

恩慈使用倫理議題與法規分析

蔡甫昌^{1,2} 布嘉俊¹ 莊宇真¹

摘要：恩慈使用(compassionate use)是指患有嚴重、危及生命疾病的病人，在用盡所有可行治療後，破例被容許使用「未核准之試驗中藥物」。這項制度考量到新藥核准過程費時，且末期病人通常已無法等待。目前包括美國、歐盟多數國家、英國、日本等地區，已確立「恩慈使用」制度。儘管如此，恩慈使用牽涉的倫理議題非常廣泛，包括使用高風險藥物、病人自主與知情同意、末期病人之易受傷害性等。此外恩慈使用涉及病人以外的多方利益相關者，如藥廠、監管機構、醫師甚至整個社會。本文分析恩慈使用所涉及之倫理問題，介紹先進國家「恩慈使用」管理法規，提出我國恩慈使用相關法規可參考改進之處。

關鍵詞：恩慈使用，擴大使用，試驗中藥物，未核准藥物，藥物管制，末期病人，嘗試權

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:261-71) DOI:10.6320/FJM.202405_28(3).0001

前言

「恩慈使用(compassionate use)」是指患有非常嚴重、危及生命疾病的病人，在用盡所有可行治療且無效後，可以破例被允許使用「未核准之試驗中藥物(investigational drug, ID)」的制度[1]。由於新藥獲准上市前，一般須歷經近7年以上臨床試驗和審查[2]，以證明安全性(safety)和有效性(efficacy)。當末期病人無法等待新藥獲准再使用時，往往只能尋求試驗中藥物。若病人想要使用「試驗中藥物」，參加臨床試驗幾乎是唯一途徑，還必須基於安慰劑對照、隨機及雙盲試驗等原則，剛好被分配到使用試驗藥物的「實驗組」。換句話說，病人能否使用試驗中藥物帶有運氣成分。考慮到這些病人的利益，各國紛紛發展出「恩慈使用」制度。

本文首先分析恩慈使用倫理議題，釐清恩慈使用體系背後理念的原型及應注意的倫理要項，接著概述先進國家「恩慈使用」的規範，提供我國恩慈使用相關法規之借鏡。

恩慈使用背景及定義

當代藥物審查與監管機制旨在保護民眾免受不安全和無效藥物所害。1937年的Elixir

sulfanilamide事件(在美國15個州造成超過100位病人的死亡)，促使美國國會於1938年通過聯邦食品藥物及化妝品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 簡稱Federal FD&C Act)，要求藥品上市前須經美國食物及藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准；1960年代的thalidomide事件(在世界各國造成約1萬名新生兒海豹肢等畸形或死亡)，則是促成當代藥物管理機制建立之主因，如英國於1963年成立藥物安全委員會(Committee on the Safety of Drugs)，美國國會則於1962年通過對Federal FD&C Act的修正案，要求美國FDA審查新藥必須要求有效性與安全性的證明，隔年並進一步於法規中確立臨床試驗分期[3,4]。

藥物審查制度確立後，藥品在上市前，皆必須經過嚴謹且漫長的臨床試驗，廠商提出之證據亦須經主管機關審查核准，藉此為藥品之安全性及有效性把關，避免如前述之歷史憾事重演。然而，考量某些病人罹患危及生命之嚴重疾病，且已窮盡現有核准藥物皆無效，此時若有尚在試驗中但具救命潛力的藥物，醫師及病人皆可能有及時嘗試試驗中藥物的需求；因應此需求，早在1960年代時，美國FDA最初以「早期取得/恩慈使用專案(early-access/compassionate use program)」允許特定病人

¹台大醫學院醫學教育暨生醫倫理學科暨研究所，²台大醫院醫學研究部

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

E-mail: fctsai@ntu.edu.tw

使用試驗中藥物；後續因應癌症病人對試驗藥物需求的增加，1979年訂定相關政策；1980年代愛滋病危機與相關抗議引發社會關注，促使美國FDA於1987年正式規範於試驗外使用試驗藥物之申請程序[5,6]。

不過，罹患重大疾病之病人面對使用現有核准之治療皆無效時，除了參加臨床試驗，於試驗外使用試驗中藥物(即恩慈使用)並非唯一可嘗試的選項，仍可考慮或循美國的嘗試權(right-to-try)等途徑，以取得試驗中藥物[7]。而從政府主管機關之角度，若社會正面臨亟需某重大疾病藥物之處境，亦可建立及採取加速藥物核准的機制，例如美國FDA的“fast track”或“accelerated approval”[8]，台灣的「加速核准」與「優先審查」等機制[9]。

此外，醫師可能會基於其專業與實務經驗，建議病人嘗試某種「已核准藥物」以治療「非核准的」適應症，例如該療法被核准用於治療A癌症，而醫師將其用來治療病人的B癌症，此即所謂「藥品仿單核准適應症外的使用(off-label use)」。上述皆為促進病人用藥可近性之途徑，惟本文將僅聚焦於「恩慈使用」相關倫理議題之探討。

根據美國FDA的定義，目前恩慈使用主要以「擴大取得(expanded access)」名詞稱之，是一種提供罹患嚴重或有立即生命危險之疾病/狀況病人，當無同等或令人滿意的替代治療選項可用時，使其取得試驗中醫療產品(藥物、生物製劑或醫療器材)，於臨床試驗外進行治療的潛在途徑[10]。目前世界多數國家皆有「恩慈使用」之相關機制，包括美國、英國、歐盟多數國家、加拿大、澳洲、日本等[1]，惟不同國家使用名稱可能不同，例如：“expanded access”、“special access”、“early access”或“preapproval access”等[5]。

在台灣，現行尚無針對「恩慈使用」建立之獨立規範，而是分散於藥事法、人體試驗管理辦法等不同法規，且長久以來被通稱為「恩慈療法」的案件中，尚包括如「專案進口」此種於定義上有別於恩慈使用之樣態，詳情將於本文有關台灣現況乙節中說明；另在台灣常以「恩慈療法」稱之，考量國際使用習慣與恩慈使用本質上仍與治療有別，本文選擇採用「恩慈使用」一詞以臻明確[12]。

恩慈使用的原因及正當性

在傳統藥物審查及監管機制中，病人若想嘗試尚未通過審查之藥物或治療，唯有參與臨床試驗一途；然而如前述，對於有立即生命危險，或已承受嚴重疾病折磨而藥石罔效的病人而言，一方面其未必符合納入臨床試驗之資格，其次是儘管加入但仍可能無法取得該藥物(須符合隨機分派)。當病人自主願意承擔風險以挽救自己生命，此試驗中藥物或治療相當於病人的唯一希望，基於同理心(compassion)應予以特許，此即「恩慈使用」之基本概念。

一. 臨床試驗可近性(accessibility)與隨機分派的限制

根據統計，在美國僅約3%的病人可透過一般招募途徑，成功納入臨床試驗[13]。被排除之理由包括健康狀況不良、患有其他共病、正大量服用藥物等。以第I期試驗而言，為創建一組「同質的受試者(homogeneous group)」，因健康狀況不良為由被排除者接近35%[14]。此外即使符合納入條件，也不代表能夠順利參與試驗，例如試驗名額已滿；一般而言，初期(I&II)試驗階段所需的參與者數量不及千人[15]；病人也可能礙於各種原因(例如病情嚴重)，無法前往試驗地點等[14]。

此外，病人(或醫師)可能無法得知所需的臨床試驗信息，此取決於政府對相關資訊的宣導，以及社會資訊流通的平等程度。某些國家會盡可能解決這方面的不平等，例如美國有網站可供民眾搜索臨床試驗資訊[16]。

由於臨床試驗的目的是驗證藥物，而非治療。在遵循隨機分派及雙盲的嚴謹設計下，病人必須剛好被分派到「實驗組」才有機會使用藥物。換言之，即便排除上述可近性之障礙且成功納入試驗，亦無法確保病人能使用試驗藥物。

二. 群體與個人的風險利益衡量

傳統藥物審查作為一種「預防原則(precautionary principle)」的機制，透過禁止使用未核准藥物以保障大眾利益，屬於為公共利益而犧牲個體利益的權衡手段。當考量「少數」與「罹患嚴重不治之症或有立即生命危險」病人的特殊狀況，

以及其願意承擔試驗中藥物的風險，若仍以「預防風險」作為拒絕病人用藥的理由，顯然是過於苛刻[4]。此外，甚至由於此機制不利於罹患不治之症病人嘗試任何可能挽救生命的機會，面對死亡威脅下，有病人可能造假數據以提高納入試驗的機會，或在無療效後立即退出試驗，同樣可能破壞臨床試驗運作[17]。

另一方面，藥物審查機制的核心是透過科學證據進行安全性及有效性之判斷，是否達到可供臨床端於一般大眾使用之程度；然而，若以某病人個案觀之，為病人進行是否採用某治療的風險與利益之衡量，可能會與基於群體所進行「核准與否」之判斷標準不同。以癌症藥物為例，進入 III 期試驗階段的藥物，最後獲得通過的比率接近一半[14]，或許該新藥之有效性尚未達到主管機關認為可核准用於臨床之程度，故尚未上市，但對於存活率不到 1% 的癌末病人而言，以其個人之風險利益評估，或許已達可以嘗試之程度。

嚴格禁止於試驗外使用試驗中藥物或療法，是為確保公眾不受未核准藥物傷害之風險，但也可能因此對於已承受重大生命與健康風險的病人過於嚴苛，且仍可能間接地對試驗品質帶來不利的影響。有鑒於此，在傳統藥物審查機制之外，有必要針對此類病人之福祉發展因應機制，以於科學嚴謹、病人安全、與病人自主及福祉間取得平衡。

恩慈使用的倫理議題

恩慈使用為複雜的議題，一方面，在臨床試驗環境外使用試驗中藥物，給病人用藥之行為，究竟應歸屬於臨床研究或是治療；恩慈使用的病人因其罹患重大不治之症或危急情況，屬易受傷害族群(vulnerable group)，其自主與知情同意可能受其處境影響；而前述對於其風險利益之衡量標準，亦可能有別於一般病人。

此外，恩慈使用涉及多方利害關係人，如藥廠、監管機構、醫師、病人等，牽涉的層面和議題亦非常廣泛，以下將分別從知情同意、風險利益權衡、易受傷害性、與對公共利益之衝擊進行探討。

一. 知情同意

恩慈使用情境複雜，涉及使用風險未知的試

驗中藥物，為確保病人的自願性與自主性能受到充分的保障，與防止病人遭到剝削和濫用，縱然病人可能因易受傷害性而影響其判斷，但取得知情同意之步驟仍然不可或缺。知情同意的目的是，確保病人對其決定之內容與潛在後果能有充分理解，例如可能的益處和風險、與臨床試驗之差異、可能沒有保險及賠償等[12]。取得病人的知情同意亦被列明在多國法規中[11]。儘管如此，臨床醫師仍須認知在恩慈使用情境下，取得病人知情同意的潛在倫理問題[12,19]；身患絕症且迫切尋求機會的病人，取得明確的知情同意可能不是問題，問題在於該處境很可能使其更容易受到剝削，進而減損其透過知情同意保護自己的能力[20]。故恩慈使用的知情同意過程，必須比標準醫療程序更嚴格。

二. 風險利益權衡

(一) 未經核准藥物的風險(risk of IND)

早期研究指出臨床試驗藥物獲得核准的比例約 10% [21]；根據生物科技創新組織(Biotechnology Innovation Organization)分析 2011-2020 年的臨床試驗數據，新藥成功獲得核准的機率約為 7.9%，若單以腫瘤科藥物而言則更低，僅 5.3%。其中，第二期臨床試驗為研發過程中的最大門檻，能成功進入下一階段的機率僅不到 3 成(28.9%)；若能順利進入第三期臨床試驗，成功率則增加至近 6 成(57.8%)，惟腫瘤科藥物仍有最低的成功率(47.7%)[22]。

此外，相較於臨床試驗環境會為受試者提供較好的監督和照護[14]，恩慈使用的情境下，可能因為缺乏相同環境而無法獲得相同程度療效。最後，試驗中藥物的科學證據和數據可能尚不齊全，致使醫師難以作出正確判斷，遑論病人本身。換言之，使用試驗中藥物除了療效不確定，也可能有加劇痛苦和加速死亡的風險。

(二) 財務負擔(financial burden)

除了使用藥物本身的風險，恩慈使用的風險還包括「財務風險」[14]。恩慈使用與臨床試驗不同，臨床試驗會在各方面保障受試者，包括為參與者提供保險、提供良好監督及照護以評估用藥的結果、與給予車馬費或營養費等補償。相較之下，恩慈使用的病人則通常無前述保障。

此外，儘管恩慈使用通常不會向病人收費，

但考慮藥廠的營運需求，有些國家會容許製藥公司向病人收取費用；例如，美國容許藥廠收費，但僅限生產藥物的成本，額外收取的費用可能包括藥物以外的費用，如施行療程的病房、照護、醫療專業人力等，而保險公司通常不會承擔這些費用[19]。然而，申請恩慈使用的族群，通常已因病情狀況而無法工作，面對僅存與未知的希望，縱然需要付出昂貴的治療費用，病人或家屬仍可能不計一切代價，使得病人甚至整個家庭可能陷入財務困境[14]。

(三) 病人的風險與利益權衡

當一項治療可治癒病人的機率很低，且有已知的重大副作用時，一般情況下，很可能會評估此治療的風險利益比(risk-benefit ratio)並不理想。然而，對於考慮恩慈使用的患者而言，其主觀對利益與風險的認知與可接受度很可能是不同的。因而，對醫療專業人員而言，重點在於儘可能提供病人充分的資訊，並確保病人真正理解該試驗中藥物的風險與潛在利益。在充分知情的基礎上，則應理解在此醫療決定中，除醫療及科學證據外，尚涉及個人主觀的價值判斷。對某些人而言，40%的成功率才足夠讓他願意承受該藥物的副作用，但對有些人而言10%即已足夠矣[23]。

支持恩慈使用最主要的論點為，病人應有追求活命與減少受苦的權利；因而，病人理應獲得由醫師提供關於治療選擇的充分資訊(知情)，也應被允許依其自身的風險利益閾值(risk-benefit threshold)進行醫療決定。論者主張，假設「病人有能力為自己做出適當治療決定」的程度，應隨著病人處境風險越大而提高，例如當死亡已高度可能或確定時，應給予病人最大的自我決定之權限[19]。

從尊重自主觀點而言，末期或罹患重大不治之症的病人不代表其必然缺乏自主決定的能力(competent)。例如，試驗中藥物的客觀數據可能不甚理想，病人若在充分知情下仍希望使用藥物，並不必然表示其決定是不理性或受損的；僅以普遍客觀或常規作為標準拒絕病人恩慈使用之要求，除可能違背尊重自主原則，也可能是過當的保護[14,24]。

(四) 醫師需具備之專業訓練

為病人進行恩慈使用之風險利益評估是困難

的。以美國為例，由主治醫師主動發起的恩慈使用申請案並不常見，理由之一則是法規要求醫師必須提出證據，指出對病人而言，疾病的風險大於使用該藥物的風險，但這對醫師而言是困難的，試驗中的科學證據很有限、且存在高度不確定性[19]。

除科學方面之困難外，使用試驗中藥物亦伴隨相關倫理挑戰，包括重症病人照顧、知情同意、衍生之法律責任等[4]。因此，有論者主張為病人申請恩慈使用之主治醫師應予以較高的資格要求，一方面有此需求之病人通常已罹患嚴重疾病或症狀，而使用試驗中藥物可能帶來的副作用或併發症風險未明，醫師除需具備進行前述醫療判斷之專業能力外，尚須有相關倫理訓練基礎，或至少具備一定的認知，瞭解恩慈使用可能涉及之倫理法律責任[18]。一旦察覺問題、醫師方能及時尋求其他專業協助，如醫院內部之倫理諮詢機制。

三. 易受傷害性(vulnerability)

若依尊重自主原則而允許罹患絕症患者使用試驗中藥物，理論上未必須由主管機關管理(如美國的“right-to-try”法律規定)，之所以仍需建立相關管理機制，以美國FDA為例，即是考量這類病人之易受傷害性(vulnerability)，因當病人罹患嚴重疾病且絕望時，很可能會願意鋌而走險，誤使自身嘗試無效或對其有害的產品[19]。根據赫爾辛基宣言，易受傷害族群被定義為「某些族群與個人乃特別易受傷害，而可能特別容易被錯誤對待，或招致額外傷害。所有易受傷害族群與個人，應受到特別保護之考量。」[25]。

主張應限制或嚴格管理恩慈使用的論點之一是病人極易陷於易受傷害處境，原因包括：

- (一) 信息不對稱：此議題雖普遍存在醫療場域的醫病關係中，但恩慈使用涉及尚在發展階段的科學資訊，對醫師而言要判斷風險利益已非易事，對病人而言更為困難[19]。
- (二) 醫師之利益衝突：當主治醫師同時為臨床研究者時，恩慈使用雖非正式臨床試驗，但仍可能為醫師帶來開創性的成果，若未能妥善管理此利益衝突，該醫師的病人更可能陷於易受傷害處境[4,18]。
- (三) 虛假希望(false hope)：此為恩慈使用常見的倫

理爭議，指病人對試驗藥物抱持的希望係建立在錯誤的基礎上，包括：因未能充分知情而誤解恩慈使用可能帶來的利益與風險；一般民眾不易區分恩慈使用、臨床試驗與上市新藥的差異，因而可能將恩慈使用視為「等同於治療」的選項；而病人迫切尋求有效治療的處境，使其與家屬更容易被誤導將恩慈使用視為最後與唯一選擇，忽略緩和醫療等其他方案，可能為更適合的選擇[4,23,26]。

三. 對公共利益(public good)帶來的衝擊

藥物審查是一種以群體利益為考量(population-focused approach)的機制，相對地，恩慈使用或嘗試權(right-to-try)則是期望繞過此機制，只根據病人個人的利弊作為判斷標準。恩慈使用與藥物審查機制的考量不完全一致，因而，主張限制或嚴格管制恩慈使用的理由之一，則是開放恩慈使用，恐對藥物審查機制欲維護之公共利益產生影響及阻礙[4]。

當藥物處於開發階段時，製藥公司生產藥物幾乎僅為臨床試驗，而非醫療目的；由於未能確定藥物的前景，製藥公司只會生產剛好足夠進行臨床試驗的藥物，故藥物的成本非常高[19,27]。換言之，試驗進行過程中的藥物資源實際非常稀缺。然而，恩慈使用個案的數據不能用於臨床試驗，甚至可能會降低其他病人參與臨床試驗的意願，造成試驗缺乏足夠對照組[28]，破壞「隨機與對照」(評估藥物的黃金標準)，延緩或限制藥物研究的進度[29,30]；換言之，缺乏臨床試驗將缺乏真正安全有效的治療，變相地將未來的病人置於危險之中[27]。

另一方面，藥物審查是一種以避免與減輕傷害(avoid and mitigating harm)為主要目標的機制，亦即若新藥或醫療技術具有潛在危險，相較於以危害大眾健康風險為代價，應先禁止其廣泛使用為原則。此類機制存在之必要性為[4]：根據歷史證據，藥物試驗和監管不充分會造成很大的危害；確保民眾不會使用不安全的藥物，以提昇整體社群的福祉；促使藥物製造商有動機投入研發成本以通過臨床試驗，證明其產品符合安全性及有效性標準。

以保障公共利益為理由來禁止絕症病人使用尚未核准之藥物，可能過於苛刻與不近人情；然而，

透過藥物審查機制，以優先保障群體公共利益卻有其必要性與發展脈絡。所以在發展恩慈使用規範與實務作法時，必須能兼顧現有藥物審查機制、以獲取兩者之間的平衡為宜。

各國對恩慈使用法規

多數國家皆允許於特定條件下之恩慈使用，包括美國、英國、加拿大、歐盟多數國家、澳洲、日本等。儘管各國規範不盡相同，但於：(一)病人需為身患危及生命且無現行治療方式者，及(二)藥品需正在進行臨床試驗或已在申請上市審查；此二要件基本上是恩慈使用的前提。各國之間規範的差異通常是執行上的細節，例如「是否要求 IRB/REC 審查」、「藥物相關費用由誰支付」、「是否要求醫師在用藥後報告不良事件」等。本節概述歐盟、日本及美國恩慈使用的相關規範，以與我國現行制度進行比較。

一. 歐盟

在歐盟法律框架下，歐盟指令 2001/83/EC 第 6 條規定，醫療產品必須先獲得授權才可使用，進行藥品審查的監管機構則是歐洲藥品管理局(European Medicine Agency, EMA)。而恩慈使用的法律框架，則由歐洲議會及理事會法規(European Parliament and of the Council) No. 726/2004 第 83 條第 1 款所引入[19]；根據此條文，符合以下兩個要求的病人，可以豁免歐盟指令 2001/83/EC 第 6 條對藥物的管制，進而使用未經核准的藥物[31]：

- (一) 病人罹患慢性或嚴重衰弱性疾病(chronically or seriously debilitating disease)或危及生命的疾病(life-threatening disease)，且無法透過已獲授權的醫療產品獲得滿意療效。
- (二) 藥品必須已申請上市授權或正在進行臨床試驗。

歐盟恩慈使用的審核並非由藥物審查者(即 EMA)負責。根據前述 No. 726/2004 第 83 條，附屬 EMA 的歐盟人體用藥委員會(the Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)發布《恩慈使用指引》(Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products)[32]；根據此指引，具體法規將由成員國各自制定[33]。

表一：Right-to-Try 與恩慈使用比較

	嘗試權	恩慈(擴大使用)
提出申請	主治醫師直接向製藥公司提出申請	主治醫師須向 FDA 提出申請
是否須經 IRB 審核	否	是
費用收取	可	僅可收取 FDA 核可之金額
不良事件報告	僅要求嚴重事件	藥廠必須向 FDA 報告
藥物試驗階段	僅須通過第 I 期臨床試驗	已完成或正在進行第 II 期臨床試驗。(但原則上 FDA 可批准所有階段的藥物)

二. 日本法制

日本厚生勞動省於 2016 年發布藥生審查第 0122 第 2 号建立「擴大試驗制度」(expanded access clinical trials, EACTs)，並規範於「醫藥品臨床試驗審查基準(臨床試験の実施の基準)」[34]，由「醫藥品醫療機器綜合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)」進行監管[35]。相關規定標準與歐美類似，同樣是針對罹患危及生命的嚴重疾病且無現存有效療法的病人，主要差異在於，日本恩慈使用通常是在臨床試驗招募結束後，於標準臨床試驗框架內進行的。Hideki 等人指出，此種做法較可降低恩慈使用對藥物開發的干擾[36]。

三. 美國法制

(一) 擴大取得

如前述，恩慈使用於美國稱為「擴大取得(expanded access)」，由美國 FDA 管轄[11]。根據聯邦法規，美國 FDA 應判斷擴大取得之申請案，是否符合以下標準[19,37]：

1. 病人罹患嚴重或有立即生命威脅的疾病，且無同等或令人滿意的替代治療選項可用。
2. 採取的治療對病人的潛在利益，足以正當化(justifies)該治療的潛在風險，且依該疾病或健康狀況的情境下，此風險並非不合理。
3. 依所申請之用途提供試驗藥物，不會干擾臨床試驗的開始、執行與完成。

若要申請擴大取得計畫，醫師須事前與 FDA 溝通以得到評估，取得病人知情同意與 IRB 核准，並須向 FDA 報告病人使用藥物之不良事件(adverse events)。緊急情況下可致電 FDA 申請，在取得核准後 15 天內補書面申請[4]。

(二) 嘗試權

「嘗試權(right-to-try)」相關議題從 2000 年代由公民團體提出，2014 年開始陸續在美國各州獲得通過。面對絕症病人期望嘗試試驗中藥物的需求，相較於恩慈使用機制須於主管機關監管下、作為傳統藥物審查「例外形式」進行，嘗試權則是基於病人有使用藥物之自由權為基礎，故毋須政府監管。

美國聯邦政府於 2018 年通過《嘗試權法案(Trickett Wendler, Frank Mongiello, Jordan McLinn, and Matthew Bellina Right to Try Act of 2017)》，容許符合條件的病人使用已完成第 I 期臨床試驗的藥物，廠商必須已向 FDA 提出上市申請，不需經過 FDA 和 IRB 的審核[38]。原則上，廠商並不需要承擔病人用藥的任何法律責任，也可向病人收取研究藥物的直接成本[39]。列出嘗試權法和恩慈使用的差別如表一。

嘗試權的優點是，相較於擴大取得，嘗試權於程序上簡化病人取得藥物的方式，病人與醫師能夠直接與藥廠交涉而不需經 FDA 和 IRB 審查，依循嘗試權途徑可能更快取得試驗中藥物。在恩慈使用情境，病人與醫師不能直接與藥廠交涉，必須先經過 FDA 及 IRB 的審查並獲得批准。儘管 FDA 已將審查程序簡化至 45 分鐘[40]，醫師仍需為申請案作準備，花時間研究藥物及評估。前揭額外行政成本與主治醫師需耗費的時間精力，皆為恩慈使用的實踐障礙[41]。而嘗試權則是盡可能避免前述障礙。此外，嘗試權途徑允許藥廠向病人收取費用，或許會成為藥廠提供藥物給病人的誘因。

若從尊重自主觀點，相較於恩慈使用，嘗試權更能實現病人自主權。然而，嘗試權也存在以下缺點：

1. 試驗中藥物的風險不明、藥效未知，必須確保用藥計劃的合理性、必要性。嘗試權容許病人使用僅通過 I 期試驗的藥物，然而完成 I 期的藥物中僅約 14% 可通過審查[42]，換言之，近九成藥物是不安全的或無效的。嘗試權不存在任何監督機制，難以確保用藥計畫的合理性與必要性。
2. 根據《嘗試權法案》，藥廠與醫生一般是免責的[39]，若缺乏 FDA 的監督，一旦藥廠或醫師對病人進行剝削，將欠缺保護及究責機制。
3. 如前述，此處境下使用試驗中藥物之知情同意有其應審慎考量之倫理問題，在缺乏 FDA 與 IRB 監管下，難以確保病人已有充分的知情同意。
4. 與恩慈使用相同，嘗試權僅「容許」病人使用試驗中藥物，並非要求藥廠提供藥物予病人。因而理論上循嘗試權途徑應更易取得藥物，但從實際數據來看，廠商似乎更願意提供藥物給採恩慈使用途徑者 [43]。

台灣現行制度

我國目前尚未針對「恩慈使用」建立專門之管理規範，而縱觀實務上被通稱為「恩慈療法」的案件，大致可分為以下幾種：

一. 專案進口

此為最早發展之相關規定，依據〈藥事法〉第 55 條第二項，2003 年衛生署公告修正〈藥物樣品贈品管理辦法〉，旨在提供病人及醫師從國外輸入「在國外已上市」但尚未經我國查驗登記之藥品，以診治危急或重大病患。此類亦為國內過去被歸為恩慈案件中最主要之樣態，故 2019 年食藥署再公告函示以闡明「危急或重大病患」之認定與須檢附「IRB 同意書」之應記載事項(FDA 藥字第 1081408668 號函)。惟此類案件，欲使用藥品實際已在其他國家完成臨床試驗，並經核准上市，嚴格而論，並非恩慈使用(於試驗外使用試驗中藥物)。

二. 專案核准製造與輸入

2015 年〈藥事法〉新增第 48-2 條，第一項訂「為預防、診治危及生命或嚴重失能之疾病，且

國內尚無適當藥物或合適替代療法」時，中央衛生主管機關得專案核准特定藥物之製造或輸入，據以訂定之〈特定藥品專案核准製造及輸入辦法〉第二條，即規範醫院申請特定藥品製造與輸入須檢附之資料，該條第 2 款亦闡明若藥品尚無國外上市證明與醫藥品集可檢附，則應檢附產品製造品質資料、動物安全性試驗報告、人體使用資料及風險利益評估報告替代，此即我國現行關於藥品恩慈使用之主要規定。後續亦有針對醫療器材增訂類似規範，包括〈醫療器材管理法〉第 35 條及〈特定醫療器材專案核准製造及輸入辦法〉。

三. 細胞治療

2015 年經末期鼻咽癌病友，於國發會公共政策網路參與平台發起提案，期盼能加速癌症新藥引進，以使國人能嘗試其他先進國家的癌症治療(如日本之免疫細胞治療)，衛福部於 2016 年 4 月發布〈人體試驗管理辦法〉第 3-1 條，對於特定情況病人族群，醫療機構可在既有「人類細胞治療人體試驗」下以「附屬計畫」之方式向主管機關申請；根據食藥署製作「人類細胞治療產品人體試驗附屬計畫問答集」說明，附屬計畫性質屬人體試驗，參與附屬計畫之病人亦為受試者，須符合人體試驗相關規範。

面對國內廣大病友對「細胞治療」的需求，衛福部於 2018 年 9 月進一步發布〈特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法〉(簡稱特管辦法)修正條文，針對細胞治療技術，提供醫病雙方更具可近性之途徑。其一是開放 6 種細胞治療項目，該項目因國外已施行、風險性低，或已於國內實施人體試驗累積達一定個案數，允許醫療機構經申請後直接用於符合適應症之個案治療；若是在此 6 種項目之外的其他細胞治療技術，亦可以施行計畫方式向主管機關申請，經核准後同樣可直接用於臨床治療；前述兩種經特管辦法許可施行之細胞治療技術，皆允許向病人收取費用。2023 年 2 月行政院通過之〈再生醫療法〉草案與〈特管辦法〉作法類似，惟在治療技術的範疇更擴大，將基因治療也一併涵蓋在內。

就定義而言，細胞治療之附屬計畫較接近恩慈使用，因其屬於在既有試驗存在之前提下，於試

驗外提供治療產品於有特定需求之病人；附屬計畫雖經主管機關定調為人體試驗，惟臨床研究與治療之主要目標並不相同，又恩慈使用本為例外使符合特定情況之病人可使用「試驗中藥物/療法」之途徑，若僅因施用之產品尚未通過上市許可而視為臨床試驗，無論是對於申請或審查端而言，很可能皆會產生衝突與挑戰。至於後續之〈特管辦法〉與〈再生醫療法〉草案，則屬於本文前述提及，其他增加病人對藥物或治療可近性之途徑，廠商或醫療機構毋須先施行人體試驗，故依定義而言，已不屬於恩慈使用範疇；至於此類途徑對於病人權益、醫病關係、與醫學研究發展等帶來之影響，實屬另一有待深入與多方探討之議題，但暫不在本文申論。

綜上所述，目前國內被稱為「恩慈」之相關案件，實分散在〈藥事法〉與〈人體試驗管理辦法〉等不同規範，尚未針對「恩慈使用」有專門之規範與明確定義。如自國外專案進口已於其他國家上市之藥物，與使用尚未上市之試驗中藥物，內涵上並不相同。此外，雖於現行規範中，凡涉及恩慈療法之案件，皆會要求檢附經 IRB 審查之證明文件，然而以恩慈使用而言，其性質並非純粹研究，IRB 應如何審查與監督，亦為另一待探討之議題。

有鑒於此，醫事司於 2022 年委託本文作者執行「恩慈治療之臨床倫理管理及指引計畫」，研擬適用於醫院之恩慈治療案件審查作業程序草案，釐清相關名詞定義，針對申請資格、條件、應備文件、審查流程及審查重點逐項予以闡明。

結 論

本文介紹恩慈使用之背景與定義，說明需發展此制度之原因及正當性，探討主要之倫理議題與簡述國內外法規。對於罹患不治之症且無有效療法之病人，當病人自主決定為挽救自身性命而願意使用風險高之試驗中藥物，在傳統藥物審查及監管機制外，恩慈使用之概念與實作因應而生。然而，恩慈使用有其複雜的多重面向，於臨床試驗外給予病人尚未核准之藥物，同時涉及治療與研究成分，而此類病人較易陷於易受傷害處境，其知情同意與風險利益衡量，也較一般情境下的病人或受試者更為困難。

本文業已針對恩慈使用所涉及之各種倫理議題進行釐清、界定、統整和分析，並考察國內外法規現況，期能提供我國恩慈使用相關法規修訂之參考。這些知識與倫理考量，所有將執行恩慈使用的醫師都應該有所理解與體認，並且對於選擇恩慈使用的病人進行充分的說明與溝通，以幫助其自主知情的選擇；另一方面也應轉換成研究倫理審查實務中之具體審查標準或依據，以提升這類處於極度易受傷害處境中病人其權益之保護。

致 謝

本文為作者蔡甫昌接受衛生福利部醫事司委託研究計畫之部分成果，作者感謝醫事司的協助。

聲 明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參 考 文 獻

1. Borysowski J, Górski A. Ethics framework for treatment use of investigational drugs. *BMC Med Ethics* 2020;21:116.
2. Kaitin K. Deconstructing the drug development process: The new face of innovation. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:356-61.
3. Rågo L, Santoso B. Drug regulation: History, present and future. In: van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR, eds. *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, 2nd ed. Amsterdam, IOS Press, 2008:65-77.
4. Walker MJ, Rogers WA, Entwistle V. Ethical justifications for access to unapproved medical interventions: An argument for (limited) patient obligations. *Am J Bioeth* 2014;14:3-15.
5. Kimberly LL, Beuttler MM, Shen M, et al. Pre-approval access terminology: A cause for confusion and a danger to patients. *Ther Innov Regul Sci* 2017;51:494-500.

6. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. New FDA breakthrough-drug category--implications for patients. *N Engl J Med* 2014;370:1252-8.
7. U.S. Food & Drug Administration. Learn About Expanded Access and Other Treatment Options, 2018. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options> /Accessed March 9, 2024.
8. U.S. Food & Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review, 2023. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>/Accessed March 9, 2024.
9. 財團法人醫藥品查驗中心：新藥查驗登記。 https://www.cde.org.tw/drugs/med_explain?id=24 Accessed/ March 9, 2024.
10. U.S. Food & Drug Administration. Expanded Access. December, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access/> Accessed February 1, 2024.
11. Iudicello A, Alberghini L, Benini G, et al. Expanded access programme: Looking for a common definition. *Trials* 2016;17:21.
12. Borysowski J, Ehni HJ, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC Med* 2017;15:136.
13. Lang ML. Third State Passes 'Right to Try' Legislation, 2014. <https://freebeacon.com/issues/third-state-passes-right-to-try-legislation/> Accessed Feb 1, 2024.
14. Raus K. An analysis of common ethical justifications for compassionate use programs for experimental drugs. *BMC Med Ethics* 2016;17:60.
15. 葉南君：末期病人使用試驗藥品之憲法權利？—美國法院案例研究。 *法律與生命科學* 2008;5:10-1。
16. Mytomorrows. Helping patients discover and access treatments. <https://www.mytomorrows.com/> Accessed March 9, 2024.
17. Schuklenk U. Access to unapproved medical interventions in cases of catastrophic illness. *Am J Bioeth* 2014;14:20-2.
18. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007;25:209-16.
19. Darrow JJ, Sarpatwari A, Avorn J, et al. Practical, legal, and ethical issues in expanded access to investigational drugs. *N Engl J Med* 2015;372:279-86.
20. Shorr AF. AIDS and the FDA: An ethical case for limiting patient access to new medical therapies. In: Schüklenk U, ed. *AIDS: Society, Ethics and Law*. London, Routledge, 2018:485-9.
21. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 2014;32:40-51.
22. Thomas D, Micklus A, LaFever S. Clinical development success rates and contributing factors 2011–2020, 2021. https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/ClinicalDevelopmentSuccessRates2011_2020.pdf /Accessed March 9, 2024.
23. Hordijk M, Vermeulen SF, Bunnik EM. The 'false hope' argument in discussions on expanded access to investigational drugs: A critical assessment. *Med Health Care Philos* 2022;25:693-701.
24. Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach, 445 F.3d 470 (D.C. Cir. 2006).
25. 蔡甫昌：研究倫理與赫爾辛基宣言(一)。 *健康世界* 2005;232:71-4。
26. Musschenga B. Is there a problem with false hope?. *J Med Philos* 2019;44:423-41.
27. Scharf A, Dzeng E. 'I'm Willing To Try Anything': Compassionate Use Access To Experimental Drugs And The Misguided Mission Of Right-To-Try Laws, 2017. <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/forefront.20170327.059378/> Accessed Feb 1, 2024.

28. Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, et al. Expanded access programmes: Patient interests versus clinical trial integrity. *Lancet Oncol* 2015;16:15-7.
29. Bender S, Flicker L, Rhodes R. Access for the terminally ill to experimental medical innovations: A three-pronged threat. *Am J Bioeth* 2007;7:3-6.
30. Okie S. Access before approval—A right to take experimental drugs?. *N Engl J Med* 2006;355:437-40.
31. EUR-Lex. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance), 2004. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj> /Accessed March 12, 2024.
32. European Medicines Agency. Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) no 726/2004. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-7262004_en.pdf /Accessed Feb 1, 2024.
33. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, et al. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res* 2016;5:244-54.
34. 厚生労働省：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について(薬生発 0122 第 2 号)。2016 年 1 月 22 日。 <https://www.pmda.go.jp/files/000211365.pdf> /Accessed March 12, 2024
35. 厚生労働省：人道的見地から実施される治療の実施について(薬生審査発 0122 第 7 号)。2016 年 1 月 22 日。 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc1562&dataType=1&pageNo=1 /Accessed March 12, 2024
36. Maeda H, Uchida M, Kusano M, et al. Characteristics of the Compassionate Use Program in Japan: An analysis of expanded access clinical trials from 2016 to 2021. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112:817-23.
37. U.S. Food & Drug Administration. CFR - Code of Federal Regulations Title 21, 2023. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.305> /Accessed March 12, 2024.
38. Lynch HF, Zettler PJ, Sarpatwari A. Promoting patient interests in implementing the Federal Right to Try Act. *JAMA* 2018;320:869-70.
39. Zaich S. An examination of the right to try act of 2017 and industry's potential path moving forward. *Southern California Law Review* 2019;92:331-410.
40. Jarow JP, Lurie P, Ikenberry SC, et al. Overview of FDA's expanded access program for investigational drugs. *Ther Innov Regul Sci* 2017;51:177-9.
41. Bunnik EM, Aarts N. The role of physicians in expanded access to investigational drugs: A mixed-methods study of physicians' views and experiences in the Netherlands. *J Bioeth Inq* 2021;18:319-34.
42. Walker S. Expanded access versus right-to-try. *Hosp Pharm* 2020;55:79-81.
43. Mezher M. GAO Reports on FDA, Drugmaker Efforts to Boost Access to Investigational Drugs, 2019. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/9/gao-reports-on-fda-drugmaker-efforts-to-boost-acc/> Accessed Feb 1, 2024.

Analysis of the Ethical Issues and Regulations of Compassionate Use

Daniel Fu-Chang Tsai^{1,2}, Ka-Chon Pou¹, Yu-Chen Juang¹

Abstract: Compassionate use refers to the exceptional authorization granted to patients suffering from severe, life-threatening illnesses to access 'unapproved investigational drugs' after all viable treatments have been exhausted. This provision considers the time-consuming process of new drug approval and the fact that terminally ill patients often cannot afford to wait. Many countries, including the United States, most European Union countries, the United Kingdom, and Japan, have established compassionate use regulations and practices. However, the ethical issues associated with compassionate use are extensive, encompassing the utilization of high-risk drugs, patient autonomy and informed consent, and the vulnerability of terminally ill patients. Moreover, compassionate use involves multiple stakeholders beyond the patients, such as pharmaceutical companies, regulatory agencies, physicians, and society. This article analyzes the ethical issues involved in compassionate use, introduces the management regulations of compassionate use in advanced countries, and proposes areas for improvement in our country's related regulations.

Key Words: compassionate use, expanded access, investigational drugs, unapproved drug, drug regulation, serious and life-threatening illnesses, right-to-try

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:261-71) DOI:10.6320/FJM.202405_28(3).0001

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

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

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