

固定複方藥物與法規科學考量

徐麗娟*

前言

複方藥物之定義為由兩種或兩種以上活性成份組成，以增加藥物之療效及安全性或病人服藥之順從性。二次大戰後因法規管理較寬鬆，有許多隨意合併兩種已上市藥物之複方製劑未經檢驗其臨床療效及安全性而上市，因此主流醫學界甚至知名之醫學期刊包括 New England Journal Medicine 及 JAMA 皆曾刊登出反對複方製劑之文章，主要理由為剝奪醫師選擇不同藥物及不同劑量組合之權利，且因其療效未經證實，許多教授認為複方藥物為非常不好之藥物。後來美國食品藥物管理局對藥物之管理趨嚴，除了要求藥物之安全性，也要求藥物之有效性，因此對複方製劑明文規定應顯示任一單方對此複方之療效或安全性有貢獻且有相當之病人族群需併用此複方藥物。

複方藥物之種類

隨着醫學之進步，治療觀念之改變與各國法規單位對複方藥物上市之要求，目前國內上市之複方製劑處方藥物多符合任一單方對此複方之療效或安全性有貢獻且有相當之病人族群需併用此複方藥物之基本原則，根據不同的藥物性質可以有列幾種組合：

1. 相同治療作用，即針對相同適應症：如不同機轉之單方降血壓藥物所組成之複方降血壓藥物，不同機轉之單方降血糖藥物所組成之複方降血糖藥物，不同機轉之單方治療氣喘藥物所組成之複方治療氣喘藥物等。
2. 複方抗結核病藥物、複方抗愛滋病藥物。
3. 單方具有不同之適應症：如降血壓藥與降血脂藥物之複方製劑。
4. 其它：

例如第二種成份是用來加強第一種成份之作用，Amoxicillin+Sulbactam

*財團法人醫藥品查驗中心臨床組組長

例如第二種成份是用來減少第一種成份之用量，L-DOPA +DOPA decarboxylase inhibitor

例如第二種成份是用來避免第一種成份被濫用，Buprenorphine+naloxone

例如第二種成份是用來減少第一種成份之副作用，如最近在歐盟上市的 Niacin SR+Laropipriant

複方藥物之優缺點與研發時應考量之重點

複方藥物之優點主要為減少服藥顆數、次數，進而增加病人服藥之順從性，此點對某些疾病特別重要，特別是感染性疾病，如肺結核、愛滋病等等，此兩種傳染病需多種藥物合用以減少抗藥菌種產生的機會，漏服一種或一次藥物不僅難以治癒病人（或控制病情），且易產生抗藥性菌種，對公衛有莫大影響。然而複方藥物在臨床使用上有如下的缺點：

1. 各單方之劑量已固定，臨床醫師無法依病人各別病況加以調整。
2. 藥價未必較處方其單方藥物便宜。
3. 臨床醫師可能疏於仔細評估病患是否需用複方藥物或用單方即可，導致病人過度用藥。
4. 各單方間可能有明顯之藥物交互作用。
5. 臨床醫師可能並不確實明瞭複方製劑之單方成份為何。
6. 缺乏複方製劑中之各單方成份合併使用之合理性。

因此在研發這類藥品時應考量下列幾點：

1. 是否有相當數量之族群需用此複方製劑。
2. 是否有足夠之合理性支持各單方合併使用。
3. 此複方製劑是否優於安慰劑，相較於各別單方是否有其優點。
4. 各單方成份之劑量搭配是否合理。
5. 增加病患之順從性是否為此藥唯一之優點。

法規單位對複方藥物技術性資料之要求

複方藥物之技術性資料要求基於其單方成分或此固定複方藥物是否已上市，可有下列四種狀況，其技術性資料之要求亦有不同，分述如下：

1. 市面上已有相同劑量之固定複方藥物，欲上市之藥品為學名藥：與一般學名

藥之要求相同，需提供本品完整之品質資料及與原廠藥之生體相等性試驗資料，通常不需要臨床療效及安全性試驗資料。

2. 欲上市之固定複方藥物其配方組成及劑量搭配為現行療法：需提供本品完整之品質資料及 free combination 和 fixed combination 兩者間之生體相等性試驗資料，通常不需要臨床療效及安全性試驗資料。
3. 欲上市之固定複方藥物之單方組成皆已上市或與已上市之固定複方藥物組成相同但劑量不同：需提供本品完整之品質資料及臨床療效和安全性試驗資料，有時需動物毒藥理資料、生體可用率或生體相等性試驗資料。
4. 欲上市之固定複方藥物之任一單方成分尚未上市：需提供本品完整之品質資料、動物毒藥理資料、生體可用率及臨床療效和安全性試驗資料，有時需生體相等性試驗資料。

法規單位對複方藥物之療效及安全性要求

除了上述第一或第二種情形外，法規單位為了避免廠商隨意組成複方上市，通常在審查複方藥物時，會考量此複方之合理性及需求性，此合理性之考量包括所含單方成分併用之合理性、劑量搭配之合理性、給藥時間之合理性等。大原則是顯示單方成分對複方藥物之療效或安全性有貢獻，在臨床試驗中則依據搭配藥物之目的不同，而有不同之設計，如以最常見之複方降血壓藥物而言，通常需要在療效上證明 $A+B>A$ ， $B> \text{placebo}$ 且未增加嚴重之不良副作用。又如新近在歐盟核准之降血脂藥物 Niacin SR+Laropipriant，臨床試驗之設計即分別驗證 Niacin SR 之降血脂作用及 Laropipriant 改善面部潮紅之效果。

如複方製劑擬用於慢性病，則最好符合 ICH E1 之要求，至少有 300-600 人用藥超過 6 個月，100 人用藥超過一年之長期安全性資料。

廠商執行臨床試驗時，常因種種原因，以 free combination 來驗證複方藥物之療效，果為如此，廠商應執行 free combination 和 fixed combination 兩者間之生體相等性試驗，除非已有試驗顯示 fixed combination 之療效，或考量藥動藥效之特性，顯示兩者未達生體相等性之標準，並不影響臨床療效及安全性，則符合目前既定之生體相等性之標準，為必備之條件。

併用兩種藥物時，探討藥物交互作用為必要之試驗，然在複方製劑中，如交互作用之程度不嚴重折損併用之療效及安全性，則可接受。

以下將依據不同之組合狀況，列舉數種較常見之適應症，包括複方降血壓藥

物、複方降血糖藥物、肺結核藥物、愛滋病藥物，作詳細之介紹。

一、複方降血壓藥物

1. 複方降血壓藥物之臨床角色

隨著時代進步，多種不同機轉之降血壓藥物陸續上市，醫師之臨床經驗顯示多數高血壓病人需併用兩種以上之降壓藥物以控制血壓於正常範圍。大型臨床試驗 ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 亦指出在輕中度高血壓患者，只有 60% 服用單方藥物，血壓可得到控制，換言之，即使是輕中度高血壓患者，也有 40% 需併用兩種以上之降壓藥物，遑論重度高血壓患者。歐洲心臟科學會於 2003 年發表之「高血壓治療準則」曾提及起始治療用單方治療或複方藥物之優缺點，在這準則中建議考量病患之血壓值及有無併發症，起始治療用單方或低劑量之複方藥物皆是合理的。

併用不同機轉之降壓藥物不僅在療效方面有加乘效果，其安全性亦較調高單方之副作用為低，因法規單位之嚴格把關，目前已上市之複方降血壓藥物不僅在藥動學及藥效學上有併用之合理性，最重要是有臨床試驗驗證複方之療效優於單方及安慰劑，且副作用不高於單方。目前已上市之組合包括 ACE inhibitors and CCBs, ACE inhibitors and diuretics, ARBs and diuretics, β -blockers and diuretics, centrally acting drug and diuretic, diuretic and diuretic、renin inhibitor and diuretic。

2. 複方降血壓藥物之臨床試驗

新複方製劑因有專利，其藥價不見得比處方兩種單方之藥價便宜，製藥公司在開發新複方時，除了有技術性之問題需解決以外，亦需提供臨床試驗驗證其療效和安全性。主張兩種藥物為臨床醫師常用之併用藥物目前無法為核准複方降血壓藥物之惟一依據。

目前國內上市之複方降血壓藥物之適應症多為第二線治療，即單方無法獲得有效控制時使用，不適用於起始治療，其所提供之臨床試驗有兩種，一種為單方使用控制不佳後，探討併用藥物之療效及安全性，通常為期八週，主要療效指標為舒張壓改善程度，次要療效指標為收縮壓改善程度、反應率、控制率等等。此試驗要能顯示併用藥物組比併用安慰劑組有更佳之療效且安全性可接受。另一種試驗設計為 factorial design，試驗之時間與療效指標之選擇與第一種試驗相同，

唯納入之病人族群不同，factorial design 並不須要納入已經單方治療且控制不佳之病人，試驗之精神較符合第一線療法，此種試驗之優點在於同時可探討多種劑量之組合，其結果應顯示複方之療效優於單方及安慰劑，單方之療效亦優於安慰劑。

3. 核准之適應症

歐洲共同體藥物評審委員會（簡稱EMA）於2011年公佈之降血壓藥物臨床試驗準則第三版(Guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of hypertension, EMA/238/1995/Rev.3) 中建議複方降血壓藥物之適應症可為第一線、第二線或第三線治療，如聲稱第一線治療，兩者之劑量宜較單方建議之起始劑量為低（sub-therapeutic doses），如兩者之劑量與單方建議之治療劑量相同，則應提供以中重度高血壓且（或）合併心血管高危險因子病人之臨床試驗，其結果可顯示此固定複方藥物優於單方且相較逐漸調升劑量之治療方式可較快控制血壓。目前國內核准之複方降血壓藥物，多為單方治療不佳之第二線用藥，少數第一線治療之複方降血壓藥物，則符合兩成份之劑量較單方建議之起始劑量為低之要求。然而如上所述，考量許多中重度高血壓患者使用單方藥物可能緩不濟急，歐洲心臟科學會於2003發表之高血壓治療準則亦建議考量病患之血壓值及有無併發症，起始治療可用低劑量之複方藥物。有鑑於國內高血壓治療之原則與歐美相同，國內之法規單位將追隨國際之腳步，並考量國內醫療現況，適度調整審核標準。未來可根據第一線或第二線之適應症來設計臨床試驗，例如針對第一線之適應症，如納入族群為中重度高血壓患者，兩成份之劑量不一定要較單方建議之起始劑量為低。

二、複方降血糖藥物

1. 複方降血糖藥物之臨床角色

糖尿病之主要病理機轉為胰島素分泌不足及胰島素阻抗，目前多認為早點併用不同機轉之降血糖藥物，可以延緩疾病之進展，加上最早上市之兩種降血糖藥在調升至最高劑量時各有其缺點，如磺胺類降血糖藥物之最高劑量之降血糖效果並未較中劑量為佳，而biquanide類藥物在高劑量時常有明顯之胃腸道副作用，因此目前已核准之複方降血糖藥物有不限於第二線用藥者。

2. 複方降血糖藥物之臨床試驗

雖然現在有許多關於糖化血色素是否為適當之療效指標的討論，然因目前單方降血糖藥皆以糖化血色素為主要療效指標，複方降血糖藥物之主要療效指標亦為糖化血色素，次要療效指標則包括飯前血糖、飯後血糖、血中胰島素值、血脂肪、體重等等。臨床試驗評估時間至少應為服用穩定劑量後 12-24 週。納入之受試者依據宣稱之適應症為第一線或第二線而有不同，第一線適應症之受試者主要為未接受糖尿病治療之患者，試驗設計主要在驗證複方優於單方，且優於安慰劑。第二線適應症之受試者主要為已接受其中某單方治療但仍控制不佳之糖尿病患者，採取 add-on 設計。

三、肺結核藥物及愛滋病藥物

因為肺結核及愛滋病皆需多種藥物合併治療，以降低產生抗藥性菌種或病毒之機率，合併之種類、用法、用量在醫學界皆有共識，如果僅是將已上市之單方組成複方，且這些單方合併使用之方式為標準療法，用以增加病患之順從性，且此複方之用法用量及服藥時間與各單方相同，則提供 free combination 與 fixed combination 之生體相等性資訊即可，但如用法、用量或服藥時間與某一單方稍有不同或非為標準療法，則可能需提供臨床資料說明此差異造成之影響。

四、其它複方藥物

有些複方藥物是由不同適應症組合而成，如 Atorvastatin+amlodipine 即為降血脂與降血壓之組合，用於需併用兩藥物之情形，目前各國法規單位對此看法不一，只有歐盟在指引中明確表示其看法與針對不同情況所應檢送之資料，國內目前對此類複方之審查原則上不會較歐盟寬鬆，且常需舉證說明有相當數量之病人需併用這些藥物，然而法規單位不鼓勵隨意將不同之適應症組合在一起，複方之組成應有合理性。

結語

治療觀念改變，審核藥物之要求也會隨之而變，因此所有上述之要求會隨著醫學之進步而調整，除此之外，法規單位也會考量到藥物管理、病患服藥行為及公衛影響而適度調整。

參考資料

1. ICH E1 : Population exposure: The extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf. accessed 2011/12/10
2. EMA, Guideline on Fixed Combination Medical Products. CPMP/EWP/240/95 Rev. 1.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003689.pdf. accessed 2011/12/10
3. EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. EMA/238/1995/Rev.3.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100191.pdf. accessed 2011/12/10
4. EMA, Questions and Answers Document on The Clinical Development of Fixed Combinations of Drugs Belonging to Different Therapeutic Classes in The Field of Cardiovascular Treatment and Prevention. CHMP/EWP/191583/2005.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003319.pdf. accessed 2011/12/10
5. EMA, CHMP Assessment Report for Tredaptive (Nicotinic acid + Laropiprant). EMEA/348364/2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000889/WC500042219.pdf. accessed 2011/12/10
6. WHO, Guidelines for Registration of Fixed Dose Combination Medicinal Products WHO Technical Report Series, No. 929, 2005.
http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS929/WHO_TRS_929_a_nnex5FDCs.pdf. accessed 2011/12/10