

研究倫理審查的一些常見爭議

陳祖裕*

一、前言

筆者在台北榮民總醫院人體試驗委員會（Institutional Review Board，以下簡稱IRB）擔任委員及秘書多年，亦參與行政院衛生署IRB訪查工作小組，訪視過多家醫療機構的IRB，曾與許多在IRB工作的同仁交換心得，發現有一個共通且常見的現象，就是IRB都曾受到一些申請倫理審查的計畫主持人（以下統稱為「主持人」）的抱怨和不滿，甚至有主持人公開批判IRB的倫理審查常阻礙科學研究。雖然這只是眾多主持人中的一小部分，但由於議題敏感而充滿煽動性，常會造成不了解內情的研究者產生偏見，不但因情緒性反應導致IRB同仁的委屈，更因主持人與IRB有對立心態而真的阻撓了科學的進步。類似情況在美國也頗常見，反對IRB的學者常以正義使者的姿態譴責IRB，¹但卻不知其中謬誤。²事實上，科學研究是為增進人類幸福，人體試驗倫理審查是為保護受試者的安全和權利，二者應要共同合作，相輔相成。為何主持人對IRB的倫理審查會有不悅反應或挫折感？究其原因，下列幾個IRB要求主持人修正的常見情況正是引發不滿的根源：（1）計畫書的科學性不足、（2）試驗的風險與利益不合理、（3）知情同意的欠缺、（4）對易受傷害受試者的忽略、（5）未合宜地處理利益衝突的問題，以及（6）審查委員意見不一致等。而另外一個讓主持人

* 台北榮民總醫院人體試驗委員會 委員、秘書、簡易審查確認小組主席；聯合人體試驗委員會 委員、學術委員會執行秘書；美國人體試驗委員會專業人員

¹ Gunsalus CK, Bruner EM, Burbules NC, Dash L, Finkin M, Goldberg JP, Greenough WT, Miller GA, Pratt MG 2006, "Mission Creep in the IRB World," in *Science* 312: 1441.

² 陳祖裕（2006），〈奇文共賞——篇具有爭議性的科學雜誌社論〉，《台北榮總學訊》115: 7-10。

生氣的情況就是審查拖延過久，影響計畫的執行。以下將這些問題逐一分析，希望有助於釐清真相，化解誤會。

二、爭議

爭議（一）：計畫書的科學性不足

緣起

IRB審查有時會因為研究計畫的科學性不足而不核准試驗計畫，此舉常會令主持人很不服氣，他們認為IRB沒有立場審查研究計畫的科學性。

說明

IRB審查計畫乃兼顧倫理和科學，要審查科學價值的原因是設計不良的研究可能無法獲得結果而浪費研究資源，且令參與試驗的受試者平白遭受風險，尤有甚者會造成誤導而對未來的臨床診療產生負面的影響。因此，IRB的立場是認為通過不具科學性的研究是不符倫理規範，而劣質研究根本無倫理可言（bad science is by no means ethical）。這些道理並不難理解，但最令主持人不服的是計畫已獲研究部門或贊助機構審查通過，為何IRB還會對計畫書有諸多意見，難道IRB找的審查專家比較厲害？答案雖然未必完全肯定，但IRB的專家在審查時通常較能專注，因為IRB的專家審查計畫是不考慮研究者的名聲、過去的著作等「干擾因素」，僅針對計畫書的本質來做審查（但另一方面，IRB委員卻會依據主持人執行人體試驗的經驗來考量受試者的風險）。此外，部分研究計畫已通過科學專業審查到了IRB的專家手上仍有意見的另一個理由，就是不同的審查者都會有各自認為特別需要重視之處，故當然可能有不同意見。曾有人主張：「已通過科學專業審查的計畫，IRB便不須審查」。但提出的人大多沒有擔任過IRB的實務行政工作，或認為「我的計畫都沒有問題」才會有如是訴求。根據筆者個人經驗，IRB的專業審查品質在許多時候確實優於一般科學專業審查，能發現許多先前科學專業審查未見到的缺失，特別在受試者納入程序及個案數的統計更是常有獨到之處。因此，主持人若能感恩IRB對計畫科學性審查能令研究計畫更趨完美，就不致看到IRB專業審查的意見就大動肝火，反而可以謙卑地樂於接受。

爭議（二）：試驗的風險與利益不合理

緣起

風險與利益的評估是IRB審查的重點。有關對風險評估的一個爭議是研究的風險是否符合「最小風險」（minimal risk）的條件，因為這是決定能否送「簡易審查」的必要條件。除此以外，下列幾種情況下IRB可能會認為風險與利益不合理而不通過試驗：（1）風險超過預期利益；（2）風險未被降至最低；（3）對於受試者的不便沒有合理的補償。

說明

每一項人體試驗對受試者都有潛在的風險，除身體之外亦包括心理及社會層面的傷害。由於主持人一定是相關領域的專家，若對研究計畫有透徹的了解，對於受試者在研究中的風險與利益應該比IRB委員更為清楚。而研究計畫被判斷為風險與利益不合理通常是基於下列幾個原因：（1）未提及心理及社會層面的傷害（特別是基因及行為科學的研究）、（2）對風險的本質及如何致力將其降低之敘述不夠詳細、（3）忽略受試者因參與試驗而在經濟上的損失、（4）主持人確未對受試者的風險作全面的考量致使低估了潛在的風險。上述幾項原因之中較常引起爭議的是第一項，這是因為部分主持人仍只對生理或生物學的傷害視為風險，卻不知心理及社會層面的損害是容易低估、影響久遠，以及難以平復。最明顯的例子是對原住民的基因研究，若主持人缺乏相關警覺且IRB又把關不嚴，在導致受試者因試驗造成族群傷害而群起抗爭時，某些主持人有時仍會自覺無辜地奮力為己辯護，而未呈現充分的自省和歉意！這些在發生問題後仍不知檢討的主持人，若其研究計畫事前被IRB提出質疑，是不會心存感恩，更會對審查意見無法認同。解決之道就是要對主持人有充分的教育。

爭議（三）：知情同意的欠缺

緣起

知情同意的倫理基礎是「對人的尊重」（respect for persons），依據Belmont Report，³進行人體試驗時須保護每一位受試者的自主性，以恭敬

³ <http://www.hhs.gov/ohrp/belmontArchive.html> (accessed on Nov 10, 2008)

及尊重的態度作治療，並有充分的知情同意。正式的知情同意基本程序應包括清楚的說明、充分的諮詢及周延的考慮，然後簽署經IRB核可的受試者同意書。發生爭議的地方包括：（1）同意書的內容，及（2）是否可以改變知情同意的程序。

說明

IRB對於同意書內容的要求包括：（1）完整——必須將試驗的背景及理由、受試者接受的處置、參與試驗的風險和利益、相關權利義務，以及其他會影響受試者參與意願的全部資訊等。（2）簡易——內容不宜過多，以免因過多贅述而模糊了焦點；更要避免使用專業名詞（或使用專業名詞時附加適當說明），務使敘述內容為一般具國三教育程度的人能夠理解為準。換言之，在質方面是要求「深入淺出」，在量方面則過猶不及，太過詳細或太過簡略的受試者同意書都不合宜。因此，若受試者同意書撰稿人（主持人或贊助機構承辦人）的國文程度不佳或不熟悉人體試驗的倫理精神，便不容易擬出一份合宜的受試者同意書，而在取得審查意見後亦可能不知如何修改。有時為了修改同意書的內容而耽誤許多時間，造成主持人的困擾和不滿。解決之道除了請主持人接受人體試驗的訓練之外，對他們進行國文教育恐怕緩不濟急，故可採用下列三種方式：（1）提供受試者同意書的撰寫範本、（2）對受試者同意書的修改意見使用具體的描述（勿用抽象的批判），甚至提供可被接受的敘述以供參考、（3）如老師改學生作文般以紅筆修改送審之同意書原稿。

站在IRB的立場，由於知情同意是臨床研究倫理的主軸，會嚴格要求其中過程；然而，站在主持人的立場，由於知情同意的程序頗為耗時費事，常要求IRB同意簡化知情同意的程序。通常主持人認為應可免除知情同意而與IRB產生爭議的情況有下列幾項：（1）蒐集病人原有之病歷資料進行統計分析、（2）蒐集病人的排泄物或原該丟棄的體液或組織作為研究材料、（3）使用前次研究剩餘的檢體或資料作進一步的研究。雖然是常有爭議，但在IRB判定研究計畫可否免除知情同意是依據Common Rule⁴的明確標準：（1）受試者所遭遇的風險不超過minimal risk、（2）免除或改

⁴ <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm> (accessed on Nov 10, 2008)

變知情同意對受試者的權益無負面影響、(3) 若不免除或改變知情同意研究便無法進行、(4) 事後在適當時機儘可能向受試者提供相關資訊(最後這一項是特別針對行為科學的研究而訂)。至於蒐集原將廢棄或剩餘的檢體用作研究在國內外均已有的相關規範,⁵無論是IRB及主持人均應了解及遵守。

爭議(四)：對易受傷害受試者的忽略

緣起

主持人招募受試者有時為求方便而特別納入某些族群，IRB若認為該等族群屬於易受傷害受試者而不予核准。

說明

當受試者在決定是否參與試驗的「自主能力」或「自我意願」受到限制時，便被定義為容易受到傷害。美國衛生與人類服務部法規45 CFR 46.111 (b) 及食品藥物管理局法規21 CFR 56.111 (b) 認為容易受傷害的受試者應包括：兒童、囚犯、孕婦、殘障者、智障者，或經濟或教育不足人士。對於這項定義，主持人通常都不會有異議。較常出現爭議的例子，是某些主持人要納入正常人為對照組時，以自身學系或研究所的學生，或者是實驗室的研究助理為納入對象，通常都不會被IRB核可。

依據ICH harmonized tripartite guideline 1.61，容易受傷害的受試者包括：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；以及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。⁶

筆者曾聽說有研究者提出一個見解：ICH harmonized tripartite guideline 是針對具「高風險」的新藥臨床試驗，故傾向嚴格。若是涉及行為科學(問卷)或基因(抽血)方面等「低風險」的研究只須有「充分」的知情同意

⁵ <http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FLAW/FLAWDAT01.asp?lsid=FL013662> (accessed date: Nov 10, 2008)

⁶ <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf> (accessed on Nov 10, 2008)

即可，醫學、藥學、牙醫、護理的學生應不算容易受傷害的受試者。此一論調含有兩個謬誤：（1）只重視生理上的風險，忽略了心理和社會上的傷害是容易低估、影響久遠，以及難以平復，事實上臨床研究在心理和社會方面的風險不一定低；（2）在不當影響定下，知情同意都是「不充分」的。

爭議（五）：未合宜地處理利益衝突的問題

緣起

主持人若未注意到利益衝突的問題或IRB對這類問題處理失當皆會對研究計畫有負面的影響。

說明

在我國，無論是主持人或IRB委員，對於利益衝突問題的認知及處置多不熟悉。Thompson 對利益衝突訂了一個廣被接受的定義：「利益衝突包括了許多不同的狀況，其共同點是關乎「主要利益」的專業判斷受到「次要利益」的不當影響」（A set of conditions in which professional judgment concerning a primary interest tends to be unduly influenced by a secondary interest.）。⁷以臨床試驗為例，受試者的權益就是「主要利益」，而研究人員的利益就是「次要利益」，如果研究人員在試驗中可能獲得的利益會令研究人員未以受試者最佳利益為依歸而作出偏差的決定，便是存在了利益衝突。在此須補充說明的是「利益衝突」對當事人而言常是影響在「潛意識」而不易自行察覺！

臨床試驗的利益衝突中最極端但卻非罕見的就是主持人在試驗委託者機構擔任職務或持有股份，這通常是不被接受的，但若主持人隱瞞，IRB便難以發現。若IRB僅要求主持人在填寫計畫審查申請書時填寫是否有利益衝突時，主持人以「自由心證」的方式「判斷」後勾選「否」常是心安理得！但較成熟的IRB則會把各項常見的利益衝突逐一列出請主持人勾選（特別列出財務上的利益衝突，如對價利益、顧問費、演講費、擔任職務、

⁷ Thompson DR 1993, "Understanding financial conflicts of interest," *N Engl J Med* 329: 573-6.

版稅、版權、商標、執照合約、專利權、醫療院所所有權等），主持人在良心的壓力下較不容易隱瞞。

在實務上發生爭議最多的是IRB處理利益衝突的方式。一般最常見的利益衝突是主持人每納入1名受試者就會獲得贊助者發給一筆「酬勞」，這酬勞可能會促使主持人（意識或潛意識地）致力納入受試者，因而可能導致在未完全顧及受試者的安全而勉強納入。IRB處理利益衝突的方式最常採用公開（disclosure），亦即要求主持人在受試者同意書上敘述因受試者參與此試驗主持人會得到多少好處。這樣的處理方式雖「簡單」但卻可能「有害」——導致受試者的誤解而不當地影響其參與意願。較合理的方式是採用某些能去除「利益衝突」卻不影響研究的方法，其中包括不讓涉利益衝突者參與研究中的某項工作，如：知情同意、數據分析、決定錄取、監測不良事件，以及擔任主持人等。此外，增加監測機制也是處理「利益衝突」有效的辦法。

爭議（六）：審查委員意見不一致

緣起

一般審查案件通常由二至三位IRB委員和相關領域的專家進行審查，有時會出現不一致的意見，甚至會出現主持人已完全遵照初審意見修正，到了審議會複審時又有IRB委員提出不同的意見，這可讓主持人感到無所適從。

說明

Shah等人⁸曾調查188位IRB主席（資深的IRB委員）對11歲健康兒童進行不同診療步驟（從靜脈抽血 10 ml至腰椎穿刺等）的風險評估，發現有極大的分歧。這樣的結果並不意外，因為IRB的審查委員乃來自不同領域，必然會站在不同立場審查及批評，因而會出現許多不同的意見。對於倫理審查，是需要有各方意見的匯集，經過思考與討論，最後在充分溝通與建

⁸ Shah S, Whittle A, Wilfond B, Gensler G, Wendler D 2004, "How Do Institutional Review Boards Apply the Federal Risk and Benefit Standards for Pediatric Research?," in *JAMA* 291: 476-82.

立共識之後再作出決定，這正是IRB審查程序中最值得肯定的地方。因此，IRB的委員人數要夠多（5人以上）、要包含非醫療領域人員、要有機構外人員，以及要包括不同性別；甚至在必要時要有受試者代表列席參與討論。這樣的決策程序不但為了要保護受試者的權益，更為主持人執行試驗所涉的行為把關，以免逾越倫理規範，故主持人應要諒解、認同，甚至稱許。

雖然廣集意見有其優點，但審查者皆可能有其「主觀的偏見」，故並非所有審查意見都是合宜或合理的。因此，對於通常由一至兩位IRB委員進行審查及決策的簡易（或快速）審查（expedited review），美國衛生與人類服務部法規⁹及我國行政院衛生署公告之「醫療機構人體試驗委員會組織及作業基準」¹⁰均明文規定簡易審查不得為不核准之決定，就是要避免因一兩人的意見就否定了一項研究計畫。既然審查意見並非毫無瑕疵，故必須強調的，主持人千萬不可為了通過審查而對審查意見「完全屈服」或甚至「盲目遵從」，否則計畫便可能無法達到預期效果；而另一方面，IRB也必須提供主持人對審查意見有答辯的機會及妥協的空間，讓「好計畫」不致受到「壞意見」所否定。

爭議（七）：審查拖延過久

緣起

IRB的各項作業均有訂定及按照標準作業程序執行，由於審查計畫必須經過一定的程序，主持人常感覺拖延過久且影響計畫的執行。

說明

臨床研究可以因主持人能否掌控時程分為兩類，主持人無法掌控時程者是指由研發藥廠贊助的新藥臨床試驗及其他外部機構非常規性贊助的試驗。這些試驗並無固定的提出時間，在提出後又可能因申請時效或各參與試驗中心間的競爭而讓主持人感到「刻不容緩」，在期待IRB能儘快審

⁹ <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/index.html> (accessed on Nov 10, 2008)

¹⁰ <http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FLAW/FLAWDAT01.asp?lsid=FL027593> (accessed on Nov 10, 2008)

查的情緒下自然會覺得IRB的作業刻板遲緩。若遇到有較為「困難」的審查意見便容易產生受到「苛求」或「刁難」的印象，在不滿的情緒下對審查意見的回覆便可能不如預期。在此惡性循環之下不但計畫受到影響，更會導致主持人與IRB的對立，甚至產生怨恨！解決之道有二：（1）相互包容與體諒——雖然似是口號，但卻是唯一能解除怨恨的有效方法。作法則是IRB須致力於持續不斷地向研究人員教育、宣導和溝通。（2）雙方不斷力求改進——IRB要努力簡化作業流程、增加行政效率；主持人則要用心於研究設計及擬訂受試者同意書，務使審查流程順利。

至於另一種情況——主持人可以掌控時程的研究，如申請國科會及院內的常規性計畫。這類計畫的主持人有多達數個月的時間準備，但卻有部分主持人遲至最後期限才送IRB審查，導致IRB行政人員疲於奔命而甚至影響審查品質。然而，在此情況下若來不及審查而致計畫失之交臂，依然會引起主持人的怨恨。特別是會抱怨「快速審查」一點也不快（為免主持人誤解，不少IRB將expedited review翻譯為「簡易審查」）。解決之道除了是IRB要努力簡化作業流程、增加行政效率之外，其實大部分責任應加在主持人身上——應該提早送審！

三、結語

臨床研究的倫理審查引起許多的爭議，大多因為資訊的欠缺和溝通的不足所致。其實無論是科學研究或倫理審查，動機均出自善良本意，沒有不能相互扶持的道理，無論是IRB或主持人均有努力改善的空間。IRB須要提供：（1）有時效、合情理、守法規的倫理審查；（2）具資訊、易明瞭、便學習的教育課程；（3）多元化、具善意、恆暢通的溝通管道。而主持人則要學習：（1）研究倫理，了解人權的重要性永遠在科學之上；（2）學術態度，認知謙卑是科學研究者最重要的成功要素；（3）處世之道：明白人人生而平等而對任何人都給予尊重。筆者於2006年秋天參加聯合人體試驗委員會（Joint Institutional Review Board，簡稱JIRB）舉辦至西雅圖3個具代表性的IRBs參訪，其中印象最深的是當時華盛頓大學人體試驗委員會行政部門（Human Subject Division）主管Helen McGough指出IRB與主

持人的5種關係：（1）朋友、（2）合作伙伴、（3）教導者、（4）服務員、（5）文字編輯。¹¹如果IRB和主持人都了解及珍惜這幾層關係，便一定可以釐清真相、化解誤會、創造多贏的結局。

¹¹ 陳祖裕（2006），〈參加聯合人體試驗委員會舉辦西雅圖參訪行程紀實〉，《台北榮總學訊》116: 13-20。