

藥物基因體學之政策與法律議題分析

何建志 清華大學生物倫理與法律研究中心研究員

目次

壹、導論

貳、藥物安全

參、知情同意與病患自我決定

肆、基因隱私

伍、藥物供應與正義

陸、基因歧視

柒、結論

壹、導論

在當前的常規醫療之下，使用相同藥品治療所有病患，時而會出現藥效差異。有些人服藥固然可以獲得良好結果，但是有些人的用藥效果不彰，甚至發生藥物不良反應(adverse drug reactions, ADRs)。除了環境、生活型態與用藥方式之外，人類的單一核苷酸多型性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)¹，以及隨之而來的藥物代謝反應不同，是產生藥效差異的重要原因。² 當某些人本身不具有代謝藥物所需的受體、蛋白質或酵素時，則可能發生不具藥效甚至中毒情形。例如，對於抗癲癇用藥醯胺咪嗪(carbamazepine)，某些癲癇患者使

用之後會罹患「史蒂文斯－強生症候群」(Stevens-Johnson syndrome, SJS)，導致皮膚起水泡、黏膜潰爛，及全身皮膚黏膜脫落等嚴重病情，而國內研究人員已發現史蒂文斯－強生症候群與 HLA-B*1502 基因的關連性。³

如果我們能夠根據個人基因變異分別給予不同藥品，將可以提高療效與安全性。這種「量身訂做」的個人化醫療(personalised medicines)便是藥物基因體學(pharmacogenomics)或藥物遺傳學(Pharmacogenetics)所追求的目標。⁴ 根據美國國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的定義，藥物基因體學是針對所有不同基因影響藥物的一般性研究，而藥物遺傳學是關於遺傳差異影響藥物代謝與藥物反應的研究。由於以上這二個詞彙的區分難免有武斷意味，因此 NCBI 將這二個詞彙視為可相互替換。⁵ 鑑於這兩個詞彙性質相近，概念上不易截然二分，因此本文中也採取與 NCBI 相同作法，而將藥物基因體學與藥物遺傳學視為可相互替用的概念。

除了有助於消費者用藥安全之外，藥物基因體學也能在製藥過程中發揮重要功用。在理論上，於新藥人體試驗階段，藥廠可運用藥物基因體學分析出受試者藥效反應差異的原因，從而能提供藥效與安全性的精確數據，有利於產品能通過藥事主管機關的審核；或者能夠及早在受試者中發現具有不良反應傾向者，而能夠排除這些受試者參與試驗，以維護他們的健康；或者，能夠以較少的受試者人數建立可靠的人體試驗安全數據，而節省人體試驗程序的成本。

雖然藥物基因體學具有以上許多優點，但是卻也會引發新的政策與法律問題，例如：現行藥事法與新藥審查程序能否因應這種新趨勢？當藥物基因檢驗(pharmacogenetic tests)成為使用個人化藥物的必要先行程序，隨之而來的藥物基因資訊應如何維持秘密與隱私？醫師指示服藥的知情同意程序應當如何調整？根據藥物基因體學所開發的產品，是否會造成病患、醫師與藥廠之間在法律責任歸屬上的改變？

除此之外，藥物基因體學也會在社會正義方面引發新的疑慮。例如：藥物基因體學是否只能嘉惠少數有錢人？大眾能否普遍享受藥物基因體學的利益？或者，藥物基因體學能嘉惠

多數人口，但是少數族群人口則無法獲益？如何在藥品的取得利用上維持正義與平等？藥物基因體學以基因與藥物反應結果將病患加以分類，是否將在社會關係中製造新的差異，乃至於引起基因歧視？藥物基因體學究竟更能促進病患的選擇，還是限制了病患的選擇？

以上這些藥物基因體學可能在將來引發的政策、法律與倫理議題，目前在國際間仍屬於初步探索的階段。⁶以下本文針對其中某些基本議題加以介紹與分析。

貳、藥物安全

在現行法律管制架構下，藥物必須經由人體臨床試驗程序確認療效與安全性之後，方能獲得藥物許可證。⁷鑑於藥物基因體學已經是大勢所趨，美國食品藥物管理局(FDA)藥品查驗與研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)主任 Janet Woodcock 認為，將來在審查藥物許可上市的管制程序中整合藥物基因體學觀念，已不再為「是或否」的問題，而是「何時與如何」的問題。⁸事實上，臨床藥物治療已經根據病患基因差異給予處方。例如治療乳癌藥物 Herceptin (賀癌平)，對於過度表現

HER2 蛋白質的患者有較好療效，而在其他患者上的藥效較差。⁹

藥物基因體學對於藥物安全管理所帶來的新衝擊，在於如何處理基因與藥物反應之間的機率與不確定性。基於既有的基因與疾病知識，我們已知道基因與疾病之間的因果關係不必然呈現絕對的關係。在多基因疾病 (polygenic disorders) 的情形，疾病的發生取決於許多基因的共同作用，而非來自單一基因。在多因疾病 (multifactorial disorders) 的情形，疾病則同時受到基因與環境的影響。即使是單一基因疾病 (single gene disorders)，每個病患的發病時機與嚴重性仍有個別差異。基因影響力的不確定性，同樣也出現在基因與藥物反應的情形。如果特定基因型病患使用某種藥品將有 20% 機率發生嚴重藥物不良反應，而其他基因型病患則只會有輕微不適，請問這種藥品是否「安全」？我們應否許可這種藥物上市？

為了因應藥物基因體學的趨勢，目前各國政府主管機關已經著手進行相關研究，並檢討如何調整現行審查程序。如美國 FDA 已經在 2005 年 3 月公告提交藥物基因體資料指導方針。¹⁰ 於 2007 年 3 月，美國健康與人類服務部遺傳學、健康與社會諮詢委員會，針對藥物基因體學的研究、醫

療、公共衛生與藥政管理議題完成了一份評估報告。¹¹ 加拿大衛生部於 2007 年 2 月 14 日公告提交藥物基因體資訊指導方針。¹² 而國內衛生署則在 2005 年 10 月 13 日公告「藥物基因體學研究之受檢者同意書內容參考指引」。¹³

關於藥物基因體學與藥物上市審查的安全問題，最關鍵的部分在於判斷藥物基因體研究的分析效度 (analytic validity) 與臨床效度 (clinical validity)，亦即在學理與實際應用上，藥物基因體資訊如何能成為被接受的科學證據。¹⁴ 基因研究是一個快速發展的學術領域，在國際間基因研究不斷推陳出新的現況下，如果藥廠提出藥物基因體資訊證明藥物安全性及療效，則主管機關應如何進行審查？何種生物標記 (biomarkers) 才是能夠被接受的科學證據？對於這些問題，目前原則上仍只能採取個案判斷的方式，而參考所涉及特定基因標記上的研究發展成果，及該項藥物的人體試驗數據加以認定。

在傳統新藥開發程序，於實驗階段增加受試者人數與族群差異性，可增加藥效評估正確性，但是如此作法在藥物基因體學典範下將不當然具有必要性。一方面，增加受試者人數與族群差異，其目的是在新藥上市後保

護消費者安全，但這項目的則可以在實驗階段透過藥物基因體學研究予以實現，亦即，藥物不良反應的潛在受害者，可透過藥物基因體學研究事先指認。另一方面，如果基因檢驗發現特定受試者有用藥高度風險，爲了維護受試者健康安全，便不該使他們參與試驗。因此，在藥物基因體學典範下，可預料受試者基因族群多樣性將會減少。而這些以藥物基因體學所設計開發的藥物，在將來上市之後，對於帶有某些變異基因的病患或族群，便缺乏藥效與安全性的參考資料，因此在用藥處方及藥物供應上將會引發新的問題（詳後討論）。

由於藥物基因體學產品採取分眾化的設計方式，因此在行銷與使用上，必須更加注意藥品標示問題。在邏輯上，我們可以將藥品標示分爲正面標示與負面標示二種。在正面標示的情形，即標示出該藥物的適應症，如先前提過的乳癌藥物 Herceptin（賀癌平），其適應症標示爲：「轉移性乳癌(MBC)：單獨使用治療腫瘤細胞上有過度 HER2 表現，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。與 Paclitaxel 或 Docetaxel 合併使用時，用於治療未接受過化學治療之轉移性乳癌病人。早期乳癌(EBC)：Herceptin 適用於做爲經過外科手術、化學療法

（術前輔助治療或輔助治療）治療後之 HER2 陽性早期乳癌患者的治療用藥。」¹⁵ 在負面標示的情形，則有「警告」（Warnings）與「禁忌」（Contraindications）二種標示方式。前者例如在美國上市的藥品 Purinethol，對於 TPMT 基因缺陷的病患，使用常規劑量將會導致藥物毒性風險，因此標示上警告必須減量使用。後者例如，thioridazine 對於基因缺陷導致 P450 2D6 活性不足的病患，則禁止加以使用。¹⁶

當藥廠與醫療人員能以藥物基因體學細分用藥人口，雖然可提升產品與服務的精確程度，但另一方面卻也可能引發更多的「衍單核准適應症外使用」（off-label uses）問題，亦即將藥物用於未經主管機關核准的病症或病患。如前所述，當藥物開發者應用藥物基因體學，將可能導致受試者人數或基因多樣性減少。當試驗標的範圍以外的病患沒有其他更佳藥品可用，而必須使用這項藥品時，則醫師與病患都必須便面臨更複雜的適應症外使用問題。對適應症範圍以外，卻也不屬於警告與禁忌範圍的病患，當醫師給予處方時，將難免使醫療效果及法律責任上出現更多不確定性。關於法律責任的判斷，則有以下二個層面：首先，如果醫師沒有在處

方前向病患說明適應症外使用，則醫師便是疏於履行法律上告知義務。其次，這些試驗標的外的病換能否使用該項藥物，本身涉及治療風險與病患利益衡量的專業複雜判斷，如果因而發生藥物不良反應，將會是醫療過失糾紛的來源。¹⁷

相對於現今用藥實務，藥物基因體學的新特徵是使用藥物前需經過基因檢驗(genetic testing)。所謂基因檢驗，是分析 DNA 分子、染色體或基因產物如酵素與蛋白質等等，而判斷個人是否帶有特定的變異基因。¹⁸ 唯有經由基因檢驗程序之後，方能夠根據病患基因型差異而選擇藥物。基因檢驗程序的可靠性，將是決定病患是否能選擇適當藥物的關鍵之一。在實施基因檢驗過程前，如果沒有提供適當解說或諮詢，即是未盡到法律上告知義務。而在操作基因檢驗發生失誤，將危害病患選擇藥物的正確性與健康。即使是合乎專業標準的操作，也可能有少數「偽陽性」(false positives)或「偽陰性」(false negatives)的結果出現。¹⁹ 由以上這些潛在問題可知，根據藥物基因體學設計的藥物，除了必須注意藥物本身的安全性，基因檢驗的可靠性與相關操作實施程序也必須加以注意。

參、知情同意與病患自我決定

在臨床治療上，為管制藥物的適當使用，現行法律建立了醫師處方藥與非醫師處方藥的區分。²⁰ 對於健康有重大影響的藥物，或使用上高度依賴專業知識的藥物，應由醫師開立處方，而不得由病患自行購買服用。而在未來藥物基因體學的環境下，藥物設計與生產將日趨多樣化，使用藥物也將需要更多複雜的基因知識與藥物知識，因此可以預見處方藥管制的範圍將會更加擴大，而病患在用藥上的自我決定權，將會更加依賴於專業醫師的解說才能實現。

雖然藥物基因體學能夠維護病患健康與用藥安全，但是，另一方面，藥物基因體學是否會限制了病患使用藥物上的自主性與自由選擇？例如，當藥物基因檢驗顯示某些病患是用藥高風險者，是否意味著這些病患不可使用這項藥物？或者，如果病患拒絕從事藥物基因檢驗，是否必須禁止病患使用藥物基因體學產品？

為了回答以上這些問題，我們有必要參考英國 Nuffield Council on Bioethics 所強調的一個基本觀念：藥物基因檢驗無法絕對斷定特定藥物在某一個病患身上一定有效或無效，而只能提供機率性的資訊。

²¹ 基於這個了解，我們自然不會使藥物基因體學考量成爲醫療判斷的唯一決定因素。固然藥物基因資訊在治療上具有參考價值，但是醫療決策仍應取決於醫師對於病患的所有認識，以及病患本人的自我決定，而不應以藥物基因資訊作爲絕對的判斷準則。因此，當藥物基因檢驗顯示病患使用某種藥物的不良副作用機率比一般人更高，然而卻沒有其他更有效或更安全的治療方法可得，則病患選擇這項藥物仍是合理決定。當然，爲了免除對於未來藥物不良反應的醫療行爲責任，醫師必須在病患用藥前提供充分說明。至於在病患拒絕從事藥物基因檢驗的情形，我們仍應尊重病患的自我決定，但醫師仍應提供其他可用治療選擇的資訊，以促進病患能獲得適當的醫療照顧。而 John A Robertson 等人也認爲，藥物遺傳學的適當功能，應在於扮演「修正式守門人」角色，而非「嚴格守門人」角色。²²

由以上的討論可知，爲了使藥物基因體學的應用發揮最大利益，必須有賴於醫師專業說明的配合。首先，醫師應說明藥物基因體學的基本原理以及藥物基因檢驗結果的統計學意義。因此，即使檢驗結果顯示病患的基因型適合某種藥物，也不表示病患使用藥物後絕無任何風險。或者，即

使檢驗結果顯示病患的基因型不適合某種藥物，也不表示病患使用藥物後必然發生藥物不良反應。其次，在病患不願意接受藥物基因檢驗的情形，醫師仍應協助病患從事使用藥物的最佳選擇。當醫師提供充分解說之後，才能免於未盡告知義務的法律責任。

肆、基因隱私

如前所述，藥物基因體學的應用將依賴於基因檢驗。當藥物基因體學成爲製藥產業的趨勢，將促使基因檢驗的使用增加，也將導致個人基因資訊的分析、收集、儲存、利用更加普及。藥物基因體學對於基因隱私議題帶來的挑戰在於，我們如何看待藥物基因檢驗所產生的基因資訊？

在目前法學文獻上，關於基因資訊地位的一般性討論主要有二種立場：一種立場是將基因資訊視爲一般醫療資訊。另一種立場則是認爲基因資訊與一般醫療資訊有所不同，因此應當分別處理，而這種立場通常被稱爲基因例外主義(*genetic exceptionalism*)。關於基因例外主義與基因非例外主義究竟孰是孰非，在學者間目前仍在爭議之中。²³ 對於基因資訊地位的問題，本文認爲，我們不須也不應過多陷入抽象性與一般性爭論，而應在各種具體的實踐領域中，分別判斷

基因資訊的操作後果與技術、社會涵意。在臨床治療與用藥的脈絡下，原則上我們不需採取基因例外主義管制藥物基因資訊。藥物基因資訊的意義在於顯示個人基因型(genotype)與某一種藥物反應的關係。當這種資訊不顯示個人其他重要生理或心理特徵時，則相較於一般的個人醫療資訊或病歷，藥物基因資訊並沒有特殊的人格意義，因此在法律上不需要以特殊方式處理。而當藥物基因資訊能顯示個人重要生理、心理特徵時，則需要特別加以處理。²⁴ 當然，醫療專業人員如醫師、藥師、檢驗師等，仍應依據既有的法律規定與專業倫理處理病患的藥物基因資訊。

除了管理藥物基因檢驗結果的資訊之外，在臨床應用上，將來藥物基因體學或許將引發涉及基因隱私的強制檢驗爭議。如果有 5%的病患因為基因型變異導致使用特定藥物將產生嚴重不良反應，而除了基因檢驗之外無從判斷究竟何人是用藥高風險者，則是否我們必須強制要求所有人使用這項藥物前必須接受基因檢驗？以憲法隱私權的一般原則初步認定，強制基因檢驗的確侵害了病患在個人基因資訊上的自我決定權。另一方面，基於憲法「比例原則」可知，以法律實

現特定政策目的必須選擇「最小侵害手段」，否則法律應被認為抵觸憲法。如果由醫師為病患提供解說即可避免藥物傷害，則法律不應要求強制檢驗，而應將該藥品列入醫師處方藥管制，由醫師作為用藥安全守門人即可。當然，在此情形下，醫師在提供醫療服務過程中的說明，必須充分解說用藥安全與病患基因的關連性，否則，當病患於用藥後發生健康受損時，醫師恐將因未盡告知義務而成立法律上過失責任。

不過，如果在某些情況下，強制檢驗是一種最有效率或最能預防藥物傷害的作法，則強制檢驗之合憲性判斷，應進一步思考強制檢驗所生之利益與因此而受侵害之自由權利，這二方面利益在價值上的相對輕重是否合乎比例性。例如，當某種疾病有多達 10%的病患可能遭受嚴重藥物不良反應，除了基因檢驗之外無從判斷哪些人是用藥高風險者，而一概強制所有病患使用藥品前必須經過檢驗，將能夠實際上大幅減少藥物不良反應，則在這些條件下，法律要求使用藥物前必須接受基因檢驗，應可通過比例原則的合憲性審查。換言之，如果僅僅將特定藥物列入醫師處方藥管制，仍不足以避免病患從事不適當的用藥決

定²⁵，則強制檢驗是一個可被接受的作法。

對於基因檢驗後發現的用藥高危險群人士而言，強制檢驗提供了重要的醫療資訊，因此強制檢驗的合憲性應當是相當明顯。至於在基因檢驗後的非用藥高危險群人士而言，乍看之下強制檢驗並未對他們提供重要醫療資訊，因而似乎這對他們構成了不必要的額外負擔。不過，如果在檢驗之前無從判斷究竟何人是用藥高風險者，鑑於預防藥物不良反應是一項重要的公共衛生政策，因此我們不能僅僅以個案結果而否認強制檢驗措施在制度上的合理性。²⁶ 當然，如果病患非常重視個人基因隱私，而不願接受強制藥物基因檢驗，則選擇不使用特定藥品即可免除強制檢驗的負擔。換言之，強制檢驗只附隨於特定藥品的使用，如不使用該特定藥品，即不在應受強制檢驗範圍之內。

在臨床治療領域之外，藥物基因體學是否會在家族成員之間引發基因隱私衝突？個人從事藥物基因檢驗之後，有無義務將藥物基因資訊告知家族成員？家族成員有無權利知悉個人藥物基因資訊？本文認為，對於這個問題，最佳的法律規範方式並非可以一概而論，而必須依據藥物與個別藥物基因檢驗的特徵個案決定。如前所

述，藥物基因檢驗資訊的意義只是在於顯示個人的基因型與某一種藥物反應的關係。當藥物基因資訊對於其他家族成員在健康管理與生育規劃上的影響不大時，則法律不需要賦予家族成員知悉個人藥物基因資訊的權利，也不需課予個人告知家族成員的義務。如果家族成員有使用藥物的必要時，可自行從事藥物基因檢驗，而不需依賴其他家族成員的藥物基因資訊選擇藥物。況且，藥物不良反應在家族成員之間也可能有個別基因變異，此時知悉其他家族成員藥物基因資訊，在醫療目的上無法實現重要利益。

當藥物管制機關利用藥物基因體學進行藥物上市許可審查，有可能引發新的基因隱私問題，例如主管機關可否要求藥廠提供受試者基因資訊？²⁷ 如果主管機關能夠自藥廠獲得受試者的基因資訊，而這有助於藥物安全性評估時，則為了促進藥物上市後的公眾健康安全，則主管機關請求提供受試者基因資訊具有合理性。由於各種藥物與適應症的特徵具有個別差異，因此關於判斷受試者基因資訊在審查藥物程序中的價值，以及是否藥廠應提供受試者基因資訊，應依個案情況分別認定。

伍、藥物供應與正義

在市場經濟體制下，是否藥物基因體學的發展將導致使用藥物資源分配不均？第一種資源分配不均的可能性是，藥物基因體學的利益將只限於成爲少數有錢人享受。而第二種資源分配不均的可能性則是，大眾可能因藥物基因體學而獲益，但是少數帶有特殊基因型的人口無法享受藥物基因體學的利益。

第一種資源使用的不均等問題其實不限於生命科學領域，在一切科學技術領域中均可發現這種現象。例如資訊與通信產品，最新的科學技術成果往往在開始時都只能由少數人利用。至於在醫療領域，新產品或新的治療方法也都不是所有人都有財力能利用。不過，如果我們轉換觀察角度，亦即以樂觀主義觀點取代悲觀主義觀點，則可發現這種科學技術利益分配不均現象在長期而言具有正面價值。雖然在短期間一般人無法即時享受最新科學技術利益，但是正因為財力較佳者成爲先期使用者，因此他們爲廠商的研究發展投資提供了經濟誘因，也使得一般人能夠隨著技術更加成熟而一起享受科學技術利益。

至於第二種資源使用的不均等問題，其實是既有孤兒藥(orphan drugs)

問題的延伸。向來罕見疾病(rare diseases)患者往往面臨無藥可用的困難。在市場經濟制度下，當藥物需求達到一定數量，才能使藥廠有足夠誘因投下資金從事研發及生產。因此，即使禿頭、肥胖、性無能不至於嚴重影響人類健康與生存，但是因爲市場需求很大，藥廠仍願意積極投資這些藥物的研究發展與生產。反之，如果市場需求量少，則即使是能夠拯救生命的藥物，藥廠也沒有意願進行研究發展與生產。

在未來藥物基因體學的發展之下，當我們發現某種特殊基因型人口在使用藥物的不良反應機率上比一般人口更高，而這些特殊基因型人口數量很少時，這些人在用藥上可能將面臨「類似於」既有的孤兒藥問題。這裡的「類似孤兒藥問題」，與目前標準定義的孤兒藥情形並不完全相同。根據國內現行罕見疾病防治及藥物法第15條第1項，所謂「罕見疾病藥物」是「主要適應症用於預防、診斷或治療罕見疾病」的藥物。然而，藥物基因體學產品所治療的疾病卻不一定是「罕見疾病」，而可能是常見的癌症或心血管疾病，因此罹患這些常見疾病的人士並非「罕見疾病病人」。如果某種治癌藥物用於特定基因型患者的不良反應機率較高，而使這些患者不

適用這種藥物，則這些患者雖然面臨無藥可用的困境，但他們的用藥問題無法適用罕見疾病防治及藥物法，也因此不能依據該法相關規定獲得各種優惠補助。於藥物基因體學的發展趨勢下，關於取得藥物的補助，如果我們認為這些患者應當與標準罕見疾病病人受到平等對待，我們便需要修改現行法上的罕見疾病藥物定義，或針對藥物基因體學因素而無法安全使用一般藥物的病患，增列得準用罕見疾病藥物相關規定之條款。²⁸

藥物基因體學所引發的相關孤兒藥問題，除了罕見疾病防治及藥物法之外，也涉及社會保險的層面，亦即全民健康保險法架構下的藥品給付問題。根據全民健康保險法第 39 條第 12 款規定，主管機關得公告不給付之診療服務及藥品。目前衛生署中央健康保險局已制訂「全民健康保險藥品給付規定」，並時常以公告進行修正補充。以先前提過的抗癌藥物 Herceptin 為例，「全民健康保險藥品給付規定」便有如下規定：「1.單獨使用於治療腫瘤細胞上有過度 HER2 表現，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。2.需經事前審查核准後使用。」關於 Herceptin 的這項健保規定，其實際影響在於，非屬於 HER2 蛋白質過度表現的病患，如果使用了 Herceptin

進行治療，則無法請求健保給付藥物費用。

Lipton 曾經以假設案例提問：如果具有特定基因型者使用某種藥物的治療成功機率只有 20%，則政府可否不予補貼或給付？²⁹ 在國內現行法律制度下，這個問題即屬於請領健保給付事項。對此，全民健康保險法第 39 條有 11 款具體的列舉規定，至於其他情形則是在第 12 款留下空白概括規定：「其他經主管機關公告不給付之診療服務及藥品。」針對全民健康保險法第 39 條第 12 款是否違背法律明確性原則，2001 年 4 月 20 日公布的大法官釋字 524 號解釋曾指出：「全民健康保險為強制性之社會保險，攸關全體國民之福祉至鉅，故對於因保險所生之權利義務應有明確之規範，並有法律保留原則之適用。若法律就保險關係之內容授權以命令為補充規定者，其授權應具體明確，且須為被保險人所能預見。」

不過，釋字 524 號解釋卻未將全民健康保險法第 39 條第 12 款宣告違憲，而僅僅對主管機關採取勸說與建議：「主管機關自應參酌同條其他各款相類似之立法意旨，對於不給付之診療服務及藥品，事先加以公告。」就此，在本號解釋施文森大法官的部分不同意見書中即指出：「因行政院衛生

署既為審核全國醫療服務及藥品之主管機關，同時又為健保主管機關及健保保險人（健保法第三條、第六條），於此三位一體、角色混淆之情形下，縱對本款採取多數意見所謂：『主管機關自應參酌同條其他各款類似之立法意旨，對於不給付之診療服務及藥品，事先加以公告』之解釋，就本款之適用加以一定程度之限制，仍難完全排除主管機關及其所屬之『健保局』對於治療某些承保在內傷病所必需之醫療服務及藥品是否給付為行政裁量，憑增健保承保範圍之不確定性，健保於此一意義下成為另一種形式之社會扶助或社會救濟，與多數意見所強調之明確性原則不盡相符。」

在現行法律制度下，當少數基因變異人口無法安全使用一般藥物時，首先必須面臨的困難抉擇，便是先前討論過的核准適應症外使用問題。即使病患願意承受核准適應症外使用的風險，接下來仍必須面對健保給付的問題。當然，藥物治療一旦涉及核准適應症外使用，便無法保證能夠發揮適當療效，而健保主管機關因此不給付核准適應症外使用的藥物，的確有避免醫療資源浪費的合理考量。如果病患不服主管機關的規定或決定，則得基於被保險人身分，依全民健康保險法第 5 條及全民健康保險爭議事項

審議辦法，向全民健康保險爭議審議委員會申請審議。如被保險人對爭議案件之審議不服，得依法提起訴願及行政訴訟。³⁰

根據以上的現行法律分析，當藥物基因體學引發核准適應症外使用的健保給付問題，病患可能必須承受醫療風險及繁複的法律程序，方能為自己爭取用藥權利。對於一般病患而言，如此繁複的層層法律程序（向健保局申請事前審查核准、向全民健康保險爭議審議委員會申請審議、向主管機關提起訴願、向法院提起行政訴訟），或許會是他們為維持生存與健康的最大障礙。為了避免人民指責「法律殺人」或「制度殺人」，政府中醫療、藥政及健保單位，應先針對藥物基因體學相關議題進行事前研究，並提出合理的作業標準與判斷原則加以因應，而不應在問題發生之後，由病患自行經歷繁複法律程序辛苦奮鬥。³¹

陸、基因歧視

基因歧視(Genetic Discrimination)是來自於應用基因檢驗與基因資訊的可能社會後果。根據個人基因變異而進行差別待遇是否屬於歧視，以及這種差別待遇的合理界線何在，這些議題目前仍在爭論之中，尤其使在保險與就業方面。由於藥物基因體學的臨

床應用必須實施基因檢驗，因此也可能產生基因歧視的疑慮。不過，由於藥物基因資訊只在於顯示個人基因型與用藥反應之間的關係，因此在意義上與既有的就業與保險基因歧視類型不同。當一個人帶有變異基因以致於發生疾病機率較高，因而在就業與保險上遭受差別待遇，這是已經受到廣泛討論的基因歧視類型。藥物基因體學可能引發的基因歧視問題，則在於發病後的治療過程，亦即保險公司可否根據醫療成本差異，而針對特定基因型用藥人口收取較高保費？

關於保險上根據用藥風險與成本而差別收費，其合理性應取決於科學知識及保險精算原則。根據風險高低計算保費，已經是保險業的基本經營原則。如果在醫學上有充分證據認定基因型變異導致用藥或治療成本顯著差異，而且藥物基因資訊的預測準確性高，則保險公司根據用藥風險差別收費，應當是一種具有合理根據的契約行爲。³² 當然，如果保險公司處於市場上的獨佔地位，則法律上對於這種契約行爲的合法性判斷應當更加嚴格，以避免保險公司的契約設計違反醫學與保險精算原則。

柒、結論

藥物基因體學可望在將來能爲人類健康提供重大助益。但是我們需要在醫療法、藥事法、罕見疾病防治及藥物法、全民健康保險法等各項制度上有所準備因應，方能減少藥物基因體學對藥品安全、基因隱私與病患自我決定的負面影響，並維持醫療資源供應的平等與正義。本文已針對藥物基因體學以上基本問題進行分析。對於進一步的各項具體議題及細節，今後我們必須深入研究科學知識、藥物管制、臨床治療與法律規範的互動，方能完整回應藥物基因體學帶來的各種挑戰。而更重要的，則是在醫學、藥學及法學領域，投入藥物基因體學研究並培養法律管制所需的跨領域人才，才是維護國民健康的根本之道。

註：

1. 單一核苷酸多型性(Single nucleotide polymorphisms SNPs)是 DNA 序列上的某核苷酸（如 A,T,C,或 G）發生變異。根據一項 2001 年的研究，人類之中有 142 萬種單一核苷酸多型性，見 R. Sachidanandam, D. Weissmann et al., A Map of Human Genome Sequence Variation Containing 1.42 Million Single Nucleotide Polymorphisms, 409 NATURE 928-33 (2001).

2. 雖然多數科學家肯定基因變異與藥物不良反應之間的關連性，但亦有持不同意見者，見 Kathryn A. Phillips et al., Potential Role of Pharmacogenomics in Reducing Adverse Drug Reactions, 286 JAMA 2270, 2275 (2001).
3. 這項傑出研究成果，來自於中研院與長庚醫院研究團隊的發現，見 428 NATURE 486, 486 (2004).
4. 關於藥物基因體學及藥物遺傳學的原理與應用，見 Julie A. Johnson, Pharmacogenetics: Potential for Individualized Drug Therapy Through Genetics, 19 TRENDS IN GENETICS 660 (2003)，以及 Klaus Lindpaintner, Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development: An Overview, 41 CLINICAL CHEMISTRY & LABORATORY MEDICINE 398 (2003).
5. 見 NCBI 網頁：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/pharm.html>。其他將藥物基因體學與藥物遺傳學視為可相互替換的見解，見 Patricia M. Festin, The Regulatory, Economic, and Privacy Implications of Pharmacogenomics, 10 VIRGINIA JOURNAL OF LAW & TECHNOLOGY 1, 2 (2005).
6. 關於藥物基因體學的倫理與政策議題基本討論，見 Allen Buchanan, Andrea Califano, Jeffrey Kahn, Elizabeth McPherson, John Robertson, and Baruch Brody, Pharmacogenetics: Ethical Issues and Policy Options, 12 KENNEDY INSTITUTE OF ETHICS JOURNAL 1 (2002); P. Lipton, Pharmacogenetics: the Ethical Issues, 3 THE PHARMACOGENOMICS JOURNAL 14 (2003); Nuffield Council on Bioethics, PHARMACOGENETICS: ETHICAL ISSUES (2003); 法律方面的基本討論，見 Tilo Mandry, Legal Implications of Pharmacogenomics Regarding Drug Trials, Drug Labeling, and Genetic Testing for Drug Prescription: An International Approach, 59 FOOD AND DRUG LAW JOURNAL 519 (2004).
7. 國內藥事法將藥品及醫療器材均歸為應受管制之藥物，見藥事法第 4 條：「本法所稱藥物，係指藥品及醫療器材。」關於藥品上市管制，見藥事法第 39 條第 1 項：「製造、輸入藥品，應將其成分、規格、性能、製法之要旨，檢驗規格與方法及有關資料或證件，連同原文和中文標籤、原文和中文仿單及樣品，並繳納費用，申請中央衛生主管機關查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入。」

關於醫療器材上市管制，見藥事法第 40 條第 1 項：「製造、輸入醫療器材，應向中央衛生主管機關申請查驗登記並繳納費用，經核准發給醫療器材許可證後，始得製造或輸入。」。至於查驗登記程序之規定，見衛生署依藥事法第 39 條第 4 項及第 40 條第 3 項授權所制訂之藥品查驗登記審查準則與醫療器材查驗登記審查準則。以藥品查驗登記為例，依藥品查驗登記審查準則第 22 條規定，申請人應檢附臨床試驗資料，並依衛生署藥品優良臨床試驗準則之規定，執行臨床試驗。

8. L J Lesko and J Woodcock, Pharmacogenomic-Guided Drug Development: Regulatory Perspective, 2 THE PHARMACOGENOMICS JOURNAL 20, 21 (2002).

9. 以國內為例，衛生署已於 2004 年 2 月 4 日以衛署菌疫輸字第 000790 號核發「賀癌平凍晶注射劑 150 公絲」藥物許可證，見衛生署藥政處「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢」網頁：<http://203.65.100.151/default.htm> (last visited Jan. 5, 2008)。關於 Herceptin 的一般說明，見 <http://www.herceptin.com/> (last visited Jan. 5, 2008)。

10. FDA, GUIDANCE FOR INDUSTRY: PHARMACOGENOMIC DATA SUBMISSIONS (2005)，見 FDA 網頁 <http://www.fda.gov/cder/genomics/regulatory.htm> (last visited Jan. 5, 2008)。

11. The Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society, REALIZING THE PROMISE OF PHARMACOGENOMICS: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES (2007).

12. Health Canada, SUBMISSION OF PHARMACOGENOMIC INFORMATION (2007)，見加拿大衛生部官方網頁：http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgthe rap/applic-demande/guides/pharmaco/p harmaco_guid_ld_2007-02_e.html (last visited Jan. 5, 2008)。

13. 2005 年 10 月 13 日衛署藥字第 0940338555 號。

14. 關於審查程序中面臨的各種專業細節深入討論，見 Barbara J. Evans, What Will It Take to Reap the Clinical Benefits of Pharmacogenomics 61 FOOD AND DRUG LAW JOURNAL 753 (2006).

15. 見註 9 衛生署藥政處「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢」網頁。

16. Submissions and Labels in Regulatory Pharmacogenomics : <http://www.fda.gov/cder/genomics/PGCaseStudies.pdf> (last visited Jan. 5, 2008)。

17. 關於藥物基因體學與藥物適應症外使用進一步討論，見黃崇呈，使用仿單核准適應症外處方之責任（第三章），國立清華大學科技法律研究所碩士論文，2006年。

18. 雖然文獻上關於基因檢驗的定義大體上相同，但是基於研究目的不同，因此在細節上有所出入。美國官方研究的定義，見 Neil A Holtzman and Michael S. Watson, PROMOTING SAVE AND EFFECTIVE GENETIC TESTING IN THE UNITED STATES, FINAL REPORT OF THE TASK FORCE ON GENETIC TESTING 6 (1998)；英國官方的定義，見 Advisory Committee on Genetic Testing, REPORT ON GENETIC TESTING FOR LATE ONSET DISORDERS 12 (1998)。

19. 由邏輯觀點來看，偽陽性是「以無為有」的錯誤，而偽陰性是「以有為無」的錯誤。

20. 藥事法第 50 條：「須由醫師處方之藥品，非經醫師處方，不得調劑供應。但左列各款情形不在此限：一、

同業藥商之批發、販賣。二、醫院、診所及機關、團體、學校之醫療機構或檢驗及學術研究機構之購買。三、依中華藥典、國民處方選輯處方之調劑。前項須經醫師處方之藥品，由中央衛生主管機關就中、西藥品分別定之。」

21. Nuffield Council on Bioethics, PHARMACOGENETICS: ETHICAL ISSUES 11 (2003).

22. John A Robertson, Baruch Brody, Allen Buchanan, Jeffrey Kahn, and Elizabeth McPherson, Pharmacogenetic challenges for the health care system, 21 HEALTH AFFAIRS 155 (2002).

23. 關於基因資訊的一般性討論中，屬於基因例外主義的立場者，見 Ronald M. Green and Mathew Thomas, DNA: Five Distinguishing Features for Policy Analysis, 11 HARVARD JOURNAL OF LAW & TECHNOLOGY 571 (1998)；反對基因例外主義者，見 Thomas H. Murray, Genetic Exceptionalism and “Future Diaries” : Is Genetic Information Different from Other Medical Information? in GENETIC SECRETS: PROTECTING PRIVACY AND CONFIDENTIALITY IN THE GENETIC ERA, 60-73 (Mark A. Rothstein ed., 1997)。

以及 Søren Holm, *There Is Nothing Special About Genetic Information*, in *GENETIC INFORMATION: ACQUISITION, ACCESS, AND CONTROL*, 97-103 (Alison K. Thompson & Ruth F. Chadwick ed., 1999). 在中文論著中，林子儀大法官有某些論點傾向於基因例外主義，見林子儀，〈基因資訊與基因隱私權－從保障隱私權的觀點論基因資訊的利用與法的規制〉，收錄於林子儀與蔡明誠編，《基因技術挑戰與法律回應－基因科技與法律研討會論文集》，頁 239-295，台北：學林，2003 年；傾向於反對基因例外主義者，見何建志，《基因歧視與法律對策之研究》，台北：元照出版，2003 年。

24. Buchanan 等人與 Lipton 均注意到，藥物基因資訊隱私與一般基因隱私問題不一定相同，見 Buchanan 等人與 Lipton 前引註 6 文。McCarthy 認為，除了用藥反應之外，一般而言藥物基因檢驗資訊不至於顯示個人疾病資訊，或預測個人疾病，見 Alun McCarthy, *Pharmacogenetics: Implications for Drug Development, Patients and Society*, 19 *NEW GENETICS AND SOCIETY* 135 (2000). 而 Robertson 則指出，雖然藥物基因檢驗的醫學、社會問題比一般的變異基因檢驗輕微，但在某些情形下仍可能顯示個人重要

資訊，見 John A. Robertson, *Consent and Privacy in Pharmacogenetic Testing*, 28 *NATURE GENETICS* 207 (2001).

25. 根據心裡學研究，人們往往具有低估風險或高估能力的認知偏差，這就是為何法律應嚴厲處罰酒後駕車的理由。同理，如果僅憑醫師說明無法適當矯正病患低估風險的認知偏差，則強制檢驗之後的證據，可以促使病患重新理性評估個人的用藥風險。當然，以上的條件是否具備，必須以實證研究為基礎方能論斷，而這也凸顯出，對於高科技事項的法律管制，應當避免以直覺或抽象法理從事過於概括的評價，而應隨著證據的不斷發現，而進行漸進與逐步的調整。

26. 此處可進一步討論者在於，強制基因檢驗的保護對象，究竟是個別病人或一般大眾？本文在此所強調者，其實是基因檢驗在制度上的正當性，因此已經超越了特定藥物或個案病人的層次。換言之，在藥物基因體學脈絡下，當強制基因檢驗作為一個法律制度，其目的在於減少社會整體藥物不良反應的總數量，其實施後果影響了社會所有潛在不特定的用藥人口，因此自然具有公共衛生及保護公眾的涵意，而不只限於個別病患的健康利益。維護用藥安全的公共衛生意義，在發生藥物不良反應後廢止藥物許可

證時更加明顯，此時廢止許可證的行政處分，其保護對象自然是個別病患與一般大眾。當然，除了抽象的制度正當性，強制基因檢驗必須符合專業規範與相關法律規則，方能在具體運作層面也具有正當性。

27. Nature, Pharmacogenetics to Come, 425 NATURE 749 (2003).

28. 關於如何具體修改補充罕見疾病防治及藥物法，以因應藥物基因體學趨勢，本文在此無法一一詳述，而這將是政府及學術界今後需要進一步深入研究的領域。

29. 見 Lipton，前引註 6 文，頁 15。

30. 全民健康保險法第 5 條：「為審議本保險被保險人、投保單位及保險醫事服務機構對保險人核定之案件發生爭議事項，應設全民健康保險爭議審議委員會。前項委員會，由主管機關

代表、法學、醫藥及保險專家組成之；其組織規程及爭議事項審議辦法，由主管機關擬訂，報請行政院核定後發布之。被保險人及投保單位對爭議案件之審議不服時，得依法提起訴願及行政訴訟。」

31. 關於藥物基因體學涉及各種健保給付問題，涉及許多層面複雜因素，本文此處僅能針對現行法律提出初步分析，而無法一一詳加討論，這些問題將是政府及學術界今後需要進一步深入研究的領域。

32. 保險公司可否根據遺傳學知識針對不同被保險人差別收費的爭議，是否可僅僅根據醫學知識與保險精算原則作為正當理由，或者應根據諸如人性尊嚴或社會正義等等抽象理念否定差別收費的正當性，關於這些議題的深入討論，見何建志註 21 書。