

東海大學法律系研究所

碩士論文

指導教授：黃啟禎博士

新型高致死性傳染病治療藥物研發相關
法則之研究

A Study on Laws and Regulations
Governing the Development of
Therapeutic Agents for Novel Highly
Lethal Infectious Diseases

研究生：劉尊睿 撰

中華民國一百零四年七月二十三日



碩士學位考試委員會審定書

東海大學法律學研究所

碩士班研究生 劉尊睿 君所提之論文：

新型高致死性傳染病治療藥物研發相關法則之研究

經本委員會審查並舉行口試，認為符合
碩士學位標準。

考試委員簽名處

黃啟禎

林秉威

李介民

104 年 7 月 03 日



摘要

一個新藥自被發現或發明，經純化、製成、進入前臨床試驗、臨床試驗、至審核上市、上市後追蹤等研發過程，均受到法律嚴格規範，目的在保障即將或可能使用此新藥的病患之健康與安全。然而在特殊的、時間緊迫的情況下，這些保障民眾和病患的法律規範反而可能延誤新藥的發展，並因此阻礙了病患及時獲得治療的機會。近期最明顯的例子，當屬人類面臨新型高致死及高傳染性傳染病危害下無藥可用的窘境。雖然有些藥物已進行至動物實驗，但由於此類藥物是使用於治療新發或突發之高致死高傳染性嚴重疾病，因此在感染流行爆發出現病例之前，基本上並無取得人體試驗機會的可能，因而也無從使此藥物完成法定試驗程序並預先合法生產與上市。即使在疫情爆發後迅速將藥物進行人體試驗，能參與收案之病人數也十分有限，可供觀察療效與安全性之時程亦受限於時間之緊迫而存有不確定性，試驗人數不足與觀察時間過短則無以證明藥物的療效，因而無法符合常規審核條件。然而，當相關高致死傳染性疾病疫情擴大而威脅民眾時，這些尚未通過人體試驗但可能可以抑制疫情擴大之藥物，往往成為及時挽救病患生命健康的唯一希望；此時，原有繁複的藥物研發程序與法規，將使得新藥物與新疫苗應用於人體的流程耗時過長，使罹病患者，

特別是重症病人，喪失了獲得治療的機會。因此，當人類面臨新型高致死性傳染性疾病擴散之緊急危難情況下，如何突破固有的法規，讓病患早日獲得新藥物的救助，使高致死性傳染病之罹病者獲得有效治療，但亦能兼顧其安全性，避免其成為實驗中的白老鼠，當屬醫界與法界之共同責任。

本研究主要討論新型高致死性傳染病之藥物研發相關法則，在現行的法規中，探索是否得以建立合宜的架構與規範，使相關規定能協助捍衛而非危害人類在面對高致死傳染病威脅下生存的權益。研究之範圍主要以我國傳染病防治法、藥事法、藥品優良臨床試驗準則、藥害救濟法與人體試驗相關規範為主，歐盟、美國、日本等國家為輔，比較其中異同，希望能改善我國相關法規制度，最終得以改善全體人類對抗微生物威脅之能力與在新型疾病肆虐下之存活率。

目次

第一章 緒論	1
第一節 前言	1
第二節 研究動機與目的	2
第一項 研究動機.....	2
第二項 研究目的.....	5
第三節 研究範圍與方法	5
第一項 研究範圍.....	5
第二項 研究方法.....	6
第二章 新型高致死性傳染病治療藥物研發法則之重要性	9
第一節 以伊波拉病毒為例，探討治療藥物研發法則制定之重要性	9
第一項 何謂伊波拉	9
第二項 伊波拉疫情發展重要大事紀	10
第三項 伊波拉疫情嚴重程度	12
第四項 治療藥物研發困難的各種因素	14
第二節 制訂法制協助治療藥物發展	15
第三節 小結	16
第三章 新藥研發之臨床試驗與相關法規	17
第一節 臨床試驗相關法規之源起	17
第二節 新藥開發之臨床試驗	20
第一項 新藥開發之流程	22
第一款 藥物探索.....	22

第二款	臨床前實驗	22
第三款	臨床實驗	23
第四款	新藥臨床試驗之一般規範	25
第二節	新藥臨床試驗之特殊規範	31
第三節	我國自行開發新藥之困難	34
第四節	小結	36
第四章	新藥上市之要件與相關法規	39
第一節	新藥上市審查原則	39
第二節	新藥審查流程-以美國為例	40
第三節	新藥審查流程-以歐洲為例	44
第四節	新藥審查流程-以我國為例	46
第五節	小結	47
第五章	新藥快速審查與上市之特別規定	49
第一節	特殊藥物加速審查之法規	49
第一項	美國--嚴重疾病用藥促進計劃	49
第一款	快速通道機制	51
第二款	優先審查	51
第三款	加速核准機制	52
第四款	突破性治療	52
第二項	歐盟--上市前加速批准計畫	53
第一款	滾動式審查數據資料	54
第二款	加速評估	54
第三項	台灣	55
第一款	新藥查驗登記優先審查機制	55
第二款	新藥查驗登記加速核准機制	56
第三款	新藥查驗登記精簡審查程序	57
第二節	特殊藥物加速上市之法規	58

第一項 美國食品藥物管理局	58
第一款 動物療效法規	58
第二款 擴大使用	60
第三款 大流行與全災害應變法案	61
第四款 緊急使用研究中藥物或生物製劑	62
第二項 歐盟	64
第一款 罕見病藥物指定流程	64
第二款 同情使用	65
第三項 台灣	66
第一款 因倫理或實務上不適執行人類療效試驗之新藥與新 生物藥品查驗登記審查基準	66
第二款 藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記	68
第三節 鼓勵發展特殊藥物之法規	69
第一項 美國	69
第一款 國家戰略儲備	69
第二款 生物醫學高級研究發展管理局之撥款補助	69
第三款 被忽視的熱帶疾病優先審查憑證	70
第二項 歐盟	71
第一款 優先審查憑證計畫	71
第四節 規範保護特殊藥物人體安全之法則	72
第一項 國際--人體試驗恪守倫理為普世價值	72
第一款 紐倫堡公約	72
第二款 赫爾辛基宣言	73
第三款 1979 貝爾蒙報告	74
第二項 台灣	75
第五節 小結	77
第六章 特殊新藥新治療方法發生副作用之救濟 81	
第一節 H1N1 新型流感疫苗全民接種政策	81
第二節 預防接種之政策、風險與救濟	83
第一項 預防接種之政策	83
第二項 預防接種之風險與救濟	83
第三項 各國預防接種之救濟制度	85

第一款	美國之預防接種救濟制度	86
第二款	日本之預防接種救濟制度	90
第三款	台灣之預防接種救濟制度	95
第三節	小結	103
第七章	新型高致死性傳染病治療藥物法則之改進 方向	105
第一節	造成新藥延遲之原因	105
第二節	造成新藥臨床試驗研究室礙難行的原因	108
第三節	小結	109
第八章	結論	111
	參考文獻及書目	113
	附錄	121

第一章 緒論

第一節 前言

自有歷史記載以來，人類的生存史，就是一部與自然界惡劣環境艱苦抗爭的奮鬥史。人類要在地球上存活並繁衍下來，必須戰勝氣候，溫度，地質及各類疾病等等外在不利生存的條件，並在與其他動、植物的競爭中獲得勝利方能存活。即便如此，人類若無法克服看不見的微生物對身體的挑戰與危害，仍可能成為微生物染指的祭品。近年來最顯著的例子是 2003 年對全球危害，亦曾經侵台的嚴重急性呼吸系統症候群（SARS），這個新型傳染病共造成世界 8,096 例疑似病例，774 例死亡，包括台灣的 84 人。更近期的案例，則是在非洲疫情失控的伊波拉病毒(Ebola Virus)感染，目前已有數千人死於此世紀病毒，疫情有向其他鄰近地區蔓延的跡象，甚至有遠距傳染之病例報告。

人類社會為杜絕傳染病之發生、傳染及漫延，以及保障罹病與未罹病人群分別之權益，一方面不斷研發新藥物用以對抗新發生之疾病，另一方面則訂定嚴謹的試驗規範，作為不可或缺的過程，以事先預防並降低新藥物新疫苗對人類可能帶來的危害，因此有了傳染病防治法與人體試驗法規的制定。然而，在面臨新型傳染病高致死及高傳染性的危害之下，原有的人體試驗法規，使得新藥物新疫苗應用於人體之

流程耗時過長；以伊拉波病毒為例，目前醫學上仍無有效治療藥物，遑論可預防之疫苗，針對此高致死性傳染病所進行之預防與治療方法之研發，若仍須依循相關法規之嚴格規範，則可預見之未來將極不可能發展出既有效且安全並能合法上市之藥物與疫苗。因此，針對此類高致死性傳染病治療藥物之研發制定特別法規，以確保相關治療藥物之研發計畫順利且加速進行，便成為醫學與法律上所必須的作為。

本研究第一章緒論部分介紹研究動機與目的、研究範圍與方法。第二章闡述高致死性傳染病藥物研發相關法則之重要性。第三章介紹新藥研發之臨床試驗與相關法規。第四章內容為新藥上市之要件與相關法規，除了上市審查之原則外，並介紹美國與歐盟之新藥審查流程。第五章分析台灣、美國及歐盟新藥快速審查、上市以及鼓勵發展之特別法規。第六章討論預防接種的政策、風險與救濟，以 H1N1 新型流感全民接種政策為主軸，探討台灣、美國與日本預防接種救濟制度的內容。第七章針對可能造成新藥發展及新藥臨床試驗進展延遲之法規提出建議。最後，整合前述各章之說明要點，於第八章提出結論。

第二節 研究動機與目的

第一項 研究動機

現代醫學的進展一日千里，絕大多數曾經令人束手無策的慢性疾

病，其致病機轉與治療方式，現今均已獲得全部或部份解決。取而代之肆虐人類的，卻是新型高毒性傳染病。這些新型疾病，或源於已存在人體之微生物其基因發生突變，或由人類抗生素濫用篩檢出之抗藥種，抑或來自其他物種之人畜共通感染，因均屬人類免疫系統無法辨認且對抗之新敵人，對人類的健康造成莫大威脅。我國身屬地球村之一員，與全球各國交流頻繁，世界上任一角落發生傳染病疫情，我們亦可能遭受波及，無法置身事外，因此絕對有必要事先擘畫，未雨綢繆，思考當新型微生物攻擊來臨時，如何以最迅速有效且付出代價最小的方式，保障大多數國民之健康與整體社會之安全。當年 SARS 來襲的慌亂慘痛經驗也許已經久遠，H1N1 的疫情可能無足輕重，但目前仍在地球上活躍的微生物，如伊波拉病毒，因傳染力強，致死率高，且無有效藥物可供對抗，因此對所有世人，包括我國國民，仍屬巨大生命健康之威脅。以現今人類的科技與智慧水準，欲針對新型傳染病發展出治療藥物並非難事，但因病原基因的多變與人體間的歧異，對治療藥物反應不一，因此世界各國均規範任何藥物須經過繁複與冗長的動物與人體試驗才能提供臨床使用。此種意在保障人類不受藥物傷害而設立的安全機制，在特殊緊急狀況時卻可能因緩不濟急而窒礙難行，甚至成為毀滅人類的幫凶。以伊波拉病毒之治療藥物“ZMapp 抗體”為例，此藥是十年前由美國軍方資助的研究項目，由 Mapp 生

物製藥、LeafBio、Defyrus 公司、美國政府以及加拿大公共衛生署聯合研究之成果¹。以加拿大衛生公共局(Public Health Agency of Canada)由 Xiangguo Qiu 為首的醫藥專家在刊登在全球頂級醫學期刊“自然 (Nature)”的研究報告「Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp」論文中提及實驗性藥品 ZMapp 全數治癒 18 隻感染伊波拉病毒的猴子，這些猴子是在感染伊波拉病毒三到五天後接受治療，當時大多數猴子都已經出現症狀。另一試驗組是六隻猴子感染病毒三天後接受治療，ZMapp 也完全保護這些猴子。²這兩組實驗是猴子首度接受 ZMapp 的治療，這項結果為抑制伊波拉病毒帶來希望。在人類，曾有兩位美國人赴非洲援助而感染伊波拉病毒，並接受 ZMapp 的治療，另外還有其他五個人接受 ZMapp 的治療。但美國過敏與傳染病研究所所長弗契說，目前 ZMapp 應用在人類上的效果如何仍屬不明，且因庫存之 ZMapp 已經用罄，若新一批藥生產出來，仍需要做基本人體試驗，「我們需要知道人類需要施打多少劑量是安全的」。因此，原先為了保護藥物使用者或參與試驗受試者的安全而制定的相關法規，卻在人類遭遇到高致死性傳染病快速傳播的狀況中，延遲了新藥的臨床應用，成了醫藥研發的阻力之一。

¹ "Zmapp," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

² X. Qiu et al., "Reversion of Advanced Ebola Virus Disease in Nonhuman Primates with Zmapp," *Nature* 514, no. 7520 (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 10 日。

研發藥物，遵守藥物試驗規範，並謹慎用於治療病患，為醫藥人員之使命。然在非常狀態，時間緊迫之情況下，衡量當時狀況，為保衛多數人之生命健康權利，限縮現存規範之適用或制定特殊法規，則屬立法者之職責。本研究之動機，即在探討在治療新型高致死性傳染病時所受現行法律規範之限制與可能之改善方法，在法律容許的範圍內提供醫藥界更大的發展空間，以迅速有效並在最大安全考量下，治療嚴重危害人類生命之新型傳染病。

第二項 研究目的

本研究主要目的，在整合所有與新型高致死性傳染病藥物研發有關之法則，期能在現行法律規定中建立合宜的架構與規範，使相關規定能協助捍衛而非危害人類在面對高致死傳染病威脅下生存的權益。另外，透過對高致死性傳染病藥物研發相關法則的論述，使國人對相關法制之重要性有一定的了解，並對我國現行相關法制的缺點與窒礙難行之處，提出可行的修改建議，以供政府或立法者於修法時有一定之參考。

第三節 研究範圍與方法

第一項 研究範圍

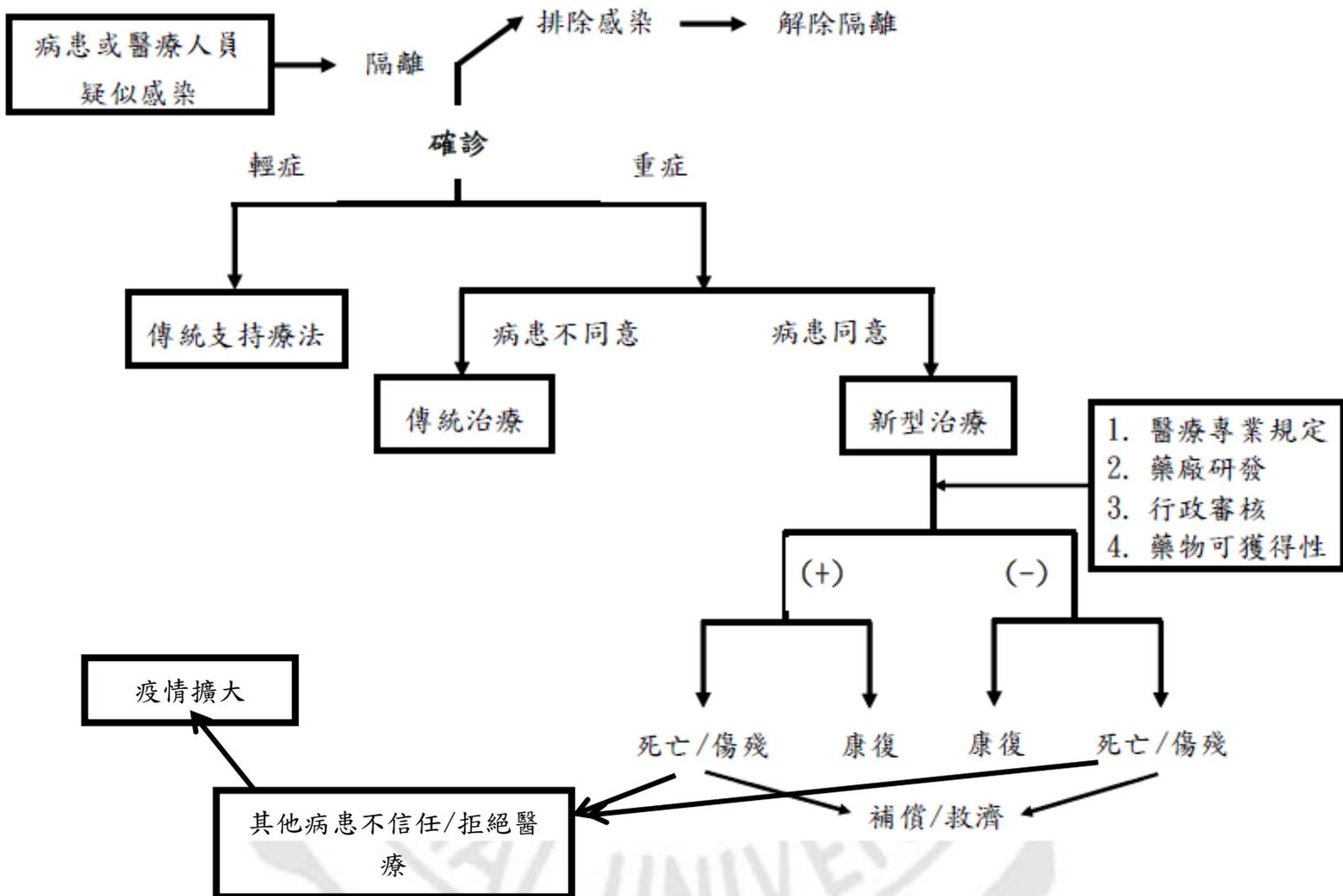
本研究之範圍以我國傳染病防治法、藥事法與人體試驗相關規範

事項為研究主體，探討各法令之法規要件、法規審查、法規效力等項目，另輔以歐盟、美國、日本、中國大陸等國家地區相關法制之分析，比較其中之異同，祈能建立適當之法律規定，提供立法者或主管機關修法時之參考。

第二項 研究方法

高致死性傳染病衍生之醫療與法律問題極為繁複，相關議題詳列於下頁附圖。在眾多議題之中，本研究主要在探討一般新藥物研發上市與副作用救濟補償相關之法規在高致死性傳染病威脅下是否仍合宜且適用。研究方法主要是以文獻分析的方式，就高致死性傳染病藥物研發相關法規之重要性、沿革、規範、內容及國際上之因應對策加以探討，並檢討我國處理方式之妥當性，即以分析歸納之方法為研究方法，以我國傳染病防治法、藥事法與人體試驗之規範為基本架構，此外本論文亦兼採比較分析之方法，以歐美、日本等先進國家或地區之法令規章，與我國之立法政策作一分析比較。在文獻資料之蒐集方面，因為針對高致死性傳染病治療藥物相關法制之專書探討不多，故所蒐集者大多來自於期刊文獻及網路上之介紹與專論。在大多數取得資訊均非法律人所著作之情況下，本論文冀望以法律之觀點出發，探究新型高致死性傳染病治療藥物相關之法律問題。

新型高致死性傳染病





第二章 新型高致死性傳染病治療藥物研發法則之重要性

第一節 以伊波拉病毒為例，探討治療藥物研發法則制定之重要性

第一項 何謂伊波拉

伊波拉病毒在 1976 年首度被發現，並以病毒被發現的地點：非洲剛果民主共和國 (Republic of Congo, 舊稱薩伊 Zaire) 的伊波拉河命名。伊波拉病毒是線狀病毒科 (Filoviridae) 的成員，直徑約 80 nm，長 970 nm，呈長條形，構造奇特，有時呈分叉狀，有時捲曲，長度可達 10 μm 。伊波拉病毒屬 (Genus Ebolavirus) 目前包括有五種病毒，分別是 Bundibugyo、Zaire、Sudan、Reston，與 Tai Forest；其生物特性依其個別抗原之不同會有所差別。其中 Bundibugyo，Zaire 和 Sudan 伊波拉病毒與非洲伊波拉病毒爆發之感染疫情有關；Reston 伊波拉病毒曾在菲律賓與中國大陸被發現，可造成人類以外靈長類的致死出血性疾病，然雖曾有零星的人類感染個案，臨床上皆無症狀。³

伊波拉病毒只會感染人類與靈長類(猴子、大猩猩及黑猩猩)而引起嚴重急性疾病。此病毒傳播方式主要是透過接觸受此病

³ "聯合國憂心致命伊波拉病毒爆發," 地球圖輯隊 帶你看透全世界, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

毒感染之果蝠直接傳染給人，或是透過其他野生動物作為中間宿主，例如受感染的猴、猿等再傳染給人。人與人之傳染是因直接接觸到被感染者或其屍體之血液、分泌物、器官、精液；或是間接接觸被感染者體液污染的環境而感染，但至今尚未有藉由空氣微粒 (aerosols) 傳播的案例報告。醫護人員被感染之情況在非洲頗為常見，主要是因為醫護人員照顧病患時疏於遵守適當的防護措施(如洗手、配戴標準防護裝備等)所致。

伊波拉病毒感染潛伏期為 2~21 天，平均為 4-10 天。發病初期症狀為突然出現高燒、嚴重倦怠、肌肉痛、頭痛等，接著出現嘔吐、腹瀉、腹痛、皮膚斑點狀丘疹與出血現象，重症者常伴有肝臟受損、腎衰竭、中樞神經損傷、休克併發多重器官衰竭等徵象。實驗室檢驗則發現白血球與血小板降低、凝血時間延長及肝功能指數上升等異常。一旦演變為重症病例，個案死亡率將可高達 9 成，致死原因主要為中風、心肌梗塞、低血容量性休克或器官衰竭。⁴

第二項 伊波拉疫情發展重要大事紀

伊波拉病毒疫情於 1976 年首次在鄰近赤道的蘇丹西部省份與離其約 800 公里遠之薩伊共和國 (現更名為剛果民主共和國)

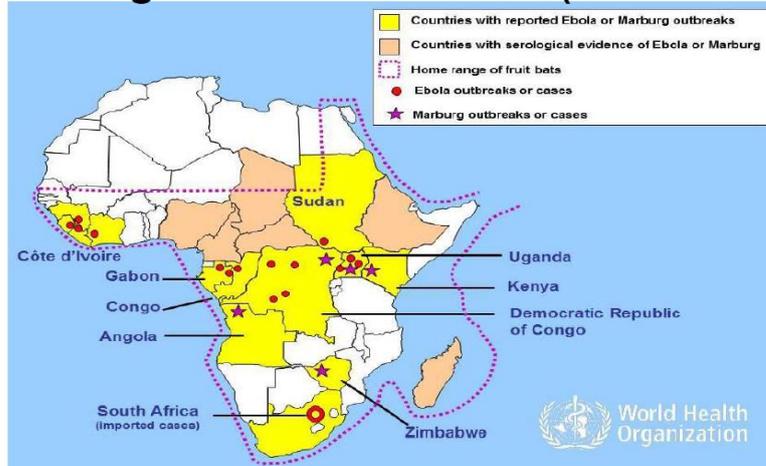
⁴ "伊波拉病毒感染," 衛生福利部疾病管制署, (2015). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

出現，當時有 600 多個個案發生於鄉村之醫院與村落內，死亡率各為 55% 及 70%。第二次爆發流行是在 1979 年發生於蘇丹的西部省份同一地區。1994 年在象牙海岸的居民與黑猩猩體內發現另一型別之病毒株。1994 之後在加彭、烏干達、剛果等地，陸續有大小不等疫情爆發，其中以 1995 年在剛果民主共和國之 Kitwit 的流行規模較大。在撒哈拉沙漠附近的居民，以免疫螢光法檢查抗體，發現有陽性反應，但是否與高致病力之伊波拉病毒有所關聯，則並非十分清楚。此外，2004 年蘇丹南部省份爆發疫情，同年在俄羅斯及美國亦曾分別發生實驗室感染事件。2005 年到 2012 年間剛果民主共和國數度發生疫情；2007 與 2012 年烏干達發生疫情。2013 年 12 月在西非幾內亞出現病例後，2014 年 3 月在幾內亞及賴比瑞亞爆發疫情，5 月獅子山爆發疫情，7 月 20 日疫情蔓延至奈及利亞，2014 年 8 月 8 日 WHO 正式將疫情列為「國際關注公共衛生緊急事件」，9 月 9 日賴比瑞亞籍病患鄧肯確診，10 月 8 日病逝，此為美國本土首例確診病患。10 月 6 日西班牙護士拉莫斯確診為非洲境外感染首例。⁵至此，歐美國家零感染紀錄被打破，成為除非洲以外之伊波拉病毒感染可能疫區。

⁵ "伊波拉病毒感染防治手冊," 衛生福利部疾病管制署, (2015). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。



Geographical distribution of Ebola and Marburg outbreaks in Africa (1967-2014)



From: INTERIM VERSION 1.1 Ebola and Marburg virus disease epidemics: preparedness, alert, control, and evaluation (WHO, June 2014)

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>

附圖：1967-2014 年非洲爆發綠猴病與依波拉病毒感染疫情之地理分布圖。

第三項 伊波拉疫情嚴重程度

根據 WHO 世界衛生組織統計 2014 年伊波拉疫情嚴重程度，在感染的 8,997 個病例中，共導致 4,493 位病患因而死亡，且目前仍無特定核准之有效疫苗或藥物（如抗病毒藥劑）。治療方式仍然以支持性療法為主，依照發病後出現的症狀治療，包括維持病患體液及電解質平衡、穩定血壓及氧氣狀況、補充失血和凝血因子、治療併發性感染等，且越早治療，存活率越高。⁶

伊波拉病毒跨出西非原始疫區後，連續侵襲北半球歐美國家，

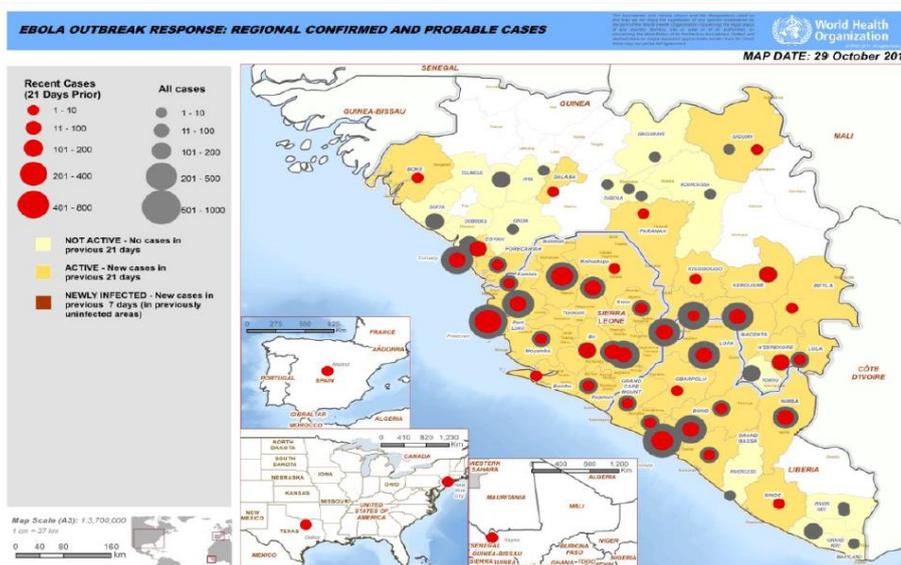
⁶ "全民公敵：伊波拉病毒," 聯合新聞網. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

各國紛傳疑似病例。美國疾病管制局因而發出警告，若未能有效控制，2015年一月前全球至少會再增一百萬個確診病例；美國學者則預言，透過頻繁的飛機航班傳播，伊波拉病毒可能在三週內即傳入中國大陸。這些推論並非危言聳聽，各國無不如臨大敵，提升防疫準備；台灣經歷2003年SARS的慘烈一役，公衛、防疫已有一定水準，之前雖也傳出一名入境之奈及利亞女性疑似感染，所幸經過檢驗，證實是虛驚一場，也證明台灣醫療體系對伊波拉頗有警覺，但仍應高度戒慎恐懼。⁷



衛生福利部疾病管制署

Geographical distribution of Ebola outbreaks in West Africa-2014



來源-WHO網站<http://www.who.int/csr/disease/ebola/evd-outbreak.jpg>

Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw>

附圖：2014年西非爆發依波拉病毒疫情之地理分布圖。

⁷ "立法院公報," (2013). 最後瀏覽日期 2015年6月9日。

第四項 治療藥物研發困難的各種因素

伊波拉於 1976 年首次被發現至今，曾發生過多次疫情，不過規模均不大，受害地區有限；開發相關藥物，對大藥廠來說無利可圖，因此未有任何公司積極研究治療藥物。直至 2014 年大規模爆發，在西非奪走數千條人命，各國政府及大藥廠才緊急因應，但緩不濟急，實驗藥只能臨時提槍上陣。最知名的例子，是兩名在非洲染病的美國人與一名西班牙神父接受實驗性藥物 ZMapp 治療，兩美國人有改善，但西班牙神父則不治病逝。^{8 9 10}該藥尚未核准上市，但疫情嚴重的賴比瑞亞透過美國協助，取得 ZMapp 以治療患者，首次將此藥用在非洲病患身上。世界衛生組織稱，該藥使用符合「倫理」，顯示該組織對於嚴重致死傳染病之新藥研發，在急迫情況下，似採取例外容許的態度。我國疾管署則表示，目前多國進行相關藥物與疫苗的實驗都還在動物試驗階段，因國內無病例，且專家研判病例輸入的可能性不高，暫無引進相關藥物、疫苗規劃。

事實上，除了資金以外，基於安全考量，新藥製成一定要經過繁複程序才能問世，包括安全性及效用測試。另外，用藥副作用必

⁸ "Zmapp." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁹ Dr. Sanjay Gupta and Danielle Dellorto, "Experimental Drug Likely Saved Ebola Patients," *CNN*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹⁰ "Mystery Ebola Virus Serum Manufactured by San Diego Firm," *Los Angeles Times*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

須在可接受風險範圍內。舉凡上述種種藥物之特性，皆需倚賴大規模的臨床試驗加以證實方能獲知。新藥臨床試驗屬生物醫學研究的一種，其試驗過程自應遵守倫理，尊重接受試驗者之自主意願，並保障其健康權益與隱私權。此外因新藥的安全性及療效尚有疑慮，更需有適當的法規來保護受試者。我國自 1986 年醫療法制定公布後，新藥臨床試驗就須取得中央主管機關核准後方可執行。然而，在面對高致死性傳染病的威脅下，對於受試者的保護，也可能反過來使得藥物開發之路阻礙難行，另一方面，世界衛生組織雖稱緊急狀態使用抗伊波拉病毒藥物符合「倫理」，然並無相關法令支持此論述，接受治療者，即便是自願受試，雖說同意阻卻侵權，然其健康生命權可能因接受療效與安全性仍未確立之新藥之不當侵害，衍生之相關法律問題。在受試者的個人權益與公眾健康之公益維護二者之間，如何取得平衡，確實是立法與執法者之難題。^{11 12}

第二節 制訂法制協助治療藥物發展

當人類面臨突發高致死性傳染病之攻擊時，公共衛生與醫藥專家須盡速擬訂隔離對策並發展治療藥物以控制疫情。在法律方面，所能夠給予的最大協助，即為檢討與排除現行法令對急迫藥物之限

¹¹ 廖宗志, "新藥臨床試驗相關法規介紹." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹² "醫療法," 全國法規資料庫, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 9 日。

制，進而制定高致死性傳染病治療藥物相關法則，使藥物研發團隊，能夠確保藥物的研發進程，不致被人體試驗法、藥事法等規範所延宕，而能加速治療藥物問世，給予病患最快速最有效率的幫助與治療，從而及時挽救生命並遏止疾病漫延。¹³

第三節 小結

伊波拉病毒感染為近年來侵襲人類之高傳染高致死疾病代表例子。人類即便醫學進展日新月異，對此類疾病目前仍束手無策。某些實驗性質的藥物，未經人體試驗便被使用於情況危急的病人身上，似乎具有療效，但安全性存疑，且國際衛生組織僅承認其使用符合倫理但未必合法。因此，為因應此類威脅生命健康之緊急狀況，制訂特別法規，使治療藥物得以合法且加速地發展成為人類對抗此類嚴重疾病的基本武器。

¹³ "全民公敵：伊波拉病毒." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

第三章 新藥研發之臨床試驗與相關法規

第一節 臨床試驗相關法規之源起

新藥臨床試驗 (investigational new drug clinical trial) 自古有之，中國有神農嘗百草，是最早的人體試驗受試者與實施者。西方也有類似的傳說，文獻資料認為James Lind為現代臨床試驗之父，他是第一個將對照組(control group)觀念帶入臨床試驗的人，¹⁴也是醫學史上第一個應用臨床試驗來驗證治療是否有效的人。對照組的作用，是在需要進行對比的科學實驗中，作為實驗組(study group)輔助、對比之用，以突出並有力地支持單組或多組實驗中之由實驗組所能得到療效或安全性較佳之結論。¹⁵

1747年英國海軍軍醫 James Lind，運用實驗控制方法進行壞血病飲食療法的研究，對船員進行一項比較式實驗，對於罹患壞血病(scurvy) 船員，除給予一般船員的飲食外，另外分組補充不同的食物，分別為橘子和檸檬、海水、醋、蘋果汁、肉豆蔻或硫酸鹽藥劑(明礬，elixir vitrioli)。試驗結果顯示，吃了柑橘類水果的壞血病患者，幾天內病情就獲得改善，其中一位甚至在六天內就能恢復工作。1776年英國海軍軍醫 Robert Robertson，則是對船員進行一項比較式實驗，評估金雞納樹枝(Peruvian Bark)對於在炎熱氣候中罹患熱症(fever)的

¹⁴ "Mystery Ebola Virus Serum Manufactured by San Diego Firm." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹⁵ Dellorto, "Experimental Drug Likely Saved Ebola Patients." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

船員之治療效果，這是現今所溯及最早具有當代科學實驗雛型的研究文獻。¹⁶此後，各種新藥臨床試驗設計逐步發展，1863 年開始有安慰劑 (placebo) 的觀念，1923 年有隨機分配 (randomization) 的試驗設計，第一個符合現代設計標準 (雙盲、對照、隨機分配) 的新藥臨床試驗出現在 1948 年，該試驗是研究 streptomycin 治療肺結核的療效。

隨著生物醫學的進步及研究的發展，為檢驗新藥物與新治療方式之在人體上之臨床效果與安全性，世界各地執行的臨床試驗量不斷增加。然而，若無適當的人體試驗規範，極可能出現臨床試驗違反倫理的情況。歷史上確曾發生多起以促進醫學進步為名卻違犯醫學倫理的臨床試驗，較為人熟知的如二次大戰期間納粹德國與日本利用戰俘所進行的各種非人道的人體試驗，包括蓄意使戰俘感染疾病、暴露人體於嚴苛環境 (如異常氣壓、溫度、吸入毒氣、電流等) 中測試耐受程度，及將戰俘進行活體解剖等。相關實驗導致受試者大量死亡，毀容，永久的殘疾和精神上的困擾，而執行這些慘無人道的人體試驗研究人員，最終於戰後受到追究與審判，由此開啟了日後對受試者人權保障的重視。^{17 18}

二次大戰後在美國也傳出許多濫用受試者的研究醜聞，其中最知

¹⁶ 蔡甫昌, "參與臨床試驗的倫理考量," *健康世界 Health World*, (2012). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹⁷ "納粹人體試驗," *維基百科 自由的百科全書*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹⁸ 蔡甫昌, "參與臨床試驗的倫理考量." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

名的案例當屬美國公共衛生署(U.S. Public Health Service, USPHS)所進行的「塔斯吉梅毒研究」。該研究是美國在 1932 年至 1972 年間以免費治療梅毒為名，在阿拉巴馬州對 400 名非洲裔男子進行的一系列人體試驗。研究者透過觀察這些患者的病程了解梅毒的自然病史，卻隱瞞這些患者其罹病的事實；甚至在 1945 年盤尼西林發明且經證實是治療梅毒的有效藥物之後，實驗的研究員們仍未治療病受試者的梅毒，而是繼續讓實驗持續了 25 年之久。直到這個實驗以及它的結果見諸於新聞之後，這項實驗才被終止。¹⁹

之後，有關臨床試驗的倫理及法規議題日益受到重視。1964 年世界醫學會(World medical association)發表“赫爾辛基宣言”(Declaration of Helsinki)，提出執行生物醫學研究時應該遵守的倫理準則，並分別於 1975、1983、1989、1996 年修正，最近版本發表於 2013 年。²⁰新藥臨床試驗屬生物醫學研究的一種，其試驗過程除須遵守理倫準則外，因新藥的安全性及療效尚有疑慮，更需有適當的法規來保護受試者，確保基本人權不受藥物發展過程受到侵害。世界各國對藥物發展的程序，皆訂有嚴格法令規範，我國自 1986 年醫療法公布後，新藥臨床試驗亦須取得中央主管機關核准後方可執

¹⁹ "塔斯基吉梅毒試驗," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

²⁰ 江晨恩 陸翔寧 劉宏恩,"赫爾辛基宣言 2013 年版," 醫事廣場 (TAIWAN MEDICAL JOURNAL) 57, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

行。

第二節 新藥開發之臨床試驗

藥物的研究 (research, R) 與發展 (development, D) 雖然都是在研發藥物，但其意義與目的是不同的；前者是較偏向藥物的探索、發現、及作用與機轉之研究，是學術創新性質；而後者是對具有治療應用價值之藥物進行產業化或商品化之開發，包括藥物的製造、動物的毒性到臨床藥效之觀察等。整體來說新藥的研究與開發流程包括了藥物的探索發現、藥物的價值評估、藥物研發生產地點之決定、臨床前細胞動物實驗、與藥物臨床實驗，當最後證明藥物確實有臨床上的療效且具有安全性時，才能申請查驗登記並於審查通過後上市。這一連串的流程須花費的大量時間與金錢，雖最終研發成功的產值也十分驚人，但中間所花的人力、經費與所冒研究失敗之風險皆非常龐大。²¹

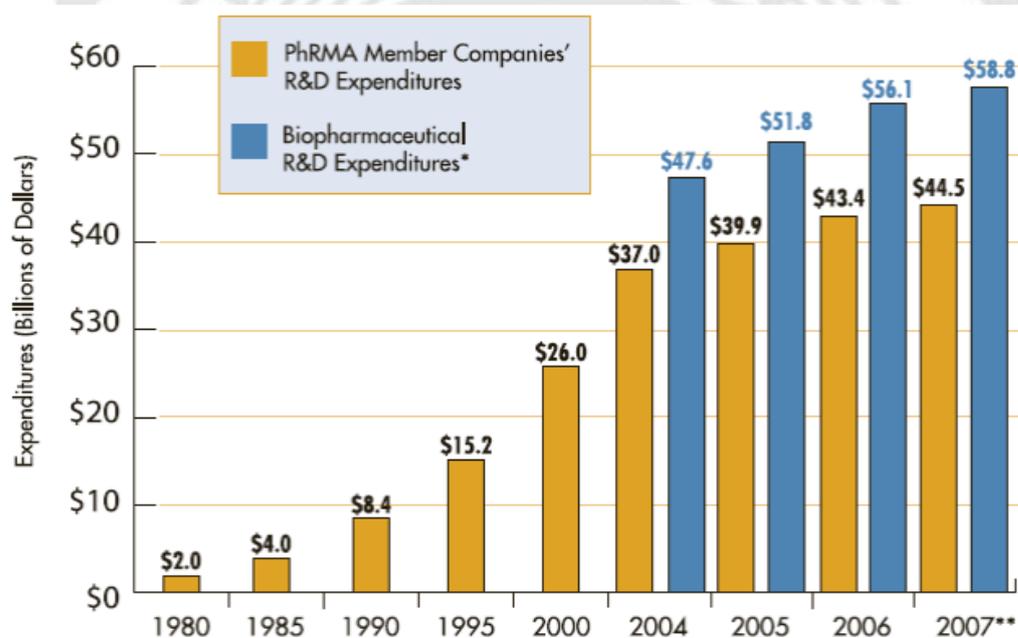
22

依據「美國藥物研究與製造商協會 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 簡寫 PhRMA)」之統計，美國製藥商投入醫藥研發的總金額，1980 年為 20 億美元，1990 年為 84 億美元，2000 年為 260 億美元，2004 年為 476 億美元，研發金額一路增加到 2007

²¹ 鄧哲明, "新藥的研發流程概論," *科學月刊*, (2013). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

²² 中裕新藥執行長 張念原, "《生技新視野》善用國內學界新藥研究能量," *工商時報*, (2011). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

年的 588 億美元。研發單一新藥所需時間由 1960 年代的 8.1 年，1970 年代的 11.6 年，到 1990 年代的 14.2 年。研發單一個新藥所花費的平均成本，1975 年為一億三千八百萬美元，1987 年為三億一千八百萬美元，2001 年為八億兩百萬美元，一直增加到 2006 年為十三億一千八百萬美元。一個新藥的開發所需資金以及研究時程皆不停增加，且成長率驚人。^{23 24 25}



附圖：美國兩大藥廠聯盟 1980 至 2007 年發展新藥所耗經費之比較。

²³ Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, "Pharmaceutical Industry Profile 2008," (2008). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

²⁴ 劉宏恩, "赫爾辛基宣言 2013 年版." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

²⁵ 張睿麟, "論製藥產業之實驗實施免責," 國立政治大學 法律科際整合研究所, (2008). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

第一項 新藥開發之流程

第一款 藥物探索

此一階段主要為新藥的發掘和尋找新藥在醫療上的價值，現代藥物之來源主要包括：小分子化合物、蛋白質藥物與植物成份萃取物。目前臨床上使用的藥物還是以化學合成的小分子化合物為主；蛋白質藥物包括了疫苗、荷爾蒙、酵素；而植物成份用藥或是中草藥則包括了傳統複方、單方以及萃取植物新藥。²⁶

第二款 臨床前實驗

臨床前實驗，即為非臨床試驗，主要是包含活體動物實驗和細胞實驗，用以確定藥物的有效性和安全性，並決定新藥的製程、製劑的成份及動物毒理實驗的進程序等。為通過審核，臨床前實驗(非臨床實驗)必須完成許多項目的研究，包括：

甲、 化學製程：包含化合物藥物的純化、大量製造、物化性質、化合物安定試驗、藥品劑型的設計。

乙、 藥物動力學：了解藥物在體內吸收、分佈、代謝、排除的資訊以提供臨床試驗上所需，如給藥的途徑是由口服、針劑或是吸入劑等，優化給藥方案，改進劑型，提供高效、

²⁶ 鄧哲明, "新藥的研發流程概論." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

速效（或緩釋）、低毒（或低副作用）的藥物製劑。²⁷

丙、 安全性藥理：評估藥品可能對人體生理功能造成的副作用，特別是對心血管、中樞神經和呼吸的影響，藉由適當的動物模式或是離體實驗，觀察藥品在活體中是否產生非預期的藥理作用，並評估藥品對活體內各器官組織之影響。²⁸

丁、 毒理實驗：毒性測試種類繁多，包括：慢性中毒、急性毒性、生殖與發育毒性、致突變性、致癌性等。其中為了加速新藥的開發，且及早確認新藥在人體中的療效，有些毒理實驗是允許延遲到臨床實驗一、二期中執行。²⁹

第三款 臨床實驗

藥物通過了臨床前實驗，下一步驟便進入臨床試驗，亦即於人體中檢測藥物之效益與安全性。

臨床一期：通常約 20-50 人，主要以健康的志願者為試驗研究對象，觀察藥物對健康人體的安全性，並同時研究其藥理作用。隨著劑量的加重，觀察志願者的耐受程度以及身體狀況，

²⁷ "藥代動力學," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

²⁸ "安全藥理試驗," 進階生物科技股份有限公司. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

²⁹ 鄧哲明,"新藥的研發流程概論." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

從而評估藥物的吸收、分佈、代謝與排泄的藥物動力學，以瞭解藥物的安全性及用藥劑量。³⁰

臨床二期：以小規模的病人，約 50-300 人做人體臨床二期實驗，以第一期實驗的數據做為基礎，評估不同劑量在病人身上的安全性及有效性，以作為第三期臨床試驗的依據，並與現今醫學已使用之的藥物比較，評估兩者藥效的有效性及安全性之差異。³¹

臨床三期：擴大第二期臨床試驗之規模，收案受試病人人數約為 250-1000 人，依隨機分配法將病人分類成試驗組和對照組，並採雙盲試驗的方式進行實驗。所謂的雙盲試驗意指醫生以及病人雙方皆不知所服用的藥物為何，新藥、舊藥抑或是安慰劑均有可能。所謂安慰劑是指不含任何藥理成分的製劑，在外觀上與所試驗的藥物相同，通常安慰劑的主要成分為澱粉。對照組使用安慰劑的原因是為了避免安慰劑效應 (placebo effect) 干擾臨床試驗結果。所謂安慰劑效應是指病人雖然得到無效的治療(亦即安慰劑)，但卻此治療卻使病人在內心中產生“信心”，此種想法使病人“預期”或“相信”該治療有效，因而使得病人症狀得到暫時性舒緩，此現象亦稱作受試者期望效應

³⁰ Ibid.

³¹ 歐盈全、歐盈如, "新藥臨床試驗簡介," *科學月刊*, (2013). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

(subject-expectancy effect)。³²利用雙盲實驗得出的結果去評估新藥相較於舊藥品是否有不同的優勢或是突破，可以有效排除安慰劑效應對藥物研究造成之干擾。另外，在試驗中除了評估藥品的有效性以及安全性以外，也要嚴加偵測藥品的禁忌、不良反應、藥品的交互作用等資訊。若新藥合乎上市的法規，即可向藥品管理機構申請新藥查驗登記。

臨床四期：也稱為上市後臨床試驗監測。藥品上市後，在大量的病人使用這個新藥的情況下，監視是否有病人通報使用藥品後產生不良反應，或是嚴重的副作用甚至死亡的情況。如果產品有潛在的高風險，將可能停止生產，並下架回收。此外亦可藉此了解新藥是否有其他新適應症。³³

第四款 新藥臨床試驗之一般規範

台灣醫療法於民國75年11月24日公布實施，之後由藥政單位開始負責新藥臨床試驗審查。民國78年成立「臺灣癌症臨床研究合作組織」(Taiwan Cooperative Oncology Group，簡稱 TCOG)，其設立乃參照美國「美國東岸癌症臨床研究合作組織」(Eastern Cooperative Oncology Group，簡稱 ECOG)之作業程序，建立了院際合作醫療

³² 許耀峻, "何謂臨床試驗," 義大醫院 學術天地. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

³³ "藥品非臨床試驗安全性規範," 行政院衛生署, (2000). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

網，編撰台灣主要癌症之臨床診療指引及診治共識，目的是為了能跨院進行臨床試驗合作模式，並有效的利用病人可用資源且確保病人受試時的安全性及倫理性。後續民國82年的七七公告、民國85年的藥品優良臨床試驗規範及研究、審查中心的設立，陸陸續續建構出完整的臨床相關法規及實驗環境。^{34 35}

時間	臨床試驗之相關法規與組織的建構
75年	醫療法公布實施，藥政單位負責新藥臨床試驗審查
78年	台灣癌症臨床研究合作組織 (Taiwan Cooperative Oncology Group, TCOG)成立運作
82年	七七公告，辦理新藥查驗登記須檢附國內臨床試驗報告
85年	藥品優良臨床試驗規範 (Good Clinical Practice, GCP) 之公布執行 (Taiwan GCP implementation)
86年	聯人體試驗委員會成立 (Joint Institutional Review Board, JIRB)
87年	財團法人醫藥品查驗中心設立 (Center for Drug Evaluation, CDE)
88年	台灣臨床藥學會協助設置不良反應 (Adverse Drug Reaction, ADR) 通報系統，92年起轉由財團法人藥害救濟基金會負責
88年	藥品優良臨床試驗中心之查核 (GCP inspection)
89年	臨床研究中心設置 (General Clinical Research Center, GCRC)
89年	臨床試驗保險制度設立 (Clinical Trial Insurance)
89年	銜接性試驗評估機制 (Bridging Study Evaluation)
91年	藥品優良臨床試驗規範之更新 (Taiwan GCP revised)
91年	銜接性試驗基準—接受國外臨床資料之族群因素考量 (Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data)公布
92年	人體試驗委員會指引與認證 (IRB guidelines, accreditation)
94年	藥品優良臨床試驗準則之公布
95年	國家級卓越臨床試驗與研究中心設立 (National Centers of Excellence in Clinical Trials and Research, CECTR)
98年	台灣臨床研究倫理審查學會設立 (Taiwan Association of IRB, TAIRB)
99年	台灣藥物食品檢驗局成立 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)
99年	多國多中心臨床試驗通告系統設立 (Clinical Trial Notification System of TFDA for Multi-National Clinical Trials)

附圖：我國藥物臨床試驗相關法規訂定之時程。

我國新藥臨床試驗的法律依據，主要為醫療法、藥事法及藥品優良臨床試驗準則。

³⁴ "Tcog (臺灣癌症臨床研究合作組織) 簡介," 國家衛生研究院. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

³⁵ 陳恆德, "台灣臨床試驗發展之沿革," 醫事廣場 (TAIWAN MEDICAL JOURNAL) 54, (2011). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

醫療法與新藥臨床試驗相關之規定包括：第八條：本法所稱人體試驗，係指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、藥品或醫療器材之試驗研究。第七十八條：施行人體試驗之醫院，為提高國內醫療技術水準或預防疾病上之需要，教學醫院經擬定計畫，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。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。前二項人體試驗計畫，醫療機構應提經有關醫療科技人員、法律專家及社會工作人員會同審查通過；計畫變更時，亦同。新藥臨床試驗屬人體試驗中的一種。只有經中央主管機關核准之新藥臨床試驗，方可在教學醫院執行。教學醫院及研究者在執行新藥臨床試驗時，應遵守醫療法第七十九條及第八十條對受試者保護之規定，第七十九條（施行人體試驗應注意事項）：醫療機構施行人體試驗時，應善盡醫療上必要之注意，並應先取得接受試驗者之書面同意；受試驗者為無行為能力或限制行為能力人，應得其法定代理人之同意。前項書面，醫療機構應記載下列事項，並於接受試驗者同意前先行告知：一、試驗目的及方法。二、可能產生之副作用及危險。三、預期試驗效果。四、其他可能之治療方式及說明。五、接受試驗者得隨時撤回同意。第八十條（人體試驗之試驗報告）：醫療機構施行人體試驗期間，應依中央主管機關之通知提出試驗情形報告；中央主管機

關認有安全之虞者，醫療機構應即停止試驗。醫療機構於人體試驗施行完成時，應作成試驗報告，報請中央主管機關備查，並接受中央主管機關之監督。違反上述規定，依本法第一百零五條及第一百零七條規定，視違規情節，對醫療機構處新臺幣十萬元以上一百萬元以下罰鍰，或一個月以上一年以下停業處分，情節重大者甚至可廢止開業執照；對行為人除處以罰鍰外，觸犯刑事法律者，移送司法機關辦理，行為人如為醫事人員，並依各該醫事專門職業法規規定懲處之。^{36 37}

藥事法與新藥臨床試驗相關法規為第五條：藥事法所稱試驗用藥物，係指醫療效能及安全尚未經證實，專攻動物毒性藥理評估或臨床試驗用之藥物。第七條：新藥，係指經中央衛生主管機關審查認定屬新成分、新療效複方或新使用途徑製劑之藥品。第四十四條：試驗用藥物，應經中央衛生主管機關核准始得供經核可之教學醫院臨床試驗，以確認其安全與醫療效能。第九十二條：違反第四十四條處新台幣三萬元以上十五萬元以下罰鍰。新藥屬於藥事法所稱試驗用藥物，因此，應經中央衛生主管機關核准，始得供經核可之教學醫院臨床試驗。違反者將依照藥事法第九十二條處以罰鍰。從事與新藥臨床試驗相關工作者，須知上述法規，才不至於因違法而招來不必要的麻煩。³⁸

³⁶ "人體試驗相關醫療法規." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 9 日。

³⁷ "醫療法." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

³⁸ 葉嘉新、林志六, "新藥開發與臨床試驗," 秀威資訊

藥品優良臨床試驗準則（Good clinical practice，GCP）是為了保證藥品臨床試驗之科學性、可靠性和重現性而制定的規範。在這個準則中除了保護受試者和病人在新藥臨床試驗中的安全和利益，同時也規定試驗機構申請臨床試驗與審查時所需要的相關申請資料。內容詳細規範了包括對受試者的保護，人體試驗委員會、試驗主持人及試驗委託者的規範，藥品品質管制及管理，臨床實驗的申請、審查、進行與紀錄等眾多規定。在一般情況下，試驗主持人要提供所有試驗相關書面資料給受試者，實驗之目的、可能的風險、治療之程序及是否有侵入性治療、受試者須承擔之責任、可獲得之補助及應支付之費用等，讓受試者在同意之前能取得完整的資訊以自行評估是否參加計劃。另外亦規定，若在計畫進行期間有新的資訊可能影響受試者對於繼續參與臨床試驗之意願，應立即告知受試者，保障受試者之權益，且為尊重受試者之意願，如受試者不願繼續參與實驗隨時可以中止試驗，但希望能儘量確認了解退出試驗之原由。而第二十條指出取得同意書之前應給予受試者或其法定代理人充分的時間與機會，以詢問臨床試驗的細節。但如果適用於治療或是處置緊急病況之臨床試驗時，預期無法預先取得受試者或其法定代理人之同意，實驗計畫書中詳列緊急事件處理程序，則可在取得受試者同意之前先進行試驗，但若能取得

同意書，應立即為之。第九十條提及在未取得受試者同意之前提下，不得更變實驗計畫書之執行內容，但如果是為了及時避免受試者遭受傷害或是僅為行政事務改變者，不在此限。而為了及時避免受試者遭受傷害所作之偏離或變更，主持人應於七日內將其更變內容及其原因提交人體試驗委員會以及試驗委託者。從第二十、九十條內容可知人體試驗仍充滿不確定性，因此受試者應該要詳細確認同意書內容及其各書面資料，仔細評估在治療過程中的好處及風險以及發生損害時的補償與救濟，不可低估風險亦不可高估補償。³⁹

醫療法有關人體試驗之定義，並不同於研究者之慣用語。一般研究者將涉及人體 (involving human subjects) 的生物醫學研究通稱為臨床試驗、臨床研究或人體試驗，但醫療法之人體試驗強調「新」，亦即涉及台灣尚未獲得核准新藥之臨床試驗，才屬人體試驗，而不是泛指所有涉及人體之試驗。新藥的定義依藥事法第七條為「新藥，係指經中央衛生主管機關審查認定屬新成分、新療效複方或新使用途徑製劑之藥品。」⁴⁰由於新藥之安全性及療效尚未獲得證實，新藥臨床試驗之執行，受到法律特別的規範。至於與新藥無關之藥品臨床試驗，目前我國並未特別立法管理，但研究者仍必須依赫爾辛基宣言及善意、尊重、正義等倫理準則，來設計及執行研究計畫，並主動尋求倫理或

³⁹ "藥品優良臨床試驗準則," 全國法規資料庫, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁴⁰ "藥事法," 全國法規資料庫, (2013). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

人體試驗委員會之指導及認可。⁴¹

另外，執行新藥臨床試驗醫院之層級在2005年11月11日前後有不同之規定。2005年11月11日前，原產國尚未核准上市之藥品，僅限於醫學中心以上之教學醫院進行。2005年11月11日之後，則亦可在評鑑合格之教學醫院，或有特殊專長，經中央主管機關同意之醫療機構執行新藥臨床試驗。⁴²

第二節 新藥臨床試驗之特殊規範

新藥臨床試驗除上述一般規範外，若涉及查驗登記，則另有行政規範。新藥查驗登記時，需檢付完整臨床試驗數據資料 (complete clinical data package)，証實該藥之療效及安全性。以往發展新藥的臨床試驗絕大多數皆在國外執行，在核准上市前，通常不會有國人使用經驗的資料，如此不僅無助於國內的新藥研發及臨床試驗發展，對國人用藥安全亦是一大隱憂。^{43 44}因此衛生署為健全新藥安全制度，鼓勵藥品之研究發展，適度引進國外新藥，保障本國醫藥品之創新，減少新藥研發資源浪費，及提昇國內臨床試驗水準，修訂民國八十二年七月七日衛署藥字第08246232號公告（以下簡稱「七七公告」）有

⁴¹ 葉嘉新、林志六, "新藥開發與臨床試驗.". 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁴² 廖宗志, "新藥臨床試驗相關法規介紹." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁴³ 葉嘉新、林志六, "新藥開發與臨床試驗.". 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁴⁴ "銜接性試驗," 財團法人醫藥品查驗中心. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

關新藥安全監視制度，並自民國八十二年八月一日起實施。七七公告規定除將新藥安全監視期間修正為兩階段共七年實施外，亦規定申請新藥查驗登記者，除依現行規定檢附資料外，應另檢附國內臨床試驗報告資料供審，試驗之規模為應於國內執行至少四十例。⁴⁵此公告對我國藥品之研究發展與國內臨床試驗水準有提升作用，但這類的臨床試驗常被批評不具科學性，在統計學規模上可能不足以證明藥品的安全及療效。因比，在七七公告完成階段性任務後，衛生署於民國八十九年發表雙十二公告取代七七公告。雙十二公告特色之一為不再硬性規定四十案例，而是強調具臨床上、統計上意義之新藥臨床試驗。此規範強調在國內進行「銜接性試驗」(Bridging Study)之重要性，據此基準建立一評估『族群因素(Ethnic Factors)』之架構，可提供與國人相關之藥物動力/藥效學或療效、安全、用法用量等臨床試驗數據，使國外臨床試驗數據能外推至本國相關族群之試驗，讓欲於國內申請新藥查驗登記之單位/人員有一遵行之方向。⁴⁶

亦即，對於國人無使用經驗之新藥，須先經評估是否有人種差異，如有人種差異，則除已在國外完成人種差異之臨床試驗外，尚視其所涉及之議題，可能必須在國內執行臨床試驗，以減少用藥疑慮。由於除了人種之差異之外，各國研發規範在臨床試驗之設計理念(例如：

⁴⁵ "銜接性試驗沿革," 行政院衛生署. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁴⁶ "新藥安全監視制度," 植根法律網, (2000). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

歐美重療效及安慰劑對照組，日本較重視安全性及有效藥對照組)⁴⁷與執行層面 (GCP、受試者同意書及查核日本較弱，傾向相信醫生的權威與自律) 均有所差異，國際間為追求透過新藥研發以促進人類健康水準，遂成立國際醫藥法規協會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)，提供跨國整合新藥試驗結果之規範。ICH之目的，在不降低透過新藥研發以促進人類健康的高標準之下，整合歐、美、日等不同國家彼此可以互相接受的新藥研發規範，以加速研發時程，節省研發成本，擴大市場規模。我國衛生署對銜接性試驗資料之評估及審核，係參考國際醫藥法規協會E5準則 (ICH E5 Guidance)，要求廠商提供與國人相關的藥物動力/藥效學或療效、安全、用法用量等臨床數據，據此可使國外臨床數據外推至本國相關族群。⁴⁸臨床試驗應如何設計才能達到國際醫藥法規協會E5準則 (ICH E5 Guidance) 要求之標準，可參考行政院衛生署2002年5月發布之銜接性試驗基準--接受國外臨床資料之族群因素考量，在序言處明言「我國目前對銜接性試驗之要求較為寬鬆」應是在考量及時

⁴⁷ 陳恆德, "台灣未來銜接性試驗可能的要求與評估機制," 會訊 第八期 臨床試驗, (2006). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁴⁸ "銜接性試驗基準 接受國外臨床資料之族群因素考量," 行政院衛生署 藥政處, (2009). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

引進國外新藥，保障本國人民健康所做之妥協。⁴⁹至於有關第1、2、3期新藥臨床試驗設計及執行之要求，目前衛生署係依其公告臨床試驗基準和ICH、FDA、EMA相關guidance之標準進行審核，各guidance之詳細內容可參閱ICH、FDA、EMA網站，網址分別為：
<http://www.ich.org>、<http://www.fda.gov/cder>、<http://www.emea.eu.int>

綜合以上，可看出查驗登記用之臨床試驗有兩大類：一為新藥發展所必需的臨床試驗，也就是未來將列入完整臨床試驗數據資料之第1、2、3期試驗（含臨床前試驗之臨床藥動力學試驗 PK study、定義劑量限制性毒性試驗 MTD/DLT finding study、決定新藥劑量試驗 Dose finding study、劑量藥效相關性試驗 Dose response study 等研究，及上市前最後驗證性樞紐試驗 Pivotal studies 與上市後長期安全性試驗 Long-term safety studies 等）；另一為鼓勵藥品研究發展、保障國人用藥安全，並提升國內臨床試驗之水準，依七七公告或雙十二公告要求，在國內執行之藥品臨床試驗。

第三節 我國自行開發新藥之困難

總結而言，新藥開發除了研發時程長，尚具有高技術密集、高資金密集、高法規密集以及高風險性等特性，而我國欲自行開發新藥，

⁴⁹ "銜接性試驗 歷史緣由," 行政院衛生署 財團法人醫藥品檢查中心. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

遭遇的困難將包括研發人員的缺乏，技術、經驗、與資金的不足，產業規模過小，廠商風險承擔能力薄弱等不足以支持新藥研發的弱點。台灣與全球相同，均面臨新藥開發的成本越來越高，困難度和開發通過上市審查時程越來越長的环境，且台灣的藥品開發過度重視華人特有的疾病⁵⁰，雖然可以幫助解決國人之常見疾病，然預期未來之市場較為狹小，不受國際重視，研發單位之本益比亦相對偏高。但若要針對全球性疾病發展治療藥物，則新藥研發過程中除了要符合台灣現有的法規，遵守普世實驗室的標準指導規範，此外為了使國際間接受此產品，避免藥品出口上市過程中必須再花費時間人力物力增加實驗或是額外研究，藥品的開發應當自始便符合各國的需要，並遵循國際間均可接受的試驗程序。至於藥品研發中牽涉之動物實驗，除須遵守與保護動物福利相關之國際公約與倫理規範外，亦須遵守實驗室指導規範，包括實驗室標準作業程序、操作流程及實驗室安全、周邊環境的維持與整體環保的維護。如此繁複之要求，其資金與人才之需求現階段國內藥廠多無法負擔。

新藥開發是一件耗資大、風險高的投資。新藥開發的成本估可能從八億美元到二十億美元不等，且實際成本最終常遠高於原本預估的

⁵⁰ 柯逢年, "Veregen® 成功案例分享與植物新藥研發策略," *RegMed* 2, (2010). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

數字。⁵¹我國欲自力研發新藥，除需有此經費準備外，在技術方面，尚需整合熟悉生命科學知識並具備生物、化學、動物與藥理等不同領域相關知識的人才，亦須熟諳法令規章之醫藥法律專家，便於申請國際間各項試驗之執行與後續合法程序之完成。而技術與知識人才之培育則必須透過長時間的經驗累積以及許多非正式的知識交流方能達成。凡此皆屬我國自行研發新藥在技術上與法規上必須突破之困難點。因此，台灣應整合專長，建立技術平台，加速開發，結合產學研界的力量進行有效的策略分工共同開發，以降低基金調度及技術不足的風險，並善用政府提供的資訊服務資訊平台，以爭取新藥發展的空間。

第四節 小結

新藥的研發過程，由開始探索成份到分析其於人體內之作用，最終皆須經由嚴謹的實驗來評估及確認其療效與安全性。現今各國對藥物之臨床試驗要求均極為嚴格；藥物上市前須完備臨床前試驗、第一期臨床試驗、第二期臨床試驗與第三期臨床試驗；上市後亦常被要求進行第四期臨床試驗以追蹤療效與副作用。我國藥廠規模較小，新藥均自國外引入，故更增添「銜接性試驗」規定，對於國人無使用經驗

⁵¹ Neal Masia 輝瑞公司經濟政策部主任, "智慧財產權聚焦 研發新藥的成本," (2006). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

之新藥，須先經評估是否有人種差異，如有人種差異，則除已在國外完成人種差異之臨床試驗外，尚須視其所涉及之議題，決定是否仍須在國內執行臨床試驗，以減少因人種之差別造成之用藥歧異。凡此種種規定，雖繁瑣耗時，皆為確保國人使用之新藥確實具有療效且無安全疑慮。





第四章 新藥上市之要件與相關法規

第一節 新藥上市審查原則

新藥經過複雜的研發程序，最終目的在能取得本國甚至國際間之核可上市，以用於治療全世界罹患此疾病的病患。個人、機構、贊助廠商或其他創新者經由法定機關的監管過程獲得在市場上推出新藥的過程，稱之為藥品審查。在一般的情況下，一個新藥由提出審核申請至獲得批准，整個過程包括申請進行臨床試驗、執行臨床試驗、申請藥品上市授權以及藥品上市後之研究等一系列步驟，每個階段各國皆有特別的部門負責監管審查、執行各項規章制度、且對申請人提出指引意見，最終使其藥品合於規範而上市銷售。由於現今世界各國對新藥的審查批准有不同的要求，因此若將單一種監管方式一體適用於不同國家的新藥上市許可申請將極為困難。因此，一個新藥若欲取得多國的上市許可，必須先深入了解各國間藥品上市許可申請監管要求之異同，俾於提出申請時精準地符合審查之條件。

新藥審查主要包括了兩個階段：首先，必須先完成藥品的非臨床試驗，即動物或細胞學實驗，並且確認藥品在動物身上或細胞中安全且有療效。之後，方可向相關主管單位申請

進行後續臨床試驗。通過審查的程序後，方可進行臨床試驗第一期至第三期 (Phase I ~ Phase III) ，透過臨床試驗確保藥品安全有效並優化此藥品在人類的使用劑量。完成藥物臨床試驗以後，必須再次申請，亦即向國家藥品上市審查機關提交銷售許可申請。主管機關審查資料確認此藥為安全且對人體是有效，或是相較於其他已經使用中的藥物有更理想的效果時，此藥將可望獲得批准上市。

藥品臨床試驗的可信度，決定於接受試驗的受試者對此藥物的反

應。受試者數量愈大、人種愈多元、追蹤時間愈長，則臨床試驗的結果與該藥物在所有病患(母群體)體內之表現愈接近，而其結論愈真實可信，愈能確保此藥品在臨床使用時對人類的效果與安全性。然而，設計嚴謹的臨床試驗仍然可能因為受試人數不足，或受試者與母群體(即所有病人)特質上之差異，而無法完全證明此藥是完全安全無虞，且新藥上市之前無須也難以完成與其他藥品的交互作用實驗，因此即使藥品已經經過新藥上市之批准，主管機關仍必須監督藥品的安全性。當藥品上市後，使用者群體遠比臨床試驗之受試者更為龐大且豐富，因此必須對藥品上市後發生的、未被預期的副作用加以紀錄、追蹤及分析。此外，新藥與其他藥品的交互作用在上市前之臨床試驗中未被預先檢測，故上市後除了新藥自身造成之副作用，新藥與其他藥物之間的相互作用也必須列入政府監督的範圍，由相關單位加強監測並評估影響層面。

第二節 新藥審查流程-以美國為例 (Drug Approval Process In USA)

美國藥典建立於 1820 年，美國藥品監管的年代隨之開啟。美國藥典 (United States Pharmacopeia, USP) 是美國藥品 (包括原料藥和製劑) 的質量控制標準大全，它由美國藥典委員會每年更新再版一次，是美國食品藥品監督管理局 (FDA) 和美國麻醉品管制局的管制行為準則，也是美國和其它數個國家的官方藥典，其內收錄的藥物及輔料等資料均為各藥廠經詳細鑑別、鑑定與分析之後所提供，包括純度與其他相關特性，如外觀、晶型與大小等。其鑑定方式原則上被要求應使用兩種根據不同原理衍生的方法，而純度試驗之項目則包括不純物、殘餘溶劑、重金屬、水含量、灰分等。⁵² 當藥廠測定的方法存在分歧

⁵² "新藥查驗登記 Cmc 化學製造管制," 財團法人醫藥品查驗中心. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2

時，美國藥典中陳述的方法將具有法律效力。當原料名稱旁註記 USP 三個首字母作標記時，表明其製成方式與成份遵循 USP 規範，可以作為藥用。⁵³之後，美國國會在 1906 年通過了原有的食品和藥品法案，該法案進一步規定藥品必須在純度和強度上滿足官方的標準方能通過審查。此後數十年中，美國雖然依此法案對藥品進行管理，然管理只限於“摻假與虛偽標注”，亦即若已如實說明成分就不算違法，至於藥物是否安全有用，則無從評斷與干預。1930 年美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）正式成立，當時雖已認知此種藥品管理方式遠遠不足維持藥物的品質與安全性，然法律上並無權力授權該機構做更積極之監督控管。

然而，在 1937 年 9 月，美國田納西州一家著名的製藥廠「S. E. Massengill」為克服片劑或粉劑磺胺不溶於水的問題，以有毒的二甘醇為溶劑配製了一種可溶於水磺胺酞劑 (Elixir)。然而，此藥廠未曾針對此藥品進行任何毒理學試驗，該企業甚至連相關的文獻都未檢索，就逕行將藥物投入市場。美國醫學協會(AMA)很快發現一些死亡病例與這種新藥有關，隨後 FDA 也接到報告，並立即啟動美國歷史上第一次全國性的藥物召回行動。儘管最終絕大多數藥物被追回，但兩個月內這種藥物還是造成了 120 多人死亡。此即著名之的磺胺酞劑致死事件。當時美國的食品藥品法並未要求對新藥進行安全性研究，因此企業在法律層面並無明顯過失，企業負責人甚至理直氣壯的聲稱「我不覺得我們有任何責任」。最終該公司確實逃避了法律的責任，只是被處以不疼不癢的罰款。而罰款的原因僅僅是「誤導性宣傳」，因為「Elixir」是指含有酒精成分的溶液，而實際上這個產品並不含酒精。

日。

⁵³ "美國藥典," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

甚至假如當初企業換個名詞「Solution (溶液)」，FDA 將會沒有權力要求企業召回產品。此悲劇事件暴露出法律漏洞，並促使美國政府加快對藥品和食品安全的立法，避免悲劇再次發生。^{54 55} 1938 年羅斯福總統簽署通過了《聯邦食品、藥品和化妝品法案》，規定所有新藥上市前必須通過安全性的審查，企業必須向 FDA 提交藥品動物安全性實驗的報告。⁵⁶ 在 1962 年通過之 Kefauver-Harris Amendment Act 修正案更規定要求廠商必須證明藥品是有效安全的，並須在說明書內容裡提出說明。^{57 58 59}

美國食品藥物管理局 FDA 是由美國國會與聯邦政府授權，專門從事食品與藥品管理的政府最高執法機關，亦即由法律授權負責管制衛生安全的監控機構。其組成之成員包括醫師、律師、微生物學家、藥理學家、化學家和統計學家等專業人士，其目標在保護、促進和提高國民健康。通過 FDA 認證的食品、藥品、化妝品和醫療器具對人體被確保是安全而有效的。在美國以外等近百個國家皆規定，只有通過了 FDA 認可的材料、器械和技術才能進行商業化臨床應用。

FDA 所執行的大部分聯邦法律都被編入“聯邦食品、藥品和化妝品法案”(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)，即美國法典第 21 篇 (Title 21 of the United States Code)。其他交由該局執行的法律包括《公共保健服務法》(The Public Service Act)、《濫用物質管理法》

⁵⁴ "磺胺類藥物," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁵⁵ "二甘醇," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁵⁶ "美國食品藥品監督管理局," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁵⁷ , (!!! INVALID CITATION !!!).

⁵⁸ Stan Stringer, "What Has Been Happening with over-the-Counter Drug Regulation." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁵⁹ Harish Dureja, "New Drug Approval Process:Regulatory View," (2010). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

(Controlled Substances Act) 、 《 邦 反 篡 改 法 》 (Federal Anti-Tampering Act) 和 《 家 庭 吸 煙 預 防 與 煙 草 控 制 法 》 等 ， 均 與 維 護 公 眾 健 康 有 密 切 關 聯 。 其 中 ， FDA 對 於 處 方 藥 的 監 管 極 為 嚴 格 ， 從 藥 品 測 試 、 製 造 、 標 籤 規 範 、 廣 告 、 市 場 行 銷 、 效 用 直 到 藥 品 安 全 等 各 個 方 面 均 有 規 範 嚴 加 控 管 ； 但 對 於 化 妝 品 的 管 理 則 僅 限 於 標 籤 規 範 和 保 證 人 體 安 全 ， 相 對 較 為 寬 鬆 。 整 體 而 言 ， 該 局 對 於 大 部 分 同 類 產 品 的 監 管 行 為 是 基 於 一 系 列 公 開 的 標 準 ， 由 客 觀 的 檢 查 證 據 ， 決 定 是 否 核 准 新 藥 。

FDA 的 新 藥 審 查 程 序 與 一 般 的 藥 品 審 查 程 序 相 同 ， 分 成 兩 個 階 段 ； 分 別 是 臨 床 試 驗 (Clinical trials 簡 稱 ； CT) 與 新 藥 申 請 (New Drug Application 簡 稱 ； NDA) 。 新 藥 審 查 程 序 在 申 請 者 提 交 新 藥 臨 床 試 驗 (Investigational New Drug 簡 稱 ； IND) 申 請 之 後 ， FDA 的 審 查 過 程 就 啟 動 。 IND 的 申 請 程 序 必 須 提 供 高 品 質 的 臨 床 前 實 驗 數 據 ， 方 可 使 該 藥 物 獲 准 在 人 體 中 進 行 測 試 ， 亦 即 進 入 臨 床 試 驗 的 階 段 。

在 臨 床 試 驗 的 階 段 中 ， 對 人 體 受 試 者 進 行 的 第 一 期 臨 床 試 驗 ， 受 試 人 數 約 100 以 內 ， 時 間 約 1~3 年 ， 藥 品 的 安 全 性 以 及 藥 物 代 謝 動 力 學 都 集 中 在 這 個 階 段 。 如 第 一 期 臨 床 試 驗 通 過 將 執 行 第 二 期 臨 床 試 驗 ， 受 試 人 數 約 300 人 以 內 ， 時 間 約 兩 年 ， 第 二 階 段 主 要 目 的 為 評 量 藥 物 劑 量 ， 在 人 體 中 使 用 的 安 全 性 以 及 療 效 。 如 在 第 二 期 臨 床 試 驗 中 有 證 據 顯 示 藥 品 的 有 效 期 安 全 性 ， 將 進 行 為 期 3~4 年 的 第 三 期 臨 床 試 驗 。 在 第 三 期 臨 床 試 驗 中 將 針 對 藥 品 在 不 同 特 質 的 人 中 的 安 全 性 、 使 用 劑 量 、 與 其 他 藥 物 合 用 的 數 據 及 有 效 性 進 行 檢 驗 ， 受 試 人 數 約 幾 百 至 三 千 人 。

要 能 夠 進 入 提 出 新 藥 申 請 (NDA) 的 階 段 ， 其 條 件 及 內 容 包 括 ； 藥 品 通 過 三 個 階 段 的 臨 床 試 驗 ， 完 成 藥 物 代 謝 動 力 學 及 所 有 動 物 與 人 體

數據分析，提出臨床前與臨床報告及風險收益（在此指產品的有益作用超過的其可能產生的有害影響），且製作完整的藥品使用說明書。申請提出後將由藥物評估研究中心的科學家小組進行審查。

通常一個新藥由提出申請 (NDA)至被批准上市平均耗時約在兩年以內，但這個過程之長短可以從兩個月至數年之久。藥品在經 NDA 批准藥物上市許可後正式進入市場用以治療或預防疾病，此後此藥品之療效與安全性亦須受到追蹤監測，此種監測被認為是第四期臨床試驗。在這個階段將可以對藥品的廣泛使用、長期使用的影響、新使用者對此藥物之反應、新的使用領域，以及不同劑量的使用進行探討與紀錄。若發現有未預期之危害人體之副作用，得發出警告甚至於要求藥廠將此藥物撤出市場。^{60 61}

第三節 新藥審查流程-以歐洲為例

同樣的，在由 27 個歐洲國家組成的歐盟(European Union, EU)，其藥品審查過程也分為兩個階段：臨床試驗和藥物上市許可。歐盟各國的臨床試驗和美國 FDA 新藥審查過程中的臨床試驗目的十分相似，早期臨床試驗申請 (Clinical Trial Application, CTA) 必須先提交給各個國家主管單位，經過該成員國的主管機關評估並批准通過後，此臨床試驗方得開始進行。^{62 63}而臨床試驗的結果在該國相關單位審核

⁶⁰ James Huie Dennis S. Fernandez, Justin Hs., "The Interface of Patents with the Regulatory Drug Approval Process and How Resulting Interplay Can Affect Market Entry," *ipHandbook of Best Practices*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁶¹ "The Fda's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective," *FDA U.S. Food and Drug Administration*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁶² Dureja, "New Drug Approval Process:Regulatory View." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

⁶³ "Commission Directive 2005/28/Ec," *Official Journal of the European Union*, (2005). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

並獲得批准核可後，可於此單一國家層級上市銷售。依據 1983 年“互相承認程序 (The mutual recognition procedure)”⁶⁴，如果在歐盟某一國的申請獲得許可，便可根據該國與其他國家的相互承認程序將產品銷售至其他歐盟國家，這個程序的目的主要是建立國家監管機構之間產品審查的統一標準。1987 年之“集中程序 (concentration procedure，於後改稱 centralized procedure)”則規定醫療產品若向總部設在倫敦的專利醫藥品委員會(Committee for Proprietary Medical Products，CPMP；於 1995 年移交至歐盟醫藥品查驗總署，European Medicinal Agency for the Evaluation of Medicinal Products，EMA) 遞交藥品註冊資料，則當一經核准，便可在歐盟所有成員國銷售。此種程序適用於高技術或是生物衍生產品，使其經由 EMA 審核後便能快速推廣於各國使用，相關的法規指令為 directive 87/22。

歐盟在 1995 年成立之“歐盟醫藥品查驗總署”(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products，EMA)，是專門負責歐盟藥物審查、註冊、管理和監測藥物上市後的反應情況等事務之跨國性機構。EMA 由兩個科學委員會所組成，其一專門審查管理用於人體的藥物 (專利醫藥品委員會 CPMP，Committee for Proprietary Medicinal Products)，另一則是專司管理審查動物用藥品 (動物用藥品委員會 CVMP，Committee for Veterinary Medicinal Products)。⁶⁴其中，人類專利醫藥品委員會 (CHMP) 在收到送交 EMA 的申請案件之後，經過完整的評估，在 210 天內將評估過後的意見交付給歐盟委員會，如果評估的結果是正向的，將進一步要求其他成員國給予評論和意見，而其他成員國必須在 28 天內予以回應。最後歐盟委員會

⁶⁴ John Purves, "歐洲醫藥品管理局(Ema)對應用於人體新興醫療產品的品質評估," *European Medicines Agency*, (2004). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

做出歐洲公共評估報告(European Public Assessment Report, EPAR),並發出銷售授權。此授權在整個歐盟均屬有效,效期為五年,必要時可以延長該期限,但應於屆滿前三個月向 EMEA 提出申請。⁶⁵

第四節 新藥審查流程-以我國為例

2010 年 1 月 1 日,行政院衛生署整併食品衛生處及藥政處,成立「行政院衛生署食品藥物管理局」,後因機關昇級成為衛生福利部食品藥物管理署(Taiwan Food and Drug Administration, TFDA),是中華民國衛生福利部所屬機關,負責台灣食品和藥品的管理監督機關。TFDA 成立之後,所實施各項改革機制,包括有效整合資源、建置一元化審查體系、健全法規管理體制、適度進行法規鬆綁,並輔以風險管控機制等措施,在提升我國整體藥物審查能力、效率與審查流程透明化上皆有進展。

我國藥事法第三十九條第一項規定:製造、輸入藥品,應向中央衛生主管機關(衛生福利部食品藥物管理署,TFDA)申請查驗登記,經核准發給藥品許可證後,始得製造或輸入。亦即廠商須向衛生福利部食品藥物管理署申請藥品查驗登記獲核可,並發給藥品許可證後,始得於國內販售該項藥品。為了使廠商了解申請藥品許可證應備之文件資料及其程序,衛生福利部亦制訂了「藥品查驗登記審查準則」以供業者遵循,該準則中包括了新藥、學名藥、生物藥品、放射性藥品或原料藥等之查驗登記事項。藥品查驗登記的審查重點,在評估藥品技術性資料是否足以支持該藥品的安全性、有效性與品質。新藥上市前的查驗登記審查,包含了臨床試驗階段的試驗計畫書審查,銜接性

⁶⁵ Dureja, "New Drug Approval Process:Regulatory View." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

試驗評估與申請上市的藥品查驗登記。^{66 67}

在新藥查驗登記審查流程方面，申請廠商依「藥品查驗登記審查準則」所規定的內容，檢齊行政及技術性資料送審。自收件後，行政審查員依現行「藥品查驗登記審查準則」之規定，對於廠商檢附資料進行行政資料初步確認後，隨即成立審查團隊。審查團隊原則包含化學製造管制、藥理/毒理、藥動/藥效、統計與臨床等專業。審查中，視需要得要求廠商補件，補件時間為二個月，如未能於期限內補齊者，得申請延期，以一個月為限。完成審查報告及結論後，必要時得提至藥品諮詢委員會討論，綜合委員會意見，完成最終審查報告。最後由行政審查員依審查報告及結論，進行行政呈核與裁示並函復回應申請廠商。⁶⁸

第五節 小結

新藥完成所需之臨床前試驗，確認在細胞之中或動物體內為安全有效之後，方可向國家相關主管單位申請進行後續臨床試驗 (Clinical trials)。主管單位經過審查程序並同意其新藥申請 (New drug application) 後，此藥物成為一研究中新藥 (Investigational new drug)，獲准進入臨床試驗並於人體中進行測試。當完成三期臨床試驗並確認此藥品安全有效且劑量合宜之後，方得向國家藥品上市機關提出銷售許可申請，經行政機關審核並通過審查方得獲准銷售。因此，整個新藥由提出申請臨床試驗至獲准上市須耗費大量研究人力、經費與時間 (至少數年)。

⁶⁶ "新藥查驗登記," 財團法人醫藥品查驗中心. 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

⁶⁷ "Tfda 藥品查驗登記手冊," (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

⁶⁸ 潘香櫻 et al., "我國新藥審查機制之改革與展望," 食品藥物研究年報, (2013). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。



第五章 新藥快速審查與上市之特別規定

第一節 特殊藥物加速審查之法規

一個新的藥物從研發、臨床試驗、通過查驗登記、最後實際能臨床應用，需投入龐大的人力和金錢，經過嚴謹的試驗，確保此藥物的療效與安全性方能通過嚴格的法規供上市使用。然而，若新藥開發只能依循曠日費時的步驟，在應付嚴重或緊急的狀況將緩不濟急，無法為重症絕望病人帶來希望。加上近年因宥於法規之嚴格限制與動輒數億美元之藥害賠償訴訟判決，使各大廠商開發上市的新藥數量趨緩，造成許多疾病無藥可治。這種無藥可醫的情況，稱為「未被滿足的醫藥需求（unmet medical need）」。

1980 年代以後，以美國與歐盟為首的醫藥先進國家，針對所謂的嚴重疾病及未被滿足需求的疾病，如 AIDS、阿茲海默症等等，制定出一些特殊的臨床試驗設計和上市審查規範以加快藥品研發上市的流程，統稱為嚴重疾病用藥促進計劃（Expedited Programs for Serious Conditions）或上市前加速批准計畫（Expedited Access for Pre-market Approval），主要目的在針對「現行治療（Available conditions）」下仍「未被滿足醫療需求（Unmet medical need）」之「嚴重疾病（Serious condition）」之治療藥物，加速其審查時程以推動新藥開發上市之速度，增加此類疾病治癒之機率。

第一項 美國--嚴重疾病用藥促進計劃

美國的嚴重疾病用藥促進計劃，詳載於嚴重疾病緊急情況加速審

新型高致死性傳染病治療藥物研發相關法則之研究

核指南 (Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics)，其內容包括以下四個項目，分別是快速通道機制 (Fast Track)、突破性治療 (Breakthrough Therapy)、加速核准 (Accelerated Approval) 及優先審查 (Priority Review)，用以推動新藥開發上市之速度，期能幫助治療在現行核准上市的治療方式 (Available conditions) 下仍「未被滿足醫療需求 (Unmet medical need)」之「嚴重疾病 (Serious condition)」。⁶⁹⁷⁰

	Fast Track	Breakthrough Therapy	Accelerated Approval	Priority Review
法源	FD&C Act的Section 506(b) FDAMA of 1997 section 112 FDASIA of 2012 section 901	FD&C Act的Section 506(b) FDASIA of 2012 section 902	21 CFR part 314, subpart H 21 CFR part 601, subpart E FD&C Act的Section 506(c) FDASIA of 2012 section 901	Prescription Drug User Fee Act of 1992
審核標準	用於治療嚴重疾病且從臨床或非臨床資料中顯示有潛力治療未被滿足醫療需求。 或是一個已被指定為合格的感染疾病治療藥物。	用於治療嚴重疾病的藥物並且初步的臨床證據顯示該藥物可能比現行治療在臨床重要的療效指標上有重大改善。	治療嚴重疾病的藥物且通常具有能超越現行治療的有意義的優點並且在替代療效指標上或是比IMM (不可逆的發病或死亡) 之前的臨床療效指標上被預期有療效。	治療嚴重疾病藥物的申請案 (新案件、療效補充) 並且若已取得上市許可將能對安全性或療效產生改善。 或是依據在505a下的小兒研究提出標籤修改的補充案。或是一個已被指定為合格的感染疾病治療藥物。 或是任何附帶優先審查券 (priority review voucher) 的申請案或補件。
送件時機	在臨床試驗新藥申請(IND)時或之後 理想上，不要晚於生物藥上市申請(BLA)、新藥上市申請(NDA)前的會議。	在臨床試驗新藥申請(IND)時或之後 理想上，不要晚於第二期臨床試驗會議。	贊助者應該在與審核單位在藥物發展時討論加速審核的議題。	在生物藥上市申請、新藥上市申請或是有效性的資料補件。
等候FDA回應時間	收到申請後的60個日曆天。	收到申請後的60個日曆天。		在生物藥申請 (BLA) 及新藥上市申請 (NDA) 或是60個有效性補件後的60個日曆天。
特色	促進藥物的發展與審核。 滾動式審查 (Rolling Review)	所有Fast Track指定的特徵最早從臨床一期開始對藥物發展就提供廣泛性指引	根據替代或中間臨床指標來預測藥物的臨床利益。	審核時間縮短 (從10個月變成6個月)。
其他事項	若案件不再符合fast track的標準，fast track的指定可能會被撤銷。	若案件不再符合突破性治療的標準，突破性治療的指定可能會被撤銷。	用於審核的行銷材料的副本的送件。 執行任何被要求的上市後許可試驗以驗證及描述預期的臨床利益或是在不可逆的發病或致死上的療效。	在BLA、NDA或是功效資料補件時進行指定。

第一款 快速通道機制 (Fast Track)

快速通道機制之法源為 FD & Act 的 Section 506(b); FDAMA of 1997 section 112; FDASIA of 2012 section 901。適用本機制之資格，包括為了治療嚴重疾病的情況以及在臨床或非臨床之實驗數據中証實其治療潛力，可能可用以解決現今未被滿足之醫療需求之藥物，或者藥物已被指定為合格的感染性疾病藥物。取得 Fast track 的資格後可以獲得許多優勢，可以更頻繁的和 FDA 書信往來以及進行會議討論許多研發過程中會遇到的問題，例如臨床實驗設計，這樣可以提早解決研發過程中遇到的問題，加快研發的步調。取得 Fast track 的資格後亦取得 FDA 加速核准 (Accelerated approval) 程序以及滾動式審查 (Rolling review) 的資格，滾動式審查即是只送審資料的一部分完成後就先送件而不用等到送審資料的每一個部份都完成後才能送件，而一般的新藥上市許可申請的審查都是要把完整的資料都送件後才會開始進行審查。此外取得 Fast track 資格的藥物大部分都可以得到優先審查 (Priority Review) 的特別待遇。

第二款 優先審查 (Priority Review)

優先審查(Priority review designation)之法源，是根據 Prescription Drug User Fee Act of 1992。適用本機制之資格，在於可應用於治療嚴重疾病，且其安全性及有效性已被證實將較諸現今療法有顯著改善之藥物，或是已被指定為合格之傳染病治療產品，或任何具備優先審查券(Priority review voucher)之申請案。

優先審查(Priority review designation 的優勢)，在於可縮短 FDA 的審查時間，並以 6 個月以內完成審查為目標，而一般標準審查程序 (Standard review) 所需時間約為 10 個月。但優先審查程序並不能縮

短臨床試驗的時程，也不能影響新藥上市審核所需的相關實驗資料，審核所需要的臨床、科學以及醫學上的數據資料仍然必須充足且完整。

第三款 加速核准機制 (Accelerated Approval)

加速核准機制之法源為 21 CFR part 314, subpart H; 21 CFR part 601, subpart E; FD & Act 的 Section 506 (c); FDASIA of 2012 section 901。適用本機制之資格，是確定優於現有之療法且對於嚴重或是會危及生命之疾病具有改善療效之新藥，亦即在替代療效指標(surrogate endpoint)或不可逆的併發症或死亡率 (irreversible morbidity or mortality)等臨床療效指標上有意義地超越現行治療、並且在使用上是安全的新藥。透過此加速核准機制，此類新藥可以用替代終點(surrogate endpoint)或中間臨床實驗指標之結果來預測其臨床利益，進而獲得批准，而無需完成完整之臨床試驗。

第四款 突破性治療 (Breakthrough therapy)

突破性治療的法源為 FD & Act 的 Section 506(b); FDASIA of 2012 section 902。適用本機制之資格，在用於治療嚴重疾病的情況下，初步臨床證據顯示，相較於現有的療法可能具有更加顯著療效指標之藥物。此類藥物可使用「Breakthrough therapy (突破性治療)」計畫來加速藥物的研發和審核程序。“Breakthrough therapy”與“Fast track designation”相似度很高，都是為了加速嚴重或致死性疾病藥物的研發與審核，而不同點在於取得認定所需要提供的資訊。Fast Track 只要有非臨床或臨床試驗上具有療效即可申請，Breakthrough therapy 必須確定有臨床療效方得適用。因此，Breakthrough therapy 的認定比 Fast track designation 更加嚴格。Breakthrough therapy 通過後可享有

Fast track designation 的所有權利，且能得到 FDA 更加密切的指導及書信往來，如果一個藥物已經獲得了 Breakthrough therapy，就不需要再申請 Fast track designation。^{71 72 73} 以下引用 FDA 的原文為佐參：

A breakthrough therapy program is for a drug that treats a serious or life-threatening condition and preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement on a clinically significant endpoint(s) over available therapies.

A fast track program is for a drug that treats a serious or life-threatening condition, and nonclinical or clinical data demonstrate the potential to address unmet medical need. Filling an unmet medical need is defined as providing a therapy where none exists or providing a therapy which may be potentially superior to existing therapy.

第二項 歐盟 -- 上市前加速批准計畫 (Expedited Access for premarket approval)

為了加速新藥審查上市以因應嚴重疾病之緊急情況，歐盟採取的措施是訂定歐盟上市前加速批准計畫 (Expedited Access for Premarket Approval, EAP)，此計畫是在以公眾健康為基礎的核心概念下，提供更快速的新藥審查，迅速判斷其是否可用於診斷或治療某些「具生命威脅」或「不可逆之漸衰性」疾病。

⁷¹ "Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics," *FDA U.S. Food and Drug Administration*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁷² Alexander Gaffney, "Regulatory Explainer: What You Need to Know About the Regulation of Ebola Treatments," *REGULATORY AFFAIRS PROFESSIONALS SOCIETY*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

⁷³ 魏景成, "探討美國嚴重疾病用藥促進計畫 (下)." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 15 日。

第一款 滾動式審查數據資料 (Rolling review)

歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 為了加速新藥審查以因應特殊情況，建立了滾動式審查(rolling review) 制度，可讓專家們不停的評估最新傳入與藥物研發有關的有效性與安全性之資訊，而此類資訊不須拘泥於非常完整的型式，即使僅是部份片段亦可供評估參考。透過不停的評估所得出的結果，可提供各個開發者科學上的意見，並將專家們由開發商處取得的資訊，以及最初的審查及評估過後的結果，分享給與醫療保健決策有關的國家，使之得以優先考慮當前的情況，以共同決定是否將此新研發之藥物或疫苗迅速投入臨床實際治療嚴重的疾病。

第二款 加速評估 (Accelerated Assessment)

加速評估一般只適用於攸關重大公共衛生利益的創新藥物。在此情況下，歐洲藥物管理局 EMA 的人類藥物組將在 150 天以內審核完畢提供申請者科學上的意見，在過程中允許申請人啟用時程暫停 (clock stops) 長達 30 天用於提交補充訊息。相對地，非加速審查狀況下則需要 210 天內才能給予申請者科學意見，但對於申請人啟用 clock stops 的時間則沒有限制。

由前述的時間花費顯示，EMA 的加速評估應該可以節省兩個月的申請時間，然而實際狀況中節省的時間可能為 1~7 個月。從 1996 年至 2007 年的資料顯示，加速藥物評估的時間，若不包括 clock stops 的時間，平均可以節省 67 天；若包括 clock stops 的時間則平均可以節省 202 天。由此可得知，適用加速審查的藥品，其 clock stops 時間亦可顯著減短，如此有助於保持加速審查的速度。

至於人類藥物組評估過後送交藥品批准的行政程序需要一定的

時間，這個過程沒有加速審查的程序，資料顯示從 2006 年至 2008 年藥品批准所花費的行政時間皆低於 70 天。

第三項 台灣

第一款 新藥查驗登記優先審查機制

我國針對維護國人生命及健康有迫切需求的藥物，亦已制定新藥優先審查程序，使新藥早日上市，嘉惠病患使用。此程序明定符合已獲美國食品藥物管理局 US FDA 與歐盟醫藥品管理局 EU EMA 皆核准上市，及無人種族群差異之考量等二條件之新成分新藥，得申請精簡審查，而審查方式採用重點式審查，以縮短審查時程。此機制主要訂定的目的，在於承認美國與歐盟兩主要國家地區均已上市銷售的新成分藥品之有效性與安全性，實因於美國與歐洲上市之新藥相關的技術與資料已經通過兩先進國家地區法規審之查核，藥品風險可能低於其他新藥，因此特增加快審查流程加速藥品上市造福國民，使病患早日獲得新藥治療的權益。審查機制適用對象為符合以下兩項條件之藥品：

1. 新成分新藥。
2. 適應症為嚴重疾病並具有優勢之臨床用途，能滿足醫療迫切需求 (unmet medical need)，且獲得醫療上主要進展 (major advance) 者。⁷⁴

據此規定，我國欲沿用歐美各國研發成功之重要新藥治療危及生命及健康急重症，審核過程可較一般新藥審核流程已大為簡化，目的在使其儘速合法上市。

⁷⁴ "新藥查驗登記." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

第二款 新藥查驗登記加速核准機制(accelerated approval)

另一方面：當某些藥物無法或難以在短期內以“主要指標(primary endpoint)”作為評估其療效之標準，但臨床上對此藥物之治療效果有迫切需求時，我國訂有“新藥查驗登記加速核准機制”(accelerated approval)，在科學證據的支持下，允許以“替代療效指標(surrogate endpoint)”作為間接或取代的評估方式，以此“替代療效指標”作為評估此藥物在臨床試驗中是否具有臨床上改善效果的標準，以縮短藥品研發之時程，使藥物得以提早上市。適用本機制之藥品，必要時必須進行第四期確認實驗(phase IV confirmatory trials)，重新以“主要指標(primary endpoint)”作為評估其療效之標準，以證明“替代療效指標”確實能代表此藥物之臨床效益。

適用“新藥查驗登記加速核准機制”之藥品必須要屬於藥事法第七條定義之新成分新藥：「本法所稱新藥，係指經中央衛生主管機關審查認定屬新成分、新療效複方或新使用途徑製劑之藥品」，且藥品宣稱之適應症應符合以下三種情況之一：

- i. 新藥成分。
- ii. 適用於改善嚴重疾病之症狀，而嚴重疾病定義是指嚴重到威脅生命、或經其他評估方式認定為影響病人生命健康重大之疾病。針對此疾病若不進行治療或治療效果不佳，則疾病隨著時間將更加嚴重，明顯的影響病人生活功能與生命安全。此新藥臨床上應有改善此嚴重疾病的效用，得以滿足醫療上的迫切需求，並為現今醫療上的顯著進展(major advance)，意即其在預

防、診斷或治療的臨床功效顯著優於現行的方法，或療效相較於現行療法藥效相似但可以避免嚴重的不良反應，亦即安全性優於現行療法，或是目前無安全有效之治療或診斷方法。

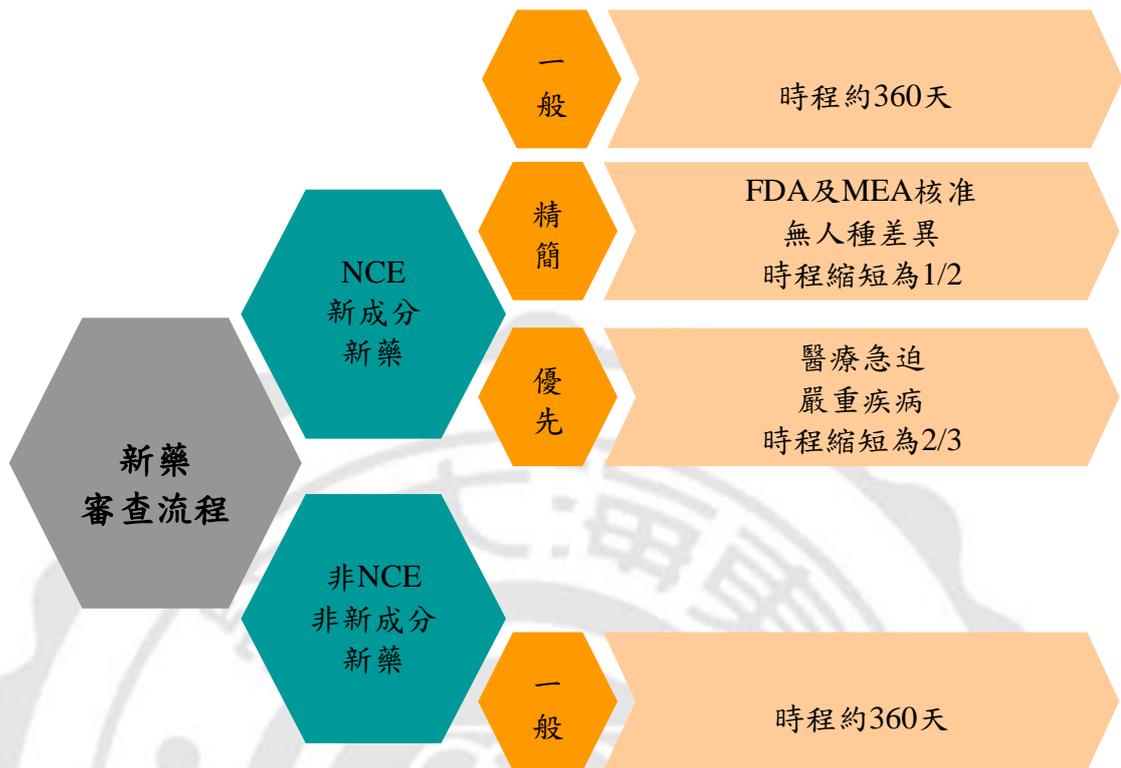
- iii. 適應症具醫療迫切需求，新藥成分在十大醫藥先進國已取得罕藥認定(Orphan drug designation)，該成分於國內非屬罕見疾病藥物，但於我國自行製造或輸入我國確有困難之藥品。⁷⁵

第三款 新藥查驗登記精簡審查程序

新藥查驗登記精簡審查程序，是針對美國食品藥物管理局(FDA)與歐洲藥物管理局(EMA)均已上市之新藥，制定精簡審查程序，以期該新藥能快速上市，嘉惠病患使用。欲申請新成分新藥精簡查驗登記，須具有美國 FDA 及歐盟 EMA 核准證明，經銜接性試驗評估未具族群差異者，且檢附以下兩項證明文件時點得優先經由精簡審查核准上市，試用精簡審查程序預期可較一般審查程序縮短二分之一的審查時間。

1. 依據「美國 FDA 及歐盟 EMA 所要求之風險評估及風險降低計畫」(REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategies) 及上市後承諾 (Post-marketing Commitment) 提出之最新進度報告。
2. 美國 FDA 及歐盟 EMA 審查報告。

⁷⁵ "預告修正「新藥查驗登記優先審查機制」及「新藥查驗登記加速核准機制」草案。," 衛生福利部食品藥物管理署,(2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。



第二節 特殊藥物加速上市之法規

第一項 美國食品藥物管理局

第一款 動物療效法規 (Animal Efficacy Rule)

美國聯邦法規「動物療效法規」(FDA's Animal Efficacy Rule，簡稱動物法規 Animal Rule)，是於西元 2002 年美國在經歷一連串的炭疽恐怖攻擊事件後所制定的法規。該規則設置於 21 CFR 314.600-650 (與藥物有關之條文，drugs) 以及 601.90 (與其他生物產品有關之條文，biologics)，允許在人體試驗中通過安全測試但僅在動物實驗中證明有效之產品或藥品獲得 FDA 批准。其適用範圍為人體「因為暴露或接觸致命或永久禁用的有毒生物、化學、放射性及核物質進而危及生命」之情況，因此也適用於包括伊波拉病毒等高致命性傳染病在內之疾病，

僅在因應此類急迫狀況下之藥品才得以緊急批准使用。⁷⁶ 因為伊波拉或其他危險的病原體潛伏時病例十分罕見，一旦發病又極具危險性，一般情況中難以找到可以受試之病人，若將健康志願者蓄意暴露在致命或是已經被永久禁用的有毒生物、化學、放射性或核物質之傷害，必然是不道德之行為。因此針對此類疾病所研發之新藥，僅能以人造或是天然存有病原體之動物進行實驗，其藥物審核並不能依照一般傳統藥物進行，且正常的藥物開發過程需耗時數年甚至數十年，必然緩不濟急。故此規則是為了讓相關企業及政府共同制定對策以解決突發或傳播迅速且致死率高之醫療問題。美國政府有鑑於此，為了保護人民在恐怖攻擊以及高致死性疾病的威脅之下，有較完整的保障，積極制定以動物實驗資料來替代人體臨床實驗資料之法規，使得相關的藥物研發有法規條例可以依循。Animal rule 法規重點可分為兩部份，第一個部份是明確說明動物試驗執行之目的、研究的方法以及動物實驗執行上包含哪些部分；第二個部份是說明雖無法提供人體試驗療效資料，但是人體安全資料要如何收集以便提供證明藥品安全。⁷⁷ 重點就在於，未經過人體實驗之藥物或治療方式，無法得知其藥物對人體帶來之影響，因此藥物必須經過動物實驗以證實藥物安全性，亦必須在實驗中被證實對疾病發展有正向改善之影響。在人體實驗之前，藥品必須試驗於多物種動物身上以預測在人體身上可能出現的反應，或者其藥效已在單一物種上被證實，且此其物種能充分代表人體。透過藥物動力學以及藥理學的數據及資訊或其他相關數據及資訊的總和分析，選擇對於人類有效的劑量，最終通過健康人體實驗，以確保患者

⁷⁶ "Cfr - Code of Federal Regulations Title 21," *FDA U.S. Food and Drug Administration*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁷⁷ 李逸琦, "美國 fda 動物療效原則 (Animal Rule) 法規簡介 " *RegMed* 6, (2011). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 14 日。

不會受到藥物傷害。

當某藥品經由 Animal rule 上市後，申請人必須進行上市後之研究，以驗證並描述藥物的臨床益處以及安全性，其研究必須是可行並且符合倫理道德的。若 FDA 審查最終結果認定此藥物或產品的藥效僅限使用於部分特殊醫療情況，則其藥品使用上就必須有限制，以確保藥品使用的安全。可能的限制包括：1. 藥品分配僅於某些經過專門培訓或是有經驗之醫療保健人員；2. 藥品的分配僅透過特殊的醫療程序；3. 藥品的分配必須要按規定做好紀錄與保存等。

而如果藥品在經過上市實驗後發現未能證實有臨床之獲益甚至是不安全的，或上市後申請人未履行上市後研究義務，甚至不遵守產品上市後之限制，FDA 將可以撤銷藥品的批准。

透過此法案被批准的產品包括：

1. 2012 年 4 月，壯生壯生公司 (J&J's) 的抗生素 Levaquin (levofloxacin)，用於治療鼠疫 (Plague)。
2. 2012 年 12 月，葛蘭素藥廠 (GlaxoSmithKline, GSK) 的 raxibacumab 注射液，用於治療吸入性炭疽病 (inhalation anthrax)。
3. 2013 年 3 月，康群藥業 (Cangene Corps) 的肉毒桿菌抗毒素 (botulism antitoxin)，治療肉毒桿菌中毒。

第二款 擴大使用 (Expanded Access) (或稱同情使用, Compassionate Use)

依據美國食品和藥物管理局 (FDA) 的規定，若某公司欲進行藥物臨床試驗，必須透過繳交研究性新藥 (Investigational New Drug, IND) 申請書向 FDA 申請，經由聯邦法規 (Federal law) 審查，取得藥物製造及研究的核准後方得以進行。FDA 透過此項 IND 條款，得以嚴格

監管藥物相關的研究行為。而 FDA 的擴大使用 Expanded Access (亦稱 Compassionate Use) 方案最重要的概念是：為治療嚴重或是立即有生命危險之疾病，並且當前沒有可以立即使用或是更滿意的治療方案時，患者可以透過此法規獲得研究性新藥(IND)治療此疾病。當 FDA 收到約 10~100 份要求使用研究中新藥 IND 以治療疾病之請求訊息時，將會與藥品製造商(亦即藥品提供者)協商使用研究性新藥，⁷⁸過程中提供藥品的公司必須盡可能減少患者可能面對的風險，而病人(或病人父母或監護人)則必須簽署知情同意書。透過此法規，當面臨高致死性病症時，仍處於實驗階段而尚未通過 FDA 認可上市之藥物，可以被提前使用於病患身上；亦使生產此藥品之公司可以在已同意之成年病人身上測試其產品，不須依照傳統的臨床實驗步驟；而急需接受治療的病人也有立即獲得新型治療藥物的機會。然而，FDA 有權隨時否決並停止實驗。⁷⁹

第三款 大流行與全災害應變法案 (Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act)

在 2013 年 3 月通過的“大流行與全災害應變法案”(Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act，簡稱 PAHPRA)，目的在於授權與加強政府對於健康危機處理的能力，特別是針對生物性質之危機處理。此法案賦予 FDA 新的權利和責任，允許 FDA 給予藥物產品暫時性的授權，稱為“緊急使用授權”(Emergency Use Authorization)，但必須是緊急情況發生時才使用此法，亦即必須舉證此緊急情況確實存在且其造成之威脅足以使“緊急使用授權”合理化

⁷⁸ "Expanded Access," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁷⁹ Gaffney, "Regulatory Explainer: What You Need to Know About the Regulation of Ebola Treatments." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 14 日。

("threat justifying emergency authorized use")。法規亦允許 FDA 授權未經“現行藥品優良製造規範”(cGMP, Current Good Manufacture Practice) 認證之產品能更快速輕易的推向市場，而省略一般藥物若欲進出口至美國尚需向美國衛生食品管理部門 FDA 申請並經其派人至生產國以 cGMP 標準驗證之程序，且此申請通常無法規管制負擔。

繼 2013 年 3 月本法規通過後，FDA 已相繼批准了若干醫療產品，包括批准讓衛生單位使用測定 H7N9 流感病毒、中東冠狀病毒 (MERS CoV) 及其他新出現病毒病原之診斷檢測系統。另外，2014 年 8 月 5 日，美國衛生與公共事業部 (Health and Human Services Department, 簡稱 HHS) 宣佈：“伊波拉病毒以實際威脅美國人民影響國家安全”，並允許 FDA 授權使用伊波拉病原診斷設備，即國防部 EZ1 RT-PCR 方式來檢測。^{80 81}

第四款 緊急使用研究中藥物或生物製劑 (Emergency Use of an Investigational Drug or Biologic)

研發機構以及贊助商對於一個臨床新藥，開發早期的主要目標為確定此產品在人類使用上的安全性及藥品的藥理活性，以證實其產品的商業開發潛力。而當藥品被認定為有潛力而值得發展時，新藥研發機構以及贊助商下一步將著重於收集早期臨床研究的資料及數據，證實產品的在病患身上安全性，以降低其應用時所可能造成的風險。而當面對致死性高且現今無有效藥物可治療之疾病時，試驗中之新藥將成為病患的唯一希望，已述於本項第二款。然而美國聯邦法規 (Federal law) 要求藥物需經過上市申請批准後才可在各區之間運輸交流，若病患並未身處於研發藥物之國家時，若欲使病患能與藥物研

⁸⁰ Ibid. ibid. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 14 日。

⁸¹ "Public Law 113-5," (2013). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 16 日。

發國家之病人同步快速獲得治療，病患以及藥品製造商可透過法規「緊急使用研究藥物或生物製劑」(Emergency use of an Investigational new drug or biologic) 促使跨國新藥人體試驗成行。此法規僅在緊急特殊情況下得以使用，此時 FDA 容許讓研究中之藥物產品運往其他地區做臨床實驗之目的。此種「緊急使用研究藥物或生物製劑 (Emergency use of an Investigational new drug or biologic)」之申請可根據形勢的緊迫性以極短的時間通過授權。^{82 83 84}

適用本法規之“研究中藥物 IND”主要分為三種：

1. 研究型 IND：由醫師提交申請進行研究調查，並在其直接或間接指導下給藥，藥品可為未經過批准之藥品或是已經被認可而用於新的病患群之產品。
2. 緊急狀況型 IND：經由 FDA 授權，在緊急情況下使用之藥物。
3. 治療型 IND：由 FDA 審核，用於治療嚴重或有立即生命威脅之臨床情況。

研究中藥物 IND 的申請必需包含三大資訊領域的資訊：

1. 動物藥理學及毒理學研究：在前臨床實驗中之數據，評估產品是否在最初之人體實驗中為安全合理的。
2. 產品製造之相關訊息：關於該產品製造商之穩定性以及製造此

⁸² Goswami Rahulgiri Prajapati Vishal, Makvana Pratik, Badjatya Jitendra Kuma, "A Review on Drug Approval Process for Us, Europe and India Review Article," *International Journal of Drug Regulatory Affairs*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁸³ "Investigational New Drug (Ind) Application," *FDA U.S. Food and Drug Administration*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 14 日。

⁸⁴ "Ind Applications for Clinical Treatment: Treatment of a Single Patient in Emergency Setting," *FDA U.S. Food and Drug Administration*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 14 日。

產品之相關訊息，以確保產品製造商能充分生產和供應品質一致之藥物。

3. 臨床實驗流程及研究訊息：詳細擬定並評估臨床研究計畫，避免初期階段實驗對象暴露於過多不必要之風險。評估臨床研究者之專業性，確保研究者具有履行臨床研究實驗之資格。此外必須獲得研究對象之知情同意。與試驗相關之細節，不論用字或語言，均應使受試人容易理解，而對於未成年人，則應該要取得其父母或監護人之同意。

研究中藥物 IND 之申請可根據形勢的緊迫性以極短的時間通過授權，但是目前尚無任何產品透過此法規提出申請授權。

第二項 歐盟

第一款 罕見病藥物指定流程 (Procedure for Orphan Medicinal Product Designation)

罕見病藥物又稱為孤兒藥(Orphan drug)，是用來治療致命或嚴重罕見疾病(rare diseases)的藥物。所謂的罕見疾病是指在整個歐洲地區僅有約五萬人罹患之疾病。罕見病藥物指定流程(Orphan designation)，是用來鼓勵開發商研發罕見疾病藥物產品，並幫助推動產品上市，以造福更多弱勢的罕見疾病患者。歐洲藥物管理局 (EMA) 和美國的食品藥物管理局(FDA)對於孤兒藥的合作非常密切，且長達多年。針對伊波拉病毒感染之爆發，前述兩大機構均鼓勵相關藥品開發商提交罕見病藥物指定流程(Orphan designation)和應用申請(submit applications)以加速開發治療伊波拉病毒感染的藥物，用以緩解此致命傳染病之擴散。一旦收到申請，FDA 和 EMA 則會交換接收到的申請書和相關資

料並進行評估。⁸⁵ 歐洲藥品管理局(EMA)為了鼓勵伊波拉藥品和疫苗的發展，希冀藉以快速有效控制伊波拉的流行，特別為研發伊波拉藥品和疫苗(孤兒藥)的廠商提供許多優惠，包括給與研發公司免費的科學建議，減免費用以及一旦新藥獲得批准上市將可以獲得獨佔市場長達10年的權利。^{86 87}

第二款 同情使用(compassionate use)

同情使用(compassionate use，或稱恩慈使用)藥品，係指病情危急或重大之病人，目前無任何可替代藥品供治療，或經所有可使用的治療仍無顯著反應、或治療後疾病復發、或為治療禁忌等原因，因而申請使用經過科學性研究，但未核准上市之試驗用，且藥廠商同意無償提供之藥品。⁸⁸ 歐盟對於同情使用藥品之申請與美國擴大使用(Expanded Access，前項第二款)之相關規定類似，訂有法規專章規範，但因藥物尚未經主管藥物之機關查驗登記，療效與安全性仍未確立，且不在藥害救濟範圍內，醫師應向病人據實說明，並徵求其同意後簽署經IRB核准之病患同意書，而所有參與者；包括病人、臨床醫師、病患家屬和產品材料保管者對於同情使用應該有共同的理解，相關之資訊資料皆需紀錄，以避免日後之糾紛。^{89 90}

⁸⁵ "Ebola," *European Medicines Agency*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁸⁶ "Eu Offers Benefits of 'Orphan' Disease Status to Ebola Drugs," *Reuters*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁸⁷ "Regulatory Approval of Treatment for Ebola Virus: A U.S. And European Perspective," *SITN science in the news*, (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁸⁸ "恩慈使用(Compassionate Use)藥品申請," 台大醫院 研究倫理委員會行政中心. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁸⁹ "Compassionate Use," *European Medicines Agency*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁹⁰ "Iguideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (Ec) No 726/2004", (2007).最後瀏覽日期 2015 年 6 月 16 日。

第三項 台灣

第一款 因倫理或實務上不適執行人類療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查基準

行政院衛生署食品藥物管理局 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 於 2012 年 2 月公布之「因倫理或實務上不適執行人體療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查基準」(以下簡稱本基準)之規範內容,主要是參考美國聯邦法規(Federal Regulation)於 2002 年 5 月所制訂之動物療效法規 Animal (Efficacy) Rule 與美國食品藥品管理局 (FDA) 於 2009 年 1 月所公佈之“提供給藥廠之指引: 在動物療效法規下建立動物模式所應具備之基本要素”(Guidance for Industry: Animal Models- Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule)草案。依據本基準,對於因倫理或不可操作性等原因,使得標準之臨床試驗無法進行,因而無法獲得臨床有效性資料的新藥和新的生物藥品,可以在符合藥品優良實驗室操作規範 (Good Laboratory Practice, 以下簡稱 GLP) 與動物保護法 (Animal welfare Act) 相關規定下,於實驗室完成動物療效試驗,並提供初步的人體安全性資訊之基礎上,得以申請我國查驗登記之上市許可。此基準之制定,目的在因應重大之緊急應變與疫情管控,藉由提供相關之新藥品或新生物製劑上市所需之技術性條件,使此類藥品雖因處理時間和執行完整人體試驗之限制,無法符合現行藥品實驗登記審查準則之相關規定,仍得以依循特別條款進入市場供臨床應用。⁹¹

本基準主要適用於“宣稱能夠治療或預防致命性或致嚴重之永久

⁹¹ "因倫理或實務上不適執行人體療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查基準." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 16 日。

性傷殘之疾病狀況，但其有效性因倫理或不具有可行性等原因而無法獲得人體臨床資料之特殊新藥或新生物藥品”。所申請之新藥或新生物藥品是否適用本基準，應先向行政院衛生福利部食品藥物管理署諮詢認定。主要審查原則為：藥品必須為應用於特殊情況之新藥，並藉由動物實驗中確認其藥品的有效性（意指能夠有效促進人類生存機率或預防人類死亡），以合理推論在人體中也有相同之療效，因此藥物必須經過兩種或兩種以上之動物模組實驗，其動物模組是能代表人體之物種為佳，例如靈長類。藥品在生物體內之代謝產物及所產生的毒性病理機轉都必須清楚了解，以確保人體使用上的安全性。藉由藥品在不同物種之動物身上的使用劑量以及藥物動力學以推算適用於人體之劑量。⁹²

為了排除安全疑慮，此類藥品上市後必須持續追蹤，在操作及倫理上許可之範圍內，執行上市後研究（Phase IV study，第四期試驗），以證實藥品在人體的有效性與安全性。藥品的使用亦有其限制，必須給使用者完整的藥品相關資訊，例如藥品的劑量、用藥方式、禁忌、可能的潛在副作用、預期之效果、藥物之間的相互作用、藥物目前實驗階段為何等等，此外依照不同的藥品可能必須在特定場所甚至由專業人員的陪同下才可使用藥物。如果藥品申請者沒有依照相關指令及規範，或是藥品不但沒有達到預期治療效果甚至安全性不佳，將遭撤銷上市許可。⁹³

依照本基準所進行試驗藥品的動物療效實驗計畫書內容，應及早向衛生福利部食品藥物管理署申請諮詢與進一步討論，有助於了解其

⁹² "行政院衛生署 tfga 於 2012 年 2 月公佈「因倫理或實務上不適執行人體試驗之新藥與新生物藥品查驗登記」審查基準," *RegMed*, (2012). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁹³ "因倫理或實務上不適執行人體療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查基準," 衛生福利部 衛生福利法規檢索系統, (2012). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

擬定的動物療效試驗計劃是否適當，以及對於申請上市許可不確定性和風險/效益平衡間是否合宜。

第二款 藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記

疫苗類藥品主要的作用在預防疾病的發生，因屬使用於人體之生物製劑，一般均須經過嚴謹之人體試驗證實其有效性與安全性。疫苗類藥品若欲免除國內臨床試驗之原則，條件包括此疫苗類藥品在原產國已上市、且具有十大先進國採用證明、有效性及安全性有發表文獻可資證明、且符合下列各項之一者：

- 因可受試人數太少，或為預防緊急、嚴重之感染性疾惠及／或其併發症，或因特殊需要等，經衛生福利部食品藥物管理署審查認定，係為無其他藥品可取代之疫苗。
- 所申請疫苗之保護效果或抗體反應，有適當之亞裔人種資料以顯示無人種差異(Ethnic Insensitive)，且其所預防之特定微生物(群)，亦無區域性微生物菌種(包括亞型)的差異，或有具體資料顯示其免疫作用對不同微生物抗原，具有交互保護的效果，並有足夠評估國人安全性(例如對盛行率高之國人肝炎患者的疫苗反應等)資料。
- 疫苗類藥品可免除國內臨床試驗之適用申請條件，以預防接種用主動免疫類疫苗為主。
- 疫苗類藥品應提供上述之資料向衛福部申請免除國內臨床試驗，衛福部可以要求原申請廠商提供具體文獻、資料，以及國內使用之效益評估(Cost-Benefit Analysis)等資料，以便進行必要之審核工作。⁹⁴

⁹⁴ "藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記," 全國法規資料庫, (2002). 最後瀏覽日期

第三節 鼓勵發展特殊藥物之法規

第一項 美國

第一款 國家戰略儲備 Strategic National Stockpile (SNS)

製藥公司花費成本生產特殊藥物後，由政府負責購買收集並存放於全國各地秘密地點，以便於緊急危難時能快速部署資源。主要由 FDA、CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 及政府機構負責維護此儲備，作為國家戰略儲備 Strategic National Stockpile (SNS).⁹⁵

96

第二款 生物醫學高級研究發展管理局之撥款補助

生物醫學高級研究發展管理局 (Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA) 隸屬美國衛生及公共服務部，對威脅公眾健康之醫療緊急情況，提供整合性與系統性的策略以發展與採購必要的疫苗、藥物、治療與診斷工具，以提高美國政府開發醫療對策之能力，及應變自然或人為蓄意威脅公眾健康之生物恐怖威脅。BARDA 會撥款補助研發沒有市場的產品，以補償公司研發之成本。此機構之五大目標包括：

1. 建立先進的開發流程與醫療措施平台，強調自主、創新、靈活、多用途、廣泛運用以及持續性，用以解決現今仍未滿足之公共衛生需求。Goal 1: An advanced development pipeline replete with medical countermeasures and platforms to address unmet public health needs, emphasizing innovation, flexibility, multi-purpose

2015 年 7 月 2 日。

⁹⁵ "Strategic National Stockpile," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁹⁶ "Strategic National Stockpile (Sns)," CDC Centers for Disease Control and Prevention. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

and broad spectrum application , and long-term sustainability.

2. 醫療平台能提供有利的服務以及創新的醫療對策。 Goal 2: A capability base to provide enabling core services to medical countermeasure innovators.
3. 美國製造業的基礎架構為快速、嚴謹以及優秀的持續力，可以針對大流行之流感以及突發之新興威脅，快速的生產疫苗和其生物製品。 Goal 3: Agile , robust and sustainable U.S. manufacturing infrastructure capable of rapidly producing vaccines and other biologics against pandemic influenza and other emerging threats.
4. 面對新興疾病的威脅，有靈活的應變及計畫能力。 Goal 4: Responsive and nimble programs and capabilities to address novel and emerging threats.
5. 持續進行的開發能力，以及面臨緊急公共衛生事件時相關醫療製品的製造以及分配的對策。⁹⁷ Goal 5: A ready capability to develop , manufacture and facilitate distribution of medical countermeasures during public health emergencies.

第三款 被忽視的熱帶疾病優先審查憑證 (Priority Review Voucher)

法律定義所謂的被忽視的熱帶傳染病(Neglected Tropical Disease Priority Review Voucher)，包括：查加斯氏症(美洲錐蟲症)、致盲性沙眼、布魯裡潰瘍、霍亂、登革熱/登革出血熱、狂犬病、龍線蟲病(幾

⁹⁷ "Barda Unveils Path Forward in the Barda Strategic Plan 2011-2016," *Public Health Emergency*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

內亞線蟲病)、肝片吸蟲病、非洲人類錐蟲病、利什曼原蟲症、麻風病、淋巴絲蟲病、盤尾絲蟲病、血吸蟲病、土壤傳播的蠕蟲病、雅司病及不影響發達國家但嚴重影響貧窮和邊緣化國家之傳染疾病等 17 類疾病。通常此類疾病因投資回報過低所以不受公司投資和研究，特別是那些研究開發過程需要極高成本的疾病。為了幫助這些缺乏治療資源或方式之國家，美國國會於 2007 年通過藥品管理局修正法案 (Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA) 第 1102 號，建立一個新的體系以幫助推動熱帶藥物之研發。此套制度主要是給予向 FDA 申請治療被忽視熱帶疾病藥品查驗登記並獲得通過之申請者一份所謂藥品優先審查憑證 (Priority Review Voucher)，讓申請人可以用於之後所提出的人類藥品查驗登記申請，而獲得享有優先審查的權利。申請之藥物產品為人類使用之藥物，內容無生物活性成分，用於預防、檢測或是治療熱帶疾病。其權利對藥廠來說價值非凡，原因在於一般藥品查驗登記程序正常情況往往超過 10 個月以上，但如適用“藥品優先審查憑證”之申請案，約有九成左右的機率在 6 個月之內就優先通過審查，對於藥廠來說，將能較其他競爭者優先將產品上市販售。^{98 99}

第二項 歐盟

第一款 優先審查憑證計畫 (Priority review voucher scheme)

由於在歐洲訂價和銷售的談判不同於美國，需要政府參與且十分

⁹⁸ Alexander Gaffney, "Regulatory Explainer: Everything You Need to Know About Fda's Priority Review Vouchers," *REGULATORY AFFAIRS PROFESSIONALS SOCIETY*, (2015). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

⁹⁹ "Guidance for Industry Neglected Tropical Diseases of the Developing World: Developing Drugs for Treatment or Prevention," (2014). 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 16 日。

耗時，例如在法國，新藥上市的整個定價過程原則是 6 個月，但若企業與保健品經濟委員會未能就藥品價格達成一致意見，可以延長談判期限，通常定價過程會持續約一年，而在達成協定前，藥品不得上市銷售。而此優先審查憑證計畫(The priority review voucher scheme)，對於產品開發者給予優先銷售權以及加速產品訂價和報銷程序，因此是以藥品上市為獎勵，激勵開發人員研發被忽視的疾病之治療產品。以鼓勵發展特殊藥物。¹⁰⁰

第四節 規範保護特殊藥物人體安全之法則

因應急迫狀況加速通過審核並應用於臨床治療之特殊藥物，屬於例外核准之臨床試驗，進行此類試驗時受試病人之健康與安全仍應受法律規範。

第一項 國際--人體試驗恪守倫理為普世價值

國際間規範人體試驗參與者身心安全的條約，包括紐倫堡公約、赫爾辛基宣言、以及1979貝爾蒙報告，分別敘述如下：

第一款 紐倫堡公約(The Nuremberg Code)

紐倫堡守則制定於1947年二戰後之盟軍軍事法庭，紐倫堡守則並非專為約束實際研究行為而制訂的法規，而只是為法庭審判的目的而訂立的判決依據。紐倫堡守則共有十項原則，是第一件有關人體試驗的國際倫理規範，同時也是一份簡略但影響深遠的重要規則。¹⁰¹紐倫堡法則的制定在宣示醫學人體試驗的嚴肅性並要求全世界醫學研究者要秉持良知作科學家，並應尊重人權人性。紐倫堡法則原則如

¹⁰⁰ "Priority Review Voucher," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹⁰¹ "紐倫堡守則" 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

下：

1. 受試者的自願同意是絕對必要的。
2. 實驗之目的必須要為人類社會帶來福祉，且做人體試驗是唯一取得實驗目的之方法而無法以實驗以外的方式獲得結果，實驗才得以進行。實驗不可以是隨意或是不必要的。
3. 試驗的設計，必須基於動物實驗的結果，以及對疾病自然發展的知識，或是預期結果將可證明試驗的合理性。
4. 試驗過程應避免所有不必要的身體或心智的痛苦和傷害。
5. 任何預知可能會造成死亡或是傷害之試驗，絕對不可以進行，但如果試驗者本人同意願意當受試者除外。
6. 受試者的風險必須低於試驗可能帶來的益處。
7. 對受試者可能造成的傷害、失能或死亡都應提供適切的保護。
8. 試驗必須由適任的人員主導，試驗的所有階段都應以最高的技術進行，並提供受試者最好的照護。
9. 受試者可以在試驗的任何階段退出試驗。
10. 試驗進行期間，若發現有任何可能導致受試者傷害、失能或死亡的情況時，應立即停止試驗。¹⁰²

第二款 赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)

所謂「赫爾辛基宣言」，是基於二次大戰德、日兩國利用戰俘作了許多不人道的人體試驗，國際間因此於1964年提出此醫學倫理學宣

¹⁰² 輔仁大學人體試驗委員會編譯, "1949年 紐倫堡守則." 最後瀏覽日期 2015年7月2日。

言，作為涉及人體組織或資料之醫學研究之倫理指導原則，為近半世紀廣泛被世人認知而成為進行人體醫學研究之核心標準。其內容是針對醫學研究運用於人體訂定六項基本原則。

1. 接受測試者需要在清醒下同意。
2. 接受測試者需要對實驗有概括了解。
3. 實驗目的是為將來尋求方法。
4. 測試前須先有實驗室或以動物作試驗。
5. 由於是為將來尋求方法，若實驗對人體身心受損，需立即停止實驗。
6. 要先擬好測試失敗的補償措施，才可在合法機關的監督下，再由具備資格者進行實驗。

除此，赫爾辛基宣言亦提出「告知後同意」法則（informed consent），即主持試驗者有義務向接受測試者詳細解釋試驗之細節，獲得其瞭解與同意後方得進行試驗，而受試者或病患對身體因測試所生的反應，有說「不」或選擇的權利。¹⁰³

赫爾辛基宣言已經在 2013 年 10 月 19 日更新版本，並且已從最開始的六大基本原則擴增為三十七個條文。^{104 105}

第三款 1979 貝爾蒙報告(The Belmont Report)

1979 貝爾蒙報告包含三項倫理原則：

1. 尊重個人（respect for person）：尊重個人包含至少二個倫理守則：

¹⁰³ "赫爾辛基宣言," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹⁰⁴ 時國銘, "人體試驗之國際倫理規範：歷史的考察," 國立中央大學 哲學研究所. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹⁰⁵ 劉宏恩, "赫爾辛基宣言 2013 年版." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

第一、個人享有自治權；第二、保護喪失自治能力之人。當受試者有能力瞭解試驗過程時，對是否參與試驗應有絕對的自主權，對是否要參與試驗或退出試驗有絕對的自由。

2. 有益 (beneficence)：對受試者的風險應該最小。研究者應盡量降低受試者可能的風險，並增加預期的益處，與受試者參與試驗所得益處相比，風險應為合理。研究者與人體試驗委員會(Institutional Review Board, IRBs) 須就風險與利益詳細評估，且受試者的隱私應受保護。台灣的人體試驗委員會對於人體試驗計畫兩大審查之標準，其一為人體實驗計畫本身，包括是否該核准計畫以及計畫對於受試者是否利多於弊；其二為受試者同意書，了解受試者同意書之內容是否恰當。

3. 公平 (justice)：應以公平的方式決定誰應享受科學研究成果所帶來的好處與誰應承擔科學研究之責任。幾乎所有審查人員均以經驗、年齡、免職、勝任、功績及職位為標準用以決定不同待遇。有幾項公認且合理配置責任及利益之原則，每一原則依據須配置之責任及利益所涉及之相關特性而決定。這些原則是(1)每人平分、(2)依據個人需要、(3)依據各人努力、(4)依據每人對社會之貢獻，及(5)依據每人之功績。受試者的選擇應該公平、試驗的負擔與利益應該公平。¹⁰⁶

第二項 台灣

我國規範保護人體試驗安全之法則散見於多種法規中，除了以下三點，其餘於附錄中提供參考：

1. 醫療法(2009.5.20) (第八條、第七十條、第七十八條、第七十九條、第八十條、第九十八條、第一百零二條、第一百零五條、第一百

¹⁰⁶ 輔仁大學人體試驗委員會編譯, "美國_1979年貝爾蒙報告 保護人體實驗標的之倫理原則及方針." 最後瀏覽日期 2015年7月2日。

零七條、第一百一十五條)。

為促進醫療事業之健全發展，合理分部醫療資源，提高醫療品質，保障病人權益，增進國民健康，因而制定醫療法。

2. 全民健康保險法(2005.5.18)(第五十一條)。

3. 人體研究法。

為保障人體研究之研究對象權益而制定之法規，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，對研究對象之侵害最小化，並兼顧研究成果之公平分配以保障研究對象之權益。法規規範包括研究計畫之審查、研究對象權益之保障、研究計畫之管理、以及違反法規之罰則。

為促進研究計畫對研究參與者之權益保障，依據第7條第三項規定訂定「人體研究倫理審查委員會組織及運作管理辦法」規範審查委員會人員之遴聘條件、程序、任期、任務、開會程序、議決方式、運作及其他相關事項規定。依據第18條規定，及教育部人體研究倫理審查委員會查核作業要點，制定「人體研究倫理審查委員會查核基準」，針對研究執行機構之章程、標準作業程序及運作現況做整體性評估。

4. 人體試驗委員會 (Institutional Review Board, IRB)

臨床試驗計畫經人體試驗委員會\獨立倫理委員會審查通過，可在人體試驗委員會\獨立倫理委員會\獨立倫理委員會、醫療機構、藥品優良臨床試驗規範與相關法規要求下進行。為保障人體試驗受試者之安全與權益，新藥臨床試驗必須經過各醫院人體試驗委員會 (Institutional Review Board, IRB) 審核通過，但是台灣致力爭取參加的第三期多中心臨床試驗，卻常因各醫院 IRB 開會時間不一，送件格式不同，給予不同修正意見，而失去時效。為解決

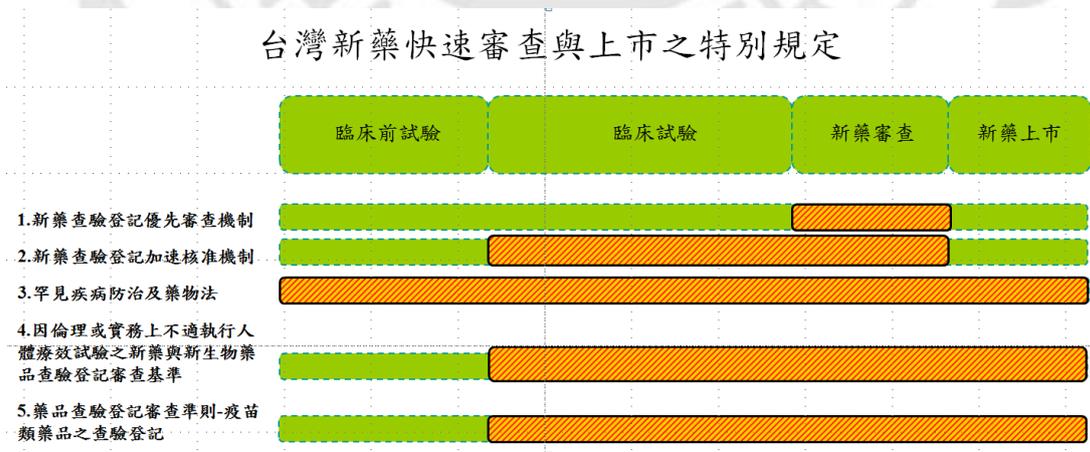
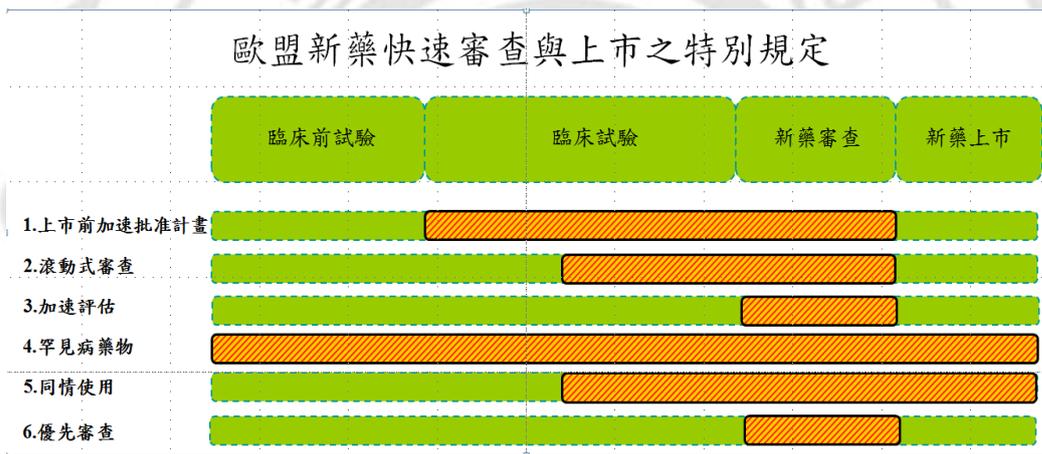
上述困難，於民國86年由五大醫學中心及國家衛生院專家共組一「聯合人體試驗委員會」(Joint IRB) 審查機制，每月開會，快速嚴格審查，建立與委託者面對面溝通管道，藉此協助各院IRB之倫理審查。執行初期，成效良好，民國90至95年間第一次審查通過的比率平均約85%，且大多數醫院均接受Joint IRB之審查結果，至今已有 31 家醫院委託代審 (約佔國內執行臨床試驗三分之二機構)，收費雖高 (每案新台幣 12 萬元)，但成效卓著，使台灣在 IRB 議題上成為亞太典範。經IRB審核並通過之研究計畫，方得進入臨床試驗階段，經受試者簽署同意書後始能進行試驗(台中榮民總醫院人體研究計畫受試者同意書範本於附錄二、)。

「人體研究倫理審查委員會組織及運作管理辦法」及「倫理審查委員會得簡易程序審查之人體研究案件範圍」載明於JIRB (Joint Institutional Review Board) 下載專區，網址 <http://www.jirb.org.tw/Default.aspx>。

5. 人體試驗管理辦法(2009.12.14)。

第五節 小結

美國、歐盟與我國為因應嚴重、罕見及急性(如新型高傳染性高致命性)疾病之急迫狀況，均已訂有部份特別法規，使針對此類疾病而研發之診斷與治療方式，得在合於法令規定下，跳脫一般藥物耗時費力之審查程序，加速通過審核並獲准上市。但在使用此類情況下上市之特輸藥物亦屬臨床試驗，接受治療之病人其安全仍應受各國法律及國際規範所保障，新藥加速上市不應以侵害接受治療者之健康與生命安全為代價。



附圖：台灣與歐美各國對於新藥之開發與上市之法定流程。在特殊情況下，部份程序得依循特別法規獲得加速通過甚或省略。紅色斜線區塊為新藥開發與上市之流程中，可以省略、加快或是獲得額外資助的

部份。如果新藥為治療嚴重疾病或是為現今醫療迫切所須，可經由新藥查驗登記優先審查機制申請上市。





第六章 特殊新藥新治療方法發生副作用之救濟

因應緊急傳染疾病所發展之新藥與新治療方式，旨在儘速挽救病患生命與阻斷疾病漫延。然因其上市過程未遵循一般嚴謹耗時的試驗與審查流程，而是經由特殊規定通過審核並施用於人體，故較一般新藥存在較高之安全性疑慮。病患一旦發生不適反應甚或副作用，常衍生法律上損害賠償問題，應有特殊救濟方式以保障病患權益，特別是政府以防治疾病傳佈為目的而以公權力強制人民接受治療之措施，某種程度而言即屬政府主持之藥物試驗，接受治療者亦即為受試者，更應有配套措施維護其權益。

第一節 H1N1 新型流感疫苗全民接種政策

我國近年曾遭受數次潛在毀滅性傳染病攻擊，因而啟動全國性應變措施加以因應，然亦曾因此造成病患發生副作用或不良反應。其中以 2009 年春天 H1N1 新型流感疫苗全民接種政策衍生之醫療事件為最有名的案例，當時在美國墨西哥等地爆發由流感病毒新型變體 H1N1 所導致之新型流感(H1N1 豬流感，swine influenza)，因疫情擴大，世界衛生組織於當年 4 月 25 日召開緊急委員會議，宣佈疫情已經構成「國家關切的公共衛生緊急事件」。世界衛生組織總部發出聲明，呼籲各國密切注意，共同合作，以求控制豬流感疫情。世界衛生組織秘書長陳馮富珍提出警告呼籲，此種人類醫學仍知之甚少的新疾病「有潛在全球大爆發風險，呼籲各國加強監視。」^{107 108}

¹⁰⁷ "A 型流感病毒 h1n1 亞型," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹⁰⁸ "2009 年新型流感各國疫情及反應," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

我國衛生署亦於 2009 年 4 月 27 日迅速公告 H1N1 新型流感為第一級法定傳染病，台灣與全世界同步進入 H1N1 新型流感的防疫大作戰。依傳染病防治法 36 條規定：「民眾於傳染病發生或有發生之虞時，應配合接受主管機關之檢查、治療、預防接種或其他防疫、檢疫措施。」為因應 H1N1 新型流感所成立之中央流行疫情指揮中心，迅速決定及宣布我國係採行 H1N1 疫苗全民接種原則。如此大規模的疫苗接種作業，其施行方式係採取全國統一規劃接種順序並依照既定時程施打疫苗，這種對於特定疾病採行全國步調一致、倡導全民一律接種疫苗之做法，在我國防疫史上是第一次。¹⁰⁹

然而，施打過 H1N1 新型流感疫苗後，全國卻陸陸續續出現若干疑似不良反應個案。民眾不斷透過媒體控訴疫苗所產生之疑似不當反應，民意代表亦成立「H1N1 新流感疫苗受害自救會」；此外，發生疑似不良反應者及其家屬依各種相關法規向政府請求救濟。人民依傳染病防治法 30 條規定：「因預防接種而受害者，得請求救濟補償。」在衛生署受理且經完全審議之 126 件 H1N1 疫苗接種者申請救濟案件中，行政院衛生署「預防接種受害救濟審議小組」認為與疫苗施打有關者案件數為 1 件、不能排除相關者為 15 件、無關者為 110 件。然而，發生疑似不良反應之受害者多對審議結果無法接受，而社會大眾亦質疑衛生署界審議結果推諉卸責，且對國家把關所研發生產的疫苗品質及安全性存有懷疑。此種不信任感充斥社會，造成防疫工作推展困難。此次匆促執行全國性疫苗接種衍生之副作用事件，突顯出國產疫苗安全性與

¹⁰⁹ 張峰義、周玉民、陳昶勳、周淑玫、胡雅容、張佳琪、石雅莉、張雅姿、蕭慶瞬、池宜倩、許建邦、林美慧、楊雅晴、郭芃、鄭玉新、楊淑兒、蔡筱芸、林美凌、李佳琳、邱柏儒、張瑋貽，"H1n1 新型流感大流行工作紀實," 行政院衛生署疾病管制局 防疫風雲系列, (2011). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

疫苗受害救濟制度之雙重議題。¹¹⁰

欲對健康的人施行預防接種，疫苗的品質控管是最基本的問題，然而，即使疫苗是合乎醫學上之品質要求，疫苗接種仍有極低但一定存在的風險，因此預防接種受害之救濟，需要以法制規範。

第二節 預防接種之政策、風險與救濟

第一項 預防接種之政策

世界衛生組織曾於 1986 年定義區域整體健康概念，¹¹¹ 並推動健康城市(Healthy Cities)計畫，隨後更經過數次會議增修整合內容後，於 1998 年公告三十二項健康指標，其中將疫苗接種列為醫療服務部份的重點之一，並說明兒童接受法定疫苗接種之比例足以影響一座城市的健康度，此行動即係基於以族群免疫力保護社會之想法，而依各國國情不同則推行的程度也有所不同，例如美國、日本、台灣，即屬於採行積極預防接種政策之國家，但歐洲仍有許多國家在則法律上不強制要求人民接受疫苗接種。¹¹²

第二項 預防接種之風險與救濟

A. 風險

預防接種政策在公共衛生政策上具有其正面的意義，然而在推廣上仍須非常的小心謹慎，其原因是疫苗接種對於傳染病之預防雖受到高度肯定，然而，疫苗接種亦有其風險，副作用輕者導致接種者身體

¹¹⁰ "預防接種受害救濟審議小組已總共完成 38 例死亡個案之審議，均排除與 h1n1 疫苗相關" 衛生福利部疾病管制局 專業版, (2013). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹¹¹ World Health Organization, "The Ottawa Charter for Health Promotion." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 16 日。

¹¹² "疫苗接種," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

不適，然而有時卻可能導致死亡。

疫苗接種之風險依其發生原因，大致可區分為醫學療險與人為風險兩類：¹¹³

甲、 醫療風險

疫苗之醫療風險來自於疫苗本身在人體之中所引發之併發症及傷害，發生原因在於疫苗本身物質與人體間之交互作用。實際施打疫苗時併發症究竟會發生在何人身上且嚴重程度為何，均屬未知難測，因此，疫苗之醫療風險除少數已確知之典型不適者之外，多數副作用仍屬難以預測之風險。

乙、 人為風險

當受接種者符合接種要求，疫苗品質亦經多重管制而獲驗證肯定，然因醫療人員操作上疏失所導致之傷害稱為疫苗之人為風險，例如打錯疫苗、重複注射、注射器污染等所致之後果。此種情況之發生，多因醫療管理之疏漏所致，可以用著名的「起司理論」(Swiss cheese model)來說明。醫療安全防護措施就像一片一片的起司，每一片起司上的孔洞代表每一層防護措施上的漏洞，一層漏洞多半可以在下一層被阻擋住，但如果每一層防護之漏洞皆在同一個點上，且錯誤沒有被發現阻擋，將可能造成嚴重的疏失。「起司理論」說明單一錯誤因素與安全控管的關係，且醫療管理方面的研究已點出人為疏失為不可能完全避免之現象，因此應在層級分工上加強監督，是每一層級皆有防止錯誤發生的功能，另外亦應建立溝通回報的管道，方能盡速填補漏洞減少損害。

¹¹³ "Global Vaccine Safety," *World Health Organization*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

人為風險可以憑藉良好的醫事作業程序而儘量消除或避免，但醫療風險卻難以避免，即使醫學風險發生時僅有少數比例之預防接種損害會成為永久或是嚴重傷害，但任何接受疫苗接種者於事實上即承受一定的風險。如果從公共衛生觀點而言，大多數之疫苗副作用應該是「集體預防接種上不可避免的代價」(unavoidable cost of mass inoculation)，如從個人觀點出發，則會考量一旦風險發生，風險將由誰負擔，延伸出預防接種後發生副作用時之法律救濟的相關議題。¹¹⁴

B. 救濟

法律上之救濟途徑基本上多自侵權行為之損害賠償請求為出發點，然現今醫學上對疫苗於人體內發生副作用之機轉仍屬不明，預防與治療尚存有多種限制與困難，因而只要疫苗製造商是在現今醫學理解範圍內之標準程序下進行疫苗之製造時，其行為於法律上即難以被認定為有過失，有鑑於此，各國基於肯定預防接種政策確有其公共衛生政策上正面意義之前提，多有針對預防接種受害者特別設計預防接種被害之補償制度。¹¹⁵

第三項 各國預防接種之救濟制度

世界各國預防接種法制化之時期有先後差異，美國於 1988 年，日本 1976 年，台灣則是在 1999 年訂定疫苗接種制度，從而亦有救濟制度之法制化，於下三款中分別說明之。

¹¹⁴ Mary J. Fagan, "Techniques to Improve Patient Safety in Hospitals: What Nurse Administrators Need to Know," *Nursing Administration*, (2012). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹¹⁵ 李郁強、趙俊祥, "從接受預防接種者或其家屬觀點評析國家預防接種之行政程序 (上)," *全國律師 (TAIWAN BAR JOURNAL)*. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

第一款 美國之預防接種救濟制度

1. 國家預防接種傷害救濟制度

美國聯邦政府所訂定的預防接種救濟制度，是以 1986 年的「國家兒童預防接種傷害法」(National Childhood Vaccine Injury Act of 1986，Public Law 99-660)為基礎所制定的，名為「國家預防接種傷害救濟制度」(National Vaccine Injury Compensation Program，簡稱 VICP)。

VICP 成立的宗旨為確保疫苗的適當供應、穩定疫苗價格，並於個人因遭受疫苗傷害時提供一項比傳統救濟體制更為有效的救濟制度，藉此達到直接救濟受害者及鼓勵疫苗製造公司產業的目標，期望能達到社會全體之公共衛生利益。

基於此種社會背景、救濟對象與目的，美國預防接種救濟制度，有以下特點：

(1.) 無過失之責任體系：

受害者請求被害救濟時不需要舉證過失，即無過失責任制，以求能迅速救濟受害者。

(2.) 救濟對象限制於重症或死亡者：

- 救濟對象排除輕微損害之情形。
- 損害必須持續六個月以上。
- 重症須達到住院或手術之程度。
- 死亡案例。

(3.) 須為法規上接種表列之疫苗種類：

必須提出醫療紀錄證明，以證明確實為法規列表中之疫苗種類。

(4.) 附表型請求之因果關係推定原則：

- 附表型請求 (Table Claims)：

1. VICP 法規中設有一附表 (Vaccine Injury Table , 42 U.S.A. § 330 aa-14) , 附表中載明疫苗之種類、各種疫苗之特定副作用、與自接種至副作用發作之通常時間。
2. 受害者證明其受害情節符合此表者, 稱之附表型請求。
3. 附表型請求被推定損害與疫苗間有因果關係。

- 事實因果型請求 (Causation-in-fact Claims) :

1. 當不符上述附表(Vaccine Injury Table)時, 即屬事實因果型請求, 受害者必須負擔事實上因果關係之舉證責任。

(5.) 事實因果型請求之因果關係確認原則 :

- 須有醫學理論可以說明預防接種與損害間之關聯性
- 預防接種與損害之間具備原因與結果邏輯性次序
- 預防接種與損害之間具有時間上之接近關係

(6.) 優勢證據 (preponderance of evidence) 原則 :

依 VICP 法律規定, 對於受害者之“證明程度”要求為優勢證據 (preponderance of evidence) 原則, 因此“證明程度”之要求較一般侵權行為訴訟上為低。

- 不要求證據必須出自醫學學術期刊之見解 (evidence from medical literature)。
- 要求醫學專家意見 (medical opinion of an expert)。
- 要求情況證據 (circumstantial evidence)。

(7.) 須向法院為救濟之請求 :

受害者須向美國聯邦索賠法院提出請求, 由特別主事官

(special master) 於 24 日內做出認定，不服之一方可向聯邦巡迴上訴法院 (Court of Appeals for the Federal Circuit) 提出上訴，最終可以上訴至聯邦最高法院。¹¹⁶

(8.) 救濟給付範圍：

認定給予救濟時，其救濟給付包括以下項目：

- 已支付及未來將支付之醫藥費。
- 25 萬美元以下之精神撫慰金。
- 薪資損害之所失利益。
- 死亡情況採固定 25 萬美元之補償。
- 給付合理範圍之律師費用。

於認定不救濟之情況時亦有可能補助律師費用。

(9.) 救濟請求先行制度：

本救濟制度之訴訟為侵權行為損害賠償訴訟之前行訴訟，當救濟請求被認可時，被害者須於 90 天以內，選擇接受該救濟金額並放棄侵權行為訴訟之請求權，或是決定不接受救濟。

(10.) 對一般民事侵權損害賠償之提出限制：

訴訟受害者如選擇接受國家預防接種傷害救濟時，則不得再依損害賠償訴訟作請求。受害人在提起侵權行為訴訟前必須已先做過預防接種救濟之請求，因而，可依一般民事侵權訴訟向法院請速之情況有二：

- 救濟請求被認定不許可或是被駁回。
- 救濟給付請求雖獲許可，但受害人拒絕該救濟內容。

(11.) 疫苗廠商責任程度之減輕

VICP 法條如下規定：當疫苗製造商在製造過程中已經過充分

¹¹⁶ "美國聯邦巡迴區上訴法院," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

試驗，並且對於接種醫師已有適切指示與警告下卻仍然無法避免該受害者情況時，疫苗廠商則能免除其民事責任。

(12.) 救濟基金資金來源

1988 年之受害救濟基金來自國家之預算，其後之受害救濟資金來源則是預防接種時所花費用的消費稅稅收，由財政部 (Department of Treasury) 收取、監督並管理該基金之投資，確保救濟基金來源穩定。

美國 VICP 預防接種救濟制度於實際運作下，仍有其問題點，包括：

- 甲、訴訟式之設計造成兩邊之對立態勢。
- 乙、美國健康暨人類服務部 (United States Department of Health and Human Services, HHS) 成為救濟範圍寬狹之實質決定者，因果關係認定上缺乏一致性之原則。

2. 特別對策傷害救濟制度

美國於 2005 年時立法通過災害危機管理及緊急事態處理法 (The Public Readiness and Emergency Preparedness Act, 簡稱 PREP Act)，並依此法建立特別對策傷害救濟制度 (Countermeasures Injury Compensation Program, 簡稱 CICP)。¹¹⁷ ¹¹⁸ PREP Act 在關於傷害救濟上之內容為，HHS 在全國性流行性傳染病；恐怖攻擊及其他公共衛生緊急事件發生時會進行認定。因此，由疫苗接種衍生之不良事件亦包含於此法案之救濟範圍內。

¹¹⁷ "Public Readiness and Emergency Preparedness Act," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹¹⁸ "Announcements: Countermeasures Injury Compensation Program," *CDC Centers for Disease Control and Prevention*, (2010). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

第二款 日本之預防接種救濟制度

一、日本防疫觀念與法規之演進

1948 年 - 社會上經常發生傳染病之流行而導致民眾罹病、死亡，日本政府因而制定了「預防接種法」，以具有罰則之法律規定人民全體有接受預防接種的義務。

1976 年 - 傳染病在社會上之流行情況逐漸舒緩，因預防接種而受害之事件卻成為新發生之社會問題，日本政府遂制定「健康被害救濟法制」，並將「預防接種法」修正為不具罰則之義務規定。

1994 年 - 因應傳染病之患者人數日減，加上醫療上對於個人意志尊重之思想抬頭，日本政府一方面將「預防接種法」中之接種義務修正為協力義務，另一方面改進不充實救濟制度之內容。

2001 年 - 社會公共衛生及醫療衛生水準已臻完備，惟鑒於當時社會國民接種季節流感疫苗之比率偏低，在高齡者族群中所發生之流感集團感染成為社會的重大問題，於是法制上將預防接種疫苗分為兩類：第一類：重點集團預防，指兒童預防接種類與特定接種項目（稱為一類疾病）；第二類：個人預防，指流感疫苗（稱為二類疾病），並以老人為接種對象。

2006 年 - 因應結核病之已受到控制狀態而廢止「結核預防法」，並將相關之防疫工作並入「傳染病預防法」之法規。

2013 年 4 月 13 日 - 實施《新型流感對策特別措施法》，是日本政府根據海外人傳染 H1N1 型、H5N1 型等禽流感有繼續變異和擴大的危機後制定。根據該法，日本政府必須設置針對新型流感的對策本部、制定緊急狀況下的應急措施等，務求保護國民的生命和健康，並把對生活和與經濟影響限制在最小損害範圍。國家和地方政府有責任推進

調查、開發預防和治療新型流感的疫苗、藥物，一旦流行發生，就必須對管轄下的範圍實施確實和迅速的應對，努力確保與國際合作的關係。

二、專門針對預防接種之救濟法制

1. 「預防接種法」下之預防接種救濟：

第十二條 因接種第一類疾病之定期預防接種或臨時預防接種，或第二類疾病之臨時預防接種，致發生疾病、殘障或死亡，依前條第一項規定給予給付時，依下列各規定及其對象辦理之。

- (1.) 醫療費及醫療補助金因預防接種致病接受醫療處置者。
- (2.) 殘障兒撫養年金撫養未滿十八歲因預防接種致發生法令規定程度之殘障者。
- (3.) 殘障年金十八歲以上因預防接種致發生法令規定程度之殘障者。
- (4.) 死亡慰問金因預防接種致死者法令規定之繼承人。
- (5.) 喪葬費辦理因預防接種致死者之喪葬事宜者。

針對因接種第二類疾病之定期預防接種致罹病、殘障或死亡者，依前條第一項規定給予給付時，依下列各規定及其對象辦理之。

- (1.) 醫療費及醫療補助金因預防接種致病接受醫療處置者。
- (2.) 殘障兒撫養年金撫養未滿十八歲因預防接種致發生法令規定程度之殘障者。
- (3.) 殘障年金十八歲以上因預防接種致發生法令規定程度之殘障者。
- (4.) 繼承人年金或繼承人慰問金因預防接種致死者法令規定之繼承人。

(5.) 喪葬費辦理因預防接種致死者之喪葬事宜者。

給付種類名稱	定 義	疫苗類別
醫療費 (Healthcare benefits)	扣除健康保險等給付後之自付額	一類 二類
醫療補助金 (Medical allowance)	就醫(門診、住院)津貼 (定額，以月為單位)	一類 二類
障害兒童養育年金 (Pension for families raising children with disabilities)	未滿 18 歲符合殘障鑑定者，分成兩級 (年金)	一類
障害年金 (Disability pension)	18 歲以上符合殘障鑑定者，分成三級 (年金)	一類 二類
護理照護補助金 (Supplementary nursing care benefits)	符合殘障等級一或二，且居家照護之個案 (年金)	一類

2. 「接種新型流感疫苗致健康受損之救濟特別措施法」：

日本政府在 2009 年 12 月 4 日公佈實施『新流感預防接種健康救濟相關特別措置』，明訂對於實施疫苗接種發生副作用而導致健康被害時之補償救濟，包括醫療費、醫療補助，障害年金、障害兒養育年金、遺族年金、遺族一時金、葬祭費等項目。

疫苗接種後若發生副作用情形，在給付項目與金額部分，原則上分為兩種額度，其中，因一類疾病疫苗及非常規疫苗等類，為國家勸導(鼓勵)接種之項目，日本政府認為，民眾如因國家接種政策而導致健康受到損害時，各項給付金額應超出其他情形之疫苗。日本政府救濟給付金額詳細列於表格內。

日本救濟給付金額				
給付種類	公費疫苗 一類疾病疫苗、非常規(緊急)疫苗	公費疫苗 H1N1 新型 流感疫苗	公費疫苗 二類疾病疫苗	自費市場 任意接種疫苗
	白喉、百日咳、口服 小兒麻痺、麻疹、德 國麻疹、日本腦炎、 破傷風、卡介苗、天 花等疫苗	H1N1 新型 流感疫苗	老年流感疫苗	如Hib、肺炎鏈球 菌、流感、水痘、 B 型肝炎、A 型 肝 炎、HPV 等疫苗
醫療費	扣除健康保險等給付後之自付額			
醫療補助金	非住院未滿3 天(月額) 33, 800 円 非住院3 天以上(月額) 35, 800 円 住院未滿8 日(月額) 33, 800 円 住院8 日以上(月額) 35, 800 円 住院與非住院皆有(月額) 35, 800 円			
障害兒童 養育年金	一級(年額) 1, 531, 200 円 二級(年額) 1, 225, 200 円	一級(年額) 850, 800 円 二級(年額) 680, 400 円	無	無
障害年金	一級(年額) 4, 897, 200 円 二級(年額) 3, 915, 600 円 三級(年額) 2, 937, 600 円	一級(年額) 2, 720, 400 円 二級(年額) 2, 715, 600 円		
護理照護 補助金	一級(年額) 839, 500 円 二級(年額) 559, 700 円	無	無	無
遺族慰問金	無	7, 135, 200 円		
遺族年金	無	以十年為限 (年額) 2, 378, 400 円		
死亡慰問金	42, 800, 000 円	無	無	無
喪葬費用	用 201, 000 円			

(2013 年 1 月 8 號資料)

三、多種並行之可能救濟途徑

1. 預防接種受害之可能救濟途徑：

(1.) 疫苗被害救濟補償：

- “預防接種法”上之救濟。
- “新型流感特別法”上之救濟。
- 藥害救濟法之救濟。

- 口服活性小兒麻痺疫苗之連鎖感染救濟

(2.) 民法之損害賠償。

(3.) 國家賠償法之損害賠償。

(4.) 憲法之國家補償。

基於憲法所賦予之權力—亦即基本人權，在一定之場合，由於國家公權之發動所造成人民的損失，人民得向國家請求補償。

2. 救濟與訴訟實務上之審查：

(1.) 依預防接種法救濟之審查：

甲、肯定疫苗之接種與發生之症狀具關聯性或接受救濟之申請：

- 該疫苗之副作用與發生之症狀具有醫學上之合理性。
- 自疫苗之接種至症狀之發生須為合理期間。
- 如有設想係因其他可能原因，則必須進行可能性之比較考量，評估其他原因與疫苗接種何者較具合理性。

乙、否定疫苗之接種與發生之症狀具關聯性或否決救濟之申請：

- 雖然尚無否定預防接種與疾病間因果關係之明確證據，惟依一般之醫學知識則有否認之根據。
- 具有否定預防接種與疾病間因果關係之明確證據。
- 疾病之程度上在一般可能之副作用範圍內（意即非特異於疫苗之副作用）。
- 發生損害之程度，非屬法令所定之對象。
- 因果關係判斷之資料不足，無法進行醫學上之判斷。

(2.) 國家賠償訴訟之審查：

- 第一類：國家之損失補償義務案件，為關於是否能夠援用憲法第 29 條第 3 項以尋求國家之損失補償義務案件。
- 第二類：國家損害賠償案件，為關於是否具備違法性與有責任等國賠損害責任成立要件之案件。爭點包括國家對於疫苗製造之監督義務、國家之強制接種政策其合理性問題、國家在疫苗接種操作流程之管制義務、注射醫師之說明義務。
- 第三類：國賠損害賠償案件，案件為關於疫苗注射與損害間之因果關係判斷原則上之爭執，此亦為大部份預防接種案件之重要爭點。東京地判昭 59.5.18 判決所採之具體四原則為：原則一，疫苗接種與事故兼具有時間與空間上密接性；原則二，尚無其他可能的原因；原則三，副作用的發生期質量上強於較其他原因所致者；原則四，事故發生機轉於實驗病理及臨床上具有科學及知識上的實證性。名古屋地判昭 60.10.31 判決則稍微緩和其要件後成為如下之三原則，原則一，疫苗接種與症狀具有時間上的密接性；原則二，實證上能證明或是有能合理之假設能說明疫苗接種卻能影響該症狀發生或是惡化；原則三，並無該症狀係單獨由疫苗接種以外原因所引起之證明。¹¹⁹ ¹²⁰細析各具體案件之因果關係是否成立之判斷準則採行三原則或是四原則，其精神與實質上無太大之差異。

第三款 台灣之預防接種救濟制度

台灣預防接種受害的紀錄可溯自民國 75 年王姓男童於桃園某診

¹¹⁹ "日本預防接種法 疾病管制局." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 16 日。

¹²⁰ 楊玉玟、王馨儀、許瑜真, "日本預防接種受害救濟體系考察," 行政院衛生署疾病管制局, (2012). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

所接受口服小兒麻痺疫苗後，引起類似小兒麻痺之症狀。此事件喚起各界重視疫苗接種者權益之保障，該案雖無法確證由小兒麻痺疫苗病毒株所引起，但疫苗供應商最後仍和王姓小弟之家屬達成和解。未久之後，當時的行政院衛生署為了建立預防接種受害救濟制度，便邀請醫藥界、法界及各公會代表研商審議，並且參考歐美制度，於民國 77 年 6 月成立預防接種傷害救濟基金，以建立讓民眾快速獲得合理救濟的制度，減少民眾對接種疫苗可能導致的疑慮及副作用，藉以提升民眾信心、增加疫苗接種率，從而促進整體社會之健康與安全。¹²¹

一、台灣防疫史

- 1948 年- 引進第一隻類毒素疫苗。
- 1954 年- 開始使用白喉、破傷風、百日咳混合疫苗 (DTP)。
- 1965 年- 推行嬰幼兒卡介苗。
- 1978 年- 針對滿 9 個月、15 個月幼兒推行各接種一劑麻疹疫苗及口服沙賓疫苗接種計畫 (OPV)。
- 1983 年- 衛生署全面推動嬰幼兒統一使用預防接種記錄卡(黃卡)政策，依照「傳染病防治法」第 28 條第 2 項及「預防接種作業與兒童預防接種紀錄檢查及補行接種辦法」第 4 條，規定嬰、幼兒童以及小學生都必須依照建議時程接受一系列預防接種。
- 1984 年- 推行全球首辦之 B 型肝炎疫苗常規接種計畫。
- 1992 年- 實施麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗 (Measles, Mumps and Rubella；簡稱：MMR) 接種。
- 1998 年- 成人預防接種計畫，針對 65 歲以上高危險群，居住在安養

¹²¹ 黃玉成 邱南昌 張哲瑞, "卡介苗接種受害救濟之審議案例分析," 台灣醫界, (2013). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

機構的長者，以及工作人員免費接種流感疫苗。¹²²

二、 台灣之預防接種救濟制度：

1. 傳染病防治法下之預防接種救濟補償：

1986 年- 發生口服小兒麻痺疫苗造成小兒麻痺症感染之個案。

1988 年 6 月- 成立「預防接種受害救濟基金」。

1989 年- 行政院衛生署召開第一次審議小組會議，明定「預防接種受害救濟基金」成立之宗旨有二：1. 民眾若有因預防接種而致死亡、身心障礙或嚴重疾病等傷害時，能經由專業審議，快速獲得合理的救濟； 2. 消除民眾對預防接種導致嚴重副作用之疑慮，釐清疫苗的安全性，以提升預防疫苗接種率。

1999 年- 救濟作業的法制化，修訂傳染病防治法第 18 條： 1. 因預防接種而受害者，得請求當地主管機關陳轉中央主管機關予以救濟； 2. 中央主管機關應設置預防接種受害救濟金，供前項所定救濟之用。基金於疫苗廠商出售疫苗時，徵收一定數額充之； 3. 前項預防接種受害救濟基金之收支、保管及運用辦法，由行政院定之。

2001 年- 公佈預防接種受害救濟基金收支保管運用辦法。¹²³

2004 年- 衛生署依據傳染病防治法第 70 條第 3 項（原 1999 年修定之傳染病防治法第 18 條）訂定發布了「預防接種傷害救濟審議辦法」共 14 條。

2004 年 10 月- 將「預防接種傷害救濟審議辦法」更名為「預防接種受害救濟基金徵收基準及審議辦法」。¹²⁴

¹²² "疫苗與疫苗接種 (Vaccine and Vaccination)." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 17 日。

¹²³ "預防接種受害救濟基金收支保管及運用辦法." 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 17 日。

¹²⁴ "預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法," 全國法規資料庫. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

2007 年- 全面修正公佈傳染病防治法，就預防接種傷害救濟基金相關事項：第 5 條第 1 項第 3 目規定「中央主管機關設立預防接種受害救濟基金等有關事項」，及同法第 30 條 3 項規定「中央主管機關應於疫苗檢驗合格封緘時，徵收一定金額充作預防接種受害救濟基金」，而就預防接種受害救濟則於第 30 條第 1 項規定：「因預防接種而受害者，得請求救濟補償」。此外衛生署為配合新修正之傳染病防治法第 30 條第 4 項之規定，修正原「預防接種受害救濟基金徵收基準及審議辦法」，更名發布「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」。

2008 年- 廢止「預防接種受害救濟基金收支保管及運用辦法」。

2. 侵權行為損害賠償

(1.) 國家賠償法

國家賠償法第 2 條第 2 項規定：「公務員於執行職務行使公權力時，因故意或過失不法侵害人民自由或權利者，國家應負損害賠償責任。公務員怠於執行職務，致人民自由或權利遭受損害者亦同。」¹²⁵ 因此，國家賠償之成立要件上仍同於一般之侵權行為，須由原告舉證公務員之故意或過失、損害與因果關係，是以，預防接種受害人將須面對舉證之上嚴格考驗。

(2.) 民法- 依侵權行為之適用評價損害賠償程度與範圍。

(3.) 行政訴訟法第 8 條一般給付訴訟： 人民與中央或地方機關間，因公法上原因發生財產上之給付或請求作成行政處分以外之其他非財產上之給付，得提起給付訴訟。因公法上契約發生之給付，亦同。

¹²⁵ "國家賠償法," 全國法規資料庫. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

3. 台灣對於 H1N1 新型流感之應對

1. 救濟審查辦法之修正

- (1.) 疫苗接種不良反應之鑑定涉及醫療專業，相關案件有增無減且趨於複雜，為能加速釐清病因，於是增加審議小組員人數，並廣納相關專業領域之專家，並修正「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」條文第 4 條，為昭社會公信，小組成員醫藥衛生、解剖病理、法學專家、社會公正人士數之比例不得少於三分之一。
- (2.) 由於當時社會瀰漫這對衛生署之不信任氣氛，為避免媒體及輿論對預防接種受害救濟審議過程之公正性及獨立性之質疑，遂修正「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」條文第 4 條之 1，增加「審議小組審議預防接種受害救濟案時，得指定委員或委託有關機關、學術機構先行調查研究；必要時，並得邀請有關機關或學者專家參與鑑定或列席諮詢」之條文內容。
- (3.) 考量疫苗接種受害者因預防接種導致死亡或身心障害，及其家屬所受之衝擊及後續所需生活及醫療費用支出，為使預防接種受害者能得到合理之救濟，遂修正「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」條文第 7 條增定檢驗或醫療支出之補助額、孕婦死胎或流產之補助額，並提高救濟金額最高至 600 萬元等，藉此希望對預防接種政策的推行有其正面之影響。

預防接種受害救濟給付金額範圍

救濟項目	認定基準		給付金額範圍 (新臺幣萬元)	
	定義/障礙程度	與預防接種之關聯性		
死亡給付	-	相關	50~600	
		無法排除	30~350	
障礙給付	依身心障礙者 權益保障法令 所定障礙類 別、等級，但 不包括轉化症 等因心理因素 所致之情形	4-極重度	相關	50~600
			無法排除	30~350
		3-重度	相關	30~500
			無法排除	20~300
		2-中度	相關	20~400
			無法排除	10~250
1-輕度	相關	10~250		
	無法排除	5~200		
嚴重疾病 給付	依全民健康保險重大傷病 範圍及嚴重藥物不良反應 通報辦法認定，但未達障 礙程度者	相關	2~300	
		無法排除	2~120	
其他不良 反應給付	其他未達嚴重疾病程度之 不良反應情形，但輕微、 常見或可預期之接種後不 良反應不予救濟	相關/無法排除	0~20	

¹²⁶圖表出自預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法

(4.) 為配合 H1N1 新型流感疫苗接種政策之推行，始接受預防接種之民眾獲得保障，修正之「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」條文及自 2009 年 11 月 1 日實行。

2. 請求救濟案件准駁之分析

(1.) 救濟核可率

單以核可率的高低不足以定論救濟制度的良莠，救濟核可率分析之作用，在於快速理解救濟狀況並提示救濟狀況差異之可能性。

¹²⁶ "預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法". 最後瀏覽日期 2015 年 6 月 17 日。

(2.) 嚴格的因果關係認定原則：

對於救濟個案，首先建立因果關係之推定，為符合救濟制度應該盡量救濟受害人之本旨，然而第二步進行「排除」推定因果關係時，排除事由之可能範圍被設定的極為寬廣，則原本之推定則極容易被推翻。救濟個案所謂不良反應發生時，係醫學上對於現行預防接種副作用上之經驗累積，能否將此經驗完成應用於新式之疫苗接種上，有待實證醫學上之確認，在完成醫學上之確認之前，不宜直接援用現行之經驗加以排除推定之因果關係。

(3.) 預防接種受害救濟之請求權人及申請期限：

甲、 請求權人：

預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法第 8 條：

- 死亡給付：受害人之法定繼承人。
- 身體障礙給付或嚴重疾病給付：受害人本人或其法定代理人。¹²⁷

乙、 申請期限：

傳染病防治法第 30 條第 2 項：

- 自請求權人知有受害情事日起，因二年間不行使而消滅；自受害發生日起，逾五年者亦同。

3. 台灣預防接種受害救濟給付之實質困難：

- 甲、 因果關係之認定標準上未見緩和，科學性因果審查淹沒預防接種之社會整體性意義考量。

¹²⁷ "預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法." 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

乙、 審議小組之判斷影響層面大，衛福部基於預防接種政策目標而握因果關係之審查。

4. 因應緊急傳染疾病所發展之新藥新治療方式與預防性疫苗接種發生副作用之異同：

(1.) 相同點：

新型嚴重傳染疾病對個人與群體之健康均有重大危害，政府常須實行斷然措施以阻止疾病漫延，包括對於已罹病者施予可能有效之治療使其康復，及對於未罹病者施予預防注射其使免遭感染，均屬行政單位之權責。傳染疾病預防與治療為維護公共衛生安全之一體，人民若因此目的受行政單位侵害權利，對救濟與補償之主張應有同等的請求權。

(2.) 不同點：

對於健康者施予預防注射，屬人民信任行政機關所為之配合行為，若因之發生嚴重副作用損害健康生命，即便不可歸責於此公共衛生措施，受害者仍應有損害賠償請求權。然對於已罹患嚴重疾病者施予快速審查而未經標準臨床試驗檢驗之治療藥物，本屬緊急避難之行使，病患若無此治療，亦可能無法避免走向死亡或重殘之結果，其健康生命權雖未因此獲得改善，但亦未遭受損害，不應視為因此治療受有損害，因之應無損害賠償請求權。故相關案例不應援用因疫苗注射遭受傷害之救濟途徑主張損害賠償。然我國之藥害救濟法第一章總則第一條「為使正當使用合法藥物而受害者，獲得即時救濟，特制定本法」，第三條定義藥害救濟法用詞定義，第二點「合法藥物：指領有主管機關核發藥物許可證，依法製造、輸入或販售之藥物」。以

及第三點「正當使用，指依醫療人員之指示或藥物標示而為藥物之使用」。說明此類情形應屬合法藥物而受害，應有藥害救濟法之適用。如因正當使用合法藥物所生藥害，得可以依照藥害救濟法之規定請求救濟，救濟分為死亡給付、障礙給付極嚴重疾病給付，其給付之標準，由主管機關另定。

依據藥害救濟法第 13 條規定，有下列各款情事之一者，將不得申請藥害救濟：

- (1.) 有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任。
- (2.) 本法施行前已發生之藥害。
- (3.) 因接受預防接種而受害，而得依其他法令獲得救濟。
- (4.) 同一原因事實已獲賠償或補償。但不含人身保險給付在內。
- (5.) 藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度。
- (6.) 因急救使用超量藥物致生損害。
- (7.) 因使用試驗用藥物而受害。
- (8.) 未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用。但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限。
- (9.) 常見且可預期之藥物不良反應。
- (10.) 其他經主管機關公告之情形。

健康者接受預防注射，屬人民信任行政機關所為之配合行為，不符上述任一情況，若因之發生嚴重副作用損害健康生命，應有藥害救濟法之適用。

第三節 小結

國家行政機關以簡化藥物審查程序加速病患獲得特殊治療藥物，或以行政命令要求人民接受疫苗接種以防止疾病擴散，雖旨在謀求大多數人民之福祉，然若導致部份人民健康因而受害，則應對其損失負有不同程度之損害賠償義務。美國與日本對疫苗接種受害者之救濟訂有完善的專門法規以茲救濟，我國病患則亦可依傳染病防治法、「預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法」或民法與藥事法等一般法申請補償。藥害救濟法之總則為「正當使用合法藥物而受害者，將獲得即時救濟」，其中合法藥物為「領有主管機關核發藥物許可證，依法製造、輸入或販賣之藥物」，正當使用為「依醫療專業人員之指示或藥物標示而為藥物之使用」。健康者接受疫苗預防注射，屬正當使用合法藥物，若因之發生嚴重副作用損害健康生命，應有藥害救濟法之適用，即時救濟之給付將由主管機關另定。

第七章 新型高致死性傳染病治療藥物法則之改進方向

新型高致死性傳染病之有效治療須依靠迅速研發之新藥物或新治療方式方能達成，而各國針對此種情況均制定特殊允准加速審查與上市之法規，已詳述於之前章節。我國現行相關法規均參照歐美，且因製藥技術水準仍不足，多數新藥均仰賴進口，故取得新藥之時間多半延遲。為避免因行政審查步驟延誤重症病患之治療與整體疾病擴散之預防，對現行窒礙耗時無效率且對病患安全增加有限之規定應加以改善。

第一節 造成新藥延遲之原因

藥物延遲(drug lag)始於1960年代的Thalidomide事件，該事件是近代各國衛生政策改變的轉捩點。Thalidomide (中譯：反應停) 是研製抗菌藥物過程中發現的一種具有抑制中樞神經作用的藥物，曾經作為抗妊娠反應藥物並在歐洲和日本廣泛使用。然而，在上市使用後不久，即出現了大量由Thalidomide造成的海豹肢症(Phocomelia)畸形胎兒，史稱「反應停事件」。1961年，這種藥品不再被允許銷售，但藥品生產者—德國格蘭泰公司(Chemie Grunenthal)始終拒絕承擔責任。直至2012年，格蘭泰公司執行長哈拉爾德·斯托克方才發表聲明，50年來首次就藥品Thalidomide導致新生兒先天畸形道歉。¹²⁸自「反應停」事件後，藥物不良反應成為決定新藥上市與否之重要議題，各國開始加

¹²⁸ "反應停事件," 維基百科 自由的百科全書. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

強藥品安全性的把關，以保護使用者的用藥安全，並建立完善的藥品審核與不良反應檢測制度，為了維護用藥的安全，新藥核准的時間(the timing of new drug approvals)便大幅延長。這種做法雖然增加了新藥的安全性，然而另一方面，卻也因此而影響到迫切需要新藥的病人用藥的可近性。藥物審核矯枉過正的結果，雖避免草率通過安全性堪慮的藥物，但另一方面，若可能延遲通過能救命的藥品，對病患與公共健康同樣有不良影響。

藥物延遲 (drug lag)在某些情況下是描述新藥開發延宕，稱為「創新延遲」(innovational lag)，而另一類「藥物延遲」則定義為某一新藥被發明並在該發明國家核准上市後，經過一段時間的延遲方為另一國引進核准使用。此種「藥物延遲」再分成兩種情況，一種是「相對性藥物延遲」(relative drug lag)，表示某些國家引入新藥會比其他的國家來得較晚；另一種是「絕對性藥物延遲」(absolute drug lag)，則指此藥自始不會被引入該國內。造成「藥物延遲」的主要原因，多為各國(特別是美國FDA)花費太多時間在藥物審核，導致過程沒有效率，且因為過於冗長的審查流程反更置病人於風險之中。此種現象也因而喚起各國檢討「藥物延遲」在自己國內的嚴重程度，並衡量「藥物延遲」之益處 (benefit) 與風險 (risk)之利弊輕重。

台灣自1995年開辦全民健保，但創新性藥品均需仰賴國外進口輸入，且須通過衛生福利部核准與健保署同意給付方得廣泛使用於被保險人，因此台灣的藥物延遲主要分成兩階段：一是上市延遲 (marketing lag)，另一段則是給付延遲 (reimbursement lag)。上市延遲就是從新藥在第一個國家核准上市到台灣衛生福利部核准上市之時間差距，而給付延遲即是藥物在台灣衛生福利部核准上市到健保納入給付之時間差距。因為台灣開辦全民健保，如果藥品沒有被納入給

付，許多民眾可能會因為藥品過於昂貴而放棄使用新藥品，使民眾的治療機會受到限制。而上市延遲的程度取決於兩段時間，一段是申請者提出的時間，若申請者較晚申請，上市延遲之時間自然就會增加；另一段是主管機關審核的時間，若主管機關審查流程沒有效率，上市延遲之時間也會拉長。而上市延遲無法區別這兩段時間，因其時間之資料取得不易，故分析探討不易。根據分析，台灣仰賴國外進口輸入之創新性藥品，較多屬類似療效之新藥，少有突破性新藥，且平均上市延遲時間長達30.5個月，遠較美國(5.6個月)，歐洲國家(8.2個月)、加拿大(18.0個月)為長；而給付延遲部分平均為衛生福利部核准上市後11.7個月才納入健保給付。因此，台灣創新延遲情形是項嚴肅的議題，衛生主管機關應重新檢視新藥申請程序與新藥核價機制，減短類似療效藥品上市之延遲，並盡可能將資源集中，鼓勵突破性新藥藥品的可近性。

台灣相較其他國家，新藥延遲之情況較為嚴重，不過從國家藥品配對比較中可發現，有些藥品在他國較早上市，而有些則是台灣居先，表示沒有任何一個國家的所有藥品上市時間都拔頭籌，不過大部分還是國外領先台灣居多，相較之下台灣上市延遲時間較長，但也不全然是審查機關以及審查流程的拖延造成，尤其是台灣早期檢查登記規定藥品須在原產國核准上市後，才能在台灣申請上市，因而導致上市延遲。以上市延遲1992~2002年之間的趨勢來看，最嚴重的延遲是在1996年的39.1個月與2000年的37.7個月，最短的則是在2002年的15個月。至於造成給付延遲之詳細原因與造成給付延遲之關鍵步驟則尚無法由衛福部所公布之資料所披露。

臺灣新藥開發的技術嚴重落後美、歐、日各國，不論是新藥開發系統、新藥設計，連周邊測試系統等都尚須建立，也因為如此衛生福

利部、生技中心等主管機關應訂定政策，在確保國人用藥安全前提下，鼓勵醫藥界的投注心力，加強研究發展之能力。藥品審查機制除考量屬於台灣本國以及亞太地區的特殊法規需求之外，應參考各國法規之優缺點，改善國內臨床試驗與新藥審查的相關法規，並促進台灣參與全球新藥研發。另外，審查小組成員應廣納各專業領域人才，包括各專科醫師、各醫藥背景、統計人員、臨床、藥理、毒理、化學製造及管制、生物製劑、藥政法規、醫工人員等專業人才，如此可加速審查過程亦能提供申請者諮詢的服務，藉由事前諮詢以避免正式送審後因為資料不足或申請流程不必要的錯誤造成拖延時程而增加開發成本。如此可使有療效之新藥加速上市，當面臨新型傳染重症時方有充裕能力及時應對。此外，台灣自行研發並獲創新突破的藥品極少，政府機關應訂立藥品新穎程度的定義系統，且列入審核上市或納入健保給付之考量，減少進口或發展與其他藥物成份類似之me too藥品，多一些具重大療效的 breakthrough 藥品，對國人健康與有效之藥價支出方有裨益。^{129 130}

第二節 造成新藥臨床試驗研究窒礙難行的原因

新藥在開發研究上須經過繁複冗長的臨床試驗前期與臨床試驗期，這之間藥廠或因缺乏進行複雜臨床試驗之能力，或因臨床試驗設計不良而導致臨床試驗失敗，造成在台灣許多原本或許有機會進入市場到病人手中的藥物，最後胎死腹中，造成藥廠與病人雙輸。

當面對致死性高之傳染性疾病流行而需要使用特殊藥品治療時，

¹²⁹ 藥政處 康照洲處長, "2009 生技產業策略諮議委員會 議題三：符合產業發展之藥物審查流程," (2009). 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

¹³⁰ 鍾佳容；黃文鴻, "A Study on Drug Innovation Lag in Taiwan," *藥物食品分析* 14:1 頁 95.03 頁 1-6+94. 最後瀏覽日期 2015 年 7 月 2 日。

因為台灣藥廠缺乏研究此類藥品的動力，在研究上有幾個困難點，例如：資訊的缺乏、疾病瞭解不完整、藥物或疫苗臨床試驗受阻甚或不能完成所有正常藥物該有的臨床試驗等，且許多藥廠多半無法承擔藥品開發過程中的龐大金額，且此種藥物使用時機不頻繁甚至有可能根本無法實際使用，藥廠研究藥品出來也都無利可圖，最後藥品還無法像正常藥品上市銷售，也無特定的顧客有此需求，此時惟有由政府採取措施，主動鼓勵學術單位和業界進行新藥和疫苗研究，提供資金援助或稅額減免以提高廠商研發生產的意願，並且提供技術指導與招募藥物研發與熟知新藥審查流程的人才，減少研究的花費和時間成本浪費，並依照案件的類型、輕重緩急將之分級簡化審查流程，縮短藥品各階段之審查時間，提供藥廠廠商更快速之審查與申請者流程，使新藥付諸臨床應用之時間能縮短，儘早投入抵抗疫情的行列。

至於國外已發展成功之藥物，必須要有特定的法規縮短藥物審查流程，使之得以迅速進口國內。以前為了保護民眾的用藥安全，設置許多嚴苛的審查，藥品必須要通過細胞、動物、臨床試驗 I~III 期，上市後仍然需要密切觀察等等，但是在面臨致死性高傳染力強的傳染病，時間分秒必爭，一個完善的緊急藥物審查法規可以讓急需救治的病人們多一線希望。

第三節 小結

我國新藥物之來源均仰賴自國外進口。國內藥廠規模過小，無力自行研發新藥，稱為創新延遲，需由行政機關提供人力、資金等協助，及立法機關對相關法規修法加以鬆綁，以提升其研發能力。若國外藥物引進我國時間過長，稱為藥物遲延。國外新藥無法上市或上市後無

法或得健保給付，分別稱為上市遲延與給付遲延。上述遲延或因審查程序過長，或因健保署經濟考量，均可影響病人獲得妥善治療之權益，特別是在急迫醫療情況時，行政部門更應調整行政程序，儘量減少或避免其發生。



第八章 結論

醫學的進步已使人類的生命與健康獲得極大的保障。多數曾經難以醫治的急性或慢性疾病在科學不斷的進展下，已能透過各種藥物加以根治或控制。人類經由歷史的悲劇中學到教訓，對使用在人體中的藥物訂定了嚴謹的審核程序，使任何藥物僅在其安全性與有效性均符合規範之標準時，方能獲得上市許可並進入臨床應用。然而，在面臨新型高致死高傳染性疾病之危害時，原有的藥品試驗流程及審查法規或將變為不盡適用，使新藥與疫苗的試驗及審查時程過長。原本為了保護民眾而設立的層層關卡，變成病患及時獲得治療藥物挽回生命健康的阻礙。

為因應此類特殊急迫情況，例如西非爆發之伊波拉病毒感染疫情，歐美各國在法律上已訂有特殊規定，例外允許針對此類嚴重急症所發展之治療藥物與方法，無須遵循標準審核程序或完備一般新藥研發所需之臨床試驗資料，旨在幫助新藥加速通過審查與快速上市。即使以美國為首的世界各國衛生主管機關對新藥的審查標準趨於嚴謹，但對其有特殊公共衛生需求、能解決嚴重疾病、可滿足未被滿足的醫藥需求的藥物開另一扇門，在嚴謹把關利益與風險的審核下，使藥廠能夠有比傳統審核更快速讓藥物上市的途徑。加速審核由於使用替代性或中間療效指標來做臨床試驗，因此可以更快觀察到藥物的療效、縮短臨床試驗的時間；Fast Track 有滾動式審查可以分次送件節省時間；突破性治療可從臨床試驗早期就可與 FDA 積極溝通解決問題；優先審查則是可以有效讓 FDA 集中力量盡可能縮短審查時間。各國甚至已立法 (Animal Efficacy Rule) 允准將未經人體試驗，但已在細胞及非人類之靈

長類動物實驗中確定為有效且安全的藥物提前到第一線進行疾病之預防或治療。在此種特殊情況下對藥物審查所做出之放寬措施，目的在增進病患之治癒機率與全體人民之健康，但理論上必將伴隨因使用未經嚴密評估之新藥物、新治療或新疫苗而造成之副作用，或稱健康受害。政府對於在此種由其背書甚或主導的人體試驗中受害之病患或人民，應當依據各種相關法律承擔救濟或賠償之責任。臨床醫師除應運用專業知識治療病患，盡量給予民眾和患者更多的醫療訊息和最新的醫療情況，更負有道德義務，給予病人對於治療選擇上的自由，在使用較新而數量有限之藥物時給予所有病人公平的接受治療的機會。

我國的 TFDA 目前審查的案件雖名為新藥，然幾乎均不是全新 NCE 審查案件，送審案件多在其他先進國家已經上市。國內藥廠與世上之大藥廠相較，規模明顯不足，可預見之未來難以自行發展治療藥物。然我國 TFDA 仍宜未雨綢繆，應先完備相關法令之訂定，一旦遭遇類似情況且接獲藥物加速審核或加速上市之申請時，能根據適當法規提供優先審查的機制，盡量縮短審查時間，另亦也提供藥廠臨床試驗設計上的建議，促使其試驗能順利地進行並取得支持新藥上市的臨床證據。最後，當藥物通過加速審查而付諸臨床使用時，監控不良副作用事件之發生，並加以妥善處理、救濟與補償。

參考文獻及書目

1. "Zmapp." 維基百科 自由的百科全書.
2. Qiu, X., G. Wong, J. Audet, A. Bello, L. Fernando, J. B. Alimonti, H. Fausther-Bovendo, H. Wei, J. Aviles, E. Hiatt, A. Johnson, J. Morton, K. Swope, O. Bohorov, N. Bohorova, C. Goodman, D. Kim, M. H. Pauly, J. Velasco, J. Pettitt, G. G. Olinger, K. Whaley, B. Xu, J. E. Strong, L. Zeitlin and G. P. Kobinger. "Reversion of Advanced Ebola Virus Disease in Nonhuman Primates with Zmapp." *Nature* 514, no. 7520 (2014): 47-53.
3. "聯合國憂心致命伊波拉病毒爆發." 地球圖輯隊 帶你看透全世界, (2014).
4. "伊波拉病毒感染." 衛生福利部疾病管制署, (2015).
5. "伊波拉病毒感染防治手冊." 衛生福利部疾病管制署, (2015).
6. "全民公敵：伊波拉病毒." 聯合新聞網.
7. "立法院公報." (2013): 第 103 卷 第 69 期.
8. Dellorto, Dr. Sanjay Gupta and Danielle. "Experimental Drug Likely Saved Ebola Patients." CNN, (2014).
9. "Mystery Ebola Virus Serum Manufactured by San Diego Firm." Los Angeles Times, (2014).
10. 廖宗志. "新藥臨床試驗相關法規介紹."
11. "醫療法." 全國法規資料庫, (2014).
12. 蔡甫昌. "參與臨床試驗的倫理考量." 健康世界 Health World, (2012).

13. "納粹人體試驗." 維基百科 自由的百科全書.
14. "塔斯基吉梅毒試驗." 維基百科 自由的百科全書.
15. 劉宏恩, 江晨恩 陸翔寧."赫爾辛基宣言 2013 年版." 醫事廣場 (TAIWAN MEDICAL JOURNAL) 57, (2014).
16. 鄧哲明."新藥的研發流程概論." 科學月刊, (2013).
17. 張念原, 中裕新藥執行長."《生技新視野》善用國內學界新藥研究能量." 工商時報, (2011).
18. America, Pharmaceutical Research and Manufacturers of. "Pharmaceutical Industry Profile 2008." (2008).
19. 張睿麟."論製藥產業之實驗實施免責." 國立政治大學 法律科際整合研究所, (2008).
20. "藥代動力學." 維基百科 自由的百科全書.
21. "安全藥理試驗." 進階生物科技股份有限公司.
22. 歐盈全、歐盈如."新藥臨床試驗簡介." 科學月刊, (2013).
23. 許耀峻."何謂臨床試驗." 義大醫院 學術天地.
24. "藥品非臨床試驗安全性規範." 行政院衛生署, (2000).
25. "Tcog (臺灣癌症臨床研究合作組織) 簡介." 國家衛生研究院.
26. 陳恆德."台灣臨床試驗發展之沿革." 醫事廣場 (TAIWAN MEDICAL JOURNAL) 54, (2011).
27. "人體試驗相關醫療法規."
28. 葉嘉新、林志六."新藥開發與臨床試驗." 秀威資訊
29. (2008).
30. "藥品優良臨床試驗準則." 全國法規資料庫, (2014).

31. "藥事法." 全國法規資料庫， (2013).
32. "銜接性試驗." 財團法人醫藥品查驗中心.
33. "銜接性試驗沿革." 行政院衛生署
34. "新藥安全監視制度." 植根法律網， (2000).
35. 陳恆德."台灣未來銜接性試驗可能的要求與評估機制." 會訊第八期 臨床試驗， (2006).
36. "銜接性試驗基準 接受國外臨床資料之族群因素考量." 行政院衛生署 藥政處， (2009).
37. "銜接性試驗 歷史緣由." 行政院衛生署 財團法人醫藥品檢查中心.
38. 柯逢年."Veregen® 成功案例分享與植物新藥研發策略." RegMed 2， (2010).
39. Masia 輝瑞公司經濟政策部主任， Neal. "智慧財產權聚焦 研發新藥的成本." (2006).
40. "新藥查驗登記 Cmc 化學製造管制." 財團法人醫藥品查驗中心.
41. "美國藥典." 維基百科 自由的百科全書.
42. "磺胺類藥物." 維基百科 自由的百科全書.
43. "二甘醇." 維基百科 自由的百科全書.
44. "美國食品藥品監督管理局." 維基百科 自由的百科全書.
45. ， (!!! INVALID CITATION !!!).
46. Stringer， Stan. "What Has Been Happening with over-the-Counter Drug Regulation."
47. Dureja， Harish. "New Drug Approval Process:Regulatory View."

- (2010).
48. Dennis S. Fernandez , James Huie , Justin Hs. "The Interface of Patents with the Regulatory Drug Approval Process and How Resulting Interplay Can Affect Market Entry." ipHandbook of Best Practices.
 49. "The Fda's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective." FDA U.S. Food and Drug Administration.
 50. "Commission Directive 2005/28/Ec." Official Journal of the European Union , (2005).
 51. Purves , John. "歐洲醫藥品管理局(Emea)對應用於人體新興醫療產品的品質評估." European Medicines Agency , (2004).
 52. "新藥查驗登記." 財團法人醫藥品查驗中心.
 53. "Tfda 藥品查驗登記手冊." (2014).
 54. 潘香櫻 , 王兆儀 , 鄒玫君 , 康熙洲 , 葉嘉新 , 陳瑩如 and 高純琇. "我國新藥審查機制之改革與展望." 食品藥物研究年報 , (2013).
 55. Cheryl. "從伊波拉看「嚴重疾病用藥促進計劃」." 股感知識庫 (2015).
 56. 魏景成. "探討美國嚴重疾病用藥促進計畫 (下)." (2014).
 57. "Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics." FDA U.S. Food and Drug Administration , (2014).
 58. Gaffney , Alexander. "Regulatory Explainer: What You Need to Know About the Regulation of Ebola Treatments." REGULATORY AFFAIRS PROFESSIONALS SOCIETY , (2014).
 59. "預告修正「新藥查驗登記優先審查機制」及「新藥查驗登記加速核准機制」草案." 衛生福利部食品藥物管理署 , (2014).

60. "Cfr - Code of Federal Regulations Title 21." FDA U.S. Food and Drug Administration , (2014).
61. 李逸琦. "美國 fda 動物療效原則 (Animal Rule)法規簡介 " RegMed 6 , (2011).
62. "Expanded Access." 維基百科 自由的百科全書.
63. "Public Law 113-5." (2013).
64. Prajapati Vishal , Goswami Rahulgiri , Makvana Pratik , Badjatya Jitendra Kuma. "A Review on Drug Approval Process for Us , Europe and India Review Article." International Journal of Drug Regulatory Affairs , (2014).
65. "Investigational New Drug (Ind) Application." FDA U.S. Food and Drug Administration.
66. "Ind Applications for Clinical Treatment: Treatment of a Single Patient in Emergency Setting." FDA U.S. Food and Drug Administration.
67. "Ebola." European Medicines Agency , (2014).
68. "Eu Offers Benefits of 'Orphan' Disease Status to Ebola Drugs." Reuters , (2014).
69. "Regulatory Approval of Treatment for Ebola Virus: A U.S. And European Perspective." SITN science in the news , (2014).
70. "恩慈使用 (Compassionate Use) 藥品申請." 台大醫院 研究倫理委員會行政中心.
71. "Compassionate Use." European Medicines Agency.
72. "Iguideline on Compassionate Use of Medicinal Products , Pursuant to Article 83 of Regulation (Ec) No 726/2004 " , (2007).
73. "因倫理或實務上不過執行人體療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查基準."

74. "行政院衛生署 t f d a 於 2012 年 2 月 公 佈 「 因 倫 理 或 實 務 上 不 適 執 行 人 體 試 驗 之 新 藥 與 新 生 物 藥 品 查 驗 登 記 」 審 查 基 準 ." RegMed , (2012).
75. "因倫理或實務上不適執行人體療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查基準." 衛生福利部 衛生福利法規檢索系統 , (2012).
76. "藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記." 全國法規資料庫 , (2002).
77. "Strategic National Stockpile." 維基百科 自由的百科全書.
78. "Strategic National Stockpile (Sns)." CDC Centers for Disease Control and Prevention.
79. "Barda Unveils Path Forward in the Barda Strategic Plan 2011-2016." Public Health Emergency.
80. Gaffney , Alexander. "Regulatory Explainer: Everything You Need to Know About Fda's Priority Review Vouchers." REGULATORY AFFAIRS PROFESSIONALS SOCIETY , (2015).
81. "Guidance for Industry Neglected Tropical Diseases of the Developing World: Developing Drugs for Treatment or Prevention." (2014).
82. "Priority Review Voucher." 維基百科 自由的百科全書.
83. "紐倫堡守則 " 維基百科 自由的百科全書.
84. 輔仁大學人體試驗委員會編譯."1949 年 紐倫堡守則."
85. "赫爾辛基宣言." 維基百科 自由的百科全書.
86. 時國銘."人體試驗之國際倫理規範：歷史的考察." 國立中央大學 哲學研究所.
87. 輔仁大學人體試驗委員會編譯."美國_1979 年貝爾蒙報告 保

護人體實驗標的之倫理原則及方針."

88. "A 型流感病毒 h1n1 亞型." 維基百科 自由的百科全書.
89. "2009 年新型流感各國疫情及反應." 維基百科 自由的百科全書.
90. 張峰義、周玉民、陳昶勳、周淑玫、胡雅容、張佳琪、石雅莉、張雅姿、蕭慶瞬、池宜倩、許建邦、林美慧、楊雅晴、郭芄、鄭玉新、楊淑兒、蔡筱芸、林美凌、李佳琳、邱柏儒、張瑋怡. "H1n1 新型流感大流行工作紀實." 行政院衛生署疾病管制局防疫風雲系列， (2011).
91. "預防接種受害救濟審議小組已總共完成 38 例死亡個案之審議，均排除與 h1n1 疫苗相關 " 衛生福利部疾病管制屬 專業版， (2013).
92. Organization, World Health. "The Ottawa Charter for Health Promotion."
93. "疫苗接種." 維基百科 自由的百科全書.
94. "Global Vaccine Safety." World Health Organization.
95. Fagan, Mary J. "Techniques to Improve Patient Safety in Hospitals: What Nurse Administrators Need to Know." Nursing Administration, (2012).
96. 李郁強、趙俊祥. "從接受預防接種者或其家屬觀點評析國家預防接種之行政程序 (上)." 全國律師 (TAIWAN BAR JOURNAL).
97. "美國聯邦巡迴區上訴法院." 維基百科 自由的百科全書.
98. "Public Readiness and Emergency Preparedness Act." 維基百科 自由的百科全書.
99. "Announcements: Countermeasures Injury Compensation Program." CDC Centers for Disease Control and Prevention, (2010).

100. "日本預防接種法 疾病管制局."
101. 楊玉玟、王馨儀、許瑜真."日本預防接種受害救濟體系考察." 行政院衛生署疾病管制局， (2012).
102. 張哲瑞， 黃玉成 邱南昌."卡介苗接種受害救濟之審議案例分析." 台灣醫界， (2013).
103. "疫苗與疫苗接種 (Vaccine and Vaccination)."
104. "預防接種受害救濟基金收支保管及運用辦法."
105. "預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法." 全國法規資料庫.
106. "國家賠償法." 全國法規資料庫.
107. "預防接種受害救濟基金徵收及審議辦法 ".
108. "反應停事件." 維基百科 自由的百科全書.
109. 康照洲處長， 藥政處."2009 生技產業策略諮議委員會 議題三：符合產業發展之藥物審查流程." (2009).
110. 黃文鴻， 鍾佳容 ；."A Study on Drug Innovation Lag in Taiwan." 藥物食品分析 14:1 民 95.03 頁 1-6+94.

附錄

附錄一、 相關法規名稱：

1. 醫療法施行細則(2010.3.12)
2. 人體生物資料庫管理條例(2011.01.26修正第29、30條)
3. 人體研究法(2011.12.28)
4. 藥品優良臨床試驗準則 (2010.07.19修正)
5. 藥品臨床試驗申請須知 (2007.09)
6. 醫療器材優良臨床試驗基準 (2007.05.17修正)
7. 臨床試驗受試者招募原則 (2007.06.06)
8. 研究用人體檢體採集與使用注意事項 (2006.08.18修正)
9. 醫療機構人體試驗委員會組織及作業基準 (2003.11.12修正)
10. 醫療機構審查會得簡易審查案件範圍 (2011.06.14新修訂)
11. 人體器官、組織及細胞輸入輸出申請表 (2005.11)
12. 人體研究倫理政策指引 (2007.07.17)
13. 基因治療人體試驗申請與操作規範 (2002.09.13)
14. 新醫療技術人體試驗計畫作業規範
15. 新醫療技術 (新醫療技術合併新醫療器材)
16. 人體試驗計畫申請資料查檢表 (2009)
17. 體細胞治療人體試驗申請與操作規範 (2003.11.04)
18. 體細胞治療基因治療人體試驗計畫申請資料查檢表 (2009)
19. 藥品生體可用率及生體相等性試驗基準(2006.5.17)
20. 銜接性試驗基準(2005.5.29)
21. 腎功能不全病患之藥動學試驗基準(2002.8.23)
22. 小兒族群的藥動學試驗基準(2002.7.23)
23. 年老病患的藥品臨床試驗基準(2001.8.7)

新型高致死性傳染病治療藥物研發相關法則之研究

24.肝功能不全病患的藥動學試驗基準(2001.8.23)

25.癌症治療藥品臨床試驗基準(1999.12.15)

26.感染症治療藥品臨床試驗基準(1999.10.25)

27.內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗基準(1999.12.21)

28.植物抽取新藥臨床試驗基準(2000.3.21)

29.核醫放射性藥品臨床試驗基準(1999.5.14)

30.心血管治療藥品臨床試驗基準 (1999.10.1)



附錄二、 台中榮民總醫院人體研究計畫受試者同意書

臺中榮民總醫院人體研究計畫
受試者同意書

敬啟者： 為增進醫學新知及提高醫療技術，進而服務社會，承蒙您自願接受(法定代理人同意)成為本人體研究之受試對象。為使您瞭解本人體研究主要內容及方法，敬請詳閱以下各項資料。若您仍對本人體研究有疑問，本人體研究計畫主持人及有關人員願意提供進一步解釋，以讓你能充分瞭解。		
計畫編號： 計畫名稱：		
計畫執行期間：西元： 年 月 日至 年 月 日 (說明：請依需要填寫，不限定一年)		
委託單位/藥廠：(若無委託單位/藥廠，此列請自行刪除) 執行計畫單位：(請詳列本院執行單位及所有可能接觸受試者資料之人員，院外人員應有機構名)		
計畫主持人：	職稱：	電話：(應有總機號碼)
共同主持人：(若無，請刪除此欄位)	職稱：	電話：
協同主持人：(若無，請刪除此欄位)	職稱：	電話：
研究人員：(若無，請刪除此欄位)	職稱：	電話：
24 小時緊急聯絡人：	電話：(建議以醫師之行動電話為宜)	
受試者姓名： 性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 出生日期： 病歷號碼： 通訊地址： 聯絡電話：		
受試者緊急聯絡人：		電話：
通訊地址：		
法定代理人/有同意權人姓名： 與受試者關係： 性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 出生日期： 身分證字號：		

通訊地址： 聯絡電話：
本同意書以下列方式向受試者說明敘述理由： <input type="checkbox"/> 口述 <input type="checkbox"/> 筆述
一、 <u>藥品或醫療技術或醫療器材全球上市現況簡介：</u> 說明： 內容應說明試驗藥品與國內及國外上市狀況及研發情形；應說明臨床試驗尚在試驗之部分。 若非藥品相關之研究，請描述試驗背景。
二、 <u>試驗目的：</u> 依據： 藥品優良臨床試驗準則第22條第1、2項，應說明「臨床試驗為一種研究，並說明該試驗之目的與其在研發階段之角色」。
三、 <u>試驗之主要納入與排除條件：</u> 依據： 1. 按醫療法第8條：「本法所稱人體試驗，係指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、新藥品、新醫療器材及學名藥生體可用率、生體相等性之試驗研究」。 2. 醫療法第79條第1項：「醫療機構施行人體試驗時，應善盡醫療上必要之注意，並應先取得接受試驗者之書面同意； <u>接受試驗者以有意識能力之成年人為限</u> 。但顯有益於特定人口群或特殊疾病罹患者健康權益之試驗，不在此限。」 3. 人體研究法第4條第1項：「人體研究：指從事取得、調查、分析、運用人體檢體或個人之生物行為、生理、心理、遺傳、醫學等有關資訊之研究」。人體研究法第12條：「研究對象除胎兒或屍體外， <u>以有意思能力之成年人為限</u> 。但研究顯有益於特定人口群或無法以其他研究對象取代者，不在此限。」 4. 民法第12條：「 <u>滿二十歲為成年</u> 。」

說明：

本段落之敘述內容須呈現計畫篩選受試者的納入或排除條件。若試驗基於安全性顧慮而排除某些病人，必須說明相關條件。

四、 受試者之招募：

說明：

請詳述最初接觸潛在受試者的方法，包含人、事、時、地、物及預計收案人數等。若有招募受試者海報廣告，請先送本會審查。

五、 試驗方法及相關檢驗：

依據：

藥品優良臨床試驗準則第 22 條，應說明參與試驗「試驗治療及每個治療之隨機分配機率」（第 3 項）；「治療程序，包含所有侵入性行為」（第 4 項）；「臨床試驗中尚在試驗中之部分」（第 6 項）；「受試者預計參與臨床試驗之時間」（第 19 項）；「大約受試者人數」（第 20 項）。

說明：

1. 本段落之重點除向受試者解釋你在做什麼以外，還需要告訴他怎麼配合(如什麼不能做)、會帶給他多少不便(如回診頻率、抽血次數及 CC 數、檢查項目、收集何種檢體、採取檢體之部位、採集組織大小、採集時間之間隔及採集頻率等)，試驗將為期多久，約有多少人參與此試驗。
2. 注意內容應盡量避免專業名詞，盡量轉換成國中程度能理解之內容。
3. 如有另一份基因研究（包含 DNA/RNA）同意書，應告知請受試者再填寫一份基因研究同意書。

範例：

「隨機雙盲研究」，可如以下描述：本實驗為隨機雙盲研究，就是為確保研究結果不被人為扭曲，有一半的受試者吃實驗用藥而另外一半的受試者則吃「安慰劑」。所謂「安慰劑」是外形和實驗用藥相同，但卻不含有效成份的藥。至於誰吃實驗用藥或誰吃「安慰劑」，則像丟銅板一樣由機率決定，不管是你或是研究醫師都不知道你吃了那一種。

六、 參加本試驗可能產生之副作用、併發症之發生率及其處理方法：

依據：

藥品優良臨床試驗準則第 22 條第 18 項，應說明參與試驗「受試者終止參與試驗之可預期情況及理由」。

說明：

可具體說明（最好以數字表達）由過去資料中，預期會達到的效果，不可誇大試驗用藥的療效；副作用的發生率有多高，最好能以百分比描述；對胚胎、胎兒、授乳、嬰兒的可能危險性；抽血可能會產生輕微的影響，如短時間的不適、瘀青、流血、腫脹或抽血部位感染的情形；抽取組織檢體是否會引起不適、感染等；發生危險或緊急狀況時的聯絡方式及處理方法，以及醫師的處置方式等，讓受試者權益有所保障。

七、 除本試驗使用之方法外，其他可能之替代治療方法及說明：

依據：

藥品優良臨床試驗準則第 22 條第 9 項，應說明參與試驗「其他治療方式或療程，及其可能之重要好處及風險」。

說明：

讓受試者知道不是非參加不可，若不參加研究時，他可接受的治療方法為何及其重要效益和危險性。

八、 預期試驗效果及對受試者可能的利益：

依據：

藥品優良臨床試驗準則第 22 條第 8 項，應說明參與試驗之「可合理預期之臨床利益」。

說明：

為表達參加研究的可能利益，必須清楚說明由過去資料中，預期會達到的效果。內容必須清楚具體，最好能以數字描述，內容必須有所根據，不能誇大，如受試者無法得到臨床效益，亦應告知。

九、 受試者在參加研究期間之禁忌、限制與應配合之事項：

依據：

藥品優良臨床試驗準則第 22 條，應適切說明「受試者之責任」(第 5 項)，及「對受試者或對胚胎、嬰兒或哺乳中幼兒之可預期危險或不便處」(第 7 項)。

說明：

試驗進行中需配合之禁忌或限制活動，如用藥、避孕、習慣、營養等之改變，不可開車、回診頻率以及是否需要空腹、需花費時間，是否需要改變正在服用的藥物/保健食品等。

十、 機密性：

依據：

藥品優良臨床試驗準則第 22 條，「經由簽署受試者同意書，受試者即同意其原始醫療紀錄可直接受監測者、稽核者、人體試驗委員會及主管機關檢閱，以確保臨床試驗過程與數據符合相關法律及法規要求，並承諾絕不違反受試者身分之機密性」(第 14 項)。「辨認受試者身分之紀錄應保密，且在相關法律及法規要求下將不公開。如果發表試驗結果，受試者之身分仍將保密」(第 15 項)。

說明：

雖然執行上一定會保護受試者之隱私權，但需說明萬一洩漏之責任問題，建議使用以下範例。

範例：

對您檢查的結果及醫師的診斷，將持保密的態度，一個研究的號碼會取代您的姓名。除了有關機構依法調查外，我們會小心維護您的隱私。試驗結果即使發表，受試者的身分仍將保密。

十一、所有參與試驗之機構名稱與試驗經費來源：

依據：

按人體研究法第 6 條第 6 項，研究計畫應載明「研究經費需求及其來源。」

說明：

本段落之內容須涵蓋所有共同參與試驗之機構名稱，角色分工與試驗經費來源。

十二、對受試者之損害補償與保險：

依據：

藥品優良臨床試驗準則第 22 條，「試驗相關損害發生時，受試者可得到之補償或治療」（第 10 項）。「如有可獲得之補助，應告知參與臨床試驗之受試者」（第 11 項）。「如有應支付之費用，應告知參與臨床試驗之受試者」（第 12 項）。

說明：

本段之內容須告知參與試驗可能得到之有關交通費用、時間、精神或工時之補償。建議使用以下 4 段文字【範例，不建議增加或修改文字】：

- (一) 如依本研究所訂臨床試驗/研究計畫，因而發生不良反應造成損害，由○○○○（請填機構全名）負補償責任。但本受試者同意書上所記載之可預期不良反應，不予補償。
- (二) 如依本研究所訂臨床試驗/研究計畫，因而發生不良反應或損害，本醫院願意提供專業醫療照顧及醫療諮詢。您不必負擔治療不良反應或傷害之必要醫療費用。
- (三) 除前二項補償及醫療照顧外，本研究不提供其他形式之補償。若您不願意接受這樣的風險，請勿參加試驗/研究。
- (四) 您不會因為簽署本同意書，而喪失在法律上的任何權利。

十三、 抽取的檢體及資料將如何處理及儲存地點

依據：

人體研究法第 19 條：「研究材料於研究結束或第 14 條第 1 項第 8 款所定之保存期限屆至後，應即銷毀。但經當事人同意，或已去連結者，不在此限。使用未去連結之研究材料，逾越原應以書面同意使用範圍時，應再依第 5 條、第 12 條至第 15 條規定，辦理審查及完成告知、取得同意之程序。」

說明：

1. 檢體之儲存（包含血液之衍生物），如僅為檢體之採集與使用，按法規所列事項，於同意書告知受試者，並取得受試者同意。
2. 若有包含基因研究(除依 ICH E15 所列定方法學研究療效與毒性相關之基因或明確之基因檢測範圍外)，則須依現行「人體生物資料庫管理條例」規定辦理。並請說明下列事項：檢體抽取○○DNA、製成○○cell line，儲存在國家、城市、機構、單位、建築物樓層、實驗室(含地址)及檢體/資料保存負責人之姓名(含國外機構)。

十四、 誰可以使用您的檢體及資料：

說明：

依「人體試驗管理辦法」、「人體研究法」及「人體生物資料庫管理條例」規定，唯有計畫主持人、共同/協同主持人及本計畫含括之人員可於研究進行期間依本研究所訂臨床試驗計畫使用您的檢體，如於研究結束後仍需使用，將依法請您另簽一份同意書。

十五、 研究結束後檢體及資料處理方法：

我同意檢體處理方法如下：

- 由臺中榮民總醫院（或○○機構）負責銷毀。
- 存放於臺中榮民總醫院人體生物資料庫，並簽署「臺中榮民總醫院人體生物資料庫參與者同意書」。
- 檢體持續保存○○年，運用規劃於.....（請主持人依法具體說明檢體

保留超過試驗執行年限時之運用規劃)，保存期限屆滿時銷毀。

- 歸還（鑒於剩餘檢體可能為病灶組織，其保存及攜帶亦可能具有感染之危險性，建議如無特殊需求及保存設備，由臺中榮民總醫院代為銷毀）。

依據：

人體研究法第 19 條：「研究材料於研究結束或第 14 條第 1 項第 8 款所定之保存期限屆至後，應即銷毀。但經當事人同意，或已去連結者，不在此限。使用未去連結之研究材料，逾越原應以書面同意使用範圍時，應再依第 5 條、第 12 條至第 15 條規定，辦理審查及完成告知、取得同意之程序。」若有其他規劃，請依第 14 條第 8 項規定，說明檢體保留之「運用規劃」。

十六、試驗之退出與中止：

您可自由決定是否參加本試驗；試驗過程中也可隨時撤銷同意，退出試驗，不需任何理由，且不會引起任何不愉快或影響其日後醫師對您的醫療照顧。當退出試驗或試驗中止時，您希望您的檢體及可辨識資料如何處理：

我同意檢體處理方法如下：

- 由臺中榮民總醫院（或○○機構）負責銷毀。
- 存放於臺中榮民總醫院人體生物資料庫，並簽署「臺中榮民總醫院人體生物資料庫參與者同意書」。
- 檢體持續保存○○年，運用規劃於.....（請主持人依法具體說明檢體保留超過試驗執行年限時之運用規劃），保存期限屆滿時銷毀。
- 歸還（鑒於剩餘檢體可能為病灶組織，其保存及攜帶亦可能具有感染之危險性，建議如無特殊需求及保存設備，由臺中榮民總醫院代為銷毀）。

依據：

藥品優良臨床試驗準則第 22 條第 13 項，說明「受試者為自願性參與試驗，可不同意參與試驗或隨時退出試驗，而不受到處罰或損及其應得之利益」。

十七、研究的成果對您不一定有實質的利益，但對未來的疾病診斷或治療可能會有所幫助。

十八、受試者權利：

- 臺中榮民總醫院將盡力維護您在試驗施行期間之權益，並善盡醫療上必要之注意。
- 本試驗已經得到臺中榮民總醫院人體試驗委員會審查通過，該委員會的審查重點即是對受試者是否有適當的保護。
- 試驗過程中，與您的健康或是疾病有關，可能影響您繼續接受臨床試驗意願的任何重大發現，都將即時提供給您。
- 如果您在試驗施行期間退出試驗，將不影響醫病關係或任何醫療上的正當權益。必要時您仍得要求臺中榮民總醫院提供與您已接受之試驗相關之必要追蹤檢查。如果您退出試驗，請與主持人聯絡。
- 參加本試驗您不需繳交任何額外費用。
- 如果您在試驗過程中對試驗工作性質產生疑問，對身為患者之權利有意見或懷疑因參與研究而受害時，您可與臺中榮民總醫院之人體試驗委員會聯絡獲得諮詢。其聯絡電話為：04-23592525轉4006，傳真號碼為：04-23592525轉4408，電子信箱為：irbtc@vghtc.gov.tw。
- 為進行試驗工作，您必須接受_____醫師的照顧。如果您現在或於試驗期間有任何問題或狀況，請不必客氣，可與在臺中榮民總醫院____部_____科的_____醫師聯絡。〈24小時聯繫電話：_____〉。

本同意書一式2份，醫師已將同意書副本交給您，並已完整說明本研究之性質與目的。_____醫師已回答您有關藥品與研究的問題。

依據：

人體試驗管理辦法第11條：「醫療機構不得向受試者收取人體試驗有關之任何費用」。藥品優良臨床試驗準則第22條：「若新資訊可能影響受試者繼續參與臨床試驗之意願，受試者、法定代理人或有同意權之人會被立即告知」〈第16項〉。「進一步獲知有關試驗之資訊和受試者權利之聯絡人，及與試驗相關之傷害發生時之聯絡人」〈第17項〉。

十九、簽名：

(1) 主持人聲明：

我保證我本人或研究團隊中的一位成員，已經對上述人士解釋過本試驗，包括試驗目的、程序及參加本試驗可能的相關危險性與利益，以及目前可行的替代治療方式，所有被提出的疑問，均已獲得滿意的答覆。

計畫主持人簽名：_____ 日期：_____年____月____日
(含共同/協同主持人，但限本院同仁)

說明人簽名：_____ 日期：_____年____月____日
(註：說明人若為計畫主持人或協同主持人，僅簽署計畫主持人欄位即可)

(2) 受試者：

經由計畫主持人說明，您已完全瞭解以上所有內容，並同意參加本研究。您將持有同意書副本，您也完全瞭解：

1. 研究過程中，相關的重大發現都將依您的決定提供給您。
2. 如果您因為參與本研究，而發生任何不適或疑問，可隨時與○○○部○○科○○醫師（聯絡電話：04-23592525 轉○○○）或監測者○○○先生/小姐（聯絡電話：0○-○○○○-○○○○）聯絡。如您對參與研究的相關權益有疑問，您可以和本院人體試驗委員會之承辦人員聯絡（聯絡電話：04-23592525 分機 4006，傳真：04-23592525 分機 4408，E-mail: irbtc@vghtc.gov.tw）。
3. 您有權利拒絕或退出本研究，並不會因此影響您應有的醫療照顧。

■ 受試者簽名：_____ 日期：_____年____月____日

■ 法定代理人/有同意權人 (如適用)：_____

簽名：_____ 日期：_____年____月____日

與受試者關係：_____

(3) 見證人：

■ 見證人簽名：_____ 日期：_____年____月____日

身分證字號：_____

聯絡電話：_____

通訊地址：_____

【有關簽署之說明】（可自行決定要保留或刪除）

1. **受試者年齡限制**：須年滿 20 歲，並為有行為能力者。
2. **本版本適用範圍**：本受試者同意書適用範圍為年滿 20 歲以上之成年人。
3. **簽署規定**：(1)受試者必須由其本人簽名，並且載明日期始得生效；(2)若未滿 20 歲、無行為能力之人（或因精神障礙或其他心智缺陷，致其為意思表示或受意思表示，或辨識其意思表示效果之能力，顯有不足者）為受試者，應由其法定代理人或家屬代為同意；(3)年齡滿 7 歲至未滿 20 歲之未成年人應由受試者及法定代理人共同簽署，其中滿 7 至 12 歲的受試者，須另加一份兒童版同意書，請用圖案表示或注音，取得其贊同；(4)若以受輔助宣告之人為受試者，應由輔助人簽名；(5)如受試者或法定代理人不識字或無法閱讀時，需見證人的簽名及受試者或法定代理人的簽名或指印，並需註明受試者或法定代理人姓名。(6)試驗相關人員不得為見證人。
4. 受試者雖非無行為能力或限制行為能力者，但因意識混亂或有精神與智能障礙，而無法進行有效溝通和判斷時，由有同意權之人為之。前項有同意權人為配偶及同居之親屬，人體試驗管理辦法第 5 條，主持人應依下列順序取得其關係人之同意：
 - (1) 配偶。
 - (2) 父母。
 - (3) 同居之成年子女。
 - (4) 與受試者同居之祖父母。
 - (5) 與受試者同居之兄弟姊妹。
 - (6) 最近一年有同居事實之其他親屬。前項關係人之同意，不得違反受試者曾表示之意思。
5. **民法相關規定**：(1)無行為能力人(在民法是指 7 歲以下之兒童，法律宣告禁治產權者)；由法定代理人簽名。禁治產人由監護人擔任其法定代理人。(2)限制行為能力人(在民法是指 7 歲以上、未滿 20 歲以下之未成年人)；則需受試者與法定代理人共同簽名。