



# 抗伊的試煉(下)

## 談臺灣藥物臨床試驗

◆ 文 / 閻雲 臺北醫學大學校長

「一期是看它有多壞，二期是看它有多好，三期則是硬碰硬地打擂臺！」新藥的臨床試驗在一般情況下，均有著相當嚴格的法規把關。即使癌症新藥與非癌症新藥的藥物臨床試驗的程序規範略有不同，但無論是何種新藥的臨床試驗，皆需大量人才與專業完整的團隊，而臺灣在執行臨床試驗上，無論是管理、經驗、人才、配套法規等方面，仍需再加把勁！

除非是危及國家安全的大規模流行病，就像此次從西非開始的伊波拉疫情，否則在一般生活狀況下的藥物發展臨床試驗，絕對不可以違背法規！

一般發展中的新藥，都必須從零期的臨床試驗開始，但是癌症新藥基於比其他藥物較具有急迫性之故，通常從臨床試驗的一期開始，先檢視藥物是否有副作用，至於臨床試驗的零期，則採以自願性方式。這是全球公認的研究方法。

臨床試驗的一期就進入到疾病情況，在病人身上檢視藥物的安全度。癌症新藥的一期臨床試驗不僅以癌症病患為主要測試對象，更重要的指標是檢驗這個藥物有無副作用，有沒有毒性。所以在我們教學生時，常會使用有一個簡單好記的說法：「一期是看它有多壞，二期是看它有多好，三期則是硬碰硬地打擂臺。」而所謂硬碰硬打擂臺，是與市場上的最佳藥物做比較。

在看它有多壞的過程裡，起步時的用藥劑量是非常低，約是動物毒性試驗的十二分之一，從最大的安全度開始執行，由於劑量極低，加上哪位病患可以得到哪種劑量，亦非醫師所能操控的，因此為避免出現有些病患服了藥卻無法產生療效的遺憾，近年來也在調整試驗程序，我們常採用「加速疊代」(acceleration iteration) 方式。

以往是一個劑量用於三名病患，沒有副作用後再跳到下一個劑量的另外一組三名病患，而低劑量試驗時所需要的病患也比較多，十分耗時；但若使用「加速疊代」的方式，一個劑量使用一名病患進行測試，當有些人出現副作用時，即須降低劑量，對於出現不錯藥效的病患，即可直接進入下一個劑量的測試，致使試驗效率倍增。

這樣的臨床試驗設計需要更好的統計學家，也要有更好的臨床試驗團隊來執行，配套措施的靈魂人物是研究護士，須精準地扮演團隊的中心，與病患互動。再經由醫師執行重大的判定並充分合作；另外，團隊中也不能少了數據管理經理，有系統地管理所有的臨床試驗結果，以及計畫經理統合整個試驗的進行。

例如：一位病患服了試驗藥物之後感冒了，到底是真感冒了？還是藥物導致他感冒？還是他的疾病使他感冒呢？這些條件讓試驗變得十分複雜，此時就要仰賴研究護士仔細了解情況，然後交由醫師進行判斷，而數據管理經理則以醫學的專業術語精準地紀錄下來。

這樣的臨床試驗亟需大量的人才，與一個完整且專業的團隊方能執行。基於此點，我不得不說臺灣在執行臨床試驗與人才等方面仍有待加強；韓國過去與我們差不多，但近年來他們進步地非常快；中國大陸在這方面也急起直追。

返臺服務這三年，發現臺灣原有許多優異的基本條件，卻囿於保守，以致進度有限，臺灣的大學教育特別是醫學教育，多以英文為主，根本不需要轉換即可與國際接軌，比中國大陸用中文、韓國用韓文強的太多了。

臨床試驗對臺灣醫學界而言，起點與契機猶如「唾手可得的成果」一般，是十分具有優勢的，因為我們早在起點就比人家強。

再者，雖有政府的鼓吹，但很多醫院對執行臨床試驗仍有許多顧忌，因其涉及保險給付，很難界定何者為健保給付的常規、何者為試驗，其間切割的確不易，令醫院不勝其擾，以致意願不高。



關山慈院進行伊波拉防疫演練，圖為急診室同仁和救護車司機穿戴完整裝備，準備將病患轉送應變醫院。攝影／陳慧芳

還有對此事的科學判斷，醫院也倍感無奈與無力！由於我們的醫師在醫學院求學時即被診斷學所掌控，而基礎學科弱化，逐漸忘卻自己也是科學家，只會看病，不做研究，甚至忘了疾病是怎麼來的。教學醫院的情況可能會好些，但一般醫院的醫生若整天被病患綁住，自然很難再有參與病理研究的時間。

所以，論及臨床試驗的整體架構，勢必要與所有醫師通力合作，並非只有大學醫院而已，但我發現我們的醫師們已逐漸弱化他們的力量，失去了他們的夢想，令人遺憾！

在臨床試驗中，最困難的莫過於「研究者主動開始的試驗」（investigator initiated trial），也就是臨床醫師將自己的想法融入臨床試驗中，亦即自己創造試驗來測試概念，這是最有科學依據的方式，但這在臺灣鮮少見到，同時實務上也有困難——誰來提供藥物、誰付藥物的成本？

至於藥物臨床試驗進入二期時，已是千錘百鍊了，但試驗標準更為嚴格了，因是隨機的雙盲測試，統計學尤其重要，而常見的現象是：受試者都不想拿到安慰劑，也無法確定病患是否真的遵守服藥規定，此時醫、病之間的相互信任是必須的。

此一時期的選擇病人也有一定的難度，在臺灣還有中藥的問題，中、西藥並用的狀況在臨床試驗時絕對要避免，中藥有很多在促進身體代謝，若使醫師無法真正了解試驗的狀況，豈不徒勞無功？當年，重要的免疫疾病治療藥物「基利克」（Gleevec）就是因為病患服用西方植物藥 St. John's Wort（聖約翰草），導致血中濃度不足而遭人質疑。

此外，相關機構或企業對於臨床試驗的資訊處理，也應持以更正確的態度，所有參與試驗者，不應過早揭露試驗資訊，例如：期中評估僅在檢驗期初的設計標準與統計分析，除非是一塌糊塗，否則是可修正的，但如果不當的揭露部分資訊，很可能引起不必要的紛擾。

新藥臨床試驗二期的重點在測試藥物的療效有多好，有些藥物在二期時就已達到預期的目標，獲准上市；至於三期則毋需多談，財力與時間耗費更大，以臺灣目前的能力而言，談此尚早，宜多吸取大廠的經驗，並發揮生技產業的接力賽特性，讓世界大廠接棒執行，然後再引進針對漢民族特質進行測試。

臺灣的生技產業已深耕多時，這兩年蓬勃發展尤受各方矚目，不僅政府體認其必要性，產、學、研也逐漸成熟，倘若大家都能以合理的期待面對，攜手創造一個合理的環境，我相信不久的將來一定能見到開花結果的。（整理／趙慧珍）