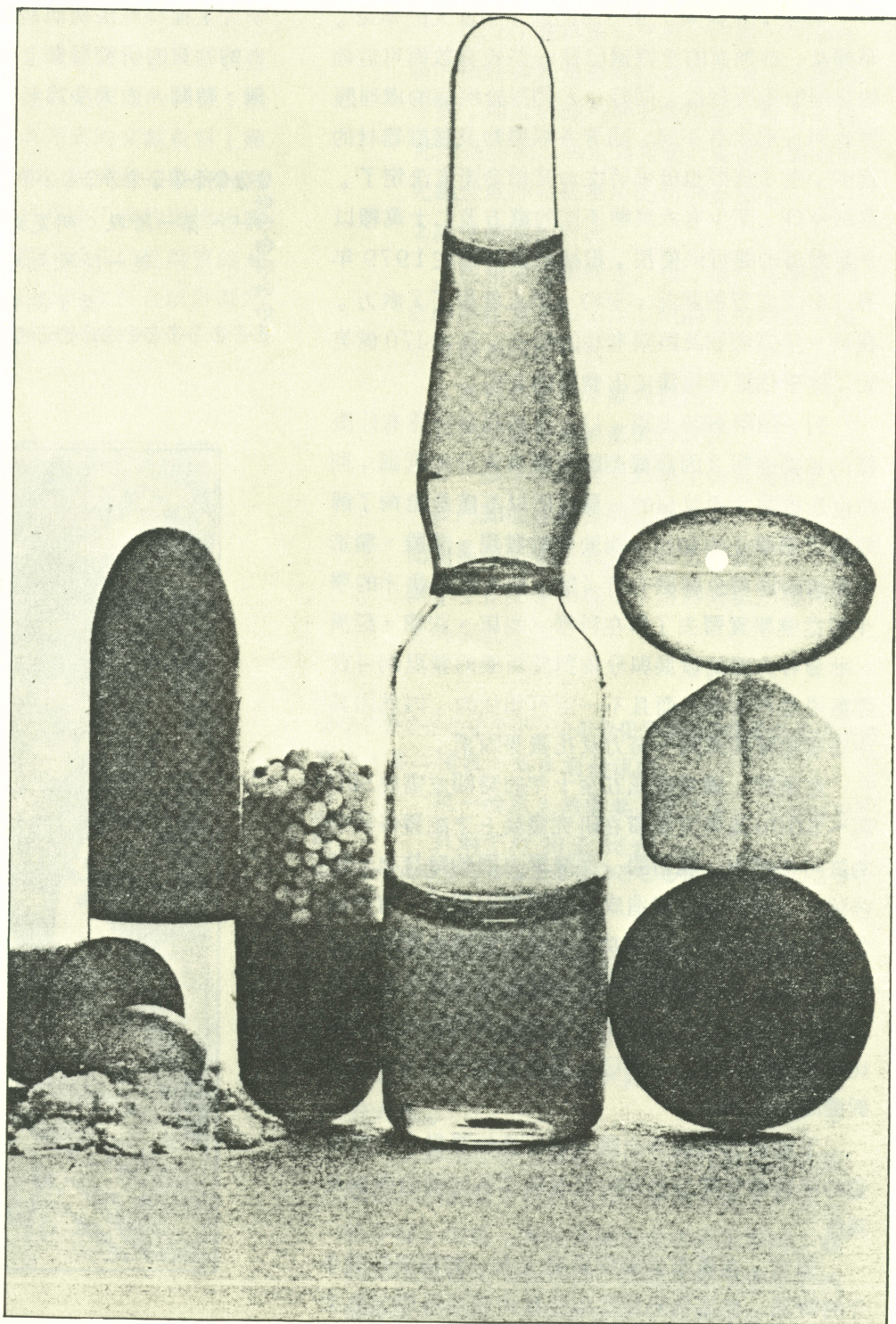


# *It's a Long Way*

廖鳳君







近來，在製藥工業方面已起了相當大的革命。草藥及一些簡單的無機鹽已被一些較有效而可信賴的化學療劑所取代。同時，人們對於疾病的處理態度也與從前大有不同，隨著各類藥物及醫療器材的進步，生了病再也毋須將性命交給命運來決定了。直到今日，至少有六萬種不同的處方及二十萬種以上非處方的藥可供使用，根據統計美國在1979年有14億處方被調配，平均一個人就用了7處方。在同一年裏藥物及與藥有關的開支，高達170億美元，幾乎佔維護健康支出費用的8%。

對一個藥劑師來說，以上這些訊息究竟有什麼樣的重要性呢？因為藥劑師對藥有充分的認識，同時也是維護大眾健康的一員，所以不僅是能夠了解並應用藥學上的知識，對於藥的發現、試驗、製造、銷售的過程也應該有所了解。而身為藥學系的學生應從藥學實習去了解在科學、臨床、法律、經濟、社會各方面的發展與分佈對於新藥的發現到可實際應用是相當複雜而且不一定可預估的，因為這其中必須牽扯到時間、努力及花費等因素。

在美國，通常得花五至十年的時間並需要500萬~5000萬美元投資在研究發展上才能獲得政府的許可來推出一種新藥，而藥學方面的雜誌也一再強調：一種新藥的製造成功是非常困難的；有些報告甚至指出對每一種成功的新藥可能得研究20000種化合物。Spinks更推測每一種新藥的產生也許得先研究200,000種藥而一種抗癌藥物研究成功的比率只有四億分之一而已。因此我們可以了解一種新藥問世的困難。

下面我們將簡單介紹一種活性物質從它在實驗室的準備到它問世中間的發展所需各階段的內容及程序：

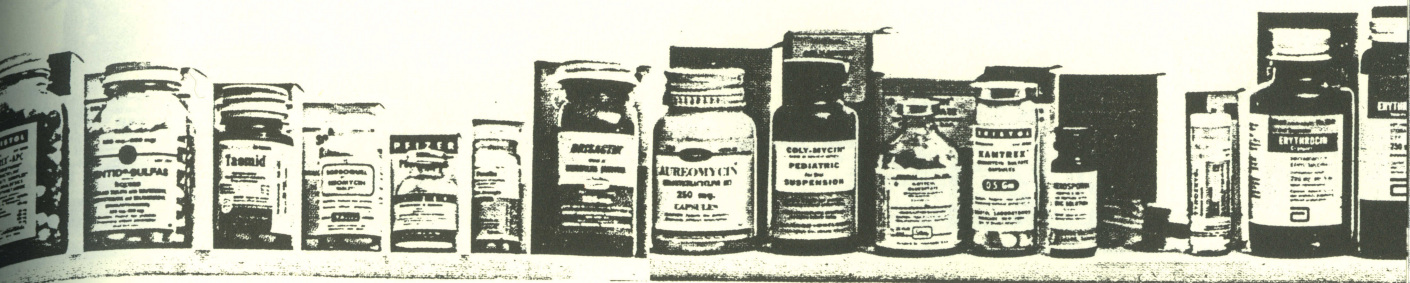
通常，在所有的製藥研究上有一個需要耗費多年的時期，在這個階段當中往往由於以科學方法來

研究某種特殊疾病而發展出許多或許能發現具有療效的物質的研究計劃。第一階段正是在這些耗費金錢、時間、而大多為無效的研究之後開始的。

一、第一階段：研究概念與活性物質的發現  
這一階段大約需1到2年；需研究8千至1萬種有可能性的物質。







### 1. 研究目標：

在所有藥的研究發展當中最先的就是計畫的形成，為了達到藥學上的目標，熟悉一些經由許多學者完成的文獻資料上面的科學知識是必要的。研究過文獻資料之後接著就是確定那些合成出來的活性物質的結構。然而為了確保那些活性物質尚未獲得外國專利權，在活性物質合成計劃之前必須先研究廣博的專利資料。

此外，在草擬研究概念時還包括這些新的活性物質是否能以合理的價格生產的考核。而且根據科學上的需要，現有的研究設備應加以檢定看看是否能應付新的研究觀念或即將被應用的新調查法。

### 2. 活性物質的合成：

在研究計劃擬定之後，這些化學家們便開始在實驗室工作，理論上有四種方法可以獲得活性物質：

- A 從自然產物分離與純化
- B 不依據自然模型的合成法
- C 一些半合成的自然發生物質的修正
- D 已知活性物質的化學修正

而在製藥工業上最常用的方法是「分子改變」，在藥學領域上，這個方法已獲得很大的成就。



二、第二階段：臨床前的試驗  
這一階段大約需要 2 至 3 年；可能物質  
只剩下約 20 至 30 種

一種藥物在未生產之間必須先試驗其生物活性、劑量範圍以及可能產生的不良反應，而必須以數種動物來作實驗看看它的安全性及效用。從體外試驗及動物實驗來看出它是否適用於人體。

從動物實驗可以觀察出其藥性究竟適合短期或長期治療，是否適用於嬰兒、成人、老人或孕婦。當然，毒性實驗也是非常重要的，我們必須以較大劑量來作，因為在低劑量時它的毒性較不明顯，可從動物器官檢驗出來。





動物實驗的一些主要反應及所需的儀器均需謹慎地選擇才能使得它的品質更具體化，因為要自非常複雜的體從中分析這些微量的藥是動物實驗的一部分，且可引導出更合適的研究方法，而這些都是生物分析化學家們的主要工作。除了以往那些收集、萃取法與組織、體液內藥的分析，現在也使用更高度精密的儀器與方法，例如氣體色層分析法、質譜儀等。

我們必須以定量的方法才能知道哪些是影響藥的釋放率與吸收率的因素。至於一種藥物在某種組織的濃度及它如何進入紅血球細胞，如何通過血腦阻礙 (blood-brain barrier) 等等是在研究初期就已經知道了。

由於藥與藥之間的相互作用往往會降低或加強它的效果，藥物也會與體內的膽汁或荷爾蒙等結合而在正常生理狀態下產生變化。任何對肝、腎或其他器官產生毒性的藥都是由於有結晶形成或變成有毒代謝物。

脂溶性會影響藥在循環中的吸收，而藥的水溶性則影響到它的代謝速率。此外，酵素系統在不同的動物體內可能不一樣；那些對人體有毒性的藥也許對其它動物並不造成威脅，所以很難從動物實驗評估出病人是否會產生過敏或依賴性。

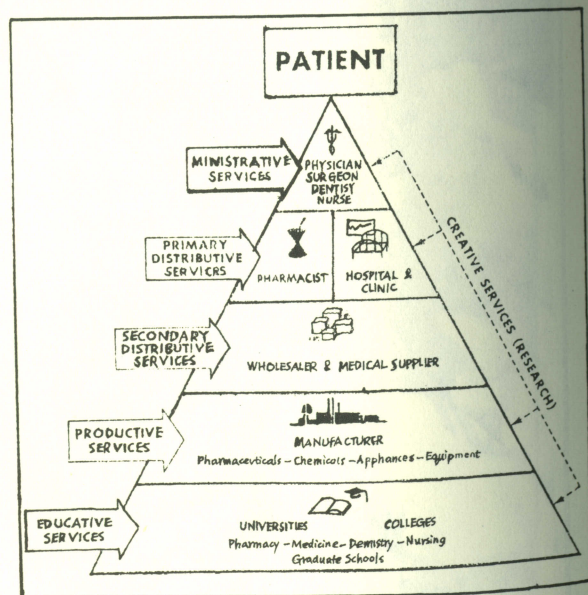
最後，我們用藥物動力學 (pharmacokinetics) 來測定吸收率及吸收程度，才能知道是君適用於人體。藥物動力學是藥劑學的一個分支，其中包括定量評估、分配、新陳代謝及排泄等問題 (簡稱 ADME)。藥的物理化學性質在說明藥物動力學的資料時相當重要，而影響它的因素為粒子大小、晶體形狀、溶解度、酸鹼度等。

### 三、第三階段：臨床試驗

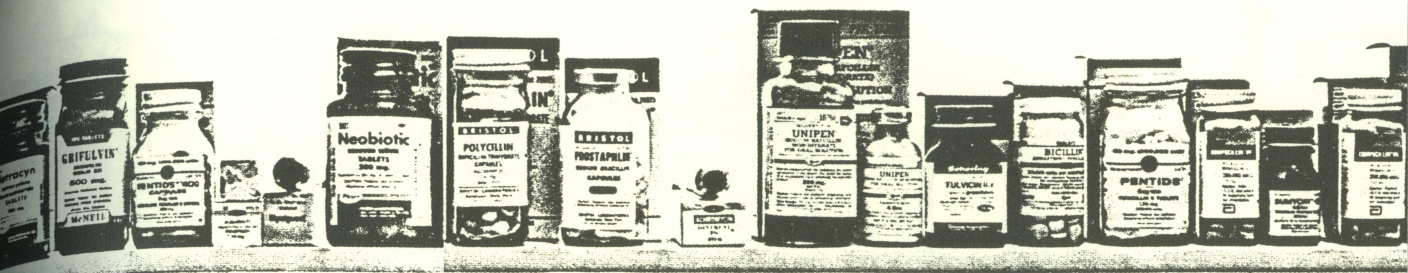
這一階段需要約三至四年的時間，待研究物質只剩下 4 到 5 種，可分為三個時期

#### 1. 初期：

是由少數健康的受測者，在連續的醫藥控制之下測定人體在藥物學上的承受程度及一種新藥在人體器官內的各種作用，劑量與作用之關係、作用持續時間、承受極限、可能的副作用等都要被測定。並在藥物動力學 (pharmacokinetics) 之研究調查上，藥的吸收與新陳代謝都要完成。來自醫院的醫師及藥廠的藥師與其他科學家合作，共同完成臨床調查上的研







究論文、草擬研究計劃，緊接著是在相類似動物身上的臨床試驗。

### 2. 中期：待研究只剩下2至3種

由一些有經驗的臨床醫師在嚴密的預防措施下對一部分選出的志願的病患進行研究調查，看看病人服用了這藥之後的治療效果與從動物實驗及臨床醫學所獲知的知識有若干程度得到證實。

在這個時期當中，必須在連續的6個月到2年之間反覆投以此藥於動物來試驗其毒性。當這些研究調查結束之後的一年半的時間必須評價組織學的發現，寫成報告及進行編輯所以這個毒性試驗總共需要3年半到4年的時間。

同樣地致癌性也要進行試驗，而針對下列的三種物質進行：

a 與致癌物有類似構造者

b 在細菌、哺乳動物細胞或動物的突變試驗 (mutagenicity tests) 上呈陽性反應 (例如 Ames test)。

c 長期使用的藥

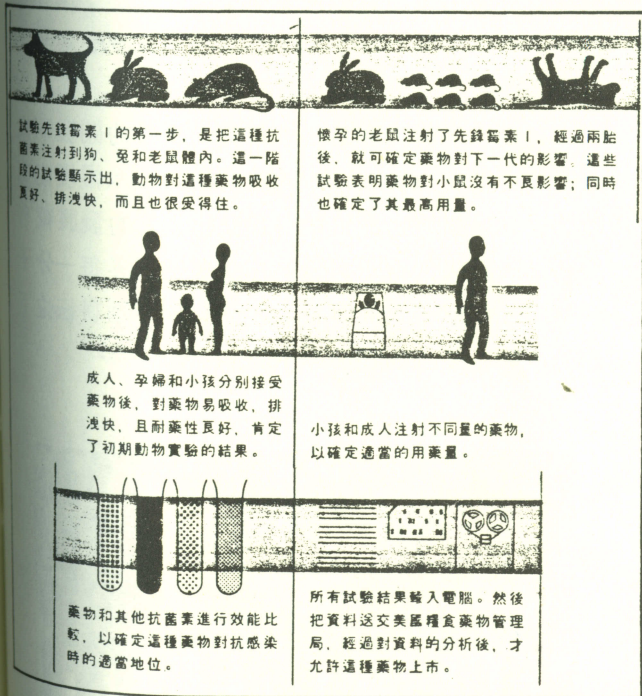
大約有一半以上的藥在這個時期的研究中無法達到安全與藥效的標準。

### 3. 末期：

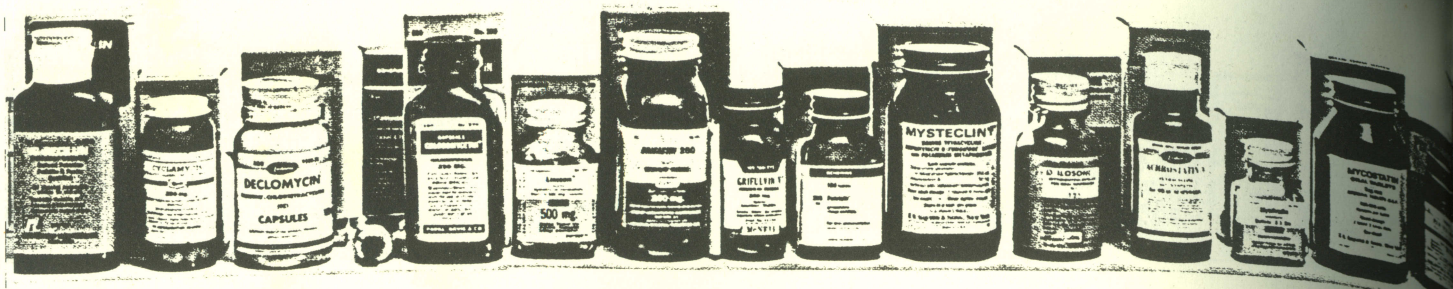
進一步的臨床實驗是爲了支持前面所得之結果。把病患依疾病的不同分類完成前面結果之證明。臨床上的發展是在醫院進行的，但它是由有關的製藥公司之臨床研究部門來經營和供給經費。所以這個時期是最昂貴和人員最集中的時期，衆多臨床醫師與專業醫師、一般從業人員一起工作。通常只能測知假設的藥效，尤其是從數百甚至數千病人身上發現副作用的影響。接著，是劑量、投予方式、指示、副作用等等的治療輪廓之測定。

對於一個新的活性物質的最後評估與決定要推出這種藥必需小心地考慮試驗的結果及治療與經濟的因素。它的成功率大約是 1:8000 ~ 10000

我們也來談談臨床發展的複雜性吧！面對致癌性藥物及突變性藥物等危險藥物，Lasagna 歸納了幾點評估新藥的方法。方法十分複雜除了科學上的評估之外還包括道德、政治上的種種問題。例如，藥物對孕婦引起致命危險或造成畸型兒的情況很難由動物試驗得知。對於這個問題 Ross 曾探討過，鎮靜劑對胎兒造成之傷害即爲一種藥物發展史上的錯誤。就算能自靈長類懷孕的動物身上測試，但也只能很勉強地歸納出一些結果而已，所以在沒有任何證據顯示無害之前，絕不可將藥物冒然用在孕婦身







上。但這也使得需要消炎類脂醇 (anti-inflammatory steroid) 來治病的孕婦造成極大困擾。

四、第四階段：登記、開始銷售  
 這一階段需 2 至 3 年，剩下的待研究物質只有 1 種

在臨床實驗確實完成並決定推出這種新藥之後，進入一個介紹的階段：

1. 首先，把所有有關數據編成文件用來向有關當局申請登記。一份包含廣泛的科學實驗的文件，例如臨床實驗、藥理實驗、毒性實驗、藥劑分析實驗上專家的意見以及其它醫學上的報告必須提出給有關當局證明這新藥的安全性和效用。一種新藥所包含的活性物質及一切組成成分的報告文件，通常約一萬到十萬頁之間，這些文件必須經有關當局審核，接著有更多的問題及試驗，最後便可以登記了。官方審核平均約需 6 個月到 3 年，有時更久。
2. 銷售：

銷售部門先草擬一份市場計劃，這份計劃包含了所有應考慮的事項。全體的銷售員必須

接受訓練以便熟悉這種新藥，藥劑師與批發商們必須提供醫師們訊息。

在製造與包裝的過程中尚有許多嚴格的規定。

由以上四個階段的過程，我們可以了解一種藥從發現、研究，一直到問世之間的漫長、艱辛。而目前仍有許多嚴重的疾病等待有效治療藥物的出現，例如最近對於治療「愛死症」的幾種臨床實驗藥物中公認以合成的五一甲基尿核甘為最有前途，它乃是由一位華裔藥物化學家林太熊發展出來的；這也是美國聯邦藥物食品檢驗局目前唯一核准進行臨床實驗的三種治療愛死症的新藥之一。

藥學的領域很廣，而且目前台灣的藥政制度雖不如先進國家如美、日等那麼完善以致有所謂「藥學人才過剩」的說法，但是我們必須先能對自己負責，充實各科基本知識，才能在高喊「醫藥分業」之餘有更多的實力貢獻於藥學，服務人群，以拯救更多生命。那麼，不管這條路多麼長與多麼艱辛，只要我們願意盡力，成功是指日可待的。

目前在台灣的藥廠雖然尚未有新藥的開發研究，但最近幾年由於 GMP 的推行使得藥政慢慢能有改善，無論對藥的品質提昇或藥學人才的發展都有幫助，而所有的進步與發展都需要藥學界每一分子的努力，希望不久的將來，在大家的辛勤耕耘之下我們也能在藥學的領域中更跨前一步。❦

