

# 藥物的 上市登記與管理

■ 徐立峰

藥物安全是人命關天的大事，因此在研發藥物的過程中，必須有非常周全的法令制度來規範，而藥物上市後的監督體系更是保障民衆用藥安全不可或缺的防護網。

## 藥物管理的起源

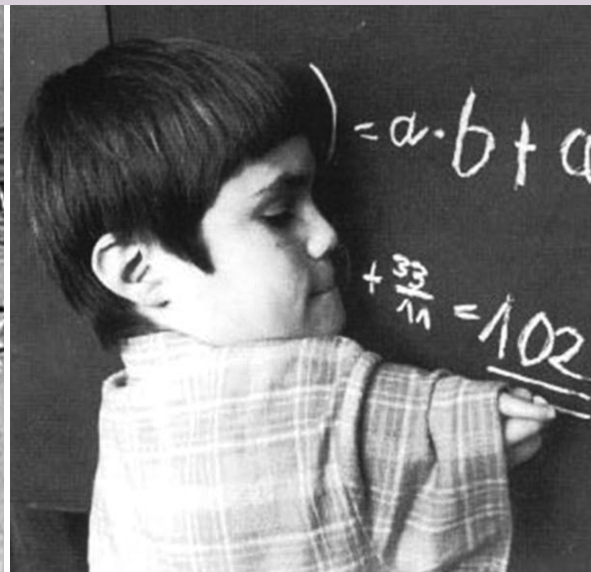
身處現代，藥物早已在我們的日常生活中扮演了重要的角色，例如：擦傷所需要的消毒藥水、扭傷所需要的消炎止痛藥、感冒所需要的退燒藥等。藥物幾乎是每個人的一生中都會接觸到的東西，由於藥物攸關人體健康及安全，因此必須經過很嚴格的測試，包括體外試驗、動物試驗與人體臨床試驗來證明其療效與安全性，然後經過政府機構嚴格審核後才能上市。這些大家可能早已視為理所當然的事，其實是歷經一次又一次的慘痛教訓才學到的，在 20 世紀初期可絕非如此。

在 1937 年時，美國的 Massengil 藥廠曾把磺胺藥溶於一種助溶劑二甘醇中，由於當時並沒有任何法規要求藥廠在上市前必須進行所謂的安全性測試，因此 Massengil 藥廠就這樣公開銷售了。然而，在上市幾星期內卻造成美國田納西州三百多人中毒，107 名兒童死亡的事件。事後追查才發現，所加入的二甘醇屬於工業用的助溶劑，會導致嚴重的腎衰竭。

這起轟動全美的事件迫使美國開始立法要求，所有新藥在上市前都必須先在動物身上完成安全性試驗，並且在外包裝的標籤上說明如何使用，但那時仍未要求須有人體臨床試驗的數據。

直到 1960 年代，發生了沙利竇邁（thalidomide）的悲劇，才讓藥物管理的法規有了重大的轉變。當時由德國 Chemie Grunenthal 藥廠生產的藥物沙利竇邁主要是做為鎮靜劑及止吐劑，由於效果奇佳，廣泛使用在懷孕婦女身上。沒想到在數年後發現，這藥竟會導致懷孕婦

**藥物攸關人體健康及安全，必須經過很嚴格的測試，並經過政府機構嚴格審核後才能上市。**



孕婦因服用沙利竇邁而產下畸形的新生兒，據估計當年至少有 1 萬名，沙利竇邁的悲劇已成為人們心中永遠的痛。（圖片來源：Luciana Christante）

女產下四肢萎縮，形體有如海豹狀的畸形新生兒。各國雖然緊急回收，卻為時已晚，估計當時全世界至少有 1 萬名嬰兒受害。

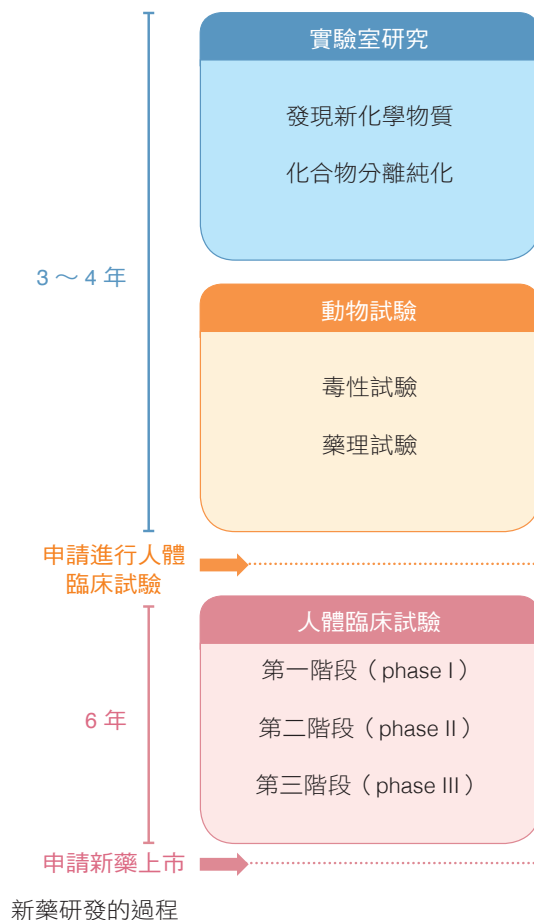
這起重大的悲劇促成了今日藥物管理系統的建立，世界各國政府開始強力要求新藥在上市前必須提供更嚴謹的毒性試驗評估，與充分的人體臨床試驗數據，並且經過政府審查核准後才能上市銷售。

在歷經多年的變革後，全球的藥物管理制度已漸趨完整，並由衛生主管機關承擔管理權責。在這篇文章中，就讓我們一起看看一個藥物究竟如何才能申請上市，以及上市後在市場上又是如何受監督管理！

## 藥物研發過程

新藥研發其實是一個漫長且嚴謹的過程，一般來說，開發一種新藥所需的時間約為 10 年，主要可分為 3 大階段：實驗室研究、動物試驗、人體臨床試驗。

一開始的實驗室研究主要著重在尋找有效的化合物，來源可能是動、植、礦物，或來自於實驗室的化學合成。為了尋找這



些有發展潛力的化合物，科學家往往得花費兩、三年以上的時間摸索研究，接下來還要繼續進行化合物的分離與純化，以及配方劑型的研究。據統計，平均每 10,000 個實驗室研究的化合物中，只有少數一、兩個能夠「過五關、斬六將」，成功取得上市許可，可見其難度之高。

## 動物試驗階段

在動物試驗階段，主要是把實驗室研究階段中發現的新化合物先在動物體內進行毒性試驗與藥理試驗，初步觀察藥物的療效與安全性。為了避免不同物種之間對於藥物的反應有所差異，一般而言，衛生主管機關會要求在兩種不同的哺乳類動物身上試驗，例如：大鼠、狗、兔子等。

這個階段最重要的目的包括：了解藥物在體內的排除過程，是否會在投藥後蓄積在器官中，對器官產生不可逆的毒性；長期投藥後，是否有致癌性與致突變性；藥物的毒性劑量與致死劑量等。為了安全起見，這些問題都必須在進入人體試驗階段前獲得初步的解答。

為了確保原始數據的可靠性和完整性，世界各國的衛生主管機關都要求試驗執行機構必須恪遵「優良實驗室操作規範」（Good Laboratory Practice, GLP）的規定進行試驗。舉凡從動物試驗的執行，到採取血液樣品與分析，都必須有內部標準操作程序做為試驗流程的依據。

一般的新藥在經過一系列動物試驗，初步證實其療效與安全性後，才能向衛生主管機關申請「試驗中新藥」，通過審核後才能進行人體的臨床試驗。目的無非是希望透過這些動物試驗的數據，評估進行人體臨床試驗的風險，否則冒然進行人體的臨床試驗，不僅有違醫學倫理，更可能導致受試者



動物試驗對於藥物研發具有不可抹滅的價值，對於所有的實驗動物，我們應該心存感激。（圖片來源：Novartis AG）

受到傷害或死亡，致使藥物的開發計畫必須中止。試想，如果一個藥物在動物試驗中就已經發現會增加癌症的發生機率，這樣的藥物還能使用於人體嗎？

動物試驗的數據其實是做為核准人體實驗的一個重要基礎，實際上也很難完全被取代。但在保護動物的觀念普及，以及國際潮流的趨勢下，針對動物試驗的執行，國內目前也不斷地提倡「3R」倫理原則，包括：取代（replacement）、減量（reduction）、精緻化（refinement），目的無非是希望能夠在道德與研究利益的天秤兩端上取得一個平衡點。

## 人體臨床試驗階段

藥物在進入臨床試驗階段前，雖然已經經過動物試驗的種種評估，最後還是得經過人體臨床試驗的考驗，才足以證實它的療效與安全性。臨床試驗階段在整個藥物研發的時程中，不僅耗時、耗錢、耗力，而且往往是失敗率最高的階段。



人體臨床試驗（圖片來源：Nestlé）

為使人體臨床試驗進行時能確實保障受試者的權益，所有的臨床試驗都必須經過人體試驗委員會審核通過後才能執行。新藥臨床試驗階段主要可區分為3個不同時期，每一個時期的目標也有所不同。

第一期臨床試驗（phase I）通常只會招募少數的健康志願者，人數5～50名左右。第一期試驗是藥物首次使用於人體的試驗，它的主要目的是了解藥物在人體中的安全性，是否會引起嚴重的副作用，而非探究藥物的療效。或許有人會納悶，藥物既然是用來治療病人，為什麼要選擇健康志願者做為試驗對象？原因在於健康志願者通常有較佳的耐受性，對於一些藥物所引起的副作用較不至於發生立即性的生命危險。當然也有一些例外的狀況，例如針對抗癌

藥物的研發，第一期試驗通常就直接在病患身上進行。

第二期臨床試驗（phase II）通常會招募100～200名病患進行試驗，主要目的是測試藥品的療效。在這個階段，通常會選擇3種不同藥物劑量進行試驗，藉以了解病患對於不同劑量的療效反應，也會在這個階段決定後續的試驗中藥物的給藥次數、給藥途徑等。嚴格說起來，第二期臨床試驗所提供的資訊其實是為第三期臨床試驗鋪路。

藥物在完成第一、二期臨床試驗後，接下來要面對的就是第三期（phase III）臨床試驗的嚴峻考驗。第三期臨床試驗通常是大規模的試驗，受試者往往可能超過千人，更有甚者可能高達數千人。第三期臨床試驗的

**為使人體臨床試驗進行時能確實保障受試者的權益，所有的臨床試驗都必須經過人體試驗委員會審核通過後才能執行。**



面對龐雜的數據資料，審查人員得抽絲剝繭仔細尋找可能發生的問題。(圖片來源：History Office, U. S. Food and Drug Administration)

目的主要是進一步確認第二期臨床試驗的療效，以及藥物長期使用的影響。在這個階段的試驗中，會與沒有藥品成分的安慰劑或現行已上市的藥物進行療效的比較。

由於第三期臨床試驗的結果往往是藥物申請上市許可的最重要依據，但也由於耗時最久、耗費最大，對於所有參與其中的醫生與科學家，面對這個「一翻兩瞪眼」的結果，無不既期待又怕受傷。如果獲得一個正面的試驗結果，代表藥物有很高的機會能夠上市。倘若是一個負面的試驗結果，科學家多年來的一切努力可能就得付諸流水了。

## 新藥申請上市

當藥廠完成所有的臨床試驗後，就可以向各國的藥品管理機構申請新藥上市

許可。美國的管理機構是食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA)，歐盟是歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA)，在台灣則是衛生福利部轄下的食品藥物管理署。

為了建立嚴謹的新藥審核體系，國內的衛生福利部（當年是衛生署）在民國 87 年時正式成立了「財團法人醫藥品查驗中心」，負責藥物在申請上市前的資料評估審查工作、協助提供藥廠有關上市前的試驗諮詢服務等。

筆者曾有幸在該中心擔任審查員長達 5 年之久，負責藥物上市前的審查工作。這是一項重要也極具挑戰性的工作，因為藥物的研發時程往往動輒 10 年以上，期間所完成的試驗資料更是龐大，審查人員往往得鎮日埋首於「資料山」中，鉅細靡遺地檢視所有

**台灣在近年來已陸續建立相關的上市後藥物監控機制，目的是透過各種上市後的追蹤系統，確保用藥的品質與病人的健康。**

在研發藥物的過程中，必須有非常周全的法令制度加以規範，藥物上市後的監督體系更是保障民眾用藥安全的最後一層防護網。

數據的正確性，因為每個決定的背後都可能攸關病患的安全，壓力可謂不小。

此外，由於藥物的審查過程經常橫跨各個不同的專業領域，包括：藥物的生產製造、藥物療效與安全性的評估、數據的統計分析等。也因為每個人在思考的過程中經常會有不自覺的盲點，因此如何能夠讓不同專業領域的審查人員對話，仔細地確認每個環節，其實也是這份工作的一個挑戰。

## 藥物上市後的管理

藥物的使用就如同兩面刃一般，它能夠發揮療效治癒病人，但在使用上也有危險的一面。

儘管藥物在上市前已經進行過非常大規模的臨床試驗，但是有些藥物的副作用發生的機率非常低，可能需要在成千上萬人身上才可能發現。因此，當藥物核准上市後，各國的藥物管理單位就會要求藥廠必須定期通報藥物相關的不良反應事件，並進行長期性的追蹤。同時會藉以評估是否需要採取一些必要措施來降低用藥的風險，例如：在藥品使用說明書（仿單）中加註警語，甚至強制藥物回收下市等。我們通常會把這個階段的工作稱作「上市後臨床試驗監視期」，也有人把它稱作第四期的臨床試驗（phase IV）。

多年來其實就有不少藥物因為在上市後發現有嚴重的副作用，最後遭到下架回收的命運，其中最著名的例子就是由默克藥廠所生產製造的藥物偉克適（Vioxx<sup>®</sup>）。

這個用來治療關節炎的藥物，當年可是能夠為默克藥廠帶來每年 25 億美元的銷售額，不過後來發現這個藥物有導致嚴重心血管疾病的風險，因而被迫撤離市場。又如：數年前某減肥藥品因為會造成心肌瓣膜損傷而下市，不得販售。

台灣在近年來已陸續建立「藥品不良品通報系統」、「療效不等性通報系統」、「主動監控國外藥品品質」、「市售品抽驗及製造廠稽查」等相關的上市後藥物監控機制，目的無非是希望能夠透過各種上市後的追蹤系統，確保用藥的品質與病人的健康。

藥物安全是人命關天的大事，因此在研發藥物的過程中，必須有非常周全的法令制度加以規範，藥物上市後的監督體系更是保障民眾用藥安全的最後一層防護網。雖然目前世界各國對於藥物的審查管理仍然非常嚴格，但沒有任何一個制度是完美的。如何再進一步落實現今的藥物管理法規，是未來需努力的方向。

---

徐立峰  
財團法人醫藥品查驗中心

---