

臨床試驗的新藥安全性如何？

淺談新藥研發的漫長過程

口述：台北榮總 林錦洲 醫師

彙整：中西藥臨床試驗中心 林宜靜 研究助理／陳焜結 醫師／張基晟 主任

許多病人在參加臨床試驗前，心中難免會對於臨床試驗抱著疑慮，這個試驗藥物還沒上市，那使用在我身上會不會有什麼問題？新的治療是不是會比目前標準治療更好嗎？或是這個藥別人使用很有效，我使用也一樣有效嗎？除此之外，過程中還需接受很多密集的追蹤，也有可能產生想不到的影響，那參加臨床試驗對我有保障嗎？

臨床試驗在執行的過程中安全風險分類，包含以動物試驗評估臨床前試驗的安全性、以健康受試者評估上市前的安全性、FDA評估大範圍的安全性及持續監視上市後的產品安全性等階段。

臨床試驗過程中受試者同意書是個很重要的部份，讓病人在同意參與之前，正確了解所有臨床試驗相關的內容，一份正確的受試者同意書需包含臨床試驗流程和

治療、需進行哪些檢查項目及可能的風險和好處等訊息，即使進行問卷調查也是需要填寫受試者同意書。除此之外，科學文獻的佐證、人體試驗委員會及數據與資料安全監測委員會監督，都是臨床試驗執行過程中保護病人權益的重要關鍵，



▲透過門診醫師的說明，讓民衆更了解臨床試驗的衛教。

並可以透過下列項目達到保護受試者功能：

1. **醫師和研究護士**：這兩個角色非常重要，為第一線接觸及面對受試者的人員，最能掌握受試者的情形。
2. **獨立的人體試驗委員會**：主要是針對受試者的保護，監督試驗是不是有意義並安全的執行。
3. **受試者知情同意書**：讓病人在同意參與之前，能夠正確了解所有臨床試驗的內容，包含臨床試驗流程和治療、要做多少的檢查及可能的風險和好處等訊息。
4. **藥品優良臨床試驗準則（GCP）**運用於臨床試驗研究。
5. **利益衝突規範**：許多執行的藥廠會規定該藥廠員工和家屬或是研究者家屬不能參加研究，以免產生利益衝突。
6. **數據與資料安全監測委員會**監督。
7. **受試者保護促進計畫**。
8. **具有參與臨床試驗資格的醫師**。

許多病人不知道什麼叫做臨床試驗，也不知道臨床試驗到底是做什麼的，因而對於這個臨床試驗感到害怕或是有疑慮，也有病人主動希望加入試驗，卻因為不符合該試驗的篩選標準，所以無法參加，造成病人臨床試驗參與率低。

當然臨床試驗參加率低問題不一定都在於病人，若是醫師沒有察覺適當的臨床試驗，沒有依據計劃書去執行臨床試驗，或是覺得目前的標準治療是最好的，不需要去進行臨床試驗開發新藥，更有些醫師會認為執行臨床試驗會造成負擔，而不想進行臨床試驗等，這些種種因素都可能降低臨床試驗的執行及病人的參加率。

受試者參加臨床試驗後所發生的任何不良情況，我們通常稱為不良事件（Adverse event, AE），包含症狀的出現、功能的改變或實驗室結果影響計畫書或判斷範圍等情形，此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要。

嚴重不良事件是受試者在參與臨床試驗過程中發生不良事件，並導致死亡、非預期性的住院治療、永久失能、危及生命、先天畸形或畸胎或是其他重大傷害等其中一項情形。受試者發生嚴重不良事件，計畫主持人處理原則及通報程序：（註：藥品優良臨床試驗準則，民國94年01月06日發布，公告事項摘要：第106條）

☀ 受試者發生任何嚴重不良事件，試驗主持人應立即通知試驗委託者，並儘快提供詳細書面報告。發生未預期之嚴重不良事件，試驗主持人應立即通知人體試驗委員會及主管機關。

☀ 試驗委託者獲知死亡或危及生命之嚴重不良事件，應於獲知日起7日內通報主管機關或其委託機構，並在獲知日起15日內提供詳細書面資料。

☀ 試驗委託者獲知死亡或危及生命以外之嚴重不良事件，應於獲知日起十五日內通報主管機關或其委託機構，並提供詳細書面資料。

☀ 第一項之口頭及書面報告，應以受試者代碼代表受試者之身分，不得顯示受試者之姓名、身分證字號、住址或其他可辨認受試者身分之資訊。

臨床試驗藥品與不良反應之間的相關性主要分為六個等級：確定、極有可能、

可能、存疑、不相關及無法評估。財團法人醫藥品查驗中心（Center For Drug Evaluation, CDE）評估 781 件國內發生嚴重不良事件（Severe Adverse Event, SAE）與藥品相關性，確定相關的有 13 件（1.7%），主要為可能相關（312 件，39.9%）及存疑（192 件，24.6%）的案件，詳細結果如下表：

國內嚴重不良事件（SAE）送財團法人醫藥品查驗中心（CDE）評估相關性之結果

變項名稱	收件數	百分比 (%)
確定相關	13	1.7
極可能相關	30	3.8
可能相關	312	39.9
存疑	192	24.6
不相關	134	17.2
無法評估	100	12.8
總計	781	100

* 資料來源：全國藥物不良反應通報中心-藥物安全簡訊 2002. Dec. Vol.1 創刊號

一個新藥臨床試驗的執行成功機率到底有多高？一般而言，5,000-10,000 個被篩選出來具有意義的化合物，能夠進到臨床前試驗的大概只有 250 個，約一年之內就可以完成，進到人體試驗的大概只有 5 個，真正進入人體試驗大概只有 1 個會成功得到認可，但是被認可是否就可以賺錢？事實上，其中僅有 10% 會賺錢。

新藥研發每個階段的執行成功率，在第一期臨床試驗（Phase I）成功率可達 70%、第二期臨床試驗（Phase II）33%、第三期臨床試驗（Phase III）25-30%，藥物研發到越後面成功率就越低，很多在早期臨床試驗可以成功，但是到後面就無法繼續進行。

申請專利是保障藥物繼續發展的重要因素，申請時間點最好在發現完成到臨床前試驗階段。一般專利的保護期為 25 年，但藥物真的可以賣 25 年嗎？其實一個藥物研發時間至少花費 10-15 年，因此上市後約只有剩 1/3 專利保護的時間。而新藥發展出來也不一定市場的保障，因為相同效果藥物也會快速進到市場，以前大約 7 年才有下一個同類藥物的進來市場，現在不到一年就可以，因此新藥研發在越後面階段所要花的錢越高，越晚放棄所花費的錢也就一直往上堆積，但何時是放棄研發的適當時機呢？這就是新藥研發的重要因素與關鍵。+



▲中西藥臨床試驗中心，不定時舉辦研討會，以增進醫護人員相關知識。