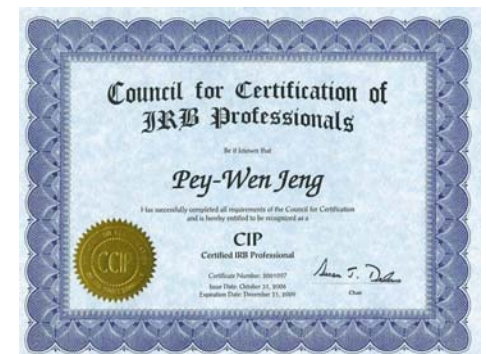


# 人體研究之倫理審查

台中榮民總醫院

IRB 執行秘書 鄭珮文藥師



# 人體研究之倫理審查

- 簡易審查與一般審查
- 招募廣告
- 基因與檢體研究
- 執行期間
  - 修正案的審查
  - 期中 / 追蹤審查
  - 嚴重不良事件的通報
- 結案審查

# 國內的定義

- 醫療法第8條:本法所稱人體試驗，係指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、藥品或醫療器材之試驗研究。
- 藥事法第5條:本法所稱試驗用藥物，係指醫療效能及安全尚未經證實，專供動物毒性藥理評估或臨床試驗用之藥物。
- 藥品優良臨床試驗準則: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。
- 「人體試驗」和「臨床試驗」



## 國外的定義


- **Research** : **A systematic investigation, including research development testing, and evaluation, designed to develop or contribute to generalizable knowledge.**
- **The major goal of research :**  
**benefit other than research subject**
- **NOT research (no IRB review) :** Quality improvement / QA activities, Case report, Innovative therapy, Outcome analysis, Resource utilization review, Education

The title is centered and surrounded by six circles of varying shades of purple. The top row consists of three circles: the leftmost is an outline, the middle is a solid medium-purple circle, and the rightmost is a solid dark-purple circle. The bottom row consists of three circles: the leftmost is a solid dark-purple circle, the middle is a solid medium-purple circle, and the rightmost is an outline.

# 簡易審查與一般審查

# 審查的標準

- 對受試者的 **risks** 應該是最小的
- 對受試者可能產生的 **risks / benefits** 應該合理
- 受試者的選擇應該是 **equitable**
- 應取得受試者或其合法代理人的 **Informed consent**
- **Informed consent** 應被 **documented**
- 應適當的監測以確保受試者的 **safety**
- 應保護受試者的 **privacy** 並維持資料的 **confidentiality**



# 審查的類別

- **Exempt Review** : 免審
- **Expedited Review** : 快速審查或簡易審查
- **Full-Committee Review** :  
一般審查, 通常審查或完整審查

# 免審

- **45 CFR 46 : 101(b) – minimal standards**
  - 有關食品品質及口味的評估與消費者接受度的研究
  - 已建立或常規的教學設計或活動
  - 匿名的教學測驗,調查,訪談或公眾行為的觀察
  - 收集或研究既有的資料,文件,記錄等
  - 由部門或機關首長認可執行的專案計畫
- **FDA does not exempt any research, except :**
  - 緊急情況
  - 食品品質及口味的評估



# 簡易審查 2-1

- **DHHS & FDA**

- No more than minimal risk
- Minor changes in previously approved research

- **Minimal risk**

- Not great than daily life  
( or routine exam. or test )
- No change at “risk-benefit relationship”

# 簡易審查 2-2

- **Can be conducted by :**
  - IRB Chair
  - IRB members designated by the Chair
    - Experienced reviewers
    - Voting members
  - A subcommittee of the IRB
- **Reviewers**
  - Can “approve” or “require modifications”
  - No “disapproval”
    - refer to full board review

# 簡易審查的標準

- 有完整的 **research design**, 最好是已經在病人身上使用過的 **procedures**
- 受試者可能的 **risks / benefits** 應該合理
- 受試者的選擇應該是 **equitable**
- 應取得 **Informed consent** 並有紀錄可查
- 應有可以收集並監測 **data** 的計畫  
來確保受試者的安全
- 保護 **the privacy of subjects** 並  
維持 **the confidentiality of data**
- 對 **vulnerable subjects** 應有額外的保護措施



# 審查意見表



# 審查意見表 2-1

- **Introduction, Specific Aims, Background, and Significance**
- **Scientific Design**
- **Research Procedures**
- **Inclusion/Exclusion Criteria**
- **Statistic Analysis and Data Monitoring**



## 審查意見表 2-2

- **Privacy and Confidentiality**
- **Recruitment**
- **Compensation and costs**
- **Potential Risks / Discomforts and Benefits**
- **Informed Consent / Assent**
- **Other Issues and Consideration**



# 使用審查意見表的原因

- 有助於促進委員進行完整且具一致性的審查
- 書面記載 IRB 有確實執行審查作業
- 有助於 IRB 遵從 DHHS 和 FDA 的法規
- 教育 IRB 委員正確的 review process

# 試驗設計與品質的評估 2-1

## ● Ethical Codes

### ○ Nuremberg Code, 1949

- Point 3 : 試驗須設計周全, 並應以動物試驗結果為基礎...

### ○ Declaration of Helsinki, 2000

- Sec. 11 : ...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...
- Sec. 18 : ...唯有在研究目的之重要性大於受試者可能身受之風險時, 有關人體試驗之醫學研究才可進行...
- Sec. 29 : ...一個新醫療方法的益處、危險性及其有效性, 應與目前已知最佳的預防、診斷與治療方法對照檢驗...





# 試驗設計與品質的評估 2-2

- **Federal Regulations**

- **DHHS & FDA**

- **45 CFR 46, 111(a)**

- **Risks** to subjects are **minimized**
    - Risks to subjects are **reasonable** to benefits
    - The **importance of the knowledge** may reasonably be expected to result



## 受試族群的評估 2-1

- **Selection of subjects is equitable :**

- 45 CFR 46, 111 (a) (3)

- 21 CFR 56, 111 (a) (3)

- **IRB 評估的三個 criteria :**

- 研究的目的

- 執行研究的地點

- 受試者為 **vulnerable population** 的特殊考慮

# 受試族群的評估 2-2

- **Equitable subject selection 的原則：**
  - 應留意 **target population** 與招募時的態度和方式
  - 研究選擇的 **population** 是否和研究的目的有關
  - 要有很好的科學依據才可以排除某一特定族群的人
  - 要有合理的 **inclusion/exclusion criteria**

# 族群代表的諮詢

- **Common Rule : 46.107 (a)**
- 特別針對受試者為弱勢族群的研究
- 諮詢對這一族群**深入瞭解**或曾和這些族群有**豐富相處經驗**的專家, 可改善 **human research protection**, 並減少 **group harms**
- 可能的 **Group Risks** :
  - 內在或外在的基因污名化
  - 損壞部族或某一特定族群的價值
  - 增加大眾對健康照護體系的不信任

# 個人隱私與資料的機密性

- **Belmont Report :**
  - **Respect for persons**
  - **Beneficence**
- **Privacy and Confidentiality**
  - **Privacy : people**
  - **Confidentiality : data (information)**
- **Harms**
  - 精神上的不愉快
  - 保險或工作機會的喪失
  - 社會地位受損

# 試驗期間安全性之監測

- **Data monitoring** 的三個基本選擇：
  - **An Individual Investigator : PI**
  - **A Group Representing the Sponsor**
  - **A DSMB : Data Safety Monitoring Board**
- **Situations for a DSMB :**
  - 研究設計具有一些危險的因素 ( 如 **Phase III** )
  - 研究的 **risk level** 高 & 有較多參與研究的單位
  - 其他因素 : **blinding, vulnerability of study population**

# 其他應審查項目

- 受試者的招募
- 招募廣告的內容
  - 96年6月6日衛生署公告  
臨床試驗受試者招募原則
  - 招募廣告應經人體試驗委員會核准使得刊登
- 給受試者的報酬



招募廣告



# 受試者的招募

- **Informed Consent : a process**
- **The beginning : Recruitment**
- **Information : clear, accurate, and sufficient**
- **招募受試者的主要方式：**
  - **Investigator 自己的病人**
  - **由別的醫師轉介來的病人**
  - **藉由廣告招募的受試者**

# 受試者的招募

- 受試者必須為**完全自願**，脅迫參與受試是不當且不合法的。所有受試者同意書必須聲明參與受試為自願，拒絕參加不會受到任何處罰，且受試者可隨時中止參與受試，不會有任何權力及利益之損失。
- 若有實質金錢補貼時，須在**合理**的範圍內。
- **IRB**需審核所有招募潛在受試者之材料，如海報、廣告等，以確認沒有不合乎倫理的情形。
- 若可能招募文盲或視障人士，受試者同意書需有**口譯證人**之規畫。

# 招募方式可能不符合倫理的情形

- **Information**

- 不正確的 information
- 錯誤的 information

- **Comprehension**

- 表達的方式
- 溝通的方式

- **Voluntariness**

- 脅迫
- 過度影響

# 招募廣告的方式與內容

- 廣告的方式

- Flyers
- Posters
- Brochures
- Media
- Recruitment letters

- 應有的內容：

- **PI and /or research facility** 的名字和地址
- 研究的狀況 **and /or** 研究的目的
- 以 **summary** 的方式描述納入的條件
- 以摘要列出參加試驗可能有的 **benefits**
- 參與試驗需額外付出的時間和義務
- 研究地點和獲取進一步資料的聯絡人或辦公室

# 招募廣告的建議內容

- 清楚說明此計畫為 **research**
- 避免低估 **risks** 並高估 **benefits**
- 不能宣稱 **safety, equivalence, or superiority**
- 避免不適當的字句,如 “**new treatment**”, “**new medicine**”, or “**new drug**”
- 避免對於相關的治療 **procedures** 使用 “**free**” 的字眼
- 不能強調 “**compensation**”
- 在張貼廣告之前應獲得相關單位的同意

# 給受試者的報酬

2-1

- 合理的報償

- 開支

- 因試驗受傷的補償

- 對付出時間與努力的報償

- 法律規範

- **DHHS**：盡可能降低脅迫或過度影響的可能

- **FDA**：不鼓勵也不禁止

- **ICH**：沒有明確的規範

- **CIOMS**：是倫理的且為義務

# 給受試者的報酬

2-2

## ● Prorating payment

- FDA 清楚的要求應依照試驗的 duration 來給與 payment
- 不可在完成全部的試驗後才給與 payment
- 應在 IC 內清楚的描述 payment 的方式

## ● IRB Responsibilities

- 應發展出判斷 payment 適當性的規範
- 應強調 prorating compensation 的必要性
- 應提出和 minors 相關的敏感性議題的規範

# 臨床試驗受試者招募原則

- 96年6月6日衛生署公告
- 本原則依藥品優良臨床試驗準則第八十三條訂定之。
- 臨床試驗受試者招募廣告〈下稱招募廣告〉不得於國中以下校園內刊登。
- 招募廣告應經人體試驗委員會核准使得刊登。



# 招募廣告得刊載內容

- 試驗主持人姓名及地址。
- 試驗機構名稱及地址。
- 試驗目的或試驗概況。
- 主要納入及排除條件。
- 試驗之預期效益。
- 受試者應配合事項。
- 試驗聯絡人及聯絡方式。

## 招募廣告不得有之內容或類似涵意 2-1

- 宣稱或暗示試驗藥品為安全、有效或可治癒疾病。
- 宣稱或暗示試驗藥品優於或相似於現行之藥物或治療。
- 宣稱或暗示受試者將接受新治療或新藥品，而未提及該研究屬試驗性質。
- 強調受試者將可獲得免費醫療或費用補助。

## 招募廣告不得有之內容或類似涵意 2-1

- 強調臨床試驗已經衛生主管機關或人體試驗委員會核准。
- 使用名額有限，即將截止或立即聯繫以免向隅等文字。
- 使用含有強制、引誘或鼓勵性質之圖表、圖片或符號。
- 其他經中央衛生主管機關公告不得刊登之內容。

The title is centered and surrounded by six light purple circles. Three circles are positioned above the text, and three are below it. The top-left circle is an outline, while the others are solid. The bottom-right circle is an outline, while the others are solid.

# 基因與檢體研究

# 基因研究的類別

- **Constitutional (host) genes :**

- 正常人的組織
- 會涉及 **sensitive information**
- 可能造成 **psychological** 和 **financial harm**

- **Pathological Tissue :**

- 病人的組織
- 幾乎為 **no risk ( no direct benefit )**

# 檢體範圍



- **Tissue samples**
- **Urine**
- **Bone marrow**
- **Cell aspirates**
- **Others**

# IRB 審查注意的重點

- 受試者的選擇
- 資料的機密性
- 揭露資料的方式
- 資料與檢體的儲存
- 受試者退出試驗的處理



研究用人體檢體採集與使  
用注意事項

91年1月2日衛生署公告



The title is centered and surrounded by six light purple circles. Three circles are positioned above the text: one is empty, and two are filled. Three circles are positioned below the text: two are filled, and one is empty.

# 執行期間 - 修正案的審查

# 修正的規範

- 指已通過人體試驗委員會審查  
但又提出修正申請之研究計畫案
- 計畫主持人提出的文件，應包括計畫修正案現存及先前通過的文件：
  - 陳述/描述修正內容，說明修正原因。
  - 提供計畫及相關文件之修正版本。
  - 提出和原始計畫間差異之比較表，文件更改處必須劃線或清楚標示。
  - 修正計畫書需要註明版本及日期。

# 修正的規範

- 計畫修正案的申請，可經由（副）主任委員或執行秘書依風險之高低決定其須經簡易或完整審查程序。
- 修正許可書之有效期限與原執行許可書相同
- 須先經 **IRB** 審查同意後才可繼續進行
- **IRB** 的責任
  - 在最初發執行許可書時即應提醒主持人修正須送審
  - 有明確的處理方式與流程 (**SOP**)

# 修正的類型

- 低風險的修正：

- Minimal risk

- 可經由簡易審查的方式進行

- 高風險的修正(包括但不限於下列各項):

- 新增或刪除治療。

- 任何納入/排除條件的改變。

- 用藥方法的改變，例如口服改成靜脈注射。

- 受試者數目有意義的改變。(增加：如果受試者招募少於**20**人，改變**5**人就具有意義；如果受試者招募多於**20**人，改變**20%**就具有意義。減少：如果受試者減少的數目改變了研究計畫基本的各項特性，就具有意義。)

- 使用之藥物劑量有意義的減少及增加。

The text is centered and surrounded by six light purple circles. Three circles are positioned above the text: one is empty, and two are filled. Three circles are positioned below the text: two are filled, and one is empty.

執行期間-期中/追蹤審查



# 目的

- 追蹤審查的目的，是在監督計畫案的執行過程是否符合原審查通過之計畫內容，以確保受試者的權利和福祉。
- 對於通過審查計畫案之執行效期展延作業。
- 除非該計畫原審查方式即為簡易審查，否則追蹤審查不可以簡易審查的方式進行。

# 適用範圍

- 追蹤審查適用於所有委員會發給執行許可且仍在執行效期內之計畫案。
- 追蹤審查之頻率，視計畫之風險與受試者可能面臨之危險程度而定，由初審的二位主審委員建議後，經大會討論決議，但每年不可少於一次。
- 執行效期之展延適用於所有委員會審查通過但未能於執行許可書有效期限內完成之計畫案。

# 職責



- 主持人有責任依原審查要求的追蹤審查期間（每年一次，半年一次或每季一次）或於執行許可書到期前二個月將所須資料送至委員會。
- 承辦人員負責送審文件之接收與核對。
- 審查委員應對送審資料作詳細的審查，以確保受試者的權益受到應有的保障。



The background features five circles arranged in two rows. The top row has three circles: the first is an outline, and the second and third are solid light purple. The bottom row has three circles: the first and second are solid light purple, and the third is an outline.

# 執行期間-嚴重不良事件的通報

# SAE 評估作業

## ● SAE 的通報

- 要求試驗在進行時所發生的嚴重不良事件及非預期事件，計畫主持人或試驗委託者必須在事件發生後7個工作天內通報

## ● SAE 的評估

- 試驗過程中有時發生非預期性的風險，可能影響到風險/效益比率之相關資訊，應正確地通報人體試驗委員會檢視評估，以保護受試者



執行期間 - 結案

# 可考慮的結案情況

- 停止招募受試者
- 受試者相關資料的收集已完成
- **Data** 已經去連結
- **Data** 尚未去連結

但可關聯的檔案是分開保管的

# 結案的審查

- 先前通過審查之計畫案，當計畫結束時，計畫主持人需繳交完整的書面報告給**IRB**，以便追蹤和審查。
  - 全部受試者完成所有試驗
  - 所有不良反應均得到適當處理
  - 主持人完成所有分析統計工作
- 結案計畫之所有資料 **IRB** 要保存最少三年。
- 臨床試驗病歷須永久保存。

# 結案須繳交資料

- 主持人提出結案報告，應包括的資料文件：
  - 結案報告表
    - 收錄個案描述
    - 療效結果分析
    - 不良事件結果分析
  - 受試者同意書影本
  - 臨床試驗病人名單
  - 成果報告



# 結案

- 並不是研究有結果才須送交結案報告，而是研究計畫結束就要繳交結案報告。
- **IRB**的最大目的在保護受試者，所以整個研究過程均要追蹤和審查，以確保受試者的福祉與安全。



# 人體研究倫理政策指引

中華民國 96 年 7 月 17 日

衛署醫字第 0960223088 號公告



# 人體研究倫理政策指引

- 人體研究應以增進人群之福祉為目的，本尊重受研究者之自主意願，保障其隱私與健康權之原則為之。
- 人體研究除法令規定外，凡以研究為目的，取得、分析、調查人體之組織或個人之行為、理念、生理、心理、社會、遺傳，以及醫學有關資訊之過程均屬之。

# 人體研究倫理政策指引

- 人體研究應就最大之可能，以明確度可理解之方式，告知受研究者有關事項，並取得其書面之同意後為之。

前項告知內容至少必須包括研究之目的與期程、研究主持人之姓名、研究機構之名稱、研究經費之來源、研究內容之大要、受研究者之權益與研究人員之義務、保障受試者個人隱私之機制、合理範圍內可預見之風險及造成損害時得申請之補救措施、相關問題之聯絡人姓名及其聯絡之方式等。

# 人體研究倫理政策指引

- 人體研究應本最佳之科學實證與假設規劃，在資料取得、分析處理與成果運用之過程中，非經受研究者同意，均不得揭露其個人隱私資料；並應盡最大之可能管控風險發生；對於研究過程中可能導致之損害，應有包括損害補救措施在內之妥善因應計劃。

# 人體研究倫理政策指引

- 研究取得之材料，不得作為原始告知及書面同意以外之用途，其有作為其他研究用途之必要者，應另行依第三點之規定，取得受研究者同意。
- 人體研究不得以未成年人或弱勢者作為對象。但顯有助益於其集體或個別權益，經告知其法定代理人或最適關係人，並取得同意者，不在此限。

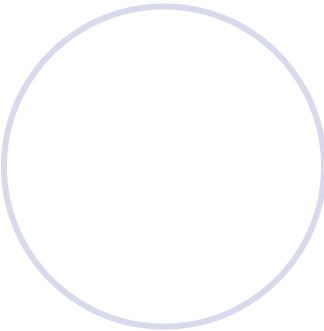
# 人體研究倫理政策指引

- 研究機構應設倫理委員會或委託其他機構之倫理委員會，負責人體研究倫理事項審查。

委員會之成員，至少應有三分之一以上為法律專家及其他社會公正人士，並應有二人以上為機構外人士。

委員會對審查通過之人體研究，計畫執行過程與研究成果備查負有監督責任。

- 人體研究所可能衍生之商業利益，應告知受研究者，並以書面為必要之約定。



# Q & A

