

# 一天兩顆，挽救生命：

## 抗逆轉錄病毒藥物的固定劑量複合製劑 (Fixed-dose combinations of antiretroviral drugs)

近年來一些對抗愛滋病的計劃，希望大幅增加發展中國家的抗逆轉錄病毒治療，從社區層面直接治療最貧苦無助的人群。這些計劃若要成功，必須正視幾個關鍵問題：首先是使治療方案簡單化和標準化，好讓感染愛滋病病毒的人士即使在缺乏醫院、醫生和化驗室的地方，仍然能得到治療<sup>1</sup>。

© Stephanie Davies / MSF



倡議廣泛使用固定劑量複合製劑（二〇〇三年八月南非德班市）

抗逆轉錄病毒藥物的固定劑量複合製劑，是指一顆藥丸包含兩至三種抗愛滋病藥。它被公認是發展中國家大範圍擴展愛滋病治療的一個重要因素，為世界衛生組織治療指南所推薦。幾種固定劑量複合製劑的仿製藥（又稱仿專利藥或學名藥、generics）也已通過世衛的質量預審。

憑著多年來在資源匱乏地區運用抗逆轉錄病毒藥物進行治療的經驗，無國界醫生（Médecins Sans Frontières）大力提倡使用固定劑量三藥複合製劑。無國界醫生現正在亞洲、非洲、拉丁美洲和東歐共二十七個國家，為兩萬三千多名愛滋病病人提供抗逆轉錄病毒藥物的治療。

### 固定劑量複合製劑的優點

抗逆轉錄病毒藥物的固定劑量三藥複合製劑，比同樣藥物的單藥製劑，使用起來有明顯優點，例如：

#### ■ 使用簡易：

病人只需早晚各服用一顆含有指定的三種成份的藥丸。服用簡易有助於病人堅持治療，以達到較佳的臨床效果。類似效果已在降血壓藥物療法方面有廣泛記錄<sup>2</sup>。

#### ■ 降低產生抗藥性的風險：

減少服用藥丸的數目，可降低產生抗藥性的風險。因為這方法既方便病人



無國界醫生簡報

## 一粒藥丸，多項專利

除了由葛蘭素史克公司 (GlaxoSmithKline, GSK) 以本公司生產的拉米夫定、齊多夫定、阿巴卡韋 (AZT/3TC/ABC) 三種藥品合成的成藥 Trizivir 外，目前尚未有其他原創藥廠商，生產抗逆轉錄病毒藥物的固定劑量三藥複合製劑。世衛推薦的第一線三聯治療藥物名單並不包括 Trizivir。

其他所有現存的固定劑量三藥複合製劑，所含之各藥物的專利權均分屬不同的原創藥廠擁有。若某國要使用這些固定劑量三藥複合製劑，而其中一種或兩種藥物受專利權保護，該國政府有可能需要盡量利用2001年「多哈宣言 (Doha Declaration)」所確認的專利法的彈性，頒發強制特許證，以允許有關藥物的生產、進口、銷售和使用。

政府可能會備受來自原創藥廠商和與這些廠商關係密切的政府 (如美國政府) 的壓力，要他們避免使用仿製藥廠生產的固定劑量三藥複合製劑。但由於擁有專利權的原創藥廠商，不以適宜價格提供這種簡單易服的製劑，不少發展中國家的政府已開始向仿製藥廠商購買固定劑量複合製劑。

堅持治療，也避免了只服用三種藥的其中一種或兩種的可能性。

### ■ 價錢相宜：

複合製劑一般比運用單藥製劑的療法價錢便宜。目前，無國界醫生用第一線的固定劑量三藥複合製劑治療病人，每年為每個病人支付藥費約三百美元。這個價格預計將在短期內降至一百四十美元或以下<sup>3</sup>。

### ■ 減輕藥物供應鏈的壓力：

需要供應的成藥品種少，藥物貯存和分配就相應比較容易。既節省成本，又有助於避免出現缺貨情況。

司他夫定/拉米夫定/奈韋拉平 (stavudine/lamivudine/nevirapine, d4T/3TC/NVP) 固定劑量三藥複合製劑，是世衛推薦的第一線治療方案<sup>4</sup>之一，同時也是無國界醫生愛滋病項目的處方中應用最廣泛的藥物。固定劑量兩藥複合製劑如d4T/3TC或AZT/3TC的需求量也很大，特別是當選用含有施多寧 (efavirenz, EFV) 的第一線治療方案時，因為目前尚未有含EFV的固定劑量三藥複合製劑。無國界醫

生的愛滋病治療計劃中，半數以上的病人現在正服用d4T/3TC/NVP固定劑量三藥複合製劑；百分之七十的新收病人在療程一開始就服用這種藥，臨床效果和病人堅持治療率都令人鼓舞。

現有的固定劑量複合製劑既有功效又能救助生命。當務之急，是必須盡量使這些藥物得到更廣泛的應用。同時，我們也必須致力於發展耐受性更佳、更易使用、甚至效力更強的全新和改良處方。

### 固定劑量複合製劑的質量預審：

世衛就抗逆轉錄病毒藥物進行的質量預審，是眾多藥審機構和藥品買家必不可少的工具。世衛質量預審小組的評審，保證有關藥物經過國際質量標準的檢驗。過程以評價藥物安全與質量的各種國際標準、指南和規範為依據。這一系列的標準，由世衛專家委員會的系統來制定並通過，世衛的所有成員國和管理機構都有參與。評審範圍包括藥物的活性成分 (active pharmaceutical ingredients, API)、原料藥與成藥的特質及用以分析的方法、穩定性、生物等值資料、製藥車間是否達到藥品生產質量管理規範的要求 (又稱優良

	使用仿製藥廠商的 d4T 40毫克 / 3TC / NVP 固定劑量三藥複合製劑	分別採用三種原創藥廠商的藥物 d4T 40毫克、3TC、NVP的療法
藥物價格	每年270美元	每年562美元*
服用藥丸數量	一天兩顆	一天六顆**

\* 以上為國際市場上最佳價格 (資料來源：《理順獲取廉價藥品的網絡—發展中國家購買抗逆轉錄病毒藥物的價格指南 (Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries)》第五版。無國界醫生刊物，2003年12月1日出版。)

\*\* 2004年9月起，在中國採用同樣的治療方案，每天需服用七顆藥丸 (d4T 20毫克四顆、3TC一顆、NVP兩顆)



「如果要成功使全球三百萬愛滋病人能於2005年獲得抗逆轉錄病毒藥物的治療<sup>5</sup>，很明顯，採用世衛質量預審認可的固定劑量三藥複合製劑，是最明智的做法，即一天只需服用兩顆藥丸。國際社會……將一系列藥物的認可工作和就其安全與效能提供指南的責任交予世衛。世衛也本著精確科學與盡職誠懇的態度，妥善履行此責任。」

摘自聯合國駐非洲愛滋病特使史蒂芬·路易斯 (Stephen Lewis)  
於2004年2月在三藩市舉行的第十一屆逆轉錄病毒與機會性感染年會  
(11th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) 的主要發言

藥品製造標準 Good Manufacturing Practices, (GMP)，以及生產國的藥物註冊情況。全部參考資料公佈於世衛網頁 <http://mednet3.who.int/preequal/hiv/hivdefault.shtml>

世衛質量預審計劃既評審原創藥，也評審仿製藥。如藥品屬仿製藥，世衛會使用多來源藥物的標準，審核包括生物等值研究的材料，及檢測其是否達到藥品生產質量管理規範的要求。

一批世衛以外的專家，向世衛核心小組提供支持和專業意見。評估評審材料的核心小組，成員包括不同國家的國家藥監局委任的代表，他們來自菲律賓、印尼、馬來西亞、坦桑尼亞、津巴布韋、南非、巴西、加拿大、丹麥、愛沙尼亞、芬蘭、法國、德國、匈牙利、西班牙、瑞典及瑞士。

製藥車間由世衛專家和公認的權威監察網絡成員檢查。例如《藥品互相檢查公約》的成員國如法國、義大利及瑞士等。

以下是獲世衛指南推薦的第一線藥物，均已通過世衛的質量預審（根據訂立於2004年1月28日的名單）

#### 三種固定劑量三藥複合製劑:

- d4T 40毫克/ 3TC/ NVP — 仿製藥廠 Cipla 製造 (商標 Triomune 40)
- d4T 30毫克/ 3TC/ NVP — 仿製藥廠 Ranbaxy 製造 (商標 Triviro LNS30)
- d4T 40毫克/ 3TC/ NVP — 仿製藥廠 Ranbaxy 製造 (商標 Triviro LNS40)

#### 六種固定劑量兩藥複合製劑:

- d4T 40毫克/ 3TC — 仿製藥廠 Ranbaxy 製造 (商標 Coviro LS 40)
- d4T 30毫克/ 3TC — 仿製藥廠 Ranbaxy 製造 (商標 Coviro LS 30)

- 3TC/ AZT — 仿製藥廠 Ranbaxy 製造 (商標 Avocomb)
- 3TC/ AZT — 仿製藥廠 Cipla 製造 (商標 Duovir)
- 3TC/ AZT — 原創藥廠 GSK 製造 (商標 Combivir)
- 3TC/ AZT — 仿製藥廠 Hetero 製造 (商標 Zidolam)

## 國家藥品監督管理機構的角色

藥物檢驗和認可的最終責任，屬於每個國家的藥監局，而不是任何國際組織或撥款機構。國家藥監局的角色，是保證經由它批准在市場上出現的藥物，在質量、安全、功效、持續的質量保證和藥物警戒性各方面都符合標準。各國可根據自己的人力與財力資源，並在考慮過審評新藥品的困難之後，自行評審有關藥品的材料及監檢生產過程是否達到藥品生產質量管理規範的要求，又或依照世衛質量預審認可的名單，來決定是否頒發全國認可的證明。

有些國家已制定了快速註冊程序，以處理世衛質量預審認可名單上的藥品。

目前，以下各國藥監局已註冊了 d4T/3TC/ NVP 固定劑量三藥複合製劑：印度、澳門、布隆迪、中非共和國、喀麥隆、剛果布拉紮維、加納、幾內亞、科特迪瓦、肯尼亞、利比里亞、馬拉維、尼日利亞、塞拉利昂、坦桑尼亞、烏干達、贊比亞、津巴布韋、洪都拉斯、秘魯及烏克蘭。

AZT/3TC 固定劑量兩藥複合製劑現已在四十多個發展中國家註冊，包括印度、南非、烏干達、布隆迪、巴西及烏克蘭。

d4T/3TC 固定劑量兩藥複合製劑也已在印度、澳門、洪都拉斯、布隆迪、喀麥隆、剛果布拉紮維、加蓬、科特迪瓦、利比里亞、馬拉維、尼日利亞、塞拉利昂及津巴布韋註冊。

我和妻子的健康都驚人地好轉了。  
現在我已經不像從前那樣老是患上種種咳嗽和感染。  
以往服用太多藥丸引起的噁心感已經消失。  
光是知道每天吃藥只需早一粒，晚一粒，就感覺夠了不起的了！

詹姆斯·卡莫 (James Kamau)  
無國界醫生肯尼亞抗逆轉錄病毒藥物治療計劃受惠者

1. 《於愛滋病盛行國家進行簡化的抗逆轉錄病毒藥物治療 (ARV Simplification for High-Prevalence Countries)》，無國界醫生2003年9月20日於內羅畢組織愛滋病治療工作室的滙報
2. <http://www.medscape.com/viewarticle/465716>
3. 2003年10月，克林頓基金宣佈已和數間仿製藥廠商和原料藥供應商達成協定，令抗逆轉錄病毒藥物三聯治療的最低售價（指的是d4T40毫克/3TC/NVP固定劑量三藥複合製劑的售價）降至每人每年140美元。
4. 2003年12月1日出版的世衛治療指南，推薦以下組合為優先選取的第一線藥物：d4T/3TC/NVP, d4T/3TC/EFV, AZT/3TC/NVP或AZT/3TC/EFV。見 <http://www.who.int/3by5/publications/guidelines/en/arvguidelines.pdf>
5. 世衛2003年發起大範圍增加愛滋病治療的行動，目標是要到2005年時，能令發展中國家三百萬愛滋病人獲得抗逆轉錄病毒藥物的治療。

## 可避免的過早死亡...

- 超過四千萬愛滋病病毒感染者和病人生活在發展中國家。
- 其中六百多萬人病情嚴重，急需抗逆轉錄病毒藥物治療；然而目前只有四十萬人獲得相關治療，當中三分之一都居住在同一個國家——巴西。
- 估計全球每天有八千人因愛滋病的併發症死亡。

無國界醫生支援世衛質量預審小組的專業評審。該項計劃得到聯合國其他機構的支持，包括全球愛滋病、結核病和瘧疾基金 (Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria)、聯合國兒童基金會 (The United Nations Children's Fund, UNICEF)、聯合國愛滋病規劃署 (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS)、聯合國人口基金會 (The United Nations Population Fund, UNFPA)、哥倫比亞大學的協助受母嬰傳播影響人士行動 (Columbia University MTCT-Plus Initiative) 及世界銀行 (the World Bank)。2003年12月15日至17日在日內瓦舉行的世衛會議中，該計劃得到所有與會者，包括來自美國食品及藥物管理局 (the US Food and Drug Administration, FDA)、澳大利亞治療物品管理局 (Australian Therapeutic Goods Administration, TGA) 以及法國衛生安全和健康產品委員會 (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS) 的專家們的肯定和讚揚。



國際醫療人道救援組織無國界醫生，現於全球約八十個國家推行超過五百個醫療救援項目，為有需要的人提供援助。無國界醫生於1999年獲頒諾貝爾和平獎。



### 無國界醫生香港辦事處

香港德輔道西410號太平洋廣場22樓  
電話：(852) 2959 4229  
傳真：(852) 2337 5442  
電郵：office@msf.org.hk  
網址：www.msf.org.hk

### 無國界醫生比利時部

中國北京三里屯東三街外交公寓2-3-43房間  
郵編：100600  
電話：86-10-65322608  
傳真：86-10-65322610  
電郵：msfb-beijing@msf.be

### 無國界醫生法國部

中國北京三里屯東三街外交公寓10-1-42房間  
郵編：100600  
電話：86-10-85323247  
傳真：86-10-85323245  
電郵：msff-beijing@paris.msf.org