

# ddI 人體臨床試驗之背景與設計

國立中央大學 哲學研究所 博士生 時國銘

在 1991 年，一項跨國性的愛滋病 (AIDS) 新藥 (ddI) 人體臨床試驗突然出現問題，起因是當時其他相關研究證實，服用 ddI 的患者至少會有 0.2% 的死亡率，這一新資訊為當時負責瑞典地區試驗的醫師們帶來困擾，並迫使他們重新反省該試驗的可行性。針對這一爭議性的試驗，在接下來的三篇文章中，我們將依據紐倫堡守則、赫爾辛基宣言和 CIOMS/WHO 國際倫理準則，分別進行審查，本文的目的則是說明該試驗的設計與背景，並提供相關資訊。

自從美國疾病控制中心在 1981 年 6 月 5 日首度披露愛滋病病例之後，科學家隨即投入愛滋病的研究工作，並陸續研發出數種抗愛滋病病毒的藥物，如 AZT (zidovudine)、ddI (dideoxyinosine)、ddC 和 D4T 等。在這些藥物中，AZT 是一種胸腺類似物，具有抑制多種動物反轉錄<sup>?</sup>病毒的作用，能有效對抗愛滋病病毒。AZT 的第一階段人體臨床試驗 (註一) 開始於 1985 年 7 月，第二階段人體臨床試驗則在 1986 年和 1987 年間進行，試驗結果顯示，在 282 例受試者中，AZT 組 145 名，病死

率 6.2%，對照組 137 名，病死率 39%，受試者用藥後有延緩愛滋病發展、改善全身症狀、增強免疫功能和減輕機會性感染等作用，證實 AZT 是一種能有效對抗愛滋病的藥物，但長期服用則會產生嚴重副作用，如骨髓抑制、消化道和神經反應等等。在 1987 年 3 月間，美國、英國、法國和挪威等國陸續核准 AZT 上市，直到 1988 年，全球已有至少 50 個國家使用 AZT。(註二)

繼 AZT 之後，當時科學家研發成功的抗愛滋病藥物，除了 ddC 之外，還有 ddI。ddI 是二脫氧核<sup>?</sup>類化合物，同樣具有抑制反轉錄<sup>?</sup>病毒的作用，由美國 Bristol-Myers 藥廠研發製造。ddI 的第一階段人體臨床試驗在 1989 年間進行，1990 年開始第二階段人體臨床試驗，試驗結果顯示，ddI 可有效延緩愛滋病發展，改善 T<sub>4</sub> 和 p24 抗體水平，並對機會性感染、癡呆、腫瘤有明顯的改善作用，其適應症是不能耐受 AZT 治療者、對 AZT 無反應者、成人愛滋病患者或六個月以上的兒童患者。至於 ddI 的副作用，除了肝炎、失眠、腹痛等症狀之外，最嚴重的是會引起致命的胰腺炎。

這一致命的副作用，在 1990 年已由其他研究單位證實（註三），美國食品藥物管理局（FDA）在 1991 年批准 ddl 上市之後，由 Bristol-Myers 藥廠所進行的 ddl 第三階段人體臨床試驗，同樣得出一致的結論，該試驗的結果顯示，服用 ddl 引起胰腺炎的機率在 1% 至 10% 之間（註四）。

在上述說明中，細心的讀者或許會發現一不尋常現象，那就是按照正常程序，通常是在完成第三階段人體臨床試驗之後，藥廠才能開始提出新藥上市申請，但 ddl 的情況卻極為特殊，當 ddl 第三階段人體臨床試驗尚在進行中，ddl 便已獲准上市。這種在臨床研究進行中提前核准藥物上市的情況，便是所謂的雙軌制（a parallel track）。在美國藥物管理史上，雙軌制的施行無疑是一項創舉，同時也反映出主事者順時應變的開放心態。事實上，這一構想原先是由愛滋病患者團體所提出，繼而在協商溝通的過程中，才普遍贏得研究人員和政府官員的認同，其支持理由主要有下列三點：有必要縮短藥物試驗的時間，因為新藥獲准上市前的臨床試驗過程曠日費時（至少需要四年時間），這對隨時可能發病的愛滋病患者而言，毋寧緩不濟急；儘管愛滋病患者可以經由加入試驗的途徑取得新藥，然而受惠人數畢竟極其有限，因為受試患者可能被分配到對照組，而且為挑選適當受試者所設下的門檻往往會使許多人被拒於門外；愛滋病是一種絕症，愛滋病患者為求延續生命，應有自主權自由取得相關藥物。（註五）明顯可見，雙軌制合乎仁愛原則和自主性原則，確有其倫理可行性，不過，這一作為可能帶來的風險卻也不小，尤其在 ddl 的致命副作用得到證實，但預防機制尚未完

全掌握的情況之下，如果仍執意讓 ddl 提前上市，依據風險/利益平衡的觀點，那毋寧是一種不負責任的作法。那麼，是否因為這一巨大風險，雙軌制便喪失合理性而必須中止？抑或雙軌制所帶來的利益大於風險，因此值得繼續推行呢？這一道德難題頗類似我們將要審查的試驗所引發的倫理爭議：是否 ddl 的致命副作用使得 ddl 試驗失去繼續進行的倫理依據？抑或儘管有此風險，我們仍有充分的道德理由繼續進行試驗？在針對這一主要爭議暨其他相關問題進行審查之前，我們先說明該試驗的設計內容：

時間：1991 年

受試對象：人類免疫缺陷病毒（Human Immunodeficiency Virus, HIV）呈陽性反應者

目的：試驗 新藥 ddl 的藥效是否比 AZT 更好（AZT 是當時所知能延緩 HIV 陽性反應患者發病時間的最佳藥物）；ddl 和 AZT 混用的藥效。

試驗組別：a 試驗組：服用 ddl；服用 ddl 和 AZT。

b. 對照組：服用 AZT。

試驗設計 1：

隨機分配。

試驗設計 2：

非盲（not blind），受試者知道自己加入的組別。

試驗設計 3：

充分告知受試者該試驗的風險和利益：ddl 只能延緩 HIV 陽性反應患者發病的時間，而不能根治愛滋病；不確定單獨服用 ddl 的效果會

優於（或劣於）服用 AZT； 有理由相信混用 ddl 和 AZT 的效果會更好；

服用 ddl 的最大風險是可能會併發胰腺炎致死，預估的致死率為 0.2%。

#### 試驗設計 4：

受試者享有充分自主權，可自由決定加入或退出試驗。（註六）

此外，在本試驗進行中，其他研究機構證實服用 ddl 確有 0.2% 左右的致死率，為此本試驗的執行醫師深感不安，並重新檢討試驗的可行性。不過，截至當時為止，本試驗尚無受試者死亡的事件發生。

#### 註釋：

註一：按照美國食品藥物管理局（FDA）的規定，在核准新藥上市之前，新藥必須經過三個階段的人體臨床試驗測試。第一階段主要進行藥物的安全性研究，通常在少數健康受試者中進行，所需時間平均在六個月到一年之間，約有 29% 的藥物無法通過這一階段的試驗。第二階段主要在測試藥效，並提供藥物安全性的進一步證據，這些研究通常耗時約兩年時間，目的在評估藥物的治療價值，受試者以需要該藥物治療的患者為主，受試人數約需數百人，在這一階段大概有 39% 的藥物會被刷掉。第三階段主要進行長期安全性和藥效研究，目的在評估藥物的風險/利益值，受試人數約需數千人，並在數個研究中心進行，試

驗時間則在一至三年之間，在這一階段只有 3% 至 5% 的藥物無法通過試驗。Jeffrey Levi, 'Unproven AIDS Therapies: The Food and Drug Administration and ddl', Biomedical Politics, ed. K. Hanna Washington DC: National Academy Press, 1991) 頁 12。

註二：邱仁宗（1999）：《艾滋病、性和倫理學》，首都師範大學出版社，頁 91-92；行政院衛生署，省政府衛生處編印（1991）：《愛滋病全貌》，頁 293-295。

註三：1990 年 3 月 12 日，The Wall Street Journal 報導有六名愛滋病患者死於 ddl 的臨床試驗中，死因為服用 ddl 後引起的胰腺炎，致死率為 0.1%，該試驗由 National Cancer Institute 研究員 Robert Yarchoan 領導的團隊所進行。<http://www.aidsinfobbs.org/articles/wallstj/90/078>

註四：見 Bristol-Myers 藥廠向醫療人員發出的有關 ddl 的副作用的警告函，<http://www.medscape.com>

註五：關於這一雙軌制的緣起與推行過程，請見 'Unproven AIDS Therapies: The Food and Drug Administration and ddl'，頁 9-37。

註六：Torbjorn Tannsjo, 'The Morality of Clinical Research: A Case Study', Bioethics: An Anthology, ed. Helga Kuhse and Peter Singer (Blackwell Publishers, 1999), 頁 449-50。