

論研究對象選取之正義原則 ——後基因體時代的新課題

李崇僖*

一、人體試驗之研究對象選取問題

以醫學研究為目的之人體試驗活動，其基本出發點在於謀求人類社會福祉，是屬良善之目的。但此種良善目的卻可能因為不重視研究倫理問題而受到質疑，進而成為不受歡迎的研究活動。是以為發展醫學知識，強化科學研究之倫理基礎乃是必要的過程。以美國此一走在科技尖端之國家為例，過去也曾經出現許多違反研究倫理之醫學研究，為提升社會大眾對醫學研究之信任與支持，美國聯邦政府乃於1978年頒佈「貝蒙特報告」(The Belmont Report)，內容揭示醫學研究應遵守之三項倫理準則，分別為尊重自主、善行原則以及正義原則。截至目前，許多機構內倫理審查委員會對於醫學研究計畫之審核，亦多以此三項原則為基準，此可為當代最著名的醫學研究倫理內涵。本文所要探討者，即為該報告中第三項原則之發展歷程、具體內涵以及未來可能面臨之挑戰。

所謂正義原則，乃是指研究對象之選取應符合公平正義，亦即不可為社會整體利益之理由而由少數且弱勢者去承擔研究風險。此原則在研究倫理中受重視之原因在於過去美國就有利用不知情的黑人從事梅毒研究之例，該研究活動讓黑人社區長期暴露在梅毒傳染之風險，刻意不給予積極治療，其目的僅在瞭解梅毒之感染途徑，此即著名的Tuskegee事件。¹經歷此事件及其他類似事件教訓，聯邦政府對於醫學研究之對象選取問題就更

* 中原大學財經法律系助理教授

¹ 關於此事件之回顧與評論，可參閱Susan Reverby, ed. 2000, *Tuskegee's Truths: Rethinking the Tuskegee Syphilis Study*, Chapel Hill: University of North Carolina.

為重視。然而，正因研究倫理審查開始重視此一正義問題，就會產生一種過度保護的傾向。亦即研究計畫為了避免受到相關倫理質疑，會刻意將較弱勢者排除於研究對象範圍之外，以增加研究計畫審查通過機會。此種傾向不只出現在種族議題上，亦出現在其他弱勢保護之議題上。舉例來說，1977年美國FDA對醫藥研究計畫頒布之準則即規定應排除可能懷孕的婦女參與新藥之初期試驗研究（early stage studies），理由是為保護胎兒受到不明風險。而此規定之實際影響則是許多醫藥研究都排除了女性成為受試者，以免因研究對象懷孕而影響研究之進行。長此以往，對於這些新藥可能造成的生理影響，並無法得致女性相關數據。此從另一方面而言即是讓女性在用藥上暴露於另一種未知的風險，實不符合醫藥研發之實質正義。為此，FDA乃於1993年修訂其政策允許女性參與醫藥研究，因為懷孕是屬於當事人可控制的事情，且對研究者而言要診斷女性是否懷孕亦相當容易，大可不必過度限制女性參與研究之機會。²不僅於此，國家衛生研究院（NIH）更於隔年發佈政策要求醫學研究須在臨床研究階段納入婦女及少數族群，除非有相當明確具有說服力之理由可將其排除，或以該研究而言可能傷害其健康之考量。³因此，在臨床試驗階段之研究設計上就必須將性別、種族等因素都一定比例地加以考量，不可刻意排除。

類似的問題在對於兒童之研究上更顯出爭議。傳統觀念上認為兒童是在研究上較容易受傷害的群體，因此應受到特別保護。然而近年來已有學者與實務界人士指出，例行性地排除兒童在醫藥研究上，往往使我們對於新藥的效果研究成果僅對成人有意義，而我們自動地在用藥上將兒童使用劑量減量，卻未必真的符合兒童之生理需求。因此應該增加對兒童之醫藥研究才能真正提供兒童需要之用藥。⁴然而亦有學者仍強調兒童參與醫藥研究之風險問題，反對增加對兒童之研究。⁵雖然NIH亦於1998年頒布之政策

² Food and Drug Administration 1993, "Guidelines for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs," in *Fed. Register* 58 (139): 39406-39416.

³ National Institutes of Health 1994, "NIH Guidelines on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research," in *Fed Register* 59: 14508-14513.

⁴ Holly Fernandez Lynch 2007, "Give Them What They Want? The Permissibility of Pediatric Placebo-controlled Trials under the Best Pharmaceuticals for Children Act," in *Annals of Health Law* 16.

⁵ Doriane Lambelet Coleman 2007, "The Legal Ethics of Pediatric Research," in *Duke Law Journal* 57.

中鼓勵將兒童納入醫藥研究，以增加對醫藥效果更周延之理解，⁶但實際上學界仍持續爭論將兒童納入此研究之風險過高。此爭論的背後反映的就是對於貝蒙特報告中所謂正義原則的解釋立場差異。因此，要釐清此問題，或延伸討論將來可能面臨之新問題，都必須先從該項倫理原則究竟應該如何實踐加以探究。

二、符合正義之選取方式及其審查

目前在主要文明國家中，凡人體試驗研究都必須經過倫理審查，此概念乃源自美國所新創之「機構倫理審查委員會」（IRB）制度。而正義原則作為研究倫理的一項原則，當然亦為IRB審查時所應重視之事項。倫理審查時應如何要求科學研究符合正義原則，其實本質上面臨一項難題，此即現實之不正義往往涉及更大的社會制度層面，企圖透過一項科學研究計畫去矯正此種不正義是不可能的。而倫理審查時只能針對該項科學計畫本身，因此，在此處所謂之正義問題不能過度解讀，否則任何科學研究計畫只要觸及種族或性別議題，很容易因為整體社會存在之種族不正義，或性別不正義而使人去質疑該項研究計畫之社會影響或科學效益未能使社會導向正義。基本上，科學研究仍有其求真求知的本質，不應將科學研究本身視為一種社會政策工具，而倫理審查也不應過度強調科學研究之成果可能帶來的社會影響是否為可欲。⁷

儘管有前述限制，IRB仍有責任去審查研究計畫是否符合正義原則，至於應如何審查才能客觀與合理，本文認為既然此原則是涉及研究對象選取標準之問題，則至少應包括以下幾項審查重點。

（一）該項研究計畫之選取對象為何。

研究計畫提出於IRB接受審查時，必須清楚交代該計畫所欲研究之對象範圍，例如該研究之對象是否有以種族、性別、年齡或特定疾病患者等

⁶ National Institutes of Health 1998, *NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Children as Participants in Research Involving Human Subjects*, March 6.

⁷ Timothy Murphy 2004, *Case Studies in Biomedical Research Ethics*, The MIT Press, pp. 153-158.

為研究範圍。此種研究對象之界定必須夠具體明確，且必須交代如何有效地將研究對象範圍內之人群納入成為研究參與者。例如在特定地區進行招募時，該地區是人口分佈是否足以符合研究對象設定之需要就是一項重要問題，否則就可能產生研究之實際參與者並不符合計畫書所界定之研究對象範圍。

（二）對研究對象之選取方式是否符合研究目的。

研究對象之範圍選取不應是隨意的或單純以研究進行方便為考量，這是很容易出現的研究倫理問題。科學研究有時會以醫院、監獄或學校等較為封閉的場所為對象，這是因為研究人員在此種環境下可能比較容易去接觸或說服（半強迫）研究對象參與研究，然而其研究之性質可能本質上與這些對象之特性並無特殊關連性，則這樣的研究對象設定並不符合正義原則。

（三）在研究上納入或排除特定研究對象之理由為何

即使招募或選取研究對象之方式符合研究設計上所描述之研究對象範圍，仍必須審查其所設定之研究對象範圍是否合理。首先要瞭解該研究設計是以何種理由決定研究對象範圍，例如若所研究之疾病為兩性皆可能罹患之疾病，為何僅以女性為研究對象，其考量之理由為何。就研究之利益與研究參與之風險相互平衡而言，參與研究者（小群體）應具有該研究利益所及者（大群體）之適當代表性。因此即使該疾病之男性罹患者較少，亦應符合比例地將男性納入研究對象中。

NIH在1994年之準則中並強調，若從先前研究中可發現不同群體（性別、種族等因素）對某種新藥有明顯不同之反應，則在該新藥之第三階段試驗時，應針對不同群體設計不同之研究，亦即將不同群體分別研究而非混同在一個研究計畫中。⁸另一方面，如果從既有研究中可發現對於特定群體的研究成果累積很多，而對另一群體的研究則明顯不足，則一項研究計畫亦可只針對該種過去受到忽視的群體進行研究，此種「補強研究」

⁸ National Institutes of Health, *supra* note 3.

(catch-up research) 並不因為只針對特定群體進行研究而被認為違反研究倫理。因此，IRB在審查研究計畫之對象範圍時，應要求研究者具體說明其對象設定，選取方式，以及對象設定之理由是否充分等，才算是盡到對研究倫理中正義原則之審查責任。

三、後基因體醫學時代之新課題

前述審查原則對於IRB成員而言固然是重要的任務，但即使做到IRB階段的把關，仍不能保證生醫研究能促進社會的正義而非加深不正義問題。畢竟科學研究之成果要如何被利用並非科學家自己，或是IRB委員所能控制之事。而面對人類基因組解碼完成後的所謂「後基因體醫學時代」，IRB在審查基因相關之生醫研究計畫時，將面臨更為困難的挑戰。在後基因體醫學時代中，藥物基因體學(Pharmacogenomics)儼然成為醫藥研究之新趨勢。所謂藥物基因體學就是透過對人類基因功能之瞭解，除了有助於研究基因治療等新治療手段或生物製藥標的與方法外，更可以比較分析相同藥物在不同個體身上之反應差異，此種差異具有哪些基因層面的基礎。透過此種研究成果，理想上可以將藥物分不同類，針對不同基因型的病患分別使用不同藥物，此即達到合理用藥，避免無效或副作用之情形。從提高治療效能，減少醫療資源浪費之角度而言都是值得追求的目標。美國學者Francis Collins(人類基因體計畫主持人)甚至說，到了2020年藥物基因體學將成為醫療用藥上的標準程序。⁹

然而在短期內要達到所謂「個人化」醫療的用藥控制實際上很困難，因為影響用藥反應的因素仍非常多，每個人的體質差異因素極多，很難在近期內得到臨床上可實用的研究成果。因此將人類分為不同社會群體，以此種分類作為一種簡化的分析工具，將可「加速」藥物基因體學之研究獲得成果。因為現今的技術與資源並不足以分析比對每個人的基因與用藥反應，只能採取此種小團體的策略。但要如何合理劃分研究對象團體？既然是藥物基因體學，自然免不了從基因差異性與接近性著眼，而種族概念作為分類工具又自然成為新的趨勢。然而種族差異並不等於基因差異，以開

⁹ Francis Collins 2001, "Implications of the Human Genome Project", JAMA, 285, pp. 540-544.

發特定種族專屬用藥之概念而進行之醫藥研究，其成果究竟是有利於該種族的成員，或是反而妨礙該種族成員的健康，值得進一步考慮。以目前在美國最受爭議的BiDil這藥物為例即可知，藥物之種族性研究有時可能反而對該種族成員並無立即好處。BiDil是一種治療心臟衰竭的藥，原本該藥之專利已經到期，因此學名藥廠可以進行價格競爭。然而該藥之原專利權人卻又以該藥對黑人特別有效之理由，重新申請了新的專利權，權利內容為以該藥針對黑人的心臟衰竭病症進行治療，竟亦獲得新的專利權。如此一來，黑人要治療心臟病時若要使用該藥，反而因為有專利保護而要付出比其他人更昂貴的價格，這實在不合理。¹⁰

另一方面，從基因層次所發展的預防醫學研究亦開始重視基因與疾病、環境關係之研究，因此哪些基因型可能容易罹患特定疾病就成為許多基因研究之重心。同樣的，當研究之變數在於基因時，許多研究者不免將種族分類視為一個方便且實際的研究設計。然而此種研究除了可能導致前述的將某一種族視為同一群人的謬誤外，也有可能因為是疾病研究而衍生出將特定疾病與某一種族加以連結的情況，僅而產生對特定種族有標籤化、污名化之效果。換言之，在後基因體醫學時代中，生醫研究幾乎等於都是基因研究，而基因研究上對研究對象的分類方式又經常是以種族作為分類基礎，如此一來即產生對前述正義原則之具體挑戰：研究對象分類的合理性基礎是否能以正義原則涵蓋？

四、族群研究倫理之建構過程

典型之正義原則乃是以選取研究對象之正當性為考量基礎，因為參與研究者將承擔部分風險，而研究所能產生之利益卻能擴及更多人，因此有必須防範以弱勢者為風險承擔者去造福大多數人之情況。然而基因模式之生醫研究，其研究目的很可能直接與研究對象所能代表之群體特性息息相關，例如為瞭解原住民在某種疾病上之高罹病率原因而進行之研究，自然是以該原住民族為研究對象及從中選取參與者。從正義原則的審查角度而

¹⁰ 關於BiDil專利權之相關分析，詳見李崇偉(2007)，〈生物科技專利族群化之社會影響與應有規範〉，《月旦法學雜誌第》第147頁。

言，往往很難提出有力的質疑。然而此並非意味著基因研究以族群為對象必然就是正當的研究，換言之，由於基因研究與傳統之醫學研究有本質上之不同，後者將所有人視為同一類型，其研究目的並不區分人種，因此特別需要規範研究對象選取之正義問題。而基因研究在本質上就已經將人群分類進行研究，因此所研究之對象與其選取之參與者具有直接之關連性與代表性，似乎無法認定其違反正義原則。有鑑於正義原則作為保護弱勢群體的一項倫理原則，在現實上將產生侷限性，我們需要發展新的原則作為補充，也就是一種關於族群研究的倫理原則，才能有效回應關於族群基因研究可能面臨之倫理問題。

對於特定種族進行基因相關之研究，其所產生之風險是對該種族內部之認同可能產生衝擊（例如血統不純正之說法），或者是疾病標籤化之社會印象。然而風險之存在不等於該研究不符合倫理，是否符合倫理應該問的是與風險有關的實質問題或程序問題。舉例而言，對該族群進行特定疾病之基因相關研究，或治療效果之基因研究，是否對該族群之公共健康促進有所助益？若是有幫助且該研究僅對該族群有幫助，則以該族群為對象進行研究在實質上就有正當性，雖然風險仍然是存在的；此外，既然基因研究可能對參與之族群產生風險，此種風險是否在告知同意之過程中有充分揭露？且此處所謂之告知同意究竟應該取得哪些人的同意？參與者個人的同意能夠代表一個族群嗎？該族群的正式代表可以代其成員決定參與研究與否嗎？如果集體同意為必要，此種集體同意如何進行呢？這些都是與研究風險相關的程序性問題。¹¹

基因醫學相關發展非常快速，許多研究機構都面臨著其研究必須尋求突破的龐大壓力。在此情形下，族群研究已經是許多生醫研究者的優先選擇。然而相對於科學研究之快速進展，與族群研究倫理相關的規範卻尚未建立，甚至連相關倫理自律規範也仍處於模糊狀態。本文認為，研究倫理的內涵必須因應科技發展而適度變遷，正義原則已經不足以回應基因醫學時代的需要，但新的研究倫理典範仍處於真空，亟待倫理學界與法學界各方專家更嚴肅地面對此課題。

¹¹ 有關族群研究之倫理規範，請參閱李崇偉，《原住民基因研究之倫理課題與規範初探》，《國立台灣大學法學論叢》，第三十六卷。

參考文獻

- 李崇僖 (2007), 生物科技專利族群化之社會影響與應有規範, 月旦法學雜誌第 147 期。
- 李崇僖 (2007), 原住民基因研究之倫理課題與規範初探, 國立台灣大學法學論叢, 第三十六卷第三期。
- Collins, Francis 2001, "Implications of the Human Genome Project", *JAMA*, 285
- Coleman, Doriane Lambelet 2007, "The Legal Ethics of Pediatric Research", in *Duke Law Journal* 57.
- Food and Drug Administration 1993, "Guidelines for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs," in *Fed. Register* 58 (139): 39406-16
- Lynch, Holly Fernandez 2007, "Give Them What They Want? The Permissibility of Pediatric Placebo-controlled Trials under the Best Pharmaceuticals for Children Act," in *Annals of Health Law* 16.
- Murphy, Timothy 2004, *Case Studies in Biomedical Research Ethics*, The MIT Press
- National Institutes of Health 1994, "NIH Guidelines on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research," in *Fed Register* 59: 14508-13.
- National Institutes of Health 1998, *NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Children as Participants in Research Involving Human Subjects*.
- Reverby, Susan ed. 2000, *Tuskegee's Truths: Rethinking the Tuskegee Syphilis Study*, Chapel Hill: University of North Carolina.