通過後，始可進行研究，但不表示 IRB 的責任已經結束，事實上，要作好受試者保護，對執行中計畫，進行持續追蹤與監測，是絕對必要的，法規中明文規定，IRB 要對其核可進行中的研究，實施每年至少一次的追蹤審查(Continuing Review)，當 IRB 發現研究人員有重大疏失，或研究結果對受試者的危害增加時，可隨時暫停或終止該研究之進行，IRB 並有權對試驗實施地點，作不定期訪視調查，以瞭解研究執行的狀況。

IRB 的另一個功能在於提供受試者諮詢及申訴的管道，WIRB 設有專門部門來接受及處理受試者之各項疑問及申訴，當發現問題時，他們會進行調查、協助溝通、釐清及解決問題。

IRB 的實際運作，係採取委員會模式，委員會議(Board Meeting)是達成 IRB 使命的重要一環，其所有決策，都透過委員會議來決定，亦即決策是由一群人，透過開會討論、表決的方式來決定。委員會中委員的背景多元，包括具醫療及非醫療背景人員，法規中對委員會的組成，包括人員背景及法定人數，都有規定，委員會議一定要遵守法規規定，才是有效的會議。

WIRB 對委員會議的功能及其程序，相當重視，尤其是委員會的獨立性。WIRB 的委員會(Board)為獨立運作的單位，委員會下設主席(Chair)1 人，主席之下，設有 12 個分組委員會 (Panel)，各 Panel 相當於一獨立行使職權的 IRB，其下設分組主席 (Panel Chair)1 人及 8 位委員(共 9 位委員)，各 Panel 每次開會的法定人數為 5 人。值得一提的是，Chair 及 Panel Chair 及多數委員，皆與 WIRB 無聘雇關係，這些人多為來自社會中各行各業之公正正直人士，委員中有退休或在職的醫事人員、律

師、工程師、教師、藝術家等。**WIRB** 堅持各分組委員會獨立行使其職權，使審查更具客觀公正性，在這段訓練期間我觀察到，委員在作決定時，都以受試者之權利及安全為優先考量。**WIRB** 對委員會的重視，亦表現在其對新進委員的訓練上，除了在委員訓練課堂上，安排認識委員會課程，在正式成為委員前，學員每星期還有兩次觀摩委員會的機會。

IRB 委員的主要職責在於，審查研究計畫，並參加委員會會議；委員在委員會中，向其他委員報告，其負責審查之計畫書內容及審查意見，並對審查案件是否通過，提出建議；在會議中也要聆聽其他委員的報告，並表示意見。因此，委員在審查研究計畫及參與會議討論時，應瞭解審查的基本考量及主要議題。這是委員訓練的一大重點。**WIRB** 教我們一個有用的原則，那就是「thinking about the subject」，無論計畫書有多麼複雜，在審查時，要時時為受試者設想，不要失去了焦點。**WIRB** 將審查依計畫書及受試者同意書，分別指派各一位委員負責審查及報告，雖然計畫書與受試者同意書在審查考量上，有細節上的差異，但其共通的審查重點，應包括至少下列四項：(1)受試者保護；(2)受試者選擇之公平性；(3)隱私與保密性；(4)易受影響或傷害而須特別保護之受試者。

受試者保護

在「受試者保護」方面，對於新藥（或新醫療器材）之臨床試驗，主要考量為安全性，即試驗藥物本身及研究過程中所採用的步驟與檢驗對受試者可能造成的傷害。試驗計畫書中對預期發生的不良反應及其處置應有詳細說明，審查委員必須對照計畫書與計畫主持人手冊（investigator brochure）中有關不良反應的紀錄是否一致。最重要的是在受試者同意書及知情同意（informed consent）過程中，受試者應被充分告知研究中遭受傷害的可能性及嚴重程度。另外值得一提的是研究中導致的傷害不僅限於身體的傷害，有些研究之傷害可能是心理、社會、甚至是經濟層面的，這些傷害往往來自洩密而造成受試者產生心理壓力、或受歧視或無法獲得保險理賠等。

IRB 在審查研究計畫時，風險評估或安全性評估是絕對必要，同時也是最具挑戰的任務。問題可能來自於「風險」兩個字。英文「risk」之定義為「possibility that something harmful or undesirable may happen」，亦即傷害或不舒服的發生機會。困難點在於「機會」的高低不容易估計，舉例來說，縱使我知道台北市的平均車禍發生率是多少，但我很難(或根本不可能)知道我這一次開車出門會不會出車禍。因為我們面對的是大自然或科學的不確定性(uncertainties)。由於無法量化或預測風險，因此某一件事情的風險高低就沒有一定的標準，它是一種感覺，不同人因經驗或生活背景不同，對做同一件事的感覺就會不同。為了讓 **IRB** 在評估研究風險時有所依據，美國的法規大致將風險定為三級³：「minimal risk」，「minor increase over minimal risk」，「more than a minor increase over minimal risk」。這個立法精神就是先定出風險的底限、即所謂的 minimal risk—最低風險，其標準為：日常生活中或常規檢驗(檢查)時發生傷害或不舒服的機率或嚴重程度。因此研究中發生預期傷

³ 45 CFR 46 & 21 CFR 50 Protection of Human Subjects

害的機率(或程度)不超過日常生活發生傷害的機率(或程度)時，即屬 **minimal risk**，以此類推。很明顯的，這樣的風險分級方式還是無法跳脫我們前面提及的不確定性問題，事實上它是非常模糊而容易混淆的；多低叫低？以誰的生活為標準？什麼是 **minor increase**？**more than a minor increase**？雖然如此，它還是提供了 **IRB** 委員在評估風險時的判斷依據。

其實風險評估問題，不正反應出，為何人體研究計畫之審查，宜由委員會行之，其精神即在於，很多問題是沒有唯一答案的，決議的產生往往是透過多元背景的委員在充分討論、交換意見後而得；每一個委員對風險的認知與感覺，在立足點上不同，作出的決定，也會不同。以最近一項美國的研究為例⁴，該研究以問卷調查方式，要求 188 位 **IRB** 主席就 21 項研究步驟依風險分類，結果發現這 188 位主席對風險的看法偏歧甚至互相矛盾，就以共識性最高的問題而言，當被問及對 11 歲小孩抽 10 cc 血的風險為何，還有 18% 的人認為其風險超過 **minimal risk**。

受試者選擇之公平性

人體研究中受試者選擇應以符合個人及社會公義(**justice**)為原則，亦即選擇受試者時要公平，不可刻意排除特定族群、性別之人。理論上要使研究結果具代表性及廣泛應用性，人體研究，特別是臨床試驗之受試者應盡可能包含兩性及各年齡層之人。當研究擬排除特定族群時，要有充分的理由；如基於特殊安全考量或有具體學理、數據等支持這樣的作法。研究絕不可因圖方便性(如較容易取得同意)，而只針對特定人士進行招募。

受試者隱私與資料保密性⁵

在考量「受試者隱私與資料保密性」時，要思考的問題包括：

- 研究中要收集的資料性質為何？
- 資料是否容易在研究之外獲得？
- 資料是否具敏感性？萬一資料外洩，對受試者可能造成的傷害為何？
- 除了研究人員以外還有那些人會接觸這些資料？是否有所限制或控管？
- 所關切的資料是否可辨別？容易被認出的個人身份識別資料如何處置？
- 是否涉及與受試者有關係之第二受試者(**secondary subjects**)？第二受試者是否會被認出來？是否要取得 **secondary subject** 同意？

易受影響或傷害而須特別保護之受試者

「**Vulnerable**」這個英文字其原意為形容人或情感的易受傷害 (**easily harmed, hurt, or wounded**)或敏感 (**sensitive**)，然而在受試者保護這個領域，該字已超越其原義的解釋。在人體研究中「**vulnerable subjects**」指的不只是易受傷害之人如孕婦或胎兒，它還泛指其認知或自主決斷的能力容易因本身的心理或身體情況而被影響之受試者，這些人若為研究對象往往需要特別的保護；簡言之即「易受影響或傷害而須

⁴ Seema Shah et al. How Do Institutional Review Boards Apply the Federal Risk and Benefit Standards for Pediatric Research? *JAMA* 2004; 291:476-482

⁵ **WIRB**®. Training Material for New Board Members. The **WIRB** International Fellows Program. July-December, 2005

特別保護之受試者」。受試者是否為「vulnerable subjects」取決於受試者自身的特性及其所處的狀況，如受試者的年紀、身份、身處環境、病情及生活經驗等。例如，兒童或失智老人可能無法瞭解研究的意義；軍人可能為了換取休假或單純的服從而加入研究；末期癌症病人可能在無望之下願意作任何嘗試等。這是個頗具爭議且值得討論的議題，以參加研究的動機而言，「利他」、「行善」本是參與人體試驗最高尚的動機，然而試問有多少受試者是完全基於做善事的想法來參加研究？除了前面所舉的例子，一般人在考慮是否參加研究時多多少少會受自身利益考量而左右，如病人期望試驗藥品有更好的療效，健康自願者可能想著高額的補償金，如此一來豈不是人人都成了 vulnerable subjects？

從另一角度來看，如果末期癌症病人想不計風險地加入試驗，其意願難道不應被尊重嗎？當考慮到這些議題時，答案往往不只是 yes/no，IRB 委員在審查時，其考量因素應包括受試者易受影響程度、研究本身的風險效益評估、知情同意過程等。就以末期癌症病人參加研究中新藥的第一相(phase I)臨床試驗為例，在面對無望與死亡時病人受影響的程度是高的，而這類研究目的在測試受試者對藥品的耐受性，風險性高且整體而言對受試者無好處(雖然可能會產生安慰劑效應)，因此在確認這些問題後，接下來 IRB 委員要問：該研究是否有充分的學理依據、風險為何、先前的研究結果如何、研究設計是否合理，預期的結果與科學貢獻又為何？若研究計畫通過這些問題的考驗後，最後就是知情同意過程的審查，這是最重要的部份，IRB 委員要注意受試者是否被充分告知試驗為研究性質，受試者的病情可能不會好轉甚至惡化，受試者之參與係完全出於自願等等，另外也要考慮代理同意的必要性及適當性。

(二)法規訓練(Regulatory Training)

醫學研究倫理之演進過程中往往無法擺脫歷史事件、悲劇或醜聞的陰影，有此一說：受試者保護或醫學研究倫理的演進是“born in scandal”⁶；這樣的說法對於醫學研究無疑是個諷刺，但確也反應了部份事實，如二次大戰時德國納粹的種種罪行造就了 Nuremberg Code 的誕生；美國 60 年代的 Thalidomide Tragedy 與 1972 年媒體對 Tuskegee 梅毒研究的揭露對後來聯邦法規的制定具有舉足輕重的影響。研究人員往往因疏失或故意而導致受試者遭受傷害或死亡，當事件的影響層面擴大時，要求加強管理的呼聲也隨之升高，於是各種規範法條之制定或修訂，於焉而生。

WIRB 國際學員訓練課程足足安排了約兩個月的法規訓練，可見認識法規內容是此次訓練重點之一。法規訓練的目的在於讓各國的學員了解受試者保護之共通語言與基本要求。法規訓練的主題包括歷史事件及重要文件回顧、紐倫堡規約(Nuremberg Code)、赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)、Belmont Report、ICH GCP、美國法規、國際規範等共 17 個主題；課程幾乎涵蓋了所有有關醫學研究倫理之重要文件。法規訓練是由 WIRB 資深的法規專家擔綱，他們不只非常熟悉美國與國際相

⁶ Mary F Marshall. Born in scandal: the evolution of clinical research ethics. Science (Science's Next Wave 22 April 2002).
[http://sciencecareers.sciencemag.org/career_development/previous_issues/articles/1470/born_in_scandal_the_evolution_of_clinical_research_ethics/\(parent\)/12098](http://sciencecareers.sciencemag.org/career_development/previous_issues/articles/1470/born_in_scandal_the_evolution_of_clinical_research_ethics/(parent)/12098)

關規範，也有相當豐富之 IRB 實務經驗，因此法條的解釋常融入了歷史背景與實例，深入淺出，讓學員能夠很快的進入狀況。

法規或規範裡的條文往往是相當繁瑣複雜的，要求所有 IRB 委員記住所有的條文似乎不太可能，因此 IRB 委員會中應有一名熟悉法規之人，在委員會開會時，當遇到有法規上的問題時，這位法規專家就可以即時解答疑惑。事實上法規或規範通常是根據基本倫理原則而制定的；比方說，美國受試者保護的聯邦法規是依據 Belmont Report 所揭示的三大倫理原則而制定的。因此每一位 IRB 委員及研究者對於基本倫理原則應有所了解並時時銘記在心。Belmont Report 是美國於 1979 年由受試者保護國家委員會(The National Commission for Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research)所撰寫，該委員會是在國會通過的國家研究法(National Research Act)之下組成。Belmont Report 之三大倫理原則為：尊重他人原則(Respect for persons), 善益原則(beneficence), 公正原則(justice)。

尊重他人原則至少有兩個意涵，包括(1)應視每一個人為獨立的個體；及(2)應保護自主能力減低之人。尊重他人原則的應用在於知情同意過程(informed consent process)，於此原則下，知情同意要兼顧資訊(information)、理解(comprehension)及自願(voluntariness)，亦即行使知情同意時，須提供受試者充分的訊息，並讓受試者有足夠的時間去瞭解研究內容之情形下，自願加入研究。此外對於易受影響或傷害而須特別保護之受試者(vulnerable subjects)也應有特別的考量及保護。

善益原則(beneficence) 有兩個意涵，即：(1)不作傷害之事(do no harm)；(2)使效益最大化，傷害最小化 (maximize possible benefits and minimize possible harms)。上述原則反應在實務上就是風險/效益評估(risk/benefit assessment)。對研究者而言，風險/效益評估就是要對所提研究計畫進行系統且完整的資料搜尋及分析，並檢視研究設計是否恰當；對 IRB 而言，委員可藉由風險/效益評估來判斷受試者承受的風險是否合理。

公正原則(justice)意指公平分配(fairness in distribution)。當個人無法獲得應得的利益或遭受過度的負擔時即造成不公平(injustice)。IRB 應特別注意特定弱勢團體、少數民族在研究中是否被利用了，例如國際大藥廠到未開發國家進行新藥臨床試驗常引發是否公平的爭議，因為一旦這些新藥上市了，這些國家的人往往用不起那些高貴的新藥，亦即他們承擔了研究風險卻無法獲得好處。

(三)實務訓練(Practical Training)

WIRB 國際學員訓練課程，兼顧了理論與實務。實務訓練的目的在使每一位學員了解 IRB 之實際運作情形，進而能對受試者保護有更進一步的認識。WIRB 之實務訓練課程內容共分 22 個單元，分散在整個訓練期間進行，這些單元涵蓋了 IRB 的基本工作項目，包括委員會議(board meeting)之會前準備工作及會後業務、記錄與文件之保存、快速審查(expedited review)、不良反應事件審查(adverse event review)、追蹤審查(continuing review)、受試者招募之審查、實地訪視(site visit)、標準作業程序(SOP)制定、預算編列、申訴處理及如何主持會議等等。IRB 在執行其業務時應

遵守法規之相關規定，因此在實務訓練中特別強調有關法規的部份。以下僅就快速審查、不良反應事件審查、及追蹤審查三個主題作進一步報告。

快速審查(Expedited Review)

法規允許某些研究計畫，可不須經過全體委員會議(full board)開會審查，可由主席或主席指派一名(或以上)委員逕行審查，然而快速審查並不表示審查速度一定比較快，這是一般人常有的迷思。允許某些案件以快速審查方式進行，對於委員會在功能的行使上，有其實質的意義，例如，有些計畫案毋需排入委員會議審查，如此可讓委員會對風險較高的研究案，進行更充分的討論，以增進委員會議的效能。然而，那些研究計畫可以以快速審查為之？這是一個困擾很多計畫主持人、IRB 秘書處及委員的問題，若無明確的規範及管理，往往造成在執行上無所是從，或過度浮濫；IRB 在接受稽查時，被發現的缺失中，常包括不當快速審查這一項，亦即不該以快速審查的案子，卻以快速審查為之，或快速審查的審查結果未於委員會議中追認。

美國的法規中明定快速審查之適用範圍包括：(1)不超過最低風險(no more than minimal risk)之研究；(2)已通過案件之微小修正(minor changes)案。至於那些研究屬「不超過最低風險」，FDA 及衛生部(DHHS)已於 1998 年公佈一份建議清單，供 IRB 主席在決策時參考，目前國內的 IRB 也將這份清單列為快速審查之範圍。在執行上，每一個 IRB 應在其 SOP 中明定快速審查之施行方針與範圍。最後值得一提的是，WIRB 在快速審查上採取較保守的作法，目前僅限用於計畫書或同意書修改或增訂、受試者招募資料及不良事件報告等，至於所有新送到 WIRB 審查的案件，不計性質為何，皆要接受 full board 審查。

追蹤審查(Continuing Review)

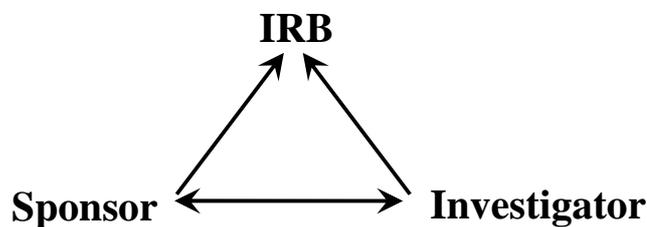
為達受試者保護之目的，IRB 應設立追蹤審查機制以持續有效地掌握研究計畫之進行進度、任何變更與偏差及不良事件等。美國聯邦法規 (21CFR 56. 109(f)及 45 CFR 46. 109(e)) 中明文規定 IRB 要執行追蹤審查。自計畫通過之日起，追蹤審查的機制就開始啟動，追蹤審查應定期為之，以一年不低於一次為限，當計畫風險較大時，可增加審查頻次，如在 WIRB，新藥臨床試驗的追蹤審查頻次常為一季一次(quarterly)。

以 WIRB 的經驗為例，追蹤審查機制應落實在審查與執行上。當委員在審查研究計畫時，須依計畫的性質決定其追蹤頻次；審查委員在委員會議中報告時，應向委員會建議追蹤審查頻次，委員會應對所提建議來進行表決。一旦計畫書經委員會開會審查通過後，計畫主持人應被告知追蹤審查頻次，在追蹤審查到期日前，IRB 應通知計畫主持人，繳交「追蹤審查報告」，IRB 應設立催繳機制，當追蹤審查報告屢催不到時，委員會有權撤回同意，暫停或終止該計畫之進行。若研究計畫在追蹤審查到期時，仍未開始進行，計畫主持人仍須繳交追蹤審查報告，如此 IRB 得以確實掌握該計畫之進度。為了增進效率及配合度，IRB 應制定追蹤審查報告表，重要追蹤項目，如已收案人數、正在進行研究的受試者人數、不良反應事件等，做成

表格，以利研究者填寫。在第一次繳交追蹤審查報告時，WIRB 規定研究者須檢附一份經 WIRB 核准通過之有受試者之簽名的受試者同意書。

不良反應事件審查(Adverse Event Review)

新藥或新醫療器材之臨床試驗中，最重要的就是研究風險的監測與管控，其中重要之參與者包括計畫主持人(investigator)、計畫贊助者(sponsor)及 IRB，我稱它們為臨床研究之“鐵三角”。在不良反應事件(AE)之通報(reporting)上，FDA 之相關法規對“鐵三角”之職責有明文規定，三者於 AE 之通報或資訊流通上之關係，以簡圖表示如下，其中箭頭代表 AE 之資訊流向。



以 investigator 與 IRB 這個通報徑路為例，FDA 法規之 21 CFR 56.108(b)(1)及 21 CFR 312.53(C)(1)VII 中規定，IRB 須依據標準作業程序，以確保非預期之受試者危害問題發生時，能立即通報 IRB；這個規定說明了 investigator 對 IRB 有通報 AE 之責任，同時 IRB 也有設立通報監測機制的責任。IRB 的另一個 AE 通報來源為計畫贊助者(sponsor)，FDA 21 CFR 312.56(d)中要求，sponsor 在決定試驗藥物對受試者造成不當且顯著危害時，應停止試驗，並告知 FDA、IRB 及計畫主持人。由上可知，IRB 可自 investigator、sponsor 等處，獲得 AE 之資訊，因此制定明確的通報與審查作業規範並加以管理，是 IRB 之職責所在。

然而，就執行層面而言，熟悉 IRB 業務的人都了解，AE 的審查與管理是 IRB 最頭痛的問題之一，個人認為，其原因至少來自「審查」及「角色定位」兩個面向。所謂審查面向，指的是資訊本身及審查人力；而角色定位指的則是 IRB 在整個 AE 管理中，其所扮演的角色及功能。

在 AE 之資訊方面，IRB 所碰到的問題包括：AE 通報案件太多、AE 與試驗關聯性之判別、預期或非預期性 AE 之判定等。以 WIRB 為例，其每年有數以萬計之 AE 審查案件，平均每天至少 100 件審查量！這樣的工作量，如果沒有足夠的人力，是很難達成的。

通報之 AE 須經過關聯性判定，亦即考量 AE 是否由試驗所造成，一般可依相關程度分為四級：確定相關、極可能相關、可能相關、不相關。IRB 所要關心的是，受試者在參與研究時，所承受的風險，是否有新的改變，這些風險可由 AE 之通報一

窺究竟，當風險有顯著改變時，IRB 之審查機制，應能適時測知，並有所處置，輕則要求修改受試者同意書，並重新取得受試者同意，重則需暫停甚至終止研究。然而，影響 AE 的因素很多，要判定 AE 是否直接或間接由試驗藥品或醫療器材所造成，需要有嚴謹的步驟，來排除其他干擾因素，這個過程亟需專人進行專業判斷。雖然計畫主持人在通報 AE 時，已被要求對 AE 之關聯性作判斷，IRB 在收到通報後，仍需審查其判斷是否合理，這是需要人力與專業的工作。

爲了克服通報案件過多，人力不足的問題，IRB 常以限制性通報機制，作爲解決之道，亦即限定只通報經判定爲「極可能相關」或「確定相關」的 AE 案件，如此可減少不相關案件(或相關性較低案件)的干擾，而能更有效的審查相關性較高的 AE 案件，找出可能的危害訊號。限制性通報機制完全仰賴主持人的第一線判斷，報與不報間，主持人的責任明顯增加；而對於 IRB 來說，審查案件減少同時也意謂漏網之魚增加之可能，效率與風險間，陷入兩難。折衷之道，爲進一步規範限制性通報機制，因此規定無論與試驗相關與否，凡屬嚴重不良事件(SAE)，都要通報 IRB。SAE 包括：死亡、造成生命威脅、造成住院或延長住院、重大傷殘、先天畸形、及其它需醫療或手術介入之重大危害。

另一個 AE 評估要項就是「預期或非預期性之判定」。預期的 AE 大都已記錄於計畫主持人手冊(investigator brochure)及受試者同意書中，受試者在了解可能的 AE 及風險後，才加入研究，研究者對已知之 AE，也會特別留意並有所防範，因此問題較小。需要提高警覺的爲「非預期」AE，其定義爲 AE 的性質、嚴重程度、及發生頻率，超乎計畫主持人手冊及受試者同意書所載。特別要強調的是，「非預期」AE，不只限於從未發生過的 AE，它還包括某個 AE 之嚴重程度或發生率，已超過了預期。審查「非預期」AE 之重要性在於隨時提供受試者新的安全性資訊，因爲受試者之參與意願，在獲知這些資訊後，可能有所影響；IRB 藉由審查，決定是否需要取得受試者之重新同意(re-consent)。由「非預期」AE 之定義可知，非預期性之判定，需有專人針對計畫主持人手冊及受試者同意書，進行比對審查，甚至作系統性的追蹤統計，這對 IRB 而言，亦是極大的挑戰。

在 AE 之偵測、處理與通報上，所謂的臨床試驗“鐵三角”(investigator、sponsor、IRB)，分處在不同的位置，扮演不同的角色。Investigator 站在最重要的第一線位置，其職責包括：預防 AE 之發生、監測並記錄 AE、處理與通報 AE。以 AE 之資訊流向(如上圖)而言，Investigator 依 FDA 法規規定，將 AE 通報給 sponsor 及 IRB；sponsor 也依規定，隨時將新的安全性資料通知 investigator 與 IRB。因此，IRB 處在第二、甚至第三線，被動接收訊息的位置。事實上，在一個多中心臨床試驗中，掌握最多 AE 資訊的是 sponsor；來自各研究中心的所有 AE 資訊，全部匯集到 sponsor 處，這些資料經 sponsor 評估後，再通知各試驗主持人及 IRB。當一個臨床試驗，因累計風險過高而被暫停或停止時，發起者往往是 sponsor，而非 IRB。對於 IRB 來說，這樣的結果，令人尷尬與氣餒，因爲縱使花了很多時間及人力在 AE 審查上，卻仍無法主動發現問題，似乎不符成本效益，因此衍生出負面想法如：既然無法做得比 sponsor 好，不如不做。另一個令 IRB 困擾的問題是，AE

案件的重覆通報，其原因來自 investigator 與 sponsor 都向 IRB 通報同一案件，在現行制度下，重覆通報是很難避免的問題。由於資料重複，審查者要花費更多的時間，來釐清這些重複的資料。

由以上的分析可知，IRB 在面對複雜且龐大的 AE 資訊時，有其限制與挑戰。但 IRB 扮演 AE 把關者與受試者保護者之角色，不應被這些困難所模糊。個人認為，AE 的管理，就像很多受試者保護議題一樣，不應為全有或全無(all or none)，它容許中道(middle ground)的存在，不能因為執行不易或效果不彰而退縮。試想，如果將“鐵三角”的一角去除，剩下的只是 investigator 與 sponsor 間，線的接觸，就受試者所處的情境及可能承受的風險而言，這樣的連結，似乎稍嫌單薄。必須提醒的是，一般 IRB 所管理的研究，不限於 sponsor 贊助的臨床試驗；對於個人型或政府贊助之學術研究計畫，其 AE 之管理，IRB 責無旁貸。最後要強調的是，當效率與風險產生衝突時，IRB 應依其管轄案件的數量及特性，制定一套能使風險減至最小、效率增至最大的 AE 審查及管理機制。

肆、建議

此行最大的收穫在於有機會深入了解受試者保護之倫理與法規，以及觀察和實際參與美國最具經驗及規模的獨立人體試驗審議委員會之工作。在受訓過程中，有機會接觸來自世界包括泰國、菲律賓、韓國、印度、阿根廷、智利等國的同儕，體認受試者保護是個世界性的議題，而我國對此議題的重視並不亞於鄰近的國家。除了 WIRB 之實務經驗，也有機會認識美國其他知名大學如 University of Washington, University of Rochester 及 University of Florida 之 IRB，這些 IRB 隸屬於大學，負責為校內或附屬醫院人體研究把關，與國內的 IRB 之同質性高，其遭遇的困難也相似，如經費、人力、空間不足等。據我觀察，包括美國在內，各國 IRB 遇到的最根本問題在於認知問題，具體而言，即對受試者保護的概念及意義的不重視，由上而下，從政府、行政主管、IRB 到計畫執行者，而解決之道無他，僅有透過不斷的溝通與教育，使受試者保護議題能夠深化各層級。令人振奮的是，國內在衛生署的主導下，近年來持續不斷的贊助各項相關計畫，各類研討會在北中南東全國各地持續舉行，對提升機構、IRB 與臨床研究從事者對受試者保護議題的重視，有莫大助益。針對 IRB 的部份，在此我提出一個「4 E」原則與執行架構，做為總結，所謂的「4 E」就是 IRB 在行使受試者保護之職務時應竭力達到的四個目標：ethics(倫理)、effectiveness(效能)、efficiency(效率)、education(教育)。