

七個提昇 IRB 效率錦囊妙計

郭英調

七個提昇IRB效率錦囊妙計

1. 強勢的機構首長
 2. 和研究團隊有教育及合作關係
 3. 持續改進的SOP
 4. 集中研究資源
 5. 只管法律要求的內容
 6. 研究只要合法可行，IRB就通過
 7. 行政作業有彈性
-

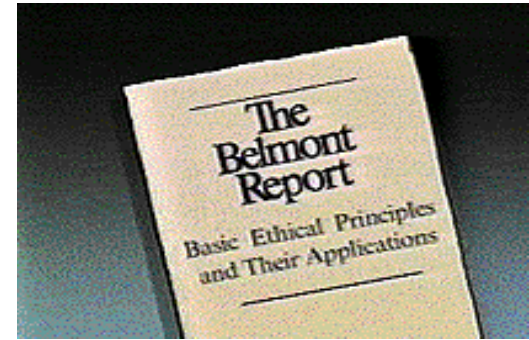
The Seven Habits of Highly Effective HRPPs

1. Appoint a strong Organizational Official
2. Create an educational/collaborative relationship with investigators and research staff
3. Continuously update SOPs
4. Centralize research support
5. Limit the IRB's authority to the regulations
6. Require the IRB to follow the regulatory criteria for approval
7. Create operational flexibility for the IRB and administrative support office

Research

- A systematic investigation, including research development testing, and evaluation, designed to develop or contribute to generalize knowledge.
- The major goal of research is benefit other than research subject
- NOT research (No IRB review)

Practice vs. Research



- Practice: interventions that are designed solely to enhance the well-being of an individual patient and that have a reasonable expectation of success.
- Research: an activity designed to test an **hypothesis**, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to **generalized knowledge**

法規上的名詞定義

臨床試驗

- 藥品優良臨床試驗準則第三條
- 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

- 醫療法第八條
- 指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、新藥品、新醫療器材及學名藥生體可用率、生體相等性之試驗研究

人體研究

- 人體研究法第四條
- 人體研究（以下簡稱研究）指從事取得、調查、分析、運用人體檢體或個人之生物行為、生理、心理、遺傳、醫學等有關資訊之研究。

人體研究法

- 100年12月09日立法院三讀通過。
- 99年5月26日公布「個人資料保護法」，其第六條明定「有關醫療、基因、性生活、健康檢查及犯罪前科之個人資料，不得蒐集、處理或利用。但有下列情形之一者，不在此限：一、法律明文規定。…」，為避免醫療相關科學研究因個人資料保護法而被限縮發展，並確保研究對象之權益，立法有其必要性。

南懷瑾：「仗義每從屠狗輩，負
心多是讀書人。」

- ……同情、可憐他人的是窮人，窮人才會同情窮人，痛苦中人才會同情痛苦的人，屠狗輩就是殺豬殺狗的，沒讀過什麼書。
- ……知識分子知識高，自己思想解釋就越多，不願意做的時候，他會刻意加以解釋。
- 知識低的人不會解釋，朋友嘛！怎麼不去？為朋友沒有理由不去，因為他思想不複雜。

The Tuskegee Syphilis Study

- 1932-1972年Public Health Service與 Tuskegee Institute在阿拉巴馬州Macon County對黑人進行梅毒自然病程的記錄計畫 "Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male. “
- 600位黑人男性，梅毒病患399人，對照組201人。
- 研究人員謊稱要治療他們的“bad blood”（是當地對梅毒、貧血及倦怠等症的通稱）事實上：沒有任何治療
- 100人死於梅毒、40位妻子受感染、19名先天性梅毒病童
- 1943年已發明Penicillin可有效的治療梅毒。
- 但為了完整的觀察梅毒病程，卻故意不治療這些被梅毒感染的貧窮黑人。
- 1972-Jean Heller-New York Times



IRB的使命

- 保護受試者的安全、權益與福祉
- 保護研究者(研究成果)的安全
- 真的是這樣嗎？

研究獲得IRB核准之條件 (45 CFR 46)

- 受試者的風險降到**最低**
- 相對於潛在利益，受試者所冒之風險**合理**
- **公平**的選擇受試者
- **合理**的知情同意程序
- 有知情同意的相關記錄
- 進行過程對受試者的安全有**合適**的追蹤
- 對受試者的隱私及資料保密有**合宜**處置
- 易受傷害的受試者有額外保護 (subpart)

IRB 運作原則

- 公開原則 (§6) :
審查會之審查人員、會議記錄以及審查會之審查作業規範應予公開。
- 利益衝突迴避 (§8) :
審查人員有下列情形之一者，應即迴避：
 - 一、為人體試驗計畫之主持人、協同主持人或委託人。
 - 二、與主持人有配偶、四親等內之血親或三親等內之姻親或曾有此關係。
 - 三、與人體試驗計畫委託人有聘僱關係。
 - 四、其他經審查會認有利益迴避之必要者。

好的審查

- 意見清楚具體。
- 要求合理，可受公評。
- 依研究資源多少，區別必須做到的要求，和品質改善的建議。
- 研究人員收到會感謝而不是咒罵。

原來意見

- 同意書對於參與的社會風險並未說明，應說明告知受檢者，目前無法預測基因資料外洩而造成對受檢者的社會權益之影響，例如：就學、就業、就醫或就養等。並計畫主持人應確保避免受檢者基因資料的外洩。

更新版意見

- 同意書對於參與的社會風險，建議修改為「目前無法預知對您的社會權益有何種影響，但計畫主持人會小心維護您基因資料的機密。除了有關機構依法調查外，主持人會小心維護您的隱私。對於就業/保險方面，參與本研究不會有直接的風險。但若他人(例如您的保險公司或雇主)無意中得知您參與研究，或許會產生對您不利的影響。您提供的檢體，一個號碼將取代您的姓名，因此任何的研究報告中將不會有您的個人資料，而研究的結果亦不會與臨床資料庫連結。透過這些處理，主持人將盡可能的降低這些風險對您的影響。」

原來意見

- 依據人體研究法對同意書之要求，請說明研究產生實質效益或衍生其他權益時之歸屬。

更新版意見

- 同意書對於研究產生實質效益或衍生其他權益時之歸屬，建議修改為「本計畫研究成果若獲得學術發表、智慧財產、實質效益或衍生其他權益時，您將同意無償轉讓XX大學與XX醫院作為從事疾病診斷、預防、治療及研究等醫學用途。

」

周哈里窗模式

	自己知道	自己未知
他人知道	開放我	盲目我
他人未知	隱藏我	未知我

IRB制度的反思

- IRB委員有沒有盲點？
 - IRB委員真能告知研究人員social voice?
 - 背景考量(scientist /non-scientist)
 - 性別考量(Male/female)
 - 身份考量(institutional/community)
 - 年齡族群問題(新世代)
- 好的IRB委員—清楚表達意見；但不堅持。

Lesson learned from US IRB system

- Delay research starting time
- More complex informed consent
- Improved human subject protection???

Greg Koski,
Ex-OHRP director

The Organizational Official

- Is a respected senior administrator who assumes overall responsibility for the HRPP
- Is knowledgeable about research ethics, HHS/FDA regulations, research misconduct, etc.
- Supports a robust IRB member and staff training program
- Recognizes IRB service by supporting promotion and tenure decisions
- Is appropriately involved in the HRPP, but does not engage in micro-management
- Meets regularly with the IRB Chair(s), IRB staff, COI Officer

The Organizational Official *(cont'd)*

- Allocates the resources necessary to ensure a highly functional and efficient HRPP
- Appoints the IRB Chair(s) and IRB members and replaces ineffective members, as necessary
- Reviews and approves IRB reliance agreements
- Ensures the IRB(s) is independent and avoids undue regulatory burden/mission creep

The Organizational Official *(cont'd)*

- Deals with noncompliance and research misconduct, appropriately and expeditiously
- Handles difficult investigators firmly, but also diplomatically and consistently
- Supports the IRB(s) in the face of unwarranted criticism from investigators and others
- Takes action to promptly address legitimate HRPP concerns and deficiencies

機構	主持人資格條件	備註
	3. 非介入性措施之計畫(如病歷回顧、問卷調查、訪談、行為觀察等)： (1) 執行計畫之總院或分院專任主治醫師，含院聘、專案主治醫師。	
三總	申請非屬人體試驗管理辦法規範之研究計畫，本院（三軍總醫院、分院、國防醫學院、國軍醫院代審案件）應具下列資格： 1、 為該機構編制內人員，且服務年資滿 1 年（含）以上。 2、 臨床試驗計畫之主持人需為醫師。 3、 最近三年研習人體試驗相關訓練課程九小時以上。	
中國	其他研究： 1. 領有執業執照並從事臨床醫療五年以上之醫師、牙醫師或中醫師。 2. 放射科、藥劑部、檢驗科等臨床醫療科組長以上，或具碩士以上學位者。 3. 醫療相關行政及研究單位，具專員或具碩士以上學位者。 4. 護理研究： (1)副護理長（含）以上職務。(2)具碩士學歷（含）以上。(3)具 N3 證書且為大學（含）以上學歷者。 學生論文：計畫主持人應為其指導教授，學生列為研究人員。 上述條件擇一，且最近三年曾受臨床試驗(可含財務及非財務利益衝突之揭露與責任相關)相關訓練 9 小時以上。 非人體試驗管理辦法第二條所規定之藥品研究： (1)領有執業執照並從事臨床醫療五年以上之醫師、牙醫師或中醫師。 (2)最近三年曾受臨床試驗(可含財務及非財務利益衝突之揭露與責任相關)相關訓練 9 小時以上。	
彰基	非醫療法第八條之人體試驗(如病歷回溯、問卷調查、訪談、行為觀察...等) 2.2.1 本院現職主治醫師。	

要幾個小時的訓練才夠？

- 不管幾個小時都沒用。
- 怎麼辦？
- 先給題庫的考試。

和研究團隊有教育合作關係

有輔導研究團隊的機制

1. 送件輔導
2. 電話/email 回覆
3. 當面到訪/實地訪視

和研究團隊有教育合作關係

- 輔導成功要訣

- 知識夠

- 及時回應

- 足夠支援

Example SOP



SOP: Minutes			
Document No.	Edition No.	Effective Date	Page
HRPP-108	004	25 Apr 2015	Page 1 of 3

1. PURPOSE

- 1.1 This procedure establishes the process to take IRB minutes.
- 1.2 This procedure begins when the meeting is called to order.
- 1.3 This procedure ends when the minutes are finalized.

2. POLICY

- 2.1 None

3. RESPONSIBILITY

- 3.1 HRPP staff members carry out these procedures.

4. PROCEDURE

- 4.1 Use minutes template to record minutes.
- 4.2 Record at the beginning of the minutes.
 - 4.2.1 "Members Present": Record the following information on IRB members present at any time during the meeting and having voting status at least once during the meeting:
 - 4.2.1.1 Name
 - 4.2.1.2 Status²
 - 4.2.1.3 Whether the IRB member is an alternate
 - 4.2.1.4 Whether the IRB member attended by teleconference.
 - 4.2.2 "Others Present": Record the following information on individuals present at any time during the meeting who never have voting status.³
 - 4.2.2.1 Name
 - 4.2.2.2 Role
- 4.3 If IRB members are present by teleconference, indicate whether they received all pertinent material before the meeting and were able to actively and equally participate in all discussions.
- 4.4 Record the time the meeting is called to order.

■ Purpose

- Initiating event
- Endpoint

■ Policy

■ Responsibility

■ Procedure

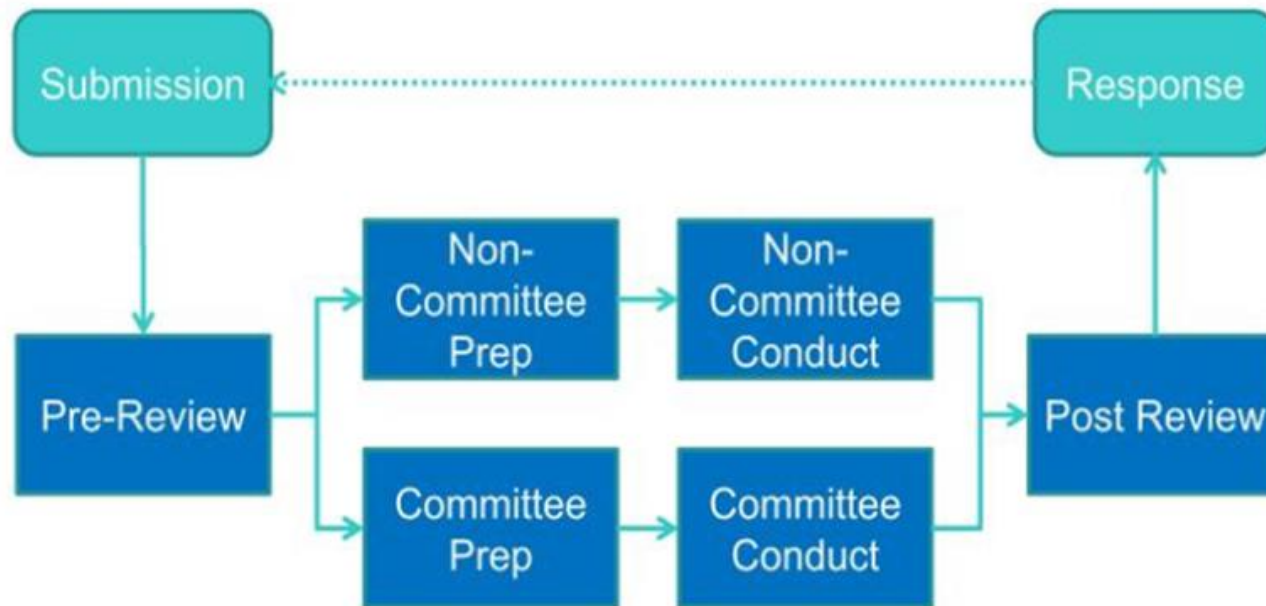
- Command language
- Recipe

好的SOP

SOP——經驗的累積

1. 操作型內容
2. 依據作業流程
3. 知道誰要做
4. 實際執行過

IRB Workflow



SOP non-compliance



- Follow up on SOP non-compliance
- Follow the SOP or change them and follow that SOP
- Could the SOP be:
 - Clearer?
 - Shorter?
 - Faster?
 - Easier?
 - Simpler?

不符SOP，是不是狀況已改變？

- 追蹤不符SOP狀況
- 考慮是否要修改SOP
- SOP 是否能
 - 更清楚
 - 更短
 - 更快
 - 更容易
 - 更簡單

七個提昇IRB效率錦囊妙計

1. 強勢的機構首長
 2. 和研究團隊有教育合作關係
 3. 持續改進的SOP
 4. 集中研究資源
 5. 只管法律要求的內容
 6. 研究只要合法可行，IRB就通過
 7. 行政作業有彈性
-



What do Stanley Milgram's experiments on obedience to authority tell us about research non-compliance?

案例回顧

Milgram Studies of Obedience to Authority

- 參與者被告知參加一項「負性強化（negative reinforcement）在學習的角色」的研究
- 在研究過程中，有一名「學員」接受口試，他的手腕套著一個連接電擊器的金屬環，每當「學員」答錯便會遭受電擊一次，而每答錯一次，電擊能量便上調15 伏特
- 參與者在另一個房間擔任「行刑者」，經由單面鏡（one-way mirror）觀察「學員」的狀況及依照身旁的「教授」指示，執行電擊

案例回顧

Milgram Studies of Obedience to Authority

- 事實上，「學員」是一位演員，他手腕套著的金屬環並沒有連接電擊器，每次「電擊」的痛苦表情都是裝出來的。
- 縱使「學員」呈現出痛楚，甚至電擊的能量可能致命，仍有超過一半的參與者在「教授」的指示之下執行電擊。
- 在研究結束之後，參與者認知到自己曾作出殘忍的行為時，有許多人在心理上受到極度的打擊。

Milgram experiment (續)

- **Results:**
65% (two-thirds) of participants (i.e. teachers) continued to the highest level of 450 volts.
All the participants continued to 300 volts.

- **Ethical Issues**
 - Deception
 - Protection of participants

- that may have the potential to cause psychological harm

Public Announcement

**WE WILL PAY YOU \$4.00 FOR
ONE HOUR OF YOUR TIME**

Persons Needed for a Study of Memory

*We will pay five hundred New Haven men to help us complete a scientific study of memory and learning. The study is being done at Yale University.

*Each person who participates will be paid \$4.00 (plus 50c carfare) for approximately 1 hour's time. We need you for only one hour: there are no further obligations. You may choose the time you would like to come (evenings, weekdays, or weekends).

*No special training, education, or experience is needed. We want:

Factory workers	Businessmen	Construction workers
City employees	Clerks	Salespeople
Laborers	Professional people	White-collar workers
Barbers	Telephone workers	Others

All persons must be between the ages of 20 and 50. High school and college students cannot be used.

*If you meet these qualifications, fill out the coupon below and mail it now to Professor Stanley Milgram, Department of Psychology, Yale University, New Haven. You will be notified later of the specific time and place of the study. We reserve the right to decline any application.

*You will be paid \$4.00 (plus 50c carfare) as soon as you arrive at the laboratory.

TO:
PROF. STANLEY MILGRAM, DEPARTMENT OF PSYCHOLOGY,
YALE UNIVERSITY, NEW HAVEN, CONN. I want to take part in
this study of memory and learning. I am between the ages of 20 and
50. I will be paid \$4.00 (plus 50c carfare) if I participate.

NAME (Please Print)

ADDRESS

TELEPHONE NO. Best time to call you

AGE OCCUPATION SEX

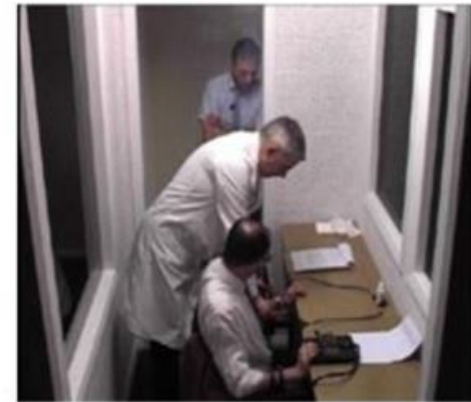
CAN YOU COME:

WEEKDAYS EVENINGS WEEKENDS

Observations

Behind almost every research disaster is:

- An untrained coordinator
or
- An investigator whose authority status prevented a trained coordinator from speaking out
or
- An untrained investigator who either naively or deliberately violated the regulations



所有的災難都是因為

- CRC未經訓練
 - 主持人不聽CRC的話
 - 主持人未經訓練
-
- 臨床試驗協調者
 - clinical research coordinator, CRC

臨床試驗 SMO 聘請的「研究護士或助理」管理模式

製表日期：107 年 3 月 23 日

機構	主持人資格條件	備註
北榮	1. 北榮臨床試驗合約不同意 SMO 聘請「研究護士、SC 或助理」。 2. 若主持人有特殊需求，需專簽經院部 鈞長同意。	
高榮	要跑報到流程，經醫院人事室發給「臨時工作證」。(但還是有發現沒有「臨時工作證」的 SC)	
北醫	1. IRB 審查研究計畫核准後，經醫院同意後發識別證。(「人事」或「彙辦人事後由研究部發」)。 2. 所有與知情同意相關研究人員均需經 IRB 核准，且均要求最近一年要有 6 小時的教育訓練。	
台大	一、不同意 SMO 聘請「研究護士」在醫院收案、抽血；PI 聘請的研究護士，若要在台大抽血，一定要在台大職業登記。 二、臨床試驗中心訂有「非編制人員協助執行臨床研究案之作業規範」(網址: https://www.ntuh.gov.tw/NCTRC/service/03.aspx) 三、規範對象： 凡執行本院研究倫理委員會(REC)通過之臨床研究案，需接觸受試者、病歷、可辨識醫療資訊或檢體之非本院編制工作人員： (一) 研究護士/研究護理師，需具備下列資格條件： 1. 護理學校系所畢業。2. 具護士/護理師證書，需檢附證書影本。3. 於 5 年內接受至少 6 小時以上臨床研究相關教育訓練課程。 (二) 研究助理資格如下：1. 協助執行臨床研究。2. 不具護士/護理師證書。3. 每年接受至少 1 小時以上之臨床研究相關教育訓練。 (三) 其他執行臨床研究相關人員如學生、資料處理員、院外機構派至本院工作之人員等。 1. 學生(研究生/博士生)資格如下：(1)需具有台灣大學研究所以上在學學歷。(2)於本院執行臨床研究案。(3)每年接受至少 1 小時以上之臨床研究相關教育訓練。 2. 資料處理員資格如下：(1)協助收集、登錄臨床研究相關資料並進行後續之統計分析。(2)每年接受至少 1 小時	

機構	主持人資格條件	備註
	<p>以上之臨床研究相關教育訓練。</p> <p>3. 院外機構派至本院工作之人員資格如下：(1)其雇主為院外機構並派遣至本院協助計畫主持人執行或監測臨床研究案。(2)每年接受至少 2 小時以上之臨床研究相關教育訓練。</p> <p>四、識別證核發權責單位為本院「醫學研究部」。</p>	
三總	由臨床試驗中心控管；另因 study nurse/SC/助理等更動太過頻繁，IRB 無從得知那些人是屬於院外 SMO 的人力。	
奇美	研究人員均需經 6 小時相關教育訓練，經 IRB 核准後向人力資源室申請工作證，方可作業。	
國泰	IRB 審查核准，醫院同意後由人事室發給識別證。識別証以不同顏色及單位區分，以利區別與管理	
成大	醫院同意後由人事室發給識別證。	
馬偕	報請院方同意後，由人力資源室發給識別証，	
彰基	<p>彰基：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CTC 與人資處會審核人員資格（如執行給藥需有護理相關證書） 2. 需執登 3. 人資處發識別證，識別證號碼與院內員工不一樣 4. CTC 會進行人員考核 	

Solution



- Centralize research staff
- Maintain standards for hiring and responsibility
- Establish safe outlet to express concerns

Best outcome



"I know the hospital says that my coordinator works for the hospital. But really she works for me."

○ Investigator

要幾個小時的訓練才夠？

- 不管幾個小時都沒用。
- 怎麼辦？
- 先給題庫的考試。

七個提昇IRB效率錦囊妙計

1. 強勢的機構首長
 2. 和研究團隊有教育合作關係
 3. 持續改進的SOP
 4. 集中研究資源
 5. 只管法律要求的內容
 6. 研究只要合法可行，IRB就通過
 7. 行政作業有彈性
-

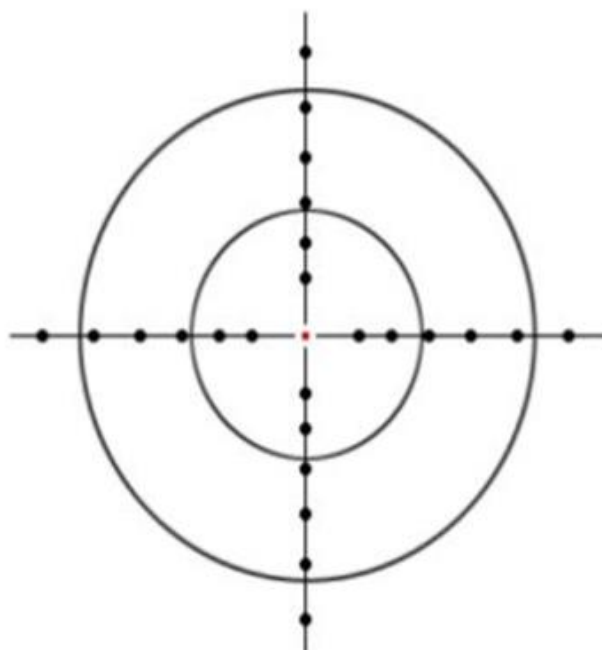
Question



The IRB is responsible to protect the rights and welfare of subjects.

- ☐ True
- ☐ False

IRB Responsibilities



- §56.101 Scope.
 - (a) This part contains the general standards for the composition, operation, and responsibility of an Institutional Review Board (IRB) that reviews clinical investigations regulated by the Food and Drug Administration. Compliance with this part is intended to protect the rights and welfare of human subjects involved in such investigations.

What IRB's authorities should be under its SOPs

- Approve
- Require modifications in (to secure approval)
- Disapprove
- Suspend approval
- Terminate approval
- Observe or have a third party observe the research



What IRBs do not have authority to do



- Decide what research has to be reviewed by full board
- Determine whether non-compliance is serious or continuing
- Review and approve SOPs
- Bar use of data
- Require destruction of data
- Prohibit publication
- Sanction investigators
- Reprimand investigators

Authority of the organizational official

- Review and approve SOPs
- Decide whether non-compliance is serious or continuing
- Manage research conducted without IRB approval
 - Bar use of data
 - Prohibit publication
 - Require destruction of data
- Deal with difficult investigators
 - Require remedial actions
 - Bar from conducting research



Summary comparison

IRB

- Reviews protocols and new information to determine whether criteria for approval are met
- Takes action on protocols
- Acts to protect subjects

Institution

- Implements procedures to ensure that laws and institutional commitments are met
- Takes action on people
- Acts to protect subjects, investigators, and the institution

研究未監督之罰則

人體研究法第16-17條

- 審查會對審查通過之研究未為必要之監督。
 - 處該研究機構或獨立審查會新臺幣六萬元以上六十萬元以下罰鍰，並應令其限期改善，屆期不改正者，得命其解散審查會；情節重大者處一個月以上一年以下停止審查處分。
- 研究機構未為必要之監督
 - 處該研究機構新臺幣五萬元以上五十萬元以下罰鍰，並得命其中止或終止研究。

受試者保護工作

研究機構與IRB的分工比較

研究機構

- 作業可不公開
- 要查核研究/知情同意
 - 方式無規定(書面/實地)
 - 頻率無規定
 - 沒做好需負責

IRB

- 作業公開(有院外委員記錄要公開)
- 要查核研究/知情同意
 - 方式無規定(書面/實地)
 - 頻率有規定
 - 沒做好不需負責

罵聲不斷！

- IRB審查標準不一
- IRB不應該審科學部分，我已通過科技部審查。
- 只管同意書(知情同意)，不是在保護受試者

研究獲得IRB核准之條件 (45 CFR 46)

- 受試者的風險降到最低
- 相對於潛在利益，受試者所冒之風險合理
- 公平的選擇受試者
- 合理的知情同意程序
- 有知情同意的相關記錄
- 進行過程對受試者的安全有合適的追蹤
- 對受試者的隱私及資料保密有合宜處置
- 易受傷害的受試者有額外保護（subpart）

改善之道

- 清楚說明根據違反那一項要求要改
- 說明如何改
- 例如：
- 同意書和計畫書不一致。
- 錯字。
- 如何送醫步驟說明不夠清楚。

IRB Composition and Meetings

	Pre-Transition	Current
Number of IRBs	10	1
Meeting attendees	Fixed	Flexible
Member individual schedule	Fixed	Flexible
Meetings/month	10	24 – 30
Length of meeting	2 hours	1 hour
Number of agenda items	15	5–7 (8)
Review of need for IND/IDE	IRB responsible	HRPO responsible
Quorum needed to hold meeting	8–10	4
Total membership needed	160–200	96–168
Number of Chairs	10 (volunteer)	6 (paid)
Review materials format	Paper	Electronic
Monthly review capacity	~150	~180

改善之道

- 行政人員同時也是委員，可隨時審查。
- 會議記錄草案，劃出開會需討論重點。
- 會議改好的同意書給PI確認。
- 行政人員篩選合適委員審查。
- 行政人員篩選合適審查意見。