

Risk Benefit Assessment

風險利益評估



陳祖裕

台北榮民總醫院

報告大綱

- 前言
- 風險的定義及類別
- 風險的評估
- 利益的定義及類別
- 風險與利益的平衡
- 特殊議題
- 結語

前言

□ Common Rule :

IRBs須確認試驗設計

1. 已將涉及之風險“minimized”

2. 相對於受試者預期獲得的利益是“reasonable”

□ 對於涉及易受傷害的受試者之試驗，應有額外的規範

Common Rule :

管理人體試驗之法規

共由17個聯邦政府機構修訂

詳述於：美國聯邦法典Title 45 Part 46 Subpart A

易受傷害的受試者

- 當受試者在能力或自願受到限制時，便容易受到傷害

易受傷害的受試者

- ❑ DHHS法規45 CFR 46.111 (b) 及FDA法規21 CFR56.111 (b)：兒童、囚犯、孕婦、殘障者、智障者，或經濟或教育不足人士
- ❑ **ICH指引1.61** (Definition of Vulnerable Subjects)
 - ❑ 醫學、藥學、牙醫、護理的學生、醫院或實驗室的低層員工、藥廠雇員、軍中人員及被拘留者
 - ❑ 疾病無法治癒的病人、居於安養院的人、失業或極貧困的人、情況緊急的病人、種族上的弱勢族群、無家可歸的人、遊民、難民、未成年人及無能力自我作出同意的人

易受傷害的受試者

- 博愛座：老人、孕婦、身障、幼兒
- 軍人、學生、囚犯、雇員
- 病人：無法治癒、情況緊急
- 弱勢族群：
 - 種族
 - 經濟或教育不足

Belmont Report

- ❑ Informed consent : principle of respect for person
- ❑ Risk/benefit assessment : principle of beneficence

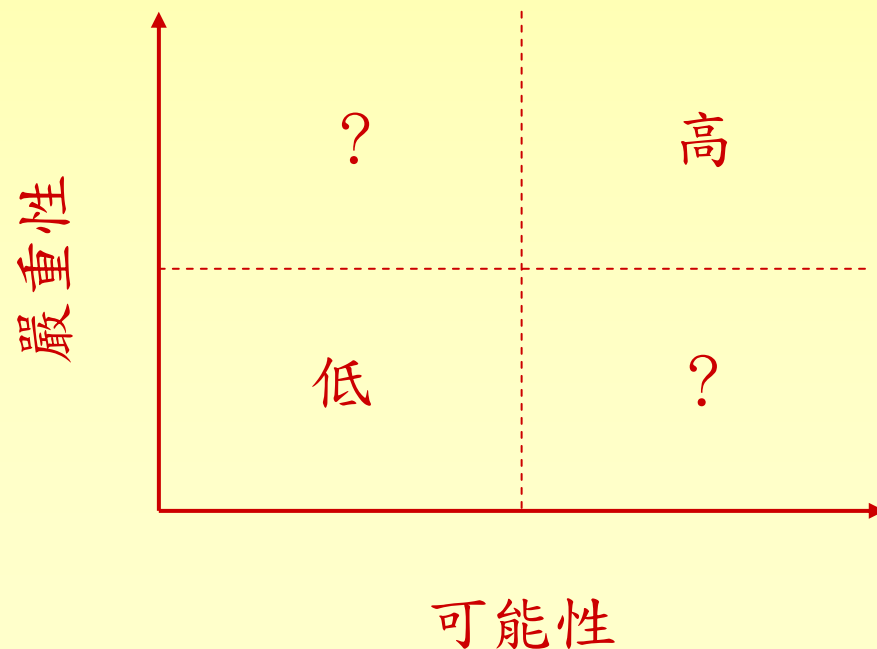
公平正義？
不傷害？

報告大綱

- 前言
- 風險的定義及類別
- 風險的評估
- 利益的定義及類別
- 風險與利益的平衡
- 特殊議題
- 結語

風險的定義

- 未來發生傷害的可能性及嚴重性
- 風險的「高」或「低」：取決於傷害是否常會發生及是否嚴重



是否“minimized”？
（研究設計*）
是否“reasonable”？
（相對於利益）

* 風險愈高，保護機制便愈須周延

風險的分類

- 影響層面
- 嚴重程度

風險的分類：影響層面

- ❑ 生理風險（physical risks）
 - ❑ 身體傷害
 - ❑ 不方便
- ❑ 心理風險（psychological risks）
 - ❑ 情緒傷害
 - ❑ 隱私侵犯
- ❑ 社會風險（social risks）
 - ❑ 歧視：工作、社交
- ❑ 經濟風險（economic risks）
 - ❑ 花錢、減少收入

風險的分類：嚴重程度

- Common Rule：只為要求建立最低的保護
 - Minimal vs. greater than minimal
 - Children：三類風險*（45 CFR 46.406）
- NBAC建議：
 - IRBs可依評估風險與利益所需自行採用風險的分級方式

*Minor increment over minimal

CFR = Code of Federation Regulation

NBAC = National Bioethics Advisory Commission

Minimal Risk (最小風險)

- 預計研究造成傷害或不適的可能性及嚴重程度，不會超過受試者在日常生活、例行身體檢查或心理測驗所遭遇者〔45 CFR 46.102(i) (1998)〕
- 因人而異、因其所患疾病而異
- 隨著時間而變
- 定義模糊，卻被廣泛使用：
 - 簡易審查
 - 改變知情同意程序

Common Rule之定義模糊？

- 精神病人日常生活及臨床照護所面對之風險平均會較一般人高 ⇒
對於常人為“greater than minimal risk”的研究，對精神病人可否視為“minimal risk”？

Minimal Risk的判斷

- ❑ 風險程度的評估是一項判斷的過程
- ❑ 即使定義再詳細，還是需要判斷
- ❑ 決定依據：
 - ❑ 病人（受試者）的特徵
 - ❑ 試驗的內容
 - ❑ 其他觀點

DHHS：涉及兒童及精神病患的研究

- Minimal risk
- Minor increase over minimal risk
- Greater than minimal risk

* §46.404：無論研究是否對兒童受試者有直接利益，IRB可通過僅涉及minimal risk的研究

* §46.406：若符合下列條件，IRB可通過對兒童受試者無直接利益的研究

(a) 所涉風險：*a minor increase over minimal risk*;

(b) 涉及之處置適當

(c) 研究對大眾有助益

(d) 充分的知情同意及代理決定

Minor Increase Over Minimal Risk

- ❑ 視受試者的情況而定
- ❑ 抽血：對健康兒童造成的衝擊會超過常被抽血的病童
- ❑ 精神病患常會接受一些會造成不適或風險的檢查及治療，若試驗中包括相近的措施，其風險便可訂為“a minor increase over minimal risk”
- ❑ Maryland draft legislation對“**more than** a minor increase over minimal risk”之定義：會造成受試者持續疼痛或不適，或使其臨床狀況顯著惡化者

DHHS：涉及兒童及精神病患的研究

- Minimal risk
 - Minor increase over minimal risk
 - Greater than minimal risk
- * 是否讓 IRBs 在要求某些保護時能更有彈性？
- * 風險的程度為一連續的範圍，IRBs 應視風險的程度要求相應的保護

批判

- ❑ “risks of everyday life”太含糊，我們根本不太了解日常生活的風險，如何做評估？
- ❑ X光、支氣管鏡、腰椎穿刺、心導管：明顯超過 minimal risk，對於生病而需做這些檢查的病童，能算是“a minor increase over minimal risk”嗎？

188位IRB主席對風險的看法

JAMA 2004; 291:476–482

對11歲健康兒童 進行下列步驟	Minimal risk	Minor increase	>Minor increase
靜脈抽血 10 mL	152 (81%)	32 (17%)	2 (1%)
MRI (no sedation)	90 (48%)	66 (35%)	17 (9%)
性行為之保密性 調查	83 (44%)	55 (29%)	36 (19%)
皮膚過敏源試驗	43 (23%)	81 (43%)	51 (27%)
藥物動力學研究 (死亡率: 1/10000)	13 (7%)	56 (30%)	111 (59%)
腰椎穿刺 (清醒 之健康兒童)	4 (2%)	30 (16%)	147 (78%)

風險的分類：以嚴重程度來分級

IRB可考慮通過的試驗：

- ❑ Category 1：不超過最小風險（minimal risk）
- ❑ Category 2：超過最小風險，但伴隨直接利益
- ❑ Category 3：超過最小風險，無直接利益，但可能增加對參加者的了解；須不超過 minor increase over minimal risk
- ❑ Category 4：不屬以上等級，但有機會增加對疾病之認識，避免健康或福利的重大損失；須獲 Deputy Director for Intramural Research核准

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Office of Human Subjects Research

RESEARCH INVOLVING CHILDREN

Ethical Conduct for Research Involving Humans (Canada, 1998)

- 正常情況可接受的風險（normally acceptable risk）
 - 當參與試驗可能造成的傷害並不超過受試者當下日常生活中所遭遇者
 - 同一項 procedure，在不同醫院或不同試驗可被歸類為“minimal”或“higher risk”
- 治療的風險 vs. 非治療的風險
 - 如試驗涉及醫療，而受試者（有患病者）本來就需要醫療而日常就會遇到相同的風險，該試驗的風險可被視為“minimal”

如何降低風險歸類的變異？

- ❑ 給予例子：DHHS對簡易審查的例子
- ❑ 行政院衛生署的規範
- ❑ 有些機構將lumbar puncture及bone marrow biopsies歸類為“minor increase over minimal risk”
- ❑ 有人認為 lumbar puncture 對失智症患者是“greater than minimal risk”，因為：
 - ❑ 具侵入性
 - ❑ 進行過程及之後可引起疼痛及不適
 - ❑ 併發症可能需用手術治療
- ❑ 對不易了解或忍受傷患者，風險應較高

報告大綱

- 前言
- 風險的定義及類別
- 風險的評估
- 利益的定義及類別
- 風險與利益的平衡
- 特殊議題
- 結語

風險評估

- 確認傷害風險的本質、可能性及可接受度的技術
- 很少IRBs進行正規的風險評估，因為：
 - 有關相關處置之風險與利益資訊通常不足
 - 缺乏時間及專人進行風險評估的各項步驟（identification, estimation, and evaluation）
 - 理念上未達成共識（objectivist vs. subjectivist）

National Commission's Report on Research Involving Children

- ❑ A common-sense estimation of the risk :
 - ❑ 研究者的相關經驗
 - ❑ 涉及處置之統計資料
 - ❑ 受試者的狀況

對於涉及精神病患者的研究

- ❑ 必須小心地進行風險評估
- ❑ 要熟悉這些受試者會對試驗的步驟和處置有什麼反應
- ❑ 對常人有些不便的步驟可能會造成決定能力不足者很大的困擾

* 同理心

* 受試者代表

報告大綱

- 前言
- 風險的定義及類別
- 風險的評估
- 利益的定義及類別
- 風險與利益的平衡
- 特殊議題
- 結語

利益的種類

- 生理利益 (physical benefits)
 - 病況改善
- 心理利益 (psychological benefits)
 - 免於受苦
 - 感覺未來可幫助他人的成就感
- 經濟利益 (economic benefits)
 - 參加研究拿到的錢
- 科學/社會利益 (benefit to science/society)
 - 獲得可廣傳的知識 (generalizable knowledge)
 - 未來的有效發明
 - 改善作業而降低罹病或死亡率

利益的型式

- 對受試者有直接的醫療利益
- 對受試者有間接的利益
- 對其他人有利益

直接的醫療利益

- ❑ 生物醫學 vs. 行為治療
- ❑ 短期或長期的改善
- ❑ 惡化速度的減緩
- ❑ 診斷或預防措施

間接的利益

- 有額外機會遇到其他人而感到得到幫助
- 獲得更多的專業照顧和支持
- Financial incentives !

對其他人有利益

- 對其他罹患相同疾病的人
- 對其他將會罹患相同疾病的人
- 對受試者家人或其他照顧者

- 須小心審查風險與利益的平衡
- 有充分的保護措施來 minimized 風險

報告大綱

- 前言
- 風險的定義及類別
- 風險的評估
- 利益的定義及類別
- 風險與利益的平衡
- 特殊議題
- 結語

風險與利益的平衡

- 不易定量
- 但須有系統而非武斷性的分析
- 儘量要對受試者有利

涉及Minimal Risk的研究

- 只要有充分的知情同意或代理決定便可考慮核准執行

涉及 Greater Than Minimal Risk 且對受試者有直接醫療利益的研究

- 有充分的知情同意或代理決定
- 參與試驗的風險不超過接受標準治療的風險
- 有科學證據顯示試驗的處置有可能優於標準處置
- 符合受試者之最佳利益

或

- 緊急處置以挽救病人性命

涉及 Greater Than Minimal Risk 但對受試者沒有直接醫療利益的研究

- ❑ 充分的知情同意、有 research advance directive
- ❑ 或有國家層級的核可？
- ❑ 受試者無法進行知情同意且具中、高度風險但對受試者沒有直接醫療利益之試驗：
 - ❑ 應予禁止？
 - ❑ Immediate monitoring + on-site assurance ？

IRB 審查計畫書時之風險評估

- 倫理審查—全面性評估所有計畫相關之風險利益的完整過程
 - 研究目的
 - 研究設計
 - 人數
 - 隨機分派之方法
 - 納入排除條件
 - 嚴重不良事件處理及通報
 - 同意書及問卷
 - 經費來源

IRB 審查計畫書時之風險評估（續）

□ 倫理審查（續）

- 風險利益比率 - 直接/間接/無利益/社會風險
- 隱私與守密
- 易受傷害特殊保護
- 公平選取受試者
- 研究者的資格能力
- 利益衝突之處理
- 招募文件--廣告

□ 後續審查

Office of Human Subjects Research, NIH : IRB Protocol Review Standards

1. 試驗設計具科學性，不會令受試者冒不必要之風險
2. 相對於利益，受試者所冒之風險合理
3. 受試者的選擇公平
4. 對易受傷害的受試者有額外保護
5. 充分的知情同意或代理決定
6. 受試者的風險被 minimized
7. 受試者的隱私及保密被 maximized

1. 試驗設計具科學性，不會令受試者冒不必要之風險

- ❑ 研究的假說是否清楚？是否清楚地陳述？
- ❑ 研究的設計是否能用來證明該假說？
- ❑ 研究是否可增進一般知識？是否值得讓受試者冒險？

2.相對於利益，受試者所冒之風險合理

- 人體試驗委員會認知風險的程度為何？
- 主持人認知風險/不適/不便的程度為何？
- 試驗是否直接有利於受試者？

3. 受試者的選擇公平

□ 誰會被納入？

男？女？弱勢族群？兒童？重病者？健康自願者？

□ 這些受試者被納入試驗是否合宜？

4. 對易受傷害的受試者有額外保護

- 對易受傷害的受試者（如孕婦、胎兒、社經狀況不佳族群、欠缺決定能力者）是否訂有合適的保護？

5. 充分的知情同意或代理決定

- ❑ 受試者同意書的內容是否包括各項必要項目？
- ❑ 受試者能否了解受試者同意書的內容？
- ❑ 何人（主持人、護士、其他人員）在何種情況下進行知情同意？
- ❑ 在必要時，是否有兒童的贊同（assent）？
- ❑ 是否向人體試驗委員會要求免除或改變知情同意程序？

6. 受試者的風險被 Minimized

- 研究設計是否有將受試者的風險降至最小？
- 資料及安全監測委員會或其他監督研究的程序能否增進受試者的安全？

7. 受試者的隱私及保密被 Maximized

- 可識別個人之研究資料是否受到充分的保護？
- 研究若涉及遺傳資訊等敏感議題者，對於隱私和保護是否有特別的考量和合適的處理？

Office of Human Subjects Research, NIH :

Risk/Benefit Assessment

Check appropriate risk category:

1. _____ The research involves no more than minimal risk to subjects.
2. _____ The research involves more than minimal risk to subjects.
 - _____ The risk(s) represents a minor increase over minimal risk, **or**
 - _____ The risk(s) represents more than a minor increase over minimal risk.

Office of Human Subjects Research, NIH :

Risk/Benefit Assessment

Check appropriate benefit category(ies):

1. _____no prospect of direct benefit to individual subjects, but likely to yield generalizable knowledge about the subject's disorder or condition;
2. _____no prospect of direct benefit to individual subjects, but likely to yield generalizable knowledge to further society's understanding of the disorder or condition under study; or
3. _____the research involves the prospect of direct benefit to individual subjects.

報告大綱

- 前言
- 風險的定義及類別
- 風險的評估
- 利益的定義及類別
- 風險與利益的平衡
- 特殊議題：兒童、囚犯、孕婦、原住民
- 結語

未成年人可否參與人體試驗？

風險 \ 利益	治療性試驗 (受試者直接醫療利益)	非治療性試驗 (整體社會利益)	
		受試者未來 可以藉試驗 獲得直接醫 療利益	受試者沒有 獲得直接醫 療利益
高度風險	×/?	×	×
中度風險	○	×	×
低度風險	○	○	?

×表示認為不可參與 ○表示認為可以參與

美國規範所提供的啟示

- ❑ 美國聯邦法令規定：監禁的環境可能使受刑人無法作出真正自願且不受脅迫的決定，因此特別訂定法令予以保護
- ❑ 如何避免脅迫與不當引誘的情形發生：
 - ❑ 不可以提供過高的報酬給受刑人，以免其受到不當引誘而忽略了對試驗風險的判斷
 - ❑ 必須明確告知受刑人，參與試驗不會使他易於獲得假釋

受刑人試驗IRB組成要件

- IRB裡至少一名成員必須是囚犯或者是囚犯代理人
- 合適的囚犯代理人：
 - 已出獄的囚犯
 - 監獄附屬牧師
 - 監獄心理學家
 - 監獄社工者及其它監獄相關的服務提供者
 - 囚犯權利維護者(律師)
 - 擁有合適的背景和經驗可描述囚犯權利和福利的其它人

孕婦可否作為Phase II以後試驗的受試者？

已知胎兒風險 \ 孕婦醫療利益	治療性試驗 (孕婦有醫療利益)	非治療性試驗 (孕婦無醫療利益)
高度風險	○	×
中度風險	○	×
低度風險	○	○

×表示認為不可參與 ○表示認為可以參與

原住民需要特別保護的理由

- ❑ 原住民基因在遺傳學上的研究價值
- ❑ 醫療資源缺乏
- ❑ 社經地位的弱勢

向原住民採取基因的理由

- ❑ 基因組成較為單純：長期隔離、族群內婚
- ❑ 自1970年代：世界各地原住民被國外基因研究團體採取檢體，進行基因研究
- ❑ 特殊疾病感受性的研究：不計其數⇒對於科學發展具有重要貢獻
- ❑ 研究者 vs. 原住民：對於基因認識差異太大⇒倫理爭議

基因採樣與倫理爭議

- 研究者：
 - 以基因分子解釋人類現象
 - 忽略：族群、文化、生態環境等整體觀 & 研究過程的程序正義
- 受採樣者：
 - 初期渴望：西方醫療資源積極介入
 - 其後感受：未被尊重、保密不周⇒人權爭議

研究倫理的重要性

- ❑ 隨著人權意識的高漲，研究者了解研究倫理的重要性
- ❑ 1995年6月加拿大曾召開「極地原住民健康研究及其倫理爭議國際研討會」，嘗試建立研究者與部落共同參與研究的互動模式
- ❑ 美國也積極檢討藉由醫療行政推動疾病盛行率的調查，反省程序上如何做到正義

美國 Human Genome Diversity Project 提出倫理準則

- ❑ 研究員須尊重部落當地文化與人權
- ❑ 同意書須得當地行政及衛生單位與受試者同意
- ❑ 給予適當方式回饋部落
- ❑ 檢體之保密
- ❑ 因為研發獲得專利，製藥或品種改良商業利益，適當回饋部落
- ❑ 對外公佈研究結果，應經部落審視
- ❑ 傳遞現代知識，訓練部落適當研究人員
- ❑ 倫理因隨部落實際狀況而修改

美國 Human Genome Diversity Project 計畫遭攻擊

- ❑ 無論HGDP提出多少的善意，仍無法彌補原住民的傷害及重建研究者的形象，各地原住民依然不滿
- ❑ 各國國際原住民族團體亦多次於國際會議持續反對計畫，認為：縱使研究學者擔心，原住民部落消失的速度愈來愈快，但在各種族存疑慮時，不宜展開計畫

報告大綱

- 前言
- 風險的定義及類別
- 風險的評估
- 利益的定義及類別
- 風險與利益的平衡
- 特殊議題
- 結語

結語

- ❑ 風險與利益的評估：不容易
- ❑ 倫理原則：尊重自主、行善、公平正義
- ❑ 不單靠定義，更須能判斷
- ❑ 因人、因案、因時、因地，而有不同結論
- ❑ 特別注意：無決定能力及易受傷害的受試者



謝謝聆聽
敬請賜教

還好，光明總是在前方！

cychan@ym.edu.tw