

執行分散式臨床試驗之倫理考量

蔡甫昌^{1,2} 胡嘉輝¹

摘要：臨床試驗經常面臨研究結果之可推論性(generalizability)及招募對象代表性不足之疑慮，研究方法須針對此問題進行調整方能持續精進。2020年起歷時3年多的新冠肺炎全球大流行，也顯露出臨床試驗以醫學中心為基礎而執行之中心化模式恐有所不足。發展「真實世界數據」分析及「分散式臨床試驗」等概念於是受到更多重視與發展。本文指出傳統臨床試驗有所不足之處、介紹真實世界數據研究及分散式臨床試驗之內涵與特色、執行分散式臨床試驗涉及之研究倫理考量，並提出相關實務建議。

關鍵詞：分散式臨床試驗，真實世界證據，研究倫理

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:68-80) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0009

前言

臨床試驗是系統性地測試某項醫療介入，或技術之安全性與有效性的方法，有效率地執行臨床試驗，能促進醫療科技的進步[1,2]。然而，臨床試驗對於試驗參與者，大多必須設定嚴格的納入及排除條件(inclusion and exclusion criteria)，以提升其科學的精確性與嚴謹度，如此也可能造成研究成果之「可推論性(generalizability)」受到限制。另一方面，由於醫學研究必須對「易受傷害族群」，提供更多的保護，導致某些群體不易被納入成為試驗對象，造成針對他們的研究不足、其健康需求反而長期被忽視。

美國近年掀起「多元、平等及包容(diversity, equity and inclusive, DEI)」運動，美國國家衛生研究院(National Institute of Health, NIH)及美國國家科學院(National Academies, NA)，即將此倡議精神融入到臨床試驗，以期增加各個年齡層、性別、族裔等不同對象，參與臨床試驗的比例，鼓勵各界針對過往不易被納入研究的群體進行研析，例如孕婦及哺乳期婦女(pregnant and lactating women)[3,4]。

此外，要求受試者必須前往指定醫療院所，方能參與臨床試驗，對於罹患重症、行動不便、及身心障礙之病人及其照顧者，亦可能造成沉重負擔。

我國法規將「人體試驗」限制於教學醫院進行，如此也難以吸引居住較遠者前往參與，間接壓縮偏遠地區民眾參與臨床試驗的機會。因此，如何在維繫科學嚴謹性之前提下，有效降低參與臨床試驗的門檻與方便性，成為十分務實的技术與法規問題。

另一方面，Covid-19全球大流行，造成大量臨床試驗被迫暫停執行，也促使試驗人員省思傳統式臨床試驗的限制。Gaudino等依據NIH的ClinicalTrials.gov全球性臨床試驗登錄資料指出，2020年前5個月，共321,218例非Covid-19相關之臨床試驗中，有5,758例終止執行，相當於每月平均有1,147例試驗終止，此趨勢與疫情前，每月平均638例試驗終止，有顯著差異[5]。此時，使用電子化方式來收集研究資料，並容許受試者無需前往醫療院所進行試驗，使得臨床試驗得以恢復進行，成為重要的方法變革[6,7]。

鑑於上述科學之有效性、減少受試者參與試驗的限制，及順應電子化趨勢之考量，學界遂重視「真實世界證據」(real-world evidence, RWE)，及「分散式臨床試驗」(decentralized clinical trials, DCT)之運用。本文指出傳統臨床試驗的特徵，介紹RWE及DCT的概念、分析DCT的倫理議題，並提出針對我國研究倫理與相關法規之實務建議。

¹ 臺大醫學院醫學教育暨生醫倫理學科暨研究所，² 臺大醫院醫學研究部

通訊作者聯絡處：蔡甫昌，臺大醫學院醫學教育暨生醫倫理學科所，臺北市仁愛路一段一號。

E-mail: fctsai@ntu.edu.tw

傳統臨床試驗設計之特徵與限制

傳統典型的「探索性臨床試驗(exploratory trials)」，以隨機分配試驗(randomized controlled trials)為典範，其目的在透過嚴格的納入及排除條件、限制實施介入的環境等、控制干擾因素，以得出可普遍化的知識(generalizable knowledge)及評估試驗介入的療效[8]。然而，即便臨床試驗獲得正面結果，要獲得上市許可卻十分耗時，病患常需長期等候合適藥物的上市。根據 Brown 及 Wobst 以 2010 至 2019 年間的資料分析，在 268 宗向美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)提出試驗用新藥(investigational new drug, IND)申請、執行臨床試驗、最終通過新藥申請(new drug application)研究案所需耗時的中位數為 8.1 年(2.2 至 23.2 年)；平均數時間則為 8.3 年(± 3.8) [9]。

此外，Martin 等綜合 2010 至 2015 年由 7 家藥廠所執行的 726 宗介入性研究(intervention study)發現，臨床試驗各個階段所涉及的成本中位數為 340 萬美元(第一期)；860 萬美元(第二期)；2140 萬美元(第三期)，顯示傳統臨床試驗的執行涉及高昂費用，造成高昂費用的因素包括：試驗地點的數量及地區多寡、受試者人數、受試者回診次數、試驗所需時間等[10]。除了上述特徵，傳統臨床試驗也有至少兩項限制：

- 一. 傳統臨床試驗過度強調內在效度(internal validity)、提出十分詳細的收納條件(eligibility criteria)，反而對研究成果的普遍性/可推論性產生不確定性，使得投入巨大成本的試驗，無法擴大研究成果的適用對象及情境[11]。
- 二. 我國醫療法第 78 條第一項(為提高國內醫療技術水準或預防疾病上之需要，教學醫院擬定計畫，報請中央主管機關核准，或經中央主管機關委託者，得施行人體試驗...)，及第二項(非教學醫院不得施行人體試驗。但醫療機構有特殊專長，經中央主管機關同意者，得準用前項規定。)也明確限制臨床試驗，原則上必須於教學醫院執行[12]，又此類醫院經常分佈於各縣市中心，形成臨床試驗案經常集中於都會區，大大降低居住偏遠地區者參與試驗的機會。

以美國為例，在 Covid-19 大流行前針對癌症的試驗中，約有 45.6%乳癌(breast)，50.2%前列腺癌(prostate)，52.2%大腸直腸癌(colorectal)及 38.4%非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)之病患需乘車至少 1 小時/趟才能抵達試驗場所[13]；而針對 Covid-19 藥物之臨床試驗中，也發現近 3 分之 1 的美國人口、超過半數的美洲印地安裔/阿拉斯加原住民(American Indian/Alaskan Native)人口、以及超過 4 分之 3 的郊區人口，皆需乘車至少 1 小時才能抵達都會區中心(metropolitan centers)的試驗場所[14]。

同時，國外研究也顯示，居住地較偏遠者，通常是健康需求相對被忽視的族群。因此，傳統臨床試驗之設計，需進行相應調整，以增加該族群能參與試驗的機會[15]。受試者實體參與試驗，經常涉及許多時間及金錢成本，例如：上班請假、交通費用、安排小孩照護等，若受試者同時罹患重大傷病、心理疾病或肢體障礙等，也將大幅增加其照護者之負擔，進一步降低其參與研究之意願[16]。

因此，傳統臨床試驗之某些研究設計及嚴格要求，可能有礙於不同群體受試者的廣泛參與，長期下來便導致某些族群因為參與稀少、而缺乏能改善其健康照護的實證基礎，例如前述之孕婦及哺乳期婦女[4]、未成年族群之藥物經常是藥品仿單標示外使用(off-label use)[17]、以及存在於某些弱勢族群之健康不平等(health disparities)。因此，臨床試驗必須極力拓展其可推論性，並有效招募傳統上較不積極參與試驗之族群，方能改善上述問題。

運用真實世界證據之趨勢

RWE 概念的提出，即為了矯正傳統臨床試驗設計的不足，充當傳統臨床試驗的補充性證據來源[11,18]。美國自 2016 年通過 21 世紀醫療法案(21st Century Cures Act)，明確要求主管機關，應重視 RWE 在推動醫藥發展的角色後，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)陸續於 2018 年起，發布若干文件指導運用 RWE 之研究設計，及上市審查事項[19,20]。歐洲藥品管理局

(European Medicines Agency, EMA) 轄下的 European Medicines Regulatory Network，也預期在 2025 年管制決策(regulatory decision-making)中，全面運用 RWE，顯示 RWE 在藥品管制上，逐漸扮演重要角色[21]。

為因應國際趨勢，衛生福利部食品藥物管理署(食藥署)陸續於 2020 年至 2021 年發布 5 份 RWE 相關指引[22-26]。根據食藥署指引，RWE 是「以真實世界數據(real-world data, RWD)作為資料來源，經適當分析方法產生的臨床證據，此證據得用於協助說明藥品之使用及其效益風險」；而 RWD 是指「常規性蒐集(routinely collect)與病人健康狀態相關，或來自於健康照護過程所得之多種數據」[22]。

RWD 的數據來源十分多元，包括：電子病歷或電子健康紀錄(electronic health records, EHRs)、全民健康保險資料庫，或其他健康保險給付資料庫、藥品登記或上市後研究資料、病人登記(patient registry)資料庫、疾病或藥品登記(disease or product registry)資料庫、經由病人產生的健康數據資料(例如：居家生理監測資料)、穿戴裝置產生的數據[22]。

RWE 得以在傳統臨床試驗設計上扮演部分角色，例如：招募、研究資料蒐集、不良事件監測等，通過電子化形式達成，進而提升研究成果之普遍性/可推論性，DCT 屬於符合 RWE 理念的臨床試驗設計之一，針對將部分任務予以電子化形式的 DCT，食藥署將此模型定義為「混合型臨床試驗」(hybrid clinical trial)或「混合型分散式臨床試驗」(hybrid DCT)[22,27]，而「完全的分散式臨床試驗」(full DCT)則另指不需要受試者前往試驗場所的試驗設計[27]。

DCT 之定義及特點

一. DCT 之定義

為降低部分族群參與臨床試驗的障礙，及因應 Covid-19 全球大流行，造成民眾無法前往醫療院所參與臨床試驗的困境，多國紛紛提出臨床試驗之調適指引，尤其著重開放電子化、受試者無需到院參與的研究設計。Vayena 等指出，自 2020 年至 2023 年間，已有至少 8 個國家(澳洲、加拿大、丹

麥、新加坡、瑞典、瑞士及美國)或組織(歐盟委員會, European Commission)提出 DCT 的管制指引或草案[28]。我國也於 2023 年度 6 月提出 DCT 指引，介紹 DCT 操作時應注意事項[27]。

然而，綜觀我國指引及國際文獻，都曾使用不同詞語指稱與 DCT 內涵相似的研究設計，例如：數位試驗(digital trial)、遠端試驗(remote trial)、虛擬試驗(virtual trial)、互聯網為基礎的試驗(internet-based trial)、無試驗場所的試驗(site-less trial)、以病人為中心的試驗(patient-centric trial)等，缺乏對 DCT 的統一定義[29]。

Santa-Ana-Tellez 等在統合 34 篇文獻後，提出 DCT 的定義，認為「DCT 應被視為一種臨床試驗的操作模型(operational model of clinical trial)，使試驗中的活動能在受試者家中，或就近其居家進行，而非傳統的試驗場所(clinical sites)。此模型運用科技(technologies)或其他創新的操作方式(other innovative operational approaches)進行資料蒐集」。據此定義，DCT 並非全然與傳統臨床試驗設計相衝突，乃是提供補充性的資料蒐集方式。Santa-Ana-Tellez 等指出，上述「其他創新的操作方式」包括視訊問診、將藥物直接配送到受試者住家、提請活動或在地(mobile/local)的醫療團隊，協助檢測或施以介入。上述定義與食藥署的兩類 DCT 定義內涵相符。

二. DCT 的特點

全球在 2012 年僅執行 250 件 DCT，但在 Covid-19 大流行發生的 2020 年及 2021 年，卻各別執行了 912 及 1291 件，足見產學界對 DCT 興趣漸增[30]。Goodson 等針對 DCT 在試驗各階段的操作與傳統臨床試驗進行比較(表一)；提出 DCT 具簡便性、節省前往試驗場所的負擔、及不受醫療院所感染控制措施影響，仍得以施行試驗的特點；進而提升受試者人數及受試者之地理、族裔等特徵之多元性[31]。

根據表一，DCT 在招募及篩選潛在受試者時，以電子媒介擴大民眾獲取試驗資訊的機會。電子平台也支援研究團隊，將多種語言的試驗資訊，同步置於單一介面，克服語言障礙，並允許受試者聲明不參與試驗的理由，建立即時的反饋機制，讓研究

表一：在臨床試驗中各操作階段運用 DCT 提升包容性(inclusivity)的契機

| 操作階段 (operational phase) | 現有挑戰 (current challenge) | 運用 DCT 獲得的契機 (DCT-enabled opportunities) |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 招募 (recruitment) | 經常仰賴缺乏行銷知識(marketing knowledge)之專科教學型場所(specialist academic sites)。 | 招募策略上廣納多元群體、使用數位頻道(digital channels)及線上社群、使 DCT 成為試驗登陸(trial registries)中能被搜尋的域名(searchable domain)。 |
| 2. 篩選 (screening) | 當研究團隊使用與受試者母語不同的語言，將降低篩選合適受試者的能力，或無法得知受試者不參與研究的理由。 | 電子招募可支援多種語言的試驗前篩選(prescreening)，及可持續性獲得受試者不參與研究的回饋意見，以利修正策略。 |
| 3. 同意 (consent) | 傳統徵求知情同意的模型易使低健康識能(low health literacy)、非母語人士者感到困惑。徵求紙本同意書效率低(inefficient)，且經常被受試者感知為強調法律保護，而非告知過程。 | 電子同意(electronic consent)允許多重方式確保受試者對試驗的理解程度，如影視同意程序(video consenting)、測驗(quizzes)及提供試驗資訊之電子副本。然而，某些地區可能仍要求受試者實體簽署同意書。 |
| 4. 試驗用藥品供應 (investigational medicinal product provisioning) | 受試者或需要多次回診，但其可能無法掌握病患的服藥紀錄。 | 優化藥品配送流程，且能搭配 DCT 用藥遵從方案(DCT medication adherence solutions)，例如電子提示、照片、影片、智慧包裝等。 |
| 5. 排程及回饋 (scheduling and reimbursement) | 試驗場地人員難以排程，對病患造成重大負擔。提供回饋涉及紙本作業，且病患經常需自費-對最貧窮的受試者相當費力。 | 擴充部分試驗服務，以電子化方式集中安排，例如醫療影像、抽血等。居家訪視或組織性運輸流程可降低成本。 |
| 6. 研究結果-實驗室及客觀檢測 (outcomes-labs and objective tests) | 此服務僅能在平日上班時間前往中心綜合醫院(central clinics)進行-讓照護者、單親家長、輪班工作者難以配合。 | Covid-19 大流行使居家自行採檢套組(at-home self-collection kits)變得普及、居家醫療訪視、在地檢驗室/實驗室或藥局可協助採檢。 |
| 7. 研究成果-受試者自述結果 (outcomes-patient reported outcomes) | 冗長、重複的問卷產生大量紙張；受試者之問卷填寫及評分也容易出錯(error-prone)。 | 電子化受試者自述結果、問卷及日記的設計，使擁有數位裝置的受試者易於填寫。此舉將提供更安全及經驗證的數據，使研究數據更貼合臨床相關的重要時間觀察點。 |
| 8. 研究成果-裝置及客觀感測器 (outcomes-devices and objective sensors) | 試驗場所缺乏技術專家，將增加設置及支援試驗裝置的成本。 | 數位生物標記(digital biomarkers)可減少文化偏誤，例如健康識能。但必須確保此標記能適用於各個族群。 |
| 9. 研究成果-臨床人員與表現相關之自述結果 (outcomes-clinician and performance reported outcomes) | 繁忙的排程或重大事件干擾(如傳染病大流行)，使研究數據缺漏或不完整。 | 許多臨床人員自述結果及照護標準實作可經由遠距醫療或居家訪視完成-減少受試者及臨床人員的負擔。 |
| 10. 副作用及安全性 (side effects and safety) | 受試者回顧潛在副作用經常是不可靠的，並且現場報告是艱難的。 | DCT 通過多種機制讓事件的紀錄，盡可能即時，貼近受試者的經驗-增加即時安全性監測的能力。 |

續表一：在臨床試驗中各操作階段運用 DCT 提升包容性(inclusivity)的契機

| | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 11.諮詢 (engagement) | 在傳統設計中，試驗場所得自行決定如何諮詢受試者-產生高度變異及不一致的溝通。 | 內建持續性的受試者回饋機制，例如提供手機諮詢機會，包括電子提示、讓受試者提出修正建議等。 |
| 12.整合 (integrations) | 需設置多個獨立運作系統收集試驗數據。 | 提供整合型及自動化方案，減少科技負擔。 |
| 13.研究結果之回報 (return of results) | 受限於保密及受試者回診的時間，受試者可能先從媒體或散播於網路的假訊息中得知研究結果。 | 挹注資金及研究量能，建立讓臨床人員、給付者、投資者、長期被邊緣化社群能彼此溝通研究成果，尤其注重讓邊緣化社群理解他們參與研究的貢獻。 |
| 14.試驗後活動 (post-trial activities) | 試驗完成後，研究團隊沒有系統性方法與受試者維繫關係。 | 發展試驗後溝通策略 (post-trial communication strategies)，維繫與受試者關係及提供未來參與試驗之機會。 |

取自參考文獻[31]Goodson 等，表格中之 DCT 代表「分散式臨床試驗」。

團隊可在最短時間內，調整招募策略。相同的電子平台可搭配生動的影片、線上測驗等設計，以確保受試者，能按自己的節奏理解資訊、保障其理解程度，受試者也可以直接以簽署電子同意書的方式，來同意參與試驗，此舉有望降低研究團隊在執行知情同意流程的成本。於 DCT 試驗執行階段，藥物可配送至受試者家中或指定地點，配送包裹中另可搭載說明書照片等，以提升受試者的用藥遵從性。研究團隊及試驗場所人員，也可使用電子排程系統集中化管理試驗(如抽血)及藥品配送流程，減少其工作負擔及成本。

Covid-19 大流行期間，民眾已經對於居家自行採集檢體、居家訪視、視訊診療等方式感到熟悉。表一也闡明 DCT 允許民眾自行採集檢體後，通過電子平台上傳檢測結果及自述結果，在發現身體異常時，亦可即時進行不良事件通報，使試驗安全性的偵測能力提升。運用受試者手機等數位設備，來收集數位生物標記、紀錄受試者生理數據，可減少數據解讀產生的偏誤，降低另聘技術人員及添購設備的成本。

針對醫療人員而言，採用視訊診療，可提升研究數據蒐集，避免受繁忙的工作時程及突發事件影響，保障研究數據的完整性及品質。DCT 採用分散式工具，改善了傳統試驗需整合多個散落系統的缺點外，也強調受試者與研究團隊關係之深化，例如持續諮詢受試者，允許其得以隨時回饋研究團隊，能使試驗安排更符合受試者觀點。研究團隊也能適

時回報研究成果予受試者，肯定其研究貢獻及參與；此正向關係在試驗後，亦可透過發展適當的溝通策略進行維繫，活化整體研究社群。

上述訴諸分散式/電子化工具、無需實體前往試驗機構之特點，使得 DCT 被廣泛認為能達成美國 DEI 運動廣納臨床試驗研究對象的訴求，有潛力改善過往受試者招募成效不佳之窘境，更能有效降低受試者參與臨床試驗的門檻[32,33]。Moseson 等發現相較於傳統臨床試驗招募方式(實體廣告、紙本單張等)，需耗時約 16 個月才達到目標招募人數，採網路招募在 4 個月就達成招募目標，顯示 DCT 確有招募效率的優勢[34]。

此外，Adams 等針對 1,183 名癌症患者，及過去 7 年有癌症治療史者的問卷中，填答者對採用分散式工具普遍持肯定態度，並肯定採分散式工具，能提升參與試驗者之意願，這些工具之接受度依序為：試驗步驟由受試者熟悉或在地醫療團隊、在鄰近受試者住家的在地機構中實施(local facility with my regular or a local provider)執行(85%)；使用穿戴式裝置收集個人健康資訊(82%)；使用健康應用程式(81%)；將口服試驗用藥配送至受試者家中並允許家中服用(81%)；能以電子同意方式加入試驗(77%)；研究團隊使用視訊進行參與試驗前/後續追蹤訪視(check-in/follow-up visits, 77%)；在研究團隊視訊指導(video supervision)下，在家參與試驗(73%)；將肌肉或皮下試驗藥物(intramuscular or subcutaneous drugs)配送至受試者家中並允許家中

注射(67%)；將靜脈注射試驗藥物(intravenous drugs) 配送至受試者家中，並允許家中注射(60%)[35]。上述正面意見促使有學者主張 DCT 應成為臨床試驗之「新常態」(new normal)[36]。

本文認為，上述討論雖正面肯定 DCT 能降低受試者參與試驗的門檻，唯提醒部分身心障礙、慢性疾病等受試者之照顧者，也可能直接承擔受試者施行試驗步驟的辛勞。另外，部分需特殊長期照護者，可能是長照機構、護理之家等機構住民，在此類機構的受試者參與 DCT 的議題，似乎尚未被文獻或我國指引所重視。

DCT 之研究倫理考量

一. 知情同意之電子化

研究對象之招募若是採 DCT 或電子化方式進行，研究團隊在使用受試者電子同意書之操作方面，就必須有完整之預備。我國衛部醫字第 1061663913 號已確認電子同意的合法性：有關臨床試驗受試者同意書之簽署，如能符合電子簽章法第 4 條第 2 項規定，即內容可完整呈現，並可於日後取出供查驗，經相對人同意，則得以平板等電子裝置進行簽署，簽署後文件(eICF)之保存，須符合前揭原則並配合主管機關調閱需求[37]。

然而，Vayena 等認為徵詢受試者電子同意有三個議題值得深究：(一)身分驗證(verify)程序；(二)在電子平台上如何提供淺顯易懂的資訊；(三)應確保受試者的自願性、不受脅迫或不當利誘影響[28]。關於受試者自願性之探討，DCT 應符合一般知情同意之基本原則，茲就前兩項議題進行分析：(一) 受試者身分驗證問題

相較傳統方法要求受試者簽署紙本同意書及回診，同意之電子化可供研究團隊立即確認受試者身分。然而，DCT 若採用大量電子化方式進行，研究團隊與受試者在缺乏實體互動的狀態，難免引起「受試者是否本人」的疑慮。

對此，我國食藥署建議研究團隊得：1. 指派合格人員進行面對面溝通；2. 以遠距方式進行告知同意流程，視訊過程中，「應盡一切努力確認受試者或法定代理人/監護人/有同意權人身分」；3. 所用方法應允許重建流程，確認簽名之有效性，及所

使用的系統之機密保護性；4. 確保受試者得下載具簽名及加註日期的同意書副本或紙本列印[27]。

上述意見尚難全適用於「完全分散式臨床試驗」，或許提請受試者提供身分證件影像，或以自然人憑證進行確認是可行的。由此可知，電子同意雖可省卻部分傳統紙本/口頭知情同意的金錢及時間成本，但其在告知過程、儲存文件之系統建置及後續追認的負擔，也未必較小[38,39]。

(二) 告知內容之範圍

運用電子平台或數位資訊單張，進行試驗資訊揭露，可能與傳統紙本形式，搭配研究人員提供即時答詢所達到的效果不同。電子平台上所提供的資訊，除應符合醫療法、人體試驗法、藥品臨床試驗受試者招募原則等外，由於部分 DCT 要求受試者及其照顧者進行檢測、服藥、紀錄試驗資訊等，此資訊應在電子平台上詳實揭露，在必要時，研究團隊應在試驗階段，進行確認受試者之理解程度，以確保受試者所上傳資訊之品質。因此，上述追認流程可能提高研究成本，也應注意是否增加研究者之負擔。

二. 電子研究資料收集之特殊倫理議題

(一) 隱私風險

Gelinas 等將行動醫療(mHealth)研究中，通過手機取得研究資料的蒐集方式區分成兩類：主動(active)及被動(passive)。前者是指受試者因參與研究後，循指示進行問卷填寫等任務，而後者則指受試者不被要求執行任務，而由電子裝置進行資料蒐集，例如地理位置追蹤(location tracking)、聲音及影像數據(audio and video data)及人臉辨識(facial recognition)[40]。Gelinas 等分析，被動的資料蒐集模式會產生若干倫理議題：

1. 雖然使用去識別化技術，但由於地理位置追蹤等資料，仍與受試者身分高度相關，故仍有推論出受試者身分的疑慮。
2. 若被動資料蒐集涉及語音或影像資料，可能會收集到「非受試者」、如家庭成員的資訊。
3. 若部分研究採用電子應用程式(App)進行研究，其在使用前所顯示的隱私政策與使用條款(privacy policies and terms of use)，可能強迫受試者需要同意上述條款，才可以參加試驗，恐

有違「禁止在同意書上使用開脫罪責詞語的規定 (regulatory prohibition against exculpatory language in consent materials)」，且上述條款之運用，也被證實無法保障民眾權益。

(二) 針對電子技術及廣泛社會效應之評估

Vayena 等建議，研究團隊應事前進行隱私衝擊評估(privacy impact assessment)，除儘早識別試驗中所使用之電子技術的弱點，所造成的隱私外洩風險外，也應關注某些社會群體，可能因獨特的健康狀態及行為資訊外洩遭遇的污名風險[28]。研究團隊也應預先考慮其研究成果之「可能的廣泛社會效應」，DCT 計畫於送請倫理審查時，審查委員也應具備考慮此面向之敏感度[41]。

三. 不良反應通報

(一) 潛在不良事件發生率之高估及低估

由於受試者可能因電子媒介的簡便，當身體出現不適即隨時通報至電子平台，可能造成不良事件發生率高估的情況[28]。同時，由於民眾沒有返診的必要，可能導致醫學上觀察受到挑戰，例如試驗主持人透過外觀、顏色、步態、氣味等評估方式可能被忽略，造成不良事件被低估。此外，民眾可能會誤以為，只要通報即可立即獲得必要的協助，也不會再另行通知研究團隊[27]。

(二) 電子化不良事件通報之隱私保護

由於不良事件通報屬於高度可識別的資料，此時若全面改採電子化形式，進行不良事件溝通，則將有更深層隱私保護之考量。Vayena 等建議研究團隊，可考慮使用較進階的先進隱私保護技術(如同態加密，homomorphic encryption 等)，確保受試者與研究團隊的通報溝通之保密性，也必須嚴格界定何者有權限瀏覽此類敏感資料[27,28]。

四. 受試者參與研究之公平性議題

(一) 公平招募受試者

DCT 得不受限於地區招募受試者的特點，輔以民眾高度使用網路的習慣，被廣泛認為有潛力提振傳統臨床試驗外推性不足的問題。然而，近期學界針對上述 DCT 之優點提出疑慮，提醒試驗單位 DCT 亦可能招致研究對象之選擇偏誤(selection bias)、損及民眾公平參與研究的機會，值得研究者

與試驗管理單位注意：

1. 數位落差(digital divide)可區分成兩層意義：(1) 連網和數位設備持有狀況(第一層)；(2) 網路使用能力與使用狀況(第二層)[42]。按此分類，第一層數位落差，將可能高比例吸引居住在網路高度普及的地區，及持有數位設備者參與 DCT，進而加劇非屬上述族群者參與試驗的門檻。Gelinas 等認為，研究團隊可以考慮提供相關電子設備，給予潛在受試者，減少後者因無法自備電子設備，而無法參與研究的可能性[40]。

然而，Dahne 及 Hawk 指出，美國遭遇健康不平等(health disparity)族群，也通常是近用(access)行動網路及居家寬頻低下的族群，如黑人及西班牙裔(Hispanic)、65 歲以上者、最高學歷為高中以下、家戶年收入低於 3 萬美金，及居住地為郊區(rural)等，提醒高度仰賴數位設備的 DCT，不必然能招募健康需求最迫切之群體[15,31]。

2. 高度仰賴手機、網路等電子方式，進行研究資料蒐集的 DCT，似乎預設受試者具備相當程度之數位熟識度(digital proficiency)，能順利操作電子設備及虛擬介面[43]。然而，數位識能(digital literacy)較佳者，得合理推測，是較頻繁使用電子設備及虛擬介面的年輕族群，導致研究招募有很大機率排除年長族群，及有肢體、知覺或靈巧度較低者(individuals with physical, perceptual, or dexterity issue)，使得第二層數位落差，也將造成 DCT 排除某些群體參與試驗的疑慮。此外，若研究團隊僅使用網路或社交媒體進行招募，將加劇上述趨勢[28]。

Vayena 等認為，研究團隊及研究倫理審查委員會(Institutional review board, IRB)可利用歐盟聯合研究中心(Joint Research Centre)開發的 DigiComp2.1 工具，評估不同研究案中，參與研究所需的數位識能是否過高[28,44]。van Rijssel 等則認為，醫師研究員可以在研究初始，為受試者提供實體培訓(in-person training)，降低潛在試驗參與者因不諳設備使用方式，而遭排除之疑慮[43]。

- 部分學者發現個人及群體因年齡、性別、社經地位等社會類別，形成複雜的交織性(intersectionality)，可能造成納入某人口變項或社會類別的試驗時，將排擠或過度招募另類變項的效果。Goodson 等引述由史丹佛大學及加州大學三藩市分校(University of California, San Francisco)聯合辦理的 The PRIDE(Population Research in Identity and Disparities for Equality) 研究，以期使用網路方式及連結各個利益團體組織的能量，以招募長期未被充分代表的生理性別與社會性別之少數者(sexual and gender minority people)。

然而，PRIDE 研究最終也遭受部分人口特徵過度被代表(overrepresentation)及代表性不足(underrepresentation)的狀況：PRIDE 研究共招募 32.8% 社會性別少數者，但美國社會性別少數者之人口，推估僅有 0.6%；其他人口學變項如黑人及西班牙裔(8.4% vs 16.3%)及擁有大學以上學歷者(65% vs 32.2%)，也發生不同比例的代表性偏差[31,45]。

- 由於參與 DCT 門檻相對低，使得本來就有意參與研究的受試者，更傾向參與研究，造成研究對象更單一、更不具代表性的疑慮[15]。
- 單靠 DCT 研究設計，來提升民眾參與研究的便利性，不代表其他阻卻參與研究的障礙皆被排除，例如低落的研究察覺度(low research awareness)、參與臨床研究的態度性障礙(attitudinal barriers to participating clinical research)，及對學術機構的不信任[15,46]。

前述意見 1 及 2 均可印證數位落差會加劇健康不平等的觀點[47]，研究團隊及 IRB 應依照本土經驗證據，審視 DCT 是否會因數位落差效應而排擠某些群體的參與。據我國財團法人台灣網路資訊中心 2022 年統計，雖然國內 84.3% 成年民眾表示，近 3 個月內有上網經驗，但部分族群卻有高比例未曾有上網經驗：出生於民國 40 年以前(70 歲及以上者，68.09%)及民國 41 至 50 年間(60 至 69 歲者，31.75%)；最高學歷為國小以下(77.48%)及國中(39.13%)；居住地區為雲嘉南(22.47%)、中彰投(19.69%)及宜花東(18.33%)。

同時，此報告指出高達 93.71% 非網路使用者，

沒有學習使用網路的意願、55.43% 者沒有他人能協助上網才可以處理的事項，這群民眾不使用網路的原因包括：自認「不需要」使用網路(69.59%)、年齡太大(64.95%)、沒設備(50.93%)、無興趣(50.87%)及對電腦恐懼或不熟悉(48.2%)[42]。值得注意的是，國內第一層及第二層數位落差最顯著的群體是「年齡 70 歲及以上、具小學及以下學歷、及居住於雲嘉南地區」民眾。

(二) 制定合適的報酬

據一項以 DCT 為藍本的模擬研究倫理審查(mock ethics review)研究指出，部分 IRB 成員擔憂在缺乏實體互動的狀態，DCT 可能不成比例地把責任轉介到受試者，要求受試者需自行完成大部分的試驗程序，在其對研究團隊缺乏信任度的情況下，使得研究的風險/利益評比上，不優於傳統試驗[43]。因此，研究團隊應重視受試者所投注的勞動及成本，建議應實質計算受試者可能的直接與間接成本，以制定合理的報酬[28]。

五. 以受試者為中心的研究設計

(一) 試驗程序應顧及受試者之簡便性

Cummings 以全球首個 DCT 的 REMOTE (Research on Electronic Monitoring of Overactive Bladder Treatment Experience) 試驗為例，說明試驗設計應盡可能減少受試者負擔：此試驗原來共吸引 1,159 位女性有意參加，評估 sildenafil citrate 於膀胱過動症(overactive bladder)療效，但他們經過繁複的身分驗證、篩選、知情同意及前往實驗室檢測，確認符合招募條件後，仍須自行執行為期 2 週收集、測量及回報尿量(urine volume)的作業，使得最終僅有 18 名受試者進行隨機分配[16,48]。由此可知，雖然 DCT 主張電子化，可省卻試驗團隊及受試者的負擔，但是若執行過程未能對受試者之需求保持敏感度，DCT 反而會減損受試者的參與度及福祉，使受試者大舉退出試驗。

(二) 電子化資料收集對受試者的心理影響

參與 DCT 的受試者，可能需要在自行施用藥物外，還需執行許多與日常診療或參與研究無需執行的步驟，例如填寫電子化之受試者自述結果(electronic patient-reported outcomes, ePRO)，而研究所使用的 App 或工具，若頻繁提出提醒(reminders)

及請求(requests),可能使受試者感到厭煩,生活受到干擾。另外,使用穿戴式裝置,也可能讓受試者產生「被監視」的感覺[28]。

(三) 落實受試者及相關團體之諮詢

為避免 DCT 執行之倫理爭議,我國食藥署建議,研究團隊「在設計、規劃以及進行臨床試驗的過程中,諮詢病人或病人團體,均有助於確保取得各面向的觀點。在試驗設計早期階段,廣納病人參與,將有助增加病人對試驗的信任、有利於招募受試者,並能提高受試者之順從度」[27]。

此外,除了應擴及因身心狀況無法獨立操作試驗流程之受試者外,也應進一步考慮非居住在自宅以執行試驗流程之參與者,例如安養中心、長照機構、護理之家等住民,這些中心或機構如何支援其空間、硬體或人力讓受試者及其照顧者,得以完好執行 DCT 之試驗任務,因而能擴大這些機構潛在受試者之試驗參與率,實乃值得研究者與試驗管理相關單位之注意。

結 論

RWE 及 DCT 概念之結合,有助於彌補傳統臨床試驗設計之不足,而民眾日漸習慣數位化的生活型態,也促使對於 DCT 試驗模式的接受度與發展趨勢。美國 National Academies 在 2030 臨床試驗願景中,揭示數位工具之大量運用將是臨床試驗,邁向下一紀元的重點[49]。相較於美國國土遼闊、往返醫院交通不便利,可能造成其臨床試驗招募較困難之情況,我國雖然地窄人稠、跨縣市移動較便利,然而對於偏遠地區民眾、弱勢族群、行動不便者等群體,一樣可能遭遇參與試驗不易、研究族群代表性不足之問題。

DCT 模式在我國之推展,若能結合公共衛生與基層醫療體系、醫療可近性高、高網路普及率...等優勢,充實各地醫療院所及相關機構能執行 DCT 的量能,將有助於提升臨床試驗之可近性及招募人數。食藥署亦積極提出指引與政策,足見其相當重視 RWE 及 DCT 的發展。然而,DCT 所附隨的倫理議題,應當謹慎以待,本文提出以下建議:

- 一. DCT 之執行,可能需高度仰賴教學醫院外之社區藥局、基層醫療院所、住民機構...等單位

的協力,我國醫療法限制人體試驗,必須予以放寬教學醫院執行之嚴格規定。

- 二. 由於社區協力單位將執行部分 DCT 的運作,此涉及各類職業人員在法規及職能上,能否提出相應的調適。我國衛生福利部已公告將修訂護理人員法,期使任職醫療研究單位之護理人員,得執行人體研究或試驗計畫[50]。主管機關亦應檢視其他人員規範有無修訂之必要,尤其是藥師、住民機構照顧服務員等。此外,當發生突發不良試驗事件(如受試者發生非預期嚴重不良事件),應確保各單位有適當的溝通、因應或轉介計劃,讓社區診所、衛生局等單位,也能擔任適當的輔助角色。
- 三. 我國雖已確立電子同意之合法性,但實務上受試者身分認證議題,及追認受試者是否如實遵照試驗指示執行步驟,皆有可能提高試驗成本及人力負擔,研究團隊應謹慎評估,研究資源能否支援全面電子化作法。由於部分受試者必須高度仰賴照護者之生活照顧、可能也無法親自簽署同意書,故研究團隊必須確保不違反受試者參與意願情況下,保留由其代理人簽署同意書的可能性。此外,部分潛在受試者可能不諳文字或無法操作電子設備,研究團隊應考慮保留其經由諮詢、進行書面或口頭同意之機制,以保障其參與研究之權益。
- 四. 納入較多元背景之受試者是 DCT 的優點之一,然而在缺乏數位設備、基礎網路建設、數位落差大的社區,民眾參與 DCT 機會將十分微小,而一般對數位熟識度較低之病人者,也可能無法參與試驗。我國相關單位(如衛生福利部、食藥署)在推動 DCT 執行時,應考量數位基礎建設與健康不平等是息息相關的,與數位發展部合作,共同改善軟硬體條件與民眾數位識能之增進,期能有助於 DCT 之推行、減少健康不平等、促進全體國民健康。
- 五. 研究團隊及 IRB 審查應注意由於個人或群體在各種生理性別、社會性別、族裔、社經地位、居住地等條件與類別之差異存在之現象,避免過度強調招募單一特徵,從而導致該特徵過度代表,或其他特徵代表性不足之疑慮,減損研究成果效力。

六. 我國在發展與執行 DCT 之過程，一方面需要本國相關法規之配合修訂，與建立具體的指引與流程，另一方面試驗藥廠與計畫委託執行單位，也必須建立縝密的配套措施與作業流程，以確保受試者之知情同意、於家中或社區能順利與精確地配合執行試驗與蒐集資料；在擴大受試者參與之層面與可近性時，依然能維持治療介入之安全性、及科學性之精確與嚴謹。

參考文獻

1. 蔡甫昌編：我應該參加臨床試驗嗎？。臺北：健康世界，2017。
2. 蔡甫昌：生醫研究倫理。臺北：國立臺灣大學醫學院，2021。
3. National Institute on Minority Health and Health Disparities: Diversity and Inclusion in Clinical Trials, 2023/4/23. <https://www.nimhd.nih.gov/resources/understanding-health-disparities/diversity-and-inclusion-in-clinical-trials.html/> Accessed August 1, 2023.
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: Inclusion of Pregnant and Lactating Persons in Clinical Trials: Proceedings of a Workshop. Washington DC: The National Academies Press, 2023.
5. Gaudino M, Arvind V, Hameed I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on active non-COVID clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1605-6.
6. McDermott MM, Newman AB. Preserving clinical trial integrity during the coronavirus pandemic. *JAMA* 2020;323:2135-6.
7. McDermott MM, Newman AB. Remote research and clinical trial integrity during and after the coronavirus pandemic. *JAMA* 2021; 325:1935-6.
8. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, 1979/4/18. https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf/ Accessed August 1, 2023.
9. Brown DG, Wobst HJ. A decade of FDA-approved drugs (2010-2019): Trends and future directions. *J Med Chem* 2021;64:2312-38.
10. Martin L, Hutchens M, Hawkins C, et al. How much do clinical trials cost?. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:381-2.
11. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us?. *N Engl J Med* 2016;375:2293-7.
12. 台灣臨床試驗資訊平台：醫療機構現況-台灣可執行臨床試驗的教學醫院，2022/7/22。 https://www.taiwanclinicaltrials.tw/tw/spotlight/health_overview/medical_institution/ Accessed August 1, 2023.
13. Galsky MD, Stensland KD, McBride RB, et al. Geographic accessibility to clinical trials for advanced cancer in the United States. *JAMA Intern Med* 2015;175:293-5.
14. Khazanchi R, Powers SD, Rogawski McQuade ET, et al. Inequities in the geographic accessibility of COVID-19 biomedical therapeutic trials in the United States. *J Gen Intern Med* 2021;36:3650-3.
15. Dahne J, Hawk LW. Health equity and decentralized trials. *JAMA* 2023;329:2013-4.
16. Cummings SR. Clinical trials without clinical sites. *JAMA Intern Med* 2021;181:680-4.
17. Yackey K, Stanley R. Off-Label prescribing in children remains high: A call for prioritized research. *Pediatrics* 2019;144:e20191571.
18. 吳馥羽：真實世界證據於藥品發展及應用之法規科學審查考量。當代醫藥法規月刊 2019; 110:1-10。
19. U.S. Food and Drug Administration: Framework for FDA's Real-World Evidence Program, 2018/12, <https://www.fda.gov/media/120060/download/> Accessed August 1, 2023.

20. U.S. Food and Drug Administration: Real-World Evidence, 2023/5/2, <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> Accessed August 1, 2023.
21. Arlett P, Kjaer J, Broich K, et al. Real-world evidence in EU medicines regulation: Enabling use and establishing value. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111:21-3.
22. 衛生福利部食品藥物管理署: 真實世界證據支持藥品研發之基本考量, 2020/7。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637309468122576914&type=1/Accessed> August 1, 2023.
23. 衛生福利部食品藥物管理署: 採用電子病歷資料進行臨床研究指引, 2020/11。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637419758766087291&type=1> Accessed/ August 1, 2023.
24. 衛生福利部食品藥物管理署: 真實世界證據的研究設計－務實性臨床試驗的考量重點, 2021/1。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637466694573486019&type=1/Accessed> August 1, 2023.
25. 衛生福利部食品藥物管理署: 真實世界數據—關聯性與可靠性之評估考量, 2021/3。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637515745731524625&type=1/Accessed> August 1, 2023.
26. 衛生福利部食品藥物管理署: 使用真實世界數據/真實世界證據作為申請藥品審查技術文件應注意事項, 2021/7。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637608198237888344&type=1> Accessed/ August 1, 2023.
27. 衛生福利部食品藥物管理署: 藥品臨床試驗執行分散式措施指引, 2023/6。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638222569811341079/Accessed> August 1, 2023.
28. Vayena E, Blasimme A, Sugarman J. Decentralised clinical trials: ethical opportunities and challenges. *Lancet Digit Health* 2023; 5:e390-4.
29. Santa-Ana-Tellez Y, Lagerwaard B, de Jong AJ, et al. Decentralised, patient-centric, site-less, virtual, and digital clinical trials? From confusion to consensus. *Drug Discov Today* 2023;28: 103520.
30. Clinical Trials Arena: 2022 projected to be a leading year for decentralised clinical trials, 2022/10。 <https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/2022-decentralised-trials/#:~:text=According%20to%20GlobalData's%20Clinical%20Trial,the%20end%20of%20the%20year./> Accessed August 1, 2023.
31. Goodson N, Wicks P, Morgan J, et al. Opportunities and counterintuitive challenges for decentralized clinical trials to broaden participant inclusion. *NPJ Digit Med* 2022;5:58.
32. Kelsey MD, Patrick-Lake B, Abdulai R, et al. Inclusion and diversity in clinical trials: Actionable steps to drive lasting change. *Contemp Clin Trials* 2022;116:106740.
33. Washington V, Franklin JB, Huang ES, et al. Diversity, equity, and inclusion in clinical research: A path toward precision health for everyone. *Clin Pharmacol Ther* 2023;113:575-84.
34. Moseson H, Kumar S, Juusola JL. Comparison of study samples recruited with virtual versus traditional recruitment methods. *Contemp Clin Trials Commun* 2020;19:100590.
35. Adams DV, Long S, Fleury ME. Association of remote technology use and other decentralization tools with patient likelihood to enroll in cancer clinical trials. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2220053.
36. Dorsey ER, Kluger B, Lipset CH. The new normal in clinical trials: Decentralized studies. *Ann Neurol* 2020;88:863-6.
37. 衛部醫字第 1061663913 號: https://irb.sinica.edu.tw/uploads/ckeditor/attachments/1409/MOH_W1061663913.pdf/ Accessed August 1, 2023.
38. Grady C. Enduring and emerging challenges of informed consent. *N Engl J Med* 2015;372:855-62.
39. Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, et al. Informed consent. *N Engl J Med* 2017;376:856-67.
40. Gelinas L, Morrell W, White SA, et al.

- Navigating the ethics of remote research data collection. *Clin Trials* 2021;18:606-14.
41. 蔡甫昌、胡嘉輝、黃從仁等：資料科學倫理與人工智慧醫療研究。台灣醫學 2023;27:360-70.
 42. 財團法人台灣網路資訊中心：2022 台灣網路報告，2022/7。https://report.twinc.tw/2022/assets/download/TWNIC_TaiwanInternetReport_2022_CH.pdf /Accessed August 1, 2023.
 43. van Rijssel TI, de Jong AJ, Santa-Ana-Tellez Y, et al. Ethics review of decentralized clinical trials (DCTs): Results of a mock ethics review. *Drug Discov Today* 2022;27:103326.
 44. Carretero S, Vuorikari R, Punie Y. DigComp 2.1: The Digital Competence Framework for Citizens with Eight Proficiency Levels and Examples of Use. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2017.
 45. Lunn MR, Lubensky M, Hunt C, et al. A digital health research platform for community engagement, recruitment, and retention of sexual and gender minority adults in a national longitudinal cohort study--The PRIDE Study. *J Am Med Inform Assoc* 2019;26:737-48.
 46. Rodríguez-Torres E, González-Pérez MM, Díaz-Pérez C. Barriers and facilitators to the participation of subjects in clinical trials: An overview of reviews. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100829.
 47. Saeed SA, Masters RM. Disparities in health care and the digital divide. *Curr Psychiatry Rep* 2021;23:61.
 48. Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, et al: Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials* 2014;38:190-7.
 49. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Envisioning a Transformed Clinical Trials Enterprise for 2030: Proceedings of a Workshop. Washington DC: The National Academies Press, 2022.
 50. 衛生福利部：公告訂定「護理人員法第十二條所定其他經中央主管機關認可之機構」（如公告事項），並自即日生效，2023/7/6。https://www.mohw.gov.tw/cp-18-75080-1.html Accessed August 1, 2023.

Ethical Consideration in Conducting Decentralized Clinical Trials

Daniel Fu-Chang Tsai^{1,2}, Kar-Fai Foo¹

Abstract: Clinical trials often face concerns about the generalizability of research results and insufficient representation of recruited subjects. Research methods must be adjusted to address these issues to continue to improve. The global COVID-19 pandemic that has lasted for more than three years since 2020 has also revealed that the centralized model of clinical trials based on medical centers may be insufficient. Concepts such as “real-world data” analysis and “decentralized clinical trials” have received more attention and development. This article explores the limitations of conventional clinical trials, introduces the features of real-world evidence and decentralized clinical trials, and analyzes possible ethical issues while utilizing decentralized clinical trials. Finally, several practical recommendations are proposed.

Key Words: decentralized clinical trials, real-world evidence, research ethics

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:68-80) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0009

¹Department and Graduate Institute of Medical Education and Bioethics, College of Medicine, National Taiwan University;

²Department of Medical Research, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Daniel Fu-Chang Tsai, Department and Graduate Institute of Medical Education and Bioethics, College of Medicine, National Taiwan University, No. 1, Sec.1, Jen-Ai Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: fctsai@ntu.edu.tw