

聯合人體試驗委員會 第 352 次審查會議 會議紀錄

會議時間：2017年05月03日下午二點

會議地點：臺北市北投區石牌路二段331巷5-1號

主席：林山陽 主任委員

出席人員：(生物醫學科學) 張芳維、林山陽、林明薇(女性)、汪志雄、章樂綺(女性)、蔡欣玲(女性)

(非生物醫學科學) 余姮(女性)、曾育裕、王雅倩(女性)

請假人員：(生物醫學科學) 李安榮、林志六

(非生物醫學科學) 張淑英(女性)、林賢龍

法定最低人 出席 9 (人)

數(7人)： 男性 4 (人) 女性 5 (人)

生物醫學科學委員 6 (人) 非生物醫學科學委員 3 (人)

機構內委員 4 (人) 非機構內委員 5 (人)

會議紀錄：楊晉豪、曾秀菁

---

### 壹、主席宣讀利益迴避原則

在今天開會之前，請各位委員審視今日審查案件中，是否有足以影響審查之客觀性的利益衝突，如有利益衝突者，請主動提出並迴避

### 貳、確認聯合人體試驗委員會第三四八會議紀錄(見電子檔)

### 參、新案審議案件

1、三軍總醫院黃才旺醫師等主持之『病患一等親之免疫自然殺手細胞製劑對非小細胞肺癌臨床病徵之關聯研究』案(編號：16-004-A-2)(新案)

決議與結論：

決議：不通過。

結論：

(一) 依據藥事法第 57-1 條，「從事藥物研發之機構或公司，其研發用藥物，應於符合中央衛生主管機關規定之工廠或場所製造。前項工廠或場所非經中央衛生主管機關核准，不得兼製其他產品；其所製造之研發用藥物，非經中央衛生主管機關核准，不得使用於人體。」及衛生福利部於 103 年 9 月 17 日公佈之「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」中進行有關「製程與管控」之相關規定，未通過 GTP 符合性查核之實驗室，所製備出之 NK 細胞產品品質與製程就難以確認；CMC 未顯示產品明確的一致性，其臨床試驗所得數據也就較易有爭議。科學上疑義未能釐清前，就可能無法周全保護受試者。

(二)依據藥品優良臨床試驗準則第4條，「執行臨床試驗應符合赫爾辛基宣言之倫理原則。臨床試驗進行前，應權衡對個別受試者及整體社會之可能風險、不便及預期利益。預期利益應超過可能風險及不便，始得進行試驗。受試者之權利、安全及福祉為藥品臨床試驗之最重要考量，且應勝於科學及社會之利益。人體試驗委員會應確保受試者之權利、安全，以及福祉受到保護，且對於易受傷害受試者之臨床試驗，應特別留意。」及人體研究法第2條，「人體研究應尊重研究對象之自主權，確保研究進行之風險與利益相平衡，對研究對象侵害最小，並兼顧研究負擔與成果之公平分配，以保障研究對象之權益」，該案實驗設計尚未符合科學上之嚴謹水準，不易評估試驗效果是否可獲得預期的好處，本會應善盡責任保護受試者之權利、安全及福祉。

(三)多中心試驗區分有總主持人與各醫院主持人，但本案卻是主持人為三總黃才旺醫師，協同主持人為振興醫院陳威廷醫師，且TFDA的105.11.02訪查計畫書內，陳威廷醫師之身分是黃才旺醫師的職務代理人。若以不同單位人員擔任職務代理人，是否適當？本案述明振興醫院只負責收案及轉介，三總負責試驗執行與採血，日後若有責任歸屬之爭議時，振興醫院能否接受？

(四)本案似無法僅以黃才旺醫師一己之力即可獨立完成，建議提供研究團隊資訊，以供審查。

(五)TFDA初審未通過此案(106.01.16函)，廠商已於106.04.21回覆TFDA，但JIRB第348次會議決議請廠商提供此相關資料，廠商僅回覆已回覆TFDA。經查TFDA提問46項(共7頁)，許多關鍵提問之回覆內容，JIRB仍無從得知。例如TFDA指出本案宣稱製程使用USP及中華藥典收載之滅菌法，實際上上述藥典滅菌法與本案敘述者完全不同。但本案修正版本似又找不到此更正處。

(六)TFDA原訂105.12.20實地訪查該公司實驗室(GTP)，但廠商於105.12.19發文TFDA，以實驗室未完工及人員異動為由，請求改於106.05.15後進行訪查(未附TFDA同意函)。意即至目前止，該實驗室尚未通過GTP符合性查核，因之，由該實驗室製備出之NK細胞產品的品質也難以確認。

(七)依JIRB第348次會議決議，請廠商修正受試者與捐贈者同意書，建議不宜使用過多的專業術語與及文獻引用，然本次修正之同意書內容，發現增加了更多的專業術語與及文獻引用，應予修正。

(八)受試者與捐贈者同意書均敘述有「剩餘血液由廠商回收」，應修正。

(九)捐贈者同意書內之資料處理內容，應描述與捐贈者有關之資料處理，不應寫有關受試者之資料處理。

(十)本次修正案補附資料應予以適當歸類整理，例如受試者同意書內卻有抽血之整段敘述，此部分應置於捐贈者同意書，否則可能造成誤導受試者。

(十一)請廠商遵循國內法規規定，修正受試者納入年齡。廠商回覆已改為20-65歲，但修正版計畫書與同意書並未更正，仍寫為75歲以下。

(十二)因風險考量，建議廠商適當減少原80位之受試數。廠商回覆二方案：維持原一次募足80人或分次募足80人，請JIRB「明示」。建議廠商提出明確具體的試驗

步驟，不宜由 JIRB 代為設計之。

(十三)有關免疫細胞製程優化之臨床前研究部分，廠商提出數篇文獻，請求 JIRB 准予以所附文獻資料，來取代 Phase I 試驗及臨床前研究。但文獻資料無法用於確效製程之適當性，也無法證明該公司的 NK 細胞產品的品質一致性。建議除非已獲衛福部核准，否則不宜豁免。

(十四)前述文獻資料在附件中似找不到，附件內容又附上許多不太相關的論文。

(十五)有關「試驗結束後，併用與單獨化療/標靶藥治療數據比對之差異，是否即可代表本免疫療法之有效性？目前國外之試驗是否使用此方法評估療效？」部分，廠商似未具體回覆。

(十六)對於「試驗結束後，併用與單獨化療/標靶藥治療數據比對之差異，是否即可代表本免疫療法之有效性？目前國外之試驗是否使用此方法評估療效？」之回覆：

1) 若先使用「已經」排程的放/化療，來減少癌細胞數目及包覆面積，將減低 NK 細胞毒殺癌細胞的負擔。所以，試驗前及試驗中時間，搭配放/化療，可以增強 NK 細胞消滅癌細胞的能力。因此試驗設計，未排除接受過放/化療的受試者，是想縮短腫瘤消失的時間。參與試驗期間，既可接受受試者原已排程之放/化療，卻不接受受試者其他未經排程之放/化療（原審查意見（八）之回覆：新增干擾變項），不論從病人倫理原則、是否影響實驗統計分析結果來看，兩者似相逆悖。

(十七)廠商回覆內容(含同意書)中，強調光輝、阿瑪施生醫於 2012~2017 使用 NK 細胞產品已使用在 38 名癌症病人，存活率高達 70%。然此臨床應用若未預經 IRB 與衛福部審核通過，其數據就缺乏客觀的比對價值，且可能有適法性爭議。

(十八)初審意見提及該公司之 NK 細胞產品雖有 83% 存活率，卻不代表細胞毒殺的效價。廠商回覆將補細胞毒殺試驗結果。本次回覆所補之內容為：NK 細胞最終製備後 0 小時的效價為 56%；3 小時後效價為 12%；6 小時後為 7%。顯示 NK 細胞效價降解極快。廠商回覆將會告知 PI，可能的處置方式例如為「再補一劑」。然效價試驗需時三天，此種應對處置方式，是否科學上可接受？

(十九)研究主持人為外科醫師，對於異體 NK 細胞可能產生的 GVHD 或其他免疫細胞之傷害，臨床經驗可能較為不足，建議尋求相關專家或醫師，組成臨床研究團隊。

(二十)CMC 部分是否合宜，建議依衛福部等主管機關之核定為準。

(二十一)受試者族群的選擇，宜限制在轉移性非小細胞肺癌，且經一、二線治療失敗者，應有 measurable site。

(二十二)建議修改研究終點。

(二十三)退出條件應包含疾病惡化。

(二十四)有關希臘研究數據，醫界意見仍不一。在未取得共識前，建議不宜強調詳述。試驗目的也請改用較中性的語句描述。

(二十五)應有具體、量化之副作用的敘述。

(二十六)其他治療方式不宜列入其他治療的缺點，只是要正常敘述性即可。

(二十七)預期試驗效果應說明也可能沒有好處。

(二十八)試驗計畫之背景介紹缺乏對肺癌目前治療的認知，對目前癌症治療的了解水準與用語，似乎較接近一般民眾的知識水準，請主持人思考。主持人應有相當的學識，可以更好的說明這部份。

(二十九)異體 NK cell 治療，以目前國際之發展，以 haploidentical KIR mismatch 為主，安全性尚好，但本案提供之 expand protocol，似與國際上之標準仍有些差距，相關參考文獻也不足，是否使用 myeloablative condition 也未說明。

(三十)實驗設計欠具體，收案條件過簡，concomitant 治療沒有太多限制，可能是這個研究案最應補強之處，才能得到好的結果。

#### 肆、修正案審議案件

- 1、臺中榮民總醫院許惠恒醫師等主持之『國際多中心合作、隨機分配、平行組、雙盲試驗，評估接受 linagliptin 與 glimepiride 治療對高心血管風險之第二型糖尿病患者的血管安全性。』案(編號：11-024-A)

決議與結論：

決議：通過；須重新簽署受試者同意書，新增/變更處須清楚標明。

#### 伍、結案報告審議案件

- 1、臺大醫院楊泮池醫師等主持之『第三期隨機分組、開放標示比較 BIBW 2992 與化療作為第一線療法治療有 EGFR 活化基因突變的第三B 或IV期肺腺癌患者之臨床試驗(簡稱 LUX-Lung 3)』案(編號：09-027-A)

決議與結論：

決議：通過；成果報告完成後，請送至本會存查。