

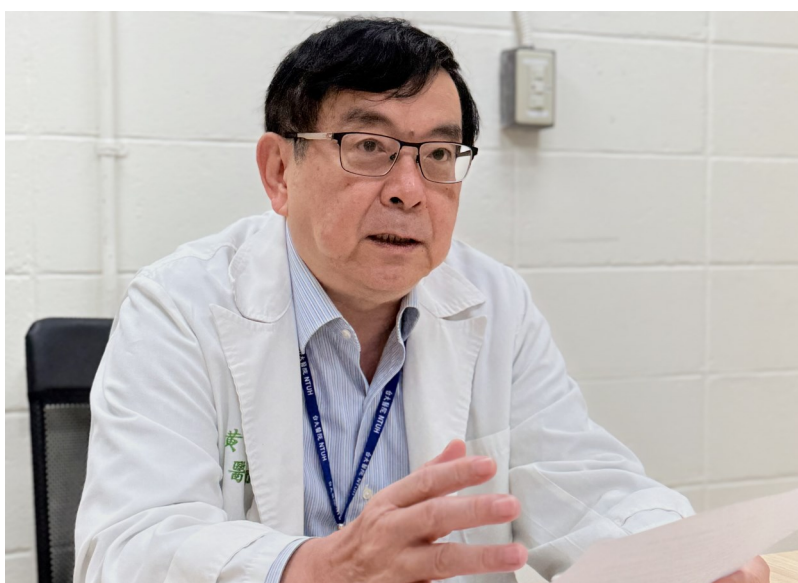
執行臺灣疫苗臨床試驗，守護下一代健康

～人物專訪【臺大醫院黃立民教授】

文 / 臺大醫院倫理中心 陳依煜、戴君芳、蔡甫昌

黃立民教授，臺灣小兒感染科的權威，曾任臺大醫院兒童醫院院長，現職為臺灣大學醫學院小兒科及臺灣大學公衛學院流行病學與預防醫學研究所特聘教授，並曾任本院研究倫理委員會委員多年。師承「臺灣疫苗之父」- 李慶雲教授，致力於小兒感染症研究，參與過國內外許多疫苗的開發，擔任「臺灣小兒感染症臨床試驗合作聯盟」(TPIDA) 主持人，藉由該聯盟的運作，啟動本國多中心臨床試驗，強化臺灣加入國際臨床試驗版圖的優勢。在新冠肺炎 (COVID-19) 疫情期間貢獻己力，協助政府與醫院共同防治疫情，勞心勞力，為 2023 年度臺灣醫療典範獎得主。

本中心十分榮幸能訪談黃立民教授，了解臺灣疫苗臨床試驗發展及執行之經驗，以及對於倫理中心的期許。



黃立民教授說明對於疫苗臨床試驗之經驗

壹、疫苗臨床試驗之經驗分享

黃立民教授長期投入感染症新藥及兒童疫苗之臨床試驗，其領導之研究團隊，已運作三十年以上，績效良好，兒童疫苗之臨床試驗包含：腸病毒 71 型疫苗、輪狀病毒疫苗、四價流感疫苗及 RSV 小分子抗病毒藥物等，更於疫情期間執行 COVID-19 青少年疫苗之臨床試驗，以守護下一代的健康與福祉。

提到黃立民教授在 COVID-19 疫情期間執行疫苗臨床試驗是否有遇到什麼困難，黃教授表示若僅針對執行 COVID-19 疫苗臨床試驗，其實問題不大，因為當時民眾很想打疫苗，但臺灣取不到疫苗，前一年的時間是靠其他國家捐贈疫苗，所以，當時參加臨床試驗有很大的吸引力。成年人是由內科部協助收案，而小兒部則是協助收案青少年，因青少年體型較接近成年人，較為強壯，父母對於其施打 COVID-19 疫苗較不擔憂，不像幼兒、新生兒等若施打疫苗，父母多半會非常害怕，以收案的角度來看，因找得到受試者，所以困難不大。當然其中亦有困難之處，主要是民眾疑惑本土疫苗公司的疫苗品質如何？製作的技術是否有疑慮？是否因有政治因素才可以使用此疫苗？施打後是否會發生問題？等等，當然有許多的內容牽涉到一些政治的攻防，因此，在執行臨床試驗時，需要多向民眾解釋這部分。由於臺大醫院在醫療業界有一定的權威，又是公立醫院，較無與廠商之間的利益問題，且我們計畫主持人有一定的專業知名度，因此，民眾較願意理解及相信我們而參與研究。身為醫療人員，當時希望臨床試驗趕快結束，試驗結果若對民眾是好的，則可立即幫助到青少年，因當時僅有國外輸入的 mRNA 疫苗，但這類型的疫苗卻容易引發心肌炎，臺灣的確刻不容緩需要蛋白疫苗提供青少年使用；不像現在 - 所謂的後疫情時代，民眾已施打太多疫苗，就不太願意再施打。以當時的時空背景，執行 COVID-19 疫苗臨床試驗難度不高，執行狀況還算順利，不過，當時的國家疫苗政策有些混亂，未來這部分可以做得更好。

接著，黃立民教授分享本國執行疫苗臨床試驗發展的歷程，臺灣在西元 1988 年以前執行的臨床試驗，較為零星，像是：B 型肝炎疫苗，剛開始於本國發展臨床試驗是 Beasley 所委託執行，約在西元 1979 年，Beasley 聘用研究護理師協助 B 型肝炎疫苗收案與執行，Beasley 提供的薪水與美國薪水接近，與臺灣相比薪水非常地高，因此，護理師穩定度很高，願意持續協助臨床試驗案執行，後來，Beasley 離開臺灣以後，有一段時間臺灣都沒有執行兒童臨床試驗，直到西元 1988 年，藥廠委託兒科界的泰斗 - 李慶雲教授執行試驗，當時剛升主治醫師的黃立民教授是李

慶雲教授的學生，因此開始協助處理臨床試驗事宜並組織團隊成員，直至今日，研究團隊仍持續執行臨床試驗已發展三十幾年以上。黃立民教授直言兒童臨床試驗本身困難度不高，關鍵在於研究團隊的成員，例如：護理師是否有親和力與父母討論與解釋研究內容，並讓家長同意孩子參與試驗，若前端護理師執行順暢，通常後續主治醫師介紹受試者同意書的流程就較為容易。經過這麼多年的努力，執行上較不困難，黃教授提到西元 1988 年至今，當時進來之研究團隊大約 20 至 30 歲，到現在已 50 至 60 歲，除一、兩位結婚離開的，都還在研究團隊中一同推動兒童臨床試驗，可見穩定的研究團隊是執行臨床試驗的關鍵因素。若真要討論困難，第一可能是臺灣的政府並沒有非常鼓勵臨床試驗，政府傾向看到「產品」才會提供金錢上的支援，而非因疫苗重要而提供經費協助研發，但前期的臨床試驗執行，需要很大的經費支出，此為臺灣本土無法自己研發的原因所在，因政府的獎勵措施都在後端，較無立即上的幫助。第二為專業審查的部分，以前疫苗是在衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA) 審查，現在是成立醫藥品查驗中心協助先行 (CDE) 審查，有些審查委員本身沒有執行過疫苗臨床試驗，可能知道疫苗如何使用，但不清楚疫苗臨床使用原則，所以在審查時，會出現一些問題，例如：腸病毒疫苗有兩間廠商研發，兩間廠商規劃注射的時間及頻率一致，但其中一間十二個月以後要再補一劑，另一間則不需要，但這兩間疫苗都審查通過並提供仿單，有疫苗專業經驗的醫師應會知道應施打追加劑才正確，這在臺灣，因懂得疫苗的專家相對少數，使審查上會有類似問題出現。有些疫苗研發計畫因經費補助問題申請經濟部經費，則須送經濟部審查，也因委外審查之藥學專業背景委員或其他領域專家非臨床醫師，也可能會遇到類似問題。而在醫院的研究倫理委員會審查相對較沒這麼大的問題，只有偶而在審查時，仍是會遇到不熟悉疫苗的審查委員或專家。

另在受試者保護部分，黃教授認為醫院端已做得不錯，另若試驗有受託研究機構 (CRO) 協助執行，案件執行品質亦會比較好，以前沒有 CRO 公司協助時，很多事情都要研究團隊自行處理，包含：通報 SAE 或資料保存等，現有 CRO 公司協助後，研究團隊大都不會出現重要或關鍵的錯誤。在台灣的國際 CRO 公司 CRA 素質大都還不錯，但仍有少部分 CRO 公司執行品質仍有進步的空間，黃教授舉例過去曾發生全臺有四間醫院一起執行國產疫苗臨床試驗，某間醫院想將資料發表，該負責之 CRO 公司竟就提供了資料，且未掛名其他三間醫院，而委託廠商事先亦未知情。因此計畫主持人自己仍要有足夠的專業及應對能力，例如：必須清楚執行研究的法規與規範等。

貳、對於研究倫理之建議

依黃立民教授多年執行臨床試驗的經驗，認為兒童臨床試驗較難收案的原因是父母較不願意兒童承擔風險，即使有些研究風險很低，亦不願意參與，但若收案能給予足夠的誘因（例如：補助金額提高），應較能提升參與意願。黃教授表示這部分送審研究倫理委員會時，易有是否為過度誘因之審查意見，但可反面思考參與臨床試驗是否要要求家長及小孩無償奉獻或為科學利益犧牲？有時補助金額「過度」是難以界定的，若臨床試驗結果是有貢獻的呢？目前開發藥物的現況是因兒童的市場較小，僅開發成人的用藥，而使兒童被迫 off label use（適應症外使用），現美國 FDA、歐盟 EMA 均已強調執行臨床試驗，必須也提出兒童臨床試驗計畫書，類似強迫必須執行兒童臨床試驗，以減少醫師在資料相對不足時，不得已使用成人用藥於兒童上。而兒童目前常見的藥物臨床試驗是抗生素，像是成人已知劑量，但需在兒童或新生兒身上執行藥物動力學，以確認兒童或新生兒所需劑量，新生兒身上含水量比成人高很多，比例不同，因此需要的用藥量一定不同，然而，藥物動力學檢測每施打一次就需要額外抽 3 至 5 次的血液，這給予多少的營養費金額才是合理呢？一次 5000 元是否為過度引誘？委員有時很兩極，有相當嚴苛的，亦有很寬鬆的，這就需要倫委會主席與委員們共同討論及協調，因此建議在誘因評估上需有些彈性。

黃立民教授對於目前執行臨床試驗的 documentation 文件紀錄，認為做得有點走火入魔，因為要求必須時時刻刻證明「你有做」，例如：同意書的解釋要詳盡，可能詳盡到最後讓受試者覺得恐懼試驗，受試者反而無法參與有利於自己的試驗，另也因增加許多試驗程序，因而墊高許多研究成本，可能導致本國廠商都不願意開發藥物，則未來藥物只能從國外進口，例如現在許多較便宜的藥物都從印度進口，或是演變成許多藥物都使用專案進口，需要額外填寫專案進口同意書，家長有時不能理解專案進口，甚至以為要讓兒童使用非法藥物，這些應是政府應妥善處理的責任，卻變成臨床醫師需額外處理的事情。在臨床試驗實務上，也由於增加許多處理文件的時間、較繁瑣之管制，亦可能讓年輕醫師降低投入研究的意願。因此建議在文件佐證上仍應有一適當的停止點，以提升執行試驗效率及減輕負擔。

參、兒科臨床倫理的特色

小兒的臨床倫理有一定的獨特性，像是：小孩的利益與家人的利益不完全相同，兒童罹患癌症，父母是否需再花費龐大的金錢持續救治？以兒科醫療角度，過

去沒有全民健康保險的年代，父母會因為經濟因素有所掙扎，並與醫療人員的治療想法有一些衝突，現在有全民健康保險的給付，經濟問題相對減少，但仍有一些昂貴且須自費的罕見疾病治療，後續發展上會和父母的財力、價值觀、治療態度有相關性，有時不能一味地醫治，仍建議需考量家屬的狀況，畢竟未來照顧病人的是家屬。現在碰到的問題尚有先天性疾病的篩檢問題，例如：篩檢需要做到什麼程度、政府補助的資源、篩檢項目的意義（出生後是否能治癒）等，黃教授認為許多規範宜適可而止，給予家屬尊重；然而，有些人很有理想，認為應該盡全力救治，但是一般人並不願意增加醫療保險費用或稅金來幫忙達到這些理想，因此應該在理想與現實面資源足夠與否做適度的考慮。

肆、對於倫理中心未來發展的期許與建議

黃立民教授認為臺大醫院是國內醫療的領導者，現在新科技的演變非常快速，倫理中心應有能「預見」與「因應」的能力，並適時地提出專業建議，用不同的形式給予民眾一些議題想法。「倫理」會隨著時代不同而有所不同，大部分的人認為對的事情形成一種規範，就是「倫理」。不同時代的要求不同，但是，「大部分的人」要占比多少才能算是當時代的要求呢？應該是整理出當代人最能接受的原則，並慢慢地進步2至3年，但不一次要求進步5至10年。經濟與倫理息息相關，需有相對應的經濟與資源分配，「倫理」需要隨時變動。針對倫理相關的假訊息，黃教授也期許倫理中心可以依倫理的角度適時發表看法，導正言論。



黃立民教授與臺大醫院倫理中心同仁合影
(左1 - 蔡甫昌主任、中間 - 黃立民教授、右1 - 陳依煜管理師)