

國立交通大學
科技法律研究所
碩士論文

奈米藥品上市管制與藥品安全論

Premarket Review and Safety of Nanodrugs



研究生：陳鵬元

指導教授：陳鈺雄教授

中華民國一百年七月

奈米藥品上市管制與藥品安全論
Premarket Review and Safety of Nanodrugs

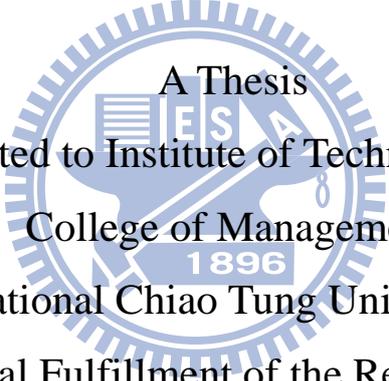
研究生：陳鵬元

Student：Peng-Yuan Chen

指導教授：陳誌雄

Advisor：Chih-Hsiung Chen

國立交通大學
科技法律研究所
碩士論文

The logo of National Chiao Tung University is a circular emblem with a gear-like border. Inside the circle, there is a stylized 'NCTU' monogram. Below the monogram, the year '1896' is inscribed. The text 'A Thesis' is positioned above the monogram, and 'Submitted to Institute of Technology Law' and 'College of Management' are positioned below it.

A Thesis
Submitted to Institute of Technology Law
College of Management
National Chiao Tung University
in partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of
Master
in
Technology Law

July 2011
Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國一百年七月

奈米藥品上市管制與藥品安全論

學生：陳鵬元

指導教授：陳鈺雄 博士

國立交通大學科技法律研究所碩士班

摘 要

奈米醫療係使用奈米技術以改良現有治療方式，或創造新的治療方法的奈米技術次學科領域。隨著化學、物理、材料科學、工程學和生物學領域之快速發展，奈米醫療研究與商品化醫療藉由奈米技術之跨學科整合而快速崛起，並為醫療照護產業帶來重大變革：建構個人化醫療與醫療產品多功能化，並進一步實現預防醫學之概念。

鑒於奈米醫療相關新技術之應用，將擴大、延伸藥物、生物製劑、複合式產品等之範圍，故將產生舊有的藥事法規範架構是否仍合適，或足以規範奈米產品之問題。因此，本文透過美國藥事法規之簡介與分析，以探討我國奈米藥品上市管制規範是否健全。

更進一步者，著眼於奈米材料欠缺相關的基礎毒理學資訊與成熟的檢測技術，故奈米材料影響健康的風險程度，因欠缺足夠的背景資料，而具有高度的不確定性。在面對奈米材料應用尚無法被證實為危險，卻又無法確認其屬無害的情況下，本文比較「藥品查驗登記」、「美國藥品設計瑕疵責任」與「我國藥害救濟法」三者所採行的「藥品安全」概念與試驗方法，透過藥品安全內涵之解析，以確保我國民眾用藥安全與奈米新藥發展間，能取得良好的平衡點。

Premarket Review and Safety of Nanodrugs

Student: Peng-Yuan Chen

Advisor: Dr. Chih-Hsiung Chen

Institute of Technology Law
National Chiao Tung University

ABSTRACT

Nanomedicine is the sub-discipline of nanotechnology striving to use this technology to improve existing therapeutics or create new ones. By taking advantage of the development of chemistry, physics, materials science, engineering and biotechnology, the interdisciplinary integration of nanotechnology promotes the research and commodification of medicine and brings significant change in medication. In other words, Nanotechnologies are the extensions of existing therapies and products that are already regulated: drugs, devices, and biologics, as well as combination products. Because this raises the pressing question of whether existing oversight frameworks and regulatory approaches are adequate and appropriate for nanomedicine, this article explored the regulations in U.S. and Taiwan to review the derived problems of nanodrugs.

Further, due to lack of fundamental research of nanotoxicology and mature detecting and analyzing technique, nanomaterials are criticized to pose a great potential of risk of harm for human with a high degree of uncertainty. In such status of “non liquet,” this article tried to exploring the so called “safety” of drugs by comparing the concepts of safety in premarket approval of drugs, the design defect in product liability in U.S. and the implied concept in Drug Hazard Relief Act in Taiwan, to seek a balance for the safety of patients and new drug development in Taiwan.

誌 謝

在研究所的這三年當中，本來應該是一段漫長而艱辛的路程，但如今回想起來，在一陣忙碌、一眨眼的瞬間，與跌跌撞撞之中，莫名地也就達成了各種不可能的任務，也嘗試了各種不可能的挑戰，而此些成功與圓滿，有太多、太多的人需要感謝了！

首先，要感謝的是最重要的人，我的指導教授——陳鈺雄老師。鵬元自完成基礎法學課程後，即有幸能擔任老師的研究助理，過程中，除了獲得許多寶貴的學習經驗與研究方法之外，在老師的帶領之下，鵬元很快地即確認自己的興趣與論文方向，而在此即早開始準備，與老師逐步的指導之下，論文始能完成。除此之外，老師也是我的心靈導師，總是能在無助的時候給予心理上的強大支持，使我能夠在龐雜的藥事法規當中，耐心地建構、累積相關的法學基礎。

再來，要感謝鄭慧文老師及余啓民老師能抽空擔任口試委員，並提供寶貴的改進建議；另外，透過參與「建構奈米化藥品法規審查與安全性評估機制」計畫，學生整理出了許多問題，並有幸能和與會的專家們討論，適時地解答了許多疑惑，令學生著實獲益良多。

接下來，要感謝甘學平老師於課堂中分享獨到的研究技巧與心法，與邱忠義法官於法院實習中，交給學生各種學習法律應有的自我要求與期許，而在寫作技巧的部份，透過判決撰寫練習，令學生深刻體會到不同的寫法，有著極大的差異。

最後，要感謝的仍是無時無刻、在一片迷濛之中，陪著我度過無數關卡、有著無比大愛的同學們：感謝妍均、夏禾、御恆、奕君學姐分享了許多學習與寫作技巧，這種用心讓我成長許多；感謝任顯、庭好總是在關鍵時刻推我一把，這些大大小小的叮嚀真的很管用。鈺瑄、宇真、天心、堃哲、敏超則是最可靠的夥伴。感謝傳授各種老人智慧的學長姐們，以及靜雅、婷婷，與其他充滿青春活力的學弟妹們。最重要者，感謝晨綺在我研究所的尾聲當中，讓我重新燃起鬥志，並在滿滿的信心下，向前邁進。

當要感謝的人太多時，就感謝上天吧！這一切的安排與緣份都是我研究所過程中的點點滴滴與火花，有了大家，一切都充滿著意義與無限可能。總而言之，感謝大家陪著鵬元，不論是當頭棒喝，亦或是蜻蜓點水，這大小漣漪都會一直迴盪在腦海之中，感謝大家！

陳鵬元

2011.06.09 於新竹市博愛校區

目 錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	ii
誌謝.....	iii
目錄.....	iv
表目錄.....	viii
第一章 緒論.....	1
1.1 研究動機與目的.....	1
1.2 研究範圍、架構與方法.....	2
1.2.1 研究範圍.....	2
1.2.2 研究限制.....	2
1.2.3 研究方法.....	3
1.2.4 研究架構.....	3
1.3 文獻回顧.....	5
第二章 奈米藥品簡介與定義.....	7
2.1 奈米藥品簡介.....	7
2.1.1 奈米技術發展緣起.....	7
2.1.2 奈米藥品之應用.....	8
2.1.3 奈米藥品應用之風險.....	10
2.2 奈米藥品定義.....	11
2.2.1 奈米材料.....	11
2.2.2 奈米技術.....	12
2.2.3 奈米醫療.....	13
2.2.4 奈米藥品.....	13
2.3 奈米藥品特殊性.....	16
2.3.1 人類疾病治療必要性.....	16
2.3.2 危險不可避免性.....	16
2.3.3 危險不可預期性.....	17
2.3.4 使用效益外部性.....	17
2.3.5 損害彌補緊迫性.....	18
2.3.6 使用專業必需性.....	18
2.3.7 行政管制嚴格性.....	18
2.3.8 參與者複雜性.....	19
2.3.9 舉證困難性.....	19
第三章 奈米技術發展風險與管制架構.....	20
3.1 前言.....	20

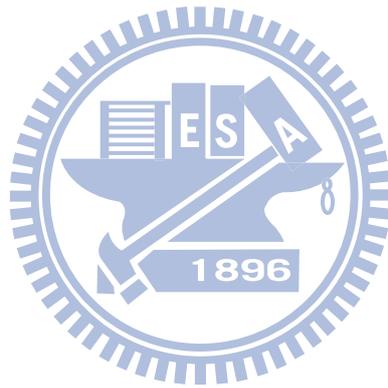
3.2 實害與風險之比較.....	20
3.2.1 實害與風險之區別.....	20
3.2.2 奈米產品上市管制態度與正當性.....	21
3.3 風險與危險之比較.....	23
3.3.1 風險與危險之區別.....	24
3.3.2 危險防護與風險預防.....	25
3.4 風險與潛在傷害之比較.....	26
3.5 結論.....	26
第四章 美國奈米新藥管制初探.....	29
4.1 前言.....	29
4.2 美國管制奈米醫療產品之權責機關.....	29
4.3 美國目前專一性奈米醫療產品規範欠缺之原因.....	30
4.3.1 奈米材料毒理學之欠缺.....	30
4.3.2 檢測技術之欠缺.....	31
4.3.3 小結.....	31
4.4 美國新藥定義與演進.....	32
4.4.1 1938 年「新藥」定義.....	32
4.4.2 1962 年「新藥」定義.....	33
4.4.3 小結.....	34
4.5 美國新藥上市的三種審查路徑（New drug application）.....	34
4.5.1 FDCA §505(b)(1).....	35
4.5.2 FDCA §505(j).....	35
4.5.3 FDCA §505(b)(2).....	36
4.5.4 小結.....	37
4.6 奈米藥品於美國核准之現況.....	38
4.6.1 美國藥品查驗登記分類架構.....	38
4.6.2 美國奈米藥品核准例示簡表.....	39
4.6.3 採用Elan Drug Delivery之奈米藥品檢視.....	41
4.6.4 FDA管制奈米藥品之現有架構.....	44
4.7 台灣.....	45
4.7.1 奈米藥品是否為「新成分新藥」？.....	45
4.7.2 奈米藥品是否為學名藥？.....	46
4.7.3 小結.....	47
4.8 結論.....	47
第五章 美國奈米藥品上市管制規範與批評.....	49
5.1 前言.....	49
5.2 FDA現有上市管制架構.....	49
5.2.1 藥品、生物製劑.....	50

5.2.2 OTC (over-the-counter) monographs.....	50
5.2.3 新動物用藥或含藥動物食品.....	51
5.2.4 醫療器材.....	51
5.2.5 食品添加劑與食品成分.....	52
5.2.6 色素添加劑.....	53
5.2.7 化妝品.....	53
5.2.8 營養補充品.....	53
5.3 FDA奈米任務小組建議.....	54
5.3.1 產品需上市審查者.....	54
5.3.2 不需上市審查者.....	54
5.4 奈米藥品管制不足之批評.....	55
5.5 結論.....	57
第六章 奈米藥品上市管制爭議與淺析.....	58
6.1 前言.....	58
6.2 奈米產品管制爭議.....	58
6.2.1 奈米級材料是否較一般材料更具危險性？.....	59
6.2.2 奈米產品之風險管控是否足夠？.....	59
6.2.3 奈米產品是否應有特別之產品標示或應中止上市？.....	61
6.2.4 針對奈米產品之管制，是否應特立專一性之規範？.....	61
6.2.5 小結.....	62
6.3 藥品個案審查之內涵與重要性.....	63
6.3.1 舉證責任倒置.....	63
6.3.2 逐案審查.....	65
6.3.3 特殊的藥品安全概念.....	67
6.3.4 小結.....	69
6.4 藥品定義方法簡介.....	69
6.4.1 宣稱界定法.....	70
6.4.2 功能界定法.....	71
6.4.3 雙重界定法.....	74
6.4.4 小結.....	77
6.5 藥品標示.....	77
6.5.1 標籤 (The Commercial Container Label).....	78
6.5.2 仿單 (The Package Insert).....	78
6.5.3 小結.....	80
6.6 結語.....	81
第七章 奈米複合式產品分類議題初探.....	84
7.1 前言.....	84
7.2 藥品與醫療器材定義.....	85

7.2.1 我國	85
7.2.2 美國	86
7.3 物理—化學二分法	86
7.4 複合式產品 (combinational products)	87
7.4.1 美國法規與體系	88
7.4.2 複合式產品審查流程	89
7.5 奈米產品定性問題初探	90
7.5.1 奈米醫療產品為複合式產品?	90
7.5.2 奈米醫療複合式產品的PMOA?	91
7.6 結論	92
第八章 藥品安全與瑕疵	94
8.1 前言	94
8.2 藥品安全與瑕疵——以美國藥品「設計」瑕疵責任為討論基礎	94
8.2.1 美國產品責任於侵權行為整編之定義	95
8.2.2 美國學說與實務之爭議與批評	97
8.2.3 小結	100
8.3 藥品安全與藥害——以我國藥害救濟法為討論基礎	101
8.3.1 藥害救濟要件之建立	102
8.3.2 藥害救濟要件之內涵	103
8.3.3 藥害救濟要件之檢驗	104
8.3.4 小結	105
8.4 結論	105
第九章 藥害救濟實證研究：奈米藥品使用風險探討	107
9.1 前言	107
9.2 研究方法	107
9.3 資料範圍	108
9.4 研究結果與分析	108
9.4.1 用藥條件違反	109
9.4.2 訴訟武器不平等	116
9.5 結論	121
第十章 結論	123
參考文獻	129

表 目 錄

表 1	科技發展風險管制光譜	28
表 2	美國新藥上市審查程序簡表	37
表 3	美國藥品查驗登記新藥分類表	38
表 4	美國奈米藥品核准例示簡表	39
表 5	科技發展管制光譜實例	124



第一章 緒論

1.1 研究動機與目的

公元 2000 年以後，科學發展基於更細微的材料設計與製造，可提升元件的密度、降低單一成本，並增進元件之性能與容量，故材料與製程技術逐漸從微米 (micrometer) 層次進入到奈米 (nanometer) 層次¹，而使科技與產業發展進入奈米時代。

奈米醫療係使用奈米技術以改良現有治療方式，或創造新的治療方法的奈米技術次學科領域。首先，奈米科技使科學家能創造、探索、操縱十億分之一公尺的物質。隨著化學、物理、材料科學、工程學和生物學領域之快速發展，奈米醫療研究與商品化醫療藉由奈米技術之跨學科整合而快速崛起²，為醫療照護產業帶來重大變革，亦即利用奈米技術微小化 (miniaturization)、自動化 (automation) 的特性³，以更快速、廉價、準確、同步進行、全面與較小侵入性的方式取得複雜之生物系統資訊，以建構個人化醫療 (personalized medicine)⁴與醫療產品多功能化⁵，並進一步實現了預防醫學 (preventive medicine) 之概念。

鑒於奈米醫療相關新技術之應用，將擴大、延伸藥物、生物製劑、複合式產品等之範圍，故將產生舊有的藥事法規範架構是否仍合適或足以規範奈米產品之問題⁶？

第二，著眼於奈米材料欠缺相關的基礎毒理學資訊與成熟的檢測技術，故奈米材料影響健康的風險程度，整體而言因欠缺足夠的背景資料，而具有高度的不確定性，故在短時間內尚無法確認相關奈米材料之應用，是否將對民眾造成損害與其損害程度為何的情況下，奈米材料應用風險該如何管控，將有探討之必要。

最後，在面對奈米材料應用尚無法被證實為危險，又無法確認其屬無害的情況下⁷，國家是否應限制奈米材料應用，與國家限制人民財產權與行為自由之正當性基礎為何，

¹ 請參閱馬振基主編，奈米材料科技原理與應用，頁 1-5 (2003)。

² See Jordan Paradise et al., *Exploring Emerging Nanobiotechnology Drugs and Medical Devices*, 63 FOOD & DRUG L.J. 407, 409 (2008).

³ See Raj Bawa, *Nanoparticle-Based Therapeutics in Humans: a Survey*, 5 NANOTECH. L. & BUS. 135, 136 (2008).

⁴ See Anna Bartow Laakmann, *The Impact of Systems Biology on the Pharmacogenomics Revolution*, 4 NANOTECH. L. & BUS. 325, 325 (2007).

⁵ See Paradise et al., *supra* note 2, at 408.

⁶ See Susan M. Wolf, Rishi Gupta & Peter Kohlhepp, *Gene Therapy Oversight: Lessons for Nanobiotechnology*, 37 J.L. MED. & ETHICS 659, 659 (2009).

⁷ 請參閱王毓正，「論基本權之保護義務在不確定科技健康風險預防上之適用——以奈米科技與非游離輻射應用之相關健康風險預防為例」，興大法學，第 7 期，頁 147 (2010)。

亦有探討之必要。

未來奈米技術與產業發展將逐步成熟，期望本文能拋磚引玉，而有助於我國奈米新藥發展與確保我國民眾用藥安全之間，取得良好的平衡。

1.2 研究範圍、架構與方法

1.2.1 研究範圍

醫療產品的上市管制一般皆區分為三類：藥品、醫療器材與生物製劑。鑒於此三者本質上有所不同，而在安全性考量、審核與規範上有所區別，故本文探討重點著重於「藥品」，惟基於比較上之需要，對於醫療器材、生物製劑與一般非醫療產品之上市管制制度亦有所介紹。另外，管制藥品⁸、毒劇藥品等特別規範，並不在本文探討的範圍之內。

我國藥事法中，藥品管制的規範架構區分有四階段：藥品上市前管制、藥品製造管制、藥品販售管制與藥品上市後監督。鑒於目前「奈米」藥品管制議題多集中於「藥品上市前管制」之階段，而於製造、販售與上市後監督的部分討論較少，故本文探討範圍原則上將不及於藥品製造、販售、偽劣藥處理與上市後監督的部分。因此，我國藥事法所規定的藥品販售業者、藥局與醫師等的權利義務，皆非本研究之重點所在，而全民健保、藥品處方、醫藥分業等，因牽涉整體醫療服務政策上建構等之問題⁹，故亦不在本文探討範圍之內，而僅著重於探討藥廠與我國食品藥物管理局之權利義務。

在藥品安全概念探討的部份，本文除了探索「藥品查驗登記」的藥品安全概念以外，因藥品安全的概念與判斷方法於司法實務上有更深層的發展，且美國藥品責任實務與學說上發展較為興盛，因此本研究範圍亦涵蓋「美國產品責任」之探討，以進行更深入的藥品安全檢視。另外，基於我國藥害救濟法亦隱含了特殊的藥品安全概念，故本文亦將其納入比較範圍。

1.2.2 研究限制

首先，因奈米藥品屬新興科技產物，故探討相關問題之文獻仍尚處於起步階段，因此文獻資料有其不完備之處，尤其我國藥事法相關的議題探討又明顯欠缺，因此，受限於國內文獻資料之匱乏，本文探討的規範架構主要以美國法為主，而僅於特定議題上，兼比較其他國家的情況，惟最終仍將檢視我國的情況。

⁸ 管制藥品管理條例第3條規定：「本條例所稱管制藥品，指下列藥品：一、成癮性麻醉藥品。二、影響精神藥品。三、其他認為有加強管理必要之藥品。前項管制藥品限供醫藥及科學上之需用，依其習慣性、依賴性、濫用性及社會危害性之程度，分四級管理；其分級及品項，由中央衛生主管機關設置管制藥品審議委員會審議後，報請行政院核定公告，並刊登政府公報。」

⁹ 張睿元，「我國藥品管制架構之初探」，國立交通大學科技法律研究所碩士論文，頁4（2006）。

因目前仍欠缺「奈米藥品」的官方定義，故本文僅以例示之方式，探討美國與我國實務目前已核准上市的「奈米藥品」案例，故有其不周延之處。

最後，在探討我國病患用藥安全的部分，因我國實務上藥品責任訴訟極少，故本文轉以藥害救濟法行政訴訟案件為實證研究的分析單元。

1.2.3 研究方法

1. 文獻回顧法

文獻回顧法係透過現有研究資料，例如：期刊、論文、官方報告等之收集，以瞭解特定議題的研究程度，並從中建立研究的初始概念、切入觀點與研究架構。鑒於美國探討藥事法規與相關法律概念的學術期刊較為完備，故本文主要係透過美國的立法例、期刊、論文、官方報告、官方網站提供的資料等，歸納出奈米藥品管制上之問題、不同的說法、立場、目前的解決方法與建議，以瞭解美國藥品管制規範架構、奈米藥品上市管制現況與問題，並以此為本文的研究架構與問題意識之起點。

2. 比較法研究

比較法研究係將他國立法例、政策，與我國相類似或相同的制度進行比較，以作為我國相關法規訂定與修正之基礎。本文透過比較法研究，比較美國與我國的學名藥規定、新藥分類制度、藥品定義，以指出我國藥事法面臨新興的奈米藥品上市問題時，可能存在的漏洞。

3. 判決實證分析

實證研究方法之目的，在於瞭解政府政策或法規實際執行的狀況是否符合初始目的。本文透過「內容分析法」之質化法，探索我國藥害救濟行政訴訟判決與裁定，以間接檢視我國病患用藥可能存在哪些風險，並藉此指出藥品查驗登記採行的「附條件的安全」概念有何不足之處。

1.2.4 研究架構

本文共分十章，內容概述如下：

第一章為「緒論」：說明本文的研究動機與目的、研究範圍、方法、架構與文獻回顧。

第二章為「奈米藥品簡介與定義」：本章首先詳細的描述奈米藥品應用、發展與其潛藏的應用風險何在，以顯示奈米藥品風險內涵與管制之必要性。第二部分則透過奈米藥品相關定義之釐清，以確認本文討論之標的，並指出不同討論主題下，為何會使用不同的名詞。第三部分則統整奈米藥品的特徵，以利後續的探討。

第三章為「奈米技術發展風險與管制架構」：本文探討奈米藥品上市管制時，區分兩層次：「廣義」的奈米技術發展風險管控；與「狹義」的奈米藥品上市法規與制度檢視。因本章係探討「廣義」的奈米技術發展風險管控，故首先透過三種概念：實害與風險、危險與風險、潛在傷害與風險之比較，以探討奈米產品「高不確定風險」的內涵，再而探討主管機關面對新興科技發展時，可採取哪些管制態度，最後則係探討國家因不同的管制態度，而採行不同的管制措施時，其說明義務何以將有所不同。

第四章為「美國奈米新藥管制初探」：本章屬「狹義」的奈米藥品上市法規與制度檢視的第一部分。本章首先簡介美國奈米醫療產品管制的主管機關——美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）。第二部份則指出 FDA 未對奈米藥品，提出專一性奈米醫療產品管制規範的原因在於，奈米毒理研究與確效檢測方法之欠缺或尚未形成共識。第三部份則介紹美國新藥概念與審核狀況，藉此指出首例新創之奈米藥品，於美國法之架構下，何以將傾向被認定為「新藥」，而難為「學名藥」，並以此為探討我國藥品查驗登記分類制度可能存在的問題之基礎。

第五章為「美國奈米藥品上市管制規範與批評」：本章屬「狹義」的奈米藥品上市法規與制度檢視的第二部分。本章首先簡介 FDA 目前的上市管制架構，以闡明奈米產品於現行規範下，將受有那些規範限制。第二部分則簡介美國食品藥物管理局奈米技術任務小組 2007 年報告(Nanotechnology Task Force Report 2007)中，該任務小組對於 FDA 的上市管制建議。最後，則簡介實務或學說上，對於 FDA 目前的上市管制架構與任務小組建議之批評，以作為後續章節討論之基礎。

第六章為「奈米藥品上市管制爭議與淺析」：本章屬「狹義」的奈米藥品上市法規與制度檢視的第三部分。本章首先整理奈米產品規範上之爭議；第二部分則分別介紹美國與英國藥品管制發展歷史與現有規範，以指出藥品查驗登記所採行的特殊藥品安全概念之內涵，並以此回應奈米產品規範上之爭議。第三部分則針對奈米產品規範爭議提出本文初步之看法與建議。

第七章為「奈米複合式產品分類議題初探」：本章屬「狹義」的奈米藥品上市法規與制度檢視的第四部分。鑒於奈米醫療產品具有高度整合的特性，而將導致產品分類上之疑義，故本章首先簡介我國與美國的藥品、醫療器材定義，以比較兩者之不同。第二部份則簡介美國區分藥品與醫療器材之標準——物理化學二分法，以探討奈米產品何以將模糊此區別標準。第三部分則簡介美國法如何定性、分類「高度整合」的醫療產品，以令申請案得找到合適的專家進行審核，以確保藥品的安全性審查具有合適的個案分析與權衡。

第八章為「藥品安全與瑕疵」：探討奈米藥品上市管制意在確保奈米藥品之安全，

基於藥品安全的概念與判斷方法於司法實務上有更深層的發展，故本章特別予以探討。另外，因為我國實務上藥品責任發展，未如美國法之興盛，因此，本章係整理美國藥品責任中的藥品安全/瑕疵概念。第二部則本於我國藥害救濟法提供了藥害受害人特別之行政補償，且其中亦隱含了特別的藥品安全概念，故本文亦加以探討、比較。

第九章為「藥害救濟實證研究：奈米藥品使用風險探討」：因奈米藥品風險管控之探討不宜侷限於「新穎風險」，故本章透過藥害救濟行政訴訟判決之內容分析，以探討一般的用藥風險所在，並指出藥品查驗登記採行的「附條件的安全」概念，在「條件形同具文」時，仍應認定藥品屬「不安全」，除非主管機關或藥廠提出其他有效的風險管控方法。

第十章為「結論」：總結本文所探討之奈米藥品管制概念、問題與建議。

1.3 文獻回顧

我國法學期刊上目前對於奈米科技相關議題之探討文獻，可分為兩大類。第一類係直接介紹「廣義」的奈米技術管控制度，但與藥事法無直接關聯，因其探討的管制標的為奈米技術，而非奈米藥品¹⁰。

第二類則透過其他管制標的之類比，例如：非游離輻射應用與基因轉殖產品¹¹等之管制，藉此指出奈米技術發展之問題，並嘗試建構、推導出奈米技術的管制條件與理論基礎，其中王毓正老師於「論基本權之保護義務在不確定科技健康風險預防上之適用——以奈米科技與非游離輻射應用之相關健康風險預防為例」一文中，有深入的國家奈米技

¹⁰ 戴呈軒，「論我國奈米科技醫藥發展應有之法律規範」，國立清華大學科技法律研究所碩士論文，2010年11月；趙美華，「奈米科技管理相關法律問題研究」，東吳大學法律學系碩士論文，2009年9月；李淑娟，「論奈米科技潛在風險之法律規範」，東海大學法律學研究所碩士論文，2006年1月；李科逸，「奈米產業民間導引規範先行——以美國推動奈米保險機制及自願性計畫法制為例」，科技法律透析，第21卷第7期，頁39以下（2009）；陳郁庭，「英國負責任奈米規範（Responsible Nano Code）之簡介」，科技法律透析，第20卷第8期，頁13以下（2008）；李科逸，「奈米科技導入保險機制發展潮流」，科技法律透析，第20卷第8期，頁18以下（2008）；陳郁庭，「談業界控管奈米風險之自主管理機制」，科技法律透析，第20卷第4期，頁9以下（2008）；陳郁庭，「歐盟負責任奈米科技研究活動行為準則之簡析」，科技法律透析，第20卷第3期，頁2以下（2008）；徐筱春，「英國奈米科技自願報告機制之介紹」，科技法律透析，第20卷第2期，頁7以下（2008）；陳郁庭，「探討美國關於奈米科技風險控管之規範芻議」，科技法律透析，第19卷第10期，頁7以下（2007）；劉憶成，「暨有法規適用與制定特別法之抉擇——歐盟奈米醫藥規範爭議淺析」，科技法律透析，第19卷第9期，頁7以下（2007）；劉憶成，「奈米的遊戲規則——美國奈米法制簡介」，科技法律透析，第18卷第10期，頁3以下（2006）；陳郁庭，「奈米科技健全發展之重要基石」，科技法律透析，第18卷第6期，頁9以下（2006）；李昂杰、陳郁庭，「奈米科技對於健康之危害及法律對策——以我國既有法規之檢視與調適為中心」，科技法律透析，第17卷第12期，頁21以下（2005）；劉憶成，「民主的奈米科技：奈米政策與奈米對話」，科技法律透析，第17卷第12期，頁42以下（2005）；陳郁庭，「奈米科技的美麗與哀愁——談潛在的健康風險即法律管制」，科技法律透析，第17卷第8期，頁31以下（2005）。

¹¹ 請參閱吳行浩，「論奈米科技之環境與健康風險之法規範必要性——以我國現行法秩序之因應與未來可行之立法方向為中心」，科技法學評論，第7卷第1期，頁1以下（2010）。

術風險管控必要性與正當性的探討。

首先，氏指出傳統行政秩序法之危險防禦理論之重要性：傳統法學向來預防的情況為危險，亦即在存有客觀經驗確信未來即將發生實害之情狀下¹²，始有公權力發動之餘地，以免在僅有「純粹的風險臆測」下，國家公權力即可大舉入侵私人領域，而導致新興科技發展動輒得咎¹³。

第二、立於訴訟法的角度，依民事訴訟法第 277 條之規定，某一事實存否，若原告或被告皆無法證實者，負舉證責任之一造應負敗訴責任；而在刑事訴訟法的部份，則有「有懷疑應作有利被告認定」原則之適用。由此可知，當事實不明確時，將造成國家公權力介入之退卻¹⁴。

第三、氏進一步指出危險防禦理論於科技時代中有其不足之處：隨著科技應用為吾人生活帶來越來越多的不確性健康風險時¹⁵，基於「客觀經驗確信」未來即將發生實害之「客觀經驗確信」將有不足的情況下，固守傳統的危險防禦理論，將形同國家須等待風險進一步轉變為危險時，始容許國家公權力之介入¹⁶，而可能有「保護不足」之問題。

最後，氏指出奈米科技發展應有「預防原則」之適用，並且為了促使「既無法確保其無害，但又同時也無法證實其危害性的狀態」¹⁷，即non liquid的處境能被釐清，適時的舉證責任倒置應有考量之必要¹⁸。

鑒於藥品上市管制係採行「上市許可制」，故藥品管制領域可謂屬已有預防原則之適用，故本文後續探討上，即未就此部份重複性地予以深究。

¹² 王毓正，前揭註 7，頁 186。

¹³ 同前註，頁 188。

¹⁴ 同前註，頁 190。

¹⁵ 同前註，頁 186。

¹⁶ 同前註，頁 187。

¹⁷ 同前註，頁 157。

¹⁸ 同前註，頁 192。

第二章 奈米藥品簡介與定義

2.1 奈米藥品簡介

隨著奈米技術之蓬勃發展，奈米醫療亦逐步開展中。本文以下首先介紹奈米技術發展緣起、奈米藥品應用與相關風險，並以此作為奈米藥品定義建構之基礎。

2.1.1 奈米技術發展緣起

人類於狩獵時代係直接利用天然材料以搭設茅屋，或進行狩獵等；進入農業與工業時代後，則進一步從天然材料中抽取出必要的成份，以進行冶煉、利用，例如：磚屋建蓋、火車、汽車之製作；而在 1950 年以後，人類合成自然界所無之物質，例如：塑膠、複合材料、網路、人造衛星、電腦，而邁入資訊與通訊時代¹⁹。2000 年以後，鑒於更細微的材料設計與製造，可提升元件的密度、降低單一成本，並增進元件之性能與容量，材料與製程技術逐漸從微米（micrometer）層次進入奈米（nanometer）層次²⁰，而致力於材料微型化，並善用物質的所有特性，而進入奈米時代²¹。

奈米材料因尺寸極小，電子被局限於微小的奈米三維空間之中，使電子輸送受到限制，另因尺寸下降，故奈米物質所能包含之原子數亦大幅下降，使奈米材料的光、熱、電、磁等物理特性與一般材料有所不同。例如：奈米金屬材料的電阻質隨尺寸下降而增大，但原本屬絕緣體之金屬氧化物，當達奈米層級時，電阻則反而下降²²。

奈米材料另一特點為表面效應。因粒徑縮小，表面積將增加，造成表面鍵態嚴重失配，而出現許多非化學平衡、非整數配位的化學鍵等活性中心，使奈米物質展現不同的奈米化學性質²³。

奈米級材料其實早在一千多年前，在先人以蠟燭燃燒之煙霧作為墨或著色顏料之原料時，即已出現²⁴，至 1990 年 7 月，學界在美國巴爾地摩召開了第一屆國際奈米科學技術會議中，統一奈米之概念，正式使奈米材料科學成為材料科學的新分支²⁵。其後奈米材料發展分三階段：

¹⁹ 請參閱馬振基，前揭註 1，頁 1-2。

²⁰ 同前註，頁 1-5。

²¹ 同前註，頁 1-2。

²² 同前註，頁 1-13。

²³ 同前註，頁 1-13。

²⁴ 同前註，頁 1-3。

²⁵ 同前註，頁 1-5。

第一階段：於實驗室中製備奈米顆粒粉體或薄膜，比較奈米材料與一般材料的差異性²⁶。

第二階段：開始利用奈米材料奇特的物理、化學與力學性能，以設計奈米複合材料²⁷。

第三階段：強調有規則的設計、組裝、創造新的奈米結構材料體系，使該體系具有期望的應用特性與價值²⁸。

由以上三階段可發現，奈米材料、奈米技術之科學探討與應用蓬勃發展。惟過程中，雖然奈米材料之化學成份、材料物性、材料應用與產業技術等相關研究，系統性地開展，材料對於人體健康、環境影響之相關研究，則未同步發展。

2.1.2 奈米藥品之應用

奈米科技使科學家能創造、探索、操縱十億分之一公尺的物質。隨著化學、物理、材料科學、工程學和生物學領域之快速發展，奈米醫療研究與商品化醫療藉由奈米技術之跨學科整合而快速崛起²⁹，為醫療照護產業帶來重大變革，也即利用奈米技術微小化（miniaturization）、自動化（automation）的特性³⁰，以更快速、廉價、準確³¹、同步進行³²、全面與較小侵入性³³之方式取得複雜之生物系統資訊，建構個人化醫療（personalized medicine）³⁴與達到醫療產品多功能化之目標³⁵，並進一步實現預防醫學（preventive medicine）之概念。

近年來奈米醫療研究與應用可分為數項目，分別為：疾病診斷³⁶，像是檢測晶片³⁷、檢測套組（Diagnostic kit）、免疫分析（Immunoassays）³⁸；分子影像技術（Imaging）³⁹，例如，量子點（Quantum dots）成像、奈米殼成像⁴⁰；藥物傳遞系統（Drug delivery）⁴¹，

²⁶ 同前註，頁 1-5。

²⁷ 同前註，頁 1-6。

²⁸ 同前註，頁 1-6。

²⁹ See Paradise et al., *supra* note 2, at 409.

³⁰ See Bawa, *supra* note 3, at 136.

³¹ 希斯、戴維斯、胡德，林雅玲譯，奈米醫學瞄準癌症，科學人，第 86 期，頁 94（2009）。

³² See Bawa, *supra* note 3, at 136.

³³ See EUROPEAN GROUP ON ETHICS, *Ethical Aspects of Nanomedicine: A Condensed Version of the EGE Opinion*, in NANOTECHNOLOGY & SOCIETY 188 (Fritz Allhoff & Patrick Lin eds., 2008).

³⁴ See Laakmann, *supra* note 4, at 325.

³⁵ See Paradise et al., *supra* note 2, at 408.

³⁶ See Kristina Riehemann et al., *Nanomedicine—Challenge and Perspectives*, 48 ANGEWANDTE CHEMIE 872, 875 (2009).

³⁷ 希斯等，前揭註 31，頁 97。

³⁸ See Paradise et al., *supra* note 2, at 412.

³⁹ See EUROPEAN GROUP ON ETHICS, *supra* note 33, at 189.

⁴⁰ 希斯等，前揭註 31，頁 98。

⁴¹ See John Miller, *Beyond Biotechnology: FDA Regulation of Nanomedicine*, 4 COLUM. SCI. & TECH. L. REV.1, n.3 (2002-2003).

如奈米顆粒組織鎖定傳送⁴²；醫療器材（Medical device）⁴³，包括有抗菌奈米塗層（Anti-microbial nanocoatings）、組織或骨修復支架、組織或血管縫合、生物材料（Biomaterials）⁴⁴、奈米感測器⁴⁵；藥物開發（Drug discovery）⁴⁶；基因治療（Gene therapy）；再生技術與組織工程（Tissue engineering）⁴⁷與奈米機器人（Nanorobots）⁴⁸，我國目前之奈米藥物發展則以藥物傳遞系統為主，並已有產品上市。

透過奈米技術將物質微小化並加以精確操作之應用，醫療產業在診斷與治療上可以為病患帶來專一性較高、副作用較少、更快速、精確、安全的服務。例如：通過美國臨床測試第一期人體試驗安全測試的CRXL101 奈米抗癌藥物，為包裹化療藥物「喜樹檢」（Camptothecin）的奈米顆粒（一種以特殊材質為載體，包覆藥品以利於血管中輸送與藥物釋放之傳遞設計）。其大小為 30 奈米，不僅因小於 100 奈米而易穿透過腫瘤內部血管所獨有之異常大孔洞，且因大於 10 奈米而不會被腎臟快速排出，有助於提升藥物於體內循環時間，而逐漸累積於腫瘤。在臨床試驗中，患者在服用藥品最高劑量下還能為維持高品質生活，而無典型的化療副作用；而 1998 年由台灣微脂體公司與美國Hermes公司合作研發，全球第三個正式獲准上市的抗癌與愛滋治療藥物—LipoDox[®]，即為相同之設計概念⁴⁹。

未來奈米顆粒將進一步以具生物相容性材料（即仿生材料）為組成成分，利用奈米技術對分子甚至原子級物質之精確設計與製造能力，新增辨識癌細胞表面所特有之高密度蛋白的接收體，加強藥物鎖定病灶的能力、避免癌細胞對奈米導彈顆粒之抗藥性等⁵⁰，並輔以「隱形斗篷」之技術，藉由聚乙二醇等外衣減少藥品與血液中非專一性的蛋白質結合，增加藥物於血液循環中的時間與穩定度⁵¹。另相較於傳統直接合成的藥品有 60% 水溶性不佳致低生物利用性之缺點⁵²，Par藥廠已上市用於增加化療、愛滋病患食慾與體重的Megace ES[®]將其有效成分奈米化後，因飽合濃度提升與降低粘稠度，除提高病患接受度，有效成分更因此而較不易沉澱，且免除傳統以表面活性劑增加水溶性之副作用風險；另因水溶性增加，人體生物可利用性亦增加，也即較小的用藥量即可達到相同功效，

⁴² 希斯等，前揭註 31，頁 98。

⁴³ See Paradise et al., *supra* note 2, at 411.

⁴⁴ See EUROPEAN GROUP ON ETHICS, *supra* note 33, at 189.

⁴⁵ 趙蘭英，奈米醫藥技術發展趨勢與政策建議，頁 2-9（2002）。

⁴⁶ See Bawa, *supra* note 3, at 136.

⁴⁷ See Miller, *supra* note 41, at n.4.

⁴⁸ See *id.* at n.5.

⁴⁹ 曾念國，奈米技術應用於藥物傳輸的技術發展趨勢，頁 3-27（2003）。

⁵⁰ 請參閱希斯等，前揭註 31，頁 99-100。

⁵¹ 謝達斌、李百祺、王崇人，「奈米探針開創光聲醫療」，科學人，第 86 期，頁 104（2009）。

⁵² See Junghanns JU, Müller RH., *Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications*, 3 INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE 295, 295 (2008).

因此不僅有助於副作用與成本之降低，因給藥可較小量為之，易於彈性調整病患所需之量而達到最佳的個別治療效果⁵³。

另外，建構個人化醫療所必需的檢測技術，例如：完全由玻璃、塑膠和試劑組成的蛋白質檢測晶片，即係利用科技產品的極小化與自動化，使測量只需用到極少量的檢體，並於微米到奈米的尺度間，進行快速、準確地操作和量測大量的細微生物分子，解構人體各因子交互作用的動態系統，藉由整合各種測量結果與計算模式，找出疾病的早期徵兆，過程中已無須再仰賴人力逐步操作，而有「晶片上的實驗室」之稱⁵⁴。

以上不論應用奈米技術整合多項癌症、感染病菌等檢測於單一平台上之蛋白質或基因晶片⁵⁵，藉由活性成分奈米化後之生物活性（生物可利用性）的升級，或以奈米顆粒之設計提升專一性，皆提供病患更多的便利與安全，不僅用藥量減少，更因檢測與資訊收集之便利與低成本實現了個人化醫療的第一步⁵⁶，使醫療資源可進行有效利用與分配，以避免無謂的醫療浪費⁵⁷。

2.1.3 奈米藥品應用之風險

奈米技術之長期效應目前尚未可知，惟其所引發之風險路徑可蓋分為三種：吸入性、食入性與皮膚穿透。目前有研究指出不論奈米顆粒的外層組成份為何，大小 4.6 奈米的顆粒可於 8 小時內穿過表皮層與真皮層。亦有研究分別指出奈米顆粒可沿著嗅球神經進入腦區，而迴避了血腦障壁對於中樞系統的特別保護機制，或具有促進血液凝固之作用⁵⁸。奈米部份（nanoparts）則可能穿過一般藥物所無法通過之血腦障壁，而引發魚腦增生腫瘤⁵⁹。

相較於傳統吸入性毒性反應測試僅關注「質量」與「化學組成」，奈米科技將使問題複雜化。例如：研究指出相同質量的顆粒，其表面積越高者，越易引發肺部發炎，因此奈米顆粒單位質量下之高表面積特性，本質上將存有健康風險疑慮；相反者，發炎反應則與質量改變的相關程度不高。奈米科技導致風險的影響因素除了化學組成與大小外，「幾何形狀」為另一種將引發風險的因素，例如：石棉結構將致癌或導致纖維化⁶⁰。

長期關注奈米科技發展之環保團體——地球之友（The friends of earth）檢測了歐洲

⁵³ See *id.* at 305.

⁵⁴ 請參閱希斯，前揭註 31，頁 94-99。

⁵⁵ See Kewal K. Jain, *Application of Nanobiotechnology in Clinical Diagnostics*, 53 CLINICAL CHEMISTRY 2002, 2002-03 (2007).

⁵⁶ See *id.* at 2003.

⁵⁷ See Bawa, *supra* note 3, at 213.

⁵⁸ See Wolf, Gupta & Kohlhepp, *supra* note 6, at 676.

⁵⁹ See Shalyn Morrison, *The Unmanned Voyage: an Examination of Nanorobotic Liability*, 18 ALB. LJ SCI. & TECH. 229, 254 (2008).

⁶⁰ See Wolf, Gupta & Kohlhepp, *supra* note 6, at 676.

市面上 104 項含奈米材料或以奈米科技製造的食物或農產品，主張在瞭解奈米科技帶來的健康衝擊與存有適當的檢測前，應中止奈米產品上市，而The Institute of Food Science and Technology、the United Kingdom's Royal Society 與Royal Academy of Engineering亦採相同立場⁶¹。另外，許多研究指出，單壁奈米碳管會造成大鼠肺部發炎反應、不可溶的單層奈米碳管將對人體的角質細胞造成氧化壓力，促使細胞凋亡。又靜脈注射的奈米粒子大小將影響其在組織的分佈情況，例如：微脂體奈米顆粒除了會累積在腫瘤組織外，亦會累積於心臟、肺部⁶²。

除了上述可能存在的一般性問題外，不具生物可分解性的奈米碳管、聚合物等奈米攜帶者、載體，是否將進一步引發棘手的免疫或藥理反應？用於基因傳遞治療的載體本身是否改變基因表現或細胞生理運作？其長期的效應又如何？國家主管機關是否能建立標準以評估動物實驗所顯示的細胞、免疫毒性結果，並將之轉化為評估人體試驗風險之標準？目前積極開發用於腫瘤顯像的量子點成像所使用的硒化鎘其於人體中之代謝過程、不良反應仍尙未知。且有研究指出是否經微胞（micelle）包覆的相同藥物成份—cisplatin，會引發不同的基因表現。聚合左旋乳酸粒子的「分解產物」對免疫細胞有細胞毒性反應，使持續性釋放的細胞質藥物發展蒙上陰影外，更顯示了風險可能存在於藥物進入人體、作用過程、分解過程等不同層次⁶³。

2.2 奈米藥品定義

奈米醫療之開展，係奠基於奈米材料與奈米技術之發展，故本文以下分別針對「奈米材料」、「奈米技術」、「奈米醫療」、「奈米藥品」為定義。

2.2.1 奈米材料

奈米材料依奈米維度可分為⁶⁴：

零維奈米材料：三維尺度均在奈米尺度內（<100nm）之材料，例如：奈米顆粒。

一維奈米材料：有二維尺度在奈米尺度內（<100nm）之材料，例如：奈米線、奈米管、奈米棒。

二維奈米材料：有一維尺度在奈米尺度內（<100nm）之材料，例如：奈米塗層。

⁶¹ See Deming Liu, *Nanotechnology in China: Regulation and Patents*, 5 NANOTECH. L. & BUS. 465, 472 (2008).

⁶² See Wolf, Gupta & Kohlhepp, *supra* note 6, at 662.

⁶³ See S. Moein Moghimi, A. Christy Hunter & J. Clifford Murray, *Nanomedicine: Current Status and Future Prospects*, 19 J. OF THE FEDERATION OF AM. SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY 311, 320(2005).

⁶⁴ 馬振基，前揭註 1，頁 1-8。

奈米塊材：屬三維奈米材料。

為因應奈米材料發展之彈性，奈米材料定義係指「材料特徵長度」在 100 奈米（nm）以下，此長度可以是零維奈米材料的粒子直徑，或二維奈米材料，例如奈米塗層的厚度等⁶⁵。

惟須注意者，材料的尺寸範圍限定並不嚴格，反係注重材料性質是否具備不同於微觀（micro）或巨觀（macro）物質之新穎特性。因此，即便材料尺度達到奈米範圍，惟性質卻無獨特變化者，亦非奈米材料⁶⁶。

2.2.2 奈米技術

奈米技術根據NNI（National Nanotechnology Initiative）之定義，奈米係十億分之一公尺，奈米層級係約介於 1 到 100 奈米之間。於此大小層級中，材料將可能展現不同於單一原子、分子或巨觀層級中的物理、化學與生物特性。奈米技術即係於奈米層級進行物質之科學探知與操控，其內容包含：顯像、量測、建模（modeling）與操控⁶⁷。

European Science Foundation對奈米技術之定義，則強調須隨產品特性進行動態調整，例如：即便整體產品屬微米尺度，作為活性元件或物體之藥品分子、醫療器材，可小至 1 奈米，大至幾百奈米⁶⁸，而仍落入奈米技術之定義範圍內。

而美國FDA針對研究、技術或產品開發，就奈米技術之定義，則強調有三⁶⁹：

1. 產品或原料（materials）屬原子、分子或巨分子層次（macromolecular levels），且影響藥品或醫療器材行為特性之材料維度，至少其一須約介於 1-100 奈米之間。
2. 奈米產品建構、使用具備新穎特性或功能之結構、器械或系統者，該新穎特性，須源自於產品或材料之微小尺度。
3. 使用奈米技術於原子層次操縱產品之能力。

綜上所述，奈米技術之要件有二：

1. 產品任一維度，亦即特徵長度須約介於 1-100 奈米之間，惟此要求並無嚴格。
2. 產品須具備新穎特性，且該新穎特性係源自於材料或技術之奈米尺度。

惟此定義於實務運作上，尚未成熟。首先，雖然材料的特徵長度約須介於 1-100 奈

⁶⁵ 同前註，頁 1-6。

⁶⁶ 同前註，頁 1-6。

⁶⁷ See What is Nanotechnology?, <http://www.nano.gov/html/facts/whatIsNano.html> (last visited Jun. 22, 2010).

⁶⁸ See Nakissa Sadrieh & Parvaneh Espandiari, *Nanotechnology and the FDA: What are the Scientific and Regulatory Considerations for Products Containing Nanomaterials?*, 3 NANOTECH. L. & BUS. 339, 341(2006).

⁶⁹ See Nanotechnology Regulation, SciTech Resources.gov (Aug. 13, 2003), http://www.scitechresources.gov/Results/show_result.php?rec=3284 (cited from Sadrieh & Espandiari, *id.* at 341).

米，惟此要求並不嚴格。第二、目前具有區別實益的界線仍不清楚，例如：若藥品內所含顆粒之直徑平均為 130 奈米時，該顆粒是否屬奈米藥品？又與 100 奈米差距多大，始排除其為奈米材料、奈米藥品？最後，若三藥品所含顆粒直徑低於 100 奈米之比例分別為 10%、50%、90%，其是否皆屬奈米藥品⁷⁰？特徵長度介於 1-100 奈米之顆粒須至少占多大比例，始謂其為奈米材料或奈米藥品？

2.2.3 奈米醫療

奈米醫療則係指使用奈米技術於醫療領域，例如：透過奈米醫療器材或相關奈米結構物質，於分子層級進行人體生物系統之監控、修復、建構與控制⁷¹，以期達到疾病預防、診斷、治療或減少損害之目的，為奈米技術之分枝。

2.2.4 奈米藥品

何謂奈米藥品，目前尚欠缺官方定義，惟實務上已有所謂的「奈米藥品」陸續上市，因此本文以下嘗試建構「奈米藥品」之定義。

按首例新創之奈米藥品本質上應屬新成份新藥，或既有藥品之改良，而非僅係原廠藥之複製品。故在我國「學名藥非新藥」之規範體系中⁷²，奈米藥品本質上歸屬「新藥」之機會極大，故本文以此為出發點。

另外，在「建構奈米化藥品法規審查與安全性評估機制」計畫小組會議中，提及奈米藥品可屬新劑型之一種，惟此類奈米藥品與現行法規對於新劑型之定義有所出入，故考慮建立新名詞，例如：「新技術製造」以統一規範奈米新藥。

鑒於筆者認為上述定義過於廣泛，且有誤導之可能，故本文另建構奈米藥品之定義與名詞，分述如下：

1. 奈米藥品定義之建構

按美國食品藥物管理局奈米技術任務小組 2007 年報告指出，奈米技術之使用有二：製程上使用與產品本身，惟 FDA 管制焦點著重於後者，尤其係下列事項：

- (1) 了解奈米物質與生物系統的交互作用。
- (2) 確認含有奈米物質產品之安全、有效性、品質評估方法之妥適性。

按藥品與生物系統發揮交互作用者，原則上以有「物」為典型，又奈米藥品即係藥

⁷⁰ See Kody Varahramyan et al., *Transcript of the Live Symposium Interdisciplinary Approaches to Medical Nanotechnology: Defining the Issues*, 6 IND. HEALTH L. REV. 385, 407(2009).

⁷¹ See Miller, *supra* note 41, at n.9.

⁷² 我國新藥區分為兩類。第一類新藥：新成份、新療效複方、新使用途徑。第二類新藥：新劑型、經皮吸收劑、新使用劑量、新單位含量。查驗登記上，則區分 5 大類：新藥、學名藥、生物藥品、原料藥、核醫放射性藥品。請參閱余萬能，藥事行政與法規法規體系與架構，頁 104-105（2009）。

品因活成份奈米化或有其特殊外加之奈米結構設計，例如：以微脂體之脂雙層、或微包（micell）之單層脂質包覆活性成份等。是以，奈米藥品本質上即應含有「奈米物質」、「奈米材料」或「奈米組成份」。因此，本文認為，奈米藥品之定義為：含「新奈米成分」之藥品⁷³。

所謂「新奈米成分」係指任何使用於藥品、醫療器材或生物製劑之製造、加工、包裝，因組成份之奈米功能性而使藥物成為新藥之物質，惟此不包含用以製造新奈米組成份之原料⁷⁴。

2. 新奈米成份 v. 奈米材料

現行奈米材料定義係指「材料特徵長度」在 100 奈米（nm）以下，此特徵長度可以是零維奈米材料的粒子直徑，或二維奈米材料，例如奈米塗層的厚度等⁷⁵。惟材料的尺寸範圍限定並不嚴格，反係注重材料性質是否具備不同於微觀（micro）或巨觀（macro）物質之新穎特性。因此，即便材料尺度達到奈米範圍，惟性質卻無獨特變化者，亦非奈米材料⁷⁶。

本文認為按現有微脂體藥品之顆粒大小有 200nm 者，因此限縮於 100nm 有其不符現狀之缺點，因此本文「新奈米成分」非指嚴格意義之奈米材料。並就尺度之部份，僅須小於 1000nm 即可，蓋 1000nm 已達「微米⁷⁷」（micrometer），與「奈米」可謂屬互斥之概念。是以，新奈米成分係指具新穎特徵，且「材料特徵長度」小於 1000 奈米（nm）之產品組成份⁷⁸。

又所謂新穎特徵或奈米功能性，意在排除本即屬於奈米尺度的物質。按材料大小屬奈米層級者，非謂即有使用奈米技術或屬奈米材料，而當然具有新穎特性與新的風險，例如：每天吃的蔬菜、水果、雞排便當等，其生物細胞中，亦包含了各式各樣之奈米級成份、物質（例如：蛋白質、脂質⁷⁹），惟此些小分子與人體進行交互作用，無所謂「因

⁷³ 美國生物製劑（biologics）並無排除適用藥品（drug）之相關規範，See William Vodra, Daniel Kracov, Jennifer Newberger & Alena Allen, *Drugs: General Requirements, in FOOD AND DRUG LAW AND REGULATION* 281, 288 (David G. Adams ed., 2008). 因此，本文指稱之藥品，並不排除生物製劑。

⁷⁴ 21 C.F.R. § 310.3 (g) 規定：「New drug substance means any substance that when used in the manufacture, processing, or packing of a drug, causes that drug to be a new drug, but does not include intermediates used in the synthesis of such substance.」本文更改其為 New nano substance means any nano scale substance that when used in the manufacture, processing, or packing of a drug, causes that drug to be a new drug, but does not include intermediates used in the synthesis of such substance.

⁷⁵ 請參閱馬振基，前揭註 1，頁 1-6。

⁷⁶ 同前註，頁 1-6。

⁷⁷ 同前註，頁 1-7。

⁷⁸ 事實上，FDA 亦以 1000 奈米為上限。See Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology, <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm> (last visited Jul. 22, 2011).

⁷⁹ See MAYNE M. BECKER, LEVIS J. KLEINSMITH & JEFF HARDIN, *THE WORLD OF THE CELL* 6 (2006).

使用奈米技術或包含奈米材料而展現新穎特性或風險」，故應予以排除。

3. 「新技術製造」新藥 v. 奈米藥品

按奈米藥品雖係以奈米技術製成之藥品，且奈米技術可謂屬「新興製造技術」，惟新技術、新興製造技術並不以奈米技術為限。且按美國新藥可能的產生情況有⁸⁰：

- (1) 藥品一部或全部變更其活性成份、溶劑、賦型劑、載體、塗層或其他組成分。
- (2) 非新藥組成分之單純混合。
- (3) 變更藥品組成分之混合比例，即便此種變更有時不構成新藥。
- (4) 變更藥品原醫療用途、適應症，即便此種變更有時不構成新藥。
- (5) 變更藥品劑量、使用方法、用藥期間等藥品標示之使用條件，即便此種變更有時不構成新藥。

可知，若「藥品」組成份、比例、使用方式、用途等有任何變更者，很可能即成為新藥。故是否構成新藥，仍以「產品」或「產品之使用」是否變更為判斷標準，非以「製造技術」為斷。因此，若以「新技術製造」為新藥之定義者，易令人誤以為「製程上使用新技術或變更原技術」，將使藥品成為新藥，而與一般「新」藥之定義方式不同⁸¹，亦與美國FDA著重於產品安全之確保有異，尤其製造相關之管制，按原有法規即可加以管制。

若認為「新技術製造」新藥不應只因應奈米藥品之崛起為限，則此定義有其可採之處，惟本文意在建構「奈米藥品」之精確定義，故目的有所不同。

4. 奈米新藥 v. 奈米藥品

各國對於藥品之定義不甚相同，以美國法為例，FDA係以「特定用途宣稱」之有無，界定產品是否為藥品，故即便具有「特定用途宣稱」之產品未經主管機關之審核，該產品仍將被認定為藥品。新藥（new drug）於美國係指「須申請藥品查驗登記的產品」，與我國「新藥」意在區分不同類型的新藥，例如：新成分、新療效複方、新使用途徑新藥等有別。

因此，新藥（new drug⁸²）於美國係指「須申請藥品查驗登記的產品」，故亦包含「學名藥」；藥品（drug）則為具有「特定醫療用途宣稱」之產品，故包含新藥、學名藥。

⁸⁰ See 21 C.F.R. §310.3(h) (2011).

⁸¹ 新技術之詮釋有二：「製造技術之變更」與「新穎技術之使用」。按製造技術之變更，雖很可能影響藥品安定性、安全性與有效性，且藥品是否安全，除起始藥品設計外，製造方法、條件與環境仍係影響藥品安全性之重大因素，惟許多製造技術或製程設計係屬等效置換性質，是以，若僅因製造技術與登記事項有不同，即屬新藥者，範圍將過廣，雖本文不排除此種變更可構成「新藥」。「新穎技術之使用」範圍亦很廣，蓋製造所使用之技術包羅萬象，所謂新穎或取得專利之製造技術範圍亦將很廣，若無排除、限縮條款，將不甚精確。

⁸² See 21 C.F.R. §310.3(h) (2011).

於我國者，「新藥」係指須申請查驗登記的「特定類型藥品」，且不包含「學名藥」。

5. 奈米藥物 v. 奈米藥品

我國藥事法第 4 條規定：「本法所稱藥物，係指藥品及醫療器材。」鑒於醫療器材上市管制途徑與安全性考量等，皆與藥品有所不同，故本文探討標的以奈米藥品為主，而不及於醫療器材。

另外，基於「奈米」藥品將挑戰藥品與醫療器材之分類界線，故本文後續將另外探討，故所謂「奈米藥物」係包含「奈米藥品」及奈米醫療器材，特此敘明。

2.3 奈米藥品特殊性

藥品與一般商品有別，故於上市管制、責任成立範圍界定上，皆需特別考量。而奈米藥品因屬新興科技產物，故有更進一步的特殊之處，本文一併介紹如下：

2.3.1 人類疾病治療必要性

病患使用藥品之目的在於，治療、減輕、預防或診斷疾病。鑒於疾病係人體之異常狀態，因此藥品需具備減輕、改善此異常狀態之能力。故藥品除需消極地避免病患受有傷害外，更需具備治療、減輕、預防或診斷疾病之效用⁸³。

基於藥品治療必要性，主管機關許可藥品上市前，需透過申請人提交的新藥申請（New Drug Application, NDA）文件審酌藥品「有效性」，以確保公眾健康與病患權益。再者，按藥品之使用必然存在副作用之非預期影響，而可能使病患因藥物不良反應而受有損害，惟基於藥品治療「必要性」，主管機關是否許可藥品上市之判準，非僅以「安全性」為斷。

2.3.2 危險不可避免性

「藥者毒也」或「藥物如刀之兩面」等語，即指藥品使用具特殊危險性，而不可不慎。就藥理學（pharmacology）之觀點，藥品活性成分之主要治療作用與其他副作用必然同時存在，亦即治療作用本身亦可能產生有害結果⁸⁴。

基於藥品具危險不可避免性，因此，主管機關進行藥品安全性審核時，須進行藥品使用可能利益與預期危險之損益兩面平衡分析⁸⁵，並要求相關用藥風險、禁忌症、用藥指示等，皆須明示於藥品標示、仿單中。必要時，主管機關將採行更進一步的風險管控

⁸³ 請參閱朱懷祖，藥物責任與消費者保護，頁 8（1997）。

⁸⁴ 同前註，頁 9。

⁸⁵ 同前註，頁 9。

措施，例如：要求醫師提供特定「診斷檢驗」報告，或要求醫師「明示」何以此檢測無必要後，始提供藥品予醫師⁸⁶。

雖然利用奈米技術開發而成的「藥物傳遞系統」，可更精確地輸送藥品活性成分至預期的作用部位，亦即藉由藥品作用專一性之提昇而減少藥品副作用，惟奈米藥品仍有「危險不可避免性」之性質，而僅與其他藥品於安全性上有程度之差異。另，並非所有奈米藥品皆使用「藥物傳遞系統」。

2.3.3 危險不可預期性

與危險不可避免性有別者，乃指藥品之有害作用係以藥品製造、行銷、甚或使用之當時的知識水準，仍不知或無法得知者。此種有害作用之特色常為長期潛伏發作，或病患特異體質所致。故即令藥品開發階段已為相當之試驗，仍無法於藥害事故發生前，加以預見、防止⁸⁷。

因此，鑒於藥品具危險不可預期性，故臨床試驗之設計與執行，向來為法規管制重點⁸⁸。奈米藥品因屬新興科技產品，相關藥理資訊並無法如其他藥品因經長久之使用，而有較為完整之用藥紀錄。甚至，基於上述奈米材料所具有之表面效應等，傳統上以劑量表示毒性之方法，恐亦須加以修正，而以表面積單位為衡量基準。鑒於奈米技術與奈米材料發展之毒理學與檢測計術之欠缺或尚未形成共識，故奈米藥品基於其新穎特性，導致「危險不可預期性」之程度可能踰越病患可承受之合理範圍，而為目前各界關注之焦點。

2.3.4 使用效益外部性

藥品使用之效益，可置於公益及私益二者尺度之衡量。前者之極端如義務性疫苗接種而有社會公益，後者則指單純個人疾病之舒緩⁸⁹。各類藥品基於藥品危險不可避免性，例如：藥品副作用、不良反應；藥品危險不可預期性，例如：發展上之危險等，而有程度不等的外部效益（external benefits）。有認因外部效益造成市場失靈（market failure），而應容許有政府介入之可能，例如：採行藥害受害者救濟制度，以將外部效果內部化⁹⁰。

按奈米藥品屬新興科技產物，故其外部效益為何？如何內化？亦係各界關注之焦點。本文嘗試由奈米藥品上市管制、藥品訴訟之威嚇效應、我國藥害救濟制度等三部份探討

⁸⁶ See Margaret Gilhooley, *When Drugs are Safe for Some but not Others: The FDA Experience and Alternatives for Products Liability*, 36 HOUS. L. REV. 927, 946-47(1999).

⁸⁷ 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 9。

⁸⁸ 同前註，頁 9。

⁸⁹ 朱懷祖，「論藥物消費者之燈塔——我國設立藥物受害人救濟制度之法律與經濟分析」，*食品藥物與消費者保護：學說與案例研究*，頁 131（1999）。

⁹⁰ 同前註，頁 131。

奈米藥品最佳的風險管控方法，以降低奈米藥品的外部效益與避免藥品的外部效益最終須由消費者獨自承擔之窘境。

2.3.5 損害彌補緊迫性

病患於治療過程中，雖然可能遭受其他比原有疾病較小之副作用、損害等，惟此等用藥風險、損害等不利益多由病患獨自或自願承擔。惟仍有許多藥害事故涉及人身嚴重損害、甚至導致病患生命喪失者，故此等損害之彌補，最為緊迫。生存受害者固須醫療、復健以及維生，死亡受害者之家屬亦須解決喪葬、扶養問題⁹¹。

基於人體臨床試驗無法反應出藥品所有可能存在之藥品不良反應，因此若過程中遺漏越多的不良反應，或是藥廠刻意隱瞞藥品某些副作用者，將皆導致病患須承受不必要之損害，並導致後續無窮之藥品訴訟。因此，藥品訴訟之威嚇效應如何反應於藥廠研發過程中之自我要求標準，亦係本文探討的重點之一。

2.3.6 使用專業必需性

藥品具危險不可避免性，故病患使用藥品時，多須醫事人員之參與。病人取得藥品之途徑，不論處方藥或非處方藥，皆須透過醫療機構或藥局，其中醫事人員屬藥品製造者與病人間之橋樑，故其又稱為專業中介人員（learned intermediary）⁹²。

醫師與藥師須直接面對病患，並進行藥品性質之說明。按奈米藥品之發展，可能帶動個人化醫療產業之興起，並改變現有的醫療模式，因此，學說上預測未來可能會存有「奈米醫療專業人員」之角色⁹³。

2.3.7 行政管制嚴格性

各國政府對於用藥安全，皆特別重視。故有關藥品之研發、生產、販賣及進口等事項，皆有嚴格之行政規範。以新藥申請上市許可為例，其過程冗長、程序複雜且昂貴，而罕有其他商品可比擬者。其他諸如製造過程之管控、上市後藥品不良反應通報、行銷活動管制、乃至危險藥品之回收等，各國皆有高於一般商品標準之詳盡立法規範⁹⁴。

基於行政管制嚴格性，若將奈米藥品等同於一般商品者，將容有討論之空間。按奈米藥品目前雖無專一性之奈米規範，惟醫療領域本身即屬高規範密度，且藥品上市前係採行「產品專一性」（product-specific）之審查，故奈米藥品目前難謂屬管制上之漏洞，

⁹¹ 同前註，頁 132。

⁹² 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 10。

⁹³ See Thomas A. Faunce, *Nanotechnology in Global Medicine and Human Bio-Security: Private Interests, Policy Dilemmas, and the Calibration of Public Health Law*, 35 J.L. MED. & ETHICS 629, 637-38 (2007).

⁹⁴ 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 11。

惟如何於藥品查驗登記申請過程中，透過藥品相關安全性檔案、人體臨床試驗事件等個案審查中，即早發覺奈米藥品之毒性，仍為主管機關首要之目的。

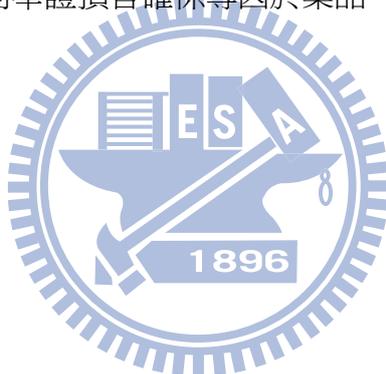
2.3.8 參與者複雜性

藥品責任所涉之主體除一般商品之製造者、經銷者與輸入者外，因尚有醫療團隊及政府機構之參與，故導致問題之探討上更形複雜⁹⁵。奈米藥品因具「個人化醫療」實現潛力，故將使醫療產業之主體與病患間之互動複雜化⁹⁶。

2.3.9 舉證困難性

奈米產品因組成分極微小，且目前基於奈米檢測技術尚未成熟或形成共識，故藥廠申請 NDA 時，亦將可能面臨相關之問題，例如：系爭申請案之活性成分大小之範圍為何？其於體內血液循環過程中，是否亦係保持於奈米尺度範圍內等。

於訴訟階段，因藥品進入患有疾病之病患體內，其中藥理作用頗為複雜，且個體反應差異必然存在，病患如何舉證損害確係導因於藥品，將有其困難⁹⁷，且可能欠缺可靠之鑑定方法。



⁹⁵ 同前註，頁 11。

⁹⁶ 以美國 FDA 於 2010 年 4 月 29 日依 Public Health Service Act section 351(a)核准之首例自體移植細胞免疫療法 (autologous cellular immunotherapy) —Provenge (sipuleucel-T) 為例，係 Dendreon Corporation 利用專利抗原與樹狀細胞之結合，並植回病患體中，以促發病患免疫系統，專一性對抗前列腺癌細胞之生物製劑與個人化治療服務。See Stephen Maebius & Douglas Jamison, *Nanomedicine's Rising Stars*, 7 NANOTECH. L. & BUS. 115, 115 (2010). 過程中，病患須與醫師、細胞採集中心 (Cell Collection Center) 與生技公司 —Dendreon Manufacturing Facility 密切配合。See Integrating Provenge into your Practice, <http://www.youtube.com/watch?v=CpT8Gpzi3vs> (last visited Mar. 24, 2011).

⁹⁷ 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 12。

第三章 奈米技術發展風險與管制架構

3.1 前言

面對新興科技的挑戰，若無考量新興科技之本質與其帶來的利益與風險，而僅單純從法規面與現有行政體系尋求奈米藥品是否須特別予以規範者，難以求得答案，並易產生「只要提高現有規範之標準」、「所有伴隨風險之行爲，行政部門皆應預先介入，防止風險實現」之直覺反應，因此本文以下透過三部份之比較：實害與風險、危險與風險、潛在傷害與風險之比較，以進一步探討奈米產品「高不確定風險」的內涵，以及主管機關該如何面對此種挑戰，與國家限制廠商財產權與行爲自由之正當性。

3.2 實害與風險之比較

非營利組織主張國家在瞭解奈米技術潛藏的健康影響，與相關產品經適當的檢測前，應中止奈米產品上市。爲探討國家是否應先暫時禁止奈米相關產品之上市，本文以下透過 Lee Anne Fennell 於 *Property and Half-Torts* 一文中，區分風險行爲與實害產生時點不同的概念，嘗試探討國家面對奈米產品「高不確定風險」時，得採行的上市管制態度。

本文以下首先指出實害與風險之區別，以闡明國家對於「致生實害行爲」與「風險行爲」採行不同管制態度的原因，第二部份則探討國家面對奈米產品上市管制得採行的管制態度與正當性。

3.2.1 實害與風險之區別

實害 (harm) 係指損害結果之狀態，不論是否肇因於人之行爲，皆不受任何法律上認知範圍內之風險所限制⁹⁸，且受害人通常係透過事後的侵權訴訟提起救濟，或藉由補償機制獲取補償。

風險 (risk) 則指尚未實質化、成熟爲「實害」之狀態⁹⁹，而有可能透過行爲人事先的自助行爲、單純的運氣與國家管制等，阻斷「風險」成熟爲「實害」¹⁰⁰。例如：行爲人在雨中駕駛車輛時，其可透過開車燈、放慢行車速度，或提高自己的注意程度等，以避免因視線不佳，而發生車禍 (實害)。除此之外，即便行爲人並無採取以上任何的

⁹⁸ See ARIEL PORAT & ALEX STEIN, TORT LIABILITY UNDER UNCERTAINTY 101-29 (2001).

⁹⁹ See *id.*

¹⁰⁰ See Lee Anne Fennell, *Property and Half-Torts*, 116 YALE L.J. 1400, 1400 (2007).

防免措施，且正好因趕時間而加速行駛，此亦不表示車禍將必然發生，蓋駕駛人可能當天運氣好，路上行駛車輛不多，且無其他行人，故無發生任何的意外事故。

相較於立法機關面對社會上各種態樣之風險行為時，例如：已考取駕照之成年人的駕車行為、西瓜刀之販售與使用等，採取了「原則上允許」之管制態度。「致生實害行為」在立法形成規範時，則預設了「原則上禁止」之態度：

單純的傷害行為，例如：*battery*之侵權態樣，基於其行為本質上屬故意傷害的行為，而本身為法所不容許¹⁰¹，或立法者期望此類行為得透過警察之介入而加以制止，故立法加以禁止。因此，本質上被視為傷害行為者，經社會價值判斷後，往往期望該類行為「永遠」被禁止¹⁰²，而立法者亦將欠缺尋求其他替代管制措施之動機。

損害行為，例如：為防免口蹄疫之擴散，故政府下令撲殺豬隻。不管政府是否將補償人民，「豬隻撲殺」必然將侵害私人之財產權，導致私人承受損失，惟基於損害行為將為社會帶來「淨益」¹⁰³，因此，該損害行為有可能「例外」為法所允許。

是以，基於風險行為僅創設了「風險」狀態，而不同於「致生實害行為」將創設損害結果之狀態，故國家的管制態度於前者係「原則上允許」，後者則為「原則上禁止」。

3.2.2 奈米產品上市管制態度與正當性

原則上「允許」與原則上「禁止」之兩種管制態度，反應於商品上市管制制度設計時，可簡單區分為「上市許可制」與「上市核備制」。前者係主管機關原則上禁止新產品上市，故要求廠商須於取得國家許可後，始得「例外」上市；後者則屬國家原則上不禁商品之自由流通，故產品上市無須取得主管機關之許可，惟主管機關「保留」禁止產品上市之權力。而奈米相關產品於經適當之檢測前，是否應中止上市之問題，可區分三種說法：

1. 原則上禁止說

首先，因為奈米技術發展尚未成熟，奈米產品是否與將導致哪些實害，為目前科技發展所無法預測與確認者，故基於奈米技術應用潛藏的「高度」「不確定」風險，將可能導致無法確定的損害範圍，故國家有限制奈米技術發展之必要性與正當性。第二、風險行為非不得為國家管制、禁止標的，蓋若風險行為不加以「預先」、「提前」管制，而使其可能出現的損害結果，將踰越法所容許之範圍（即便該風險行為的實施仍存有社會淨益）、行為終局所致之不利益大於利益，或提前管制屬較經濟、有效率之作法時，則國家仍得加以規範、限制或禁止。

¹⁰¹ See *id.* at 1419.

¹⁰² See *id.* at 1420.

¹⁰³ See *id.* at 1414 n.42.

2. 原則上允許說

首先，奈米技術應用風險仍尚未成熟為實害，故國家於思考相關規範時，是否將奈米技術發展（風險行為）實質上等同於「致生實害」行為，而欲採行原則上禁止之態度，將容有討論的空間。

第二、就經濟觀點而言，國家若「禁止」新興科技發展，將導致人民無法享有新興科技帶來的利益，且此損失（機會成本）無法透過其他方式加以降低¹⁰⁴；惟若允許新興科技發展者，其未來將可能成熟的實害，因可透過各階段的行政管制措施予以阻斷，而降低新興科技發展之不利益（外部成本），且人民是否接受此新興科技所帶來的利益與風險，亦可透過市場力量來決定。因此，國家在面對新興科技所帶來之不確定風險時，是否當然應加以禁止，容有再討論之空間。

3. 折衷說

首先，本文認為風險行為雖非不得為國家管制、禁止標的，惟國家採行「禁止」之管制態度時，仍應存在「原則上」允許與「原則上」禁止之差異。亦即主管機關雖然最終仍可能禁止某奈米產品上市，惟其禁止的方式可為「不核發上市許可」，故產品當然不得上市；或於廠商完成上市核備後，由主管機關行使否決權（veto power），而例外禁止產品上市。因此，國家「禁止」產品上市者，仍存在奈米產品究應採行「原則上允許」（上市核備制）與「原則上禁止」（上市許可制）之問題。

第二、雖然奈米技術發展定性上應屬風險行為，惟風險行為與致生實害行為，評價上容存有「灰色地帶」。蓋在風險行為與實害產生的時點過於接近而難以區別時，通常將推定風險行為為致生實害行為，而採「原則上禁止」之管制態度。

舉例言之，一般商品交易尚未達使用之階段，單純的商品販售尚不足以導致損害產生，而屬風險行為，例如：西瓜刀之販售。但若交易標的係含「致癌物質」之商品時，雖損害結果可能產生於3、5年後，且並非所有使用者皆因此將必然罹患癌症，惟基於導致消費者罹患癌症之機率將「必然」增加，此種損害結果恐本身非法之所許，或行為終局所致之不利益將大於利益，而於相關管制政策形成時，加以禁止。

另外，若商品為具有導致胎兒畸型「副作用」之藥品，若允許其於市面上自由流通者，將無法阻斷風險於孕婦、胎兒身上成熟為實害，此時著眼於風險與實害產生時點之密接，該藥物之自由流通將被推定為致生實害行為，而受有限制¹⁰⁵。最後，奴隸交易係以人為交易客體，因直接侵害人之主體性與人性尊嚴保障之核心價值，故分類上則直接

¹⁰⁴ See *id.* at 1415.

¹⁰⁵ 具有副作用的藥品於市場上流通時，該交易之風險行為與實害產生時點雖將密接，而被推定為致生實害行為，但非「視為」實害行為或「本身」為實害行為，蓋透過醫師開立處方藥時，特別注意使用對象之限制、病患的情況者，則可以或可能阻斷風險行為引發之風險狀態成熟為實害。

劃歸致生實害行爲，而予以禁止。因此，單純的交易行爲（風險行爲）之管制態度將非總是「原則上允許」，而亦可能爲「原則上禁止」。

4. 小結

按風險行爲僅創設了「風險」狀態，而可透過自助行爲之「正確」使用西瓜刀，或避免產品含有「致癌物」，而避免實害之成熟；惟當吾人不小心或因被廠商矇騙，而經常接觸致癌物時，此時將僅有運氣可阻斷風險成熟爲實害。另外，當研究已證明某類物質或藥品已有相關的副作用之後，則國家當可推定或視風險行爲，例如：藥品販售，爲致生實害行爲，而予以「原則上」禁止，並要求廠商須舉證證明藥品屬安全後，始許可藥品上市。

不論風險行爲之「例外禁止」，致生實害行爲之「原則上禁止」，或兩者之間的灰色地帶，本文認爲基於憲法第 23 條明定之自由權利限制，除有正當理由與限制必要性外，不得以法律限制之要求，國家限制人民基本權時，應避免「逕」採行一勞永役的禁止態度，而仍需遵守比例原則。

因此，雖風險行爲亦係國家管制之標的，惟鎖定目標似宜限縮於「避免實害成熟」，而應考量各階段可行與「有效」的風險管制方法，而非「逕禁止」風險行爲，尤其新興科技發展應著重「資訊累積」，透過更深入地了解技術，以降低相關技術商品化的風險程度或不利益。是以，風險行爲雖得爲國家原則上或例外之禁止標的，但基於憲法第 23 條之要求，此非表示國家具有追求「零風險」之管制正當性，儘管禁止風險行爲可有效地防止實害成熟。

3.3 風險與危險之比較

本文爲凸顯奈米技術發展過渡時期之特徵，藉由簡化程明修教授於「行政法上之預防原則」一文中所釐清的概念與架構，使奈米科技發展「事實」具有特定法律意涵，並以此說明國家面對多樣化、浮動的風險狀態時，可採取不同類型的管制措施。

國家任務（規制行爲）的發動，從古典「危險防護」、「危險預防」，一直發展至「風險預防」，原則上逐步提昇了人民基本權之限制強度，因此國家相對地即需不斷提昇該限制的正當化說理¹⁰⁶。危險與風險都是「實害」發生的「可能性」，雖其區別上存有爭議¹⁰⁷，惟本文爲凸顯奈米醫療發展「過渡時期」所具備的特徵，與國家提前管制「危險」與「風險」負有不同的說明義務，故認爲有區別之必要與實益，並援爲奈米技術發展管

¹⁰⁶ 程明修，「行政法上之預防原則，食品安全風險管理手段之擴張」，月旦法學雜誌，第 167 期，頁 129（2009）。

¹⁰⁷ 同前註，頁 132。

制的討論基礎。

本文以下第一部分指出危險與風險之區別，第二部分則闡明何以國家提前管制「危險」與「風險」時，負有不同的說明義務。

3.3.1 風險與危險之區別

危險係指在未曾中斷的事件發生過程中，在可預見的時間內，有「充分的蓋然性」導致損害的一種事實狀況¹⁰⁸。換句話說，就行為之反覆實施，基於經驗與檢測技術之可得，吾人知曉該類行為導致實害之機率，並據以判斷個案行為是否「危險」。因此，在國家考量是否介入時，在該時點之上，導致實害之「充分」蓋然性¹⁰⁹的一種事實狀態是否存在，即為國家是否介入私人空間或限制私人財產權之判斷標準與正當化理由。例如：6歲小女孩於4樓陽台的欄杆上攀爬時，依吾人之經驗與當時所觀察到之客觀事實，吾人通常將認定小女孩「很可能」會失足墜落，而將行為定性為危險。

相較之下，風險除一般意義下之「較低程度」之危險外，風險與危險主要之區別在於實害發生的「蓋然率仍屬未知」。首先，危險將可能成熟的「實害態樣」，一般於國家行為介入時點上，可被具體描述，惟風險將可能導致之實害，相對上則較難以被具體描述。第二、相較於「危險」狀態是否存在的判斷上，存在有實害發生機率之檢測、評估與調查方法，惟風險行為潛藏的實害發生之蓋然率仍屬未知，蓋其相關檢測、評估與調查方法，於國家介入之時點上，仍尚不可得或不完備。

因此，本文認為奈米技術發展，整體而言，目前似仍應定性為處於「風險階段」，而尚未達「危險」階段。首先，奈米技術發展目前恐怕處於連技術之實施，將導致哪些實害都無法掌握之階段，更遑論透過檢測技術瞭解、統計行為導致實害的機率。

第二、本文主張奈米藥品就奈米技術之實施、奈米材料之使用等，屬風險行為而非危險行為，目的係突顯奈米技術因處於初期發展階段，就「風險所在與範圍」、「實害發生機率」與「調查、確認實害是否存在與實害發生機率之方法」之有無，恐皆仍屬欠缺或不完整，而不同於危險懷疑時之未知，有透過調查得以確定之餘地，非謂奈米技術發展定性上因為係屬「風險」而非「危險」，所以「安全」。事實上，風險行為所創設的「風險」可能大到逾越合理之範圍，而被認定為不安全。

因此，危險行為基於國家於介入時點，判斷「某具體實害很可能因此發生」，而推定其為「致生實害行為」，而採原則上禁止之管制態度外，國家基於考量奈米技術導致實害的蓋然性程度、侵害法益之重要性與可能的實害範圍後，若認為無法忍受者，亦可

¹⁰⁸ 同前註，頁 130。

¹⁰⁹ 實害發生之蓋然性是否充分，不以逾 50% 為必要，蓋其判斷需綜合考量損害發生可能性、損害範圍與保護法益的重要程度，同前註，頁 131。

採取「風險預防」措施，限制風險行為人之財產權與行為自由。

3.3.2 危險防護與風險預防

傳統德國警察法與秩序法中，通常特別區分「危險」、「表見危險」與「危險懷疑」。表見危險係指行政機關於決定是否干預時，對當時存在的事實狀況充分評估後，認為危險存在，即便事後可證實該實害並不可能發生。例如：警察聽聞淒厲尖叫聲後，雖當時判斷有兇殺危險之存在，惟事後發現僅係重聽老人因觀看影集，而未察覺門外員警之詢問¹¹⁰。

相較於表見危險，「危險懷疑」則為行政機關於判斷是否介入時，依經驗法則與事實狀況，通常僅認為危險「可能」發生，而非「確定」¹¹¹（但當時仍皆存在實害發生的「充分蓋然性」）。例如：警察接獲匿名線報，指稱某知名品牌飲料被打入致命毒藥。

依德國通說見解，上述兩種情況皆可被評價為危險，因此有效的危險「防護」，不要求損害發生之確信，但必須基於一般的概括條款，並就干預時點所有的情況（實害範圍、保護法益之重要性、實害發生之機率）均充分評價後，而有正當理由認為危險有發生之充分蓋然性（危險存在！），即便危險情況是否事實上存在，一開始即不確定或設想的因果關係根本不存在，也必須被視為危險，惟行政機關就其介入行為之正當性負有說明義務。

相較於危險「防護」以行政機關說明危險存在為前提，德國在一些經濟與環境法的新規定中，針對「危險門檻下的影響」，特別要求「風險預防」¹¹²。亦即，透過危險門檻「前」的安全區劃定，使實害發生欠缺「充分」蓋然性的情況，例如：實害發生可能性較小的案例，仍可為行政機關所掌握。因此，「風險預防」不以「危險存在」為前提，但風險預防需符合最低的危險關聯性條件之要求。

鑒於奈米技術是否與將導致哪些實害，目前恐尚無法掌握，因此當國家或按目前科技的發展水平，任何人皆無法說明奈米產品「危險」何在時，若要求主管機關負起相關說明義務，並加以防護者，將陷入「客觀不能」的狀態。在此情形下，應許可立法機關透過危險門檻「前」的安全區劃定，使實害發生可能性較小的案例，仍可為行政機關所掌握。

因此，若主管機關認為奈米產品所帶來之風險將無法被忍受時，國家仍可採取「預防」措施，而無須負擔「危險存在」之說明義務，惟其預防措施之採行仍需具備最低的危險關聯性條件。是以，國家將奈米技術發展與應用定性為「風險」或「危險」時，國

¹¹⁰ 同前註，頁 130。

¹¹¹ 同前註，頁 131。

¹¹² 同前註，頁 130-131。

家管制權限發動前，將負有不同的說明義務。

3.4 風險與潛在傷害之比較

學說上有認為基於人類文明知識發展上之限制，對於所謂的「潛在傷害」，因僅具「擔憂」之特徵，屬「剩餘風險」，而應予以容忍。例如：無線電波裝置之家電運轉，在有特定防護措施之情況下，對於人體器官並無值得提出的損害影響，因此即需加以寬容¹¹³。

本文認為奈米技術因發展上尚未成熟，故為避免「科技極限」作為風險行為「冒然」實施之免則事由，解釋上有加以限縮的必要，尤其已有研究報告陸續指出奈米材料可能導致某種特定的「實害」。

目前雖然此些個別的個案性結論尚無法類推適用於奈米產品「全體」，亦即在目前資訊不足以進行歸納、演繹出一般性的科學規則，或是形成風險評估與安全管理手段之情況下，主管機關與廠商仍應重視風險問題之早期發現與研究，並持續提高風險行為人之注意義務，以促使技術發展之安全性議題早日成熟，而非「逕」轉嫁由消費者容忍，故有限縮「潛在傷害」範圍之必要。

3.5 結論

「新興」科技的規範目的為，藉由各階段的管制措施，將該研究、試驗、商業化行為之實施等，所產生之風險限縮於合理的範圍內。首先，由於新興科技發展過程中必然有段過渡時期，因欠缺充足之相關科學資訊，而潛藏著安全性問題。若肯認國家有發展新科技之必要，亦即肯認國家應促進新科技發展，以確保國人得持續享有與時俱進的科技成果為前提下，若法規面上逕推定新科技發展將一律造成實害，而非僅認定新科技之發展（研究、試驗與上市）屬風險行為者，恐將導致過度限縮相關研究、產業發展之自由。

第二，面對奈米技術發展之過渡時期，因整體安全性資訊有限，奈米相關產品是否將有害於消費者之生命、身體與健康，而存有高度不確定性的情況下，此時國家即面臨是否應加以管制、禁止之問題。

本文首先透過風險與實害之區別，主張致生實害行為應原則上被禁止，而風險行為則原則上應被允許，惟主管機關若著眼於風險行為時點與實害產生時點將密接者，可推定風險行為為致生實害行為，而原則上予以禁止，惟其禁止之理由非「行為存在有風險」

¹¹³ 同前註，頁 132。

故應逕禁止之」。

第三、本文為進一步解釋「奈米技術發展存有高度不確定性風險」之內涵，故透過德國行政法上風險與危險概念之比較，認為危險與風險雖然都是實害發生的「可能性」，惟相較於危險一般於國家決定是否干預之時點上，可預見、設想實害之具體態樣，惟風險將導致那些實害，由於較難以被具體描述，且實害發生機率之檢測、評估與調查方法恐亦尚不可得，而無法確實掌握實害與風險行為間之因果關係，與行為將導致實害之機率是否將「充分」。

因此，在考量風險尚未若危險之具體，且風險評估方法恐亦不可得之情況下，若仍主張主管機關禁止廠商之自由，應負「危險」何在之說明與舉證義務者，則恐將因國家舉證不能，而形成規範漏洞。

第四、主管機關評估奈米產品將所導致的「損害範圍」、「侵害法益」與「實害發生可能性」後，若認為新興科技發展或相關產品上市之風險將踰越合理範圍者，應許可立法機關以管制措施具備最低的危險關聯性條件者為前提，劃定危險門檻「前」的安全區，使主管機關無須負擔說明「危險存在」之義務，而亦可採取「預防」措施，以禁止風險行為之實施。

最後，鑒於奈米產品多樣化，與相關產品損害可能性係處於不斷變動、浮動的狀態，故主管機關即應有彈性的管制權限與規範架構，以避免奈米產品之管制出現「過猶不及」之狀況，故本文提出「科技發展風險管制光譜」作為奈米技術管制架構之參考，並為本文後續探討奈米藥品管制之討論架構：

(表 1：科技發展風險管制光譜)

科技發展 風險程度	潛在傷害	風險	危險	實害
	原則上允許	例外禁止	原則上禁止	原則上禁止
		premarket	premarket	Post-market
管制類別	容忍	風險預防	危險防護	民事損害賠償 刑事責任 通報機制 補償基金
管制內涵	面對新興科技發展時，潛在傷害之範圍應限縮解釋。	國家採行預防之管制措施，無須說明「危險」存在，惟管制範圍以具備最低的危險關聯性條件為限。	國家採行危險防護措施時，負「危險存在」之說明義務，惟無須達確信之程度，依一般授權規定，限制人民之基本權或財產權。 面對行為將導致可預見之實害，國家原則上禁止之或設計指導原則，指示廠商規避損害產生之方法。	面對侵害已終了之致生實害行為，國家透過刑事責任以事後觀之角度，重新分配損害歸屬，並藉以形成威嚇效果以提高風險行為人之注意義務。

第四章 美國奈米新藥管制初探

4.1 前言

奈米技術發展逐步開展，目前亦為我國新藥研發的重點技術之一。核其原因在於新成分新藥開發不易，國人多致力於學名藥或新劑型新藥之開發，故以奈米技術開發「藥物傳遞系統」製作新藥，例如：微脂體藥品等新劑型新藥。鑒於新藥與學名藥之藥品查驗登記，藥廠獲准藥品許可證之舉證責任大有不同，研發成本亦無可比擬，故有探究奈米藥品可否為學名藥之動機。按我國相關文獻探討極少，故本文以下介紹美國新藥概念，以探究美國認定藥品係屬新藥或學名藥之思維與標準，並以此檢視我國相關規定是否健全。

本文第一部份先簡介管制奈米醫療產品的主管機關——美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）。第二部份則指出 FDA 未對此重點發展產業，提出專一性奈米醫療產品管制規範的原因在於，奈米毒理研究與確效檢測方法之欠缺或尚未形成共識。第三部份則介紹美國新藥概念與審核狀況，藉此指出首例新創之奈米藥品，於美國法之架構下，係以將傾向被認定為「新藥」，而難為「學名藥」，並援為第四部分的探討基礎。第四部份則探討台灣的藥品查驗登記分類架構將可能面臨哪些問題。

4.2 美國管制奈米醫療產品之權責機關

奈米科技使科學家能創造、探索、操縱十億分之一公尺的物質，而在此微觀之尺度範圍中，物質的化學、物理與生物特性將展現不同於巨觀尺度下的特性。美國國家奈米先導計畫（National Nanotechnology Initiative, NNI）負責跨部門統合奈米層級的科學、工程、技術之聯邦研究發展計畫，而美國食品藥物管理局（FDA）與其他 22 個聯邦行政部門皆為計畫中之成員¹¹⁴。FDA 目前管制許多產品：食品、化妝品、藥品、醫療器材、動物用產品、菸草產品，其中有些產品已使用奈米技術或奈米材料¹¹⁵。

奈米科技將為各種不同類型之產品所使用，而產生極大的風險。鑒於此領域之快速崛起，FDA 有責任確保奈米技術相關產品之創新、安全與有效之持續發展¹¹⁶。

¹¹⁴ See FDA Nanotechnology Report Outlines Scientific, Regulatory Challenges, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108954.htm> (last visited Jun. 22, 2010) [hereinafter Outlines].

¹¹⁵ See Nanotechnology, <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/default.htm> (last visited Jun. 22, 2010).

¹¹⁶ See Outlines, *supra* note 114.

4.3 美國目前專一性奈米醫療產品規範欠缺之原因

美國目前與奈米技術相關的法條，僅係「組織法」¹¹⁷或立法提撥預算，尚未有實體法出現。由美國食品藥物管理局奈米技術任務小組 2007 年報告可知（Nanotechnology Task Force Report 2007）¹¹⁸，美國奈米醫療產品規範欠缺之原因有二：欠缺基礎奈米材料毒理學資訊與奈米檢測技術。分述如下：

4.3.1 奈米材料毒理學之欠缺

部份研究顯示材料的帶電性質與表面修飾部位不同，將影響材料毒性。例如：帶正電的奈米級脂質載體將引發腦水腫，但帶中性電荷、或低濃度的帶負電載體則無此問題。另外，以界面活性劑或生物相容性聚合物，例如：PEG，修飾奈米級材料可降低體外試驗毒性（*in vitro* toxicity）、改變材料於活體中之半衰期、分佈等，而有助於調整材料毒性與生物相容性評估，惟此皆僅係針對特定材料所進行之個案研究。

部份評論性文章針對奈米級材料已揭露了一些初步的風險評估與管理架構，例如：相較於傳統僅看「質量」、「劑量」，有些實驗室認為以「單位面積」評估奈米級材料毒性之高低將更為精確，故安全性測試未來恐不再是看劑量（mass/dose）。因此，就奈米級材料毒性評估應著重於材料每單位重量下之表面積、材料組成、化學修飾與毒性間之關聯性。

雖奈米材料之表面積增加，將提昇材料的活性，而有助於預測產品與生物之交互作用，惟基於前述理由，仍有以下兩限制：

1. 奈米顆粒「進出活體」的模式多樣化，例如：主動運輸、被動運輸等，需相關、必要的基礎研究資料。
2. 顆粒大小、濃度、帶電程度與位置、表面修飾、材料結構等會進一步影響材料與活體的交互作用。

目前雖有廣泛的自然與工業產出的奈米顆粒相關研究，例如：因燃燒而產生之奈米顆粒與生物交互作用的資料，惟基於上述所指「材料表面修飾」恐顯著影響奈米材料之性質，故此些資料貢獻有限。

¹¹⁷ 21 世紀奈米研究與發展法（21st Century Nanotechnology Research and Development Act），Section 1：本法簡稱、Section 2：國家奈米技術計畫、Section 3：計畫合作、Section 4：建議小組、Section 5：國家奈米計畫每三年外部審核計畫、Section 6：Authorization of Appropriations、Section 7：商業部門計畫、Section 8：能源部門計畫、Section 9：其他中心、Section 10：定義。

¹¹⁸ See U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, NANOTECHNOLOGY: A REPORT OF THE U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION NANOTECHNOLOGY TASK FORCE (2007), available at <http://www.fda.gov/nanotechnology/taskforce/report2007.pdf> [hereinafter Reports] (last visited May 9, 2011).

4.3.2 檢測技術之欠缺

傳統化合物經長時間研究，已累積較為完整之資訊。於特定情形下，更有「掃描檢測方法」(screening test method)以判斷特定化合物是否有進一步的安全、有效性檢測需求，例如：判斷化合物是否將導致 DNA 損害，或透過檢測以瞭解化合物於人體內將如何分佈、於不同組織中，是否以不同形式存在等。一般而言，化合物於活體外檢測(*in vitro* testing)中，未顯示其將損害 DNA、化合物於人體中將被快速地代謝、不進入敏感器官或不被吸收者，其引發嚴重安全、健康問題之機率將較低；惟此類檢測方法之可行，係立基於經驗、對化合物與人體交互作用、機制等之研究與認識。

除上述安全性檢測技術之欠缺外，鑒於「量測」微小的奈米材料本身即需特殊設備、技術與校正，FDA 目前就人體與產品中奈米物質之探測能力有限，且相關新技術亦容易為目前 FDA 審查專員所不熟悉者，故 FDA 監控奈米產品時，將須注意許多科學問題，像是產品是否確含奈米材料、奈米化後的產品穩定度如何、是否產生有害副產物等。

4.3.3 小結

鑒於奈米技術屬新興科技之性質，檢測產品是否含奈米物質之方法、標準檢測流程，目前仍屬欠缺，故FDA無從全面性、積極地進一步確認管制客體。另基於奈米材料多元性、奈米顆粒與活體之交互作用模式多樣化，故FDA尚未及掌握奈米材料之毒理學性質與機制，此亦係何以美國參議員Mark Pryor與Benjamin L. Cardin (D-MD)於2010年1月21日提出「2010奈米科技安全法案」(The Nanotechnology Safety Act of 2010, S.2942)，由2011到2015，每年提撥2千5百萬美元以進一步了解奈米材料對於生物體之作用與影響因素，以提供廠商best practices文件、指引(guidance)¹¹⁹。蓋欠缺對奈米材料毒性之認識，即難以歸納出原則性、系統性之規範。

美國 FDA 目前對於奈米技術仍採中性立場，而尚未嚴加管制者，本文認為原因在於奈米顆粒之大小、表面帶電、表面修飾、材料與細胞間之交互作用等，雖然皆將影響材料之毒性，而導致諸多的不確定性。惟目前科學文獻所指出之「特定奈米材料具有毒性」之結論是否可信與其所彰顯的意義為何，基於欠缺公認的檢測、試驗方法，故存有討論空間；再者，當目前的科技水準尚欠缺合適、公認的檢測、試驗方法時，主管機關即難以要求廠商進行想像中應有之證明，故在奈米毒理學具一定程度之發展前，FDA 即難以提出「一體適用」的奈米專一性規範，而僅得於個案審理時，進行相關數據的個別要求。

¹¹⁹ The Nanotechnology Safety Act of 2010, <http://www.nanotortlaw.com/nanoblog/blog.aspx?entry=50> (last visited Aug. 20, 2010).

4.4 美國新藥定義與演進

鑒於FDA最早就藥品之管制，係由「甚少管制」，繼而於1938年採行「上市核備制」，直至1962年以來始施行「上市許可制」，故最早探討新藥定義之目的，在於決定FDA管制權限逐步上升之範圍。亦即，藥商跨州所販售之藥品是否為新藥？若屬新藥者，藥商有通報FDA(上市核備制)或申請FDA之上市許可以獲准新藥申請(New Drug Application, NDA)¹²⁰之義務。因此，以下所討論之美國「新藥」定義，與台灣「新藥」定義意在「新藥分類」有別。

4.4.1 1938年「新藥」定義

美國國會在1813年立法確保新穎小泡疹疫苗散布之安全性，並擔憂醫療行為與相關安全性問題逾半世紀後¹²¹，於1879年提案就所有食品與藥物進行管制。當時基於相關管制措施屬州自治事項，國會在爭論27年後¹²²，終於在1906年賦予FDA權責，使其成為第一個管控全國跨州所有人體用藥的主管機關。

1938年以前，因聯邦食品藥物與化妝品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDCA)尚未生效，故藥品跨州販售甚少受有管制。直至1937年，美國田納西州S. E. Massengill Company使用有毒溶劑——甘二醇(diethylene glycol)製造液態磺胺(Elixir Sulfanilamide)新藥，在僅檢測藥品外觀(appearance)、味道(flavor)與香味(fragrance)後，即進行跨州販售，並於多數州造成死亡案例。鑒於藥廠檢視已公開發表的文獻或透過動物實驗，即可發現此致命毒性，故國會於是在1938年修法賦予FDA採行「上市核備制」(Pre-market Notification, PMN)之權責¹²³，並開始要求「藥品安全性」之證明。

因此在1938年之後，FDA開始要求「新藥」上市之安全性證明，且廠商有通知FDA新藥上市之義務，而藥品是否為新藥之判斷標準在於：按藥品標示所指示或建議使用的情況下，藥品是否經專家認定屬「可被一般性地評定為安全」(Generally Regarded As Safe,

¹²⁰ 藥品審查四大重點為藥品有效性、安全性、藥品標示與品質。因此，NDA文件中應提供足夠的相關資訊予FDA審查專員，故所謂的NDA應包含所有藥品相關的資訊，例如：藥品組成、人體臨床試驗過程中之事件、動物實驗結果、藥品作用機制與藥品製造、加工、包裝等相關訊息。See New Drug Application (NDA),

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm> (last visited Mar. 20, 2011).

¹²¹ See Rohit K. Singla, *Missed Opportunities: The Vaccine Act of 1813* (1998),

<http://leda.law.harvard.edu/leda/data/229/rsingla.pdf> (last visited Jul. 15, 2010).

¹²² See Peter Barton Hutt, *The regulation of drug products by the United States Food and Drug Administration*, in *THE TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL MEDICINE* 565, 568 (John P. Griffin & John O'Grady eds., 5th ed. 2006).

¹²³ FDA雖有權拒絕新藥申請，但FDA尚無法強制藥品上市前，需先取得上市許可—上市許可制。See David F. Cavers, *Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: Its Legislative History and its Substantive Provisions*, 6 *LAW & CONTEMP. PROBS.* 2, 20 (1939).

GRAS)；另外，若藥品雖屬GRAS，但未經長久或普遍使用者¹²⁴，仍將類屬新藥。

屬GRAS之藥品，仍無須進行安全性證明，若不確定藥品是否屬GRAS者，廠商可非正式地要求FDA澄清某藥品是否為新藥。FDA將向利害關係人就特定藥品發出「new drug letter」或「not new drug letter」，若最終被歸類為新藥（非GRAS），廠商即須證明藥品安全性，並須於藥品開始跨州販售前 60 天通知FDA，若 60 天內FDA無撤銷NDA者，NDA自動生效¹²⁵。

由上可知，1938 年 FDCA 之新藥定義是以「藥品是否可被一般性、普遍地評定為安全」作為區別標準。類屬非 GRAS 者，廠商負有安全性證明義務。

4.4.2 1962 年「新藥」定義

直至 1962 年，上述新藥概念更為細緻化，並新增藥品「有效性」證明義務。依 1962 年美國食品藥物化妝品法Section 201(p)(1)之定義，新藥係指「藥品標示所指示或建議使用的情況中，若適格專家就藥品一部或全部，有任一無法一般性地評定其為安全與有效者，該藥品屬新藥¹²⁶。」

所謂適格專家，須具備相關科學訓練與經驗以評估藥品之安全與有效性，而僅具備開立該處方藥經驗之醫生非適格專家¹²⁷。又所謂「一般性地評定」(generally regarded)並不要求適格專家之評定須「全體一致」(unanimous)，實務上只要有合理數量之專家作證系爭產品「not generally regarded as safe and effective, not GRAS&E」，即可列為新藥¹²⁸。

又是否為「新」藥，與時間並無關係，因此 50 年前上市之藥品，仍可為新藥¹²⁹。且與銷售量亦無關，故縱藥品已賣出一千六百五十萬顆，若無科學實質證據，仍難認其為GRAS & E¹³⁰。最後，認定藥品是否屬GRAS & E之證據限於「可公開取得者」，是以「實

¹²⁴ See 21 U.S.C. §321(p)(2) (2011).

¹²⁵ 美國於 1962 年以前，藥品上市管制非採行「許可制」，而是採行「核備制」，故藥品跨州販售僅須向 FDA 核備，若 FDA 無於 60 天內撤銷 NDA 者，廠商將於通知 FDA 60 天後，具有該藥品跨州販售之合法權利。See William B. Schultz & Margaret M. Dotzel, *Generic Drugs: ANDA, Section 505(b)(2) NDAs, Patents and Exclusivities*, in FOOD AND DRUG LAW AND REGULATION 353, n.5 (David G. Adams ed., 2008).

¹²⁶ (p) The term “new drug” means-- (1) Any drug (except a new animal drug or an animal feed bearing or containing a new animal drug) the composition of which is such that such drug is not generally recognized, among experts qualified by scientific training and experience to evaluate the safety and effectiveness of drugs, as safe and effective for use under the conditions prescribed, recommended, or suggested in the labeling thereof, except that such a drug not so recognized shall not be deemed to be a “new drug” if at any time prior to June 25, 1938, it was subject to the Food and Drugs Act of June 30, 1906, as amended, and if at such time its labeling contained the same representations concerning the conditions of its use; or

¹²⁷ See *United States v. Article of Drug "Mykocert"*, 345 F.Supp. 571, 575 (1972).

¹²⁸ See *Premo Pharmaceutical Laboratories, Inc. v. United States*, 629 F.2d 795, 974-75 (1980).

¹²⁹ See James N. Czaban & Geoffrey M. Levitt, *Drugs: INDs and Full NDAs*, in FOOD AND DRUG LAW AND REGULATION 317, 320 (David G. Adams ed., 2008).

¹³⁰ See *Premo Pharmaceutical Laboratories, Inc. v. United States*, 629 F.2d 795 (1980).

驗室機密資料」非適格證據¹³¹。

由以上可知，若無可公開取得之實質證據與適格專家的背書，藥品應歸屬新藥，故藥廠開始跨州販售前，須先證明藥品之安全與有效性以獲准 NDA。

4.4.3 小結

藥品欠缺公開可取得之安全實質證據者，廠商負有安全性之舉證義務，且該舉證程度須足以說服適格專家，以評定藥品係屬安全。換句話說，廠商負有「提出」證據與「說服」FDA 審核專家的義務。

惟誠如上述所示之 FDA 規範困境可知，鑒於目前系統性、基礎奈米毒理學研究與檢測技術之欠缺，故縱廠商「提出」相關藥品資訊、用藥安全證據者，亦難以確認該證據是否有證據能力（因檢測技術尚非公認之技術）或如何詮釋該數據所表彰之意義（基礎奈米毒理學研究之欠缺），而邏輯上難以「說服」FDA 核准藥品。

本文認為，美國 FDA 得以中性立場看待奈米技術之合理性，部分在於現有安全性審查資料中，包含「安全性疑慮」之發現程序，例如：細胞實驗、動物實驗與人體試驗。是以，若相關產品有其「顯不相當」之副作用者，其於發現程序上被漏掉之風險，似仍可謂處於「合理風險」之範圍內。

因此，雖然特殊奈米毒性是否存在於個案、其影響人體健康之機制為何，尚無法完全確認，惟若廠商符合現有高密度規範的要求者，仍得取得 NDA。美國 FDA 並不以「未可知之風險」存在為由，阻撓廠商獲准 NDA，惟不排除往後額外要求安全性資訊之可能。

4.5 美國新藥上市的三種審查路徑（New drug application）

在美國法架構下，除部份 OTC drug（GRAS&E）與 grandfather drug 外，幾乎所有的處方藥皆屬新藥，須經 FDA 許可始可上市¹³²，故於美國法架構下，即便係學名藥，亦屬新藥，並按 FDCA section 505 申請 NDA，其中 505(b)(1) filing 屬 Full NDA，舉證要求最為嚴格；其次係 505(b)(2) filing，允許廠商援引屬他人機密資料的安全與有效性證據，以避免廠商須重複進行昂貴而無必要之人體試驗；最後，學名藥按 505(j) 之規定，依簡明新藥申請（Abbreviated New Drug Application, ANDA）取得上市許可。

又按 505(b)(1) 與 505(b)(2) 之規定，廠商須提出「安全與有效性」證據，505(j) 則僅要求「生體相等性」試驗證據，故按不同的法條申請上市許可者，藥廠有不同類型的證

¹³¹ See *United States v. Premo Pharmaceutical Laboratories, Inc.*, 511 F.Supp. 958, 961 (1981).

¹³² See *Czaban & Levitt*, *supra* note 129, at 318-19.

據提出義務。鑒於說明上之方便，順序略有更動，以下分述之：

4.5.1 FDCA §505(b)(1)

聯邦法要求所有新藥上市前，皆須先獲准NDA或ANDA。傳統上，新藥上市皆按505(b)(1)申請上市。鑒於申請人按505(b)(1)申請上市者，就其提交予FDA審核之安全與有效性證據，申請人須有參考或使用權，而非援引由他人執行，屬他人機密資料之臨床試驗數據，故申請人應獨立完成所有應繳交之審核資料或取得使用權。是以，按505(b)(1)申請藥品上市之審核途徑者，一般又稱之為Full NDA¹³³。

申請人申請NDA時，須提交7大類資料：臨床前試驗數據，例如：活體外研究（*in vitro study*）與動物實驗，以評估藥品之藥理學與毒理學性質；人體藥物動力學與生體可用率（Bioavailability）數據；人體臨床試驗數據，其中須包含按預定用途使用下之適當安全性檢測，與證明藥品有效性之實質證據；藥品製造、加工、包裝等預定方法之報告；藥品描述與組成分；藥品專利權清單；藥品標示；NDA摘要，以呈現藥品之優缺點¹³⁴。

按每5000個進入臨床前試驗之化合物，只有5種化合物可進入臨床試驗、1種可獲准上市，且鑒於人體臨床試驗極其耗時、昂貴，故藥廠按505(b)(1)獲准NDA者，最需克服之舉證與說服義務難題將在於透過人體臨床試驗，直接證明藥品之安全與有效性。

4.5.2 FDCA §505(j)

學名藥目前按FDCA §505(j)之規定，適用簡明新藥申請（ANDA）取得上市許可。學名藥通常與「處方藥品核准名冊」(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 又稱橘皮書/ the Orange Book)中所載之參考列名藥品(Reference listed drug, RLD)有5大相同之處：活性成分、劑型、劑量、使用途徑與用途¹³⁵。因此，學名藥「邏輯上」為RLD之複製品，故於廠商藉「生體相等性」(Bioequivalence)試驗，證明兩藥品實然面亦相當時，獲准ANDA。

本文強調「邏輯上相同」之原因在於：不同的非活性成分可能「實質」影響藥品的安全、有效性，「不同來源」的相同活性成分可能產生不同的效果，「不同的製造流程」生產的相同活性成分，可能「實質」影響藥品的安全、有效性，故學名藥廠商須透過「生體相等性」試驗，證明其學名藥縱有與RLD不同之製造流程、配方等，惟此等修改係屬等效置換，並無實質改變藥品對於人體之影響，故兩藥品誠屬「相當」，而「一樣」安全、有效。

¹³³ See *id.* at 320.

¹³⁴ See *id.* at 334.

¹³⁵ See Schultz & Dotzel, *supra* note 125, at 353.

因此，學名藥與原廠藥兩者之「相當」層次有三：化學相等，即劑型、主成分純度、含量與原廠藥完全相同，其他組成物則可不同；生物相等：不論係單一或多重劑量，若學名藥與原廠藥在相同的莫爾劑量與相似的實驗條件下，兩藥品吸收速度與範圍無顯著差異者，則成立生體相等性。換句話說，兩相同劑量之藥品在投予同一受試者時，藥品活性成分到達作用部位之量與速率須相當；療效/臨床相等：學名藥與RLD須於同一受試者產生相同的臨床效用及/或毒性反應¹³⁶。

是以，鑒於學名藥與 RLD 邏輯上係屬相當，故待學名藥廠商「證明兩藥品確實相當」者，則學名藥即可透過原廠藥之安全、有效性資料，「間接」證明自己製造之學名藥品亦符合標準，而無須若 Full NDA 申請人，須執行昂貴與耗時之人體試驗以說服 FDA 核可 NDA。因此，ANDA 與 NDA 申請人之舉證內容並不相同。

又Hatch-Waxman法案通過後，若學名藥與RLD具有不同的使用途徑、劑型、劑量，或甚至於組合藥品中，具有不同活性成分者，學名藥申請人仍可提起suitability petition¹³⁷，請求FDA允許申請人按ANDA程序，申請上市許可。

蓋雖然兩藥品因使用途徑、劑型、劑量，或甚至活性成分有所不同，而於「應然面」上不會相同。惟若廠商仍能證明此修改屬「等效置換」，例如：藥品之藥物動力學數據與RLD無差異、兩藥品具生體相等性等，因不另引發新的安全、有效性疑慮，而「無需人體臨床試驗資料審查」者，因申請人證明兩藥品「實然面」無差異，故此經修改後之藥品，亦即與RLD不同之藥品（different drug），仍可按ANDA取得上市許可。惟若FDA認為進一步的安全、有效性證明有其必要，或於組合藥品中，不同活性成分之安全、有效性無法於ANDA資料中加以認定者，FDA將可否決此請求，而此different drug將不能適用ANDA¹³⁸。

4.5.3 FDCA §505(b)(2)

已上市藥品經重新設計者，一般而言，適用FDCA §505(b)(2)¹³⁹，惟新成分新藥（New Chemical Entity, NCE）與本質上可為學名藥之藥品，亦可按 505(b)(2)申請NDA。蓋505(b)(2)NDA之目的在於：若申請人得援引屬他人機密資料之臨床試驗數據，或他人已公開發表之臨床試驗數據以證明自己產品之安全、有效性者，申請人即無須再自行重複執行耗時、昂貴之人體臨床試驗，以降低藥品研發成本。惟 505(b)(2) NDA之核可，與學名藥相同，須待原廠藥之專利權期間與資料專屬權皆過期後，始得核發藥物許可證。

¹³⁶ 孫小萍，處方藥產業的法律戰爭—專利侵權之學名藥實驗例外，頁 8（2007）。

¹³⁷ 21 U.S.C. §355(j)(2)(C); 21 C.F.R. §314.93, See Schultz & Dotzel, *supra* note 125, at 360-361.

¹³⁸ See *id.*

¹³⁹ 黃慧嫻，「談製藥技術研發成果之特別保護機制（上）——以美國藥物法規為例」，科技法律透析，第 19 卷第 8 期，頁 11（2007）。

是以，505(b)(2) NDA之概念，係允許FDA按另案已審核通過之安全、有效性數據，幫助本案之安全、有效性之評定，以鼓勵藥品改良。故新成分新藥亦可為 505(b)(2)drug。又本可提起suitability petition要求FDA許可核發ANDA之學名藥，若廠商不欲提起suitability petition者，該藥亦可適用 505(b)(2) 獲准NDA¹⁴⁰。

505(b)(2) NDA 既意在避免不必要之臨床試驗研究以鼓勵「藥品改良」，則此類藥品原則上即非單純的原廠藥複製品，而非學名藥，故不得適用 ANDA。是以，另案證據不足以說服 FDA 核可 505(b)(2) NDA 之部份，申請人仍須補齊，故 505(b)(2) NDA 申請人原則上仍負有藥品安全與有效性之直接證明義務，而非僅係證明「生體相等性」。

4.5.4 小結

首例新創之奈米藥品（pioneer nanomedicine）通常係屬「藥品改良」，或拜奈米技術所賜，解決活性成分水溶性不足之問題，令此類本自始非藥品開發適格之活性成分，亦有機會被開發成為藥品，而成為「新成分」新藥。是以，首例新創之奈米藥品，原則上非屬原廠藥之複製品，且其修改應非等效置換（即另有人體試驗資料審查之必要），故其原則上非學名藥，而不應適用 505(j)。

尤其，既有成分奈米後，一般而言，因 C_{max} 與AUC將較高，而有不同的藥品動力學結果，而欠缺生體相等性條件，無法主張ANDA或 505(b)(2) filing；惟若廠商能夠符合相關條件者，仍可主張 505(b)(2) filing¹⁴¹。所以在美國法的架構底下，奈米藥品因有其特殊之設計與藥物行為，故宜適用 505(b)(1)或 505(b)(2)，而非為複製品而設的 505(j)。

美國新藥上市審查程序簡表如下：

（表 2：美國新藥上市審查程序簡表）

法規依據	適用標的	證明內容	審查程序
505(j)	Generic drug (copies)	BA or BE	ANDA
505(b)(2)	505(b)(2) drug (本質上可為學名藥，卻不主張 Suitability petition 者)	S&E (safety & efficacy)	505(b)(2) NDA
505(b)(2)	505(b)(2) drug (有要求 clinical trial 必要，但無 full NDA 必要者)	S&E	505(b)(2) NDA
505(b)(1)	505(b)(1) drug (NCE 不一定必為 505(b)(1) drug)	S & E	Full NDA

¹⁴⁰ See Schultz & Dotzel, *supra* note 125, at 378.

¹⁴¹ See Mary C. Till, Michele M. Simkin & Stephen Maebius, *Nanotech Meets the FDA: A Success Story About the First Nanoparticulate Drugs Approved by the FDA*, 2 NANOTECH. L. & BUS. 163, 166 (2005).

4.6 奈米藥品於美國核准之現況

按藥品屬「新藥」者，須先申請上市許可，此時，廠商將進一步面臨自己產品係屬「那一類型」新藥或 chemical type 之問題，故本文簡介如下。

4.6.1 美國藥品查驗登記分類架構

於美國法架構下，藥品查驗登記依藥品新配方或新適應症等區分 8 種類型¹⁴²：

(表 3：美國藥品查驗登記新藥分類表)

No.	Chemical type	definition ¹⁴³
1	New molecular entity	The active moiety is a new molecular entity.
2	New ester, new salt, or other noncovalent derivative	The active moiety is in a new salt or ester form.
3	New formulation	The dosage form or formulation is new.
4	New combination	The product is a new combination of compounds.
5	New manufacturer	The drug product is essentially a duplicate of another drug product.
6	New indication (Beginning in 1994, Type 6 NDAs were tracked as efficacy supplements)	The drug is a product previously marketed by the same firm (use primarily for new indication).
7	Drug already marketed, but without an approved NDA	
8	OTC (over-the-counter) switch	The OTC marketing of a product that was once a prescription drug ¹⁴⁴ .

type 1 之 New molecular entity 定義為「尚未以任何形式」於美國上市之活性成份¹⁴⁵，故即使「既有活性成份奈米化」後，活性成分之物理、化學性質皆改變者，因仍屬既有活性成份形式之一，因此不符 type 1 New molecular entity 之定義。

藥品若以「額外賦予奈米結構」之方式進行藥物傳輸者，例如：將已核准或已上市之活性成份作成微脂體劑型者，依 FDA 公告之微脂體藥品「工業指導準則」(Guidance for Industry Liposome Drug Products) 可知，其歸類上並非新成分新藥之 type 1 NDA，而係 type 3 NDA，但若微脂體成份有置換「脂質」、「鹽基」或其他非共價鍵結衍生物之部份，

¹⁴² See Drugs@FDA Glossary of Terms, chemical type, <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079436.htm> (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁴³ See RICHARD R. ABOOD, PHARMACY PRACTICE AND THE LAW 76 (6th ed. 2011).

¹⁴⁴ DAVID B. BRAUN, OVER-THE-COUNTER PHARMACEUTICAL FORMULATIONS 7 (1994).

¹⁴⁵ See ABOOD, *supra* note 143, at 76.

則NDA申請屬type 2 或 3。因此，使用奈米技術於既有活性成份應屬type 2、type 3，而非適用type 1¹⁴⁶。至於活性成份因奈米化而克服水溶性問題，首次於美國申請新藥上市者，則仍屬type 1 NDA。

簡言之，type 1 之New molecular entity定義為「尚未以任何形式」於美國上市之活性成分¹⁴⁷，故既有活性成份奈米化以增加水溶性、生體可用率，或是微脂體劑型之「藥品改良」，因皆仍屬一種既有活性成份之形式(較小版本或有脂雙層包覆)，因此不符type 1 New molecular entity之定義，而多類屬新劑型、新配方或藥品成分經化學修飾者，而歸類為type 2 或type 3 之新藥。原不溶於水或水溶性不足，無法成為藥品研發適格標的之化合物，因奈米化而解決此問題者，則將歸屬type 1 之新藥類別。

4.6.2 美國奈米藥品核准例示簡表¹⁴⁸

(表 4：美國奈米藥品核准例示簡表)

Drug Name(s)	FDA Application No.	Active Ingredient(s)	Chemical Type	Nano component
ABELCET (Brand Name Drug)	(NDA) 050724	AMPHOTERICIN B	2	Lipid complex
AMPHOTEC (Brand Name Drug)	(NDA) 050729	AMPHOTERICIN B	3	Lipid colloidal dispersion
AMBISOME (Brand Name Drug)	(NDA) 050740	AMPHOTERICIN B	2	Liposomal AMPHOTERICIN B
DAUNOXOME (Brand Name Drug)	(NDA) 050704	DAUNORUBICIN CITRATE	3	Liposomal DAUNORUBICIN
DOXIL (Brand Name Drug)	(NDA) 050718	DOXORUBICIN HYDROCHLORID	3	Liposomal DOXORUBICIN

¹⁴⁶ See Guidance for Industry Liposome Drug Products, available at:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070570.pdf> (last visited Jun. 22, 2010).

¹⁴⁷ See Drugs@FDA Glossary of Terms, chemical type,

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079436.htm> (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁴⁸ FDA 目前並未就奈米藥品特立規範，亦無定義何謂屬奈米藥品，因此，本文所示之奈米藥品資訊係源於「建構奈米化藥品法規審查與安全性評估機制」計畫座談會之會議手冊，並透過 Drug@FDA 網站，以藥品名稱收集核准相關資訊後，整理所得，故本資料並不完整。可見於 Drug@FDA, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (last visited Oct. 23, 2010).

		E		
DEPOCYT (Brand Name Drug)	(NDA) 021041	CYTARABINE	3	Liposomal CYTARABINE
VISUDYNE (Brand Name Drug)	(NDA) 021119	VERTEPORFIN	1	Liposomal VERTEPORFIN
ESTRASORB (Brand Name Drug)	(NDA) 021371	ESTRADIOL HEMIHYDRATE	3	ESTRADIOL in micellar nanoparticles
ADAGEN (Brand Name Drug)	(NDA) 019818	PEGADEMASE BOVINE	1	PEG-adenosine deaminase
RENAGEL (Brand Name Drug)	(NDA) 020926 discontinue d	SEVELAMER HYDROCHLORID E	1	
RENAGEL (Brand Name Drug)	(NDA) 021179	SEVELAMER HYDROCHLORID E	3	
EMEND (Brand Name Drug)	(NDA) 021549	APREPITANT	1	
EMEND (Brand Name Drug)	(NDA) 022023	FOSAPREPITANT DIMEGLUMINE	2	
MEGACE ES (Brand Name Drug)	(NDA) 021778	MEGESTROL ACETATE	5	nanocrystalline
RAPAMUNE (Brand Name Drug)	(NDA) 021083	SIROLIMUS	1	
RAPAMUNE (Brand Name Drug)	(NDA) 021110	SIROLIMUS	3	
TRICOR (Brand Name Drug)	(NDA) 021203 discontinue	FENOFIBRATE	3	

	d			
TRICOR (Brand Name Drug)	(NDA) 021656	FENOFIBRATE	5	
TRIGLIDE (Brand Name Drug)	(NDA) 021350	FENOFIBRATE	3	Nanocrystalline
ABRAXANE (Brand Name Drug)	(NDA) 021660	PACLITAXEL	5	Paclitaxel protein bound nanoparticles
NEULASTA (Brand Name Drug)	(BLA) 125031	PEGFILGRASTIM		PEG-G-CSF
ONCASPAR (Brand Name Drug)	(BLA) 103411	PEGASPARGASE		PEG-asparaginase
PEGASYS (Brand Name Drug)	(BLA) 103964	PEGINTERFERON ALFA-2A		PEG- α -interferon 2a
MACUGEN (Brand Name Drug)	(NDA) 021756	PEGAPTANIB SODIUM	1	Pegylated anti-VEGF aptamer
SOMAVERT (Brand Name Drug)	(NDA) 021106	PEGVISOMANT	1	PEG-HGH
COPAXONE (Brand Name Drug)	(NDA) 020622	GLATIRAMER ACETATE	1	Copolymer of alanine, lysine, glutamic acid and tyrosine

由上表可知，liposome 劑型之藥品，可為 type 1（例如：Visudyne）、type 2（例如：Ambisome）、type 3（例如：Doxil、Depocyt）。因此，單純以相同之技術處理不同化學成分、或進行化學修飾等，其藥品可能歸屬於任一類之新藥，此亦係我國於藥品查驗登記審查準則第 39 條第一項之附件三中，特設 liposome 次階層分類表之原因。

4.6.3 採用 Elan Drug Delivery 之奈米藥品檢視

Merck的Emend[®]、Wyeth的Rapamune[®]、Abbott的TriCor[®]皆係使用Elan Drug Delivery

(以下簡稱Elan)開發技術所製造之奈米藥品¹⁴⁹,故本文選擇性地檢視此3例奈米藥品,以探究FDA面對使用奈米技術製程,或產品本身含奈米級材料之申請案時,其所採取的管制態度。

1. Emend®

噁心嘔吐(emesis)係化學治療的副作用之一,控制不好者,將導致病患脫水、營養不良、電解質不平衡等症狀產生,進而導致病患治療上的延遲或是降低病患對於治療的順從性,而增加病人住院時間及花費¹⁵⁰。

化學治療引起的噁心嘔吐(Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)可分為三種:急性(acute CINV)、延遲性(delayed CINV)、預期性(anticipatory CINV)¹⁵¹。Aprepitant(即Emend®)係2005年在台灣上市的新一類口服止吐藥,相較以往藥品係針對第一種CINV,Aprepitant則是可以穿透血腦障壁,並佔據腦部的neurokinin 1(NK1) receptors,以預防第二種的CINV¹⁵²。

Aprepitant係由Elan授權Merck開發之奈米藥品,活性成份本屬固態結晶(crystalline solid),完全不溶於水,但活性成份奈米化後,可增加表面積、生物可利用性,並減緩food effect¹⁵³。Merck於2002年9月底依FDCA section 505(b)申請NDA¹⁵⁴,屬type 1 NDA(New molecular entity, NME)¹⁵⁵。鑒於其病患族群屬特殊族群,故獲准適用priority review後¹⁵⁶,於2003年3月26日於美國獲准上市,因Aprepitant屬化學新藥(new chemical entity),故上市審查程序屬full NDA。其技術性查驗內容中,藥品生理代謝路徑、毒性、致癌性試驗係於五種動物進行:rats、mice、gerbils、ferrets與monkeys。人體試驗係使用4種Aprepitant配方,而奈米配方於人體試驗第二期出現顯著之較佳療效,因而劑量關係試驗(dose-finding study)與後續試驗皆以奈米配方進行。動物毒性試驗亦有幾種係採奈米配方者¹⁵⁷。

人體臨床試驗係採隨機、雙盲試驗,並於許多醫療中心進行,總計940名病患,而標準止吐治療與奈米藥品治療人數各半。FDA評定奈米藥物療效較佳,且所增加之風險

¹⁴⁹ See Till, Simkin & Maebius, *supra* note 141, at 163.

¹⁵⁰ 請參閱葉雅婷,「化療止吐藥 Aprepitant (Emend®) 介紹」,三總藥訊,96年11月,頁1(2007)請參閱 http://www.tsgh.ndmctsgh.edu.tw/phd/Content_TPN/TPN9611.pdf (最後點閱時間:99年8月14日)。

¹⁵¹ 同前註。

¹⁵² 同前註,頁2。

¹⁵³ See Cindy H. Strickland, *Nano-based Drugs and Medical Devices: FDA's Track Record*, 4 NANOTECH. L. & BUS. 179, 183-84 (2007).

¹⁵⁴ See Approval Letter, available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2003/21549ltr.pdf (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁵⁵ See Drugs details, available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁵⁶ See Strickland, *supra* note 153, at 184.

¹⁵⁷ See *id.*

與傳統治療相比較者，於統計上並無顯著差異，故FDA在以Merck須執行人體試驗第四期的條件下，核准藥品上市¹⁵⁸。

2. Rapamune[®]

Rapamune[®]係Wyeth請Elan開發sirolimus而成的奈米藥品¹⁵⁹，為免疫抑制劑，適應症為預防病患腎臟移植後之器官排斥¹⁶⁰。Rapamune[®]分內服液劑與錠劑，前者屬type 1 NDA (New molecular entity, NME)，並適用priority review¹⁶¹，Wyeth於1998年12月15日依FDCA section 505(b)申請NDA，1999年9月15日獲准¹⁶²；後者屬type 3 NDA (New formulation) 與Standard review drug¹⁶³，於1999年10月29日依FDCA section 505(b)申請NDA，2000年8月25號獲准上市¹⁶⁴。詳細試驗內容請參閱衛署藥輸字第023057號。

3. TriCor[®]

TriCor[®]係Abbott利用Elan技術，將micronized TriCor[®]奈米化後之新藥¹⁶⁵，為血脂調節藥物，Abbott於1999年11月10日依FDCA section 505(b)申請NDA，屬type 3 NDA (New formulation) 與Standard review drug¹⁶⁶，並於2001年9月4日核准上市¹⁶⁷。

4. 小結

由上述三例可知，奈米藥品可為新成分新藥或僅係new formulation，惟既有活性成份奈米化者，例如：tricolor，於美國並非新成分新藥，惟仍屬新藥，並依FDCA section 505(b)申請查驗登記；惟亦有依FDCA section 505(b)(2)申請NDA者，並屬於type 5 NDA，例如：Megace[®] ES¹⁶⁸ (type 5 NDA, New manufacturer¹⁶⁹)。最後，new formulation新藥，除包含

¹⁵⁸ See *id.*

¹⁵⁹ See Till, Simkin & Maebius, *supra* note 141, at 164.

¹⁶⁰ 衛署藥輸字第023057號。

¹⁶¹ See Drugs details, available at:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁶² See Approval Letter, available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21083A_Rapamune_apltr.pdf (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁶³ See Drugs details, available at:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁶⁴ See Approval Letter, available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appltr/2000/21110ltr.pdf (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁶⁵ See Till, Simkin & Maebius, *supra* note 141, at 164.

¹⁶⁶ See Drugs details, available at:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁶⁷ See Approval Letter, available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appltr/2001/21203ltr.pdf (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁶⁸ See Approval Letter, available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appltr/2005/021778ltr.pdf (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁶⁹ See See Drugs details, available at:

「既有活性成份奈米化」者之外，亦包含「新劑型」，例如：Rapamune[®]錠劑。

4.6.4 FDA管制奈米藥品之現有架構¹⁷⁰

依 21 C.F.R. Part 312，廠商進行人體臨床試驗之前，須先提交 Investigational New Drug (IND) 申請，其中須包含詳細的藥品 CMC 資訊、動物藥理與毒性試驗，FDA 於審核過程中，為確保受試者安全與適當之試驗設計，FDA 有權要求額外之必要安全性數據，例如：顆粒大小數據，以支持 IND。

完成人體臨床試驗後，依 21 C.F.R. § 314.50 藥品之上市須先申請 NDA 以取得上市核准，其中必須包含詳細的技術性資料。

申請人申請學名藥上市許可時，依 21 C.F.R. § 314.94 之規定，得適用 ANDA。不論於 NDA 或 ANDA 之審核，FDA 若認為特定數據與系爭申請案、特定類別藥品之安全、有效性評估有所相關、惟廠商卻無提供者，FDA 「可能」要求此等額外之資訊，例如：藥品顆粒大小數據，並針對特定類別之藥物公告 guidance，建議廠商申請時，須附加此等訊息。

藥品依 21 C.F.R. Part 210，須遵守優良製造規範，且獲准上市許可後，若藥物有任何登記事項之變更者，廠商有義務通知 FDA，且依變更程度之不等，FDA 「可能」因此認定產品須另外獲准上市許可，始得上市。因此，廠商若獲准上市許可後，將成分奈米化或於製造過程中使用奈米技術者，負有通知 FDA 之義務，此時 FDA 將視情況要求不同程度之補充資訊，以確保產品之安全、有效性。

FDA 目前內部審核之奈米藥品類型有三：新奈米藥品、既有已獲准之活性成分新增奈米顆粒、既有已獲准之產品奈米化，以下分別介紹之。

1. 新奈米藥品 (A New Nanodrug)

新奈米藥品係指以「未曾獲准上市」過之成分為藥品活性成分，或該奈米成分第一次使用於特定適應症時，因藥品通常不可能被認定為屬 GRAS&E，而將被認定屬新藥。FDA 將於廠商申請 IND 或 NDA 之程序中，要求廠商提供按標示使用下之藥品安全與有效性證明。

因廠商申請 NDA 時，通常即應包含詳細的技術內容，故廠商理應「明示」藥品含有奈米成分，或製造過程中使用奈米技術。此時，FDA 將就申請案進行個別不同的要求。

但基於奈米材料檢測技術之欠缺，藥品安全性審核之漏洞，恐在於藥品存有廠商與

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (last visited Aug. 15, 2010).

¹⁷⁰ See Ralph F. Hall, *FDA Regulation of Drugs*, in NANOTECHNOLOGY AND FDA-REGULATED PRODUCTS: THE ESSENTIAL GUIDE 43, 56-59 (2009).

FDA 皆「未能」檢測出之「非預期產生」(unintended) 的奈米顆粒。因此，廠商應於 IND 與 NDA 申請資料中，提供相關資訊予 FDA，FDA 未來亦將要求廠商進行特定檢測，以揭露可能潛藏於產品中的奈米成分。

2. 已獲准上市之活性成分新增奈米顆粒 (An Approved Drug with a New Nanoparticle)

藥品是否構成新藥，非僅以活性成分為斷。即使活性成分屬既有已獲准上市者，當藥品包含「未曾獲准」或「第一次使用於特定用途」之奈米顆粒時，亦將可能使藥品被歸類為新藥。例如：以脂雙層之奈米顆粒包覆既有活性成分之藥物載體、塗層 (coating) 等。

3. 已獲准之產品奈米化 ("Nanoizing" an Approved Product)

廠商特意將既有活性成分奈米化，通常有其特別原因，例如：在相同質量下，奈米級活性成分具有較高的生物活性，或展現不同的生物特徵。因此，「既有活性成分奈米化」除了影響藥品有效性外，亦通常引發藥品的安全性疑慮。因此，既有活性成分奈米化之藥品，將可屬「非 GRAS & E」，而可被指定為新藥。縱使未被 FDA 歸屬為新藥，亦通常須提交新藥申請補充文件 (supplemental NDA, sNDA)。

依 21 C.F.R §314.70 之規定，廠商變更產品後，若此改變將實質影響藥品同一性認定、藥效強度、藥品品質、藥品純度等與藥品安全、有效性相關之性質時，即需提交 sNDA，故廠商就製程或配方上之登記事項變更，負有通知 FDA 進行審核之義務。

4.7 台灣

我國「新藥」用語係使用於「新藥分類」，與美國法的 chemical type 類似，惟我國「新藥」排除學名藥，而區分為兩類。第一類新藥：新成分、新療效複方、新使用途徑。第二類新藥：新劑型、經皮吸收劑、新使用劑量、新單位含量。查驗登記上，則區分 5 大類：新藥、學名藥、生物藥品、原料藥、核醫放射性藥品¹⁷¹。

4.7.1 奈米藥品是否為「新成分新藥」？

奈米藥品是否足資為新成分新藥，我國法恐與美國法有所不同。試舉 3 種奈米藥品為例：甲、Emend (首次因奈米化克服水溶性問題，而申請 NDA)、乙、Tricor (既有活性成份奈米化) 與丙、微脂體藥品 (活性成份額外賦予奈米結構)。若以活性成份「額外」賦予其奈米結構 (以微脂體包覆既有活性成份)，因「活性成份」無改變，而非屬

¹⁷¹ 請參閱余萬能，前揭註 72，頁 104-105。

「新成分」者，縱「藥品」（整體）獲有物之專利，亦非屬新成分新藥者，在我國新成分新藥之定義下，容有其他解釋的方式。

依藥事法施行細則第 2 條之規定，新成分係指「新發明之成分可供藥用者」，故乙若取得專利者，依法條文字觀之，恐將該當「新成分新藥」之定義，蓋「新發明之成分」似可為「取得專利的奈米化既有活性成份」，而與美國法有所不同。至於甲則不論於美國法或我國，皆屬新成分新藥。

因此，奈米藥品是否為新成分新藥，於我國法之定義操作下，將與美國法產生的不同之處有兩層次：一、「奈米化既有活性成份」：僅大小改變，惟因變小，增加水溶性與生體可用率，有其卓越之療效而取得專利，符合「新發明之成分可供藥用者」之定義，而可為新成分新藥。二、微脂體藥品之「活性成份」於查驗登記上，屬「既有活性成份+微脂體」或僅「既有活性成份」（將微脂體視為賦型劑等），若屬前者，將會有第一層次之不同；若屬後者，微脂體藥品將非屬新成分新藥，而與美國法相同，惟是否將符合我國其他種新藥之定義，或落入我國學名藥之範疇，則有待後述。

又奈米藥品不列為新成分新藥，是否安全性風險將較難以被掌握？此問題於我國之討論實益應不大。按藥品查驗登記審查準則第 39 條 2 項之規定，新劑型、新使用劑量、新單位含量製劑，準用新藥之規定，故 TFDA 就所有類型的新藥，具備相同之管制權限。故即便奈米藥品非新成分新藥，若 TFDA 認為有必要者，其得要求廠商提供額外之證明，且此應屬廠商可得預見之範圍。蓋新成分新藥與其他類之新藥，原則上適用相同規範，即便同條第 1 項所示附件二及附件三有進一步詳列試驗要求之差別。

4.7.2 奈米藥品是否為學名藥？

奈米藥品是否為學名藥，按我國法之分類將有所爭議。若簡單區分學名藥為兩類：第一類、主成分相同，但賦形劑成分及其比例不同之學名藥；第二類、主成分、賦形劑成分及其比例皆相同之學名藥。以微脂體（活性成份額外賦予奈米結構）為例，其應可該當上述第一類學名藥，而非我國之新藥，與美國法原則上適用 type 2 或 3 有異，因此將出現安全性試驗、檢測要求程度與 TFDA 管制權力是否足夠的問題。

在此提醒者，本文非主張微脂體藥品或奈米藥品「不可以」是學名藥。按學名藥廠可仿造原廠奈米藥品申請上市許可，此時，奈米藥品與原廠藥品經廠商證明為無差異者，即當無排除奈米藥品以學名藥上市之理由。因此，以下之討論係針對「第一家」將既有活性成份奈米化之藥品，可否因符合上述學名藥之定義，而逕依該規定申請上市。

我國學名藥與新藥作不同規定，且按藥品查驗登記審查準則第 40 條之規定，申請學名藥查驗登記應檢附資料，規定如附件四及附件五。且附件五顯示學名藥之查驗登記

原則上不要求安全性試驗報告。是以，於美國法下可為 type 3 NDA (new formulation) 而要求生體相等性試驗以外之安全證明者，TFDA 若允許相同之奈米藥品於我國依學名藥之規定上市，TFDA 有無足夠之管制權限，以要求額外之安全性試驗報告，或表面上依學名藥規定審核，惟實質上卻依新藥規定進行審核者，皆有其不妥之處。

美國法廣泛之新藥範圍，有助於 FDA 面對奈米藥品之不確定風險：奈米藥品一律列為新藥者，顯示立法一律推定奈米藥物有安全、有效性之疑慮，故廠商負有安全、有效性之舉證義務。反觀我國，若奈米藥品因表面上符合學名藥之定義，而不排除其為學名藥之可能者，似乎顯示我國「不排除」奈米藥品與非奈米之已上市藥品「同等」安全之可能，而有立法上認定奈米藥品亦為安全之意謂，已逾越「因目前科學上尚無法證明奈米技術屬危險，故難謂其危險」之保守態度，而轉為「奈米藥品屬安全」之「樂觀」態度，而非消費者、病患期待之謹慎態度。

4.7.3 小結

按美國法之架構，廣泛的新藥範圍有助於 FDA 之管制，並透過 505(j)與 505(b)(2) 設定要件，令廠商得加以主張，並因此適用減輕之證明義務，兼顧新藥上市審核求謹慎、廠商研發上市求快之彈性，而無所謂「是否列為新藥，即需負擔不必要之重複試驗或證明義務」之問題。

在此強調者，本文主張第一家於我國申請上市之奈米藥品不宜為學名藥，非因奈米藥品屬高不確定風險產物，而應依新藥之規定，硬性要求廠商一律須執行個別之安全性試驗。毋寧為奈米藥品是否適用學名藥之減輕舉證責任，有賴個案申請查驗登記時，予以舉證證明，而非因「法規定義」上因學名藥與新藥有其模糊地帶，而使第一家奈米藥品廠商主張適用學名藥之規定，而「當然」適用學名藥之減輕舉證責任。

因此，首例奈米藥品歸類上，不宜因與「非奈米之相同活性成份藥品」之「活性成份同一」，而當然可主張適用學名藥之規定。是以，較合適之方法應係透過個案審著，決定舉證之範圍，且不排除奈米藥品類推適用學名藥減輕舉證責任之可能，而此彈性空間係奈米材料風險未能被完全掌握、定性之前，所必要保留者，以免查驗登記審核要件過度嚴格或過度寬鬆，惟此調整仍有待進一步之立法予以形成。

4.8 結論

按奈米藥品之審核，FDA 目前雖無「奈米專一性」(nano-specific) 之法規架構與要求，惟現行查驗登記之制度，係「產品專一性」(product-specific) 之審查，因此，潛藏於奈米藥品中未可預期之健康風險與疑慮，即非完全被忽略。

藥品經特殊設計、改良、甚至有任何細微之變更者，可推定藥品屬非 GRAS，而廠商即有安全性之證明義務。因此，在美國法之架構下，立法一開始即先一律推定奈米版本之藥品屬新藥，再於個案上，由 FDA 人員與申請人討論、協商適用之證明程度、範圍，行政機關無須「確定」奈米藥品不安全，始得加以管制。是以，若奈米藥品作用模式與非奈米化藥品有所不同者，例如：奈米版本之活性成分呈現出不同於原版活性成分的吸收、分佈、代謝與排除狀況，即應原則上歸屬新藥，並進行問題發現程序，例如：要求廠商提供 S&E proof，以合理確保「未可知風險」處於相對合理的範圍內，惟是否適用 Full NDA 則另須個案審著，非謂新成分新藥則必進行 Full NDA 之舉證程度。

目前鑒於奈米技術潛在風險未明，我國主管機關於藥品審核與管制上，亦將遭受相同之困難，故本文認為，按奈米藥品屬非 GRAS，而應一律歸屬新奈米成分新藥，以確保台灣食品藥物管理局(Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)有權要求 Full NDA，以保障民眾之安全。惟若廠商主張其屬學名藥者，可參考美國程序，由申請人發起 petition 請求歸為 generic drug，適用 BA/BE proof，或按 505(b)(2)，免除不必要的重複性人體試驗。

惟此兩方法是否適合我國，仍有待討論。按藥品係屬學名藥或新藥，屬行政機關之裁量範圍，若實務上空有裁量權而不用，將形同虛設，故恐需有配套措施，例如：仿效專利審查基準之例示方式。



第五章 美國奈米藥品上市管制規範與批評

5.1 前言

奈米材料毒性研究並未與其應用同步開展，致使相關奈米產品是否安全備受批評。鄭幼文教授於 2010 年 7 月 26 日之「建構奈米化藥品法規審查與安全性評估機制」計畫座談會中簡介「奈米材料毒性」目前於科學上之發展，並強調目前科學上如何評估奈米材料毒性仍屬一大挑戰。

首先，材料奈米化後，會有諸多的不確定性，以往可據以推論之衡量標準、因素、準據，例如：以往以劑量、重量為材料毒性之衡量標準，於奈米材料風險評估上，可能不適用。蓋奈米顆粒之大小、表面帶電、表面修飾、材料與細胞間之交互作用等，皆將可能影響材料之毒性大小。第二，鑒於此諸多之不確定性，目前科學文獻所指出之「特定奈米材料具有毒性」之結論是否可信，基於欠缺公認的檢測、試驗方法，故有討論之空間。最後，其實任何物質只要「過量」或高劑量，即將具有毒性，例如：過量鹽巴將導致細胞死亡，因此奈米材料「具有毒性」之結論採用上，須多加以審著。

鑒於美國產業發展較台灣先進、美國審查實務亦向來為我國重要之參考，故本文以下先簡介美國藥品上市管制法規。另外，基於美國法上探討奈米技術發展風險如何因應時，檢討範圍並未以「藥品」為限，且相關通盤之檢討，有助於奈米藥品管制之探討，故本文以下簡介之法規，非僅以藥品為限，而將及於 FDA 管制之產品。

本文以下第一部分將簡介 FDA 目前的上市管制架構，以闡明奈米產品於現行規範下，將受有那些規範限制。第二部分則簡介美國食品藥物管理局奈米技術任務小組 2007 年報告 (Nanotechnology Task Force Report 2007) 中，該任務小組對於 FDA 的上市管制建議。最後，則簡介實務或學說上，對於 FDA 目前的上市管制架構與任務小組建議之批評，以作為後續章節討論之基礎。

5.2 FDA 現有上市管制架構

目前 FDA 管制之法源基礎來自 FFDCA (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) 和 PHS Act (Public Health Service Act)。在規範架構上則區分「須上市審查」與無需要者，後者如：GRAS (generally recognized as safe) 之化妝品。以下分別介紹：

5.2.1 藥品、生物製劑¹⁷²

依 21 C.F.R. Part 312，廠商進行人體臨床試驗之前，須先提交 Investigational New Drug (IND) 申請，其中須包含詳細的藥品 CMC 資訊、動物藥理與毒性試驗。FDA 於審核過程中，為確保受試者安全與適當之試驗設計，FDA 有權要求額外之必要安全性數據，例如：成分顆粒大小數據，以支持 IND。

完成人體臨床試驗後，依 21 C.F.R. § 314.50 之規定，藥品上市前，須先申請「新藥申請」(New Drug Application, NDA)以取得上市許可；生物製劑依 21 C.F.R. § 601.2 之規定，則須先申請 biologics license application (BLA)，其中皆必須包含詳細的技術性資料。

另外，學名藥之上市許可申請，申請人依 21 C.F.R. § 314.94 得適用「簡明新藥申請程序」(Abbreviated New Drug Application, ANDA)。

不論於 NDA 或 ANDA 之審核過程中，只要 FDA 認為特定數據屬系爭申請案，或與特定類別藥品之安全、有效性評估相關，但廠商卻無提供者，FDA 「可能」要求此等額外之資訊，例如：藥品成分顆粒大小數據，並針對特定類別之藥物公告「指引」(guidance)，以建議廠商於申請新藥上市許可時，須附加此等訊息。

藥品與生物製劑按 21 C.F.R. Parts 210 與 211，皆須遵守優良製造規範，且獲准上市許可後，若藥物有任何登記事項之變更者，廠商有義務通知 FDA，且依變更程度之不等，FDA 「可能」因此認定產品須另外獲准上市許可，始得上市。

因此，廠商若獲准上市許可後，將成份奈米化或於製造過程中使用奈米技術者，負有通知 FDA 之義務，此時 FDA 將視情況要求不同程度之補充資訊，以確保產品之安全與有效性。

5.2.2 OTC (over-the-counter) monographs¹⁷³

OTC monographs 登載 GRAS&E 之活性成份與使用條件。欲增列活性成份於 OTC monograph 者，申請人依 21 C.F.R. § 10.30 可提起公民請願(citizen petition)或依 21 C.F.R. § 330.14 提出 Time and Extent Application (TEA)。此時，FDA 可要求廠商提供相關顆粒大小之數據，並決定是否列入 OTC monograph。

就原已屬成藥者，FDA 若知曉新版本成藥，例如：奈米化之活性成份，具安全、有效性疑慮者，其可要求廠商提交相關資料，另按 21 C.F.R. Part 330，FDA 可制定行政規則，認定奈米級版本之成份屬 nonmonograph，而使相關藥品之販售需先取得 NDA。

¹⁷² See Reports, *supra* note 118, at 22-23.

¹⁷³ See *id.* at 23.

5.2.3 新動物用藥或含藥動物食品¹⁷⁴

按 FFDCa section 512，動物新藥之上市，申請人需申請 new animal drug application (NADA)，並符合 21 C.F.R. Part 514 之要求，以獲准上市許可 (premarket approval, PMA)，與人類用藥、生物製劑適用相似之審查程序。動物用藥並需符合 21 C.F.R. Part 211 所規定之優良製造規範，FDA 有權要求廠商提供合適的藥品配方 (drug formulation) 等資訊，例如：相關顆粒大小之數據，以決定動物用藥是否安全、有效。

5.2.4 醫療器材¹⁷⁵

醫療器材按 FFDCa 之規定，係按產品風險等級採階梯式之分類、管制系統，並區分為 class I、II、III，分類如下：

1. Class I devices

低風險等級 (Class I) 係產品之安全與有效性皆已確立，而屬低風險等級，管制上係採一般管控 (general controls)，例如：標示、優良製造規範與不良反應事件通報。

2. Class II devices

中風險等級 (Class II) 係相對複雜，而具較高風險之類別，依 FFDCa section 510(k) 之規定，製造商於產品上市前，負有核備義務。因此，廠商須提交數據以證明自己產品與美國境內已上市產品屬實質相同，該內容通常包含非臨床測試 (pre-clinical testing)，惟偶而亦將包含人體臨床試驗數據，例如：於特定試驗條件下，由特定病患族群研究中所取得之數據。

另外，因 FDA 公告「Deciding When to Submit a 510(k) for a Change to an Existing Device (K97-1)」之指導原則，故製造商修改已上市之 class I 或 class II 醫療器材，並不當然負有新的 510(k) 核備義務。因此，就「學名醫療器材」(generic type of device) 之上市核備義務，「若」使用奈米材料屬「使用根本上不同之科學技術」者，廠商始負有新的上市核備義務。

3. Class III devices

高風險等級 (class III) 係最複雜、具有高風險之醫療器材，相關產品須獲准上市許可後，始得上市。上市許可申請 (premarket approval application, PMA) 須包含詳細的證據以「合理保障」產品之安全與有效性。另外，製造商有義務提交充分、詳細的產品描述與用途，例如：產品的化學組成、材料的物理特徵。一般而言，依 21 C.F.R. Part 820

¹⁷⁴ See *id.* at 23-24.

¹⁷⁵ See *id.* at 24-25.

之規定，廠商製造醫療器材須遵守 Quality System Regulation；同時，製造商須接受「核准前製造檢查」(pre-approval manufacturing inspection)，之後並須提交定期報告。

廠商若有進行任何將影響產品安全或有效性之改良，或變更產品製造方法者，製造商皆須提交「上市許可申請補充文件」(PMA supplement)以尋求 FDA 之核准。原屬中、低風險等級之醫療器材改使用奈米材料者，「若」因此引發產品安全、有效性問題，而有人體臨床試驗之必要者，FDA 將要求產品上市須申請 PMA。

高風險等級醫療器材之查驗登記審核內容，依「Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors, Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies」，廠商可再區分產品為兩類：「significant risk devices」與「nonsignificant risk devices」，並適用不同的規範。

Significant risk devices，例如：心臟起搏器 (cardiac pacemaker)，因將使受試者承擔嚴重的健康、安全潛在風險，故依 21 C.F.R. § 812.20 之規定，廠商須向 FDA 申請醫療器材臨床試驗 (investigational device exemption, IDE)，並於人體試驗委員會 (Institutional Review Board, IRB) 亦核准後，始可進行臨床研究，並待試驗完成，而於 FDA 審核 IDE 後，始許可產品上市。

Nonsignificant risk devices，例如：傳統內視鏡，僅須 IRB 核准即可進行人體臨床試驗，無須 FDA 事前之 IDE 核准。再者，FDA 於上市審核時，亦不要求 IDE，惟若 IRB 認為系爭申請案將使受試者承擔嚴重的健康、安全潛在風險，而拒絕核准者，廠商有義務將結果通報 FDA。

5.2.5 食品添加劑與食品成分¹⁷⁶

依 FFDCFA sections 201(s) 與 409，FDA 規範食品添加劑與定性上屬 GRAS 的食品成份。除了按產品預定用途 (intended use) 屬 GRAS、殺蟲劑 (pesticide) 或不符合食品添加劑定義之物質 (substances)，任何直接或間接添加至食品之物質，皆屬食品添加劑，而需獲准 PMA。

另外，確保食品添加劑與食品成份安全所需的數據與資訊，FFDCFA Section 409、21 C.F.R. Parts 170 與 171 設有一般規定；FDA 為確保相關成分安全，其有權要求特定的數據，例如：添加劑之顆粒大小、添加劑之物理、化學效應、量測食品中特定成份含量的分析方法等。凡屬確保食品安全之合適要求，FDA 即可限制食品添加劑之物理、化學性質，例如：限制添加劑的顆粒大小。

就已核准的食品添加劑，FDA 將公告安全使用添加劑的條件。若 FDA 知悉「新版

¹⁷⁶ See *id.* at 25-26.

本」之添加劑具有安全性疑慮者，FDA 可要求額外的安全性數據，或按 21 C.F.R. Parts 170 與 171 修改安全使用「奈米級版本」添加劑的情況。

食品成份屬 GRAS 者，並無需 FDA 之上市前審查或許可，始可使用，惟仍需有適格審核專家可自由取得的相關安全數據與資料。FDA 可於 GRAS notice process 中，知會廠商 FDA 認為必要之食品成份安全資訊。

5.2.6 色素添加劑¹⁷⁷

FDA 依 FFDCCA sections 201(t) 與 721 之規定，管制色素添加劑。任何用於食品、藥品、化妝品、醫療器材或人體之染色物質，皆為色素添加劑，須先經 FDA 以 regulation listing 的方式核准其預定用途。FDA 於上市前審查程序中，將審查詳細的製造與分析數據，且可要求廠商提供批次樣品，以供分析；並按色素添加劑可預期的變異，與引發安全疑慮的程度，以決定特定添加劑是否需有上市後之批次驗證（postmarket batch certification）。

FFDCCA section 721 與 21 C.F.R. Part 71 設有確保添加劑安全性的一般規定，並由其他技術性指引補充相關的特定數據要求或建議。FDA 有權要求任何安全相關之額外資訊。若「新版」色素添加劑引發了安全性疑慮者，FDA 除可要求相關的資訊外，依 21 C.F.R. Part 71 之規定，FDA 可另訂規則以修訂 listing，藉此限制色素添加劑的安全使用情況。

5.2.7 化妝品¹⁷⁸

化妝品之定義規定於 FFDCCA sections 201(i)，按聯邦法之規定，FDA 管制化妝品目的在於確保產品安全與適當標示，而非在於許可產品上市。因此，FDA 之任務為製造檢查，或依 Section 601 與 602 處理劣質品或偽造的產品。

5.2.8 營養補充品¹⁷⁹

營養補充品之定義規定於 21 U.S.C. 321(ff)，並排除菸草產品與非口服產品。藥品不可以營養補充品之名義進行販售，惟於廠商申請 IND 前，即以營養補充品販售者，則可能以營養補充品之名義繼續販售。

一般而言，FDA 無權要求廠商進行營養補充品之上市前安全檢測或提交相關的安全資訊，惟產品包含新食用成份者，除非該成分未經化學改變（21 U.S.C.350(b)），否則廠商須於產品販售前 75 天通知 FDA，並提交產品何以可被合理預期為安全之資訊；惟聯邦法並無規定何謂屬安全，且廠商亦無須等待 FDA 之審查意見，始可逕行屆期販售。

¹⁷⁷ See *id.* at 26-27.

¹⁷⁸ See *id.* at 27-28.

¹⁷⁹ See *id.* at 28.

就未包含新食用成份之營養補充品，FDA 將透過檢查製造工廠與標示，以確保產品非劣質品（21U.S.C. 342）或偽造（21 U.S.C. 343）。

鑒於營養補充品規範上屬上市後監督，故產品是否包含奈米級成份，除非透過上市前通知或產品標示包含相關資訊，否則 FDA 恐無從得知相關訊息。

5.3 FDA 奈米任務小組建議

任務小組認為產品之安全與有效性，恐因「物質」奈米化後，而使問題複雜化，故任務小組首先藉由提出科學與法規議題，建議 FDA 建立奈米技術相關「研究」、「製造」之行政規則，並強調「那一類型」之產品資訊應提供予 FDA，或何時 FDA 將因「個別」產品使用奈米技術，而改變 FDA 之審查路徑。

因此，FDA 應設法取得可用的評估「數據」，以利奈米產品之規範，尤其係生物反應與奈米物質間之交互作用相關之評估數據¹⁸⁰。

行政部門應發展行政指導原則，並逐步對使用奈米技術之藥物與醫療器材進行效益風險評估¹⁸¹。在此強調者，任務小組非建議 FDA 應先特例統一之專法，亦非從法規面去探討應該如何調整，而是建議先形成「行政指導原則」，亦即「個別化」之指引，且應著重「科學面」之探討，並就產品是否須經上市前審查區分兩類型之建議：

5.3.1 產品需上市審查者

1. 要求現有產品奈米化或新奈米產品皆需提交資料。
2. FDA 應持續尋求建議以確保規範流程為最佳，以即時提供規範予高度整合之含奈米物質產品。
3. 建立指導原則以要求廠商提供產品中所含奈米物質於產品或製程中的功能。

5.3.2 不需上市審查者

1. 課以上市前通知義務，範圍即於現有產品奈米化或新奈米產品。
2. 建立指導原則以建議製造商了解奈米物質於製程與產品中之功能。

最後，任務小組指出 FDA 管制相關產品時，基於奈米技術本質上屬新興技術，且存有不確定性，FDA 應培養內部專家，並確保相關可用之奈米資訊新知已被納入考量，並須評估其目前就奈米物質之品質、安全、有效性檢測方法是否適當¹⁸²。

¹⁸⁰ See Outlines, *supra* note 114.

¹⁸¹ See *id.*

¹⁸² See *id.*

5.4 奈米藥品管制不足之批評

奈米材料定義上，材料的尺寸範圍限定並不嚴格，反係注重材料性質是否具備不同於微觀或巨觀物質之新穎特性。因此，即便材料尺度達到奈米範圍，惟性質卻無獨特變化者，並非奈米材料。

首先，向來關注奈米技術發展的非營利組織——地球之友，認為基於奈米材料將展現「根本上不同」之特性¹⁸³，因此藥品、醫療器材使用奈米材料、奈米技術者，「當然」將引發產品安全、有效性問題，而非僅係「可能」引發安全、有效性問題。相同者，相關包含奈米材料之產品，例如：含奈米二氧化鈦之防曬劑、奈米銀塗層之產品，主管機關在未詳細評估產品之「新穎」風險前，不得據以認定使用該奈米材料或使用奈米技術之產品為安全，而「未加以管制」或「許可上市」。例如：膠體（colloidal）銀，將包含奈米銀。因其非藥品，故產品上市無須FDA之核准，惟廠商亦不應作任何的療效宣稱或不實廣告。因此，地球之友建議除非EPA徹底監控與加以管制，否則產品應下架¹⁸⁴。於此舉輕以明重，地球之友要求主管機關正視一般產品之安全檢測問題，因此面對奈米醫療發展將所產生之風險，應更加謹慎。

而所謂「新穎風險」則例如：英國於Bristol Implant Research Centre之研究團隊於2009年11月在Nature Nanotechnology期刊發表文章指出，高劑量的奈米材料——鉻化鈷奈米顆粒（CoCr nanoparticles），即便無穿透細胞膜進入人類纖維母細胞（human fibroblast cells），惟其仍可透過ATP傳輸與細胞間之訊號傳遞之「新」機制以「間接」的方式導致細胞內DNA受損，且無導致顯著的細胞死亡現象。此發現指出兩特殊之處，首先，以往細胞直接暴露於奈米顆粒者，通常將導致細胞死亡。第二，使用奈米材料不僅有直接效應，亦存有間接效應，例如：透過訊號傳遞，而導致非預期之後果，故奈米材料之安全性評估，例如：致癌性試驗報告，應有所調整¹⁸⁵。

儘管相關奈米材料毒性文獻陸續增加，惟相關材料仍持續廣泛、大量使用當中¹⁸⁶，因此地球之友要求主管機關應採取強制行動，例如：要求產品下架、強制產品標示、建立風險評估機制與奈米特別管制路徑，尤其產品無標示者，消費者無從得知產品包含「未

¹⁸³ See Groups Challenge FDA on Nanotechnology Risks Consumers and Environmentalists Warn of Risks from Current Uses of Unregulated Nanomaterials at First-Ever Agency Hearing, available at: <http://www.foe.org/groups-challenge-fda-nanotechnology-risks-consumers-and-environmentalists-warn-risks-current-uses-un> (last visited Aug. 13, 2010).

¹⁸⁴ See Use caution with colloidal silver, available at: <http://foe.org/colloidal-silver> (last visited Aug. 13, 2010).

¹⁸⁵ See Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier, available at: <http://www.google.com.tw/dictionary?langpair=en%7Czh-TW&q=transmission&hl=zh-TW&aq=f> (last visited Aug. 13, 2010).

¹⁸⁶ See Nanotechnology in Personal Care Products, available at: <http://www.foe.org/healthy-people/nanotechnology-personal-care-products> (last visited Aug. 13, 2010).

經檢測」之成份，因此FDA應建立規範路徑以確保產品所含材料之安全性，或至少應透過標示知會消費者相關的風險訊息。最後，鑒於主管機關未針對奈米產品進行檢測，故被評定為石棉悲劇以來，另一失敗之產品管制¹⁸⁷。

由以上可知，地球之友認為奈米材料既展現「根本上不同」之特性，因此包含奈米材料之產品應「視為」危險，而須下架，或「推定」為危險，故主管機關應予以管制、檢測或標示，使廠商負有安全性證明義務。相較之下，由 2007 年奈米任務小組報告之用語，例如：

1. FDA 於審核過程中，為確保受試者安全與適當之試驗設計，FDA「有權」要求額外之必要安全性數據，例如：顆粒大小數據...
2. 不管於 NDA 或 ANDA 審核過程，FDA 若認為特定數據屬系爭申請案、特定類別藥品之安全、有效性評估有所相關、惟廠商卻無提供者，FDA「可能」要求此等額外之資訊，例如：藥品顆粒大小...
3. 若藥物有任何登記事項之變更者，廠商有義務通知 FDA，且依變更程度之不等，FDA「可能」因此認定產品須另外獲准上市許可...
4. 即便 FDA 免除「學名醫療器材」(generic type of device) 上市核備義務，於變更內容係使用根本上不同之科學技術者，製造商將仍負有上市核備義務。因此，「若」使用奈米材料屬「使用根本上不同之科學技術」者，廠商將負有上市核備義務。

可知，在面對奈米材料因相關毒性、風險評估技術不足之情況下，主管機關面對奈米科技之管制態度並非「視為」、「推定」為危險，或將因此有安全、有效性問題，蓋：

1. 為確保受試者安全，FDA 係「有權」要求額外之必要安全性數據，而非有「義務」要求額外之數據。
2. 若特定數據屬申請案、特定類別藥品之安全、有效性評估有所相關者，FDA 係「可能」要求廠商提供，而非「一定」。
3. 廠商若獲准上市許可後，將成份奈米化或於製造過程中使用奈米技術者，負有通知 FDA 之義務，此時 FDA「可能」因此認定產品須另外獲准上市許可，而非「一定」。
4. 「若」使用奈米材料屬「使用根本上不同之科學技術」者，廠商將負有上市核備義務，而非使用奈米材料「即」屬使用根本上不同之科學技術，故廠商「當

¹⁸⁷ See Groups Challenge FDA on Nanotechnology Risks Consumers and Environmentalists Warn of Risks from Current Uses of Unregulated Nanomaterials at First-Ever Agency Hearing, available at: <http://www.foe.org/groups-challenge-fda-nanotechnology-risks-consumers-and-environmentalists-warn-risks-current-uses-un> (last visited Aug. 13, 2010).

然」負有上市核備義務。

因此，藥品、生物製劑、醫療器材使用奈米材料、製程上使用奈米技術者，FDA 並非「一律推定」產品將衍生安全、有效性問題，而進一步要求上市前審查、強制標示等，反而仍係採個案認定、無特立強制管制措施，故而不符相關非營利組織與團體之期待。

5.5 結論

奈米藥品現有管制規之批評，主要係以奈米級材料之「小尺寸」與可能附隨產生之「性質變異」之兩事實本身 (*per se*)，主張相關產品比其他一般產品可能潛藏有更高的應用風險，故主管機關應特立專法、及早採行更為嚴格的管制措施、強制產品標示或中止奈米產品上市等。



第六章 奈米藥品上市管制爭議與淺析

6.1 前言

狹義的奈米材料與一般材料不同之處在於：奈米材料「特徵長度較小」與材料將展現不同於一般尺寸版本之「性質變異」¹⁸⁸。鑒於此兩特性所衍生的材料新穎特性，恐亦伴隨著特殊、潛在的應用風險，故非營利組織等主張主管機關應嚴格管控相關產品，以確保公眾安全。惟美國與英國就奈米技術應用於藥品領域，皆持續採取「觀望」的態度¹⁸⁹，而尚未針對奈米藥品進行專一性的規範，或認為現階段有修法之必要¹⁹⁰。因此，本文以下首先簡介奈米藥品規範上之爭議；第二部分則分別介紹美國與英國藥品管制發展歷史與現有規範，以作為探討奈米規範爭議之基礎。第三部分則針對奈米產品規範爭議提出本文初步之看法與建議。

6.2 奈米產品管制爭議

目前美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）對於奈米產品管制所探討之爭議有四：一、奈米級材料整體而言，是否較一般尺寸版本之材料更為危險？二、產品含有奈米級材料，或製程中使用奈米技術者，於產品審核過程中，是否應與一般產品有所區別？奈米相關風險議題是否被 FDA 忽略？產品相關的安全性檢測是否足夠？三、奈米產品是否應有特別的產品標示或中止上市？四、針對奈米產品之管制，是否應特立專一性之規範？

雖然上述問題非僅為藥品管制而提出，惟此有助於藥品管制之探討，故本文以下介紹之內容，非限於「藥品」，而係及於FDA管制之「產品」。另外，鑒於奈米產品管制範圍界定有兩種方法：一、功能界定法：若材料無因奈米化而產生性質變異者，非奈米材料。二、尺寸界定法：若材料尺寸落入定義之範圍內，不論材料是否因此產生性質變異，皆屬管制標的¹⁹¹。本文以下之探討，係採用後者較廣義之界定方法，因此以「奈米級材

¹⁸⁸ 請參閱王毓正，前揭註7，頁153。

¹⁸⁹ See Emilee S. Preble, *Preemptive Legislation in the European Union and the United States on the Topic of Nanomedicine: Examining the Questions Raised by Smart Medical Technology*, 7 IND. HEALTH L. REV. 397, 408 (2010).

¹⁹⁰ See Reports, *supra* note 118, at 4. See also, UK NANOTECHNOLOGIES STRATEGY: SMALL TECHNOLOGIES, GREAT OPPORTUNITIES 31 (2010), available at <http://www.bis.gov.uk/assets/BISPartners/GoScience/Docs/U/10-825-uk-nanotechnologies-strategy> (last visited May 9, 2011) [hereinafter Strategy].

¹⁹¹ Germany resists EU regulation for 'nanotechnology' label for cosmetics, <http://www.nanowerk.com/news/newsid=13681.php> (last visited May 3, 2010).

料（nanoscale materials）稱之，而非「奈米材料」。以下分述之：

6.2.1 奈米級材料是否較一般材料更具危險性？

1. 肯定說

學說上有以奈米材料影響健康的風險程度，因欠缺足夠背景資料或需要長時間之觀察、追蹤等理由¹⁹²，認為奈米材料整體而言，較具危險性，而有採行預防措施之必要¹⁹³；美國消費者聯盟（Consumer Union）之研究委員亦有相似見解，認為當奈米級材料尺寸越小者，即表示其應用風險越高，因此食品、營養補充品（dietary supplement）、化妝品與食用色素添加劑（food color additive）皆須有更嚴格之上市前安全性評估機制¹⁹⁴。

2. 否定說

美國食品藥物管理局認為，依目前可得之資訊顯示，並非所有的奈米級材料皆具有危險性。再者，若將所有奈米級材料劃歸同一類別，而與非奈米級材料類別相比較者，前者本質上未必具有較高的危險性¹⁹⁵。鑒於奈米材料具危險性之結論多係源於「特定材料」，而尚不足類推適用於整體¹⁹⁶，因此管制上仍採行個案分析（case-by-case analysis）之方式進行風險管控。

3. 小結

肯定說以奈米級材料之「小尺寸」與可能附隨產生之「性質變異」之兩事實本身（*per se*），即表示產品可能潛藏有更高的應用風險，故即便目前尚欠缺決定性之證據，主管機關亦應採行更為嚴格的上市管制。否定說則以奈米材料具危險性之結論，於現階段多係源於「特定材料」，故管制上仍採行個案認定的方式。

6.2.2 奈米產品之風險管控是否足夠？

1. 肯定說

FDA一方面認為其檢測奈米級材料之能力有限，惟在另一方面，FDA相信現有的管制標準與檢測足以規範大多數的奈米產品，但如果出現新的風險時，FDA可能需要新的檢測方法¹⁹⁷。

首先，FDA不將「奈米技術」視為一獨立的管制標的，故FDA早於 2005 年即表示

¹⁹² 請參閱吳行浩，前揭註 11，頁 1。

¹⁹³ 同前註。

¹⁹⁴ See FDA Nanotechnology Task Force 2006 Public Meeting Transcript, <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/NanotechnologyTaskForce/ucm1114466.pdf>, 62–69 (last visited April 15, 2010) Cited from John C. Monica, NANOTECHNOLOGY LAW § 5:18 (2011) [hereinafter Transcripts].

¹⁹⁵ See Reports, *supra* note 118, at 11.

¹⁹⁶ See *id.* at 10.

¹⁹⁷ See Strickland, *supra* note 153, 181.

其不會將「使用奈米技術的產品」與「傳統商品」作區別，故使用奈米技術之藥品、醫療器材於上市前將受審查，但化妝品者則無¹⁹⁸。事實上，於美國食品藥物管理局奈米技術任務小組 2007 年報告中，該工作小組亦無提及新的FDA管制權限以處理奈米相關議題¹⁹⁹。

第二、FDA承認「特定」奈米材料的特殊性質，於部分情形下將產生產品安全與有效性評估之挑戰，故FDA認為其有評估現有檢測方法妥適性之需求，並須促進發展新且有效的奈米級材料檢測方法，與發展*in vitro*與*in vivo*之預測模型（predictive model）²⁰⁰。

最後，奈米級材料所有的特性，包括其危險特性之研判，應透過直接的實驗以重新建立相關基礎資訊，而非由「非奈米版本」材料的相關經驗加以類推²⁰¹，因此現階段仍採行個案分析之模式。

2. 否定說

主管機關審核含奈米級材料之產品時，應採用不同的風險評估方法²⁰²，且FDA自身亦認為現行的毒性檢測方法可能無效用²⁰³。

首先，FDA承認其檢測部份產品中所含的奈米級材料時，FDA的能力有限²⁰⁴，尤其是非採行上市許可制之產品類別。第二、在欠缺製造商自主揭露制度，與欠缺獨立實驗室檢測之情形下，FDA無從知曉其所規範的產品中，是否含有奈米級材料²⁰⁵。

第三、現有的化學物質與生物系統間之交互作用存有很長的研究歷程，而此經驗提供了FDA穩固的規範基礎，但奈米技術因屬新興科技，故欠缺相關的研究基礎²⁰⁶；事實上，隨著檢測技術之發展，奈米級材料之潛在風險疑慮逐漸擴大²⁰⁷。

第四、目前的檢測制度以短期效應為主，但奈米級材料與生物系統間之交互作用，卻可能屬非急性反應之性質²⁰⁸，而可能產生檢測上之漏洞。第五，FDA可能需要全新的檢測方法，或至少須重新評估現有檢測方法是否足夠²⁰⁹。最後，現階段瞭解奈米級材料與生物系統間之交互作用，可能的最佳方法或許係針對特定相關的奈米材料進行「個案

¹⁹⁸ See Nanolawreport, No Nano Regulation by FDA?, <http://www.nanolawreport.com/2007/07/articles/no-nano-regulation-by-fda>, (last visited Feb. 17, 2009). Cited from Monica, *supra* note 194, at § 5:31.

¹⁹⁹ See Monica, *supra* note 194, at §5:31.

²⁰⁰ See *id.* at 19.

²⁰¹ See George A. Kimbrell, *Nanomaterial Consumer Products and FDA Regulation: Regulatory Challenges and Necessary Amendments*, 3 NANOTECH. L. & BUS. 329, 335 (2006).

²⁰² See Transcripts, *supra* note 194, at 37-49.

²⁰³ See Reports, *supra* note 118, at 16.

²⁰⁴ See *id.* at 17.

²⁰⁵ See Monica, *supra* note 194, at § 5:37.

²⁰⁶ See Reports, *supra* note 118, at 13.

²⁰⁷ See Monica, *supra* note 194, at §5:20.

²⁰⁸ See Reports, *supra* note 118, at 16.

²⁰⁹ See *id.* at 13.

分析」，但FDA仍應嘗試提出一些一般性的結論²¹⁰。

3. 小結

肯定說以現有的管制標準與檢測方法足以規範大多數的奈米產品，且主管機關不排除發展、採用新的檢測方法，故風險管控難謂其不足；否定說則以主管機關審核含奈米級材料之產品時，應採用不同的風險評估方法，且現行檢測制度與方法存有漏洞，故風險管控並不足夠。

6.2.3 奈米產品是否應有特別之產品標示或應中止上市？

1. 肯定說

奈米級材料本質上可能含有較高之應用風險，且奈米級材料仍欠缺國際接受之環境、健康與安全性標準，故奈米產品應有特別之標示或中止上市，以確保環境安全與公眾健康。再者，因FDA無要求廠商須對「使用奈米級材料或奈米技術」之產品進行特別的標示，故主管機關與學界追蹤何為奈米產品時，將存有困難²¹¹。最後，產品標示將提供消費者辨識與是否承擔相關潛在風險之選擇自由²¹²，而有助於提昇奈米發展所必要的公眾信任。

2. 否定說

目前的科學證據並無顯示含奈米級材料之產品類別，本質上即必然具有較高的安全性疑慮，故FDA認為奈米標示是否必要或其內容為何，現階段仍應視個案需求而定²¹³。

3. 小結

肯定說以奈米產品本質上恐含有較高之應用風險，且產品標示有助於主管機關進行產品追蹤，故產品應有奈米標示。另，鑒於奈米級材料欠缺相關的管制標準，故亦應中止相關奈米產品之上市。否定說則認為現階段的科學證據，並不足以支持奈米產品整體而言，具有較高的安全性疑慮，故產品應否標示與中止上市，皆應個案論斷。

6.2.4 針對奈米產品之管制，是否應特立專一性之規範？

1. 肯定說

奈米級材料本質上可能含有較高的應用風險，且現有法規與管制架構有其不足之處²¹⁴，故有特立奈米專法以規範奈米產品之必要。首先，主管機關不應以奈米技術之潛

²¹⁰ See Monica, *supra* note 194, at §5:34.

²¹¹ See *id.* at § 5:49.

²¹² 請參閱吳行浩，前揭註 11，頁 34。

²¹³ See Reports, *supra* note 118, at 19.

²¹⁴ 請參閱吳行浩，前揭註 11，頁 45。

在風險具有高度的不確定性²¹⁵或相關產品目前尚未有不良反應事件通報為由，而暫緩採取預防措施²¹⁶。第二、現有法規架構有其限制，且不同產品不應依其性質之不同，而適用不同的審核標準，故有修法之必要²¹⁷。最後，特立奈米專法將有助於突破現有法規限制，並提供新的上市管制授權基礎與民主正當性²¹⁸。

2. 否定說

現行法規與管制架構有其彈性，並足以規範大部分的奈米產品，故目前尚無修法或特立專法之必要。首先，法規本於其抽象性質而存有彈性²¹⁹，故足以規範大部分的奈米產品。第二、奈米級材料本身及其應用存有多樣性，故實體法的部份應避免採行一體適用的奈米規範，而應依個案（product-by-product）論斷²²⁰，尤其實務上FDA通常先行公告無拘束力的指引（guidance）²²¹，而非動輒修法。第三、FDA有權採行許多不安全產品之管制措施，故奈米管制問題層次不在於法規，而是應加強現行法規範之執行²²²。

3. 小結

肯定說以奈米級材料應用上可能潛藏較高之健康風險，故宜修法或特立專法以提昇產品管制強度。否定說則以實務應先行公告指引、採行個案審查或加強現有法規範執行等方式，以因應奈米技術發展風險，而非採行一體適用、單一標準之管制措施，以免窒礙難行。

6.2.5 小結

上述之正反兩說原則上反應兩種面對奈米技術發展之態度：保守與觀望。保守派以奈米產品可能潛藏較高之使用風險，故主管機關應特立專法、及早採行更為嚴格的管制措施、強制產品標示或中止奈米產品上市等。觀望派則認為現有法規範足以管制大多數的奈米產品，且奈米級材料具危險性之結論，現階段多係源於特定材料，故管制上仍採行個案認定之方式，或應加強執行現有管制措施。鑒於主管機關多屬觀望派，因此本文以下初步探索所謂「現行法規範足以規範奈米藥品」與「個案審查」之內涵。

因我國相關探討文獻有限，故本文以下援引英美兩國之藥品規範與發展歷史作為參考，並以之作為本文後續針對我國奈米藥品管制建議之基礎。另，醫藥產業屬「高規範密度」產業之原因在於，藥品上市前，須先通過主管機關嚴格之「個案審查」，故本文

²¹⁵ 同前註，頁 40。

²¹⁶ 同前註。

²¹⁷ 同前註，頁 46-47。

²¹⁸ 同前註，頁 41。

²¹⁹ See Transcripts, *supra* note 194, at 5.

²²⁰ See *id.* at 250.

²²¹ See Monica, *supra* note 194, at § 5:11.

²²² See Transcripts, *supra* note 194, at 241-47.

首先探討「藥品個案審查」之內涵與重要性。第二部分則簡介英美兩國對於「藥品」之廣泛定義，藉此說明主管機關何以認為現行法規「足以」規範大部分之奈米藥品，並檢討我國是否亦有相同之規範權限。第三部分則係簡介美國藥品標示相關規定，並以此作為我國奈米藥品標示相關建議之基礎。

6.3 藥品個案審查之內涵與重要性

面對奈米級材料可能潛藏較高的應用風險疑慮，觀望派多主張現階段尚無法驟下「奈米產品較危險」之結論，故產品是否安全、應採取哪些管制方式等，皆應個案論斷。本文以下探討「個案審查」(case-by-case analysis)於藥品管制之重要性，並以此初步闡明主管機關於藥品管制領域採行「觀望」態度之原因。

藥品上市管制採行個案審查之重要性有三：舉證責任倒置、逐案審查、特殊的藥品安全概念，以下分述之：

6.3.1 舉證責任倒置

藥品因具有特殊的社會效用，且係直接使用於人體，故各國對於藥品上市多設有嚴格的「上市前」審查程序與標準，亦即透過採行「上市前審查程序」，令藥廠負擔藥品安全性之舉證責任。本文以下簡介美國藥品管制發展，以闡明舉證責任倒置之內涵，與英國的藥品管制發展，以闡明舉證責任倒置之必要性。

1. 舉證責任倒置之內涵

1937年美國田納西州S. E. Massengill Company使用有毒溶劑——甘二醇 (diethylene glycol) 製造液態磺胺 (Elixir Sulfanilamide) 藥品，在僅檢測藥品外觀 (appearance)、味道 (flavor) 與香味 (fragrance) 後，即進行跨州販售，並導致 107 個死亡案例。當時依 1906 年立法之 Federal Pure Food and Drug Act 之規定，FDA 僅有權依「偽藥」(misbranding) 之規定扣押此藥品²²³。鑒於 FDA 藥品管制權限不足，且藥廠檢視已公開發表的文獻或透過動物實驗，即可發現此致命毒性，故美國國會於 1938 年修法要求「新藥」上市前，廠商負有向 FDA 核備 (上市核備制) 與證明藥品安全之義務。

藥品是否為「新藥」，而應由廠商於上市前證明藥品安全性，依 1938 年 Food Drug and Cosmetic Act section 201(p) 之規定，係以「藥品是否可被一般性、普遍地評定為安全 (Generally Regarded As Safe, GRAS)」作為區別標準，故類屬非 GRAS 之藥品上市前，廠商須先提交藥品安全性證明予 FDA²²⁴。

²²³ 「萬能藥」(elixir) 之用語 (term) 係僅適用於酒精溶液藥品。See *Cavers, supra* note 123, at 2.

²²⁴ See Note, *supra* note 124.

更進一步者，美國其後於 1962 年改採「上市許可制」²²⁵，故於 1962 年以後，FDA 縱使無藥品「不安全」之證據，而僅係「觀望」、消極等待藥廠之舉證與說明，FDA 亦有權力防止不安全或不有效之藥品上市。

因此，相較於 1938 年以前，FDA 須以證明藥品為偽藥之方式，始能處理不安全藥品，惟按現行法之規定，FDA 僅須靜待廠商之舉證與說明，即可防止不安全的藥品上市。

2. 舉證責任倒置之必要性

莎立多邁 (Thalidomide) 以「Distaval」為藥品名稱，於 1958 年 4 月在英國開始販售，因有助於治療早期懷孕之嘔吐現象，故廣泛為孕婦所使用。惟該藥品其後經證實具有致畸性，而將使胎兒罹患海豹肢症 (phocomelia)，故藥品最終於 1961 年 12 月下市²²⁶。

莎兒事件後，英國於 1962 年成立 Joint Subcommittee of the English and Scottish Standing Medical Advisory Committees，此聯合小組委員會建議新藥於上市前，應先經過藥理學、安全檢測與人體臨床試驗²²⁷。

更進一步者，新藥進入人體臨床試驗前，藥廠有責任先進行安全性試驗。鑒於主管機關介入此階段之安全性評估，將不受歡迎且不可行，故主管機關僅於新藥申請進行人體臨床試驗時，始開始進行審核²²⁸。

3. 小結

由上述藥品管制之發展歷史可知，法規上之重要發展主要係源於藥品檢測不足，進而導致悲劇。是以，保守派以奈米產品可能潛藏較高之使用風險，故主管機關應採行更嚴格的管制措施，或「無數據，無市場」原則²²⁹等中止奈米產品上市之主張，有其歷史依據。

惟另一方面，因藥品安全性證明有其困難，主管機關無法亦不宜代為進行安全性檢測。因此，基於主管機關過早介入新藥開發，將欠缺實益與正當性，故藥品安全性之舉證責任由藥廠承擔，並由主管機關進行審核，故主管機關於藥品上市管制階段，多處於被動狀態。

透過「舉證責任倒置」配合「藥品上市許可制」之設立，藥廠須先證明藥品屬安全、有效，始可獲准上市，行政機關無須「確定」奈米藥品不安全，始得加以管制。奈米藥

²²⁵ See *Cavers*, *supra* note 123.

²²⁶ See John P. Griffin & Rashmi R Shah, *History of Drug Regulation in the United Kingdom*, in *THE TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL MEDICINE* 457, 461 (John P. Griffin & John O'grady eds., 2006).

²²⁷ See *id.* at 461.

²²⁸ See *id.* at 462.

²²⁹ See 'No data, no market' for nanotechnologies, MEPs say,

<http://www.euractiv.com/en/science/data-market-nanotechnologies-meps/article-180893> (last visited May 6, 2011).

品則與一般藥品相同，亦須先經過安全性試驗、人體臨床試驗與主管機關審查後，始可上市。

6.3.2 逐案審查

美國於 1938 年以後，針對新藥上市進行管制，並以逐案審查的方式進行藥品審核。本文以下援引美國法，以闡明「逐案」審查之重要性與必要性。

逐案審查之內涵有三：資料齊備原則、資料專屬原則與藥品變更從新原則。以下分別介紹：

1. 資料齊備原則

FDA於 1938 年以後，即要求所有新藥於上市前，須先獲准新藥申請（New Drug Application, NDA）²³⁰。因藥品審查四大重點為藥品有效性、安全性、藥品標示與品質，故現行法規規定，NDA文件應包含以下 7 大類資料：一、臨床前試驗數據，例如：活體外研究（*in vitro* study）與動物實驗，以評估藥品之藥理學與毒理學性質；二、人體藥物動力學與生體可用率（Bioavailability）數據；三、人體臨床試驗數據，其中須包含按預定用途使用下之適當安全性檢測，與證明藥品有效性之實質證據；四、藥品製造、加工、包裝等預定方法之報告；五、藥品描述與組成分；六、藥品專利權清單；七、藥品標示與NDA摘要，以呈現藥品之優缺點²³¹。

上述之必要資料若有欠缺、藥品有效性證據明顯未達法規標準、藥品安全與有效性評估所需之關鍵資訊有闕漏，或無提供適當之藥品使用指示者，FDA有拒絕收案（refusal to file, RTF）之行政裁量權²³²。因此，相較於一般商品可自由流通，藥品則須先建立完整的安全與有效性檔案後，始可申請上市。

2. 資料專屬原則

資料專屬（Data exclusivity）係指藥品研發機密資料專屬於投資開發者（通常為原廠或原開發廠）²³³，故在資料專屬權與專利權期限結束前，主管機關不得逕援引先前申請案之機密資料，核准其他具有相同活性成份之藥品；廠商亦不得以自己的產品與已上市之產品相同或相當，而據以要求主管機關核發藥品許可證²³⁴。因此，基於資料專屬之效力，廠商原則上須獨立籌備所有的相關安全性證明以獲准FDA之上市許可（approval

²³⁰ See New Drug Application (NDA), <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm> (last visited May 7, 2011).

²³¹ See Czaban & Levitt, *supra* note 129, at 334.

²³² See *id.* at 337-38.

²³³ 請參閱林志六，「資料專屬概述」，新藥開發與臨床試驗，頁 41（2008）。

²³⁴ 同前註。

letter)，即便是相同或相當的藥品，個別的申請人亦各自負擔「獨立」之安全性舉證義務。

3. 藥品變更從新原則

廠商雖須先滿足各自獨立的藥品安全性證明義務，始可獲准藥品許可證，但倘若藥廠可「一證多用或沿用」，則「新藥」上市許可制將尚失其保護功能。因此，藥品有登記事項之變更者，藥廠有通知 FDA 之義務，並由 FDA 決定該變更是否將使原藥品成爲「新藥」，而須另行申請上市許可。

依 21 C.F.R. §310.3(h)之規定²³⁵，「新藥」可能產生的情況有：

- (1)藥品一部或全部變更其活性成份、溶劑、覆型劑、載體、塗層或其他組成分。
- (2)非新藥組成分之單純混合。
- (3)變更藥品組成份之混合比例，即便此種變更有時不構成新藥。
- (4)變更藥品原醫療用途、適應症，即便此種變更有時不構成新藥。
- (5)變更藥品劑量、使用方法、用藥期間等藥品標示之使用條件，即便此種變更有時不構成新藥。

由上可知，若「藥品」組成份、成分比例，甚至是使用方式、用途等有任何變更者，很可能即使原藥品成爲新藥，而須重新申請上市許可。

4. 小結

按藥品上市前，須先獲准 NDA，故主管機關即需逐案進行審查。基於資料齊備原則，廠商有提出完整的藥品安全性證據義務，且即便自己的產品與已上市之藥品相同或相當，基於資料專屬原則之要求，申請人原則上亦須承擔獨立之舉證責任，否則即需等待原廠藥之資料專屬權與專利權期間過期。最後，爲避免一證多用或沿用之情形發生，若「藥品」組成份、成分比例，甚至是使用方式、用途等有任何變更者，FDA 有權要求廠商須重新申請上市許可，並於另案進行完整、獨立之安全性審查。

目前鑒於奈米技術潛在風險未明，若藥品含奈米級材料者，即可推定其屬非 GRAS，而成爲「新藥」；若藥品經特殊設計、改良、甚至有任何細微之變更者，基於藥品變更

²³⁵ (h) The newness of a drug may arise by reason (among other reasons) of:

(1) The newness for drug use of any substance which composes such drug, in whole or in part, whether it be an active substance or a menstruum, excipient, carrier, coating, or other component. (2) The newness for a drug use of a combination of two or more substances, none of which is a new drug. (3) The newness for drug use of the proportion of a substance in a combination, even though such combination containing such substance in other proportion is not a new drug. (4) The newness of use of such drug in diagnosing, curing, mitigating, treating, or preventing a disease, or to affect a structure or function of the body, even though such drug is not a new drug when used in another disease or to affect another structure or function of the body. (5) The newness of a dosage, or method or duration of administration or application, or other condition of use prescribed, recommended, or suggested in the labeling of such drug, even though such drug when used in other dosage, or other method or duration of administration or application, or different condition, is not a new drug.

重新原則，主管機關有權指定其為「新藥」，而於藥品上市前，責令廠商證明藥品的安全性，並由主管機關進行完整、獨立之安全性審查。因此，相較於一般產品之自由上市，藥品於上市前，因為須先經過主管機關的逐案審查，故相對較無安全性檔案欠缺之問題。

6.3.3 特殊的藥品安全概念

藥品上市審核四大重點為：藥品有效、安全、品質與標示；但就藥品安全的部分，美國於 1938 年始要求藥廠須證明藥品的安全性；英國則於 1962 年以後，透過自主管控（voluntary control）方式，由獨立專家組成的藥品安全委員會（Committee on Safety of Drugs, CSD）進行審核²³⁶。可知，藥品上市審核的「安全性」內涵與標準催生於上市管制。

鑒於藥品管控最早可追溯至公元前的時代²³⁷，且相關管控的概念亦延續至今，而使藥品安全性具有其特殊的界定方式與內涵，故本文以下首先簡介英國藥品管制發展歷史，以闡明藥品有效性、品質與標示，對於現代藥品安全性概念之影響；第二部份則援引美國法，以闡明主管機關判斷藥品是否安全時，其標準將受上述因素影響，而無法僅由藥品是否安全本身（*per se*）來加以界定。

1. 藥品有效性、品質與標示

人類早先使用藥品之前提通常為中毒或生病，故藥品是否被使用之前提在於藥品是否可發揮療效，亦即藥品是否「有效」，而非藥品是否「安全」。基於藥品是否可發揮療效，常被歸咎於原料品質等問題，故英國以Apothecary Wares, Drugs and Stuffs Act of 1540 為準據法，開始監督萬應解毒劑（Mithridatium）與百寶丹（Galene）之製造，相關製造標準並於 1618 年載於倫敦藥典（The London Pharmacopoeia）²³⁸。因此，早先的藥品訴求係「有效」，而管制重點在於「品質」。

藥品不良反應監控可追溯Medical Research Council Salvarsan Committee於 1922 年的建議，此委員會設立目的係進行Salvarsan使用後的黃疸（jaundice）與肝壞死（hepatic necrosis）之疫情調查²³⁹。其後英國於 1925 年通過「治療性物質法」（the Therapeutic Substances Act），針對生物物質（biologic substances）之製造與標示進行管制，以因應不純的生物製劑所導致的健康風險，並賦予衛生部（Ministry of Health）監督製程、檢查工廠等權力²⁴⁰。由此可知，即便藥品使用可能導致病患損害，基於英國當時的時空背

²³⁶ See Griffin & Shah, *supra* note 226, at 462-63.

²³⁷ See *id.* at 457.

²³⁸ See *id.*

²³⁹ See *id.* at 460.

²⁴⁰ See *id.*

景，藥品「安全」仍欠缺直接的定義，而係透過「品質」管制以間接提昇病患之用藥安全，且相關的管制行動仍針對特定疾病（disease oriented）或藥品。

直至 1962 年，為因應莎兒事件而成立的藥品安全委員會（CSD）始提出「藥品安全」之內涵，並奠定了現代藥品查驗登記之安全審核方式。該委員會認為：一、用於治療嚴重疾病的藥品，療效失靈本身即構成無法被接受的用藥風險；二、用於治療輕微疾病的藥品，藥品有效與否雖與用藥風險無涉，惟此等藥品不容許有微小的安全風險存在；三、已獲准上市的藥品，並不必然表示該藥品為珍貴的治療方法；四、藥品不會因經過長久之使用，即「神聖不容置疑」；五、藥品因濫用而導致危險時，不構成主管機關進一步採行管制措施之理由²⁴¹。

由上述見解可知：一、藥品是否安全，以「用藥風險」是否可被接受為斷，故純粹的藥品不「有效」本身，亦可能係藥品不「安全」的構成要素。二、已獲准上市或經長久使用之藥品，不當然為證明藥品有效性的證據。三、藥品因不正當使用所至之損害，不在藥品安全的評估範圍之內，故藥品標示所設之用藥條件，具有限縮用藥風險的功能。

因此，藥品是否安全，係以「用藥風險」是否可被接受為斷，且藥品標示、藥品適應症等，皆將影響藥品安全性之判斷，故現代藥品上市審核的「藥品安全」概念，其特徵有三：一、以權衡的方式判斷藥品是否安全，亦即以損益分析法（risk/benefit analysis）作為藥品是否安全的試驗方法²⁴²；二、以個案權衡的方式，比較藥品使用利益與用藥風險程度、範圍、損害可能性等，以決定此等用藥風險是否可被接受，而不再以藥品「品質」良窳來界定、確保藥品安全。三、用藥風險容忍程度仍取決於用藥利益²⁴³，單純的用藥風險存在本身，不當然使藥品不可獲准上市。

2. 權衡的藥品安全概念

鑒於每種藥品必然存在使用風險，而非絕對安全²⁴⁴，故FDA界定藥品是否安全時，除了依 21 U.S.C. §355 (d)(1)之規定，要求藥廠針對預定的藥品標示所建議之使用情形，透過所有可能採行的安全試驗方法，提出適當的安全證據之外，FDA亦採行「損益分析法」以決定藥品是否安全。

「損益分析法」係指FDA於評估產品是否「安全」時，將比較藥品展現之「有效性」與「用藥風險」，以決定用藥所致利益是否超越用藥風險²⁴⁵，而使用藥風險屬可被接受。

²⁴¹ See *id.* at 464-65.

²⁴² See *id.* at 464.

²⁴³ See *Medicine & Medical Devices Regulation: What you need to know, available at: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/index.htm>* (last visited May 10, 2011).

²⁴⁴ See Czaban & Levitt, *supra* note 129, at 340.

²⁴⁵ See 60 Fed. Reg. 39,180 (1995).

但藥品「有效性」與「用藥風險」非唯二之權衡要素，藥品適應症所載之疾病嚴重程度、現有其他的治療方法是否存在或適當等，亦係影響FDA安全標準之因素²⁴⁶。

另外，藥品是否安全之標準，將隨著「藥品標示」、「有效性」、「用藥風險」，甚至係「其他替代療法是否存在」等因素，因個案之不同而浮動，而有別於藥品「品質」得透過FDA設立的cGMPs進行統一要求，而確保產品之純度等²⁴⁷，以間接確保病患之用藥安全。

6.3.4 小結

歷史上因藥品安全性試驗不足，而產生了重大的藥害事件，故英美兩國皆修法要求藥廠負有藥品安全性之舉證責任；另，鑒於每種藥品必然存在使用風險，而非絕對的安全，故藥品是否安全，主管機關係採行損益分析法進行個案權衡，而非僅以藥品是否安全本身為斷。

因此，個案審查制有助於藥品累積相關的安全性檔案，且上市許可制有助於主管機關防止非 GRAS 之藥品上市。更進一步者，著眼於藥品安全係指特定用藥條件下，病患按指示使用藥品之用藥利益將高於用藥風險之狀態。基於藥品安全之界定，本即非若「品質」有其統一的標準可供依循，且現行法將「品質」之審核獨立於藥品安全審核之外，故藥品是否安全之評定，仍有賴於個案中進行權衡，以決定奈米藥品之用藥風險是否可被接受。是以，主管機關亦將於累積相關藥品安全資訊與審核經驗後，逐步提出指引。

最後，為避免一證多用或沿用，而使「新」藥品規避上市前審核，故藥品變更從新原則有助於主管機關指定藥品重新申請查驗登記，並進行獨立、完整的上市前審核，以確保公眾健康與用藥安全。

6.4 藥品定義方法簡介

相對於一般自由流通的商品，藥品受有較為嚴格的上市管制，並使主管機關擁有較高的風險管制權限。基於英國、美國與我國定義「藥品」的方式各有不同，而主管機關按法規定義得行使之管制權力範圍，亦因之而不同。因此，本文以下探討英美兩國的藥品定義，並以此檢討我國現行法規是否存有漏洞。

藥品於一般人之認知中，特徵有三：一、藥品為化學物質（chemical entity）；二、藥品係使用於人體；三、藥品具有增進身體健康之功能。然而，現行法規之「藥品」定義通常更為廣泛，以賦予主管機關擁有足夠的權限以確保公眾之用藥安全。

²⁴⁶ See Gilhooley, *supra* note 86, at 931.

²⁴⁷ See 21 C.F.R. §314.125(b)(1).

藥品認定方法可概分為二種：一、宣稱界定法：以產品預定用途之宣稱，界定產品是否為藥品²⁴⁸；二、功能界定法：以產品本質上是否具備符合法規定義之功能，決定產品是否為藥品，前者為美國所採行，後者則為我國所採，英國（含歐盟）則兼採上述兩種定義法²⁴⁹，以下分別介紹之：

6.4.1 宣稱界定法

美國以「預定用途」(intended use) 界定產品是否為藥品，故 FDA 係採用宣稱界定法。本文以下首先介紹美國法藥品定義，以解釋「預定用途」之內涵與認定方法，最後則簡介相關的例外情形與採行宣稱界定法之缺點。

1. 藥品定義與認定方法

依美國食品藥物與化妝品法 (Food Drug and Cosmetic Act, FDCA) §201(g)(1) 規定，藥品 (drug) 係指²⁵⁰：

- (A) 載於美國藥典、美國順勢療法藥典 (Homeopathic Pharmacopoeia of the United States)、國家處方集，或各該補充典籍之物質 (articles)。
- (B) 意圖 (intended) 使用於人類或其他動物之診斷、治療、傷害減輕 (mitigation)、疾病預防之物質。
- (C) 除食品之外，意圖影響人類或其他動物身體結構或任何功能之物質。
- (D) 意圖作為(A)(B)(C)任一款中所列物質中之成份 (articles) 者。

由上述藥品定義之文意可知，除了載於藥典的物質原則上將類屬藥品之外²⁵¹，藥品一般的法律構成要素為：物質 (articles) 與「特定意圖」(intention)。「物質」的範圍包含化合物與非化合物，事實上其可為任何的組成物質²⁵²。

「特定意圖」則非指藥品製造者與販售者內心真正的意圖，亦與消費者使用該商品之目的無關；所謂的特定意圖係指產品之「用途宣稱」²⁵³，故產品本質上是否為藥品、產品是否存有療效，或廠商確實無意使自己產品成為藥品等客觀事實，皆與產品是否將

²⁴⁸ See ABOOD, *supra* note 143, at 47.

²⁴⁹ See GORDON E APPELBE & JOY WINGFIELD, DALE AND APPELBE'S PHARMACY LAW AND ETHICS 2 (7th ed. 2005).

²⁵⁰ (g)(1) The term "drug" means (A) articles recognized in the official United States Pharmacopoeia, official Homeopathic Pharmacopoeia of the United States, or official National Formulary, or any supplement to any of them; and (B) articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man or other animals; and (C) articles (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals; and (D) articles intended for use as a component of any article specified in clause (A), (B), or (C).

²⁵¹ 鑒於藥典亦記載藥品製造、保存等資訊，故氯化鈉（鹽）、棉花等物質雖亦收錄於藥典，惟其仍非當然為藥品；另外，常見的礦物質、維他命等，雖亦載於藥典，惟其仍非藥品。 See Vodra, Kracov, Newberger & Allen, *supra* note 73, at 284.

²⁵² See ABOOD, *supra* note 143, at 47.

²⁵³ See *id.*

為FDA認定屬「藥品」無涉²⁵⁴，只要「物質」上存有法規定義之「特定用途宣稱」，FDA即有權力指定該產品為藥品，並據以要求產品需先獲准上市許可，始得販售。

「特定用途宣稱」認定範圍不以藥品「標示」為限，產品廣告若涉及療效宣稱（therapeutic claim）、健康宣稱（health claim）或功能宣稱（structure/function claim）者，亦將可能為FDA認定產品為藥品。另，產品劑型屬針劑（injection）、膠囊（capsule）或錠劑（tablet）者，即便產品標示無提及任何與治療有關之文字，亦可能成為產品被認定屬藥品之證據²⁵⁵。

2. 宣稱界定法之例外

食品與營養補充品，於符合特定條件下，可保有特定用途宣稱，而免於被FDA認定屬藥品²⁵⁶。鑒於產品非屬藥品者，表示產品上市無須經FDA之許可，且FDA需證明產品屬「不安全」，始可令產品下架，因此FDA對於上述宣稱設有嚴格的限制條件。

3. 宣稱界定法之缺點

按法規定義之解釋，產品若欠缺「特定用途宣稱」，或屬宣稱界定法之例外者，即便產品本質上對於人體具有潛在的危險性，FDA亦無權將產品列為藥品，而要求產品須先獲准許可，始得上市，而僅可回歸FDCA §301、§501、§502 等禁止、處罰規定處理。例如：FDA因高單位的維他命A與維他命D欠缺營養價值且具有潛在毒性，故FDA主張相關產品應列為藥品，惟聯邦第二巡迴上訴法院認為，此種藥品認定方法與聯邦法規定義無關，而不採FDA之主張²⁵⁷。

4. 小結

依 FDCA §201(g)(1)之藥品定義，只要 FDA 可從產品標示、廣告等，認定「特定用途宣稱」存在者，FDA 即有權要求該產品於上市前，需先獲准 FDA 之許可，否則產品即應下架，以達到 FDA 保護公眾用藥安全之目的；惟宣稱界定法仍有其極限：產品若欠缺「特定用途宣稱」，或屬宣稱界定法之例外者，即便產品本質上對於人體具有潛在的危險性，FDA 亦僅能回歸 FDCA §301、§501、§502 等規定處理。

6.4.2 功能界定法

我國藥事法所稱「藥品」係指符合藥事法第 6 條規定的「原料藥」或「製劑」，亦即以產品「本質」上屬藥品為前提，故我國係採用功能界定法。本文以下首先介紹藥事法第 6 條、第 8 條的定義，以解釋功能界定法之內涵與認定方法，最後則簡介功能界定

²⁵⁴ See *id.*

²⁵⁵ See *id.* at 48.

²⁵⁶ See *id.* at 48-53.

²⁵⁷ See *National Nutritional Food Association v. Mathews*, 557 F.2d 325 (2nd Cir. 1977).

法之缺點。

1. 藥品定義與認定方法

我國藥事法第 6 條：「本法所稱藥品，係指左列各款之一之原料藥及製劑：一、載於中華藥典或經中央衛生主管機關認定之其他各國藥典、公定之國家處方集，或各該補充典籍之藥品。二、未載於前款，但使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病之藥品。三、其他足以影響人類身體結構及生理機能之藥品。四、用以配製前三款所列之藥品。」

同法第 8 條：「本法所稱製劑，係指以原料藥經加工調製，製成一定劑型及劑量之藥品。製劑分為醫師處方藥品、醫師藥師藥劑生指示藥品、成藥及固有成方製劑。」

上述規定雖然與美國 FDCA §201(g)(1) 之藥品定義很相似，惟由上述藥品定義可知：一、我國藥事法所規定之藥品係以產品為「原料藥」或「製劑」為前提，而非泛指任何的組成物質，故「藥品」實質上係指「原料藥」或「製劑」。

二、由我國藥事法第 6 條的文字可知，我國無「intended use」之文字，故不以產品「預定用途」、「特定用途宣稱」作為界定產品是否為藥品的方法，故單純的一般產品，例如：食品，不會僅因其上含有「特定用途宣稱」，即被我國食品藥物管理局 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 指定為藥品。於此情況下，通常係屬違反藥事法第 69 條：「非本法所稱之藥物，不得為醫療效能之標示或宣傳。」，而有同法第 91 條第 2 款罰則之適用²⁵⁸。

三、藥事法第 6 條所定三款情形，皆係指符合特定條件之「藥品」，故我國藥品上市管制之前提，以產品「本質上」屬「藥品」（原料藥或製劑）為前提。因此，我國係採行功能界定法，以產品本質上是否具備符合法規定義之醫療功能或載於相關藥典為斷。

2. 功能界定法之例外

我國雖以產品屬藥品、原料藥或製劑等，本質上具備廣義醫療功能之成品或半成品為藥品管制標的，惟並非「所有」本質上具備廣義醫療功能之成品或半成品皆將被 TFDA 認定為藥品。

鑒於我國排除產品為藥品的概念不一，故本文例示如下：

A. 經濟部 85 年 9 月 16 日商 85217699 號：

「樟腦油、樟腦精產品是否為藥品... (一) 含樟腦之產品用於人體，宣稱醫療用途者，以人用藥品管理，適用藥事法；(二) 若非用於人體，不以人用藥品管理，不得宣稱醫療

²⁵⁸ 請參閱余萬能，「整編中藥法規解釋令函，建立中藥法規資料庫研究計畫」，中醫藥年報，第 26 期第 3 冊，頁 515-516 (2008)。

效能。是以，用於人體之含樟腦產品，其標示應依藥事法規定，非用於人體者，其標示則依商品標示法規定辦理。」

可知，產品是否為藥品，我國似兼採「宣稱界定法」作為「排除」產品為藥品之判斷方法。

B. 行政院衛生署 97 年 1 月 2 日衛署藥字第 0960053982 號函：

「...查案內「Octop 三合一○○錠」產品，業經本署藥物食品檢驗局檢驗結果：檢出 7-Keto-dehydroepiandrosterone、Synephrine 及 Caffeine 等成分，經查本署目前對於含 dehydroepiandrosterone 成分口服劑型之管理，經審慎評估，不以人用藥品列管，不得宣稱醫療效能；惟本件被檢出含 Caffeine 及 Synephrine，依案內本署...報告書記載「Octop 三合一○○錠」標示含綠茶萃取物...是否為茶葉及柑橘（Citrus aurantium）中之天然來源成分不明。倘若係天然來源之微量存在且未經純化精製者，不以藥品列管，不得宣稱醫療效能；若係外加者，依其作用，則以藥品列管。...」

可知，產品是否為藥品，我國似須先經產品化驗，若產品確含藥效成分者，則仍須再視該成分之來源，判斷產品是否為藥品，若係天然來源且未經純化精製者，則不以藥品列管。

C. 行政院衛生署 96 年 1 月 23 日衛署藥字第 0950064131 號函：

「...三、有關 75%酒精製劑之管理：(一)作為醫療用途，如殺菌、消毒、手術前消毒等用途之 75%消毒酒精製劑，應以藥品列管。(二)若作為一般手部、皮膚清潔用途（非醫療用途），含 75%酒精產品，得以一般商品列管，惟不得宣稱醫療效能（如：殺菌、消毒等）。四、75%酒精基於醫療作業消毒抗菌程序之用，應由醫療之人員管控，其由醫院藥局以 95%酒精調配，應無不可。」

可知，相同的功能性產品是否為藥品，可以產品是否具備狹義醫療用途為斷，簡言之，似以產品有無「以藥品列管之必要」為斷。

D. 行政院衛生署 86 年 11 月 14 日衛署藥字第 86061206 號函：

「...二、胎盤素製品之管理，如為牛、羊動物之胎盤萃取精製（又稱抽出物），則以藥品列管；若為牛、羊動物之胎盤直接磨粉製成，且不添加其他藥品成分者，則以食品管理，惟不得宣稱療效；另若以『人』之胎盤萃取精製或直接磨粉製成，均以藥品列

管。是以若經核屬藥品管理，則須申領藥品許可證後，始得製造或輸入；違者，依偽藥或禁藥論處。三、經查前開檢體，(一)『源胚』製品，係自『人』之胎盤萃取精製，且標示涉及療效詞句，應以藥品管理...；(二)日本產製肝臟機能改善劑「LAENNEC INJ. 2ML×10 AMP.」注射劑，係屬藥品；(三)「怡偲胎盤精華液」製品，依其使用須知，將「LANNEC INJ.」2ML×2AMP.注射劑加入 120ML 液體瓶裝中，搖晃均勻使用之，係屬藥品管理，該涉案三種藥品，均未經本署核准藥品登記，仍請查明其來源予以審酌。」可知製品來源、製造或生產技術之不同，將影響產品是否被歸類為藥品。

3. 功能界定法之缺點

美國法採行「宣稱界定法」之目的在於，確保主管機關「有權」將產品指定為藥品，並要求廠商於證明產品安全性後，始可上市，並有藥品一般禁止、處罰規定之適用。惟我國對於「藥品」之解釋，基於以產品本質上應屬藥品為前提，故 TFDA 指定產品為藥品之權限似較為限縮，甚至於指定前，可能尚須經過「產品化驗」、「來源確認」、「製造方法確認」等程序後，始能斷定產品是否為藥品。

因此，倘若我國市面上出現含有療效宣稱之「莫名奈米產品」時，我國主管機關似仍須先進行「產品化驗」、「來源確認」、「製造方法確認」等程序後，始能斷定產品是否為藥品，或僅係屬違反藥事法第 69 條之問題。

最後，FDA 透過「宣稱界定法」，可依特定用途宣稱之存在，逕指定產品為藥品，而有別於 TFDA 負擔產品本質上是否為藥品之確認責任。

6.4.3 雙重界定法

狹義的歐洲共同體法的法源可分為：一、一級法源 (sources primaires) 或基礎法源 (sources fondamentales)，即創立共同體之創始條約 (constitutive treaties)；二、其他國際條約和次級法源 (sources secondaires) 或派生法源，例如：共同體機構依據創始條約所制定的規則、指令、決定²⁵⁹。其中規則 (Regulation) 係指具有普遍適用性，在每一方面均具有拘束力，並直接適用於各會員國境內之法規範²⁶⁰。指令 (Directive) 則係以其欲達成的目的之結果，拘束指向特定會員國，但完成的形式和方法則由會員國選擇決定²⁶¹。

英國雖於 1973 年 1 月始加入歐洲共同體 (European Community)，惟其國內藥事法 (the Medicine Act of 1968) 之執行，早已與 European Community Directive 65/65/EEC 和

²⁵⁹ 請參閱王泰銓，歐洲共同體法總論，頁 141-142 (1997)。

²⁶⁰ 同前註，頁 157。

²⁶¹ 同前註，頁 159。

之後修正的Directive 75/318 一致²⁶²，故本文以下介紹的英國藥事法內容實際上為「指令」。又英國現行法之依據為Directive 2001/83/EC，與其後修訂之Directives 2002/98/EC, 2003/63/EC, 2004/24/EC與2004/27/EC²⁶³，故本文以下簡介之條文係出自於經2004/27/EC修訂後的Directive 2001/83/EC。

1. 藥品定義與認定方法

Directive 2001/83/EC規範標的係以「醫療產品」(Medicinal product)稱之，而非藥品(drug)，本文特此續明。依Directive 2001/83/EC Article 1 (2)²⁶⁴之定義，醫療產品係指：「(a) 呈現出(presented as)治療或預防人類疾病特性的任何物質(substance)或混合物(combination of substances)或(b)基於醫療診斷目的，或以藉由藥理、免疫或生理作用之運用以回復、導正、或修正生理功能為目的，而可能使用於人體或為人類所使用之任何物質或混合物。」

可知，Directive 2001/83/EC定義之醫療產品係指特定的物質(substance)或混合物。又Directive 2001/83/EC Article 1 (3)²⁶⁵進一步定義「物質」(substance)：「不論其來源，物質可為下列之任何物質：人，例如：人類血液或血液製劑；動物，例如：微生物、完整的動物、部分器官、動物分泌物、毒素、萃取物、血液產品；植物，例如：微生物、植物、植物的部分、植物分泌物、萃取物；化學物質，例如：元素、自然產出或化學合成的化合物。」

鑒於Directive 2001/83/EC Article 1 (3)已限縮「物質」於四大類：人、動物、植物與化合物，故醫療產品範圍限於生物材料(biological materials)與化學材料(chemical materials)，醫療器材則適用其他指令²⁶⁶。

次按上述醫療產品定義之文字可知，歐洲共同體(含英國)採行的醫療產品定義方

²⁶² See Griffin & Shah, *supra* note 226, at 483.

²⁶³ See How we regulate medicines, <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/index.htm> (last visited May 9, 2011).

²⁶⁴ 2. Medicinal product:

(a) Any substance or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings; or

(b) Any substance or combination of substances which may be used in or administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action, or to making a medical diagnosis.

²⁶⁵ 3. Substance:

Any matter irrespective of origin which may be:

— human, e.g. human blood and human blood products;

— animal, e.g. micro-organisms, whole animals, parts of organs, animal secretions, toxins, extracts, blood products;

— vegetable, e.g. micro-organisms, plants, parts of plants, vegetable secretions, extracts;

— chemical, e.g. elements, naturally occurring chemical materials and chemical products obtained by chemical change or synthesis

²⁶⁶ See OLIVER CASTENDYK, E. J. DOMMERING & ALEXANDER SCHEUER, EUROPEAN MEDIA LAW 583 (2008).

式有二：外顯界定法（by presentation）與功能界定法（by function）²⁶⁷。

外顯界定法按歐洲法院之詮釋，可由以下之情況認定產品屬醫療產品：一、產品以指示或建議等方法明示；二、廠商僅係透過藥品標示、宣傳手冊或口頭論述等方法；三、一般熟悉藥品（average well-informed）的消費者因受暗示（implication）而產生該產品應為藥品之印象。因此，當出現上述藥品外顯（presentation）情況，而使消費者獲致產品具有法規定義的功能之印象者，產品將可被指定為醫療產品²⁶⁸。

歐洲法院「廣泛」詮釋外顯界定法之範圍，其原因在於「功能界定法」係以產品特徵與醫療效果作為判斷標準，故其保護消費者之功能有限。鑒於上述指令之保護目的不僅止於保護消費者免於有害或有毒的醫療產品，基於消費者可能因為各種不同的產品存在，而錯失接受合適治療的機會，故即使係產品效果有限或根本不具醫療效果之產品，在產品具有藥品外顯的情況下，亦在藥品管制之範圍內²⁶⁹。

最後，「邊緣產品」（borderline product）被認定為醫療產品前，英國設有特別的溝通程序，以保障廠商權益。當主管機關認為產品含有特定療效物質或產品具有療效宣稱者，例如：一般的牙膏為化妝品（cosmetic），但若產品具有治療或預防敏感性牙齒之療效宣稱者²⁷⁰，將被認定屬藥品。因此，廠商將於收到主管機關之通知與理由後，於期限內向主管機關說明，必要時，廠商可進一步向獨立的審核小組說明。若主管機關最終仍認定產品為醫療產品者，該產品即須下架²⁷¹。在此溝通制度之下，產品「非」醫療產品之舉證與說明責任仍由廠商承擔。

2. 雙重界定法之例外

雙重界定法下的醫療產品範圍極廣，故 Directive 2001/83/EC Article 3 設有除外規定：醫師處方藥（magistral formula）、固有處方藥（officinal formula）、符合特定條件的試驗用藥品、藥品製造半成品、特定形式的物理放射性核種、人類全血、血球、未經工業加工的血清、符合特定條件的醫院內特製個人化藥品。

以上產品雖符合醫療產品定義，惟仍不適用 Directive 2001/83/EC 之規定。

3. 雙重界定法之缺點

當主管機關認定產品屬藥品之權力越高者，表示商品自由流通越不易，且消費者自

²⁶⁷ See APPELBE & WINGFIELD, *supra* note 249, at 2.

²⁶⁸ See CASTENDYK, DOMMERING & SCHEUER, *supra* note 266, at 585.

²⁶⁹ See *id.* at 584-85.

²⁷⁰ See Borderline products,

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Doesmyproductneedalicence/Borderlineproducts/index.htm#11> (last visited May 10, 2011).

²⁷¹ See APPELBE & WINGFIELD, *supra* note 249, at 16-17.

主權亦將受到直接的剝奪²⁷²。英國雖設有特別的溝通程序，以保障廠商的權益，惟就消費者自主權之部分，則仍維持藥品法規發展之趨勢，繼續採行溫和的專制主義²⁷³，而由主管機關繼續進行產品是否為藥品，或產品是否可繼續流通之把關。

6.4.4 小結

具有療效宣稱的不明奈米產品，按美國之藥品界定權限，FDA 有權認定產品屬藥品，而令產品下架，或責令廠商負擔相關的藥品安全、有效性之舉證責任，以獲准藥品上市許可。英國藥物和健康產品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 亦可行使相同或甚至更廣的藥品認定權限，並可首先透過特殊的溝通程序，責由廠商負擔產品「非」醫療產品之說服責任。TFDA 則似本於產品以藥品列管之前提為，須先確認產品本質上屬藥品，否則將僅係違反藥事法第 69 條規定或觸犯刑法第 339 條詐欺罪等問題，且似由 TFDA 自行承擔產品是否為藥品之舉證責任。如此相較之下，在奈米級材料相關應用、風險資訊與檢測技術可能不足，或為 TFDA 所不熟悉的情況下，我國主管機關立即處理不明奈米藥品之能力，似仍存有加強的空間。

最後，我國臺灣高等法院高雄分院 98 年度醫上訴字第 4 號刑事判決就「偽藥」亦採限縮解釋，而認為「偽藥」仍須以產品係「藥品」為前提，惟因一、未經核准，擅自製造者。二、所含有效成分之名稱，與核准不符者。三、將他人產品抽換或摻雜者。四、塗改或更換有效期間之標示者。(藥事法第 20 條)，始屬偽藥；故若產品為食品，因非屬「藥品」，而無製造、販售偽「藥」(藥事法第 82、83 條)之問題。可知，我國在限縮的藥品定義解釋下，相關影響範圍有待更進一步的討論，本文資不贅述。

6.5 藥品標示

保守派主張奈米產品應有特別的標示，觀望派則認為奈米產品是否標示，現階段仍應個案論斷。鑒於兩說皆無排除奈米產品應標示之可能，故本文以下簡介美國的藥品相關標示內容，以供參考。

另外，藥品上市之自由因藥品上市許可制之存在，而受有嚴格的限制；同時，消費者選購處方藥之自由，亦因「專家中介原則」之存在，而受到限制或剝奪。換句話說，無醫師處方，病患無法合法取得處方藥。鑒於處方藥之使用具有特殊的危險性與許多的注意事項等，故處方藥相關標示內容原則上係針對專業醫療照護者之需求而設，而有別於一般產品標示係直接針對消費者需求而設，本文特此敘明。

²⁷² See ABOOD, *supra* note 143, at 45.

²⁷³ See *id.*

6.5.1 標籤 (The Commercial Container Label)

藥品標籤應包含製造商、包裝公司 (packer) 或經銷商 (distributor) 之名稱與地址、藥品名稱、成分資訊、非活性成分的名稱、商名或專稱名字、重量、容量、建議使用劑量、處方藥標示、使用途徑、檢驗號碼 (control number)、藥劑師指示、保存期限等²⁷⁴。

未來若「奈米藥品」定義與範圍得以確定，且主管機關認為奈米產品有統一額外標示之必要者，廠商可參考 21 C.F.R. §201.1、§201.55 與§201.100 之規定。目前處方藥的標籤規定，處方藥須於標籤加註「限醫師處方使用」(Rx Only) 或「注意：聯合法禁止未經醫師處方之配藥」(Caution: Federal law prohibits dispensing without prescription)²⁷⁵。

6.5.2 仿單 (The Package Insert)

仿單應包含專業健康照護者所需要的科學與醫療資訊，以供藥品作安全與有效之使用，且應注意相關資訊不得有誤、誤導或具有廣告的性質。

鑒於仿單資訊內容過於龐雜，美國醫療實務通常不以仿單為藥品資訊的主要來源，故 FDA 於 2000 年開始重新評估，並於 2006 年作出最終的藥品標示調整。新的仿單調整重點在於使仿單更容易閱讀、記憶，並使專業健康照護者可更快速地搜尋必要資訊，故新的仿單應設有醒目專區，並包含：警告訊息 (Boxed Warnings)、適應症、使用方法、劑量與使用途徑。

若病患使用藥品，可能受到嚴重損害或死亡者，FDA 可能要求相關訊息須列入警告訊息 (Black Box Warnings) 之中，惟後續的調查報告顯示，許多醫師仍無注意到相關警示或根本未加以注意。事實上，若專業健康照護者能注意警示並進行風險管理者，美國許多上市藥品可能即可免於藥品下市之命運。

另外，針對病患懷孕期間用藥之警告，依 21 C.F.R. §201.57 (c)(9)之規定，除非符合排除條件，否則仿單應包含警示資訊，並可分為五類：

1. 妊娠類別 A (Pregnancy Category A)：

若藥品具有以懷孕女性為受試者之適當與良好 (well-controlled) 的人體臨床試驗研究，且研究並未顯示出藥品具有傷害胎兒之風險者，仿單仍應包含以下訊息：「妊娠類別A：研究顯示懷孕女性使用本藥品將無增加胎兒畸型之風險，但研究無法排除所有的損害可能性，故本藥品仍應僅於妊娠病患具明確需求時使用²⁷⁶。」，並描述該人體臨床

²⁷⁴ See *id.* at 68.

²⁷⁵ See *id.*

²⁷⁶ Pregnancy Category A. Studies in pregnant women have not shown that (name of drug) increases the risk of fetal abnormalities if administered during the first (second, third, or all) trimester(s) of pregnancy. If this drug is used during pregnancy, the possibility of fetal harm appears remote. Because studies cannot rule out the possibility of harm, however, (name of drug) should be used during pregnancy only if clearly needed.

試驗之相關資訊。

若該藥品亦經過動物生殖毒性試驗，且該研究未顯示出損害風險者，藥品標示應包含以下訊息：「本藥品以X倍劑量使用於BBB（實驗動物種類）之動物生殖毒性試驗，且無顯示出本藥品將傷害動物生殖能力或胎兒之證據²⁷⁷。」，並描述該動物幼體後續之成長、發育與成熟的情況。

2. 妊娠類別 B (Pregnancy Category B)：

藥品欠缺以懷孕女性為受試者之適當與良好的人體臨床試驗研究，惟動物實驗並未顯示藥品具有傷害胎兒之風險者，藥品標示應包含以下訊息：「妊娠類別B：本藥品以X倍劑量使用於BBB（實驗動物種類）之動物生殖毒性試驗，且無顯示本藥品將傷害動物生殖能力或胎兒之證據，惟本藥品未經以懷孕女性為受試者之人體臨床試驗研究，故本藥品仍應僅於妊娠病患具明確需求時使用²⁷⁸。」

另外，若動物實驗顯示出受試動物生育力降低以外之不良反應，但以懷孕女性為受試者之適當與良好的人體試驗，卻未顯示出藥品具有傷害胎兒之風險者，藥品標示應包含以下訊息：「妊娠類別B：本藥品以X倍劑量使用於BBB（實驗動物種類）之動物生殖毒性試驗，且顯示出CCC（毒性結果），但人體臨床試驗研究顯示懷孕女性使用本藥品將無增加胎兒畸型之風險；因研究無法排除所有的損害可能性，故本藥品仍應僅於妊娠病患具明確需求時使用²⁷⁹。」，並描述該人體臨床試驗相關訊息，與動物幼體後續之成長、發育與成熟的情況。

3. 妊娠類別 C (Pregnancy Category C)：

若藥品同時具備此三種條件：一、動物實驗顯示出藥品具有生殖毒性；二、藥品欠缺以懷孕女性為受試者之適當與良好的人體試驗研究；三、病患用藥利益高於藥品潛在毒性，則藥品標示應包含以下訊息：「妊娠類別C：本藥品以X倍劑量使用於BBB（實驗動物種類）之動物生殖毒性試驗，且顯示出藥品具有致畸性。本藥品亦未經以懷孕女性為受試者之人體臨床試驗研究，故本藥品應僅於用藥利益足以正當化用藥風險時使

²⁷⁷ Reproduction studies have been performed in (kinds of animal(s)) at doses up to (x) times the human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to (name of drug).

²⁷⁸ Pregnancy Category B. Reproduction studies have been performed in (kind(s) of animal(s)) at doses up to (x) times the human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to (name of drug). There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

²⁷⁹ Pregnancy Category B. Reproduction studies in (kind(s) of animal(s)) have shown (describe findings) at (x) times the human dose. Studies in pregnant women, however, have not shown that (name of drug) increases the risk of abnormalities when administered during the first (second, third, or all) trimester(s) of pregnancy. Despite the animal findings, it would appear that the possibility of fetal harm is remote, if the drug is used during pregnancy. Nevertheless, because the studies in humans cannot rule out the possibility of harm, (name of drug) should be used during pregnancy only if clearly needed.

用。²⁸⁰」，並描述動物實驗相關資訊。

若藥品既無進行動物生殖毒性試驗（但有進行其他項目之動物實驗），且欠缺以懷孕女性為受試者之適當與良好的人體試驗研究者，藥品標示應包含以下訊息：「妊娠類別C：本藥品並無執行動物生殖毒性試驗。本藥品對於懷孕女性之生育力或胎兒之影響不明，故本藥品仍應僅於妊娠病患具明確需求時使用。」，並描述與藥品影響有關的資訊與動物幼體後續之成長、發育與成熟的情況²⁸¹。

4. 妊娠類別 D (Pregnancy Category D)：

若藥品具有致畸性的積極證據，但用藥利益（例如：藥品係用於治療嚴重疾病或急救）足以正當化用藥風險者，藥品標示應於「警告與注意事項」(Warnings and Precautions) 中包含以下訊息：「懷孕女性使用本藥品將會傷害胎兒，病患於懷孕中或服藥期間懷孕者，應受風險告知²⁸²。」

5. 妊娠類別 E (Pregnancy Category E)：

若藥品具有致畸性的積極證據，且用藥風險明顯大於任何的用藥利益（例如：市場上存有其他更安全的藥品或替代療法）者，藥品標示應於「禁忌症」(Contraindications) 中包含以下訊息：「懷孕女性使用本藥品將會傷害胎兒，本藥品不應使用於懷孕中或具有生育能力之女性。病患於懷孕中或服藥期間懷孕者，應受風險告知²⁸³。」，並提供相關人類或動物數據。

6.5.3 小結

奈米產品可謂屬新興科技產物，故相關安全性檢測、試驗可能不足以反應出所有的應用風險，故單純標示「本產品為奈米藥品」、「現行安全性試驗研究無法完全排除奈米藥品可能存有其他未知損害的可能性」或「本藥品僅經一般安全性試驗方法檢測」等標示內容，由上述懷孕的標示例示可知，其具有標示價值與可行性。

惟問題似將發生於，藥品上市前，通常須經過動物與人體臨床試驗等，故藥品安全

²⁸⁰ Pregnancy Category C. (Name of drug) has been shown to be teratogenic (or to have an embryocidal effect or other adverse effect) in (name(s) of species) when given in doses (x) times the human dose. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. (Name of drug) should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

²⁸¹ Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with (name of drug). It is also not known whether (name of drug) can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. (Name of drug) should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

²⁸² (Name of drug) can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. (Describe the human data and any pertinent animal data.) If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

²⁸³ (Name of drug) may (can) cause fetal harm when administered to a pregnant woman. (Describe the human data and any pertinent animal data.) (Name of drug) is contraindicated in women who are or may become pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

與有效性資料、警示、注意事項與藥品禁忌症內容皆將涵蓋於仿單之內，以幫助專業健康照護者選用藥品、調劑；故相較於單純的奈米標示，其他的具體指示、標示內容，恐更有助於專業健康照護者進行風險管控，而使奈米標示流於形式化，而易為專業健康照護者所忽略。

6.6 結語

相較於一般商品原則上於法規範中被推定為 GRAS，而可自由上市、流通，藥品因被推定為「非 GRAS」，故新藥上市前，廠商須先證明藥品的安全性，並經主管機關進行個案審查與核可後，始可上市。因此，藥品於立法上被推定屬「無法被一般性地評定為安全」，亦即在立法推定藥品屬危險產品之情況下，主管機關本即對於藥品採行較為嚴格的管制措施，故英美兩國皆表示其對於奈米藥品的安全性疑慮相對較小，且認為目前的法規範足以規範奈米產品，而無修法之必要。

而針對「奈米級材料是否較危險，或奈米藥品是否較危險」之問題，本文認為應區分兩層次：一、奈米藥品是否因可能潛藏未知風險，而具有「危險性」？二、奈米藥品是否因可能潛藏未知風險，而「比其他藥品」更具有危險性？因此，「危險/安全」的定義與標準，首先有額外釐清的必要。

一、藥品「安全」具有特別的標準與衡量方式：在「絕對安全」不可能達到的前提下，藥品是否安全之界定方式，係以「用藥風險」是否可被接收為斷。而用藥風險是否「可被接受」的標準，又取決於藥品是否可通過「個案損益分析」。

所謂「損益分析」係指「用藥利益」與「用藥風險」之比較。所謂的「個案」係指主管機關損益分析範圍，不應溢脫預定的藥品標示所建議之使用情形與使用條件。例如：用藥劑量越高者，表示藥品將越有效，惟提高劑量亦將增加病患中毒之機率，故藥品是否「有效」與「安全」，亦即用藥風險是否可被接受之權衡，以廠商依「數種特定配方」所得到之安全與有效性數據為斷。因此，在調整藥品劑量可降低病患中毒風險之操作原則下，即便實驗動物於施打「數倍」藥品劑量，而顯示出藥品具有生殖毒性之情況下，以懷孕女性為受試主體之人體臨床試驗仍可獲准進行，且「研究顯示懷孕女性使用本藥品將無增加胎兒畸型之風險」。

是以，奈米藥品定性上屬「藥品」，即已屬「危險」商品。惟此危險藥品可否被「安全地使用」，仍取決於「個案」用藥利益與用藥風險權衡結果為斷。尤其由上述例示可知，透過藥品劑量調整，數倍劑量下可能導致胎兒損害之藥品，經過藥品劑量調整等，用藥風險可得降低至可被接受之範圍內。

第二、奈米藥品是否「因可能存有潛在的未知風險」而「比較」危險之問題，因所有的安全性試驗、人體臨床試驗皆無法找出所有的損害因子，故即便係一般非奈米的藥品，亦無法透過安全試驗而排除藥品存有其他損害因子的可能性。另外，藥品上市前，因先經過人體臨床試驗等，故相關「具體」用藥副作用將被揭露，故治療癌症之一般藥品所呈現之副作用紀錄，將明顯比其他治療輕微疾病之奈米藥品更為嚴重，因此兩種用於治療不同疾病之藥品，將欠缺比較基礎。而兩種用於治療相同疾病之藥品，在「具體」用藥副作用紀錄存在且可供比較之情況下，若仍主張「奈米藥品因可能存有潛在的未知風險」而較危險者，則容有討論的空間。

因此，藥品是否安全或用藥風險可被接受之判斷，非以「絕對安全」為標準，而將依「個案」之不同而浮動，非謂藥品具有特定損害風險，即表示藥品不應獲准上市，或其用藥風險即屬「不應」被忍受，而須立即下架。另外，現代藥品安全概念與品質管控已分屬獨立審核事項，故相對於「品質」得透過專一性之規範設立統一的標準，藥品是否安全，則僅能個案論斷。

是以，奈米藥品是否安全/危險、奈米藥品風險管控是否足夠、奈米藥品是否應有特別之標示或下架，與奈米產品管制，應否特立專一性規範等問題，觀望派皆主張現階段應依個案論斷的方式進行確認與管控，並由廠商負擔舉證責任。

鑒於本文非完全贊同觀望派之觀點，故本文以下提出兩個「個案論斷」之極限：一、「個案損益分析」下的安全概念，或是特定用藥條件權衡下的藥品安全概念，係可謂屬「附條件的安全」；二、藥品是否安全係取決於廠商提供之證據為斷，亦即藥品是否安全，取決於廠商提供的「科學證據」。

一、「附條件的安全」是否「真」的安全，取決於諸多因素，例如：醫療實務是否確實按藥品標示開立藥品？當藥品仿單外使用情況氾濫時，係醫療實務之問題，抑或係藥品「使用條件技巧性限縮」的問題？另，所謂研究「統計」顯示藥品將無增加胎兒畸形之風險，亦容有詮釋之空間。

二、藥品安全立基於「科學證據」，惟因奈米技術屬新興科技，而奈米材料毒理學、檢測技術之發展尚未成熟時，「科學證據」是否可靠，則容有檢視空間，而此亦係藥品標示要求人體臨床試驗相關資訊，與動物幼體後續成長、發育與成熟情況描述之原因。因此，基於尚未成熟的科學證據可能導致病患用藥安全如履薄冰，故用藥風險告知、藥品使用監督、後續用藥風險管理與藥品不良反應通報等，宜一併檢討，以確保「附條件的安全」確實屬可被病患接受的安全。

最後，鑒於奈米技術屬新興科技，故藥品安全、有效性等舉證有一定之技術門檻，而不宜由政府主管機關自行承擔，故具有療效宣稱之產品是否確為藥品，或僅係違反相

關藥品標示規定者，我國主管機關似乎承擔了過多的舉證責任，而過度限縮了主管機關的藥品管制權限。職是之故，我國藥事法似仍有待檢討。



第七章 奈米複合式產品分類議題初探

7.1 前言

藥品安全係直接仰賴藥品安全性試驗、人體臨床試驗等科學證據，於特定用藥條件下之「用藥利益」與「用藥風險」之權衡，故「科學證據評估」佔藥品安全性把關之關鍵性地位。

鑒於良好的「科學證據評估」有賴合適的專家進行審核，故現行審核單位因申請上市之產品不同，而設有不同的審核機構，例如：美國原則上區分藥品、醫療器材與生物製劑，並分別由the Center for Drug Evaluation and Research (CDER)、the Center for Devices and Radiological Health (CDRH)與the Center for Biologics Evaluation and Research(CBER)三大審核單位進行審核；英國則區分醫療產品（包含藥品與生物製劑）與醫療器材，藥品與生物製劑的部份，由英國藥物和健康產品管理局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）或歐洲醫藥評估局（European Medicines Evaluation Agency, EMEA）授權上市²⁸⁴，醫療器材原則上則由指定機構（Notified Body）進行認證²⁸⁵。

若分類架構體系完整，且有相關豐富的前案、經驗者，藥品或醫療器材分類上，透過法規定義之操作、與產品相似前案之比對，甚至諮詢審核人員等，皆可簡便地解決產品分類疑義，並按此分類架構，使申請案得找到合適的專家進行審核。

惟奈米醫療相關產品原則上約介於 1-100 奈米之間，其醫療器材或藥品活性成份之運作原理並非巨觀（Macroscopic）下適用古典牛頓力學，且亦非描述原子大小尺度的量子力現象——「微觀」（Microscopic），而係屬介觀（mesoscopic）物理之範疇²⁸⁶，此時，現有分類架構是否仍足以因應奈米產品之定性，恐產生疑義。

簡言之，因為幾十至幾千個原子或分子「組合」在一起時，表現出與單個原子、單個分子或巨觀物質皆不相同之性質²⁸⁷，故主管機關於技術特徵與風險評估上，是否仍可為傳統分類架構所涵蓋，或適切地涵蓋，即容有討論之空間。

另，鑒於奈米技術屬西元 2000 年甫新興之技術，其應用於醫療領域之前案極少。目前上市之奈米藥品主要又以微脂體藥品，亦即以藥物傳遞系統為主，未來其他合併診斷、治療於單一奈米分子藥品或醫療器材，例如：使用遠紅光照射附著於病患體內腫瘤

²⁸⁴ See Strategy, *supra* note 190.

²⁸⁵ See *id.* at 7.

²⁸⁶ 傅昭銘，「奈米科學與技術之基本概念」，奈米技術——基礎、應用與實作，頁 3-4（2005）。

²⁸⁷ 劉吉平、郝向陽，奈米科學與技術，頁 9（2003）。

的奈米金柱，以進行腫瘤顯像（診斷）、發熱殺癌（治療）之整合技術、產品，其分類上將生有疑義²⁸⁸。

最後，除了上述奈米醫療產品本質上適用不同科學法則，與具有卓越整合能力，而挑戰著舊有的管制架構外，相關審核人員由於無相似、可資信賴的前案可供比照，因此其是否能於諮詢時，提供廠商合適的建議，亦將生有疑義。

因此，鑒於奈米醫療產品之分類上，具有上述難處，故本文以下首先簡介我國與美國的藥品、醫療器材定義，以比較兩者之不同。第二部份則簡介美國區分藥品與醫療器材之標準——物理化學二分法，以探討奈米產品何以將模糊此區別標準。第三部分則簡介美國法如何定性、分類「高度整合」的醫療產品，以令申請案得找到合適的專家進行審核。

7.2 藥品與醫療器材定義

不同於我國藥事法精簡之定義，美國法之規範較為詳盡，且美國產業發展較台灣先進。再者，美國審查實務向來為我國重要之參考，因此本文以下簡介台灣與美國法之相關定義，以討論藥品與醫療器材之區別。

7.2.1 我國

我國藥事法第 4 條：「本法所稱藥物，係指藥品及醫療器材。」同法第 6 條：

「本法所稱藥品，係指左列各款之一之原料藥及製劑：一、載於中華藥典或經中央衛生主管機關認定之其他各國藥典、公定之國家處方集，或各該補充典籍之藥品。二、未載於前款，但使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病之藥品。三、其他足以影響人類身體結構及生理機能之藥品。四、用以配製前三款所列之藥品。」同法第 13 條：「醫療器材，係包括診斷、治療、減輕或直接預防人類疾病，或足以影響人類身體結構及機能之儀器、器械、用具及其附件、配件、零件。前項醫療器材，中央衛生主管機關應視實際需要，就其範圍、種類、管理及其他應管理事項，訂定醫療器材管理辦法規範之。」

由上述條文之文字可知，我國藥物主要分兩大類——藥品與醫療器材，又藥品與醫療器材之差別為，醫療器材本質上為儀器、器械、用具及其附件、配件、零件。

因此，我國法並非針對藥品與醫療器材的一般特性加以定義，而是採列舉其概念外延的方式為之。然而，何謂原料藥、製劑、儀器、器械，用具等等，其概念又不甚清楚。在通常情況下，此二概念容易區分，但其他情形，例如：上述使用遠紅光照射附著於病患體內腫瘤的奈米金柱，以進行腫瘤顯像（診斷）、發熱殺癌（治療）之整合技術、產

²⁸⁸ See Sadrieh & Espandari, *supra* note 68, at 340.

品，或相類似原理的硒化鎘奈米顆粒，其分類上將生有疑義，而不易區分。

7.2.2 美國

美國食品藥物與化妝品法§201(g)(1)規定，藥品（drug）係指：

- (A)載於美國藥典、美國順勢療法藥典（Homeopathic Pharmacopoeia of the United States）、國家處方集，或各該補充典籍之藥品（article）。
- (B)意圖使用於人類或其他動物之診斷、治療、傷害減輕（mitigation）、疾病預防之藥品。
- (C)除食品之外，意圖影響人類或其他動物身體結構或任何功能之藥品。
- (D)意圖作為(A)(B)(C)任一款中所列藥品中之成份者。

同法§201(h)之規定，醫療器材（device）係指具備以下任一條款之儀器、器械、用具、內植物、體外試劑及其附件、配件、零件：

- (1) 載於國家處方集、美國藥典或各該補充典籍之。
- (2) 意圖使用於人類或其他動物疾病或其他症狀之診斷、治療、傷害減輕、或預防。
- (3) 意圖影響人類或其他動物身體結構或任何功能，但非經由人類或其他動物體內之化學或代謝反應以達成目的。

由§201(h)(3)可知，醫療器材除本質上屬儀器、器械、用具及其附件、配件、零件者外，其與藥品最重要之差異在於，醫療器材須係「非」經由人類或其他動物體內之化學或代謝反應來達成醫療目的，且通常係藉由物理或機械原理之運作以達成醫療上使用之目的者。我國實務分類上雖亦有此差異，惟此區別並無明示於藥事法，因此我國實務就藥品、醫療器材之分類亦採「物理—化學二分法」。

7.3 物理—化學二分法

此二分法的管制分類架構始於美國 1930 年代初期，並於 1938 年通過立法。當時的國會科學知識來源為第一次世界大戰之「高中」課程，故區分藥品係進行「化學反應」，醫療器材係以「物理」或「機械」原理進行運作等²⁸⁹。

在以巨觀層級中，物理與化學反應具有不同特徵為條件下，立法予以區別，並對於毒性要求、藥物動力學研究等採用不同的規範架構²⁹⁰，惟於科學領域中，化學與物理反應在原子或分子層次時，並無區別²⁹¹。

²⁸⁹ See Varahramyan, *supra* note 70, at 408.

²⁹⁰ See *id.*

²⁹¹ See Ralph F. Hall, *FDA regulation of Medical Devices, in NANOTECHNOLOGY & FDA-REGULATED PRODUCTS: THE ESSENTIAL GUIDE* 75, 82 (2009).

以奈米材料為例，因其尺寸極小，電子被局限於微小的三維空間中，故電子輸送受有限制，使材料物理性質改變；另因粒徑縮小，表面積增加，造成表面鍵態嚴重失配，而出現許多非整數配位的化學鍵等活性中心，使奈米物質展現不同的奈米化學性質²⁹²。簡單言之，材料因大小改變，而限制電子分享、運作方式，使物質展現不同性質，而此新穎特徵可以化學性質加以表述，亦可以物理性質表述。

因此，奈米材料以「化學成份」分類者，區分有奈米金屬、奈米晶體、奈米陶瓷、奈米玻璃、奈米高分子等。以「材料物性」區別者，可分為奈米半導體材料、奈米磁性材料、奈米非線性光學材料、奈米鐵磁體材料、奈米超導體材料、奈米熱電材料等²⁹³。惟何種屬查驗登記審核上具有意義之性質，亦即於FDA審著安全、有效性或比對產品是否實質相同時，須賴以判斷之性質、方法，則有待討論。

目前雖有主張以物理反應描述奈米產品運作模式，將較精確且正確，而建議應採用醫療器材以規範奈米醫療產品者，惟FDA目前仍沿用傳統分類方法²⁹⁴。本文認為奈米醫療產品該如何「適切」之分類，仍有賴相關產業逐步累積案例，配合相關學術發展，瞭解奈米材料與活體之交互作用後，再從中歸納出抽象原則、類型化，而這亦係目前FDA針對個案採逐案審查、沿用傳統架構，而尚未特例專法的原因之一。

7.4 複合式產品 (combinational products)

在美國，奈米藥物傳遞系統目前歸屬複合式產品，申請案須先提交予「複合式產品辦公室」(The FDA's Office of Combination Products, OCP) 進行分類，由OCP決定產品的實體審查部門為the Center for Drug Evaluation and Research (CDER)、the Center for Devices and Radiological Health (CDRH)或the Center for Biologics Evaluation and Research(CBER)²⁹⁵。

複合式產品範圍極廣，包含：塗藥血管支架 (drug-eluting stents)、基因治療系統、化療藥品與單株抗體結合 (chemotherapeutic drugs combined with monoclonal antibodies) 與奈米藥物傳遞系統等²⁹⁶。

隨著複合式產品申請案逐年增加，而引發了一些法規、政策、科學與審查管理議題，目前由OCP，即產品分類審查部門，處理相關問題，並逐步建立法規、政策與指導原則，

²⁹² 請參閱馬振基，前揭註1，頁1-13。

²⁹³ 同前註，頁1-8。

²⁹⁴ See Hall, *supra* note 291, at 82.

²⁹⁵ See Kristina J. Lauritsen & Thinh X. Nguyen, *Combination Products Regulation at the FDA*, 85 CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 468, 468 (2009).

²⁹⁶ See *id.*

並提供予業界與審查團隊²⁹⁷。美國FDA內部討論認為，高度整合之奈米醫療產品亦將由OCP進行分類，以決定適當之實體審查單位²⁹⁸。

7.4.1 美國法規與體系

依 21 C.F.R. §3.2(e)之規定²⁹⁹，複合式產品（combination product）包括：

- (1) 含有兩個以上的醫療法定組成元件（drug/device, biologic/device, drug/biologic, or drug/device/biologic）以物理，化學或其他方式結合或混合成一個醫療物件（a single entity）。
- (2) 兩種以上產品包裝在一起成爲一個單元，包括含藥醫療器材，含生物製劑之醫療器材，與藥物與生物製劑之結合產品。
- (3) 兩產品個別包裝，但依臨床試驗計畫或標示將需與特定已核准產品合併使用者，該結合的產品必須達到所預期的功能與治療效果，且產品標示亦須因使用方式、劑型、劑量、投藥途徑改變而變更，使原已獲准之產品須重新進行審核。
- (4) 任何開發中的元件依標示將個別包裝，且僅與另一開發中元件合併使用者，必須符合應有的規定，且結合的產品必須達到所預期的功能與治療效果。

由上述法條可知，複合式產品係指「結合兩個以上不同單一產品（single-entity products）」之產品，例如：藥品與醫療器材結合，藥品與生物製劑結合，生物製劑與醫療器材結合，藥、生物製劑與醫療器材三者之結合，且產品結合方式有三³⁰⁰：

1. 物理性結合、化學性結合：

依 21 C.F.R. 3.2(e)(1)規定之例示，有單株抗體與藥品接合（conjugated）、醫療器材上有藥品或生物製劑塗層、塗藥血管支架、具抗菌塗層之導尿管、含殺精劑之保險套、含生長因子的植牙內植物、預填藥物之注射器、胰島素注射筆、藥品貼布。

²⁹⁷ See *id.*

²⁹⁸ See Sadrieh & Espandari, *supra* note 68, at 342-43.

²⁹⁹ (e) Combination product includes:

(1) A product comprised of two or more regulated components, i.e., drug/device, biologic/device, drug/biologic, or drug/device/biologic, that are physically, chemically, or otherwise combined or mixed and produced as a single entity; (2) Two or more separate products packaged together in a single package or as a unit and comprised of drug and device products, device and biological products, or biological and drug products; (3) A drug, device, or biological product packaged separately that according to its investigational plan or proposed labeling is intended for use only with an approved individually specified drug, device, or biological product where both are required to achieve the intended use, indication, or effect and where upon approval of the proposed product the labeling of the approved product would need to be changed, e.g., to reflect a change in intended use, dosage form, strength, route of administration, or significant change in dose; or (4) Any investigational drug, device, or biological product packaged separately that according to its proposed labeling is for use only with another individually specified investigational drug, device, or biological product where both are required to achieve the intended use, indication, or effect.

³⁰⁰ See Lauritsen & Nguyen, *supra* note 295, at 468.

2. 合併包裝：

依 21 C.F.R. 3.2(e)(2)之例示，有「藥品或生物製劑與傳輸器材一同包裝」、「手術器械與消毒棉片一同包裝」。

3. 個別包裝，但標示上明示須合併使用：

依 21 C.F.R. 3.2(e)(3)或(e)(4)之例示，包括「光感應藥品（photosensitizing drug）與活化光源」、「離子導入型藥品傳遞貼片（iontophoretic drug-delivery patch）與控制器（controller）」。

7.4.2 複合式產品審查流程

依the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Section 503(g)之規定，FDA需按產品的「主要作用方式」（Primary mode of action, PMOA）指定最初的實體審核部門³⁰¹。

首先，依 21 C.F.R. 3.2(k)之規定，作用方式（Mode of Action, MOA）係指產品達成預期治療效果或治療作用之方法。所謂治療包含：診斷（diagnose）、癒（cure）、減輕傷害（mitigate）、治療（treat）、預防疾病或影響身體結構或功能³⁰²。

以塗藥血管支架為例，相較於使用傳統的單純金屬支架治療血管阻塞疾病，有 25% 的病人會發生「支架內再狹窄」之症狀，亦即增生的血管肌肉所產生的疤痕組織，進而導致血管再次變狹窄。塗藥血管支架的表面塗有一層微量的藥物，藉由滲入周圍管壁組織，以防止疤痕組織增生，而避免血管再度堵塞³⁰³。因此，塗藥血管支架的作用方式（MOA）包含有二：透過支架以防止血管阻塞（機械性質）與藉由藥物防止疤痕組織增生（化學性質）。

複合式產品由於結合多項藥品，因此其具有多項 MOA。依 21 C.F.R. 3.2(m)之規定，複合式產品之主要作用方式（Primary Mode of Action, PMOA）係指產品最重要的 MOA。

最重要的MOA則指產品欲達成的整體治療效果中，預期將最具貢獻的方法³⁰⁴。以一種傳統常見的藥物傳遞系統為例，例如：預填藥品的注射針或複合式離子藥品傳遞貼片，由於這些複合式產品最重要的治療行為來自於器材中的藥品，器材僅扮演「傳遞」藥品之次要角色，故此種複合式產品仍交由CDER審查，並由CDER就器材之部份，負責諮詢CDRH³⁰⁵。

因此，依 21 C.F.R. 3.4 之規定，若治療主要作用方式歸功於藥品、醫療器材或生物

³⁰¹ See *id.*

³⁰² See *id.* at 468-69.

³⁰³ 「血管支架（stent）是什麼？什麼是塗藥血管支架（Drug-Eluting Stent, DES）？」，<http://www.medtronic.com.tw/TW/Therapy/VAS/VAS12.htm>（最後點閱日：2010年8月4日）。

³⁰⁴ See Lauritsen & Nguyen, *supra* note 295, at 469.

³⁰⁵ See *id.*

製劑其中之任一者，則歸CDER（藥品）、CDRH（醫療器材）、CBER（生物製劑）審查。當指定出主要審核部門（lead center）後，該部門負責與其他部門合作或進行諮詢，以審查申請案，並決定是否核發上市許可證³⁰⁶。

複合式產品經指定審核部門後，僅需提出單一申請（investigational new drug、investigational device exemption），通常亦僅需申請單一上市許可即可，但部份情況則以申請兩上市許可為宜，廠商應與FDA討論最佳的上市管制方式³⁰⁷。

最後，依 21 C.F.R. 3.4(b)之規定，複合式產品主要作用方式無法被確認或產品具有複數治療主要作用方式者，若複合式產品「整體」出現的安全與有效性問題，與FDA曾經審查過的產品相似者，則指定該相似前案的審核部門進行審查。若無相似前案者，例如：與前案有不同用途、設計、配方或甚至為前所未見的產品者，而將產生與前案不同的安全與有效性問題時，FDA將指定最具相關專業的部門以審核該複合式產品顯著的安全與有效性相關問題³⁰⁸。

複合式產品的主要作用途徑與分類，一般皆很清楚，若有疑義或爭議者，可透過「申請指定」程序（Request for Designation process）解決或以e-mail的方式³⁰⁹提出非正式請求，惟後者之決定結果對FDA無拘束力³¹⁰。

7.5 奈米產品定性問題初探

奈米產品因具有高度的功能性整合，故產品定性與分類上，恐將產生兩層次之問題，以下分述之：

7.5.1 奈米醫療產品為複合式產品？

承前所述，目前有以物理反應描述奈米產品作用方式將較精確且正確，而建議主管機關應採用醫療器材相關規定以審查奈米產品，故若奈米產品中，所有元件皆以物理方式運作者，則產品不應歸類為複合式產品³¹¹。

塗藥血管支架一般認為其由兩部份組成：金屬支架與抗發炎藥劑。但在分子層級時，何謂元件（component）？血管支架係包含兩元件或僅係單一物品（unitary article）？又以奈米顆粒連結抗癌藥品，算是兩元件之連結或單一物品³¹²？

³⁰⁶ See id.

³⁰⁷ See id.

³⁰⁸ See id.

³⁰⁹ E-mail: combination@fda.gov, see id.

³¹⁰ See id.

³¹¹ See Hall, *supra* note 291, at 83.

³¹² See id.

以民法物權「從物」與「成份」之差異性來理解：民法第 66 條第 2 項：「不動產之出產物，尙未分離者，爲該不動產之部分。」以果實爲例，若果實尙未採摘者，並非獨立之物，無所有權可言，而僅係不動產之部份，亦即成份。惟民法第 68 條第 1 項：「非主物之成分，常助主物之效用，而同屬於一人者，爲從物。但交易上有特別習慣者，依其習慣。」因此，從物仍屬獨立之物。

是以，若將金屬支架與抗發炎藥劑之組合，看成兩獨立之物，則屬兩獨立元件；但若看將其一看成是成份者，則整體屬單一物品。於微觀尺度下，區別出兩元件之界線將難以界定。雖民法上對於是否爲兩物，區分標準是以「分離不可能，或分離需費過鉅」判斷所有權歸屬，惟此區別標準於藥物分類操作上，因區別目的不同，而不適用。

又生物材料（**Biological material**）於奈米層級或分子層級時，其將逐漸被以化學或物理之方式描述，惟何時將失其生物材料之特徵，並未可知。例如：從血液分離出的水、從骨間質（**bone matrix**）製造之支架（**calcium-base scaffold**）³¹³，是否仍堅稱其爲生物材料，則容有討論之空間。

7.5.2 奈米醫療複合式產品的 PMOA?

產品之 PMOA 係指產品欲達成的整體治療效果中，預期將最具貢獻的方法。OCP 一般依產品之 PMOA 指定審查單位，且即便 PMOA 無法被確認或產品具有複數 PMOA 者，OCP 仍將審著產品「整體」出現的安全與有效性問題、相似前案，或指定最適格之專業審查人員，以解決產品分類、審查的問題，故 PMOA 之決定似乎必要，而又不必要。

本文認爲，21 C.F.R. 3.4(b)適用以「PMOA 無法被確認或產品具有複數 PMOA」爲前提，且基於法規明確性要求與人民信賴保護之必要，21 C.F.R. 3.4(b)有限縮適用之必要，尤其奈米醫療發展屬新興產業，前案與最具相關專業審查能力之人皆有可能有所欠缺，故仍有詳細討論奈米複合式產品 PMOA 之必要。

奈米複合式產品 PMOA 決定之難處在於，各 MOA 皆屬產品達到功效所必要者時，何者爲 PMOA³¹⁴？

以微脂體藥品爲例，其係以奈米顆粒「包覆」活性成分，並使藥物「累積」於腫瘤、提高活性成分的濃度，以發揮藥品療效。另一部份藥品亦將釋放活性成份以殺死腫瘤細胞。因此，活性成分之「位移」與「殺癌」作用，何者爲 PMOA³¹⁵？

另外，當金量子點（**gold nanodot**）被化學性地傳輸至癌細胞，再透過電或磁加熱金

³¹³ See *id.*

³¹⁴ See *id.*

³¹⁵ See *id.*

量子點以殺死癌細胞。何者應為PMOA³¹⁶？

簡言之，當奈米醫療產品整合化學傳輸（chemical transport）、活性成份累積（concentration within target）、電或磁加熱訊號（heating action）於單一產品時，何者為PMOA³¹⁷？

更進一步者，傳統複合式器材向來區分診斷（diagnose）或治療（therapy），惟奈米醫療器材將整合此兩功能，例如：透過醫療器材之機轉達到診斷目的，另由藥品之功效完成治療目的。因此，產品之預期功效是診斷或治療？產品之MOA又為何？皆將導致傳統分類架構適用上之困難³¹⁸。

事實上，廠商常基於醫療器材之規範要求較不若藥品嚴格之「信念」，而希望被歸到醫療器材³¹⁹。本文認為PMOA之決定除考量MOA之貢獻比例外，亦須審著技術門檻、產品包含多數PMOA時，那一階段之藥物行為將對於人體產生較高的危險性等「安全性」相關因素，而加以綜合考量，以決定PMOA，而非逕適用 21 C.F.R. 3.4(b)以解決分類問題。

最後，即便奈米複合式產品之單一PMOA確定後，仍必須處理於分子或原子層次時，產品作用究屬物理、機械機轉或化學反應之問題。例如：阻礙特定分子與細胞膜表面之受體（cell receptor）連結之化合物分子，其分子之作用行為屬物理行為或化學行為³²⁰？此時，亦容有文字上辯證之空間。

7.6 結論

奈米醫療高度整合之特性，可謂係源於材料奈米化與奈米技術應用之結果，而鑒於奈米材料本質上即具備與傳統材料不同性質之新穎特性，且因其顆粒小，而另引發其他的安全性疑慮。

奈米醫療未來將逐步具備高度整合之特性，而挑戰著由 1938 年以來，沿用至今的物理、化學二分法。美國 FDA 雖經內部討論後，認為具備高度整合之奈米醫療藥物之上市審查申請，未來仍可由 OCP 統一分類、指定實審部門，而避免內部審查不一致之情況，惟產品之 PMOA 決定仍將有其困難，且鑒於奈米醫療仍屬新興產業，OCP 在難以決定 PMOA 或產品存有複數 PMOA 之情形時，其得據以參考之前案是否存在或足夠，又係另一問題。FDA 似靜待未來奈米技術審查人員與相關審查經驗逐步累積後，再依據

³¹⁶ See id.

³¹⁷ See id.

³¹⁸ See id.

³¹⁹ See id. at 84.

³²⁰ See id. at 83.

實務申請案為調整，目前並無特例專法或特立實審部門。

最後，本文認為奈米產品的定性與分類，仍應綜合考量相關安全因素，以決定實審部門，如此始能確保產品係由適格的專家進行審核，而達到保障公眾用藥安全之立法意旨。



第八章 藥品安全與瑕疵

8.1 前言

奈米產品管制爭議主要在於「如何確保產品安全」。在藥品申請查驗登記之階段，主管機關在「絕對安全」不可能達到的前提下，藥品是否安全之界定方式，係以「用藥風險」是否可被接收為斷，故藥品是否「安全」，係依藥品標示所特定的用藥條件下，病患按指示使用藥品之用藥利益是否將高於用藥風險為斷。

更進一步者，由於藥品安全的概念與判斷方法於司法實務上有更深層的發展，故本文特別予以探討，以探索藥品安全的其他層面。

鑒於我國實務上藥品責任發展，未如美國法之興盛，因此，本文以下首先簡介美國實務與學說於藥品責任適用上之爭議，以探求司法實務採行的藥品安全/瑕疵概念。第二部則本於我國藥害救濟法提供了藥害受害人特別之行政補償，且其中亦隱含了特別的藥品安全概念，故本文亦加以探討。

8.2 藥品安全與瑕疵——以美國藥品「設計」瑕疵責任為討論基礎

病患因藥品使用而受有傷害者，其損害填補於我國法上之請求權基礎有民法第 184 條第 1 項前段、後段與第 2 項之過失責任、民法第 191 條之 1 第 1 項本文之中間責任與消費者保護法第 7 條第 1 項、第 2 項與同法第 10 條之產品嚴格責任³²¹，或依藥害救濟法之規定，申請藥害補償。

我國實務上雖認為醫療行為無消費者保護法之適用³²²，惟藥品有消保法之適用，蓋如前述。而消保法所定之藥品嚴格責任認定上，要件有四：一、藥品具有瑕疵或缺陷；二、缺陷於離開製造者控制時，業已存在；三、損害；四、藥品缺陷與損害間具有因果關係³²³。

就產品瑕疵概念之定義，由消費者保護法施行細則第 5 條第 1 項規定之立法文字可知，我國非採類型化之瑕疵概念（例如：設計、製造、指示說明瑕疵等），而係以不確

³²¹ 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 106-107、162；林玉玲，「藥物產品責任與藥害救濟之探討」，東吳大學法律學系碩士論文，頁 62、83（2006）。

³²² 例如：臺灣高等法院高雄分院民事判決 99 年度醫上字第 1 號、最高法院民事判決 96 年度台上字第 2738 號等。

³²³ 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 105。

定法律概念之概括條款表示，並設有權衡因素以供判斷³²⁴。

鑒於我國法院就「柔沛」藥品案於相同的瑕疵定義操作下，有相反之結果³²⁵可知，概括條款有其模糊之處，故本文援引美國法上相關類型化概念之定義為討論基礎。又，本文探討著重於藥品「本質上」之安全與瑕疵問題，因此討論範圍以藥品「設計」瑕疵為限，而無兼論藥品製造、說明指示瑕疵等問題。

本文以下介紹美國法藥品設計瑕疵之定義與適用上之爭議，以作為後續釐清藥品責任與藥害救濟區別之基礎。

8.2.1 美國產品責任於侵權行為整編之定義

美國產品責任於 1960 年代即進入侵權行為之嚴格責任 (Strict Liability in Tort) 而美國法律協會 (American Law Institute) 於 1965 年公佈侵權行為整編第二版 (Restatement of Torts, 2nd 1965)。其 § 402 (a) 規定以商品之「不合理危險」(unreasonably dangerous) 為構成侵權行為嚴格責任之認定基礎，亦即商品須屬不合理的危險商品，方能成立侵權行為之嚴格責任。此外，並於 § 402 (a) 之說明項 k (Comment k) 中，針對「藥品」設計瑕疵責任之適用範圍，另設有特別的例外規定。

其後於 1997 年重新制定之侵權行為整編第三版 (Restatement (Third) of Torts: Products Liability) § 6 (c) 中，更針對藥品與醫療器材採用不同於一般產品的設計瑕疵定義與認定標準³²⁶。因該協會甚具公信力³²⁷，且為多數法院採用³²⁸，故本文援為討論基礎。

1. 侵權行為整編第二版

侵權行為整編第二版 § 402 (a) 規定，商品販售者應就產品內含不合理危險之瑕疵情

³²⁴ 郭麗珍，產品瑕疵與製造人行為之研究——客觀典型之產品瑕疵概念與產品安全注意義務，頁 129-132 (2001)。

³²⁵ 本件一審法院以系爭「柔沛」藥品經多國核可，且被告持續進行藥品觀察追蹤及檢視，提供了符合當時科技或專業水準可合理期待之安全性。第二，系爭藥物已通過行政院衛生署檢驗之藥品標準，且自 88 年 9 月 8 日核准上市，至 89 年 12 月通過安全監視期間，至今並無不良藥品通報等理由，認定「柔沛」藥物已具備消費者保護法第 7 條「符合當時科技或專業水準可合理期待之安全」，請參閱臺灣臺北地方法院 96 年度消字第 9 號民事判決。二審法院則以消費者保護法為保護消費者權益，除要求企業經營者應盡一般標示義務外，更要求其對商品或服務，若有致消費者危險之可能時，應盡警告之義務。若有違反者，該商品即具指示瑕疵，企業經營者應負賠償責任。被告自系爭藥品上市後，明知已有 71 個通報案例顯示系爭藥品會導致消費者之毛髮髮色改變，故即已知悉有上述安全性之合理懷疑，惟卻未於系爭藥品之外包裝或仿單上為適當之警告標示，故成立指示瑕疵，請參閱臺灣高等法院 97 年度消上字第 5 號民事判決。最後，二審法院撤銷原判決，並為最高法院所維持，請參閱最高法院 98 年度台上字第 2352 號民事判決。

³²⁶ See Mark D. Shifon, *The Restatement (Third) of Torts: Products Liability - The ALI's Cure for Prescription Drug Design Liability*, 29 FORDHAM URB. L.J. 2343, 2343 (2002).

³²⁷ 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 23。

³²⁸ See David G. Owen, *Dangers in Prescription Drugs: Filling A private Law Gap in the Healthcare Debate*, 42 CONN. L. REV. 733, 744-45 (2010).

況，且該瑕疵情況導致使用者、消費者或其財產所受之身體上損害負責，即便商品販售者就商品製備、銷售已盡所有可能之注意，或使用者、消費者與販售者之間並無契約關係³²⁹。由此可知，商品是否有欠缺、瑕疵，係以不確定法律概念——商品是否具有「不合理的危險」為斷。

§ 402 (a)之說明項 i (Comment i) 進一步指出，商品之使用幾乎不可能百分之百地安全，而潛藏著使用風險。以糖與酒為例，糖對於糖尿病患而言，屬致命毒藥，惟不應即認為糖屬「不合理危險」商品。因此，危險必須超乎具有一般知識的消費者之預期，始屬「不合理」危險。例如：好的威士忌雖會令一些人喝醉，或對嗜酒者造成危險，惟只有當摻有汽油的假酒，對於消費者而言，實屬「不合理」危險的商品。是以，「不合理危險」係以危險是否超乎具有一般知識的消費者預期為斷。

按每種藥品皆有其特殊的一組副作用³³⁰，且藥品研發、製造、上市、販售、使用等，皆受有重重的管制與監督，顯見藥品屬危險商品，蓋無疑義。惟藥品是否屬「不合理危險」商品，說明項k就此一爭議設有例外——「不可避免的危險商品」(Unavoidably unsafe products)。

「不可避免的危險商品」係以人類當時之知識水平，仍不能於正確的預定用途範圍內安全使用之商品，並以藥品為此類商品之典型³³¹。以Ethambutol為例，藥品活性成份Ethambutol將於殺死肺結核桿菌之同時，傷害病患視力。鑒於目前人類知識水平之發展，此化合物之療效與副作用如同刀刃一般，屬於一體兩面的關係，無從藉由改變「刀刃本身 (*per se*)」或藉由操縱此刀刃（即化合物）於人體中的行動，使其只攻擊病原體而避開眼睛，以防止病患視力遭受損害³³²，故即令病患係正確地使用藥品，其視力亦將無可避免地遭受損害。

§ 402 (a)雖創設了一體適用的商品嚴格責任，但於說明項 k 中，針對「不可避免的危險」商品，創設了例外。換句話說，若適格的製造商或販售者妥為製造，並提供適當之警示、使用指示者，「不可避免的危險」即非屬「不合理危險」，而不符瑕疵之定義。

³²⁹ (1) One who sells any product in a defective condition unreasonably dangerous to the user or consumer or to his property is subject to liability for physical harm thereby caused to the ultimate user or consumer, or to his property, if

(a) the seller is engaged in the business of selling such a product, and

(b) it is expected to and does reach the user or consumer without substantial change in the condition in which it is sold.

(2) The rule stated in Subsection (1) applies although

(a) the seller has exercised all possible care in the preparation and sale of his product, and

(b) the user or consumer has not bought the product from or entered into any contractual relation with the seller.

³³⁰ See Restatement (Third) of Torts: Prod. Liab. § 6 cmt. b (1998).

³³¹ 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 172。

³³² See D. Muster, *The Ambiguous Nature of the Terms Hazard, Risk and Danger as Used by the Lay Public, Technologists and Attorneys*, in *ENGINEERING, RISK, QUALITY AND THE LAW* 23, 28 (H.P. Rossmanith ed. 1996).

2. 侵權行為整編第三版

侵權行為整編第三版§ 2 (b)就非醫療產品是否構成「設計瑕疵」之判斷作出規定，並以販售者能否透過「合理替代設計」之採行，以降低或避免產品可預見之損害風險（foreseeable risks of harm）為試驗方法³³³。

「藥品」設計瑕疵之判斷則另規定於§ 6 (c)：處方藥或醫療器材可預見之損害風險相較於可預見之治療利益不成比例（sufficiently great）者，若合理健康照護者（reasonable health-care providers）知曉該損益比後，將拒絕開立該藥品或醫療器材予任何族群之病患，則該藥品或醫療器材即非屬合理安全³³⁴，法院可依此規定認定藥品設計瑕疵責任成立。因此，藥品是否成立設計瑕疵，以藥品損益比不合比例之程度是否達「合理醫師」將拒絕開立藥品予任何族群之病患為斷。

所謂「合理醫師」，係以受充分告知（fully-informed）之醫師為此標準之前提，且此合理醫師之知識範圍非僅以瞭解系爭藥品全部之用藥風險與利益為限，尚及於瞭解個別病患之用藥需求，與市場上所有可得之治療選擇³³⁵。因此，合理醫師之標準非以「醫師曾開立系爭藥品予特定病患」之個案狀況為「決定性」證據。一種藥品是否具設計瑕疵之證明關鍵，仍在於訴訟中，原告之專家證人可否證立「合理醫師」在瞭解該藥品所有可預見之用藥風險與利益後，仍選擇開立該藥品予任何族群之病患，而此則有賴法院最終認定兩造所提證據是否滿足此一標準³³⁶。

侵權行為整編第三版就藥品與醫療器材另設「設計瑕疵」定義與標準之原因在於，藥品與醫療器材具有對特定病患有害，但卻可能對其他病患有益之特性³³⁷。因此，藥品是否確實有「設計」瑕疵，應以藥品是否對「所有」族群之病患皆無益處而定，故只要藥品對特定族群之病患存有淨益³³⁸，且藥品已有提供適當警示與用藥指示者，即令藥品對某些族群之病患將造成損害，藥品亦不成立「設計瑕疵」³³⁹。

8.2.2 美國學說與實務之爭議與批評

侵權行為整編第二版（以下簡稱「整編二」）對於藥品設計瑕疵與說明項 k 係採行

³³³ A product... (b) is defective in design when the foreseeable risks of harm posed by the product could have been reduced or avoided by the adoption of a reasonable alternative design by the seller or other distributor, or a predecessor in the commercial chain of distribution, and the omission of the alternative design renders the product not reasonably safe;...

³³⁴ (c) A prescription drug or medical device is not reasonably safe due to defective design if the foreseeable risks of harm posed by the drug or medical device are sufficiently great in relation to its foreseeable therapeutic benefits that reasonable health-care providers, knowing of such foreseeable risks and therapeutic benefits, would not prescribe the drug or medical device for any class of patients.

³³⁵ See Lars Noah, *This is Your Products Liability Restatement on Drugs*, 74 BROOK. L. REV. 839, 847 (2009).

³³⁶ See Restatement (Third) of Torts: Prod. Liab. § 6 cmt. f (1998).

³³⁷ See Restatement (Third) of Torts: Prod. Liab. § 6 cmt. b (1998).

³³⁸ 淨益係指藥品使用之整體利益扣除藥品使用之不利利益。

³³⁹ See Restatement (Third) of Torts: Prod. Liab. § 6 cmt. f (1998).

概括條款，故法院適用上衍生許多爭議，而侵權行為整編第三版（以下簡稱「整編三」）雖已就藥品設計瑕疵採個別的定義與判斷標準，惟學說與實務上仍有許多批評，本文簡介如下。

1. 侵權行為整編第二版§ 402 (a)說明項 k 之適用爭議

按藥品屬不可避免的危險商品之典型，故藥品設計瑕疵訴訟之關鍵爭點在於說明項 k 如何適用。實務上之操作主要分有二：「一律適用說」與「個案認定說」。

A. 「一律適用說」（Blanket Immunity）

採一律適用說之法院，以處方藥「當然」屬不可避免的危險商品，故處方藥一律有說明項 k 之適用³⁴⁰。按藥品活性成分屬單一化學結構者，無法如一般商品般地重新設計，所以係不可避免的危險商品。甚至有法院認為處方藥須由專業人員開立處方始得使用之事實本身，已足資證明藥品屬「不可避免的危險」商品³⁴¹。

次按藥品具特殊的社會效用，基於病患用藥之需求，公共政策目的上有意免除處方藥製造商的藥品設計瑕疵責任，以避免不當的威嚇效應延緩處方藥之即時研發與上市，或不當增加醫療成本³⁴²。

最後，藥品之使用係經過醫師之個案權衡，故法院重複檢驗藥品是否具備設計瑕疵將無必要³⁴³。且不同法院審理結果可能有所不同，此不確定性將違反公共政策³⁴⁴，尤其法院非討論藥品是否有設計瑕疵之合適場域（forum），故應拒絕審理³⁴⁵。

B. 個案認定說（Case-by-case Analysis）

採個案認定說之法院認為，藥品雖係不可避免的危險商品之典型，惟此未必表示「所有」處方藥將當然屬「不可避免的危險」，而有賴法院進行個案審酌。事實上，多數法院認為藥品與一般商品之區別，並無「非黑即白之明顯界線」，只有具備「重要社會利益」之藥品，始有說明項 k 之適用³⁴⁶，尤其FDA就藥品之監督，係採行最低標準。另，倘系爭藥品於市面上存有合理替代設計者，藥品並非「不可避免的危險」³⁴⁷。

³⁴⁰ See *Brown v. Superior Court*, 751 P.2d 470, 482 (Cal. 1988).

³⁴¹ See *Young v. Key Pharms., Inc.*, 922 P.2d 59, 64 (Wash. 1996).

³⁴² See *Brown*, 751 P.2d at 479.

³⁴³ See *Restatement (Third) of Torts: Prod. Liab.* § 6 cmt. f (1998).; See also, *Young v. Key Pharms., Inc.*, 922 P.2d 59, 64 (Wash. 1996).

³⁴⁴ See *Brown*, 751 P.2d at 482.

³⁴⁵ See *Grundberg v. Upjohn Co.*, 813 P.2d 89, 99 (Utah. 1991).

³⁴⁶ See *Shifton*, *supra* note 326, at 2370.

³⁴⁷ See *Toner v. Lederle Labs.*, 732 P.2d 297, 306 (Idaho. 1987).

C. 小結

由上述說明項 k 適用之爭議可知，多數法院認為處方藥非當然屬「不可避免的危險」商品，因此法院就藥品瑕疵之主張，有權³⁴⁸且有必要進行個案審酌，以保障病患之權益³⁴⁹。

2. 侵權行為整編第三版§ 6 (c)之批評

整編三之藥品設計瑕疵責任是否成立，係以藥品損益比不合比例之程度，是否達合理醫師將拒絕開立藥品予「任何族群之病患」為斷。由此判斷標準可知，幾乎以藥品須達「一無是處」時，始構成設計瑕疵³⁵⁰。然而，藥品經FDA核准者，幾乎不可能如此無效用³⁵¹，故整編三受學說與實務之批評，並已有法院明示拒絕採用者³⁵²。

鑒於整編三§ 6 (c)就藥品設計瑕疵認定標準過於嚴格，因此適用上，可否回歸§ 2(b)之一般產品瑕疵認定規定，學說有三：「合理替代設計不適用說」、「合理替代設計適用說」與「合理替代設計默示適用說」，簡介如下：

A. 合理替代設計不適用說

處方藥之使用須透過專家中介以確保正確藥品為合適病患所用，且國家行政主管機關適當地審查新藥安全性與有效性，並持續勒令不合理之危險設計產品下架，故法院應尊重藥事法規系統所設立之藥品設計標準³⁵³。

次按不同的藥品有各自的一組副作用，乙藥無a副作用，不表示乙藥即較甲藥安全，蓋乙藥可能含有甲藥所無之b副作用。因此，所謂的市面上存有合理替代設計是否確為合理替代設計即生有疑義³⁵⁴。

另外，若經FDA許可之藥品亦回歸適用「合理替代設計」試驗方法以斷定藥品瑕疵是否成立者，將衍生是否容許被告主張系爭藥品存有「假設的合理替代設計」以成立藥

³⁴⁸ See Shifton, *supra* note 326, at 2376.

³⁴⁹ See *id.* at 2385.

³⁵⁰ See *id.* at 2344.

³⁵¹ See *id.* at 2371.

³⁵² E.g., *Freeman v. Hoffman-LaRoche, Inc.* 618 N.W.2d 827 (Neb. 2000).

³⁵³ See Restatement (Third) of Torts: Prod. Liab. § 6 cmt. b (1998).按法律規定，用藥選擇權係保留予醫師，故 U.S. FDA 無權拒絕核准「較不有效」的產品。但 U.S. FDA 有權拒絕核准或勒令下架「相對較不安全」之產品，蓋藥品是否安全之決定，係來自 FDA 之裁量權。例如：抗過敏藥品——Seldane，因嗣後有更安全之產品上市，故遭 FDA 勒令下架。See Gilhooley, *supra* note 86, at 931.

³⁵⁴ 假設治療肺部感染之藥品有 A、B、C 三種，但 A 藥有導致病患生有睡意之副作用、B 藥副作用之一為流產、C 藥則將導致青少年生有青春痘。醫師將按病患為卡車司機、孕婦、青少年等之不同，而開立不同的藥品。是以，藥害之產生可能導因於醫師「開錯藥」。此時若以孕婦服用 B 藥而流產，但使用 A、C 藥等「合理替代用藥」將無此損害產生，以論斷 B 藥有設計瑕疵者，將有爭議且導致病患用藥選擇之減少。See Owen, *supra* note 328, at 737.

品瑕疵之問題。鑒於此「假設的合理替代設計」通過FDA許可之機率未知³⁵⁵，且藥廠至少須付出加倍的人體臨床試驗成本³⁵⁶，故此設計是否合理，即生有爭議。

綜上所述，藥品是否成立設計瑕疵，法院與FDA³⁵⁷皆不適任「唯一」的仲裁者，故此說認為應採行直接面對病患、兼具醫療、用藥專業知識之「合理醫師標準」。

B. 合理替代設計適用說

若一種藥品設計對A族群病患不存在不合理的用藥風險，但卻可能導致B族群需承受不合理的用藥風險，此時若存有其他更安全之替代設計以保護B族群時，則應可認定該藥品存有設計瑕疵，即便原有設計不會導致A族群病患受有損害³⁵⁸。

尤其系爭藥品之上市意在改良藥品以提昇安全性者，即使市面上不存在替代產品，法院仍可因實然面存有可行且已被確認之改進方式，亦即假設的合理替代設計存在，斷定藥品有設計瑕疵³⁵⁹。

C. 合理替代設計默示適用說

按合理醫師選用藥品前，將針對病患用藥進行個案損益分析。此時，若市場上無更安全產品可供選擇時，則用藥風險的容忍度將提昇。一些法院判決顯示：市場上不存有其他替代選擇之客觀情狀，亦係法院在斷定藥品無設計瑕疵存在時的影響因素之一³⁶⁰。

雖然整編三§ 6 (c)就藥品是否存有設計瑕疵之判斷上，無明示是否容許與其他產品作比較，惟若因市面上存有其他更安全之產品，以至於實務上醫師將因此拒絕使用該藥品予任何類別的病患時，藥品將成立設計瑕疵。因此，藥品是否存有設計瑕疵判斷上，容許默示的產品比較³⁶¹。

8.2.3 小結

由整編二說明項 k 之規定可知，藥品屬不可避免的危險商品之典型，惟其與不合理

³⁵⁵ See Noah, *supra* note 335, at 862. 事實上，藥品設計過程中，只要降低劑量，藥品即將更安全，惟藥品療效亦將降低。因藥品替代設計是否可行，尚須重新進行人體臨床試驗、FDA 核准，耗時且昂貴，故倘市面上不存在實際替代藥品者，允許原告主張藥品應可有更安全之設計者，藥廠將永遠受有「未能即早」開發更安全版本之撻伐，而無助於問題之解決。在欠缺實際替代產品時，為避免陪審團在無特定標準下，將系爭產品與廣泛的未來產品開發選項作比較，而質疑製造商何以不先開發其他產品，進而侵害製造商之藥品開發計畫裁量權，因此，實務上亦避免進行「潛在的替代設計比較」。See Gilhooley, *supra* note 86, at 933-34.

³⁵⁶ 美國國家科學院醫學研究所 (the Institute of Medicine) 於其 2007 年報告中指出，新藥開發成本估計為 5 千萬到 20 億美元。See Barbara J. Evans, *Seven Pillars of a New Evidentiary Paradigm: The Food, Drug, And Cosmetic Act Enters the Genomic Era*, 85 NOTRE DAME L. REV. 419, 424(2010).

³⁵⁷ See Shifton, *supra* note 326, at 2376.

³⁵⁸ See Gilhooley, *supra* note 86, at 932.

³⁵⁹ See *id.* at 934.

³⁶⁰ See *id.* at 931-32.

³⁶¹ See *id.* at 932.

危險商品間之區別不易，所以造成法院適用上多所歧異。整編三§ 6 (c)雖提出客觀之合理醫師標準，惟在該標準被批評為過高之情況下，實務上有回歸適用整編三§ 2 (b)或整編二說明項 k 者。

另，美國法雖就藥品設計瑕疵設有特別定義與標準，惟實務上幾乎仍以系爭藥品與一般商品是否有別，以決定藥品是否適用說明項 k 或整編三§ 6 (c)以規避或駁回藥品設計瑕疵之主張，故美國實務上係以藥品是否具備足夠之社會效益，間接處理藥品設計瑕疵主張。

換句話說，藥品是否「夠有用」將影響藥品是否「夠安全」之判斷標準，或有無免責條款之適用。核其原因仍在於，藥品越具特殊社會效用者，藥品損益比不成比例之機率即越低，社會對於系爭藥品之損害風險容忍度即越高，惟此容忍度客觀上仍受市場上是否存有合理替代用藥或治療方式³⁶²所左右。

由此可知，藥品查驗登記與藥品「設計」瑕疵責任所採行的安全概念，皆受藥品「效用」與市場上是否存有合理替代用藥或治療方式所影響，惟兩者不同之處在於：藥品查驗登記之目的在於決定藥品可否上市，且藥品不因具有特定的損害風險，即表示藥品不應獲准上市，或其用藥風險即屬「不應」被忍受，而仍須與藥品效用作比較後，始能決定；而藥品設計瑕疵責任存在之目的，則係以病患受有特定損害為前提，提供受害人要求審查藥品具有此種特定用藥風險是否合理之機制，而非謂藥品因已經主管機關之審核，故在藥品屬「安全」之前提下，相關用藥風險即「當然」應由病患自行忍受。

因此，藥品「附條件的安全」縱使通過主管機關之審核，亦即依藥品標示所設定之條件，用藥風險經專業審查人員認定屬可被接受者；若用藥風險於具體個案中，確實演變成為實害者，此用藥「損害」是否「仍可被接受」或「合理」，則將落入司法救濟之判斷餘地。換句話說，若藥品經法院或陪審團認定藥品具有不合理的危險性，病患所受損害將轉由廠商負擔，而使藥品責任具有「威嚇」效應，以提高廠商於藥品研發中的自我要求標準。

8.3 藥品安全與藥害——以我國藥害救濟法為討論基礎

藥害救濟要件一般以病患「正當使用合法藥品」與「死亡、障礙或嚴重疾病結果之產生」為積極要件，並以藥害救濟法第 13 條規定之 10 款不得申請藥害救濟之情形為消

³⁶² 聯邦第一巡迴上訴法院以更安全的手術治療方法存在為由，維持陪審團判定預定用於治療腕骨神經綜合症 (carpal tunnel syndrome) 之內視鏡設備 (endoscopic device) 成立設計瑕疵之裁決。See *Violette v. Smith & Nephew Dyonics, Inc.*, 62 F.3d 8, 13-14 (1st Cir. 1995). 聯邦第八巡迴上訴法院以存有其他更安全之避孕方法為由，拒絕子宮內避孕器 (intrauterine device) 有說明項 k 適用之主張。See *Hill v. Searle Labs.*, 884 F.2d 1064, 1069-70 (8th Cir. 1989)

極要件³⁶³。按此列舉形式之要件無助於藥害救濟保護功能之定性與範圍界定，本文以下嘗試由「藥品本質之特性」導出藥害救濟之要件，並藉此探討隱藏於藥害救濟法第 13 條中的藥品安全概念與藥害救濟法保護功能之所在。

8.3.1 藥害救濟要件之建立

依我國藥害救濟法第 13 條第 1 款規定：「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者，藥害受害人不得申請藥害救濟。」與同法第 17 條規定：「已領取藥害救濟給付而基於同一原因事實取得其他賠償或補償者，於取得賠償或補償之範圍內，應返還其領取之藥害救濟給付。」可知，藥害受害人可透過民法過失、中間責任或消保法產品嚴格責任等之規定，向藥物製造業者、輸入業者、醫師或其他之人成功主張損害賠償者，藥害受害人即不可獲得藥害救濟之補償。因此，藥害救濟之損害填補功能應與民法過失、中間責任、消保法之產品嚴格責任應屬互斥之關係。

鑒於美國法上，藥品經法院認定屬「不可避免的危險」商品者，將非屬「不合理的危險」商品，而使藥物製造業者、輸入業者不成立藥品設計瑕疵責任，可知「不可避免的危險」藥品非「不合理的危險」藥品，故兩者於概念上亦屬互斥之關係。因此，本文援引此一美國法上之區別，作為藥害救濟補償功能與其他請求權基礎損害填補功能之界線。

其次，按不可避免的危險商品非瑕疵商品，病患無法透過產品嚴格責任或過失責任等之主張以獲得賠償，故本文主張藥害救濟之補償範圍，即應涵蓋此「不可避免的危險」商品所致之損害，並以此為限³⁶⁴。又，藥害救濟法第 3 條第 1 款規定：「藥害：指因藥物不良反應致死亡、障礙或嚴重疾病。」故藥害救濟補償範圍即限於病患因藥品不可避免的危險所致之嚴重損害，亦即病患死亡、障礙或嚴重疾病。

因此，相對於藥品嚴格責任要件為：一、藥品具有瑕疵或缺陷；二、缺陷於離開製造者控制時，業已存在；三、損害；四、藥品缺陷與損害間具有因果關係。本文認為藥害救濟可參考其要件而訂為：一、藥品含有「不可避免的危險」，二、不可避免的危險於離開製造者控制時，業已存在；三、「嚴重損害」；四、藥品不可避免的危險與嚴重損害間具有因果關係。是以，病患因藥品之使用，而受有不可避免的嚴重損害者，即便其無法向製造業者、輸入業者、醫師或其他人主張損害賠償，其仍可向藥害救濟基金會申請藥害補償。

³⁶³ 許杏如，「藥品仿單標示外使用之民事責任與藥害填補機制」，國立成功大學科技法律研究所碩士論文，頁 121-124（2009）。

³⁶⁴ 否則將違反藥害救濟法第 13 條第 1 款與同法第 17 條之規定。

8.3.2 藥害救濟要件之內涵

因本文主張之藥害救濟要件與藥品嚴格責任要件之差別僅在於要件一，故以下僅詮釋「不可避免的危險」之內涵。

1. 不可避免的危險

基於藥品具有「不可避免的危險」特性，即使病患依醫師指示，正當使用合法藥品，仍可能因藥物過敏等藥品不良反應，而受有嚴重的損害，故所謂「不可避免的危險」係指病患即使正當使用藥品，仍須面對的損害風險（*risk of harm*）。故本文認為「不可避免的危險」定義係：「在特定安全用藥條件下，仍潛藏於藥品中的損害風險（*risk of harm*）或損害種子（*seed of harm*）」。按用藥風險未加管控者，將導致損害結果之產生，猶如「損害種子」隨著時間之經過，發芽、成長，乃至最終成熟為「損害」，故本文又稱「損害風險」為「損害種子」³⁶⁵。

「不可避免的危險」，具體言之者，係指藥品仿單上或科學文獻上記載之「藥品副作用」。「副作用」係指某一藥品所產生之非期待作用，亦即為期待的治療作用以外或擴大之結果³⁶⁶，故「藥品副作用」係臨床上藥品曾經導致病患損害之紀錄清單、藥品損害前科等之非期待作用。是以，即令病患係按醫師指示、藥品標示使用正確的藥品，其仍須注意藥品仿單上記載之「藥品副作用」是否發生。

鑒於並非每個病患服用藥品，皆必然發生藥品副作用清單上之不良反應，故病患服用藥品者，僅係同時服用了潛藏於其中之「損害種子」，倘種子無發芽、成長、茁壯，使用者即不會遭受（終局的）損害。因此，所謂「不可避免」並非指病患服用藥品，將「必然」發生損害，而係指損害種子是否成熟，按人類目前之科技發展水準，尚無從預見、有效預防或處理。換句話說，所謂「不可避免」意指「不可預見」或「已知但無法掌控」³⁶⁷，而非指「必然發生」。

³⁶⁵ 風險（*hazard*）係指損害種子（*seed of harm*），與損害（*harm*）有時間點上之區別。See A Peter Fletcher & Susan Shaw, *The Safety of Medical Products*, in *THE TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL MEDICINE* 410, 412 (John P. Griffin & John O'grady eds., 2006). 以 1960 年代之沙兒事件為例，沙利竇邁藥品（*thalidomide*）具有導致胎兒畸形之副作用，故此為沙利竇邁藥品使用風險之一。本文不稱「胎兒畸形」副作用為損害（*harm*）之理由為男性服用此藥品者，將不會產生「胎兒畸形」之結果，故「胎兒畸形/副作用」為潛藏於藥品中的損害種子，未必將「成熟」為損害，而僅為一種損害可能性。又，本文不稱「損害種子」為「損害原因」之原因在於兩者有所不同。種子之成長、成熟可能係由他人不當行為所導致，例如：醫師誤開沙利竇邁藥品予婦女服用，故胎兒畸形之損害結果係導因於醫師失誤，醫師行為始為「損害原因」，縱使損害係由損害種子成熟而來（具備條件因果關係）。另，沙利竇邁藥品之購買在當時無須醫師處方，上述例子係為說明之便而加以修改，特此續明。見何亮儀，「論藥品責任、藥害救濟與藥品回收制度」，國立成功大學法律學研究所碩士論文，頁 30（2005）。

³⁶⁶ 請參閱朱懷祖，前揭註 83，頁 71。

³⁶⁷ 郭麗珍，前揭註 324，頁 89。

2. 小結

綜上所述可知，藥品具有「不可避免的危險」有兩要件：一、病患係按醫師指示與藥品標示而使用正確的藥品，亦即「病患符合且遵守用藥條件」；二、病患所受損害須與藥品副作用清單上所記載之不良反應，亦即損害種子相符。至於「不可避免」之定義則指「不可預見」或「已知但無法掌控」。

8.3.3 藥害救濟要件之檢驗

病患不正當地使用藥品、因急救使用超量藥物、未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用，皆屬因特定用藥條件之違反，導致損害種子之成熟，屬可預見、常見、甚至是必然之結果，而不符「不可避免的危險」定義。又病患所受損害與藥品副作用清單不符者，表示病患「損害原因」非源於「損害種子」，而係另有其他損害原因，例如：病患因本身之病情惡化而死亡。因不符「不可避免的危險」要件二，故即便損害與藥品之使用存有條件因果關係，病患亦無法申請藥害救濟。

「常見且可預期之藥物不良反應」無法申請藥害救濟之原因則在於，此種損害定性上屬「高發生機率」。首先於應然面上，若藥品不良反應定性上屬嚴重者，若無於用藥條件中，加以管控、限制，則此含有高成熟機率之嚴重損害種子之藥品，甚難獲得FDA之上市許可³⁶⁸。因此，藏有高成熟機率損害種子的藥品，又為FDA所許可上市者，表示該損害種子定性上非屬「嚴重」³⁶⁹，故藥品所致常見之損害即非「嚴重損害」，而不符藥害救濟之要件三。

第二，若損害種子定性上確屬「嚴重」（導致病患死亡、障礙或嚴重疾病），惟又成熟機率高者，其實然面之原因通常係風險管控失靈，例如：肺結核紅綠色盲案中之用藥條件違反，此時亦將不符「不可避免的危險」之要件一。

第三，若損害種子定性上確屬「嚴重」，且成熟機率高，但藥品又通過FDA之審核者，表示此等損害種子理論上應係屬「發展上之危險」，亦即產品所含之危險於設計或流入市場之時點無法得知³⁷⁰，否則FDA不應核准其上市。

按「發展上之危險」係商品設計或流入市場之時點「不可預期」之藥品不良反應，亦符合「不可避免」的危險定義，因此，病患受此「嚴重」、（嗣後發覺之）常見且可預期之藥物不良反應者，因仍屬藥品損害種子無可避免地成熟，故藥害受害人亦應可按藥害救濟法之規定，申請藥害救濟。

³⁶⁸ 以 Ethambutol 為例，若藥品之使用無搭配定期之視力檢查等用藥風險管控措施，以防止視力受不可回復之損害者，Ethambutol 難獲 FDA 之上市許可。

³⁶⁹ 相同見解請參閱：謝旻光，「藥害救濟之研究」，東吳大學法律學系碩士論文，頁 65（2004）。

³⁷⁰ 郭麗珍，前揭註 324，頁 89。

最後，若損害種子定性上屬「嚴重」、高成熟機率、藥品獲准許可上市，且藥害定性上又非屬「發展上之危險」者，亦即，藥品因極具特殊社會效用，故其所含之嚴重損害風險為社會所容忍。按此類藥品不良反應屬明知或可得而知之危險，惟卻仍不可能加以排除，而屬「已知但無法掌控」之用藥風險所至之損害結果，亦符合「不可避免的危險」定義，惟此與「發展上之危險」相同，皆屬例外之情形。

至於第 3 款：「因接受預防接種而受害，而得依其他法令獲得救濟。」第 4 款：「同一原因事實已獲賠償或補償。但不含人身保險給付在內。」與第 5 款：「因使用試驗用藥物而受害³⁷¹。」等三款排除情形，則主要係避免重複補償，而與藥害本質無涉，故不在本文檢驗範圍之內。

8.3.4 小結

藥品「安全」於申請查驗登記之階段，具有特別的標準與衡量方式：在「絕對安全」不可能達到的前提下，藥品是否安全之界定方式，係以「用藥風險」是否可被接收為斷。惟在「絕對安全不可能達到的前提」下，並不表示病患因使用藥品所受之損害，即須由病患自行承擔、忍受。

因此，本文援引美國法上「藥品具有不可避免的危險」概念，作為藥害救濟法損害填補之標的，以藥害受害人因藥品中所含的「不可避免的危險」而死亡、障礙或罹患嚴重疾病者，有藥害救濟法行政補償之適用。

更進一步者，著眼於奈米藥品屬新興科技產物，而容有保守派極為擔憂之「潛在不確定風險」，故本文亦闡明「不可避免的危險」包含「不可預見的危險」或「已知但無法掌控的危險」，是以，商品設計或流入市場之時點「不可預期」之藥品不良反應或「發展上之危險」亦屬「不可避免的危險」。藥害受害人因藥品中所含的「發展上之危險」而死亡、障礙或罹患嚴重疾病者，亦有藥害救濟法行政補償之適用，以平衡病患所受之不利益，並「正當化」藥品查驗登記所採行的「附條件的安全」概念。

8.4 結論

藥品查驗登記採行的個案損益分析下的安全概念，或是特定用藥條件權衡下的藥品安全概念，係可謂屬「附條件的安全」，惟此「附條件的安全」是否確實屬可被病患接受的安全，則由司法提供受害人要求審查藥品具有此種特定用藥風險是否合理之機制，而使藥品責任具有「威嚇」效應，以提高廠商於藥品研發中的自我要求標準。

³⁷¹ 人體臨床試驗受試者因使用試驗用藥品而受害者，通常可主張試驗契約求償。請參閱許杏如，前揭註 363，頁 122。

「附條件的安全」雖係在「絕對安全」不可能達到的前提下，以「用藥風險」是否可被接收界定藥品是否安全，惟在「絕對安全不可能達到的前提」下，並不表示病患因使用藥品所受之損害，即須由病患自行承擔、忍受。因此，本文嘗試解構我國藥害救濟法隱含的藥品安全概念，亦即「藥品具有不可避免的危險」性質，故藥害受害人因藥品中所含的「不可避免的危險」而死亡、障礙或罹患嚴重疾病者，有藥害救濟法行政補償之適用。

最後，鑒於「不可避免的危險」包含「不可預見的危險」或「已知但無法掌控的危險」，故藥害受害人因藥品中所含的「發展上之危險」而死亡、障礙或罹患嚴重疾病者，亦有藥害救濟法行政補償之適用，以平衡病患所受之不利益，並「正當化」藥品查驗登記所採行的「附條件的安全」概念。職是之故，我國病患面臨奈米藥品可能含有的「發展上之危險」時，應可免於孤立無援，而僅得自行承擔之窘境。



第九章 藥害救濟實證研究：奈米藥品使用風險探討

9.1 前言

藥品查驗登記所採行的個案損益分析下的安全概念，可謂屬「附條件的安全」，且此「附條件的安全」將於實際損害發生時，由司法進行審視，而使藥品責任具有「威嚇」效應。除此之外，基於藥品具有不可避免的危險性質，故我國藥害受害人因藥品中所含的「不可避免的危險」而死亡、障礙或罹患嚴重疾病者，有藥害救濟法行政補償之適用。更進一步者，因「不可避免的危險」包含「不可預見的危險」或「已知但無法掌控的危險」，故藥害受害人因藥品中所含的「發展上之危險」而受有嚴重藥害者，亦有藥害救濟法行政補償之適用。

鑒於奈米藥品屬新興科技產物，故目前實務與學說上之探討多著重於如何因應「新穎風險」或「發展上之危險」。然而，奈米藥品既亦為「藥品」，故奈米藥品風險管控之探討即不宜侷限於「新穎風險」，而有探討一般用藥風險所在之必要。因此，本文以下透過藥害救濟法相關判決之實證分析，探索藥害救濟法於我國之適用情形，以檢視目前藥害受害人何以申請藥害救濟，與申請藥害救濟時，可能遇到哪些問題，以探討奈米「藥品」使用上可能含有哪些風險，與「奈米」新穎風險將如何透過藥害救濟法之保護功能，而予以限縮，並藉此提出可供廠商與主管機關改進之處。

9.2 研究方法

非介入性研究係指研究社會行為又不影響到它的一種研究方法，此方法有可能是質化法或量化法³⁷²。非介入性研究方法有三種：內容分析法、既有統計資料分析法，與歷史/比較研究法³⁷³。在內容分析法方面，研究者檢視的社會人造事實，通常係報紙社論一類文本的文件³⁷⁴；既有統計資料分析法則係利用既有的統計資料，而歷史/比較研究法觀察與分析的主要資源為歷史紀錄³⁷⁵。

內容分析法是關於各種人類傳播紀錄的研究，而適合這種研究的形式，包括書本、雜誌、法律與制度，以及相關的任何成份或集合³⁷⁶。另外，內容分析法特別適合傳播方

³⁷² Earl Babbie 註，陳文俊譯，社會科學研究方法，頁 428（2005）。

³⁷³ 同前註。

³⁷⁴ 同前註。

³⁷⁵ 同前註。

³⁷⁶ 同前註，頁 429。

面的研究，以及回答傳播研究的一個典型的問題：「誰說了什麼、對誰說、為什麼說、如何說以及產生了什麼效果？」³⁷⁷」

本文受限於資料蒐集之限制，故由藥害救濟行政訴訟判決，間接檢視病患用藥可能存在哪些風險。因此，本文係以「判決」（法律文件）為觀察對象。另外，本文意在探索藥害受害人「為什麼」申請藥害救濟、藥害救濟審議委員會「如何」認定藥害受害人無法獲得補償、藥害受害人提起行政訴訟時，主張了「什麼」，與藥害受害人之主張產生了「什麼」效果，因此，本文採行「內容分析法」之質化法。

9.3 資料範圍

本研究係使用「法源法律網」之法學資料庫，進行「裁判書」檢索與資料蒐集，資料類型包含判決與裁定。因藥害受害人不服藥害救濟審議結果者，係提起行政訴訟，故本文檢索的範圍限於最高行政法院、台北高等行政法院、台中高等行政法院與高雄高等行政法院。

因藥害救濟法係於民國 89 年 5 月 31 日公佈施行，故本文檢索的時間設定起點為民國 89 年 5 月 31 日，並以研究起始日：民國 100 年 3 月 1 日為終點，並以「藥害救濟」為關鍵字進行檢索。

檢索結果為：最高行政法院：11 筆；台北高等行政法院：25 筆；台中高等行政法院：1 筆，高雄高等行政法院：1 筆。

因本文係以「藥害救濟」為「關鍵字」進行檢索，有其不精確之處，故檢索成果包含其他請求（疫苗）、傳染病防治法、全民健康保險、疫苗接種、營利事業所得稅等案件，故予以排除。另外，因藥害救濟金徵收案件亦與本研究無關，故亦予以排除。因此，本文實際分析的判決範圍為：最高行政法院：8 筆；台北高等行政法院：11 筆；台中高等行政法院：0 筆，高雄高等行政法院：0 筆。

9.4 研究結果與分析

本文探索藥害救濟之行政訴訟判決後，發現藥害受害人所受損害之原因，與藥害救濟法不予補償的原因，主要皆在於：用藥條件的違反。第二部分則整理目前藥害受害人提起行政訴訟敗訴的潛在原因：訴訟武器不平等，以指出病患未來面對「奈米新穎風險」時，將可能存在的阻礙。

³⁷⁷ 同前註。

9.4.1 用藥條件違反

藥品查驗登記採行的安全概念係「附條件的安全」。本文以下透過藥害救濟法之判決分析，以瞭解「用藥條件違反」可能存在的態樣，並以此為我國藥品上市管制改進之檢討基礎。

1. 藥害救濟法第 13 條第 1 款

依藥害救濟法第 13 條第 1 款之規定，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者，藥害受害人不得申請藥害救濟。本文以下分就「藥害受害人」、「醫師」與「其他之人」的部份試舉其例³⁷⁸。

A. 藥害受害人

臺北高等行政法院 95 年度訴字第 2899 號判決

被告（行政院衛生署）：「依據病歷記載，個案之視力障礙雖與所使用藥物有關聯，惟據行政院衛生署疾病管制局編訂之『結核病診治指引』（2004 年版）：成人之 ethambutol 劑量為 15-25mg/kg，而 ethambutol 所導致的藥物不良反應包括視力模糊、中央盲點（central scotoma）及紅綠色盲，可能發生於一側或雙側，症狀往往在明顯視力減退前發生，患者於開始用藥前及服藥期間應定期作視力檢查，當患者使用劑量逾每日每公斤體重 15 mg 時，須每個月執行視力檢查，一旦發現視力減退，若立即停藥，可恢復視力，故應叮囑患者一旦發現視力有任何改變，須立即告知其主治醫師。個案用藥期間據查並無定期追蹤視力及其他視覺相關之檢查報告，且於左眼視力模糊 1 個月後才至眼科門診就診，錯失恢復之良期³⁷⁹。」

臺北高等行政法院 96 年度訴字第 3736 號判決

被告：「...查本件藥害救濟審議委員會 95 年 12 月 4 日第 73 次會議審議結果，依據病歷資料記載，BBB 雖非自行購買藥物，然其乃由友人轉手取得系爭減肥藥品，亦為原告所自承，故未經醫師診療即使用處方藥之事實至為明確。」

³⁷⁸ 本文實證研究範圍以藥害救濟行政訴訟為限，且因相關訴訟無包含「藥物製造業者」與「輸入業者」責任相關的部分，故本文介紹內容即無包含「藥物製造業者」與「輸入業者」。

³⁷⁹ 法院持相同見解。藥害救濟委員會第 56 及 59 次會議審查意見，皆認定個案用藥前視力檢查正常，頸動脈檢查結果亦無血管阻塞現象，其視力障礙應可排除血管阻塞所致，而與所使用藥物有關連。惟因患者未減量用藥及按指示每月眼部檢查，而錯失恢復的良期，其因忽略用藥劑量及所需預防危害之步驟，以致嚴重藥害，故不符合藥害救濟之要件。此有會議審議結果影本可稽。是以，原告之中度視覺殘障應與本身用藥錯誤有關，與使用之藥品無關，不符藥害救濟之要件，故不予救濟，於法並無不合。請參閱臺北高等行政法院 95 年度訴字第 2899 號判決。

B. 醫師

臺北高等行政法院 96 年度訴字第 3736 號判決

被告：「...被告核准之 **cisapride** 成分藥品之適應症為機能性胃腸蠕動障礙、胃食道回流症，並非上呼吸道感染之病症，故原告因上呼吸道感染之病症就醫，使用 **cisapride** (希塞菩)已非屬被告核准該藥物許可證所載適應症之使用，顯有正當性之疑慮。...」

臺北高等行政法院 92 年度訴字第 623 號判決

法院：「...藥品說明書注意事項中刊載有『禁忌：肝、腎、骨髓機能不全之患者』內容，有元宙化學製藥股份有限公司藥品說明書注意事項足按。且被告亦於九十年三月六日發函各醫師公會轉告所屬會員醫師略謂醫師處方藥品時應依被告核准之適應症，有行政院衛生署函在卷可稽，醫師處方時自難諉為不知。惟 **AAA** (藥害受害人) 既為一尿毒症洗腎病患，有大千醫院病歷可證，自不宜使用該藥品，況首次因牛皮癬而至高信義皮膚科診所，醫師應先採用其他治療方式治療，且使用 **Methotrexate** 其劑量應當減少，並必須配合血液透析時程，故高信義皮膚科診所醫師未做治療前評估，其用藥之正當性自有不足。因此，本件應有符合藥害救濟法第十三條第一款「有事實足以認定藥害之產生應由...醫師或其他之人負其責任」規定之情形，不得申請藥害救濟。」

C. 其他之人

臺北高等行政法院 96 年度訴字第 3736 號判決

法院：「...訴外人 **XXX** 臺灣高雄地方法院 93 年度醫訴字第 3 號違反醫師法案件，經判決其未取得合法醫師資格，擅自執行醫療業務...該判決事實欄記載：『**XXX** 明知本身僅持有藥師執照，未取得合法醫師資格，依法不得從事醫療業務。竟先後於民國 89 年 6 月間、92 年間某日及同年 10 月 1 日某時許，在其所經營、位於高雄市...之『育英藥局』，適因 **AAA** (被害人) 向 **XXX** 表示因產後變胖、想要變瘦等情，遂請 **XXX** 開立減肥藥予其服用，詎 **XXX** 在未有醫師開立處方箋之情形下，逕將須依據醫師開立處方箋後方得調劑之優瑞脂 (**Gemfibrozil**) ...等三類藥品，交予 **AAA** 作為減肥藥之用。嗣因案外人 **BBB** 委託友人 **CCC** 向 **AAA** 取得疑似 **XXX** 調劑之上開藥物，於服用 1 週後因心跳快速住院醫治，並於 92 年 11 月 16 日下午 6 時許，**BBB** 因臉色翻黑突然昏倒，經送往高雄縣省立旗山醫院施行急救，仍於同日 20 時許因心因性休克不治死亡』...」

D. 討論

上述藥品不良反應結果之產生，可歸責於病患自身的情形為，病患未按醫師指示用藥、進行定期的檢查等，而導致損害無可回復。或是病患根本上即係違法取得處方藥。第二、可歸責於醫師的情形為，藥品作仿單外之使用與醫師開立處方前，無進行治療前評估等，而有違反藥品標示、使用禁忌等情形。第三、可歸責於「其他之人」的情形，則係違法販售處方藥，使藥害受害人之用藥，欠缺專業人員之正確指示，而陷入不合理的用藥風險之中。

由上述三種情形可知，若藥品經合法販售、醫師於開立處方前，有先行詳細檢查病患、評估用藥風險，或病患自身「無忽略」醫師之用藥指示、藥品標示等，此等藥品不良反應結果似屬可得避免者。因此，在藥品標示設定之用藥條件下，若用藥風險「應然面」受有管控者，主管機關即不再以該藥品具有「無可回復的損害可能性」等之用藥風險為由，拒絕核准藥品上市。

惟此種用藥風險「應然面」上受有管控之問題為：於「實然面」上，當醫師未按藥品標示、警示開立處方，將導致「非合適病患」承擔不合理風險者，藥品是否可獲准上市或應下架³⁸⁰？亦即「藥品誤用所至風險」，是否可為論斷藥品有「瑕疵」之依據³⁸¹？

面對此問題時，美國食品藥品管理局（FDA）之處理方式為：限制藥品之販售、加強藥品標示與藥廠的告知義務，亦即在以存有「進一步」降低風險的方法為條件下，FDA始許可藥品上市。

在限制藥品可得性（accessibility）的部分，為確保藥品之安全使用或為合適的病患所使用，FDA將要求醫師須於提供特定的「診斷檢驗」報告後，或要求醫師「明示」何以此種檢測無必要時，始能提供特定藥品。例如：待病患經檢驗完成，且確定有感染時，醫師才能提供特定的抗生素藥品予病患³⁸²。

而惡名昭彰的Thalidomide藥品，亦在FDA要求「藥品提供限制」與「直接病患告知」之措施下，核准此藥上市³⁸³。例如：要求患者驗孕；採行病患全面登記制，以掌握用藥的病患；透過藥品膠囊上之警告圖示，直接警示病患藥品具有生育毒性；要求醫師開立處方前，須先取得告知後同意等。

另外，其他的措施尚有強制醫師與病患之教育訓練。事實上，按美國侵權行為法整編三§ 6(d)(2)之規定，當製造商知道或應知道實務上將未按藥品標示或警示使用藥品者，

³⁸⁰ See Gilhooley, *supra* note 86, at 929.

³⁸¹ See *id.* at 930.

³⁸² See *id.* at 946.

³⁸³ See *id.* at 943.

藥廠有「直接」的病患警示義務³⁸⁴。

最後，雖然藥品因為仿單外使用情形嚴重，或甚至已屬誤用（misuse），而遭FDA勒令藥品下架的情況很少，但仍有一些例子。例如：糖尿病用藥——phenformin，雖然對特定小部分的病患有效，惟鑒於醫師將擴大用藥範圍，且該藥具有致命風險，故FDA仍命其下架³⁸⁵。

是以，若Ethambutol屬醫師須提交視力檢測報告始能提供之藥品者，則病患將可能免於因「忽略」醫師指示或標示，而受有不可回復之損害。而就藥品仿單外使用、誤用的情形，雖然以往的處方藥標示對象係「專業人員」，惟倘若實務上廣泛將藥品作與標示相反之使用者，則「製造商」有責任針對「病患」作直接的標示、警示，甚至提供醫師應予病患分享、告知的嚴重用藥風險資訊，而非僅仰賴侵權責任的威嚇作用，以使廠商具有主動告知、尋求更安全的用藥方式之動機³⁸⁶。

2. 藥害救濟法第 13 條第 8 款

依藥害救濟法第 13 條第 8 款之規定，未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用者，藥害受害人不得申請藥害救濟。但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限。按藥品標示具有重要的用藥風險限縮作用，本文以下探索實務上違反用藥條件的情況，並區分「適應症」違反、「警示」違反與「禁忌症」違反三種情形。

A. 適應症違反

臺北高等行政法院 96 年度訴字第 3736 號判決

被告：「被告核准之 **cisapride** 成分藥品之適應症為機能性胃腸蠕動障礙、胃食道回流症，並非上呼吸道感染之病症，故原告因上呼吸道感染之病症就醫，使用 cisapride（希塞菩）已非屬被告核准該藥物許可證所載適應症之使用，顯有正當性之疑慮。」

臺北高等行政法院 92 年度訴字第 623 號判決

法院：「原告之母...至高信義皮膚專科診所就診，經醫師診斷為牛皮癬、乾癬，並於處方中使用 Methotrexate 二·五分絲錠製，該項藥品為元宙化學製藥股份有限公司所產製，被告所核發之衛署藥製字第○二五五二○號許可證載明其適應症為白血病、絨毛性腫瘍（絨毛上皮腫、破壞奇胎、胞狀奇胎）之緩解，並未及於牛皮癬、乾癬之治療...是本件藥品以之使用於牛皮癬、乾癬等症，顯未依藥物許可證所載適應症而為藥物使用，

³⁸⁴ See *id.* at 947.

³⁸⁵ 惟在 FDA 嘗試限制該藥之散播未果後，該藥仍依 compassionate IND 之名義使用。See *id.* at 940-41.

³⁸⁶ See *id.* at 947-949.

依藥害救濟法第十三條第八款規定，不得申請藥害救濟。」

B. 警示違反

臺北高等行政法院 96 年度訴字第 3736 號判決

被告：「依據被告 88 年 8 月 25 日衛署藥字第 88055919 號公告亦提及『...病人若有下列心律不整如：心室心律不整、QT 波延長病史等危險因子，要避免使用 **cisapride** ...』等情事。依藥害救濟法第 13 條第 1 款及第 8 款規定，均不得申請藥害救濟，仍不符藥害救濟之要件。原告不服，遂提起訴願，嗣經訴願決定駁回，才提起本件行政訴訟。」

C. 禁忌症違反

臺北高等行政法院 96 年度訴字第 2591 號判決

法院：「依被告 88 年 08 月 25 日衛署藥字第 88055919 號公告：『為安全使用含 **cisapride** 製劑，並防止副作用發生，特規定該類製劑之中文仿單應加刊下列事項，**禁忌症：服用 **cisapride** 同時再服用 **erythromycin** 等藥品，可能會造成 **cisapride** 血漿濃度增加，且會增加延長的危險性...且會有致命危險。**』...綜上，個案藥物之使用顯有正當性之疑慮...」

臺北高等行政法院 92 年度訴字第 623 號判決

法院：「...藥品說明書注意事項中刊載有『禁忌：肝、腎、骨髓機能不全之患者』內容，有元宙化學製藥股份有限公司藥品說明書注意事項足按...惟 AAA 既為一尿毒症洗腎病患，有大千醫院病歷可證，自不宜使用該藥品...」

D. 討論

由「適應症違反」之案例可知，依藥品適應症與病患疾病差異程度之不等，應再細分為藥品仿單外使用（**off-label use**）與誤用（**misuse**）。事實上，FDA 認為醫師有權按藥品標示與其他可得的適當科學資訊選用藥品³⁸⁷，我國的情形則為，基於治療疾病的需要，醫師如經專業判斷，有必要處方仿單核准適應症外使用藥品者，應依據衛署醫字 0910014830 號函揭示之藥品「仿單核准適應症外的使用」原則，謹慎評估用藥效益及風險，並在事前充分告知病人，取得其同意始得使用³⁸⁸，故藥品仿單外使用不當然為藥品

³⁸⁷ See *id.* at 939.

³⁸⁸ 藥害救濟修法通過，有條件開放「適應症外使用藥品」可獲救濟，

http://www.tdrf.org.tw/ch/02_affair/aff_01_main.asp?bull_id=4233（最後點閱日：2011 年 5 月 28 日）。

「誤用」或「不安全」使用。

因此，鑒於藥品仿單外使用仍可能屬合法且適當地用藥，故若病患仍因此而受有嚴重藥害者，亦可謂係導因於藥品「不可避免的危險」，故有藥害救濟法之適用，而此亦應為我國藥害救濟法第 13 條第 8 款修法新增「符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限」但書之原因，且藥品使用是否「符合當時醫學原理及用藥適當性」，應為藥品仿單外使用與誤用之區別標準。

最後，因藥品警示與禁忌症本即係重要的藥品使用條件與指示，故因違反重要的藥品使用條件所致之損害，即難歸責於藥品所含的「不可避免的危險」，故無藥害救濟法之適用；惟此等違反究係醫療實務單純的忽略藥品標示，抑或係藥品標示本身有所不足、不明顯或甚至太多、太雜等原因，則有待更進一步的分析與討論。

3. 藥害救濟法第 13 條第 9 款

依藥害救濟法第 13 條第 9 款之規定，藥害屬常見且可預期之藥物不良反應者，藥害受害人不得申請藥害救濟。按本研究發現所謂「常見且可預期」詮釋，依原告、被告與法院角色之不同，而存有三種詮釋方式：主觀說、客觀說與主客觀混合說，討論如下。

A. 主觀說

臺北高等行政法院 95 年度訴字第 2899 號判決

原告：「...原告定期回診時，均持續使用 ethambutol 等藥品，且在 93 年 2 月 23 日第 3 次定期回診時，更開立 6 個月份的 ethambutol 藥品予原告。按社會經驗法則，醫師施用藥物會考慮該藥是否會對病患產生不良之反應，且初期開立之處方天數不長，即是為了在定期回診中觀察該藥物是否會對病患造成不良之反應，倘診斷結果認該藥物並不會造成不良反應，醫師才會繼續使用同種藥物，故醫師持續開立系爭藥物，有誤導病患即原告此系爭藥物之施用並無危險且不會產生不良反應之認知。醫師未針對 ethambutol 藥品指示原告於服藥期間應注意視力之變化情形，原告自不知系爭藥物之施用有可能產生視力受損，全盤信賴醫師專業知識之結果，竟是造成視力嚴重受損，並致殘障之不良反應。原告於 93 年 6 月 4 日及 14 日視力模糊至員林茂仁眼科就診，嗣後再經財團法人彰化基督教醫院眼科、神經科屢次檢查，都不知道視力衰退是服藥引起。一直到 93 年 10 月 28 日中國醫藥大學附設醫院之檢查結果，告知雙眼視神經病變，疑肺結核用藥引發。至此才知是吃藥引起，可是雙眼傷害已造成。」

B. 客觀說

臺北高等行政法院 95 年度訴字第 2899 號判決

被告(行政院衛生署):「查『結核病診治指引』及臨床醫學電子資料庫(MicroMedex)所載,使用劑量為每日每公斤體重 15 公絲時,視神經炎之發生率小於等於 1%;使用劑量為每日每公斤體重 25 公絲時,視神經炎之發生率為 6%;而當使用劑量為每日每公斤體重 35 公絲時,視神經炎之發生率則增加至 15%。依據病歷記載及計算,原告之使用劑量為每日每公斤 23 公絲,其視神經炎之發生率則為大於 1%而接近 6%,應屬常見且可預期之藥物不良反應。」

C. 主客觀混合說

法院:「...藥害救濟法第 13 條規定係限縮藥害救濟之範圍,將醫師或一般人常見且可預期之藥物不良反應予以排除。觀之前揭藥害救濟制度在使某些藥品雖為正當使用卻因藥品的特性、使用人種的差異及無法預知的危險等,而產生不良反應時,始予以受害者及時獲得救濟之立法目的,則藥害救濟法第 13 條將醫師或一般人常見且可預期之藥物不良反應予以排除,與立法目的相符,亦與憲法保障人權之意旨無違。」

D. 討論

主觀說之立場著重於病患的主觀認知,認為藥物不良反應是否「常見且可預期」,應以病患之認知為斷。客觀說則以藥品之客觀作用,亦即藥物不良反應之「發生機率」之高低,評價藥物不良反應是否屬「常見且可預期」。主客觀混合說則不直接以藥物不良反應之「發生機率」,或藥害被害人之個人主觀認定為判斷標準,而係採「多數主觀」之認定為標準,亦即以醫師或一般人之認知為斷。

本文認為,鑒於藥害救濟損害填補之目標,在於內化藥品「不可避免的危險」所導致的外部成本,故藥物不良反應是否「常見且可預期」,似宜採「客觀說」,亦即由藥害救濟審議委員會提出「純粹的科學統計資料」,並說明何以「該數字」屬「常見且可預期」,例如:其比較基礎為何?或「主客觀混合說」,惟衡量標準應以「醫師」為限,而不含「一般人」,並由藥害救濟審議委員會解釋何以一般醫師將認定個案之藥物不良反應係屬「常見且可預期」。

9.4.2 訴訟武器不平等

藥害救濟與藥品責任之損害填補功能具有「威嚇」效應，以提高藥廠研發之自我要求，惟此威嚇效應之彰顯，仍有賴「原告」之主張。因此，本文以下簡介藥害救濟補償功能「實然面」的其他限制：「法學知識不對等」、「科學知識不對等」與「舉證能力不對等」。

1. 法學知識不對等

鑒於藥害救濟訴訟普遍欠缺律師代理，故藥害受害人於不甚清楚藥害救濟法規與主旨的情況下，而有「錯誤主張」與「無效主張」的問題，本文簡介如下：

A. 原告錯誤主張

依藥害救濟法第 13 條第 1 款之規定，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者，藥害受害人不得申請藥害救濟。因此，原告主張其不服藥害救濟審議結果時，若提及其他主體之疏失者，不僅無助於本案之審理，更可能反而導致對己不利之結果，故本文簡介相關「錯誤主張」的情形：

a. 藥害可歸責於醫師之主張

臺北高等行政法院 93 年度訴字第 3505 號判決

原告：「『近藤克則著，值班醫師手冊』第 180 頁指出『也有病人因吸入治療藥，而使病情更爲惡化；故 **Grade IV 以上的嚴重病例，此法並不適用。**』...而 XXX（被害人）在 90 年 11 月 28 日凌晨 3 點 40 分用藥前，心跳即高達每分鐘 **140 下（證據 3）**，豈能再承受心博過速的副作用？果然在用藥後發生系爭藥物副作用心臟衰竭之結果。網路學術文獻『用擴張劑不當，險沒命』...，查『台北市衛生局長邱淑媿則表示，乙二型支氣管擴張劑使用的藥物，爲交感神經類，由於藥效非常快，常被氣喘病人視爲救命丹，但如果使用不正確，就會導致猝死，像老牌歌星鄧麗君、老牌演員林翠氣喘病發死亡時，手上都還緊握著擴張劑。』，XXX 使用系爭藥品治療後 20 分鐘陷入昏迷，依前述可證明具有相當因果關係。」

臺北高等行政法院 93 年度簡字第 1193 號判決

原告：「...原告因連續 10 個月服用花蓮醫院所開出之藥品，藥害所致雙耳均已高達 100 分貝以上，有臺北榮民總醫院及花蓮慈濟醫院診斷書、身心障礙重度手冊爲證，且經審議委員會審議結果符合藥害救濟之障礙給付，**係醫師不當使用 furosemide 治療腎病症候群，導致聽力喪失...**。」

臺北高等行政法院 95 年度訴字第 02899 號判決

原告：「按社會經驗法則，醫師施用藥物會考慮該藥是否會對病患產生不良之反應，且初期開立之處方天數不長，即是爲了在定期回診中觀察該藥物是否會對病患造成不良之反應，倘診斷結果認該藥物並不會造成不良反應，醫師才會繼續使用同種藥物，故**醫師持續開立系爭藥物，有誤導病患**即原告此系爭藥物之施用並無危險且不會產生不良反應之認知。**醫師未針對 ethambutol 藥品指示原告於服藥期間應注意視力之變化情形**，原告自不知系爭藥物之施用有可能產生視力受損，全盤信賴醫師專業知識之結果，竟是造成視力嚴重受損，並致殘障之不良反應。」

b. 藥害可歸責於衛生署之主張

最高行政法院 99 年度判字第 838 號判決

原告：「...被上訴人未於 89 年間註銷 **cisapride 藥品許可證**，致使 BBB 因上呼吸道感染就醫使用系爭藥物，被上訴人所爲不僅不符司法院釋字第 402 號解釋意旨，更有違藥事法第 47 條、第 48 條而應負行政疏失之責任。被上訴人之公告違反行政程序法第 174 條之 1 在先，又對 **cisapride 成分藥品**所造成之人民生命、身體危險或損害視而不見，本件 BBB 之死亡顯見不應由藥害受害人或交付其藥物之人負責，應認定係因使用藥品產生不良反應致死...」

臺北高等行政法院 96 年度訴字第 03736 號判決

原告：「按藥事法第 47 條第 1 項規定：「藥物製造、輸入許可證有效期間內爲五年，期滿仍須製造、輸入者，應事先申請中央衛生主管機關核准展延之。但每次展延，不得超過 5 年。逾期末申請或不准展延者，撤銷其許可證。」及同法第 48 條規定：「藥物製造、輸入許可證在有效期間內基於維護健康及確保藥物安全與醫療效能之原因，中央衛生主管機關得重新評估，必要時並得撤銷之，以維國內安全用藥的環境」被告自 88 年 8 月 25 日至 93 年 11 月 30 日，被告無修正或補充或廢止衛署藥字第 **88055919 號**之公告，行政疏失，違背藥事法第 47 條及第 48 條法令，釀成藥害事件：被告於 79 年 5 月 22 日核准 **cisapride 藥品**上市，其藥物製造許可證有效期爲 5 年，84 年期滿發現該藥品成分有嚴重導致心律不整案例發生，美國於 89 年將該藥品撤離市場，加拿大、英國、日本等國亦陸續將該藥品撤離市場。據美國加州大學藥學博士鄭慧文，花蓮慈濟醫院王以潔藥師均證稱：「**cisapride 藥品**是由楊森大藥廠所研發，用來治療胃液回流導致的胃痛，

治胃痛 cisapride 奪走 38 條人命，89 年廠商自願從美國下市」，被告亦陳稱：「美國在 89 年開始發現常用促進胃腸蠕動藥物 cisapride 和部分藥物併用可能引發心律不整問題，...臺灣就有 6 起病患使用 cisapride 後發生心律不整案例，其中 1 人死亡。」**顯見 cisapride 藥物製造，輸入許可證 89 年期滿，仍須繼續製造、輸入者，應事先申請被告核准展延之，藥廠商屆期未申請，被告未慮及 cisapride 安全性疑慮重大，未予 89 年屆期不准展延或逕予廢止之，被告於 88 年 8 月 25 日以新聞稿公告，衛署藥字第 88055919 號注意事項，持有 cisapride 藥品許可證之藥廠（商），應於 89 年 2 月 28 日前，自行依公告事項改善，毋需向被告報備。**

被告客觀上無不能注意的事，竟疏未注意，應於 89 年 5 月 22 日 cisapride 輸入製造許可證展延到期日予以廢止之。苟如，被告於 89 年廢止 cisapride 藥物有效許可證，XXX 於 92 年 11 月 14 日就醫，不可能引起 cisapride 藥害事件法律糾葛...。」

c. 藥害可歸責於藥師之主張

最高行政法院 99 年度裁字第 2530 號裁定

原告：「...藥害原因不能排除醫生開錯藥、藥師給錯藥或藥品過期，原判決忽視上訴人為受害者之事實...」

d. 藥害可歸責於護理師之主張

臺北高等行政法院 97 年度訴字第 334 號判決

原告：「台大醫院 CCC 醫師及 DDD 護理師為患者輸注足以引起中毒症狀之藥物而致患者死亡。其理由為：...」

B. 無效主張

美國司法體系賦予法官於個案上，具有判斷法規是否違憲，而可拒絕加以適用之權，惟我國行政法院並無違憲審查之權，故相關主張將屬無效主張，例示如下：

臺北高等行政法院 95 年度訴字第 02899 號判決

原告：「何者為『常見且可預期之藥物不良反應』？係以醫師之觀點認定「常見且可預期」？病患並無接受過專業醫學教育，對各種藥物之藥性作用如何均不知情，僅有用藥之醫師知情，但該規定竟期待病患能有醫師般之專業用藥知識，顯不合理，且其將

用藥之風險轉嫁到無辜之病患身上，顯然歸避責任，有違憲法保障人民權益之規定，顯有違憲之虞。」

臺北高等行政法院 93 年度簡字第 1193 號判決

原告：「原告對被告計算藥害救濟給付方式之反駁：『有未成年子女或領有殘障手冊之子女』附加給付 4 點，如無則不予救濟。惟原告年已 70 歲，若還有未成年子女那才奇聞，同時子女需領有殘障手冊才予救濟，難道子女健康有罪？該規定實有未妥。又，『有父母者』附加給付 4 點。如此規定實讓身為子女者更難接受，藥害救濟與否與父母存亡有何關係，誰不希望雙親健在，被告用不近情理法之計算方式，實難使人信服。故原告認為被告應給予原告最高額之救濟金。」

2. 科學知識不對等

藥害受害人不服藥害救濟審議結果者，若爭點涉及專業之醫療判斷者，在「判斷餘地」範圍內，除非專業機關於判斷時，有「未遵守法定程序」、「基於錯誤之事實」、「未遵守一般有效之價值判斷原則」、「夾雜與事件無關之考慮因素」等顯然違法之情形外，法院將須尊重其專業認定。鑒於「基於錯誤之事實」、「未遵守一般有效之價值判斷原則」、「夾雜與事件無關之考慮因素」等之主張，皆有賴專業的醫學知識，始得有效主張，且著眼於本研究並無發現推翻藥害救濟審議結果之判決，故本文藉下述案例，顯示推翻判斷餘地內專業決定之「困難所在」，例示如下：

臺北高等行政法院 99 年度訴字第 874 號判決

原告：「...原告非外傷性損傷，醫生記載原告有嚴重感冒、喉嚨充血、全身疲憊等症狀均不實，原告提出申請時即表示僅輕微感冒、打噴嚏、流鼻水，從來沒遇過喉嚨痛、鼻子痛、鼻竇炎。原告是神經性傷害，但病菌不可能輕易就傷害其嗅覺，若有外傷性傷害、鼻竇炎、鼻腔性潰爛，導致感染病菌、傷害嗅覺才是合理情形。又何謂科學？文獻？臨床經驗？依經驗法則，提出藥害申請後應查核診所用藥、藥物成份、用藥內容，被告卻未查核，出事僅翻閱文獻。被告僅憑 2 位耳鼻喉科醫生論斷，原告不服，亦未告知是何病菌造成嗅覺傷害。原告若位於空氣不良、有毒素的空間，具有危險性，應符合中度情形等情。...

...嗅覺本是整體精神感知之一部分，理應由腦神經專業醫師做最後論斷，非由耳鼻喉科醫師斷定，何況原告所述並非鼻子本身之傷害，而係藥害後之嗅覺神經失能。」

3. 舉證能力不對等

藥害受害人欲推翻藥害救濟審議結果者，須有證據佐證藥害救濟審議結果「未遵守法定程序」、「基於錯誤之事實」、「未遵守一般有效之價值判斷原則」、「夾雜與事件無關之考慮因素」，故倘原告欠缺相關舉證能力者，將難為法院所採信，本文例示如下：

臺北高等行政法院 97 年度訴字第 3075 號判決

法院：「...綜觀原告請求本件藥害救濟先後所持之事由，**無非以...VIOXX 藥物會產生致命之心血管副作用等語之藥物安全簡訊資料**，並生產 ETODOLAC 藥物廠商曾標示：本藥品之類似藥品曾發生心臟血管嚴重副作用等警語為佐證。然查...手術顯示之情狀，翁勝田之右冠狀動脈及左前降枝完全梗塞，其罹患冠狀動脈疾病已經很久，心肌梗塞本為中老年人易患之急性疾病，其先前因患有關節炎、胃潰瘍，感冒等症狀，所使用之藥物為衛生署核可之藥品且合乎適應症，具正當性，**無證據顯示會增加急性心肌梗塞之機率**，所使用之藥物與心肌梗塞間的相關性難以確認。是故本件並無確切證據足證明翁勝田之病因及死亡與使用藥用有關，**尚不能徒憑翁勝田生前曾使用某種類藥物**，且因有相關報導稱該類藥物有可能產生某類副作用，即輕率推定翁勝田之死亡係使用藥物不良反應所致。是原告以其父親死亡之前 17 日有服用可能引起心血管副作用之上開藥物，始導致死亡，**純屬主觀臆測，難認有據**，不能採取。」

臺北高等行政法院 97 年度訴字第 334 號判決

澆：「原告雖另主張依中國大陸網站所載 Clindamycin 注射可引起嚴重不良反應，故提醒臨床醫師嚴格掌握適應症，避免不合理使用；及中國日報香港版報導因抗生素注射造成中國境內 7 人死亡等情，其母可能係因注射系爭藥物過敏後休克死亡云云。惟查，台大醫院之醫師於診療原告之母 XXX 時，是否未盡上開網站所稱使用該藥所需之注意義務，於上開醫審會鑑定書皆已認本案件與注射抗生素無關；且經法醫所解剖鑑定結果，認 XXX 因肥厚性心臟病及心房室傳導障礙（裝置心律調整器），引起心臟衰竭而死亡，死亡方式為「自然死」，已如前述，並經被告召開之藥害救濟審議委員會歷次會議審議結果載述甚詳，原告援引上揭未經證實之新聞報導資料，主張其母於注射系爭藥物後，產生嘔吐、發抖、休克反應，經急救後休克死亡，係肇因於使用系爭藥品之不良反應所致云云，**尚難採據**。」

臺北高等行政法院 99 年度訴字第 874 號判決

原告：「...藥品之製成於各藥廠皆不同，藥物所含成份及作用時程不一，藥理結果

亦會不一致。被告卻以該藥品未曾引起嗅覺傷害報告為由駁回，實屬不當。被告卻以該藥品未曾引起嗅覺傷害報告為由駁回，實屬不當。以近期之疫苗致死事件為例，以前未曾發生過不代表往後不會發生，科學及專業更無法保證萬無一失，否則藥害救濟即失去意義而無存在之必要性。...」

臺北高等行政法院 99 年度訴字第 874 號判決

被告：「另於 98 年 9 月 24 日 針對原告於 98 年 9 月 1 日所提復審，審議結果：「雖然藥物之使用有發生不良反應之風險，然不良事件與藥物使用之關聯性尚需就個案臨床表徵及具體情狀，復參酌現有臨床醫學研究文獻、證據及其他可能原因等資料，逐項查校後，始能作成科學性論斷；本案所使用藥物並無曾引起嗅覺機能障礙之臨床報告，且就個案當時因上呼吸道感染就醫，依據現有臨床醫學報告與經驗，本案嗅覺喪失之發生應為當時罹患上呼吸道感染（俗稱感冒，常見為病毒感染）之後遺症，尚難認為源於所使用藥物，本案仍不符合藥害救濟之要件...」

4. 討論

奈米技術發展疑慮在於「新興科技發展的高不確定風險」。未來病患若因使用奈米藥品而受有嚴重損害者，「奈米」藥品具有「高不確定風險」之安全疑慮將可能成為原告主張的重點之一。

惟由上述「錯誤主張」例示可知，原告可能將提及「藥廠疏未進行應有試驗」、「主管機關不應核准相關產品」等與本案無關之主張，而反而可能產生對己不利之情形。第二、具體指出「奈米」「藥品」可能存在的健康風險、損害與藥品使用間之因果關係等，皆有賴最新的科學知識汲取，原告是否具備相關能力，將存有疑義。最後，受限於藥害被害人極有限的舉證能力，原告是否有能力推翻藥害救濟審議委員會認定的「本案所使用藥物並無曾引起...障礙之臨床報告」，將屬藥害被害人請求補償的最大阻礙。

因此，在奈米相關潛在的健康風險未明、相關檢測技術與奈米毒理學之發展亦尚未成熟的階段，病患之用藥安全如何確保，與相關用藥外部成本如何內化，皆將有賴後續的討論，以免藥害受害人最終仍只能獨自承擔損害之結果。

9.5 結論

由「法定不予補償」的藥害救濟行政訴訟判決分析可知，醫師未按藥品標示、警示開立處方之行爲定性上，可再細分「藥品仿單外使用」與「藥品誤用」。而此進一步衍

生的問題為：當「藥品仿單外使用」與「藥品誤用」可能屬無可避免或甚至形成常態時，此種藥品「仿單外使用或誤用」所至的「不合理」風險，是否將導致藥品「本身」被認定為不安全？

本文認為，按藥品可屬安全的原因之一在於，藥品可透過「藥品標示」限縮「用藥不利益」，以通過藥品查驗登記之損益分析；惟倘此藥品標示所設之「條件」於實務上並未被遵守、或形同具文時，藥品「本身」應被認定為不安全，除非主管機關、藥廠提供進一步的有效風險管控方法。

在「訴訟武器不平等」之案例分析的部分，鑒於奈米技術發展可能存在「高不確定風險」，故病患未來若因使用奈米藥品，而受有嚴重損害者，奈米藥品具有「高不確定風險」之特性，將可能成為原告的主張重點之一；惟此時衍生的問題將在於：具體指出奈米藥品可能存在的健康風險、損害與藥品使用間之因果關係等，皆須汲取最新的科學與醫學知識，更重要者，病患負有舉反証推翻藥害救濟審議委員會意見與證據之義務。但在奈米相關潛在的健康風險未明、檢測技術與奈米毒理學之發展亦尚未成熟的階段，病患「成功推翻」藥害救濟審議委員會意見與證據之機率微乎其微。

因此，奈米藥品雖存有人體臨床試驗等安全性檔案，惟此檔案可能因檢測技術與奈米毒理學發展遲緩之故，而可能不完整或存有漏洞的情況下，病患之用藥安全如何確保，與相關用藥外部成本如何內化，皆將有賴後續的討論，並應由藥廠主動予以改進。

第十章 結論

奈米科技使科學家能創造、探索、操縱十億分之一公尺的物質，而在此微觀之尺度範圍中，物質的化學、物理與生物特性將可能展現出不同於巨觀尺度下的特性。而奈米產品的顆粒大小、濃度、帶電程度與位置、表面修飾、材料結構等，皆可能進一步影響材料與活體間的生物交互作用，而產生極大的健康風險。

目前奈米產品現有管制規範受到的批評，主要係以奈米級材料之「小尺寸」與可能附隨產生之「性質變異」之兩事實本身 (*per se*)，主張奈米產品比其他一般產品可能潛藏有更高的使用風險，故主管機關應特立專法、採行更為嚴格的管制措施、強制產品標示或中止奈米產品上市等。

基於上述主張反映出「保守」的新興科技發展態度，故本文在「廣義」的奈米藥品上市管制探討的部份，首先即探討「奈米技術發展」如何因應，與國家限制新興技術發展之正當性。鑒於新興科技發展過程中必然有段過渡時期，因欠缺充足之科學資訊，而於科技應用的過程中，潛藏著安全性疑慮，惟若肯認國家有發展新科技之必要，亦即肯認國家應促進新興科技發展，以確保國人得持續享有與時俱進的科技成果為前提下，若法規面上「逕」採行「原則上禁止」之管制態度，推定新科技發展將造成實害，而非僅將新科技發展（研究、試驗與上市）定性為風險行為者，恐將過度限縮相關研究、產業發展之自由。

因此，「新興」科技的規範目的應為：藉由各階段的管制措施，將該研究、試驗、商業化行為之實施等，所可能產生的風險限縮於合理的範圍之內。

本文首先指出「風險」與「實害」概念上之區別，主張「致生實害行為」原則上應被禁止，而風險行為則原則上應被允許，惟主管機關若著眼於風險行為時點與實害產生時點將密接者，可推定風險行為為致生實害行為，而原則上予以禁止，惟其禁止之理由不宜為「行為存在有風險，故應逕禁止之」。

因此，藥品雖於立法上，基於藥品副作用、藥品具有「不可避免的危險」等因素，因許其自由於市場上流通，恐導致病患用藥風險與實害產生的時點於時間點上產生密接，而無法透過自助行為、運氣等因素阻斷實害成熟，故各先進國家的立法例，原則上皆推定「新藥上市」屬致生實害行為，或係「踰越合理範圍」之風險行為，而採原則上禁止之管制態度，而採行「上市許可制」。

第二、鑒於奈米毒理學等探討奈米材料安全性之相關知識尚未成熟，故在資訊不足以進行歸納、演繹出一般科學規則、評估風險程度與安全管理手段之情況下，因按現有

科技水平之發展，尚無任何人能完全掌握奈米產品將產生哪些可能之具體實害態樣、損害範圍與發生機率是否充分，故主管機關亦無法有效地針對產品將引發之危險，廣泛地制定工業製造指導原則或指引、標準檢測項目與流程等，以有效調查危險是否存在，或引導廠商避免實害成熟之方法。

因此，本文透過德國行政法上風險與危險之概念比較，認為主管機關評估奈米產品將所導致的「損害範圍」、「侵害法益」與「實害發生可能性」後，若認為新興科技發展或相關產品上市之風險將踰越合理範圍者，應許可立法機關劃定危險門檻「前」的安全區，以制定具備最低的危險關聯性條件之管制措施，並使主管機關無須負擔說明「危險何在」之義務，而亦可採取「風險預防」措施，以禁止風險行為之實施。

科技發展管制光譜如下：

(表 5：科技發展管制光譜實例)

科技發展風險程度	潛在傷害	風險	危險	實害
		premarket	premarket	post-market
管制措施實例	容忍： • GRAS	風險預防： • IND • NDA • ANDA • NADA • PMA • PMN • IDE	危險防護： • 預立工業、製造、安全評估等行政指導原則。 • batch certification • 行政檢查	• 民事責任 • 刑事責任 • 不良反應通報機制 • 藥害救濟法

(註：本表為筆者自行整理。)

在「狹義」的奈米藥品上市管制探討的部份，相較於一般商品於法規範中被推定為 GRAS，而可自由上市、流通；藥品則因液態磺胺藥品或莎兒事件等悲劇之發生，而於立法上被推定為「非 GRAS」，故新藥上市前，廠商須先證明藥品的安全性，並經主管機關進行個案審查與核可後，始可上市，而受有較為嚴格的上市管制。

因此，基於藥品上市前，須先獲准上市許可，故廠商負有藥品安全性的證明義務，並由主管機關進行逐案審查。另外，基於資料齊備原則，廠商有提出完整的藥品安全性證據義務，且即便自己的產品與已上市之藥品相同或相當，基於資料專屬原則之要求，申請人原則上亦須承擔獨立之舉證責任。最後，為避免一證多用或沿用之情形發生，若「藥品」組成份、成分比例，甚至是使用方式、用途等有任何變更者，按藥品變更從新原則之要求，美國 FDA 有權要求廠商須重新申請上市許可，並於另案進行完整、獨立

之安全性審查。

而在主管機關管制標的確認的部份，產品不論係製程上使用奈米技術或產品內含奈米級成份，基於所謂的「新穎風險」可能跟本就不存在，例如：攝取日常生活所需之「奈米級」脂質、蛋白質等天然組成分，雖然其皆屬「奈米尺寸」的材料，惟難謂其有不合理的「新穎」風險存在，故奈米產品定義上，應採「尺寸界定法」或「功能界定法」，存有疑義。

為兼顧藥廠權益與主管機關確保公眾健康義務之履行，本文建議「奈米藥品」之界定方法宜兼採兩者，並以下列文字為定義：

「奈米藥品：

1.（狹義的尺寸界定法）

含有人造材料，且該材料約介於 1~100 奈米之間，而可能具有奈米功能性之藥品；或

2.（廣義的功能界定法）

含有人造材料，且該材料小於 1000 奈米，並具有奈米功能性之藥品。」

因對廠商最有利的定義係僅採行「狹義的功能界定法」：「奈米藥品係含有人造材料，且該材料小於 100 奈米，並具有奈米功能性之藥品。」由於此定義將導致主管機關未來指定產品為「奈米藥品」時，負有產品具「奈米功能性」之舉證責任，而恐因舉證上之困難而架空主管機關之權限。再者，微脂體藥品已有超越 100 奈米者，故以 100 奈米為上限，將產生管制上之漏洞，故本文不建議採行狹義的功能界定法。

對主管機關最有利的定義則係僅採行「廣義的尺寸界定法」：「含有人造材料，且該材料約小於 1000 奈米，而可能具有奈米功能性之藥品。」由於此定義射程範圍過廣，將可能額外使許多廠商承擔不必要的「自己產品非奈米藥品」之舉證與說明義務，故立法上恐導致爭議。再者，以 1000 奈米為上限者，恐與狹義奈米材料原則上為 100 奈米以下之定義有違，而欠缺科學基礎之支持。

因此，本文建議我國對於奈米藥品之定義，宜兼採「廣義的功能界定法」與「狹義的尺寸界定法」，以適當地分配舉證責任。

鑒於奈米技術屬新興科技，故奈米藥品安全、有效性等舉證有一定之技術門檻，故不宜由政府主管機關承擔「產品本質上為藥品」之舉證責任。因此，具有療效宣稱之產品是否確為藥品，或僅係違反相關藥品標示規定者，在我國採行功能界定法的情形下，主管機關似乎承擔了過多的舉證責任，而過度限縮了主管機關的藥品管制權限。

在奈米藥品申請查驗登記的部份，目前鑒於奈米技術潛在風險未明，且首例新創之奈米藥品通常係屬「藥品改良」，故原則上應非屬原廠藥或一般尺寸版本藥品之複製品，

而難依學名藥之規定，獲准上市許可。至於奈米藥品是否必須適用 Full NDA，始足資確保藥品屬安全之問題，本文認為仍須個案論斷，而由主管機關與申請人討論、協商適用之證明程度、範圍，以避免不必要之人體臨床試驗，或徒增醫療成本。

另外，鑒於奈米藥品具備高度整合之特性，因此其 PMOA 之決定將存有一定程度的困難性。再者，因奈米藥品屬新興科技產物，故可供審核人員參考之前案是否存在或足夠，將產生額外的分類問題，而仍有待審查人員與相關審查經驗的逐步累積，最後再依據申請案進行調整，惟相關管制途徑變更的條件應盡早公佈，以符合法規應力求透明與一致之要求。

在藥品安全概念的探討上，本文比較「藥品查驗登記」、「美國產品責任」與「我國藥害救濟法」三者所採行的「安全」概念。在藥品查驗登記的部分，因「絕對安全」屬不可能，故藥品是否安全之界定方式，係以「用藥風險」是否可被接收為斷。而用藥風險是否「可被接受」的標準，又取決於藥品是否可通過「個案損益分析」，而須進行「用藥利益」與「用藥風險」之比較。因此，藥品具有特定的損害風險，不表示藥品即不應獲准上市，或其用藥風險即屬「不應」被忍受，而須立即下架。

而奈米藥品是否「因可能存有潛在的未知風險」而「比較」危險之問題，因藥品上市前，須先經過人體臨床試驗等，故相關「具體」用藥副作用將被揭露，故在「具體」用藥副作用紀錄存在且可供比較之情況下，似不宜再行主張「奈米藥品因可能存有潛在的未知風險」而較危險。

另外，基於現代藥品安全概念與品質管控已分屬獨立審核事項，故相對於「品質」得透過專一性之規範設立統一的標準，藥品是否安全，則僅能透過個案權衡來加以論斷。

而在美國產品責任的部分，美國侵權行為整編認定藥品是否有瑕疵（不安全）的概念原則上區分有二：美國侵權行為整編第二版§ 402 (a)係以不確定法律概念——商品是否具有「不合理的危險」判斷藥品是否具有瑕疵。美國侵權行為整編第三版§ 6 (c)，則以藥品損益比不合比例之程度是否達「合理醫師」將拒絕開立藥品予任何族群之病患為斷。

惟美國司法實務幾乎仍以比較藥品與一般商品是否有別之方式，決定藥品是否有設計瑕疵，故實務上係以藥品是否具備足夠之社會效益，間接處理藥品設計瑕疵主張。換句話說，藥品是否「夠有用」將影響藥品是否「夠安全」之判斷標準，或有無免責條款之適用，而與藥品查驗登記的安全概念有異曲同工之妙。

在藥害救濟探討的部份，基於藥品具有不可避免的危險性質，故我國藥害受害人因藥品中所含的「不可避免的危險」而死亡、障礙或罹患嚴重疾病者，有藥害救濟法行政

補償之適用。更進一步者，因「不可避免的危險」包含「不可預見的危險」或「已知但無法掌控的危險」，故藥害受害人因奈米藥品可能含有的「發展上之危險」而受有嚴重藥害者，亦應有藥害救濟法之適用。因此，當病患因藥品中所含的「不可避免的危險」而死亡、障礙或罹患嚴重疾病者，不管藥品定性上是否安全，我國藥害受害人有藥害救濟法行政補償之適用。

最後，在奈米藥品應否標示的探討上，因奈米藥品相關安全性檢測、試驗可能不足以反應出所有的使用風險，故單純標示「本產品為奈米藥品」、「現行安全性試驗研究無法完全排除奈米藥品可能存有其他未知損害的可能性」或「本藥品僅經一般安全性試驗方法檢測」等標示內容，應具有標示價值與可行性。

惟相較於單純的奈米標示，其他的具體指示、標示內容，恐更有助於專業健康照護者進行風險管控，而使奈米標示流於形式化，而易為專業健康照護者所忽略。

而在藥品「仿單外使用或誤用」將導致「不合理」的風險部分，因藥品可屬安全的原因之一在於，藥品可透過「藥品標示」限縮「用藥不利益」，以通過藥品查驗登記之損益分析；惟倘此藥品標示所設之「條件」於實務上並未被遵守、或形同具文時，藥品「本身」應被認定為不安全而須下架，除非主管機關、藥廠提供進一步的有效風險管控方法。因此，病患之用藥安全如何確保，與相關用藥外部成本如何內化，藥廠與主管機關應於新藥研發，與用藥條件設定與管制上，主動予以改進。

最後，本文建議如下：

1. 面對新興科技發展時，主管機關宜採行謹慎之管制態度，而非僅鼓勵新興科技發展；亦非一勞永役、一律地「逕禁止風險行為之實施」，毋寧應於確保公眾健康與促進產業發展之間，取得良好的平衡點。
2. 面對新興科技發展之多樣性，法規架構與主管機關執行上，應保持彈性，並應諮詢產業之需求，即早公告相關管制路徑、管制條件，而相關管制措施之變更，亦應遵循法定程序為之。
3. 新興科技發展須有公眾信心之支持，故奈米藥品管制現況、審核方法，與主管機關目前尚須有哪些調整或不需有調整等，主管機關皆宜多作說明，以落實法規應力求透明之要求，並藉由資訊之廣泛揭露，充實消費者之自主權，以免未來奈米藥品「未可知」之風險具體浮現、成熟時，招致公眾的過度反彈，而阻斷奈米技術永續發展之利基。
4. 奈米藥品之界定方法宜兼採「狹義的尺寸界定法」與「廣義的功能界定法」，以妥適地分配舉證責任，以利公眾健康之即時保全，與避免過度侵害廠商的財產權。

5. 奈米新藥是否適用簡明新藥申請程序，宜多方審慎考量，並以系爭產品確屬 RLD 之複製品時，始得適用。另外，為確保我國奈米新藥上市申請程序之彈性，我國宜考慮增設 suitability petition、505(b)(2)之審核程序，賦予廠商援引他人機密機料之合法權利，以避免廠商須承擔不必要的舉證責任，或重複執行不必要的人體臨床試驗。
6. 因藥品安全係個案認定，且藥品安全之認定基礎為廠商提供之科學證據、人體臨床試驗數據等 NDA 資料，故相關證據、數據或統計方法、統計資料之審核，即有賴「適格」專家之把關，故相關專家之養成，跨部門資訊、人力資源之整合即屬刻不容緩。另外，申請案之分類亦應力求一致、透明與彈性，並以公眾安全之確保為皈依。
7. 藥品責任原則上雖屬嚴格責任，惟美國司法上之操作標準，有回歸過失責任標準之趨勢，故「藥廠之義務」，例如：說明義務、後續監督義務等，應即早有法規之明文，並於訴訟階段的舉證責任分配上，有所調整，以免司法救濟擬補藥品查驗登記採行的「附條件的安全」門檻之保護功能落空。
8. 藥品仿單外使用或誤用之風險管控或措施，皆宜存有具體、明確之法規範與判斷標準，而非由主管機關「單純」以「有必要」勒令下架或採行其他管制措施為由，「逕」限制廠商之財產權，而不負具體的說明義務，或溢脫法規之授權範圍，毋寧應有法規之明文、授權，如此病患於訴訟階段亦可有明確之舉證方向與基礎。
9. 受限於藥害救濟審議委員會之組成與調查權限非若法院，故藥害救濟法第 13 條第 1 款所列「藥物製造、輸入業者之責任」解釋上，應限縮於藥品設計瑕疵責任，且判斷標準應採行合理醫師標準。
10. 藥害救濟法應有將藥品「不可避免的危險」所產生之外部成本內化之功能，故藥害受害人因奈米藥品可能藏有之「發展上之危險」而死亡、障礙或罹患嚴重疾病者，亦應有藥害救濟法行政補償之適用。

參考文獻

中文書籍

1. Earl R. Babbie 著，陳文俊譯，《社會科學研究方法》，湯姆生，台北市（2005）。
2. 王泰銓，《歐洲共同體法總論》，三民，台北（1997）。
3. 朱懷祖，《藥物責任與消費者保護》，五南圖書出版公司，台北市（1997）。
4. 余萬能，《藥事行政與法規法規體系與架構》，自版（2009）。
5. 孫小萍，《處方藥產業的法律戰爭—專利侵權之學名藥實驗例外》，元照出版公司，台北（2007）。
6. 馬振基主編，《奈米材料科技原理與應用》，全華圖書股份有限公司，台北（2003）。
7. 郭麗珍，《產品瑕疵與製造人行爲之研究——客觀典型之產品瑕疵概念與產品安全注意義務》，神州圖書，台北（2001）。
8. 曾念國，《奈米技術應用於藥物傳輸的技術發展趨勢》，工業技術研究院產業經濟與資訊服務中心（2003）。
9. 傅昭銘〈奈米科學與技術之基本概念〉，《奈米技術——基礎、應用與實作》，高立圖書有限公司，台北（2005）。
10. 趙蘭英，《奈米醫藥技術發展趨勢與政策建議》，工業技術研究院產業經濟與資訊服務中心（2002）。
11. 劉吉平、郝向陽編著，《奈米科學與技術》，世茂出版社，台北（2003）。

中文期刊

1. 王毓正，〈論基本權之保護義務在不確定科技健康風險預防上之適用——以奈米科技與非游離輻射應用之相關健康風險預防為例〉，《興大法學》，第 7 期，頁 145-208，2010 年 6 月。
2. 吳行浩，〈論奈米科技之環境與健康風險之法規範必要性——以我國現行法秩序之因應與未來可行之立法方向爲中心〉，《科技法學評論》，第 7 卷第 1 期，頁 1-54，2010 年 6 月。
3. 希斯、戴維斯、胡德，林雅玲譯，〈奈米醫學瞄準癌症〉，《科學人》，第 86 期，頁 94-101，2009 年 4 月。
4. 李科逸，〈奈米產業民間導引規範先行——以美國推動奈米保險機制及自願性計畫法制爲例〉，《科技法律透析》，第 21 卷第 7 期，頁 39-58，2009 年 7 月。
5. 李科逸，〈奈米科技導入保險機制發展潮流〉，《科技法律透析》，第 20 卷第 8 期，頁 18-22，2008 年 8 月。

6. 李昂杰、陳郁庭，〈奈米科技對於健康之危害及法律對策——以我國既有法規之檢視與調適為中心〉，《科技法律透析》，第 17 卷第 12 期，頁 20-39，2005 年 12 月。
7. 余萬能，〈整編中藥法規解釋令函，建立中藥法規資料庫研究計畫〉，《中醫藥年報》，第 26 期第 3 冊，頁 503-598，2008 年。
8. 徐筱春，〈英國奈米科技自願報告機制之介紹〉，《科技法律透析》，第 20 卷第 2 期，頁 7-11，2008 年 2 月。
9. 陳郁庭，〈英國負責任奈米規範 (Responsible Nano Code) 之簡介〉，《科技法律透析》，第 20 卷第 8 期，頁 13-17，2008 年 8 月。
10. 陳郁庭，〈談業界控管奈米風險之自主管理機制〉，《科技法律透析》，第 20 卷第 4 期，頁 9-14，2008 年 4 月。
11. 陳郁庭，〈歐盟負責任奈米科技研究活動行為準則之簡析〉，《科技法律透析》，第 20 卷第 3 期，頁 2-8，2008 年 3 月。
12. 陳郁庭，〈探討美國關於奈米科技風險控管之規範芻議〉，《科技法律透析》，第 19 卷第 10 期，頁 7-12，2007 年 10 月。
13. 陳郁庭，〈奈米科技健全發展之重要基石〉，《科技法律透析》，第 18 卷第 6 期，頁 8-12，2006 年 6 月。
14. 陳郁庭，〈奈米科技的美麗與哀愁——談潛在的健康風險即法律管制〉，《科技法律透析》，第 17 卷第 8 期，頁 31-49，2005 年 8 月。
15. 程明修，〈行政法上之預防原則，食品安全風險管理手段之擴張〉，《月旦法學雜誌》，第 167 期，頁 127-136，2009 年 4 月。
16. 黃慧嫻，〈談製藥技術研發成果之特別保護機制 (上) ——以美國藥物法規為例〉，《科技法律透析》，第 19 卷第 8 期，頁 9-12，2007 年 8 月。
17. 葉雅婷，〈化療止吐藥 Aprepitant (Emend[®]) 介紹〉，《三總藥訊》，頁 1-10，96 年 11 月。
18. 劉憶成，〈暨有法規適用與制定特別法之抉擇——歐盟奈米醫藥規範爭議淺析〉，第 19 卷第 9 期，《科技法律透析》，頁 7-11，2007 年 9 月。
19. 劉憶成，〈奈米的遊戲規則——美國奈米法制簡介〉，《科技法律透析》，第 18 卷第 10 期，頁 2-6，2006 年 10 月。
20. 劉憶成，〈民主的奈米科技：奈米政策與奈米對話〉，《科技法律透析》，第 17 卷第 12 期，頁 40-61，2005 年 12 月。
21. 謝達斌、李百祺、王崇人，〈奈米探針開創光聲醫療〉，《科學人》，第 86 期，頁 102-105，2009 年 4 月。

中文學位論文

1. 何亮儀，《論藥品責任、藥害救濟與藥品回收制度》，國立成功大學法律學研究所碩士論文，2005年1月。
2. 李淑娟，《論奈米科技潛在風險之法律規範》，東海大學法律學研究所碩士論文，2006年1月。
3. 林玉玲，《藥物產品責任與藥害救濟之探討》，東吳大學法律學系碩士論文，2006年7月。
4. 許杏如，《藥品仿單標示外使用之民事責任與藥害填補機制》，國立成功大學科技法律研究所碩士論文，2009年6月。
5. 張睿元，《我國藥品管制架構之初探》，國立交通大學科技法律研究所碩士論文，2006年7月。
6. 趙美華，《奈米科技管理相關法律問題研究》，東吳大學法律學系碩士論文，2009年9月。
7. 謝旻光，《藥害救濟之研究》，東吳大學法律學系碩士論文，2004年11月。
8. 戴呈軒，《論我國奈米科技醫藥發展應有之法律規範》，國立清華大學科技法律研究所碩士論文，2010年11月。

中文論文集

1. 朱懷祖，〈論藥物消費者之燈塔——我國設立藥物受害人救濟制度之法律與經濟分析〉，收於《食品藥物與消費者保護：學說與案例研究》，頁123-163，五南圖書出版公司，台北市（1999）。
2. 林志六，〈資料專屬概述〉，收於《新藥開發與臨床試驗》，頁41-48，秀威資訊科技，台北（2008）。

其他中文參考資料

1. 血管支架（stent）是什麼？什麼是塗藥血管支架（Drug-Eluting Stent, DES）？，<http://www.medtronic.com.tw/TW/Therapy/VAS/VAS12.htm>（最後點閱日：2010年8月4日）。

英文書籍

1. ABOOD, RICHARD R., PHARMACY PRACTICE AND THE LAW (6th ed. 2011).
2. APPELBE, GORDON E & WINGFIELD, JOY, DALE AND APPELBE'S PHARMACY LAW AND ETHICS (7th ed. 2005).
3. BRAUN, DAVID B., OVER-THE-COUNTER PHARMACEUTICAL FORMULATIONS (1994).
4. BECKER, MAYNE M., KLEINSMITH, LEVIS J., and HARDIN, JEFF, THE WORLD OF THE CELL (2006).
5. CASTENDYK, OLIVER, DOMMERING, E. J. & SCHEUER, ALEXANDER, EUROPEAN MEDIA LAW

(2008).

6. PORAT, ARIEL & STEIN, ALEX, TORT LIABILITY UNDER UNCERTAINTY (2001).

英文論文集

1. Czaban, James N. & Levitt, Geoffrey M., *Drugs: INDs and Full NDAs*, in FOOD AND DRUG LAW AND REGULATION 317 (David G. Adams ed., 2008).
2. EUROPEAN GROUP ON ETHICS, *Ethical Aspects of Nanomedicine: A Condensed Version of the EGE Opinion*, in NANOTECHNOLOGY & SOCIETY (Fritz Allhoff & Patrick Lin eds., 2008).
3. Fletcher, A Peter & Shaw, Susan, *The Safety of Medical Products*, in THE TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL MEDICINE 410 (John P. Griffin & John O'grady eds., 2006).
4. Griffin, John P. & Shah, Rashmi R, *History of Drug Regulation in the United Kingdom*, in THE TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL MEDICINE 457 (John P. Griffin & John O'grady eds., 2006).
5. Hall, Ralph F., *FDA Regulation of Drugs*, in NANOTECHNOLOGY AND FDA-REGULATED PRODUCTS: THE ESSENTIAL GUIDE 43 (2009).
6. Hall, Ralph F., *FDA regulation of Medical Devices*, in NANOTECHNOLOGY & FDA-REGULATED PRODUCTS: THE ESSENTIAL GUIDE 75 (2009).
7. Hutt, Peter Barton, *The regulation of drug products by the United States Food and Drug Administration*, in THE TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL MEDICINE 565 (John P. Griffin & John O'Grady, eds., 5th ed. 2006).
8. Monica, John C., NANOTECHNOLOGY LAW (2011).
9. Muster, D., *The Ambiguous Nature of the Terms Hazard, Risk and Danger as Used by the Lay Public, Technologists and Attorneys*, in ENGINEERING, RISK, QUALITY AND THE LAW 23 (H.P. Rossmanith ed. 1996).
10. Schultz, William B. & Dotzel, Margaret M., *Generic Drugs: ANDA, Section 505(b)(2) NDAs, Patents and Exclusivities*, in FOOD AND DRUG LAW AND REGULATION 353 (David G. Adams ed., 2008).
11. Vodra, William, Kracov, Daniel, Newberger, Jennifer & Allen, Alena, *Drugs: General Requirements*, in FOOD AND DRUG LAW AND REGULATION 281 (David G. Adams ed., 2008).

英文期刊

1. Bawa, Raj, *Nanoparticle-Based Therapeutics in Humans: a Survey*, in 5 NANOTECH. L. & BUS. 135 (2008).
2. Cavers, David F., *Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: Its Legislative History and its Substantive Provisions*, 6 LAW & CONTEMP. PROBS. 2 (1939).
3. Evans, Barbara J., *Seven Pillars of a New Evidentiary Paradigm: The Food, Drug, And Cosmetic Act Enters the Genomic Era*, 85 NOTRE DAME L. REV. 419 (2010).
4. Faunce, Thomas A., *Nanotechnology in Global Medicine and Human Bio-Security: Private Interests, Policy Dilemmas, and the Calibration of Public Health Law*, 35 J.L.

- MED. & ETHICS 629 (2007).
5. Fennell, Lee Anne, *Property and Half-Torts*, 116 YALE L.J. 1400 (2007).
 6. Gilhooley, Margaret, *When Drugs are Safe for Some but Not Others: The FDA Experience and Alternatives for Products Liability*, 36 HOUS. L. REV. 927 (1999).
 7. Junghanns, JU & Müller, RH., *Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications*, 3 INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE 295 (2008).
 8. Jain, Kewal K., *Application of Nanobiotechnology in Clinical Diagnostics*, 53 CLINICAL CHEMISTRY 2002 (2007).
 9. Kimbrell, George A., *Nanomaterial Consumer Products and FDA Regulation: Regulatory Challenges and Necessary Amendments*, 3 NANOTECH. L. & BUS. 329 (2006).
 10. Laakmann, Anna Bartow, *The Impact of Systems Biology on the Pharmacogenomics Revolution*, in 4 NANOTECH. L. & BUS. 325 (2007).
 11. Lauritsen, KJ & Nguyen, T, *Combination Products Regulation at the FDA*, 85 CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 468 (2009).
 12. Liu, Deming, *Nanotechnology in China: Regulation and Patents*, 5 NANOTECH. L. & BUS. 465, 472 (2008).
 13. Maebius, Stephen & Jamison, Douglas, *Nanomedicine's Rising Stars*, 7 NANOTECH. L. & BUS. 115 (2010).
 14. Miller, John, *Beyond Biotechnology: FDA Regulation of Nanomedicine*, in 4 COLUM. SCI. & TECH. L. REV.1 (2002-2003).
 15. Moghimi, S. Moein, Hunter, A. Christy & Murray, J. Clifford, *Nanomedicine: Current Status and Future Prospects*, 19 J. OF THE FEDERATION OF AM. SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY 311 (2005).
 16. Morrison, Shalyn, *The Unmanned Voyage: an Examination of Nanorobotic Liability*, 18 ALB. LJ SCI. & TECH. 229 (2008).
 17. Noah, Lars, *This is Your Products Liability Restatement on Drugs*, 74 BROOK. L. REV. 839 (2009).
 18. Owen, David G., *Dangers in Prescription Drugs: Filling A private Law Gap in the Healthcare Debate*, 42 CONN. L. REV. 733 (2010).
 19. Paradise, Jordan et al., *Exploring Emerging Nanobiotechnology Drugs and Medical Devices*, in 63 FOOD & DRUG L.J. 407 (2008).
 20. Preble, Emilee S., *Preemptive Legislation in the European Union and the United States on the Topic of Nanomedicine: Examining the Questions Raised by Smart Medical Technology*, 7 IND. HEALTH L. REV. 397 (2010).
 21. Riehemann, K., Schneider, S. W., Luger, T. A., Godin, B., Ferrari, M., & Fuchs, H., *Nanomedicine—Challenge and Perspectives*, 48 ANGEWANDTE CHEMIE 872 (2009).
 22. Sadrieh, Nakissa & Espandiari, Parvaneh, *Nanotechnology and the FDA: What are the Scientific and Regulatory Considerations for Products Containing Nanomaterials?*, 3 NANOTECH. L. & BUS. 339 (2006).

23. Shifton, Mark D., *The Restatement (Third) of Torts: Products Liability - The ALI's Cure for Prescription Drug Design Liability*, 29 FORDHAM URB. L.J. 2343 (2002).
24. Strickland, Cindy H., *Nano-based Drugs and Medical Devices: FDA's Track Record*, 4 NANOTECH. L. & BUS. 179 (2007).
25. Till, Mary C., Simkin, Michele M. & Maebius, Stephen, *Nanotech Meets the FDA: A Success Story About the First Nanoparticulate Drugs Approved by the FDA*, 2 NANOTECH. L. & BUS. 163 (2005).
26. Varahramyan, K., Salyers, K., Orentlicher, D., Hall, R., Morris, E., & Kinney, E., *Transcript of the Live Symposium Interdisciplinary Approaches to Medical Nanotechnology: Defining the Issues*, 6 IND. HEALTH L. REV. 385 (2009).
27. Wolf, Susan M., Gupta, Rishi & Kohlhepp, Peter, *Gene Therapy Oversight: Lessons for Nanobiotechnology*, 37 J.L. MED. & ETHICS 659 (2009).

其他英文參考資料

1. Approval Letter, *available*
at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2003/21549ltr.pdf (last visited Aug. 15, 2010).
2. Borderline products, <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Doesmyproductneedalicenc/Borderlineproducts/index.htm#11> (last visited May 10, 2011).
3. Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology, <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm> (last visited Jul. 22, 2011).
4. Drugs details, *available*
at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (last visited Aug. 15, 2010).
5. Drug@FDA, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (last visited Oct. 23, 2010).
6. Drugs@FDA Glossary of Terms, chemical type, *available*
at: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079436.htm> (last visited Aug. 15, 2010).
7. FDA Nanotechnology Report Outlines Scientific, Regulatory Challenges,
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108954.htm> (last visited Jun. 22, 2010).
8. FDA Nanotechnology Task Force 2006 Public Meeting Transcript, <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/NanotechnologyTaskForce/ucm1114466.pdf> (last visited Apr. 15, 2010). *Cited from* John C. Monica, NANOTECHNOLOGY LAW § 5:18 (2011).
9. Germany resists EU regulation for 'nanotechnology' label for cosmetics, <http://www.nanowerk.com/news/newsid=13681.php> (last visited May 3, 2011).
10. Groups Challenge FDA on Nanotechnology Risks Consumers and Environmentalists

- Warn of Risks from Current Uses of Unregulated Nanomaterials at First-Ever Agency Hearing, *available*
 at: <http://www.foe.org/groups-challenge-fda-nanotechnology-risks-consumers-and-environmentalists-warn-risks-current-uses-un> (last visited Aug. 13, 2010).
11. Guidance for Industry Liposome Drug Products, *available*
 at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070570.pdf> (last visited Jun. 22, 2010).
 12. How we regulate medicines, <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/index.htm> (last visited May 9, 2011).
 13. Integrating Provenge into your Practice, <http://www.youtube.com/watch?v=CpT8Gpzi3vs> (last visited Mar. 24, 2011).
 14. Medicine & Medical Devices Regulation: What you need to know, *available*
 at: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/index.htm> (last visited May 10, 2011).
 15. Nanotechnology,
<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/default.htm> (last visited Jun. 22, 2010).
 16. Nanotechnology in Personal Care Products, *available*
 at: <http://www.foe.org/healthy-people/nanotechnology-personal-care-products> (last visited Aug. 13, 2010).
 17. Nanotechnology Regulation, SciTech Resources.gov (Aug. 13, 2003), http://www.scitechresources.gov/Results/show_result.php?rec=3284,
 18. Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier, *available*
 at: <http://www.google.com.tw/dictionary?langpair=en%7Czh-TW&q=transmission&hl=zh-TW&aq=f> (last visited Aug. 13, 2010).
 19. Nanolawreport, No Nano Regulation by FDA?,
<http://www.nanolawreport.com/2007/07/articles/no-nano-regulation-by-fda>, (last visited Feb. 17, 2009). *Cited from* John C. Monica, NANOTECHNOLOGY LAW § 5:31(2011).
 20. New Drug Application (NDA),
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm> (last visited Mar. 20, 2011).
 21. 'No data, no market' for nanotechnologies, MEPs say,
<http://www.euractiv.com/en/science/data-market-nanotechnologies-meps/article-180893>
 (last visited May 6, 2011).
 22. Rohit K. Singla, *Missed Opportunities: The Vaccine Act of 1813* (1998), <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/229/rsingla.pdf> (last visited Jul. 15, 2010).
 23. Singla, Rohit K., *Missed Opportunities: The Vaccine Act of 1813* (1998),
<http://leda.law.harvard.edu/leda/data/229/rsingla.pdf> (last visited Jul. 15, 2011).
 24. The Nanotechnology Safety Act of 2010 , <http://www.nanotortlaw.com/nanoblog/blog.aspx?entry=50> (last visited Aug. 20, 2010).

25. UK Nanotechnologies Strategy: Small Technologies, Great Opportunities (2010), *available at* <http://www.bis.gov.uk/assets/BISPartners/GoScience/Docs/U/10-825-uk-nanotechnologies-strategy> (last visited May 9, 2011).
26. U.S. Food and Drug Administration, Nanotechnology: A Report of the U.S. Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force (2007), *available at* <http://www.fda.gov/nanotechnology/taskforce/report2007.pdf>. (last visited May 9, 2011).
27. Use caution with colloidal silver, *available at*: <http://foe.org/colloidal-silver> (last visited Aug. 13, 2010).
28. What is Nanotechnology?, <http://www.nano.gov/html/facts/whatIsNano.html> (last visited Jun. 22, 2010).

