

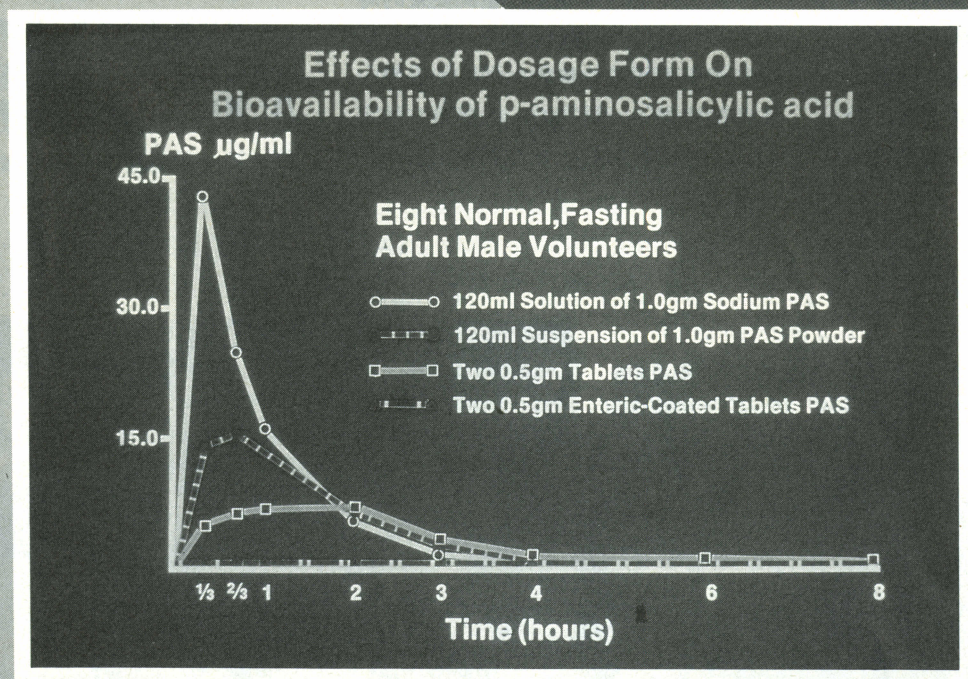
GMP之後續工作

——生體可用率

撰稿：黃淑芬

攝影：林子平

圖片〈特別感謝許光陽老師提供〉



中國人可以說是個吃藥長大的民族，每年自國外進口藥品的種類及數量非常龐大，每人每年耗藥品的數量是世界上數一數二的。本地來說，台灣地區現有人口約一億萬，製藥廠將近七百家。雖然藥廠如此多，但我們的製藥業事實上只是加工業而已，因為長久以來這些藥廠只是進口原料在模仿國外的藥品而製藥廠投入新藥的開發與研究。

■ 為什麼要實施GMP?

而且藥廠規模不一，其中又以家庭式方式之小廠居多。雖模仿製造出的藥品成份相同，但成本不一，在市場上會有競價銷售的現象，造成投資越少賺得之利潤越高。形成反淘汰的現象也就是劣幣驅逐良幣。甚者有所謂的「地下工廠」一只要個房間，買部機器打錠，藥品就可上市。這樣生產的藥不管流到何處，最後還是消費者吸收。還有另一種情形：找個護士或助手自己在家也可做充填抗生素的膠囊。近年來，為改善上述不合理現象，政府大力推行GMP (Good Manufacturing Practice) (優良藥品製造規範)之觀念，規定一個完善的製劑水質，以確保藥品品質之有效性、準確性、穩定性。凡可能影響藥品效能之各類因素，如廠房設施，設備、環境、原料、半成品、成品、製造過程以及巨細管線措施等均須嚴格的管制。

藥品的製造過程可說是一種科學化藝術，從原料到成品，中間可經許多不同的路徑；而每一步驟所需溫度，乾燥時間，混合調配的次序，各藥廠未必相同，或許有自己的獨門秘方，這些商

業機密我們都不得而知。即使相同主成份、劑量及劑型由不同藥廠製造，或由同一藥廠依不同製作處方製成之藥品，在同一組病人可能產生不同的療效。也就是說完全相同的成份、劑量、劑型的藥品由於製造方法之不同，在體內之吸收量及吸收速度可能有顯著的不同。評定藥品的治療效果及毒性大小，和其在體內被吸收的程度有關。藥物經吸收後在血液中達到對病症產生療效的最低濃度(最低有效血中濃度)才會產生藥效。若超過產生副反應的血中濃度，(最低中毒血中濃度)，對人體就有不良的影響，若最低有效血中濃度和最低中毒濃度差愈大，即表示此藥品的安全性愈高。

■ 生體可用率是什麼?

為了要測試含有同一有效化學成份的藥品，在體內吸收及代謝的情況，需要做生體可用率(Bioavailability)一為藥品主成份被吸收進入全身血液循環(或作用部位 action site)之量與速度快慢的一個名詞。生體可用率在GMP的檢驗過程佔重要的一環，因其針對申請監視中之新藥或仿製國外專利期已過的藥物做追蹤與評估，來判斷藥廠是否確實遵照GMP的依據。所以生體可用率是保障GMP藥廠很重要的後續工作，現在美國就是用此法來淘汰不肖藥廠的劣藥。另外因為醫師開出處方用藥是以原開發廠藥品藥效決定給藥量，若仿製藥效果較差(人體

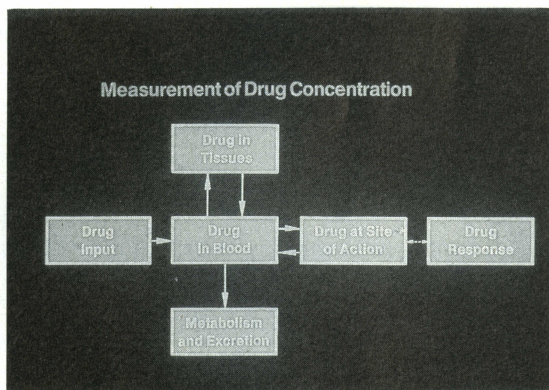
吸收速度與吸收量較差)，而給用量仍相同則可能無法產生所期待的治療效果。所以仿製藥的生體可用率一定要和原廠一樣。如此在適當時機才能以相同成份、含量之藥品替代處方上所開之藥。

從76年11月26日起衛生署規定藥品屬下列任一情形者須作生體可用率實驗：

- 1.藥品之療效濃度範圍狹窄者。
- 2.藥品主成份屬非線性藥物動態學性質者。
- 3.已有證據顯示可能有生體可用率問題者。
- 4.其他經衛生署認定須作此試驗者。

測試生體可用率有很多種直接或間接的方法，最常用的有下列數種：

- 1.利用藥在血液中之濃度。
- 2.利用藥在尿中排出的量及速度。
- 3.在特定之情況下可用藥之代謝物在血或尿中之濃度或量。
- 4.在特定的情況下可利用藥物所引起之藥理反應(包括副作用等)。
- 5.在特定情況下可利用臨床治



療之結果。

理論上以臨床結果的好壞來評斷藥品的療效品質是最理想的，但是基於下述原因在實際上幾乎不可行：

1. 臨床試驗需要數量較大且病情完全相同的病人參與試驗。
2. 這樣的臨床試驗將非常複雜且昂貴。
3. 客觀的分析方法幾乎不存在，同時疾病又常常使已不靈敏客觀的分析方法變得更糟。

因此目前主要是以藥在體液中的濃度或量來評估其生體可用率或生物相等性〔二個具化學相等性（相同劑型之藥品含有相同量有效主成份，同時品質符合於藥典規定者）的藥品當以相同給藥方式授予同一組病人時，產生相同的生體可用率〕。

■ 生體可用率試驗操作步驟：

在生體可用率的實驗操作中，可分為兩個部份：臨床試驗及體液中藥物的分析。臨床方面，規定是必須在醫院中進行的；而體液藥物濃度的分析則必須在合乎規

定的實驗室進行，例如目前明生藥物科技公司便是從事生體可用率具 GLP 水準的專業公司，在臨床部份是與北醫附設醫院合作，而藥物在血中的濃度測試則是在該公司的實驗室進行。

在做生體可用率的試驗之前，必須先有一份規畫完善的計劃書，這份計劃書通常是由藥物動力學的專家來負責策畫，因為他們對藥在體內的動態及資訊較為了解。而他們所做的這份計劃書中應包括：試驗機構之同意書、主持人之學歷、研究等背景資料、試驗處所、試驗過程及期間等完整資料。例如藥的半衰期（half life）；何時該採血？並預測服藥後，某段時間藥物在血中的濃度，並依此做出一圖表；還要註明此藥物所產生的副作用或不良反應。實施本試驗之藥品應已完成一般檢驗，體外溶離試驗（Dissolution Test），必要時得有該藥品或新劑型之動物試驗數據。在計劃書完成後，先經公司內臨床試驗委員審核，還須送至合作的醫院，院中有「藥品生體可用率臨床試驗委員會」來負責審核此一計劃書的正確性及可行性，這個委員會通常由臨床醫師及藥學的專家組成。一般醫師則包括內

科及實驗診斷科的醫師；而藥學專家則有藥理學、藥劑學及藥物動力學的專家。在審核的過程中，通常一位試驗組織的主治醫師主持，他必須要做到下列幾項：

1. 篩選人體試驗者判斷此試驗者是否健康？是否適合做此次的實驗？

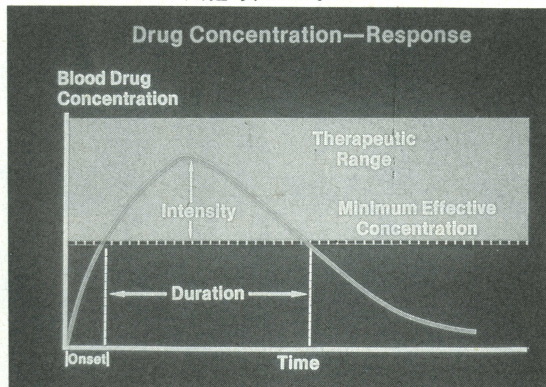
2. 知道實驗是如何進行？

3. 按照計劃書的規畫，安排實驗進行的時間等等。

在通過醫院的委員會審核及進一步安排設計後，最後再將此計劃書呈至衛生署；得到核准後，才能開始實驗。

首先，醫院方面開始臨床實驗，採用 GCP（Good Clinic Practice）的方式；而明生公司的實驗室將從醫院送來的樣品從事分析，採用的是 GLP（Good Laboratory Practice）方式。其實不論 GCP 或 GLP，就如同 GMP 一樣，其意義只是強調在實驗過程中的每一個動作、每一件事物都要詳細記錄；並且都要按照預定的程序去做，以增加實驗的準確性及可信度。就連記錄的修改也有規定：不可用立可白，只能在原來數據畫叉；以能分辨清楚原來的字為要求。如此既可避免塗改數據之嫌，將來也能追究原本誤差發生的原因。

試驗的主角—受試者條件：年齡需在 20~40 歲，體重在標準體重上下 10% 的範圍內，以前有任何下列疾病者不可選為受試者：腸胃、肝或腎疾患者，或曾得其他嚴重疾病者及平日需要藥物治療的慢性患者，均不可選入參與試驗。受試者必須經過完全的身體檢查如：物理診斷，適當的臨床病理檢查，這些包括了血液方面的檢查，homoglobin, hematocrit, WBC, platelet estimate, differential（以上是 hematology），以及 blood chemistry 方面的如 BUN, serum alkaline phosphate, serum total bilirubin, SGOP, SGPT, 空腹血糖, serum creatinine 等。另



有尿液分析、比重、pH、albumin, sugar, bile, RBC, WBC, granular casts 等。此外其他因藥不同而需增加的試驗必須考慮，例如肝功能試驗，腎清除率試驗，肺光檢查或腦波檢查等。在試驗前，受試者至少有一個星期以上未服用任何藥物，或一個月以上未服刺激酵素類藥物。

醫院的執行人員：護士負責調查受試者的健康資料，及安排服藥的時間表，且要負起監督受試者確實且按時服藥的責任；醫檢師的工作是必須按預定時間表來抽血，且時間要務求精確，故偶有誤差，也必須是在誤差極限之內進行；並確實記錄採血時間；醫師則觀察病人在服藥後，反應情形如何，是否有副作用出現？並且量血壓、心跳等。做一次試驗，所需資料表格有原稿、quiz、生化檢驗、服藥種記錄、血壓及呼吸測驗。不同的藥物需檢驗數據會不一樣。

通常，受試者最好能住院，在醫護人員的協助監督下進行實驗，以確保實驗過程沒有任何人為的誤差。舉例來說，若某項實驗，需要空腹進行，則受試者最好能在實驗前12小時便住進醫院，在醫務人員的監督下沒有吃任何東西，不能抽煙、喝酒、服用其他的藥或刺激性飲料等等。如此，一方面醫院可掌握實驗的準確度；另一方面，若受試者有任何不適或突發的狀況，也可配合處理記錄，使整個過程都在掌握之中。

另外，在整個試驗過程中，有一個很重要角色的人物，我們稱之為Q.A. (Quality Assurance)，即「品質保證人員」可以說整個試驗過程及試

驗結果的靈魂人物。Q.A.的工作有下列幾項：

1. 必須確知整個試驗的過程並預測其準確性。
2. 負責解決臨時發生的狀況。例如：當醫院將受試者的抽血完畢之後應如何處理，如直接離心分離血清，或必須加入何種藥品處理，在運輸時可能遭遇的問題：如血液的低溫保存，必須考慮運輸所需的時間（如遇到交通巔峯期）和所需乾冰的用量等等。
3. 如何減少試驗的誤差。例如同樣分量的藥品，放入不同分量的容器中（如一個50 ml 另一個500 ml）則所產生相對的重要性也不一樣，也要由Q.A.來選擇。
4. 監督確定每個試驗步驟均是照計劃書上所擬定的。如有發現失誤，立刻要依照試驗過程的記錄做追蹤，找出錯誤。

在美國，因其藥物試驗運作已上軌道，故Q.A.的需求量很大。而台灣GMP藥廠進行測試的每一關卡，仍由Q.C.負責。

在樣品分析實驗中，需做 control 和 blank，來做印證分析結果的準確性與精確性；若記錄結果與所設計不符，而無其他人為錯誤，則可判定是藥品的問題。如此，便可很確實地試驗出某種藥品的製造是否符合規定，更可確保藥品的品質。美國的藥品品質能夠管制得如此良好，主要是因為①極優

秀的Q.A.②美國人的敬業精神，通常是整天都待在實驗室，超過他們應該工作的時間。所以美國的藥品製造技術進步，品質優良。希望將來國內的製藥水準也能後來居上。目前，我們只能循著人家的模式一步一步地學習了。

■ 明生藥物科技公司簡介：

目前明生藥物科技公司是台灣地區唯一專業做生體可用率實驗之公司，該公司接受藥廠的委託來測試所製造的藥品是否和原開發廠具有相同的藥效。而明生公司是財團法人生物科技開發中心所成立的有關發展生物科技的一個子公司。宗旨是提升我國GMP製藥廠的水準，而生體可用率的測試不過是其中一種手段而已。公司人員素質高有2位Dr, 6位MS, 4位BS, 經費充裕，設備也相當完善。目前在生體可用率的試驗上比較令人頭痛的是受試者的徵求。雖然目前受試者數目已足夠進行試驗，但此種風氣在國內尚未普遍。其實人體試驗的安全性高，因為整個試驗過程都經過嚴密完善的規畫、審核。

