

※說明:

1. 此份文件為國際幹細胞學會(International Society for Stem Cell Research; ISSCR)於 2016 年 5 月 12 日所公布之“Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation”其中綱要之翻譯初稿。
2. 臺灣幹細胞學會秘書處公開此翻譯初稿之用意為加速國內討論相關倫理規範與立法參考。
3. 本文件不具有任何法律效力，也不代表本學會或本學會任一成員之想法或主張。
4. 此為部分翻譯初稿，期待各界比較原始文件，指出其中需要修訂或更正之處，學會秘書處不保證翻譯用字的精確性，對翻譯內容也不負任何法律責任。

台灣幹細胞學會秘書處

ISSCR 2016 幹細胞研究及臨床轉譯指南(摘要)

條文	說明
2.1.1	<p>所有涉及人類胚胎著床前期，人類胚胎及胚胎來源之細胞，或體外產生經受精實驗或用於製造胚胎之人類生殖細胞之研究，需經具特定評估資歷之胚胎研究監管(EMRO)部門審批及監測。</p> <p>通過遺傳或化學方式將體細胞轉變為多潛能(pluripotent)幹細胞(例如: iPSC)之研究，如果不涉及人類胚胎之生成，或研究用人類全或多功能幹細胞之敏感層面，需相關人體實驗審查，但不需經人體胚胎研究監管(EMRO)部門審核。</p>
2.1.2	<p>胚胎研究監管(EMRO)由未直接參與待審核研究計畫之評審團進行。成員包括具相關資歷之學術人員，倫理學家及社區公眾。</p>
2.1.3	<p>評審及監管採分類制(三類)，以確保人類胚胎及胚胎幹細胞研究之合法性；全球研究之一致性；以及界定需評審之研究計畫之性質；</p>
2.1.4	<p>ISSCR 支持在嚴謹之胚胎研究監管(EMRO)體系下進行之涉及修改生殖細胞，合子及/或人類著床前胚胎核遺傳物質之相關實驗室基礎研究，以加深對生命原理之了解，協助以修改核遺傳物質預防遺傳疾病之醫療行為之潛在安全性及可行性評估。ISSCR 申明：人類在科學面及倫理面取得進一步共識前，任何以生殖為目的之修改人類胚胎核遺傳物質之行為目前都是不成熟的，須予以禁止。</p>
2.1.5	<p>人類全/多功能幹細胞與其他動物細胞嵌合體之研究，凡涉及中樞神經系統及/或生殖系統嵌合，應設特項研究監管；可以從嚴謹之動物實驗中已獲得之結果作為參考及合理之推論。同時，應遵循對動物之人道原則。</p>
2.2.1	<p>所有供人類胚胎及幹細胞研究使用之生殖細胞，胚胎，或體細胞之獲取必須先通過嚴格之審查。</p>
2.2.2	<p>所有用於胚胎及胚胎幹細胞研究之組織來源 (包括所有生殖細胞捐贈者)</p>

均需在組織預期轉送研究團隊之時，或在收集及儲存待用時 徵得捐贈者之書面同意。

-
- 2.2.3** 對組織取得方式之審查應確保捐贈者明確了解參與研究之自願性
-
- 2.2.4** 研究監管部門授權研究執行機構對胚胎,生殖細胞,及體細胞之提供者酌給補償。
-
- 2.2.5** 通過臨床以外獲取研究用卵細胞之途徑,其補償不得涉嫌非法之誘導行為。
-
- 2.2.6** 研究用捐贈者同意書必須區別於臨床受試者同意書
-
- 2.2.7** 對人體組織之取得方式及取得同意書之流程需具備嚴格之規範
-
- 2.3.1** 涉及建立新的人類胚胎幹細胞株之計畫需具科學合理性,須由具適當專業背景之研究人員執行. 新的人類胚胎幹細胞株應與其他研究業人員分享
-
- 2.3.2** 新的人類胚胎幹細胞株建立計畫書中應詳盡概括新細胞株之儲存及公開性. 新的多能幹細胞株在建立及初次發表後應盡快公開配送。
-
- 2.3.3** 研究人員及細胞株儲存庫需建立相關政策說明是否需要以及如何將研究中之意外發現反饋給受試者/捐贈者. 相關政策應在受試者/捐贈者簽屬同意書時做詳盡說明. 受試者/捐贈者可以選擇是否以及希望對哪些發現有被告知權. 司法規定對大眾健康相關之發現應依法通報。
-
- 2.3.4** ISSCR 建議 建立國家級和世界級之儲存庫, 在全球範圍內協調新幹細胞株之儲存及配送。
-
- 2.3.5** 對於會在研究領域內廣泛使用的細胞株,應建立細胞株來源檔. 受試者/捐贈者同意書及基因組與功能鑑定相關原始資料中應包含可驗證來源之內容。
-
- 2.3.6** 從事幹細胞研究之機構, 無論公立或私立, 學術或非學術, 均應建立規範機制, 以確保研究人員在進行符合科學合理性及倫理規範之研究時, 對研究材料之取得, 不應受到不當之經濟或行政之干預。
-
- 2.4.1** 學術, 行業及研究機構應制定內部規範標準以支持 ISSCS 擬定之行為規範的實施
-
- 3.1.1.1** 涉及異體使用之細胞捐贈, 捐贈者應提供書面及具有法律效力之同意書. 同意書中應明述捐贈細胞之用途(如: 研究和治療), 預期外發現之反饋,商業應用之可能性等適用細則。
-
- 3.1.1.2** 如同血液捐贈與器官捐贈, 細胞捐贈者也應進行傳染性疾病, 其他風險因子及遺傳病之篩檢。
-
- 3.1.2.1** 所有試劑及製程應具品管及 SOP, 以確保生產中使用試劑之品質及方法之規範. 臨床應用之幹細胞, 如須經過多步體外操作,應遵循優良生產規範(GMP)。
-
- 3.1.2.2** 細胞製程之評審及監管嚴格程度取決於以下風險誘導因素:對細胞之操作程度, 來源及用途, 臨床試驗之性質, 受試者數量。
-
- 3.1.2.3** 用於細胞培養及保存之試劑如果為動物來源, 應盡量用來源為人或化學成分確定之試劑取而代之。
-

- 3.1.2.4 在設計使用於人體之細胞放行標準時,應將培養誘導之異常降到最低.評審過程中應明確界定放行標準中對中間及終產物之測試.
-
- 3.1.2.5 贊助機構,行業及控管部門應共同努力,建立具臨床實用性之細胞株的公共資料庫.資料庫中的資訊應可以協助為特定疾病尋找有療效潛力之細胞
-
- 3.2.1.1 鑒於幹細胞治療相關之臨床前研究對動物模型之高需求量, 研究人員應遵循 3 “R” 原則: **Reduce numbers** (減少實驗動物數量), **Refine protocols**(精緻實驗方法), **Replace animals with in vitro or non animal experimental platforms**(以體外或非動物實驗平台取代動物實驗).
-
- 3.2.1.2 在臨床前試驗對安全及療效取得嚴謹之論證後方可進行早期人體試驗. 人體試驗之執行決策應參考臨床前試驗結果, 及考量相關風險, 負擔與社會倫理敏感性.
-
- 3.2.1.3 所有測試安全性及療效性之臨床前試驗的設計必須精準且公正的考量臨床指標. 尤其, 以評估臨床試驗是否啟動為目的之臨床前研究, 應具高度內在確效性; 臨床代表性及可重複性.
-
- 3.2.2.1 用於臨床試驗之細胞必須經過嚴格之鑑定以評估其潛在毒性. 相關鑑定包括體外研究, 以及動物臨床與組織生理學檢測.
-
- 3.2.2.2 所有幹細胞產品, 尤其是經體外繼代培養, 遺傳修飾或具多能性, 都需進行嚴格之致瘤性風險評估.
-
- 3.2.2.3 所有細胞產品, 無論是局部或是系統注射, 都必須對細胞進行詳盡及靈敏的生物分布性研究.
-
- 3.2.2.4 在啟動多元之高風險試驗/研究前, 除細胞產品之安全性外, 研究人員需確立其他元素(如: 裝置, 或手術輔助治療)之安全性及最佳化.
-
- 3.2.2.5 臨床前研究人員應採取相應措施對長期風險及最新與不可預測之安全問題進行偵測.
-
- 3.2.2.6 研究人員, 調控及評審機構可以利用幹細胞研究體系提升臨床前毒理研究之預測性.
-
- 3.2.3.1 在合理設計之臨床前研究取得具臨床意義的充足證據後, 方可開始正式人體試驗. 除非類似產品在類似人類疾病治療中顯現出明顯療效, 否則, 仍應先使用合適之臨床及組織生理學動物模型.
-
- 3.2.3.2 應通過小型動物模型來評估細胞治療帶來的型態及功能修復, 作用機制, 以及治療方案之優化.
-
- 3.2.3.3 以下情形之幹細胞研究應使用大型動物模型: 大型動物模型比小型動物模型更接近人類之解剖及病理, 且臨床試驗對受試者具高風險性.
-
- 3.2.4.1 資助方, 基礎研究及臨床研究人員應發表臨床前研究之完整內容與結果. 其他人員應可以從發表內容中評估試驗結果於結論之嚴謹性,
-
- 3.3.1.1 所有涉及幹細胞臨床應用之研究均需經獨立之人體試驗委員會的嚴格審查, 批准及持續監測.
-
- 3.3.1.2 幹細胞臨床研究計畫之評審過程應包括獨立專家對試驗方案之審查. 評審

專家應具備以下能力：評估臨床前體外及活體試驗；評估試驗設計之嚴謹性(包括：是否有足夠的計劃分析點；實驗統計分析方法是否正確；疾病相關之受試者保護問題。)

-
- 3.3.2.1** 臨床試驗的啟動要基於對該療法已取得的證據之上。
-
- 3.3.2.2** 試驗應具合理的風險評估(利大於弊)，區分風險並最小化之。認可未知風險；預估對受試者及社會之福祉。
-
- 3.3.2.3** 當測試療法之受試者不具提供有效同意書之能力時，試驗風險應最低化，除非該療法之利大於其風險。
-
- 3.3.2.4** 幹細胞療法之臨床目標為：可替代或更優於現有療法；應對特殊之治療需求。現有療法之替代療法定義為：現有療法具某些缺點，而幹細胞療法一旦安全性及療效性得到證實，可以克服現有療法之缺點。
-
- 3.3.2.5** 幹細胞臨床研究受試者之招募對象應為該療法之可能受益者。除非有合理證據，否則，不應拒絕符合條件之候選人參與該幹細胞臨床研究。除非不具科學和理性，否則，受試者應兼顧兩性及不同種族及信仰群體。
-
- 3.3.2.6** 研究開始前，應先取得受試者或其法定代理人簽署之受試者同意書。研究進程中，如預期之風險與療效有重大改變，或出現新的療法，應更新並重新簽署受試者同意書。
-
- 3.3.2.7** 對於患有影響認知能力病症之受試者，在取得其同意書前，應先對其認知能力進行正式評估。
-
- 3.3.2.8** 研究人員應遵循保護受試者隱私權之原則。
-
- 3.3.2.9** 病患出資，或付費加入之臨床試驗，因其經費來源之特殊性，對試驗的科學嚴謹性及公正性是一種考驗。因此，此類試驗需先通過獨立評審機構之審核，並接受嚴格監管，以確保研究之嚴謹性，透明度，及病患福祉。
-
- 3.3.3.1** 有關幹細胞療法之臨床前及早期臨床試驗，在受試者同意書取得程序中應對預期療效做合理說明，以避免對療效之過度誇大或誤解。
-
- 3.3.3.2** 新穎療法在最初試驗時，應遵循以下原則：即使高風險試驗方法之預期療效高於低風險試驗方法，仍應先進行低風險試驗方法之研究。
-
- 3.3.3.3** 對於早期臨床試驗，研究人員應採取措施合理優化設計，以最大化其科學價值。
-
- 3.3.4.1** 幹細胞療法之臨床研究應與當地現有或具合理可行性之最佳療法做比較。
-
- 3.3.4.2** 對於某些病症，當目前尚無有效治療方法，且幹細胞治療之實施具侵犯性時，試驗設計應考慮加入 placebo (安慰劑)組 或 sham (控制)組，並與試驗組做對比。此設計的前提是已有經驗表明其可行性及安全性。
-
- 3.3.5.1** 臨床研究應具有獨立的資料及數據追蹤計畫。實驗數據應在事先規定好的時間點或有需求時及時整理並更新。數資管理人員及單位應獨立於研究團隊。
-
- 3.3.5.2** 鑒於移植之細胞產品可能留存人體，依幹細胞療法之特性，有必要對受試者健康狀況進行長期追蹤。並應持續保護受試者之隱私權。受試者如需退

出試驗，應採取漸退式，以確保其身心之健康。

- 3.3.5.3** 有關幹細胞治療之人體試驗，考慮可能出現受試者死亡之情形，應事先徵得受試者同意，允許對屍體進行局部或整體解剖，以了解移植細胞著床及功能相關信息，以助科學之進步。研究方在做計畫預算時，應盡量將用於屍體解剖相關費用計入預算中。並制定相關機制以確保該經費之長期預留。
- 3.3.6.1** 所有人體試驗均須在公共資料庫中登記。
- 3.3.6.2** 研究人員應對試驗之不良反應及其程度做書面報告，並分析不良反應與治療方式是否有一定相關性。
- 3.3.6.3** 不論試驗結果如何(有效，無效或證據不足)，研究人員都應該按國際期刊發表準則及時發表累積之實驗結果。
- 3.4.1** 醫師級科研人員可以在正式人體臨床試驗範疇之外，為極少數病患提供未經證實療效之幹細胞治療。此時，應嚴格遵照本章節規定之條款。
- 3.5.1.1** 任何新醫療產品在納入常規臨床使用前，必須對其適用症及病患群做合理的風險及療效認證。
- 3.5.1.2** 幹細胞療法進入臨床使用後，開發方，生產方，醫事方及監管方仍須對該療法之安全性，療效性及應用性資料做持續的系統性追蹤，收集及報告。
- 3.5.1.3** 建立特定病患群登記制，將對特定群體接受幹細胞治療之安全性及療效預測提供重要參考價值。
- 3.5.1.4** 鑒於幹細胞治療結果之不確定性，任何幹細胞療法在用於治療非適應(off label) 病症時，應謹慎為之。
- 3.5.2.1** 幹細胞醫療之研發應著眼於實現對患者，社會醫療體系及醫療費用承擔方之共同經濟價值。
- 3.5.2.2** 開發方，出資方，醫事方及醫療費用承擔方應協力確保，有生命危險及重病患，不會因幹細胞療法之費用過高而無法接受治療。
- 4.1** 幹細胞研究領域之人員，在對公眾進行宣教時，應秉持務實，公正，負責之態度。
- 4.2** 研究機構人員及資方在媒體或醫事通訊中描述人體臨床試驗時，應聲明研究的首要目的是系統評估該療法之安全性及有效性，而非治療；對結果的報告應公正。當試驗預設的首要功效指標結果不具統計意義時，不應刻意強調具統計意義的次要指標。
- 4.3** 為病患介紹幹細胞療法時，應以尊重病患福祉及科學嚴謹性為首要原則。
- 5.1** 研發方，產業界及調控方應協力制定標準，規範幹細胞相關之基礎及醫療研究的設計，執行，結果釋譯及報告。並確保制定規範之執行。
- 5.2** 本指南應定期更新，以應對科學之進步，新挑戰之出現及社會考量之演變。