

 仁愛醫療財團法人 長庚醫療財團法人 合 作 聯 盟	人體研究倫理委員會	編號	017
	Jen-Ai Hospital Institutional Review Board	版本	01.0
標準作業程序新訂	研究不遵從事件處理標準作業程序	日期	2022/12/01
	Intervention in Protocol Non-Compliance	頁數	Page 1 of 11

1. 目的

為使研究不遵從事件之管理有所遵循，特訂定本準則，以保障受試者之權益、安全與福祉。

2. 依據本院「人體研究暨受試者保護作業管理辦法」辦理。

3. 適用範圍

適用於本院人體研究倫理委員會(以下簡稱為本會)審查通過之試驗計畫，發生任何與本會審查通過之原計畫書內容的改變、相異及不遵從規範，以及經由實地稽核或衛生主管機關查核報告、受試者、研究人員、主管機關調查結果或其他人員申訴與本會人員發現之不遵從事項處理。

4. 職責

人體研究倫理委員會主任委員、委員及行政執行秘書有責任監督已通過之研究計畫執行情形。發生不遵從事件時，委員會有責任對研究團隊提出適度糾正，以維護執行品質。

5. 名詞定義

5.1 不遵從(Non-compliance)：未能遵照本會所核准之計畫內容執行臨床研究，或是執行臨床研究的過程不符合臨床試驗相關法規或本院相關規範。

5.3 輕度不遵從(Minor Noncompliance)：指該不遵從不至於影響受試者權益及安全、不至於增加受試者危險或不至於影響受試者繼續參加研究之意願。

5.4 重度不遵從(Serious Noncompliance)：指該不遵從的結果增加受試者危險、影響受試者權益及安全、可能損及研究的正確性或影響受試者繼續參加研究之意願。

5.5 持續性不遵從(Continuing Noncompliance)：經本會判斷，此種類型的非遵從是因研究者不清楚或不理會相關規範，若不採取某些措施，其不遵從情形會一再出現。

6. 細則

6.1 流程

(1) 如發生主持人自評重度之嚴重不遵從事件，主持人於得知研究不遵從事件後 7 個日曆天內，將相關資料函送本會；如發生主持人自評輕度之輕微不遵從事件或其他經委員會確認為不影響原試驗計劃執行之安全考量者，主持人於得知研究不遵從事件後 30 個日曆天內，將相關資料函送本會。

(2) 主持人依通報時間規定於 HRPMS 系統進行線上通報。

(3) 本會行政執行秘書發現研究不遵從事件或接獲研究不遵從事件通報時，應進行行政審查，確認通報內容、原因以及改善對策，並請主持人及研究團隊針對此次不遵從事件評估對受試者安全有無影響，若有缺漏應立即請試驗研

 仁愛醫療財團法人 長庚醫療財團法人 合 作 聯 盟	人體研究倫理委員會	編號	017
	Jen-Ai Hospital Institutional Review Board	版本	01.0
標準作業程序新訂	研究不遵從事件處理標準作業程序	日期	2022/12/01
	Intervention in Protocol Non-Compliance	頁數	Page 2 of 11

究團隊於 7 個工作天內補齊。

- (4) 本會行政執行秘書於接獲完整報告後，經系統立案轉醫療執行秘書審查，醫療執行秘書就不遵從事件之程度及是否對受試者安全造成影響予以審查，醫療執行秘書得視不遵從事件內容審查或指派該案原審委員，或加派相關背景委員或專家審查。
- (5) 審查委員於 7 個工作天內將審查意見送回本會。
- (6) 本會行政執行秘書彙總初審委員意見給試驗主持人。
- (7) 試驗主持人應於 10 個工作天內提供審查意見之回覆說明。
- (8) 本會行政執行秘書於接獲回覆轉委員審查。
- (9) 若該案不遵從事件醫療執秘有指派該案原審委員，或加派相關背景委員或專家審查，本會行政執行秘書需彙總原審委員或相關背景委員或專家審查及建議呈報醫療執行秘書，確認是否需補充審查意見。
- (10) 醫療執行秘書依照原審委員意見及建議，研判該次不遵從事件對受試者安全及權益之影響，作為建議該案處置之依據，若在執行上屬重度不遵從事件者，則視情況需進行下列處置方式：
 - A. 進行實地稽核。
 - B. 會議審查，會議審查案件則以該案件之原審查委員會為排定原則，另依案件情況，得經主任委員裁示後做調整，後續審理依會議決議進行後續作業。
 - C. 列入會議議程報告。
 - D. 依「計畫暫停、終止及撤案管理標準作業程序」(SOP/018) 辦理。
 - E. 依「計畫案之變更審查標準作業程序」(SOP/013) 辦理。
 - F. 或當有可能影響受試者繼續參與研究意願的資訊時，須修訂受試者同意書，並重新取得正在參與試驗的受試者再同意。
 - G. 修訂試驗計畫書；提供曾參與研究的受試者額外的資訊。
 - H. 修改追蹤審查的頻率。
 - I. 加強監測研究或知情同意的過程。
 - J. 轉介到其他單位。
- (11) 本會行政執行秘書須將建議呈主任委員裁示後，執行決議事項。

6.2 依研究不遵從事件的結果危害受試者風險程度，可大致區分為輕度和重度，並根據情節嚴重程度制訂本會審查結果及後續追蹤方式原則：

- (1) 輕度不遵從事件：
 - A. 通報項目舉例：未通知本會而有研究團隊成員之異動、受試者未於預訂時間回診、試驗總人數不變下超收受試者等。
 - B. 審查結果分為：1. 同意備查。2. 但若發生持續不遵從事件，將視情節需要請主持人與試驗團隊人員提出改善報告或進行教育訓練。3. 若發生太多不遵從事件經主任委員裁示後將進行實地稽核。

 仁愛醫療財團法人 長庚醫療財團法人 合 作 聯 盟	人體研究倫理委員會	編號	017
	Jen-Ai Hospital Institutional Review Board	版本	01.0
標準作業程序新訂	研究不遵從事件處理標準作業程序	日期	2022/12/01
	Intervention in Protocol Non-Compliance	頁數	Page 3 of 11

C.後續追蹤方式：以期中及結案報告進行追蹤。

(2)重度不遵從事件：

A.通報項目舉例：未事先獲得本會核准即進行介入性研究；收納不符合納入條件的受試者參加具有風險之研究，經本會判斷會增加該受試者之風險；未依計畫進行知情同意過程；對於新藥、新醫療器材、新醫療技術等臨床試驗過程的監督不周全；未能遵守本會為保障受試者安全而給予的建議；未依規定向本會通報未預期問題、計畫案之變更等；嚴重不遵從計畫書內容以致於增加受試者參加試驗之風險；給錯藥或給予超過效期之臨床試驗藥品；多抽取受試者檢體進行基因研究等。

B.審查結果分為：

- 1.針對可能潛在影響受試者安全、權益或增加受試者風險之不遵從事件，請主持人提出檢討改善報告；若發生太多相同重度之不遵從事件經主任委員裁示後將進行實地稽核。
- 2.針對已對研究造成實質影響，並明確增加受試者風險和影響受試者安全之不遵從，經主任委員裁示後將進行實地稽核。
- 3.提會討論試驗團隊人員除進行教育訓練及提出改善報告外，計畫是否需暫停或終止。
- 4.會議審查討論是否需停止計畫主持人新案申請。

C. 後續追蹤方式：1.針對可能潛在影響受試者安全、權益或增加受試者風險之不遵從事件，以期中及結案書面報告進行追蹤，且若實地稽核後經會議決議列為下一年度例行實地稽核案件者，則列入下年度追蹤。2.針對已對研究造成實質影響，並明確增加受試者風險和影響受試者安全之不遵從事件，將列為下一年度例行實地稽核案件。3.計畫主持人於期限內繳交檢討改善文件或視會議決議繳交教育訓練證明，由主任委員審查。

6.3 通知審查結果

- (1) 審查委員意見皆為「同意備查」者，由行政執行秘書將審查文件以線上系統呈送委員會主任委員核簽，核准後開立通過通知給試驗主持人、試驗執行機構院長、醫研部及試驗委託廠商(或 CRO)。如通報內容與試驗藥品調劑、給藥相關，另須通知臨床試驗藥局，並將通報表內容提供臨床試驗藥局參考，如臨床試驗藥局對通報內容有疑義，可再向本會說明。
- (2) 審查委員意見為「說明後通過」者，由行政執行秘書彙總初審意見予計畫主持人，計畫主持人於10個工作天內提出回覆，經醫療執行秘書審查同意備查者，由行政執行秘書將審查文件以線上系統呈送委員會主任委員核簽，核准後開立通過通知。
- (3) 審查委員意見為「說明後再議」者，由行政執行秘書彙總初審意見予計畫主持人，計畫主持人於10個工作天內提出回覆，原案主審委員於3個工作天內完成複審，經複審同意備查者由行政執行秘書將審查文件以線上系統

 仁愛醫療財團法人 長庚醫療財團法人 合 作 聯 盟	人體研究倫理委員會	編號	017
	Jen-Ai Hospital Institutional Review Board	版本	01.0
標準作業程序新訂	研究不遵從事件處理標準作業程序	日期	2022/12/01
	Intervention in Protocol Non-Compliance	頁數	Page 4 of 11

呈送委員會主任委員核簽，核准後開立通過通知。

- (4) 審查委員意見為「建議提會討論」或「實地稽核後再議」者，由行政執行秘書彙總初審意見以線上系統呈送委員會主任委員裁示，依主任委員判定辦理，判定為「提會討論」者依照提會討論案件辦理、判定為「實地稽核後再議」者依照實地稽核案件辦理，惟應待實地稽核案件審查通過後，該不遵從事件始得同意備查。
- (5) 若一般審查需送衛福部核定案件之不遵從事件，於審查委員初審時，判定為「重度」者，需於彙總初審意見時，同步通知通報院區之臨床試驗中心，以利臨床試驗中心主動介入輔導或列為例行性稽核案件參考。
- (6) 若初審後主任委員判定為重度，需進行提會審查或請主持人說明後提會審查，若為需實地稽核案件，則依實地稽核結果辦理，若實地稽核案件已提會審議，則本研究不遵從事件原則上不需再提會審議。
- (7) 若人體研究案件所發生的不遵從事件，符合人體研究法第 17 條第二、三款之規範時，需將審查結果通知衛生福利部。
- (8) 當研究須遵循美國衛生福利部 (Department of Health & Human Services, DHHS)、美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 或其他國家主管機關規範時，經本會審查決議為嚴重或持續性不遵從事件，皆須分別向上述相關單位通報，報告內容需包含：事件內容、本會調查發現、本會採取之決議與原因、後續之改善方案。如果其他國家主管機關已由其他管道通報而知悉此事件，如：已由計畫主持人、試驗委託者或其他機構通報，則本會無需再進行通報。
- (9) 機構、IRB 或研究主持人知悉下列事項後，應於 24 小時內通報受試者保護辦公室：
 1. 受主管機關處分：任何主管機關的處分，包括但不限於：OHRP 的決定信函、FDA 警告信、FDA 483 有正式措施的查核報告、FDA 對主持人或是 IRB 的限制或是其他非美國的主管機關類似的矯正措施。(Any negative actions by a government oversight office, including, but not limited to, OHRP Determination Letters, FDA Warning Letters, FDA 483 Inspection Reports with official action indicated, FDA Restrictions Placed on IRBs or Investigators, and corresponding compliance actions taken under non-US authorities related to human research protections.)
 2. 與受試者保護有關之訴訟、仲裁、和解等。
 3. 機構的 HRPP 被媒體負面報導，包括(但不限於)廣播電台、電視、報紙、網路等。
- 6.4 違反本作業程序者，人體研究倫理委員會得視情節輕重對試驗主持人處以下列之處置，並通知試驗執行機構或代審機構：
 - (1) 再教育：要求主持人於期限內接受臨床試驗訓練課程再教育，並須檢送參加證明影本至本會。

 仁愛醫療財團法人 長庚醫療財團法人 合 作 聯 盟	人體研究倫理委員會	編號	017
	Jen-Ai Hospital Institutional Review Board	版本	01.0
標準作業程序新訂	研究不遵從事件處理標準作業程序	日期	2022/12/01
	Intervention in Protocol Non-Compliance	頁數	Page 5 of 11

(2)暫停試驗

(3)終止試驗

(4)停止新案申請：視情節輕重，經會議討論決議停止審理自書面通知日起之新申請案期間三個月至二年，得視情況延長停止期限，且停止案件範圍可擴大至暫停或終止執行中案件執行。

(5)行政懲處(限院內同仁送審)：依決議轉送院方相關委員會進行行政懲處。

(6)當有可能影響受試者繼續參與研究意願的資訊時，須修訂受試者同意書，並重新取得正在參與試驗的受試者再同意。

(7)修訂試驗計畫書。

(8)提供曾參與研究的受試者額外的資訊。

(9)修改追蹤審查的頻率。

(10)監測研究。

(11)監測知情同意過程。

(12)轉介到其他單位。(如：法律顧問或受試者保護中心)

6.4.1 針對持續發生嚴重不遵從事件之主持人，人體研究倫理委員會得視情節輕重對試驗主持人處以下列之處置，並通知試驗執行機構院長及醫研部：

(1)針對持續執行品質不佳之主持人，限制早期臨床試驗之件數。

(2)在確認主持人確實改善前，暫停研究案執行或暫停 PI 申請新案。

(3)要求團隊限期提出根本原因分析 (RCA, Root Cause Analysis)，以避免日後發生相同情形。

(4)啟動異常稽核，清查該主持人執行中其他研究案。

(5)考量不影響受試者權益之前提下，更換主持人。

(6)若持續不遵從事件之原因歸咎於委託研究機構(CRO, Contract Research Organization)，向贊助廠商(sponsor)反應 CRO 品質不佳，要求更換 CRO。

6.5 所有記錄與原申請案件檔案一同留存。

6.6 曾發生不遵從事件之案件應為追蹤審查之參考。

6.7 當主持人通報不遵從事件且經醫療執秘初審結果為實地稽核後再議時，至核發同意備查期間，若又再通報該案另一件不遵從事件時，後案通報之不遵從事件應併同前案一併進行實地稽核，且後案通報之不遵從事件，應待同前案研究不遵從同意備查後，再發予同意備查通知。

 仁愛醫療財團法人 長庚醫療財團法人 合 作 聯 盟	人體研究倫理委員會	編號	017
	Jen-Ai Hospital Institutional Review Board	版本	01.0
標準作業程序新訂	研究不遵從事件處理標準作業程序	日期	2022/12/01
	Intervention in Protocol Non-Compliance	頁數	Page 6 of 11

7. 流程圖

作業內容	負責人員
1 發現不遵從事件或接獲不遵從事件通報	人體研究倫理委員會/計畫主持人/資料與安全監測委員會/試驗委託者/其他主管機關
2 確認通報文件是否完備	人體研究倫理委員會行政人員
3 審查程序之進行	人體研究倫理委員會主任委員/醫療執行秘書/委員/行政人員
4 呈主任委員裁示	人體研究倫理委員會主任委員/行政人員
5 通知計畫主持人	人體研究倫理委員會行政人員
6 存檔與備查	人體研究倫理委員會行政人員

8. 參考文獻

9. 附件

- 9.1 附件一，AF01-017/01.0 研究不遵從記錄通報表
- 9.2 附件二，AF02-017/01.0 研究不遵從事件呈核表
- 9.3 附件三，AF03-017/01.0 研究不遵從事件審查通知
- 9.4 附件四，AF04-017/01.0 研究不遵從事件審查表

主任委員：