

新藥開發上市流程簡介

臨床試驗中心 高詩蘋研究個案管理師

新藥開發研究，由實驗室到生產上市，需要漫長的時間與複雜的過程。首先要有研究人員不斷地找尋或合成許多化學藥品，再經由實驗室試驗篩檢有潛力的藥品，然後進行動物試驗在生物體中的效果與毒性。在動物試驗證實有效的藥物才能進入人體的臨床試驗，再經過第一期、第二期、第三期的臨床試驗成功後才能正式上市，在層層驗證後才能確保藥物的效果與安全性。以下將簡介新藥開發上市流程，並整理如表 1：

一、新藥發現(Drug discovery)

此為開發新藥的第一個步驟，即是開發組成此新藥的化合物，在這個過程，研究人員針對特定疾病找出治療此疾病的一個新化合物，以找到最佳效果的組合。

二、臨床前試驗(Pretrial；Pre-clinical trial)

臨床前試驗乃以動物試驗進一步確認此化合物的療效與安全性，其內容包括：藥物動力學、毒理(一般毒性、生殖毒性、遺傳毒性等)等試驗及安全性評估，並設計投藥途徑、劑型、劑量及處方。

三、新藥調查申請(IND；Investigational New Drug)

當完成實驗室研究、動物研究，決定要進入人體臨床試驗時，就必需提出新藥調查申請，意即提出申請進入人體臨床試驗階段。

由於各地區的藥品主管單位不同，因此在不同地區申請新藥上市的申請單位亦不同，新藥的審查、管理及監視單位在美國為食品及藥物管理局(FDA; Food and Drug Administration)，台灣為衛生署。由於美國FDA的藥品審核經驗最為豐富，法規制定最為嚴謹及完善，且全世界大部份的國家也都採認FDA的審查資料，因此大多數新藥皆以美國FDA為主要申請單位，所以大多也會向FDA提出IND與後續之新藥上市申請(NDA；New Drug Application)。我國的衛生署，基本上除中藥外的相關藥品審查法規外，大部份是參照美國FDA的相關法規及審查原則所制定，在試驗要求與項目上也極為類似。

四、臨床試驗(Clinical trial)

申請IND後，為了新藥的研發而進行的臨床試驗會依一定的順序分階段來進行，讓研究的學者可以從不同期別的臨床試驗結果，來解答新藥發展中不同階段的問題，如此可以獲得更可靠的結果，也更可以保障受試者的權益。

1. 第一階段臨床試驗(Phase I clinical trial)

此階段主要為確認新藥的安全性，故試驗樣本為健康的人類個體，受試者

人數通常不超過100人。試驗主要在了解新藥在人體中吸收、分布、代謝及排除等藥物動力學的數據及特性，並決定安全劑量的範圍以及評估整體的安全性。但是，由於癌症治療所用藥品的毒性較大，在健康的受試者身上進行第一期試驗不合倫理，因此會直接試用於癌症病患。

2. 第二階段臨床試驗(Phase II clinical trial)

當第一期試驗完成，並且得到新藥的安全劑量之後，第二期試驗將持續測試新藥對人體的安全性，也會開始評估此新藥實際的療效。以小規模之樣本數，約100-300位受試者測試新藥之安全性與有效性(efficacy)，並決定新藥最佳療效的劑量與治療目標。就用於治療癌症的新藥而言，第二期試驗通常會針對單一特別的癌症。

3. 第三階段臨床試驗(Phase III clinical trial)

這一期的試驗主要針對於新藥(或新的治療組合)，與目前使用的藥物(或現有的標準療法)做比較。凡參與這一期臨床試驗的病患，會隨機地被分派到新的治療組合或是標準療法，兩組中的其中一組。為了達到統計上的意義，第三期試驗通常會有較大量的病患參與，並且常於許多國家的大型醫院或癌症醫學中心執行試驗。

五、新藥上市申請(NDA；New Drug Application)

歷經完整充分的臨床試驗，證實試驗中的新藥，具有治療其所宣稱適應症的臨床有效性與合理安全性後，方得向FDA申請新藥上市許可，此稱「新藥上市申請」。若獲核准，廠商得以將此研究成功的新藥推出，FDA在審核新藥申請時，會嚴格檢閱所有相關文件，包括臨床試驗前及臨床試驗的一切過程及結果，此審核小組的成員包括醫學、藥學、化學及統計方面的專業人士。統計審核人員的職責在於審查整個研究開發過程所做的實驗及分析是否具有統計的效力，以確保試驗結果品質。

六、第四階段臨床試驗(Phase IV clinical trial)

也就是藥品上市後的研究(Post-marketing studies, PMS)，當新藥獲得上市許可證，並開始使用於一般大眾病患身上後的這段期間。主要是持續監測該藥物的療效，以及可能因長期使用後產生的副作用。新藥研發公司需對此藥的安全性進行長期持續監視，並做不同劑量、給藥方式及不同族群的廣泛性試驗以得到此藥物更全面的安全性資料。此階段的試驗通常在全球各地進行。此外該新藥公司也會藉此了解在非經核准的其他治療用途上的功效與潛力，若有明確的資料顯示有其他顯著的療效用途，公司即有可能展開另一部份的臨床試驗以增進該藥的核准用途範圍以及市場規模。

表1.新藥開發上市流程

流程		目的	試驗樣本及數目
Drug discovery		尋找新藥標的	實驗室、細胞株及動物
Pretrial		安全性、生物活性試驗	實驗室及動物試驗
IND		FDA 審查資料	
臨床試驗	Phase I	安全性及劑量確認	20名~數十名健康志願者
	Phase II	有效性及副作用	100~300名病患
	Phase III	有效性確認及長期使用反應監測	數百人或千人以上病患
NDA		申請上市送FDA 審查	
Phase IV		上市後長期安全性監視	數千名病患