

出國報告（出國類別：考察）

促進臨床研究受試者保護之品質參 訪計畫

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：

研究倫理委員會主委蔡甫昌教授

研究倫理委員會行政中心戴君芳主任

臨床研究受試者保護中心陳怡安執行秘書

研究倫理委員會委員張修豪醫師

派赴國家：美國

出國期間：2016 年 11 月 13 日至 11 月 18 日

報告日期：2017 年 1 月 10 日

摘要（200-300 字）

美國洛杉磯加州大學（University of California, Los Angeles，以下簡稱 UCLA）是全美前十大公立大學之一，也是臨床醫學研究重鎮，每年人體研究的總經費達 10 億美元。該校研究倫理委員會(IRB)與受試者保護中心管理大量的臨床研究案。近年來本院臨床研究案件數逐年增加，故考察該校經驗作為借鏡。本次考察由美國洛杉磯加州大學受試者保護中心(Office of the Human Protection Program, OHRPP)主任 Mr. Kip Kantelo 全程接待本院參訪團，雙方進行了五小時的交流，更加了解國外一流機構的受試者保護實務運作，可作為本院研議借鏡的參考。

目 次

目的.....	3
過程.....	4
心得.....	12
建議事項.....	21

一、目的：

臺大醫院在發展臨床研究同時，也致力於提升對研究對象與受試者的保護。保護受試者的理論與實務，須與國際趨勢接軌。本院除了通過美國臨床研究受試者保護協會（Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, AAHRPP）的二次認證之外，也至國外先進機構或國際研討會，標竿學習研究倫理委員會的運作與受試者保護業務，了解目前最新的相關法規與觀念，以精進本院受試者保護的措施。

二、過程：

（一）

1	國際旅程	2016 年 11 月 13 日(日) 臺北出發-長榮航空-美國加州洛杉磯 2016 年 11 月 17 日(四)午夜-11/19(六)清晨 美國加州洛杉磯出發-長榮航空-臺北
2	考察美國洛杉磯加州大學	2016 年 11 月 17 日(四)
3	參加美國 PRIM&R 年會	2016 年 11 月 14-16 日(一-三)
4	參加 AAHRPP 評鑑委員訓練	2016 年 11 月 13 日(日)

（二）2016 年 11 月 17 日

考察美國洛杉磯加州大學（University of California, Los Angeles，以下簡稱 UCLA）受試者保護中心如下列行程表：

12:00-14:00	臺大醫院考察團與美國洛杉磯加州大學受試者保護中心主任 Mr. Kip Kantelo 午餐並討論雙方的受試者保護架構與研究倫理委員會概況
14:00-14:30	美國洛杉磯加州大學研究倫理委員會專員(IRB Administrator) Mr. Mark Mimnaugh 介紹該校研究倫理委員會開會準備與會議進行概況
14:30-16:00	臺大醫院考察團旁聽美國洛杉磯加州大學研究倫理委員會實際會議進行
16:00-17:00	臺大醫院考察團與美國洛杉磯加州大學研究倫理委員會副主委(該日會議代理主席) Mr. Andrew Russel, M.D.、受試者保護中心主任 Kip Kantelo 及研究倫理委員會專員 Mark Mimnaugh 於研究倫理委員會會議後，交流討論
17:00	合照

考察要點：

1. 美國洛杉磯加州大學（University of California, Los Angeles，以下簡稱 UCLA）是全美前十大公立大學之一，也是臨床醫學研究重鎮，每年人體研究的總經費達 10 億美元。該校研究倫理委員會(IRB)與受試者保護中心管理大量的臨床研究案。近年來本院臨床研究案件數逐年增加，故考察該校經驗作為借鏡。本次考察由美國洛杉磯加州大學受試者保護中心(Office of the Human Protection Program, OHRPP)主任 Mr. Kip Kantelo 全程接待。
2. 美國洛杉磯加州大學大學受試者保護中心(Office of the Human Protection Program, OHRPP)與 IRB 組織概況：
 - (1) OHRPP 內分三組人員：IRB Review Unit、Compliance/Quality Improvement Unit (QIU)、Education and Training。
 - A. IRB Review Unit：協調與支援五個 IRBs，作 pre-IRB 審查及輔導研究人員。每個 IRB 平均有 2-3 位行政人員。
 - B. Education and Training：提供給 UCLA human research community 及 IRB members。
 - C. Quality Improvement Unit (QIU)：審查與管理各項通報：unanticipated problems, protocol violations and incidents；實地稽核，含調查違規事件；monitors and measures the effectiveness and quality of the HRPP。
 - (2) 美國洛杉磯加州大學有五個 IRBs，名稱如下：
 - A. Medical Institutional Review Board #1 (MIRB1)
 - B. Medical Institutional Review Board #2 (MIRB2)
 - C. Medical Institutional Review Board #3 (MIRB3)
 - D. North General Institutional Review Board (NGIRB)-社會行為科學研究為主
 - E. South General Institutional Review Board (SGIRB)
 - (3) IRB 委員人數與主席：
 - A. 每個 IRB 正式委員約 7-13 名。另設有替補委員(alternate member)，若會議出席人數不足時，可以安排替補，以達法定人數。例如：Kip Kantelo 也兼任各 IRB 的替補委員。OHRPP 的較資深行政人員也都兼任替補委員。
 - B. Kip Kantelo 表示近年來美國的 IRBs 趨勢是 flex model，亦即每個委員會規模變小，正式委員人數減少，但搭配替補委員名單。UCLA 的 IRB 正式委員人數還算是比較多的。另外，替補委員的出席都是事先安排的，不是臨時才找人。
 - C. 5 個 IRB 共有各 5 位主席與副主席，都是不同人。主席請假，由副主席主持。
 - (4) IRB 委員報酬：UCLA 對 IRB 委員提供不錯的報酬。例如：委員每年約有

5K USD (撥給所屬單位)，主席每年約有 65K USD，副主席每年約有 25K USD，這些經費預算來自學校。Kip 表示這種報酬水準在美國是少數(atypical)，美國有些機構的 IRB 委員屬於志願服務，無額外報酬。UCLA 的主席與副主席都很認真投入。過去曾有不太稱職的主席，被 OHRPP 設計換掉。

(5) IRB 開會頻率與時間：每 IRB 每二周開會一次。時間約 1-2 小時不一定。

(6) IRB 開會旁聽 (Medical Institutional Review Board #3)：

- A. IRB 工作人員已事先整理要討論的重點，於會議時引導委員討論，並確認決議。
- B. Primary reviewer(初審委員)於會議時引導委員討論。
- C. MIRB3 的委員們常在開會前，使用網路的 e-IRB 系統，對每個研究案發表書面意見討論(類似部落格討論區)。所以，開會前已經聚焦出問題所在。當開會時，使用螢幕呈現 on-line 討論意見，有發表過意見的委員不需口頭重述，會議可以更快地進行。
- D. MIRB3 在開會時，初審委員不會對個案作冗長的背景簡報，甚至不簡報。經詢問，是因為 MIRB3 主席不喜歡太長的個案簡報。
- E. 開會時，有 2-3 位委員須遲到或早退，所討論議題的順序作機動調整。

(7)議程準備：每個研究案要討論的爭點，以及依規定必須做決議(determination)的事項，已事先整理條列在議程上。議程甚為精簡，只有八頁。(附件：美國洛杉磯加州大學研究倫理委員會會議議程)

(8)會議紀錄：索取一份紀錄檢閱。針對議題與必須做決議的爭點，頁數不多。

(9)民眾推廣：美國洛杉磯加州大學醫院對一般門診病人使用 iPad 與 APP，作告知已取得同意研究。

(三) 2016 年 11 月 14-16 日

參加美國 PRIM&R (Public Responsibility in Medicine and Research) 組織所舉辦的年會--2016 Advancing Ethical Research 會議。

要點：

1. 本次考察順道參加 2016 Advancing Ethical Research 會議，此會議是美國 PRIM&R (Public Responsibility in Medicine and Research) 組織所舉辦的年會，也是臨床研究受試者保護與研究倫理最重要與盛大的國際會議。
2. PRIM&R 組織起源於 1973 年，當時只是一個討論 Massachusetts 當地醫學研究相關倫理事務的小委員會，後來他們漸漸地延伸觸角，把關心的範圍

擴大到全美國。隨著美國當時許多爭議的醫學研究事件的發生，PRIM&R 了解到要讓進行醫學研究的相關人員，其研究過程符合人類倫理的考量與範疇，最有效也最重要的方法是”教育”。也因此 1977 年，PRIM&R 首次舉辦以保護人類受試者為主題的研討會，獲得廣大的迴響，之後政府機關及研究單位均以此研討會當作平台，來研討與環境俱進的相關研究法規與觀念，會議的規模也是逐年擴大。此外 PRIM&R 致力於培養具倫理觀的研究人員與監督人員，也提供教育訓練於上述人員冀望增進其專業素養與職涯發展。

3. 會議時間是 11 月 14 日早上到 16 日下午。14 日早上 8 點由大會主席開幕，之後就是幾個 keynote speeches。

(1) 其中一個題目是 Presentation of the Research on Medical Practice Study results，主講人想討論一般機構的倫委會對於受試者在研究中有被隨機分配時，對於是否要受試者知情同意的想法是如何。為了探討這個問題，主講人假設以平常的 Medical practice 當醫學研究主題，來調查研究人員或倫委會審查人員對於是否要取得病人知情同意的態度是如何。筆者以為用平常的 Medical practice 當醫學研究主題時，其目的是想找出在一般的醫療照顧時，何種醫療措施對病人是比較好的。這與使用新藥或新醫療器材做臨床試驗的研究不同的地方，在於這樣的醫學研究探討的是已經常規用於病人的醫療措施，這種研究的答案可以使得病人逐步接受更好的臨床醫療措施，最後進而改善醫療照顧的品質。感覺這樣的研究對受試者來說應該是最小風險的研究，或許不需要知情同意甚至可以考慮免除倫委會的審查。主講人調查了 537 位在倫委會擔任委員或行政人員、一般研究者或是臨床醫師的意見，由調查結果發現，只要研究過程有把病人”隨機分配”到某一特定的醫療措施或醫療機構，就算這些都是標準的醫療措施與機構，七到八成受訪者的意見還是覺得不能免審、不能免除受試者知情同意，甚至知情同意也要經由書面來進行。由此可知，對於隨機分配的措施，目前大部分委員或研究人員還是覺得不能免除書面知情同意，筆者以為這樣當然是保護了受試者自主的權利，但也可能讓我們醫療照顧品質精進的速度只能維持一定的程度。

(2) 再來有一個關於兒童與青少年自主同意的 section，講者以氣喘研究為例，探討這族群受試者參與研究的過程中，父母及臨床醫師對其同意與否的影響，尤其當青少年與父母的意見不同時，又該如何。講者的研究發現，在參與臨床研究時 1/3 的青少年受試者會與父母的意見不一致，有趣的是在最小風險的研究中青少年不同意的比率高於父母，但在高於最小風險的研究中則是相反，事實上，很多時候青少年之所以會不同意是覺得自主的權力沒受到尊重，如果臨床醫師在這時候給予適當的專業建議，對於青少年自主權利維護是有幫助的。

(3) 下午是 workshop sections，有許多不同的主題同時進行，其中一個討論

IRB review of big data research，對現在這個講求大數據分析的時代是一個重要的課題。Big data 其實在 1999 年美國太空總署就開始有了但直到 2010 之後才較受到大眾的注意，定義上 big data 指需要用電腦分析且資料量是以指數幅度成長的大量資料，形式上像是網路線上行為分析、生物醫學資訊、消費市場調查等。而 IRB 在審閱 big data 的研究案時，此 workshop 提到許多要注意的點，首先要看資料內容是不是可辨識到個人、有無特殊情況可免除現行法規的規範、是否為最小風險研究可簡審、資料的取得有無當事人的同意。大家討論最多的是資料有無侵犯隱私的問題還有風險評估的問題，怎麼樣才算是符合最小風險的資料，以及可否免除研究案的知情同意。

- A. 此場演講有助瞭解 IRB 對大數據研究在人類受試者保護的審查考量。
- B. 主要內容介紹：大數據研究的概念與類型、大數據研究的管制考量(regulatory considerations)、大數據研究的風險評估及 IRB 對大數據研究可免除取得同意的考量。
- C. 大數據研究的管制考量：該行為可視為研究嗎？有無涉及人類受試者？能否符合免除管制要求？是否未超過最小風險而可加速審查(expedited review)或可免除取得同意(waiver of consent)的要求？知情同意的取得、免除與變更(altered)
- D. 大數據研究的風險評估：可辨識之個人隱私資訊(identifiable private information)未經許可或不當使用的風險、對人格尊嚴的傷害風險(risk of dignitary harm)、或其他未知的風險(?)
- E. 大數據研究之可接受之最小風險(minimal risk)討論：1. 能適用 Common Rule 對最小風險的標準嗎？該如何比較大數據研究所帶來的資訊風險及人格尊嚴的傷害風險，對人類日常生活或例行之身體及心理例行檢查的傷害影響標準？可用以比較日常活動及對象的風險基準為何？該採取絕對或相對標準(uniform standard vs. relative standard)？2. IRB 對最小風險的評估：可參考 Hirshon(2002)及 Shah(2004)的文獻，其對 IRB 在評估最小風險的差異上有較完整論述。OHRP 目前對最小風險定義的適用尚無發表正式的指引，但 SACHRP 已針對最小風險的評估為 HHS 的國務院(Secretary of HHS)提出建議，認為最小風險的上限也是可反應出一般人在一般人口群體範圍中所反應出之類似熟悉之風險背景的程度，但這些建議尚未成為機構的指引(agency guidance)。
- F. IRB 對大數據研究可免除取得同意的考量：
 - i. 研究對受試者所帶來的風險程度為何？這方面可考慮諮詢 IT 專家有關風險降低的策略，以藉由增加隱私及安全措施而降低研究的風險。

- ii. 若沒有免除取得同意的要求，研究的進行是否會成為不切實際？這方面應考量行政負擔、成本、科學的有效性(scientific validity)、研究對象的規模(size of study population)。
- iii. 此資料原初蒐集的情況及條件為何？最初研究是否承諾將無資料的後續使用？

(4) 有另一個 workshop 討論數位化時代，許多醫療資訊以及研究工具都數位化了，這樣的研究要如何進行？其中一個重點是受試者同意書的數位化，要如何設計 eConsent 來達到受試者知情同意的目的？不能像 EULA (End User Licensing Agreement) 只在最後面勾同意的選項，從 workshop 內容中歸納出幾個建議，例如把同意書內容分成不同的部分，受試者需先讀完(或看完)第一部分，回答數個問題確定已了解第一部分，再往下進行第二部分，分層進行以此類推，完成受試者知情同意及簽名的步驟。

(5) 14 日下午其中一個 workshop 主題是由美國衛生和公眾服務部 Office for Human Research Protections 的 Deputy Director, Julie Kaneshiro 所主講關於在 DHHS 法規下的人體試驗研究的定義 (A4: You'll Know it When You See it: Defining "Human Subjects Research" Under the DHHS Regulations):

這一場 workshop 的主要內容：

- A. 定義在現今 Common Rule 規定之下何種活動是為「研究」(research)，例如此活動不需運用到風險或是利益的評估、不屬於任何一種研究設計或是流程、不需仰賴任何一種實驗性質的或是新的療程、治療方式、介入式的測試或是評估、研究並非此活動的最主要目的等等；
- B. 根據現今聯邦法規，探討關於判斷一個研究內容是否為人體試驗研究的關鍵決定點，並提供流程與案例參考；
- C. 討論 HHS 在 2015 年所提出的 Common Rule NPRM 修法提案中，關於「研究」(research)與「人體試驗」(human subjects)的新歸類定義，例如，如果此研究並非人體試驗研究，那麼審核權歸誰？其中比較特別的是「人體試驗」(Human Subjects)包括了所有的檢體(biospecimens)，即使是在現行 Common Rule 不用受規範的「無法辨識」(non-identified)檢體，在 NPRM 下，也將受規範。此點引起極大的美國生醫研究界的爭議。
- D. 此一 workshop 中也討論到美國相關 stakeholders 對於此一變革的主要看法：
 - i. 病人觀點：憂心對於嚴格的生物檢體使用管控將可能減緩生醫研究速度。
 - ii. 大眾觀點：最為支持，但是反對概括同意與免除同意(waiver of consent)。
 - iii. 研究單位：絕大多數反對。

(6) 14 日下午有一個討論主題是 Genetics, DNA, and Related Research Issues。來自 Broad Institute 的 Stacey Donnelly 講者指出：基因在醫療的用途很廣泛，包含出現疾病症狀之前，由基因定序結果預測將來會有哪些疾病、以基因學角度預測藥物的療效、研究哪些基因會導致哪些疾病、產前基因檢測、人工受孕過程中的植入前胚胎遺傳學診斷、新生兒基因檢測等。而次世代基因定序技術(Next Generation Sequencing, NGS)之發展降低基因體定序的費用，增強其效率，但也帶來許多倫理考量，如需要一直更新致病基因資訊、如何與病患和家屬溝通不確定性高的基因變異資訊等。基因檢測的結果又包含非研究主要目標的次級研究發現、有醫學重要性的意外發現(Incidental Finding)和對個人來說具有重要性的結果。而後者可能在臨床上無立即可採取的醫療措施，但卻與個人的生育決定或家族成員的健康有關。同時，美國國家癌症研究院(National Cancer Institute, NCI)的演講者 Carol J. Weil 提出，如果要告知受試者基因研究的結果，需要符合以下條件：

- A. 結果具有有效性，實驗室須有 CLIA 認證；
- B. 結果具有醫學重要性，也就是不包含重要性不明的變異(Variants of Uncertain Significance, VUS)；
- C. 結果具臨床用途。所以狹義上來說，僅須告知可以採取醫療行動之基因結果。但也有人支持廣義的告知範圍，認為需要考量此變異對個人、家庭和社會的重要性。美國臨床腫瘤醫學會(ASCO)認為，腫瘤科醫師建議病患進行體細胞突變定序之前，應先與病人討論可能會意外發現其他的生殖相關(germline)變異。美國臨床腫瘤醫學會建議，關於 CLIA 認證實驗室作出的腫瘤基因檢測結果，應告知病患具醫學相關性的意外生殖相關變異。
- D. 會議中也提及以下兩項進行中的相關 ELSI 研究：
 - i. COMET 研究：美國國家癌症研究院於 2016 年 9 月開始進行 COMET 研究(COMmunication and Education in Tumor profiling)。研究將 400 位受試者隨機分組，其中 200 位在得到腫瘤基因定序結果之前，須先接受線上基因課程，另外 200 位則不需要。研究想了解有上課的人是否真能比較了解遺傳資訊和其潛在影響，並探究有上課者得到定序結果時，是否較不痛苦。COMET 研究的第二項子研究對象為檢測結果中有遺傳或生殖系突變的 100 名患者，將透過電話提供遺傳諮詢，以評估其可行性和造成的影響。
 - ii. LungMAP ELSI 研究：LungMAP 是一研究晚期鱗狀細胞肺癌之大型臨床試驗，此試驗包含探索性的 ELSI 研究，研究目標包含：(i)評估病患對於告知意外基因突變的看法、(ii)評估病患和醫師對癌症基因的認識、(iii)評估(i)(ii)兩者之間的相關性。這兩個大型研究的成果將讓生醫界更了解病患和醫生對基因檢測的看

法，相關單位並可根據此實證資料，建立更明確的準則。

4. 15 日上午，

(1) Innovation in Respecting Persons 強調尊重受試者，內容包含訓練研究人員如何對受試者進行知情同意的過程，建議用 checking box 以確定過程中有把同意書的重點都跟受試者說明，也可請受試者在聽完知情同意說明後再回饋他知道的，以確定他都了解，訓練人員時也可以用 role play 的方式來熟悉整個過程。再來的 workshop 又是關於醫療資訊與研究數位化的問題，這次是著重在資料的隱私與保護，包括手機 GPS 定位資料、IP address 等等，都應該列入隱私資料的保護範圍，也要有嚴密的防護措施來減少受試者隱私資料外洩的風險，包括符合網際網路資料保護的原則，也建議最好把資料保護的方式展示給受試者，讓他們了解並確認可以接受。

(2) 下午有一個是關於讓 IRB 更有效率運作的 workshop - the seven habits of highly effective and flexible IRBs，強調 7 個做法：

- A. 強有力的行政辦公團隊，有資深且具經驗的行政人員；
- B. Uncheck the box，跟 checking box 相比，可為許多受試者保護的做法留下更多的彈性空間；
- C. 限制 IRB 的權責，使其低於現行政府的法規。IRB 的主要權責應是在法規之下，take actions on protocol (approve、disapprove、suspend, ...etc)；
- D. 要求 IRB 以符合法規的標準來 approval，更一致的標準會更好做事；
- E. 為 IRB 與相關行政人員 create operational flexibility，如讓 IRB member 自行決定開會日期盡量讓每位委員都可以出席；
- F. Centralized institutional support，很多研究會 non-compliance 往往跟 study coordinator 或是 investigator 缺乏經驗或相關法規知識有關，可以把機構內有經驗的 research staff centralize 管理，可申請或指派給無經驗的 research team，避免 research team 出錯或觸犯法規；
- G. 讓 IRB 跟研究人員或計畫主持人建立良好的合作關係，可藉由教育訓練或指導臨床試驗要注意的地方來進行。

4. 16 日上午 plenary sessions 有一個討論 return results in pediatric research，講者以一個 pediatric predictive genetic testing for behavioral problems 來探討這個主題，需考慮許多面向，如 share results 的風險，但也不能不顧及 child's right to an open future，還有知情同意的過程中，如何讓父母或是監護人真正了解 genetic tests 的內容。

在這一場談到兒童基因檢測的告知風險中，講者 Celia B. Fisher 探討在兒童行為研究中，若使用預防性基因檢測的告知風險。他指出告知風險包含：

- (1) 社會行為學研究者並非基因專家
- (2) 沒有很清楚的準則規範是否該告知孩童本人基因資訊
- (3) 基因對問題行為的影響程度還有爭議，告知可能高估或低估風險。

Fisher 也提到研究者不一定能提供足夠的基因諮詢給參與研究的孩童和其父母，以及參與者有 right not to know。這幾點我們研究團隊舉辦 NGS 專家會議時，與會專家也有提到。

(四) 2016 年 11 月 13 日(日) PM 4-6

陳怡安醫師參加 AAHRPP 評鑑委員訓練

要點：

1. AAHRPP 試辦簡化評鑑 (streamlined review process)
 - (1) 對象資格：
 - A. 已通過二次評鑑的機構，接受第三次實地評鑑
 - B. 過去五年沒有發生重大事件 (significant events)
 - (2) 於 2016/9 AAHRPP Council meeting 已選出二家機構試辦
 - (3) 將縮短評鑑時間，減少面談場次
2. 美國 NIH 於 2017/5 將實施新規定”single IRB”。現行 AAHRPP 評鑑基準 II.2 及 Tip Sheet#24 與此有關，須處理 IRB of record 與 relying IRBs 之間的關係。將檢討是否修正 AAHRPP 評鑑基準，目前初步共識是新增基準 I.9。
 - (1) AAHRPP 目前常規是可以接受，受評機構 10% 以下的研究案件，由非 AAHRPP 認證的 IRB 審查。
 - (2) NIH 新規定沒有彈性，研究機構不能拒絕 single IRB 審查，但其他機構 (relying IRBs) 無從得知該 IRB 的品質。特別是如果該 IRB 也沒有被 AAHRPP 認證過的話。
3. 預計 2017/9 將完成新版 AAHRPP 評鑑基準。
4. AAHRPP 評鑑基準新修正：
 - (1) 合約 (評鑑基準 I.8.E)：由單一 timeframe 規定，新增二種可採的方案，i.e. trigger event (e.g. conclusion of data analysis) 或其他 survivor clause。
 - (2) 近期美國聯邦政府三個部會 (VA, DoD, DOE) 對該部會所資助的人體研究有新修正規定。
5. AAHRPP 將對 site visit team leader 與 step 1 reviewers 提供專門課程。

三、心得

(一) 考察 UCLA 心得

1. 美國洛杉磯加州大學 (UCLA) 與本院於 2013 年考察的南佛羅里達大學 (SFU)，其受試者保護相關行政人員，如品管稽核、教育訓練、IRB 行政人員等，歸於單一部門管理。本院則分散為三、四個單位。
2. UCLA 有五個 IRB，有依專科領域分工，其中 3 個屬醫學領域，細分腫

瘤、內科感染牙科及眼科，以及精神與神經醫學及相關之社會行為科學。另外一個 IRB 負責社會行為科學研究，另一個則主要審查 Letters & Science and the Professional Schools 學院之計畫。詳細分工如下：

General description of each IRB

- (1) **North General IRB (NGIRB)** reviews research from the College of Letters & Science and the Professional Schools.
 - (2) **South General IRB (SGIRB)** reviews social-behavioral research from the Schools of Public Health, Nursing, and Medicine.
 - (3) **Medical IRB1 (MIRB1)** reviews general and internal medicine, infectious diseases, and dental and ophthalmologic research.
 - (4) **Medical IRB2 (MIRB2)** reviews oncology and hematology research.
 - (5) **Medical IRB3 (MIRB3)** reviews neuroscience, neurology, psychiatric, drug abuse, and related behavioral science research.
3. 此分工之方式的好處是可依委員專業分屬其專精之委員會，在審查案件上有助審查效率。但也有不便之處，如委員會安排會議之時效上較需等候，因委員會若遇開會時間剛過，便須等候下一次會議時間。該校因案件量大，每個委員會是每兩周開會一次，因此等候時間不會太長，但本會為一個月開會一次，若需增加開會頻率，委員之負荷及行政作業是會增加一些，且計畫量未達到每月須召開二次之需求。但本會可再分析本會審查案件之專業領域，及進一步分析優點及可行性以確認是否可朝此方向規劃。
4. UCLA 各委員會約有 11-15 個委員，並額外有 8 位均為受試者保護辦公室人員擔任之替代委員，可補其他委員會出席人數之不足，若無不足並不會使用。UCLA IRB 在組織上與本院較不同處為委員會委員人數較少，但開會次數較多，其審查量新案 2015-2016 年約有 4,880 件，其中簡審為 3,330 件，一般審為 1,550 件，件數較本院多，因此該機構每個委員會每二周開會一次，以因應大量計畫，並以替代委員制度避免開會時委員人數不足。以我們參訪該 IRB 之情形，當次會議討論 7 件新案、1 件變更案及數件持續審查，討論時間約為 2 小時，與本會目前情形差不多。但負責腫瘤專科之 IRB，其新案審查約 10-20 件，每二周開會一次，委員負荷其實不輕。
5. 本院委員數量較多之原因係考量委員的負荷量，人數較多，可指派審查之人數亦多，若司法國外小委員運作但增設委員會(假設由 4 個委員會改為 6 個委員會，委員人數由 20 為縮減為 12 位)，好處及缺點分析如下：
- (1) 好處：每次會議審查案件量較少，可能審查約 3-5 件新案、5-10 件變更及持續等其他案件，會議時間減少為 1 個小時、因增加開會次數，審查時效可能提升 2-3 天。

- (2) 缺點：因增加會議次數，行政中心程序增加、需增加主席(副主委)人選、建立各委員會共識標準複雜度增加、因本國法規限制，每個委員會均需符合法定組成，且獨立接受評鑑、委員數少可提供不同意見之委員數也可能減少。
6. 目前本院各個委員會每次會議審查量新案約 10-12 件左右(除非適逢計畫經費截止申請時間如 12 月底會高達 20 件案件)，開會時間約 2 小時，尚屬可負荷之情形，評估分成小委員之效益尚不大，可維持現狀，未來視計畫量若成長再考量預先規劃此模式。
7. 在會議程序上，委員會之會議在開會一周前會確認一般審查討論之議案，議程討論案件之資料均在線上系統呈現，行政人員會通知所有委員線上進行審查，並於線上提供意見。主席會將每件計畫之意見呈現於線上系統中。每件案件均會有一位負責主審之委員負責於會議上簡要報告計畫摘要並報告需要討論之議題。委員會會議議程中行政人員會將法規牽涉到須做的決定明列於議程中，如是否符合法規之免除知情同意條件及法規條文、若涉及醫療器材是否屬法規規範之顯著風險？及法規之定義，提示委員會進行決定，目前本會已將免除置於投票單上，但若仿效加註可事先達到提醒委員之效果，委員可進行更周延之決定。
8. 會議中案件之討論由主審委員報告後，委員分別提出意見(如有)，此流程與本院目前做法一致，最後討論完後主席會對於案件之決議進行彙整提出須修正或通過之意見，並由委員以舉手表決決定是否同意，選項僅有同意與不同意，因已有主席彙整共識故投票之決定一致性高。本會亦可參考此做法，請主席進行共識之彙整再進行投票，減少投票之差異性。
9. 在線上系統方面，該院已實施全面線上申請及審查，介面上申請表有大項目之標題，方便檢索，且議程介面可供委員對個案件提出意見，方便各委員註記意見並於會議上瀏覽審查及行政人員之會議紀錄製作，有助於會議進行效率。目前本會之 PTMS 系統在會議議程上並無可供委員上傳意見之處，可向言明大學 PTMS 團隊提出此建議，提供此功能，以強化本會 PTMS 線上系統會議審查效率。
10. 委員補償方面，機構對於主委、副主委及委員提供每年固定費用之補償，主委及副主委在委員會中擔任重要角色，且行政業務負荷重，目前本院提供委員審查案件之審查費及出席會議部分補助，並未對於主委及副主委職務提供額外補償，此為相當重要之激勵措施，建議本院亦可提供主委、副主委提供額外補償。

11. 對於 E-Consent 部分，目前 UCLA IRB 並未實施，因各州法律不同，加州法規尚未實施 E-Consent，但該院實施醫療資料及檢體供研究使用之同意係在門診採電子同意之程序，由病人在平板電腦上勾選同意，故已有使用 E-Consent 之經驗。對於是否能確認為本人之同意，該院採用必須再輸入病人 ID、病歷相關資訊等作為輔助認證，如信用卡等網路認證方式等，以此確認為本人，可做為本院未來實施 E-Consent 之參考建議。

(二) 參加 PRIM&R 研討會心得

這個會議的規模很大，參加開會的人員高達數千人。會議的內容多元而且豐富，涵蓋的範圍也很廣，讓我們更加了解對於目前醫學研究而言，有哪些倫理上的考量是新趨勢，對應到受試者保護時有哪些新的措施與方向，以及一些新形式的研究案，像數位化醫療數據或是大數據分析的研究，在受試者保護的角度尤其資料隱私的要注意哪些重點。以下為參加各場演講的心得。

1. Keynote: New Framework for Human Subjects Research? An Update From the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine

美國 National Academies of Sciences (NAS) 的新報告，可看作 Belmont Report 2.0，對於人體研究的政府治理架構，建議設立常設性 independent national commission 或 policy board，取代歷任總統設立的臨時性或任務性委員會。目前的架構即使通過 NRPM 修法，仍不太完整，流於片段或分散於聯邦政府各部會。

2. Keynote: Low Hanging Fruit in the Reproducibility and Translatability Crisis: How IRBs Can Critically Assess Animal Data Before Approving First-In-Human-Studies

- (1) 動物試驗資料需能支持一期試驗。
- (2) IRB 審查一期試驗的考量點：90% 一期試驗最終失敗、動物試驗是否是基於意外發現、有疑慮時，徵詢該動物類別專家、增加要求在他類動物上試驗結果資料。
- (3) 檢驗動物試驗數據品質的考慮點：A. PI 是否曾花時間與病人相處；B. 動物疾病模式有很大的限制；C. PI 對該動物的了解；D. 70% 的動物試驗是耗損(attrition)；E. 動物試驗 translate 到人的失敗率很高。F. 被嚴格控制實驗條件的動物，是處於非正常自然狀況 (如隔離)。G. 基因 knock out 研究方法的問題- 目前甚少單基因決定 phenotype 的疾病。
- (4) 80% 的人體試驗也是耗損。

3. Panel II: Empirical Research About Attitudes on the Ethics of Research on Medical Practices (ROMP)

Research on medical practice Comparative Effectiveness (ROMP)的研究的倫理議題：何種情形才需 IRB 審查，微小風險的認定，同意書如何告知病人。

4. Panel VIII: Beyond Vulnerability, Toward Inclusion: Comparable Access for Women Across the Lifespan

- (1) 孕婦會用藥(>60%)，但少有這方面的研究 (90%上市藥，沒有孕婦資料)；
- (2) 迴避臨床試驗階段納入少數孕婦為受試者的風險，其實是將未知風險轉移到藥品上市後所有需用藥的多數孕婦受試者。
- (3) 試驗設計常常排除孕婦，但 IRB 不會要求排除的 justification，反而不自覺地支持。IRB 需另外注意孕婦用藥得知識的重要性，以及納入受試者的公平性。
- (4) From “vulnerability” to “complexity”
 - A. 雖然胎兒是易受傷害族群，但孕婦並非易受傷害族群（自我決定無問題、沒有特別會被勉強同意試驗）
 - B. 孕婦與胎兒二者的生理互動關係與倫理考量牽涉的複雜性，才是孕婦受試者的倫理議題本質。
- (5) 講者鼓吹 From broad exclusion to responsible inclusion
- (6) CIMOS guidelines- on pregnant women
- (7) WHO Target Product Profile for potential Zika Vaccine
- (8) Common rule 修法 (NRPM)草案曾徵詢民眾意見：是否將孕婦排除在易受傷害族群外？民眾回應：可排除孕婦，但胎兒是易受傷害族群。
- (9) 臨床哺乳試驗的實務倫理議題：各種研究藥品進入泌乳對嬰兒影響。倫理審查要點建議：區分 A. 媽媽醫療需求用藥(對嬰兒的風險不是研究風險)，B. 有醫療需求，但研究用藥(對嬰兒的風險是研究風險)，C. 健康受試者(宜暫停哺乳)。

5. A12 – How Do We Assess the Quality of an HRPP?

- (1) 分析 IRB approval time，不能只看平均數。還要看變異範圍，研究人員常會對於審查特別久的案件記憶深刻。
- (2) IRB 的顧客滿意度調查，可包括 CRO/sponsors 及研究人員。
- (3) 如何分析 IRB 決議的品質，實務經驗分享：
 - A. 比較與類似性質前案的一致性。IRB 可建立資料庫，以便查詢例如：IRB 曾審查過的相同成分藥品試驗計畫書。對於同樣的風險，以前 IRB 要求 ICF 如何做告知。對於相同試驗設計，例如兒童研究 IRB 的

審查意見與結論。

B. 對於決議不一致時，應說明理由，並經得起檢驗。

(4) IRB 運作的品質/效能，實務經驗分享：

A. 用詞一致。

B. 如何問 PI 問題(回饋審查意見)。問題問不對，PI 一直猜委員的意思，IRB 則需重複問。

C. 會議前可增加使用 checklist，例如 IRB 行政人員事先整理提供類似的 non-compliance 之前的審查經驗、類似藥品的審查結果等。

D. 大型的 IRB，須有資料整理與學習系統，不能只靠少數人的記憶來運作。

(5) IRBs 宜有開放的文化，分享品管資訊，讓其他 IRB 可信賴我們的審查。

5. A13 - Pre-IRB Review_ IRB Ready or Not 送審查前審查(行政審查)

講題說明行政審查目的為須確保完整性、正確性及一致性，並強調行政審查非研究倫理實質審查，舉例對於受試者族群對象，行政審查為確認文件內提及之受試族群及人數是否一致，實質審查則為評估計畫設計之族群是否適當。

DSMP 部分，確認都寫到監測、計畫內容及中止計畫時機等，實質審查則為計畫內容是否適當及足夠。好的行政審查可促進效率，建議提供檢核表、設計範本及建立標準制式文字等工具，確認所有需要行政審查之部分、決定所需行政審查時間、發展工具並經委員會通過、確認範本文字為必要還是建議。

目前本院行政中心在行政審查上已是依此方向進行，提供有檢核表及設計範本，以幫助實質審查之效率，但可再增加更多標準制式文字供研究者參考，以減少錯誤或修正。

6. B3 – Things that Keep an Institutional Official (IO) Up at Night

IO 的危機處理與應對媒體，須注意：組成危機處理團隊；設立單一窗口或發言人；找案例演練（機構內或 Office of Human Research Protection 網站的案例）。

7. B16 - Considerations for Effective IRB Review and Management of Protocol Deviations and Violations

(1) 講題介紹偏差及違規之定義，應強調管理計畫之 Protocol Deviations and Violations 最好之方式為預防發生，例如經由計畫設計彈性、經由訓練研究團隊以及建置完整 SOP，並於持續知情同意過程中持續教育受試者，以減少發生偏差或違規之機會。處理偏差或違規需先確認對資料完整、正確與可信賴性及對受試者權益是否有重大影響。

(2) 課程中並實例討論偏差案立即處置及未來預防方法，例如列舉一個癌症研究，須由機構之實驗室處理細胞以作為試驗疫苗之用，計畫主持人抽病人血液後送至實驗室處理，製備過程出現問題，如細胞混和錯誤之溶劑、細胞冰凍時

間延長幾個小時等，這部分並非為計畫主持人或研究人員造成，因此違規若為系統性問題，須考量哪一部分是機構之問題，哪一部分是 IRB 議題，誰及何時須通報機構主管、是否須通報主管機關及受試者、修正措施有哪些?(IRB 的決定包含中止或暫停計畫一個計畫或主持人所有執行之計畫、要求指導人員協助、要求資源、要求額外之教育訓練、稽核主持人其他計畫：機構的修正措施可能有一段時間暫停所有類似計畫、提供資源、聘僱專家提供需要之服務、要求額外之教育訓練等)

(3) 由此課程，本會在處理偏差及違規案時，可進一步規範通報之時效、在審查計畫時多考量一下計畫執行時可能之偏差，提供在計畫設計上預防之審查意見，尤其是主持人自行發起之臨床試驗計畫，以協助主持人減少偏差及違規發生。

8. B21 - Nuts and Bolts of Assessing IRB Compliance

(1) IRB 的品質是運作中非常重要的一門功課，主要分以下部分：

- A. 委員組成：符合法規要求、遵守 SOP、專業、出席率要求
- B. 會議紀錄：符合法規要求、依機構要求之詳細度、時效性等
- C. IRB 文件：文件之範圍(委員產生的文件_包含時效、檢核表單完整性、行政人員產生之文件_適當分類)、文件形式為書面或電子
- D. IRB 行政人員之訓練。

(2) 預防 IRB 不遵從之措施有，建立自動檢查系統、行政人員之訓練(使用檢核表單、SOP)、加強委員教育訓練、分享年度品質報告結果。

(3) 在 IRB 文件之內部稽核，建議在 PI 稽核及外部稽核前即執行，平均一個月執行一次。一個計畫稽核平均約 2-10 小時。

(4) 稽核內容包含申請書、計劃書、通過知情同意文件、審查過程及回應文件、會議紀錄等，課程中分享可使用之檢核工具如下：

Internal Study Audit Checklist – Snapshot*			
	Yes	No	Comments (No Check Mark=N/A):
Are all fields relevant to this study appropriately completed?	☐	☐	
1. Were all responses to pre-review and post-review correspondence appropriately incorporated into the study application?	☐	☐	
2. If non-CSMC personnel are involved, was it documented that the personnel were covered by a local IRB approval or that local IRB approval is not required?	☐	☐	
3. If applicable, was an IND/IDE considered for off-label use of approved drugs/devices?	☐	☐	
4. If an IND/IDE was required, was appropriate IND/IDE verification obtained?	☐	☐	
5. If appropriate, was a Certificate of Confidentiality requested?	☐	☐	
6. If any vulnerable populations are included, were relevant issues addressed in the study application?	☐	☐	
7. If any waivers were requested, was appropriate justification provided to present to the IRB?	☐	☐	

(5) 另一可執行之品質管理措施方式，課程介紹知情同意書之必要項目檢核，該 IRB 抽閱 40 份受試者同意書，依項目（如同意書對於隨機分配、安慰劑等是

否清楚說明其意義、藥品或醫療器材是否說明未上市)檢閱是否有需修正處，結果發現尚有 32%受試者同意書須修正，將發現送給 IRB 管理者，向所有委員及 IRB 行政人員再教育、修訂行政人員使用之檢核表、後續持續追蹤新通過之同意書是否還有相同問題。

此品質管控方式一值得本會使用及學習作為品管的方式之一。

9. C13 - Let's Review a Protocol_ Regulatory Considerations in the IRB

Review Process

講題介紹審查涉及之相關法規要求，審查步驟如下：

- (1) 第一部分先決定是否受理審查先考量：是否為研究、是否與人體受試者相關、是否屬免審及機構是否參與。
- (2) 詳細重點包含：
 - A. 是否為研究須符合系統性調查方法及產生知識方屬之。
 - B. 是否與人體受試者相關則為經由調查或互動獲得之資料取來自於仍存活之人、且具可識別資訊。
 - C. 只取無識別資料之檢體則不屬之。
 - D. 是否免審則依美國 DHHS 法規規範之六大類，並建議不由 PI 自己決定、機構是否參與，若未參與且非合作執行，則不須審查。
- (2) 第二部份決定簡審還是一般審，此部分均依美國對於簡審條件之規範。
- (3) 第三部分為通過要件，包含
 - A. 風險最小化，須考量風險之頻率及巨大與否。委員會須考量額外之風險。
 - B. 風險與效益之比例合理，效益僅考量計畫衍生之效益，不會考量長期對社會及知識之影響。
 - C. 公平選擇受試者，須謹記負荷之分布是否公平、受試者選擇須直接相關於提出之計畫，此可由納入排除條件、招募程序及目的評估。
 - D. 知情同意程序適當性，是否符合法規之免知情同意等。
 - E. 是否具適當之資料監測計畫(若需要)，如受試者承受生理風險致和程度須設置停止執行條件、遇到非預期問題是否須改變計畫等。
 - F. 具隱私及機密性之保護措施(於何處招募、取得同意及執行之隱私，以及資料如何編碼、保存地點及誰可取得或接觸資料)。
 - G. 易受傷害族群特別保護。另對於持續審查頻率，建議少於一年頻率之計畫可以考量:之前違規之計畫主持人、非常複雜之研究、較新之研究可能較有非預期問題之計畫、研究者之經驗、易受傷害族群研究等。

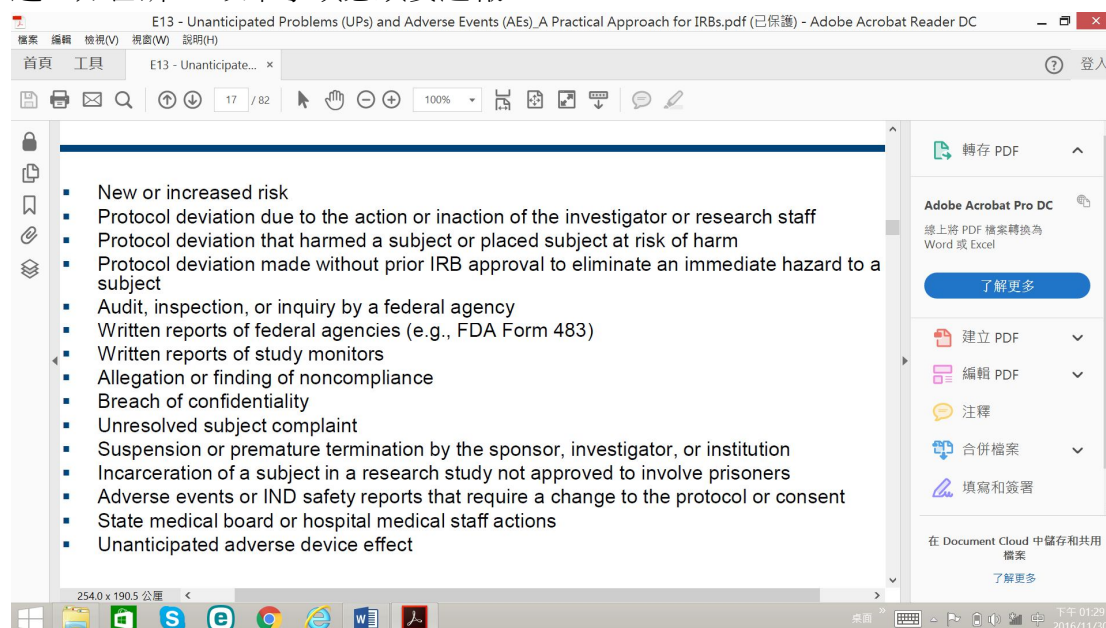
10. D21 - Beyond Auditing and Monitoring and Towards Quality Improvement

講題舉例對於變更研究人員之負荷及所需時程造成 IRB 及研究人員之負擔，該院簡化此部分管控之審查流程，例如設計通知人員變更表格，供研究團隊申

請，僅須由 IRB 行政人員確認，大幅減少工作量及所需時效。須注意特別之計畫不以此方式進行，如納入受刑人之研究、已在提變更之計畫、地區規範所有改變均須送審之研究。

11. E13 - Unanticipated Problems (UPs) and Adverse Events (AEs)_A Practical Approach for IRBs

告訴 PI 要通報哪些狀況可能是非預期問題，而不要只告訴 PI 要通報非預期問題，如告訴 PI 以下事項必須要通報：



因非預期問題是廣泛性概念，必須列舉實例較易了解，因此以上項目也已列為本會告知主持人要求通報之項目，並於 SOP 中列舉並公告。

12. E19- Beyond Basic Biobanking: Issues Related to the Collection, Storage, and Future Research Uses of Pediatric Biospecimens, Newborn Blood Spots, and Fetal Tissue

(1) 將新生兒篩檢剩餘檢體或醫療用剩餘檢體，提供研究使用之倫理議題，分三方面。“broad consent”倫理上務實可行、研究檢驗結果如何通知家人、尊重兒童未來發展的權利(children’s right to an open future)。

A. “broad consent”倫理上務實可行

實益：可保存相當長期(數十年後發病)、未來可進一步連結病歷健康資料、未來可能有新得多種研究方式、可開放給許多研究者。

B. 研究檢驗結果通知家人：

NCI 建議：findings are analytically validated, medically significant and clinically actionable.

ACMG recommendations for reporting incidental findings in clinical

Exome and Genome sequencing (2013)

- (2) 聯邦新立法 2014 (Newborn Screening Saves Lives Reauthorization Act)：新生兒篩檢剩餘檢體，如供研究用，需同意或補同意。
- (3) 密西根州的做法與立法經驗分享：
 - A. 1999 州委員會決議，既存新生兒篩檢檢體可保存供研究用，但須遵守隱私法規。
 - B. 2000 年以後檢體，2000 年立法規定須同意(opt in) >80%
 - C. 2000 年以前檢體，2000 年立法明確允許研究使用。2010 立法規定 opt out, 經全州多管道公開宣導，只有很少 6 例選擇 opt out。
 - D. 成立 Michigan Biotrust 管理此類檢體，數年來運作良好，獲得州民信任。Michigan Biotrust 的治理機制分為三層面：Corporate Board, Scientific Advisory Board (審查哪些研究使用最有可能產出好的成果), Community Advisory Board (審查哪些研究對州民眾有最佳益處)。

四、建議事項：

- (一) 依研究倫理委員會委員專業區分委員會審查的案件分類的優點及可行性待進一步分析，以確認本院倫委會是否可朝此方向規劃。
- (二) 目前本院各個研究倫理委員會每次會議審查量新案約 10-12 件左右(除非適逢計畫經費截止申請時間如 12 月底會高達 20 件案件)，開會時間約 2 小時，尚屬可負荷之情形，評估分成小委員之效益尚不大，可維持現狀，未來視計畫量若成長再考量預先規劃此模式。
- (三) 目前本院各個研究倫理委員可研議是否由行政人員，將各討論案件所涉及須做的決定明列於委員會議程，以提示委員會進行討論與決議。
- (四) 美國洛杉磯加州大學 IRB 會議中案件之討論由主審委員報告後，委員分別提出意見(如有)，此流程與本院目前做法一致，最後討論完後主席會對案件之決議進行彙整提出須修正或通過之意見，並由委員以舉手表決決定是否同意，選項僅有同意與不同意，因已有主席彙整共識故投票之決定一致性高。本院研究倫理委員會可參考此做法，請主席先進行共識之彙整再進行投票，減少投票之差異性。
- (五) 在線上系統方面，美國洛杉磯加州大學 IRB 已實施全面線上申請及審查，介面上申請表有大項目之標題，方便檢索，且議程介面可供委員對個案件提出意見，方便各委員註記意見並於會議上瀏覽審查及行政人員之會議紀錄製作，有助於會議進行效率。目前本會之 PTMS 系統在會議

議程上並無可供委員上傳意見之處，可向陽明大學 PTMS 團隊提出需求建議，以強化本會 PTMS 線上系統輔助會議效率。

- (六) 建議本院研究倫理委員可提供主委、副主委額外報酬，使主委及副主委能更投入職務。
- (七) 研究倫理的理論與實務具有國際性，此種考察活動與國際研討會議的內容及所探討的主題，對本院受試者保護中心及研究倫理委員會的運作有很大的幫助，可以考慮每隔一到兩年就進行一次。
- (八) 可以把我們的經驗整理，在會議上發表，增加本院在此領域的國際能見度，更可跟其他國家的人做更密切的交流。



由左至右：本院張修豪醫師、蔡甫昌主委、陳怡安醫師、戴君芳主任於 2016 PRIM&R 年會合影



由左至右：本院張修豪醫師、戴君芳主任、蔡甫昌主委、UCLA 受試者保護中心主任 Kip Kantelo、UCLA IRB 副主委、UCLA IRB 執行秘書、陳怡安醫師於 UCLA 合影