



巴金森氏症的藥物治療

從化合物到藥物

從化合物到藥物

美國的藥物申請程序

在美國，藥物是由食品藥物管理署(FDA)管理的。由於開發一種能夠減少疾病折磨或是治癒疾病的藥物將替藥廠帶來鉅大的商業利潤。食品藥物管理署的責任就是確保藥廠無法為了圖利而讓藥品草率上市，卻罔顧藥物的安全性與有效性。

美國的新藥申請大概是全世界最嚴格的。依最近的統計，一種藥品平均需要耗費十五年以及五億美金才能由實驗室到藥房上市。而五千種進入臨床前測試的化合物大約只有五種能到達人體試驗的階段，而最後真正能上市的卻只有一種。



巴金森氏症的藥物治療

從化合物到藥物

藥廠收集從全球各種動植物萃取出的化合物，這些化合物有的來自傳統療法的祕方，有的來自能夠抗病的動物。有些已經顯示出其治療其他疾病的安全與有效性。當這化合物被確認後，它要經過下列步驟才能申請為藥物上市：

臨床前測試(Preclinical Testing)

藥廠要經過實驗室及動物實驗以確認化合物的安全性和有治療某種病症的效果。FDA 規定動物實驗要包括至少兩種動物(通常是老鼠和猴子)。動物實驗主要在探測化合物是否會有毒，以及研究化合物在體內的分佈，例如要治療巴金森病就必須確定化合物能到達腦部。

檢驗新藥的申請(Investigational New Drug Application)

藥廠在收集到足夠的化合物在活體外細胞組織和活體內動物實驗的資料後，就可以具文向 FDA 作檢驗新藥的申請，開始人體實驗。新藥申請書中必須提出化合物的化學結構及生產方式以確保品質的穩定，並提出使用有限數量化合物於臨床實驗的申請方案，同時還可以為所有的結果要求十七年的專利。



巴金森氏症的藥物治療

從化合物到藥物

如果此化合物在以往的動物實驗有明顯的副作用，FDA 會要求藥廠更改臨床實驗的方案以收集更多的實驗數據，也可能要求更多的血液和尿液檢驗或磁共振和正電子掃描的結果。

如果此化合物是用來治療巴金森病的，那麼各種用以測定巴金森病活動能力等級的測試，如 Hoehn & Yahr 的簡易臨床嚴重度分期法、UPDRS 的巴金森病臨床症狀評定表，或簡易智能測試法(MMSE)，會被用來判斷這化合物的功效。

在臨床實驗的階段，所有的結果要記錄下來，定期送到測試單位的審核委員會檢核，並送至 FDA 備案。檢驗新藥申請通過後，才能開始臨床實驗。臨床實驗可以分為三個階段：

第一階段臨床實驗(Clinical Trials, Phase I)

這一階段的實驗是把化合物用於 20 到 80 位健康的志願測試對象。這階段主要是研究藥物如何被吸收、分解、排出以及作用的時間、安全性及有效的劑量。有的藥廠會利用此階段的實驗成果來吸引投資。FDA 需要評估此階段實驗中所報告的不良反應。本階段的實驗大約需要一年六個月。通常進行第一階段臨



巴金森氏症的藥物治療

從化合物到藥物

床實驗的藥品大約有 30% 未能進入第二階段臨床實驗。失敗的原因主要是藥品未能被有效吸收或是藥物的安全性有問題。

第二階段臨床實驗(Clinical Trials, Phase II)

本階段要探討的是新藥是否有效以及最適當的劑量，這是開發新藥最困難也是最重要的程序。

在這一階段，大約有 100 到 300 位志願的患者會參與一項雙盲、使用安慰劑、隨機選擇的實驗。選取如此多的患者是為了剔除某些不適合的受測者，如有些患者不能忍受此化合物，有些會因為無效而退出，或有人根本不是所測試疾病的患者。這項測試必須要有足夠的患者以提供充份的數據。

在實驗中，受試者服用的化合物可能是真的，也可能是完全沒有藥效的安慰劑，但是服用者和醫生都不知道。如果受試者曾經服用過類似的化合物，那麼要停止一段時間，等藥性完全消失後才能參加測試。在服藥前後，受試者要接受巴金森病活動能力等級的測試，而且還要接受各種血液和尿液實驗或磁核共振和正電子掃描的測試。這一階段進行到一半時，受試



巴金森氏症的藥物治療

從化合物到藥物

者要停藥一段時間，等藥性消失後，換藥繼續受測，也就是本來服用化合物的改服安慰劑，本來服用安慰劑的改服化合物。

此階段的實驗完成後，藥廠會將結果依照年齡，服藥期間等因素歸納分析，以進一步瞭解那一類的對象反應最好。如果這化合物沒有明顯的功效，或是效果沒有比市面上同類的藥物更好，那麼藥廠會趁機撤銷申請，以減少進一步的損失。如果測試效果良好，那麼藥廠會進入下一階段的實驗。但是在這一階段發現的任何副作用都需要向 FDA 報告。

第三階段臨床實驗(Clinical Trials, Phase III)

第三階段的實驗是一個大規模，數個醫學中心參與的雙盲實驗，大約有 1000 至 3000 位患者參加。它的目的不僅是要證實與比較現有其他藥物的功效，而且還要測出最適合的劑量，也就是能達到最大功效和最少副作用的劑量。在這一階段還要測試這種化合物對其他藥物的排斥性，同時也會用於剛診斷出巴金森病而尚未服用任何藥物的患者以確定這化合物的使用對象。

整體來說，第二和第三階段的測試各需要二到三



巴金森氏症的藥物治療

從化合物到藥物

年的時間才能完成。在藥物測試期間，我們很難知道它的進展，由於商業競爭，在年會或文摘上發表的結果通常都是至少一年以後的消息。

新藥物的申請(New Drug Application)

在所有的臨床實驗完成後，如果結果證實了藥物的安全性和有效性，藥廠要把從第一天實驗到實驗完成的結果分析好送到FDA作新藥申請。申請書通常包括超過十萬頁，重達數噸的報告。審核時間大約要一年到一年半。通過後，此化合物會以一新的名稱上市。然而，藥廠在藥物上市後還是需要定期送繳有關副作用及品質管制的報告。FDA有時會規定藥廠對某些藥品做進一步的第四階段臨床實驗以評估長期的效果。

依據美國藥物研究製造所的調查，目前有十六種巴金森病的藥物正在進行臨床實驗中，其中有一半已進入第三階段的實驗。對巴金森病患者來說，這正是我們的希望所在。另外，也有一些在國外已經上市的藥物正在國內進行臨床實驗。相信就如美國的 Abraham Lieberman 教授在去年底亞太帕金森症協會第三屆國際研討會所說，「基於我們目前對巴金森病的瞭解，短期內應會有更好的藥品出現。」



巴金森氏症的藥物治療

從化合物到藥物

註：

台灣行政院衛生署對於新藥上市亦有嚴格的藥品優良臨床試驗規範。其中藥品研發之階段分為四期，前三階段臨床試驗與美國雷同。第四階段則屬監測已上市藥品的安全性，適用性及藥品交互作用。詳細資料請查台灣行政院衛生署網站。

<http://www.doh.gov.tw>

參考文獻：

1. “Drugs: From Compound to Pharmacy”, Pauline Salvucci, Web of Care, July, 2000
2. “The Drug Development and Approval Process”, Spilker, B. A., Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
3. “Overview of the Drug Discovery and Development Process”, Juan Sanchez-Ramos, Parkinson’s Disease Update, Issue 111, 2000





巴金森氏症的藥物治療

從化合物到藥物

美國新藥的開發和申請程序

臨床前 測試			檢驗新藥的申請			臨床實驗			新藥的申請			總共時間		FDA 附加的上市後測		第四階段		
年份			6.5			第一階段			第二階段			第三階段			1.5		15	
測試人數			實驗室動物 試驗			20-80 健康者			100-300 志願患者			1000-3000 志願患者			審查及 批准			
目標			研究生物反 應和安全性			決定安全 性和劑量			評估藥效 和副作用			確認藥效和長 期不良反應			1 種通 過申請.			
上市後 成功率			5000 種化合物			5 種進入臨床實驗												