




本期焦點：2010 年腸激躁症流行率與治療藥物市場概述-上

藥技通訊

Pharmaceutical Communication Monthly

出版單位：財團法人醫藥工業技術發展中心



發行：財團法人醫藥工業技術發展中心
地址：新北市 248 五股區五權路 9 號 7 樓
立案字號：經濟部經(81)商字第 057390 號
行政院新聞局出版事業登記證：第壹參參玖號
政府出版品統一編號：008178880289
北臺郵政字第 7486 號執照
發行人：蔡正弘
總編輯：鄧寶蓮
執行編輯：林素玲、何仲平
電子郵件信箱：sulinling@pitdc.org.tw
網站：http://www.pitdc.org.tw/
發行日期：中華民國一〇〇年元月二十五日
發行類別：月刊
電話：(02) 66251166 傳真：(02) 66251177
零售價：每本 100 元 訂閱：全年 1000 元
郵政劃撥帳號 17122285 帳戶
中華民國八十六年十二月十日創刊

目錄

美國 FDA 頒佈臨床試驗之安全資料報告
的最終規則-----03

專題報導

☞ 2010 年腸激躁症流行率與治療藥物市
場概述-上-----04

☞ 2010 年下半年美國核准治療腸激躁症
相關醫藥專利-----07

藥政專欄-----12

☞ 植物藥新藥查驗登記審查基準(草案)
-----18

海峽兩岸醫藥衛生合作協議-----46

本期特區

➤ **2010年腸激躁症流行率與治療藥物
市場概述-上**

腸激躁症 (Irritable Bowel Syndrome, IBS) 依診療準則 Rome III 與患者糞便的形狀，IBS 可分為腹瀉型 IBS (IBS-D)、便秘型 IBS (IBS-C) 以及混合型 IBS (IBS-M)。.....

➤ **專利侵權訴訟「禁反言」適用之探討**

「禁反言」為「申請歷史禁反言」(Prosecution History Estoppel) 之簡稱，係防止專利權人藉「均等論」重為主張專利申請至專利權維護過程任何階段或任何文件中已被限定或已被排除之事項。

知識寶庫

☞ 專利侵權訴訟「禁反言」適用
之探討-----55

新聞雷達站-----58

藥技中心—植物來源止咳及抗憂鬱藥之
臨床前研究與開發-----64

美國 FDA 頒佈臨床試驗之安全資料報告的最終規則

藥技中心 林素玲整理

美國食品藥物管理局(FDA)於 2010 年 09 月 28 日及 2010 年 09 月 29 日在聯邦公報中頒佈臨床試驗之安全性資料報告最終規則(Investigational New Drug Safety Reporting Requirements for Human Drug and Biological Products and Safety Reporting Requirements for Bioavailability and Bioequivalence Studies in Humans)。該規則修訂人用藥品及生物製劑產品於臨床試驗(Investigational New Drug Application, IND)之安全性通報要求，並釐清何種臨床試驗中的藥品與生物製劑產品在哪些階段必須通報安全性資料，該規則將於 2011 年 03 月 28 日生效。

此規則的修訂，FDA 除了希望透過即時、有效的評估與監控有關臨床藥物的安全性相關資訊外，並藉由此次最終規則的頒布，將目前相關議題的規範與報告標準作修正，以達到與國際法規協化之目標。

此最終規定之修訂將有助於促進 FDA 審查關鍵的安全性資訊，將臨床中藥品的關鍵性安全資訊正確且快速的提供給管理當局，並監控臨床試驗中的安全性問題，以適當保護臨床受試者；以及減少報告資料的不完整性情形，增加有意義且明確的資訊。試驗中藥品生體可用率/生體相等性試驗(bioavailability and bioequivalence studies, BA/BE)之安全性資訊必須達到國際性的要求，其提供之資訊報告能夠使管理當局有效保護並促進公眾健康。

部分原本不需要通報給 FDA 的資訊也於此份新規則中另外規定：FDA 要求於 15 天內通報某些已經發現或察覺的安全性資訊，包括：

- 研究發現對臨床試驗受試者與參與者可能造成顯著風險
- 嚴重懷疑不良反應發生機率高於預期
- 由生體可用率(BA)研究得出藥品被血液吸收的比例
- 非專利藥品與專利藥品的生體相等性(BE)研究等之嚴重不良事件

依據 FDA 目前相關規定，即使是一個微小理由，藥品製造商仍須提供所有藥品不良實驗數據結果報告，這樣會增加 FDA 在審查該藥品安全性時的複雜度以及時間的延遲，故此最終規則提供許多研究中的產品可能引起安全問題的證據範例，供藥品製造商在提供藥品安全性資料報告時之參考，範例中提出何時何種實驗事件應該通報，或者何時何種狀況下需要收集更多實驗結果才需要報告。

此外，FDA 亦藉由此規則將目前既有的規範及通報標準再修訂，以期與國際醫藥法規協合會(the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)與世界衛生組織之國際醫學科學組織協會(World Health Organization's Council

for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)相關議題相互調和。

參考資料

1. 新竹生物醫學園區，2010年10月25日，美國FDA發佈臨床試驗期間安全資訊的最終規則
2. 醫藥新聞，2010年11月15日，第3269期第3版，資策會科技法律中心法律研究員 薛雅丰，美國食品和藥物管理局針對臨床試驗之安全性資料報告頒布最終規則(Final Rule)
3. 美國FDA網站，Federal Register/Vol. 75, No. 188/Wednesday, September 29, 2010/Rules and Regulations



專題報導

2010年腸激躁症流行率與治療藥物市場概述-上

藥技中心 林素玲編撰

腸激躁症 (Irritable Bowel Syndrome, IBS)，意指腸道的肌肉及神經過度敏感，受到刺激就容易引起異常反應，反覆出現一些腸道功能障礙的症狀。依診療準則 Rome III 與患者糞便的形狀，IBS 可分為腹瀉型 IBS (IBS-D)、便秘型 IBS (IBS-C) 以及混合型 IBS (IBS-M)。

表一：IBS 類型

類型	糞便的形狀	發生機率	對象
IBS-D	便溏>25%便少而硬	1/3	主要在男性
IBS-C	便少而硬>25%便溏	1/3	主要在女性
IBS-M	硬便與軟便>25%	1/3-1/2	-

據文獻統計，約有 9% 至 20% 之人口罹患 IBS。女性的發生率是男性的 2 倍，而且通常在 20 歲左右開始有症狀，好發於 30-50 歲，常反覆發作，其症狀

通常持續很久。歐洲及北美是 IBS 流行率最高的地區，而亞太地區由於經濟快速開發，IBS 流行率也有成長的趨勢(表二)。

表二：全球 IBS 流行率

區域	流行率
挪威	16.2%
英國	12.0%
西班牙	7.3%
瑞典	13.5%
以色列	2.9%
伊朗	5.8%
奈及利亞	26.1%
墨西哥	16.0%
尼加拉瓜	13.2%
加拿大	13.5%
美國	20.0%
巴西	24.7%
新加坡	8.6%
中國	5.7%
日本	6.1%
韓國	6.6%
澳洲	6.9%
巴基斯坦	14.0%
印度	7.5%

罹患 IBS 的患者臨床表徵包括腹痛、排便習慣改變、腹脹、大便帶黏液及感覺未完全排乾淨。部份患者合併有消化道的症狀，如非心因性胸痛、心口灼熱、吞嚥困難等。IBS 是一些症狀的集合，在診斷前須先排除其他的疾病，由於診斷的複雜性，沒有標準或公認的診斷方法，而增加 IBS 的直接與間接醫療成本。

目前藥物治療方式仍採取症狀治療，如：

1. 治療疼痛：給予止痛藥，但易有依賴性藥物及對腸胃道有副作用的患者則不在給藥範圍內，例如鴉片類、非類固醇類消炎藥(NSAIDs)；目前在美國使用的益生菌 *Bifidobacterium infantis* 35624；抗痙攣藥物：三環抗鬱劑(tricyclic antidepressants)；選擇性血清素再吸收抑制劑(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)
2. 治療便秘：高纖維食品、*Bifidobacterium lactis* DN-173010、通便劑如 Osmotic laxatives、被核准用於治療 IBS-C 的 Lubiprostone。
3. 治療腹瀉：Loperamide、Alosetron。

Decision Resource 在 2010 年 03 月的報告中指出，全球前 7 大藥品市場 2008 年 IBS 市場約為 4.59 億美元，預測到 2018 年將成長 3 倍達 15.2 億美元。而 GlobalData 的預測則指出，2009 年全球 IBS 市場值為 16 億美元，平均年成長率約 9.1%，到 2016 年將達 30 億美元。GlobalData 將這些成長主因歸於此疾病治療用藥的不足，加上治療市場未被滿足。但此疾病因求診率低、確診困難以及學名藥價格競爭等都可能限制市場發展的規模。

資料來源

1. About.com, July 28, 2010, Inflammatory Bowel Disease Drug Pipeline
2. GlobalData, Apr, 2010, Irritable Bowel Syndrome - Drug Pipeline Analysis and Market Forecasts to 2016
3. LeadDiscovery, July 06, 2010, Pipeline Insight: Inflammatory Bowel Disease - Varied drug targets to broaden future therapy options
4. 亞東醫院，衛教園地，肝膽胃腸科
5. World Gastroenterology Organization, June 2009, Inflammatory bowel disease: a global perspective
6. 高雄醫學大學, Sep. 1999, 沈俊良醫師, 惱人的毛病--簡介大腸激躁症
7. 大林慈濟醫院 藥劑科, 張菁文 藥師, 激躁性結腸症(Irritable Bowel Syndrome)



2010 年下半年美國核准治療腸激躁症相關醫藥專利

藥技中心 何仲平整理

Derivatives of 3,3-diphenylpropylamines

Patent No.	7,855,230
Brief Description of the Invention	The invention concerns novel derivatives of 3,3-diphenylpropylamines, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing the novel compounds, and the use of the compounds for preparing drugs. More particularly, the invention relates to novel prodrugs of antimuscarinic agents with superior pharmacokinetic properties compared to existing drugs such as oxybutynin and tolterodine, methods for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a method of using said compounds and compositions for the treatment of urinary incontinence, gastrointestinal hyperactivity (irritable bowel syndrome) and other smooth muscle contractile conditions.
Assignee	UCB Pharma GmbH
Filed Date	April 17, 2008

Biomarkers for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome

Patent No.	7,833,721
Brief Description of the Invention	The present invention provides compositions and their use in diagnosing and/or distinguishing inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome.
Assignee	Exagen Diagnostics, Inc.
Filed Date	March 13, 2009

Imidazole derivatives having a positive allosteric GABA.sub.B receptor modulator effect and methods of use

Patent No.	7,812,026
Brief Description of the Invention	The present invention relates to novel imidazole derivatives having a positive allosteric GABA.sub.B receptor (GBR) modulator effect, methods for the preparation of said compounds and to their use, optionally in combination with a GABA.sub.B agonist, for the inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations, for the treatment of gastroesophageal reflux disease, as well as for the treatment of functional gastrointestinal disorders and irritable bowel syndrome (IBS). The compounds are represented by the general formula (I) wherein R ^{sup.1} , R ^{sup.2} , R ^{sup.3} and R ^{sup.4} are as defined in the description. For example, R ^{sup.1} may be phenyl, R ^{sup.2} may be dimethylamino pyrrolidin-1-yl, R ^{sup.3} may be alkoxy and R ^{sup.4} may be alkyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, aryloxy or heterocyclalkyl.
Assignee	AstraZeneca AB
Filed Date	December 21, 2006

CGRP antagonists

Patent No.	7,807,666
Brief Description of the Invention	The invention relates to a method for treating irritable bowel syndrome through the use of effective amounts of a compound acting as CGRP antagonist.
Assignee	Boehringer Ingelheim International GmbH
Filed Date	June 8, 2007

Therapeutic agents useful for treating pain

Patent No.	7,799,786
Brief Description of the Invention	A compound for treating or preventing pain, urinary incontinence, an ulcer, inflammatory-bowel disease, irritable-bowel syndrome, an addictive disorder, Parkinson's disease, parkinsonism, anxiety, epilepsy, stroke, a seizure, a pruritic condition, psychosis, a cognitive disorder, a memory deficit, restricted brain function, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, dementia, retinopathy, a muscle spasm, a migraine, vomiting, dyskinesia or depression in an animal comprising administering to an animal in need thereof an effective amount of a Cyanoiminopiperazine Compound are disclosed.
Assignee	Purdue Pharma L.P.
Filed Date	September 4, 2007

Method for treating abdominal discomfort

Patent No.	7,795,312
Brief Description of the Invention	A method for treating irritable bowel syndrome in a mammalian subject includes administering an effective amount of 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluoro-18-methyl-prostaglandin E.sub.1 or 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluoro-prostaglandin E.sub.1, or a salt, ether, ester or amide thereof, to the subject. A method for treating abdominal discomfort associated with irritable bowel syndrome in a mammalian subject includes administering an effective amount of 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluoro-18-methyl-prostaglandin E.sub.1 or 13,14-dihydro-15-keto-16,16-difluoro-prostaglandin E.sub.1, or a salt, ether, ester or amide thereof, to the subject.
Assignee	Sucampo AG
Filed Date	December 29, 2003

Stable oral solid drug composition

Patent No.	7,794,748
Brief Description of the Invention	This invention is aimed to provide a stabilized formulation of ramosetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof under a temperature/humidity condition, especially at a low content and relates to a stable oral solid drug composition of ramosetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is characterized by containing one or two or more members selected from the group consisting of an aliphatic carboxylic acid or an ester thereof, a

	hydroxycarboxylic acid or an ester thereof, an acidic amino acid, an enolic acid, an aromatic carboxyl compound or an ester thereof, and a carboxyl group-containing high-molecular substance, and to a stabilization method of the same. Also, this invention relates to a therapeutic agent of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome containing from 0.002 to 0.02 mg of ramosetron hydrochloride as a daily dose or an equivalent molar amount of ramosetron or its pharmaceutically acceptable other salt as an active ingredient.
Assignee	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
Filed Date	August 27, 2004

Composition and method for reducing feces toxins and treating digestive disorders

Patent No.	7,785,531
Brief Description of the Invention	This invention relates to a method of lowering feces toxin levels and treating digestive disorders (e.g., Irritable Bowel Syndrome or diarrhea) with a composition containing a live beneficial bacterium, a prebiotic, or both. This method includes first identifying a subject in need thereof and then administering to the subject an effective amount of the composition. Also within the scope of this invention is a composition including both a live beneficial bacterium and a prebiotic.
Assignee	Qingdao East Sea Pharmaceuticals Ltd.
Filed Date	February 16, 2007

Benzimidazolone compounds having 5-HT₄ receptor agonistic activity

Patent No.	7,776,885
Brief Description of the Invention	This invention provides a compound of the formula (I): ##STR00001## or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and compositions containing such compounds and the use of such compounds for the manufacture of medicament for gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease, gastric motility disorder, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), constipation, dyspepsia, esophagitis, gastroesophageal disease, nausea, central nervous system disease, Alzheimer's disease, cognitive disorder, emesis, migraine, neurological disease, pain, cardiovascular disorders, cardiac failure, heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome. These compounds have 5-HT ₄ receptor agonistic activity, and thus are useful for the treatment of gastroesophageal reflux disease, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome or the like in mammalian, especially humans.
Assignee	Pfizer, Inc.
Filed Date	September 2, 2004

Methods for the dietary management of irritable bowel syndrome and carbohydrate malabsorption

Patent No.	7,767,203
Brief Description of the Invention	The invention relates generally to digestive disorders, and in particular to methods for treating irritable bowel syndrome by increasing carbohydrate absorption by administering a composition containing a <i>Bacillus coagulans</i> bacterium.
Assignee	Ganeden Biotech, Inc.
Filed Date	August 9, 2004

Compounds, isomer thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof as vanilloid receptor antagonist; and pharmaceutical compositions containing the same

Patent No.	7,763,657
Brief Description of the Invention	This present invention relates to novel compounds, isomer thereof or pharmaceutically acceptable salt thereof as vanilloid receptor (Vanilloid Receptor 1; VR1; TRRPV1) antagonist; and a pharmaceutical composition containing the same. The present invention provides a pharmaceutical composition for preventing or treating a disease such as pain, migraine, arthralgia, neuralgia, neuropathies, nerve injury, skin disorder, urinary bladder hypersensitiveness, irritable bowel syndrome, fecal urgency, a respiratory disorder, irritation of skin, eye or mucous membrane, stomach-duodenal ulcer, inflammatory diseases, ear disease, and heart disease.
Assignee	Amorepacific Corporation
Filed Date	March 15, 2006

Probiotic composition useful for dietary augmentation and/or combating disease states and adverse physiological conditions

Patent No.	7,759,105
Brief Description of the Invention	A probiotic composition including the bacilli (1) <i>Bacillus subtilis</i> , (2) <i>Bacillus coagulans</i> , and (3) <i>Enterococcus faecium</i> . The composition may further include a carrier medium, such as fructo-oligo-saccharides (FOS), as incorporated in a dose form such as a pill, capsule, powder or sachet. The compositions of the invention may be usefully employed as health or nutritional supplements, food additives, or therapeutic agents for combating a wide variety of physiological disorders, such as irritable bowel syndrome, autism, and fibromyalgia.
Assignee	Cobb & Company, LLP
Filed Date	August 19, 2007

Treatment of symptoms associated with irritable bowel syndrome

Patent No.	7,750,046
Brief Description of the Invention	Methods are provided for use in treating humans suffering from irritable bowel syndrome. In the subject methods, an effective amount of a nerve-acting agent, e.g., lidocaine, topiramate,

	mexiletine and gabapentin, etc., is administered to a human suffering from irritable bowel syndrome. Also provided are pharmaceutical compositions and kits for use in practicing the subject methods.
Assignee	The Board of Trustees of the Leland Stanford Jr. University
Filed Date	May 15, 2006

Use of adsorbent carbon microspheres for the treatment of irritable bowel syndrome

Patent No.	7,749,497
Brief Description of the Invention	Adsorbent carbon microspheres are administered to treat irritable bowel syndrome or symptoms associated with irritable bowel syndrome.
Assignee	Ocera Therapeutics, Inc.
Filed Date	December 5, 2006

Imidazole derivatives for the treatment of gastrointestinal disorders

Patent No.	7,745,474
Brief Description of the Invention	The present invention relates to novel imidazole derivatives having a positive allosteric GABAB receptor (GBR) modulator effect, methods for the preparation of said compounds and to their use, optionally in combination with a GABAB agonist, for the inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations, for the treatment of gastroesophageal reflux disease, as well as for the treatment of functional gastrointestinal disorders and irritable bowel syndrome (IBS). The compounds are represented by the general formula (I) wherein R ^{sup.1} , R ^{sup.2} , R ^{sup.3} and Y are as defined in the description. For example, R ^{sup.1} may be phenyl, R ^{sup.2} may be dimethylamino, R ^{sup.3} may be alkoxy and Y may be a thioylamino- or methyl eneamino- linked substituent containing an aryl group.
Assignee	AstraZeneca AB
Filed Date	December 21, 2006

Treatment of irritable bowel syndrome using probiotic composition

Patent No.	7,731,976
Brief Description of the Invention	A method of treating irritable bowel syndrome using a probiotic composition including the bacilli (1) Bacillus subtilis, (2) Bacillus coagulans, and (3) Enterococcus faecium. The composition may further include a carrier medium, such as fructo-oligo-saccharides (FOS), as incorporated in a dose form such as a pill, capsule, powder or sachet. The compositions of the invention may be usefully employed as health or nutritional supplements, food additives, or therapeutic agents for combating a wide variety of physiological disorders.
Assignee	Cobb and Company, LLP
Filed Date	August 19, 2007





■ 公告含 Clopidogrel 成分藥品再評估相關事宜

發文日期：99 年 11 月 26 日

發文字號：署授食字第 0991413725 號

依據：藥事法第 48 條及 75 條。

公告事項：

一、依據研究報告顯示，clopidogrel 使用於肝臟酵素 CYP2C19 代謝活性較低之病患，其藥品療效會降低。經本署再評估該成分藥品之風險與效益後，含 clopidogrel 成分藥品之仿單應加刊下列內容：

(一) 用法用量：肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳病人會降低 clopidogrel 之抗血小板反應，雖然提高 clopidogrel 劑量會增強 CYP2C19 代謝功能不佳病人之抗血小板反應，惟 CYP2C19 代謝功能不佳病人之適當給藥劑量尚未完全建立。

(二) 警語：

1. Clopidogrel 主要透過 cytochrome P450 酵素系統代謝成活性代謝物，尤其是藉由肝臟酵素 CYP2C19。由臨床試驗顯示，當以 clopidogrel 之一般建議劑量投予肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳者，其產生 clopidogrel 活性代謝物之血中濃度會降低，抗血小板凝集之功能亦會變差。
2. 患有急性冠心症 (Acute Coronary Syndromes ; ACS) 或接受經皮冠狀動脈介入性治療 (Percutaneous Coronary Intervention ; PCI) 且其肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳之病人，若接受 clopidogrel 一般建議劑量治療，其發生心血管事件之風險會高於肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能正常者。
3. 目前已有檢驗方法可用於確認病人之肝臟酵素 CYP2C19 基因型。若確認病人為肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳者，可考慮調整 clopidogrel 藥品劑量或選擇其他治療方式。

二、凡持有前項成分藥品許可證者，應於 100 年 4 月 1 日前至衛生署辦理中文仿單變更事宜，逾期未辦理者，衛生署將依藥事法相關規定處理。

為提升審查透明度及審查時效性，新藥(含生物藥品)查驗登記申請案於衛生署審核通過者，衛生署將先行核發核准函，並自即日起實施

發文日期：99 年 11 月 10 日

發文字號：署授食字第 0991409504 號

說明：

- 一、現行新藥(含生物藥品)審查流程中，須待衛生署仿單審查完竣、繕證後，始行文通知廠商審查結果，致使廠商等待審查結果時間拉長。為使申請廠商提前知悉衛生署審查進度，提升審查透明度，衛生署將於現行新藥(含生物藥品)審查流程中增加核發核准函流程。
- 二、適用於新藥(含生物藥品)申請案的技術與行政資料皆備齊且經審核通過，即僅剩中文仿單的審核，衛生署始核發核准函。
- 三、核准函內容包含核定之許可證字號、中、英文品名、適應症及需執行之事項：如廠商對產品上市後之承諾(phase IV commitment or requirement 或執行風險評估及管控計畫(REMS)等)。

修訂衛生署 85 年 4 月 12 日衛署藥字第 85018570 號公告[指示藥品審查基準鎮咳祛痰劑]

發文日期：99 年 12 月 10 日

發文字號：署授食字第 0991414055 號

依據：藥事法第 39 條、第 46 條

公告事項：

- 一、產品符合本基準者得依學名藥方式辦理查驗登記，惟適應症、用法用量、注意事項、警語等應依基準修正，類別核定為指示藥品。
- 二、原領有藥品許可證之處方成分、含量符合本基準者，應於 101 年 6 月 30 日前變更類別為指示藥品，適應症、用法用量、注意事項、警語等應依基準修正，標籤、仿單、外盒應一併修正刊印，逾期未辦理者，醫藥事法有關規定辦理。
- 三、衛生署將加強其市售產品之抽驗，抽驗不合格者依藥事法相關規定辦理。

鎮咳祛痰劑

壹、適用範圍

凡以鎮咳、祛痰為目的，並以內服方式給藥之製劑，均適用本基準。

貳、有效成分

一、有效成分之種類及含量：

(一) 本基準可配合之有效成分，記載於表一。

(二) 表一規定 A 欄、B 欄中，各有效成分之 1 次最大配合量及一日最大配合量。

表一、有效成分之種類

欄	項	有效成分	1 次最大配合量(mg)	一日最大配合量(mg)
A		Carbetapentane citrate (Pentoxiverine)	20	60
		Chlophedianol hydrochloride	25	100
		Cloperastine hydrochloride	20	60
		Dextromethorphan hydrobromide	20	60
		Tipepidine citrate	20	60
		Tipepidine hibenzate	25	75
		Noscapine	20	60
		Noscapine hydrochloride	20	60
B	1	Guaifenesin (Guaiacol glyceryl ether)	200	1200
		Potassium cresol sulfonate	90	270
		Bromhexine hydrochloride	8	24
	2	Potassium guaiacol sulfonate	90	270
	3	Acetylcysteine	200	600

二、配合規則（見表二二）

(一) 必須配合成分：

1. 指表一 A 欄及 B 欄 1 項、3 項中之有效成分；配方中至少需含一種必須配合成分。

2.A 欄及 B 欄 1 項中各欄至多可配合一種有效成分。

(二) 可配合成分：

1. 指表一 B 欄 2 項之有效成分，可與 A 欄必須配合成分複方配合使用。

2. B 欄 2 項不得與 B 欄 1 項必須配合成分複方配合使用。

(三) 表一 B 欄 3 項 Acetylcysteine 限為單方製劑。

三、有效成分之配合量：(見表二)

(一) 表一 A 欄及 B 欄各有效成分之每次最高配合劑量及每日最高劑量不得超過表一所示之 1 次最大配合量及一日最大配合量。

(二) 各欄配合成分之配合係數應介於 1 及 1/2 之間。

(三) 配合係數 = X / mX

X：A 欄 (或 B 欄) 中，配合成分 x 之每日劑量

mX：A 欄 (或 B 欄) 中，配合成分 x 之一日最大配合量

表二、配合規則、配合係數

有效成分			配合規則	同類成分 配合一種 配合係數	備註
A 欄		鎮咳	◎	$1 \geq \geq 1/2$	• 至多配合一種成分
B 欄	1 項	祛痰	◎	$1 \geq \geq 1/2$	• 至多配合一種成分
	2 項	祛痰	○	$1 \geq \geq 1/2$	• B 欄 1 項及 2 項不得相互配合使用
	3 項	痰液 溶解	◎	$1 \geq \geq 1/2$	• B 欄 3 項 Acetylcysteine 限為單方製劑

◎：必須配合成分 ○：可配

參、劑型

一、限於錠劑、膜衣錠、糖衣錠、膠囊劑、軟膠囊劑、內服液劑、糖漿劑、散劑、溶液用粉劑、糖漿用粉劑、內服顆粒劑、糖漿用顆粒劑、細粒劑。

肆、適應症

製劑中含表三各欄有效成分時，可合併刊載該欄之適應症

表三、適應症

欄	項	配合成分	適應症
A		鎮咳成分	鎮咳
B	1 ^{*1}	祛痰或痰液溶解成分	祛痰
	2		
	3		減少呼吸道黏膜分泌物的黏稠性

*1.若配合成分中含 B 2 欄 項成分 Bromhexine hydrochloride，適應症可為祛痰及減少呼吸道黏膜分泌物的黏稠性

伍、用法用量

一、一天 3 至 4 次。

二、祛痰劑 (guaifenesin 單方) 一天 4-6 次，每次間隔至少 4 小時。

三、年齡分配係數：

12 歲以上，適用成人劑量。

6 歲以上未滿 12 歲，適用成人劑量之 1/2。

3 歲以上未滿 6，適用成人劑量之 1/4。

3 歲以下之嬰幼兒，請洽醫師診治。

陸、注意事項

一、為防止兒童誤食，本藥請妥善保管。

二、避免陽光直射，宜保存於陰涼之處。

三、除非有醫師藥師藥劑生指示，孕婦及授乳婦不建議自行使用。

四、勿超過建議劑量。

五、服藥後若有不適情況發生，應停止使用並請教醫師藥師藥劑生。

六、若為液劑請增述下列注意事項：

七、使用前須振搖均勻，並使用所附量器量取藥量。

八、本藥不得與含酒精飲料併服。

柒、警語

一、吸菸、氣喘、慢性阻塞性肺疾患(包括如慢性支氣管炎、肺氣腫)所引起之咳嗽，及伴有濃痰之咳嗽病人請勿自行使用。

二、有高燒、出疹、持續性頭痛，及持續達一星期以上之咳嗽，或有復發現象，應洽醫師。

三、除非有醫師藥師藥劑生指示，請遵循下列情況

四、含 Chlorpheniramine hydrochloride (表一 A 欄) 之本類製劑，增列下述

本藥含 Chlorpheniramine hydrochloride，6 歲以下，請洽醫師診治。

五、含 Acetylcysteine (表一 B 欄 3 項) 之本類製劑，增列下述警語

(一) 本劑因會導致支氣管分泌物的增加，使用後應仔細觀察，如遇自然咳出困難時，宜採用機械吸引、拍痰或變換姿勢等適當的處理步驟。

(二) 除非有醫師藥師藥劑生指示，下列情況不建議自行使用：

1. (支氣管性) 氣喘及伴有呼吸功能不全之病人。
2. 高齡者。

(三) 本藥含 Acetylcysteine，使用後若有以下症狀發生，應立即停藥就醫：

1. 消化道：偶有噁心、嘔吐、食慾不振、輕微硫磺味臭氣溢出等不悅感。
2. 偶有發疹等過敏症狀。
3. 其他：偶有血痰、惡寒、發熱、鼻漏、口內炎等症狀發生。

行政院衛生署

植物藥新藥查驗登記審查基準(草案)

中華民國九十九年十二月

序言

傳統的新藥開發，包括從化學合成與基因工程生物製劑等來源，其開發路程漫長，且多具不確定性，須要龐大的資金方得以支持與發展。具有基礎療效理論，在華人(如中醫方劑)與全世界(如傳統替代療法的生藥製劑等)的醫療體系中佔有一席地位的中草藥與植物藥新藥開發，成為傳統的藥物開發外，一項重要的新藥研發途徑與策略。過去十數年來，我國也將植物藥的新藥開發設定為我國生技製藥科技與產業政策重要的項目之一。

針對植物藥新藥之研發，整體來說具有幾項特色與挑戰：(1) 藥材來源的生物多樣性；(2) 藥品組成的複雜多元性；(3) 具有傳統人體使用的有效性經驗。基於考量植物藥新藥之特性，使得衛生署對於植物新藥的審查，有異於其他新藥來源的法規要求，與其獨特法規科學策略與審查原則。衛生署曾於民國八十九年所公告「植物抽取新藥臨床試驗基準」，規範已有人類使用經驗之植物藥材，其依傳統或非傳統方法抽取之抽取物所製成之新藥，在我國進行臨床試驗所需的技術性資料與審查重點；另隨國際法規與科技之發展，衛生署乃在民國九十八年三月正式公告「植物藥新藥臨床試驗基準」，進一步且完整規定我國植物新藥申請臨床試驗的法規要求與審查原則。現衛生署並延續上開「植物藥新藥臨床試驗基準」之概念和精神，參考世界衛生組織，與國際上醫藥先進國家，如美國、歐盟與澳洲等之相關規範，制定我國植物藥新藥查驗登記的審查原則及考量重點，並說明植物藥新藥查驗登記的法規科學觀念與策略，擬定「植物藥新藥查驗登記審查基準」法規，期能有助於研發廠商對於了解我國有關此類新藥查驗登記之審查原則與考量，使得對於此類藥物的研發與投資，具有可預見的法規明確性與其風險性；並且也規範衛生署審查人員據以遵循，建立我國公開透明之新藥查驗登記審查體制。

第一章、總則

(一)、定義及說明

1. 本基準所稱之植物性產品，係以植物萃取物或部分純化物作為產品組成並標示的終製品，依其標示與預定用途，可以為食品(包括健康食品)、藥品(包括生物性藥品)、醫療器材(例如馬來膠)或是化粧品。
2. 本基準所稱之植物藥新藥，包括符合我國「藥事法」第七條定義之植物材料、藻類、大型真菌或前述的複方組合製成的藥品，但不包括植物性來源的高純度物質(例如紫杉醇)，或化學修飾物(例如以山藥萃取物合成的雌激素)。

雖然本基準未包括含有動物全軀或部分(例如昆蟲、環節動物及鯊魚軟骨)及/或礦物之藥品，但不論是單獨使用，或含於植物性產品內，本基準中所述的許多科學原則也適用於這些產品。

當一藥品含有植物性成分及合成或高度純化的成分，或生物技術衍生或其他天然物衍生的成分時，本基準只適用於該藥品的植物性部分(例如若該藥品含有大豆萃取物及以山藥萃取物合成的雌激素，本基準只適用於大豆萃取物的部分)。若含有基因轉殖植物，衛生署將視基因轉殖之目的及特性進行個案判定，建議及早向衛生署進行諮詢。

3. 本基準所稱之非處方藥係指依我國「藥事法」第八條之醫師藥師藥劑生指示藥品、成藥及固有成方製劑。
4. 本基準所稱之健康食品係指「健康食品管理法」第二條規定之健康食品。
5. 本基準未詳盡說明之處，請依衛生署其他相關規定辦理。

(二)、本基準制定之目的

1. 說明植物藥新藥查驗登記的法規科學觀念與策略。
2. 因應植物藥新藥的獨特性質，本基準參照並延續衛生署所公告之「植物藥新藥臨床試驗基準」之概念和精神制定，概述植物藥新藥查驗登記的審查原則及考量重點。於此所指之審查原則及考量重點，乃針對依處方藥申請查驗登記者。依非處方藥申請查驗登記者，則須參照非處方藥相關之規範。

(三)、本基準之法規科學策略建議

1. 品質(即化學、製造、管制)方面,鼓勵廠商於研發過程即確認活性成分。如未能確立與療效密切相關的成分組成並加以管控,又未能以生物活性分析進行品質管制之植物藥新藥,將需要更充分的資料,才得以確保且證明其品質之一致性。建議可考慮開發單一藥材,致力於成分含量之一致性及標準化,即鼓勵進行部分純化,提昇活性成分含量,並減少可能之有毒成分。並建議及早向衛生署進行諮詢。
2. 臨床前藥理與毒理方面,考量過去人體使用經驗,並依風險管理原則,來分類要求非臨床安全性資料。
3. 藥物動力學/藥物藥效學方面,鼓勵廠商於研發階段,確立活性成分。若不可行,則應提供其它支持性的數據或試驗,以滿足新藥查驗登記時之要求。
4. 臨床方面,建議廠商可依宣稱適應症種類選擇適當療效觀察指標,執行設計適當與良好對照的臨床試驗,並收集足夠療效與安全性資料,以支持植物藥新藥查驗登記之核准。衛生署將依照所宣稱適應症族群臨床現況(使用族群廣泛或罕見;病況嚴重程度;是否有其他標準療法等),與樞紐性試驗之結果(是否達高度統計意義或具突破性療效),搭配於新藥監視期執行上市後承諾試驗(post-marketing commitment study)或上市後要求試驗(post-marketing requirement study),收集更多使用經驗與安全性資料,作能採取加速核准上市之綜合考量。此外,植物藥新藥亦適用衛生署銜接性試驗評估相關規範。

(四)、依處方藥或非處方藥申請查驗登記之途徑

依我國「藥事法」第八條之規定,製劑可分為醫師處方藥品、醫師藥師藥劑生指示藥品、成藥及固有成方製劑;依該產品的適應症與特性,以及在無醫師處方下使用之安全性,植物藥新藥的查驗登記可尋求以處方藥或非處方藥取得上市許可,詳細說明如下。惟不論植物性產品以何種類別核准上市,均須依循衛生署現行優良製造規範的規定。

1. 若植物性產品為依固有成方(係指我國固有醫藥習慣使用,具有療效之中藥處方,並經中央衛生主管機關選定公佈者)調製(劑)成之丸、散、膏、丹,則該產品可依衛生署所公告「成藥及固有成方製劑管理辦法」申請查驗登記。
2. 若植物性產品並非屬我國固有醫藥習慣使用,在國外係屬傳統草藥並以 OTC (over-the-counter)上市者,但在國內以食品(或健康食品)販售多年,若其成分尚未被衛生署列入成藥基準表範圍,廠商可以提供相關療效安全性資料(含國內外上市歷史,各國藥典[或 OTC monograph]收載證明,臨床文獻等),供衛生署審查是否能將其增列入相關之成藥基準表範圍,若其成分經審查核准增列者,該產品可依衛生署所公告「成藥及固有成方製劑管理辦法」申請查驗登記。

3. 若植物性產品目前於國內外上市歷史不足以被認定為傳統使用，成分亦未被各國藥典或 OTC monograph 收載，但宣稱之適應症經衛生署認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])，若能提供已發表資料以建立安全性與有效性的認定，且擬定的適應症與給藥劑量及給藥途徑在無醫師處方下使用之安全性可被接受，經衛生署審查核准後，該產品得以納入「指示藥品審查基準」內，而以指示藥品上市。
4. 若現有證據無法支持其納入衛生署所公告「指示藥品審查基準」、「成藥及固有成方製劑管理辦法」之管理範圍，或擬定的適應症不適合以非處方藥使用，則廠商必須申請處方藥新藥查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得上市。
5. 若植物藥品未被普遍公認為安全且宣稱的療效未確定，則應視為處方藥。處方藥新藥查驗登記申請案的內容，必須包含出自適當與良好控制的臨床試驗之具體有效性證據、安全性的證據、及充分的化學、製造、管制資料。

註:我國植物藥以處方藥、指示藥品、成藥查驗登記之範例如下:

處方藥範例:

Cerenin (*Ginkgo Biloba* Extract) 循利寧(銀杏萃取物)，衛署藥輸字第 016451 (膜衣錠)、016845 (注射劑)號，核准適應症為末梢血行障礙。

含植物藥成分之指示藥範例：

Clove oil (Eugenol) 丁香油，收錄於「指示藥品審查基準—胃腸製劑」，登載效用“健胃”，一日最大配合量 0.02 g；亦收載於乙類成藥(三)外用軟油膏類，主要效能：切傷、刀傷、創傷、火傷、蟲咬傷、頭暈。

含植物藥成分之成藥範例:

Castor Oil 蓖麻子油，收錄於「成藥及固有成方製劑管理辦法」附件一，歸類於甲類成藥(三)胃腸藥劑、甲類成藥(十)外用皮膚藥及乙類成藥(四)養毛髮劑。

第二章、品質議題

(一)、說明

1. 植物藥新藥應如一般新藥，就品質方面能確保且證明其一致性。但因植物藥新藥其成分相對複雜度高，批次間的差異性在所難免，為確保此差異性乃合理之範圍，建議利用活性成分之確認，達成管控及確保一致性的目標。然而，對於未能確認活性成分者，亦即無法利用化學製造管制之管控方式確保一致性，又未能以生物活性分析作品質管制者，則需要更充分的資料來加以證實，例如在臨床試驗的設計中，藉由多個充分代表變異程度之批次，間接證實變異度為可接受之範圍 (*Nature Biotechnology*, 26:1077-1083, 2008)。廠商可視所研發之植物藥新藥的特性，提供合適的支持性資料。所執行的試驗種類和項目，建議及早和衛生署視個案屬性進行評估和研商。
2. 於非臨床試驗、臨床試驗所用的試驗產品與預定上市的產品間，應進行藥材、原料藥與成品的化學、製造、管制的相似性及/或相異性比較。
3. 植物原料藥與植物藥成品的製造、製備與管制，應遵守最新版本之優良製造規範。

(二)、植物藥藥材

1. 一般資料及說明

- (1) 植物、藻類或大型真菌的俗名或常用名稱
- (2) 同義詞(例如拉丁文、希臘文、英文、西班牙文與中文)
- (3) 科、屬、種名與變種名，包括首先命名的植物學家(如已知)
- (4) 活性成分(單一或多種具藥理活性或療效的化學成分)；或指標成分(單一或多種(視需要)用於鑑定與/或品質管制的化學成分)的化學類別(如已知)
- (5) 形態學與解剖學的描述(若可能，包括性別)；及使用的植物或植物部位、藻類或大型真菌的照片或圖片
- (6) 植物、藻類或大型真菌的天然棲地與地理分佈
- (7) 目前製備植物藥新藥所採用之植物、藻類或大型真菌的來源，包括其產地、栽培或野生
- (8) 指出各物種是否屬於下列情況的聲明：
 - (8.1) 依瀕臨絕種動植物法或瀕臨絕種野生動植物國際貿易公約(華盛頓公約)

判定是瀕臨絕種的或受到威脅的

(8.2) 依其他法律或國際公約認為需要特殊保護者

(8.3) 該物種的主要棲地已判定為瀕臨消失的或受到威脅者

(9) 由經訓練的人員，利用五官觀察與顯微鏡檢的檢查方式，對使用的植物、植物部位、藻類、大型真菌進行適當地鑑定，並以留樣藥材(或標準藥材)作為鑑定的對照。

(10) 若一物種有多變種或多來源時，則應依固定比例混合以確保一致性。若非依固定比例，須提出管控品質一致性之方法及說明。

2. 製備

(1) 植物藥藥材製造供應商之名稱及廠址

(2) 製程及管控:描述植物藥藥材的製備，包括收集、清洗、乾燥、保存及/或去毒與防腐程序，並應敘明使用的設備與藥材量、處理的溫度與時間、製程中管制與產率。每一批次的植物、植物部位、與其他植物性物質的樣本，應由原料供應商及植物原料藥製造商將其儲存於適當條件下，以便日後鑑定確認之用。此外，基原鑑定及有關種植者、供應商、栽植條件(包括使用的農藥)、採集地點(如註明產地經緯度數據)及採集時間(包括採集時的植物生長階段)、處理與運送的資料，皆應提供。如經發酵過程，其所使用的菌種亦應鑑定。基於植物性產品的特殊性，有必要提昇源頭管控，此管控項目可參考世界衛生組織公佈之藥用植物優良種植與採集規範(WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants)。

(3) 製程研發經過：說明製程研發所用條件之選擇原因，面對問題的處理方法，亦可與傳統使用部位及製備方式作比較。

3. 鑑定:每種植物藥藥材/成分的光譜及/或層析的指紋圖譜，及植物藥藥材中活性成分(組成)或指標成分(組成)的化學鑑定

4. 管制

(1) 規格:植物藥藥材供應商採用的品質管制測試、分析方法及擬訂的接受基準，若可行，至少應包括下列項目：

(1.1) 植物鑑定

(1.2) 光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定；必要時，並檢視整體圖譜各波峰積分面積之相對比值。

- (1.3) 活性成分(組成)或當活性成分未知時，所用指標成分(組成)的化學鑑定
 - (1.4) 活性成分(組成)或當活性成分未知時，所用指標成分(組成)的含量
 - (1.5) 當活性成分之化學結構仍是未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。
 - (1.6) 總灰分
 - (1.7) 重金屬
 - (1.8) 微生物限量
 - (1.9) 農藥殘留，包括農藥與其主要毒性代謝物
 - (1.10) 外來毒素(例如黃麴毒素)
 - (1.11) 外來物質與摻雜物
- (2) 分析方法:詳細說明各項規格項目之分析方法。
 - (3) 分析方法確效:提供規格項目分析方法確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。
 - (4) 批次分析及植物藥藥材代表性批次的檢驗成績書
 - (5) 規格訂定合理性之說明:詳細說明規格項目之訂定合理性，包括所測試項目之選擇、擬訂的接受基準之依據等，或提供未測試某些項目之理由，例如，當前述之分析項目已列為植物原料藥的例行性分析，則可以適當減免。又若藥材供應商無法執行某些測試，則植物原料藥製造商在接收到植物藥藥材後應進行該項測試，也應提供說明及相關資料。
5. 對照標準品:用於植物藥藥材鑑定、指紋圖譜、其他比較性及非比較性測試的留樣藥材(或標準藥材)的照片或圖片及檢驗成績書(若適用)。
 6. 儲存條件與包裝系統:儲存條件的描述，需包括容器/封裝系統與溫度。

(三)、植物原料藥

1. 一般資料及描述

- (1) 原料藥的定性描述，包括個別植物藥藥材的名稱、外觀、物化特性、活性成分(組成)、生物活性及臨床適應症。

- (2) 若其活性成分、生物活性或臨床適應症尚未確知，則廠商應清楚說明。
- (3) 若為多種藥材組成的植物原料藥時，廠商應明確指出原料藥是將各種植物藥藥材個別製備成原料藥後，再組合而成，或是將各種植物藥藥材混合後再製備而得。
- (4) 原料藥的定量(即濃縮倍數)的描述，應說明相對於植物藥藥材的批次量與製程產率。
- (5) 若活性成分(組成)或其他指標成分(組成)已知且可測量時，則應定量。
- (6) 對於源自多種藥材的原料藥，其組成應依適當的方式，以個別處理後的植物原料藥，或處理前的植物藥藥材的相對比率方式表示之。

2. 製造

- (1) 製造商名稱及廠址
- (2) 製程及管控:廠商應詳細說明製程採用之方法與步驟。若適用，至少包括以下說明：
 - (2.1) 關於植物原料藥製程的描述，應包括植物藥藥材量、設備、溶劑；混合、研磨、萃取及/或乾燥等的溫度與時間；產率及製程中管制。
 - (2.2) 對於利用多種植物藥藥材生產的原料藥，每種藥材的量及加入、混合、研磨及/或萃取的順序皆應提供。
 - (2.3) 若原料藥是以組合兩種或多種處理後的植物原料藥而獲得，則製造任一植物原料藥的製程應分別描述之。
 - (2.4) 若此製備包括發酵過程時，則需提供詳實之發酵條件與其製程方法。
- (3) 物質之管控
 - (3.1) 植物藥藥材合適可接受的品質管制規格，應由植物原料藥製造商制定(含測試項目、測試方法與接受基準)。
 - (3.2) 製造商於收到每批藥材及檢驗成績書後，至少需進行鑑定與含量測試。
 - (3.3) 除提供代表性批次所使用之植物藥藥材的檢驗成績書外，並須提供所使用之其他物質的資料，如溶劑之來源、規格、分析方法及檢驗成績書。
- (4) 關鍵步驟及中間體之管控(若適用)
- (5) 製程確效與評估

- (6) 製程研發經過：說明製程研發所用條件之選擇原因，面對問題的處理方法，亦可與傳統製備方式作比較。

3. 特徵結構鑑定與不純物

- (1) 特徵結構鑑定:如可能，原料藥中活性成分(組成)或指標成分(組成)的化學鑑定。若無法進行化學鑑定，可能得以代表性光譜及/或層析的指紋圖譜代替。
- (2) 不純物的資料及結構鑑定(若適用)

4. 管制

- (1) 規格:植物原料藥製造商所訂定植物原料藥之規格(測試項目、分析方法與接受基準)，包括活性成分的鑑定與定量、指標成分的鑑定與定量、及/或生物活性分析(當活性化學成分未知或無法定量時)，以管制原料藥的品質。活性成分(組成)與生物活性應具臨床相關性。若活性成分未知或無適當的定量方法，應證明指標成分(組成)與臨床結果間的直接或間接相關性。每批次原料藥所執行的品質管制測試、分析方法及擬訂的接受基準，若可行，至少應包括下列項目：

(1.1) 外觀

(1.2) 光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定

(1.3) 活性成分(組成)或當活性成分未知時，所用指標成分(組成)的化學鑑定

(1.4) 活性成分(組成)或當活性成分未知時，所用指標成分(組成)的化學含量。以數種植物藥藥材混合後製備而得的原料藥，其活性或指標成分為已知時，則應加以個別定性與定量。

(1.5) 當活性成分之化學結構未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。若植物原料藥被視為強效(亦即高度活性)、具毒性、具成癮性或濫用的可能(如麻黃或大麻)，應對活性成分進行化學含量及/或生物活性的測試。

(1.6) 濃縮倍數

(1.7) 熾灼殘渣

(1.8) 總灰分

(1.9) 水含量

(1.10) 殘餘溶劑

(1.11) 重金屬

- (1.12) 微生物限量
 - (1.13) 動物安全性測試(若適用)
 - (1.14) 農藥殘留，包括農藥與其主要毒性代謝物
 - (1.15) 輻射污染物(若適用)
 - (1.16) 外來毒素(例如黃麴毒素)
 - (1.17) 內因性毒素(例如 pyrrolizidine alkaloids)
 - (1.18) 與植物藥藥材或製程有關的其他檢驗項目
- (2) 分析方法:詳細說明各項規格項目之分析方法，並包括安定性指標分析方法。
- (3) 分析方法確效:提供規格項目分析方法(包括安定性指標分析方法)確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。其中，當作指紋圖譜的分析方法除具備專一性，並具有能偵測多種化學類別(例如蛋白質、碳水化合物、脂肪酸及小分子有機化合物)及個別化學分子的可能性，如液相層析串聯質譜儀、液相層析核磁共振儀等。此外，當使用多個指紋圖譜時，併用的分析方法應儘可能顯示測試樣本中不同化學分子間的質量平衡關係。其中，以生物活性分析作為原料藥特性描述與品質管制，在進行確效時，可允許較高的變異係數。
- (4) 批次記錄、批次分析及植物原料藥代表性批次的檢驗成績書。依據所有相關批次的化學、物性及生物性測試結果，能顯示植物原料藥的各批次間具有一致性。此時，利用不同分析原理與測試方法所得的多重指紋圖譜結果，有助於達成此目標。利用光譜法及/或層析法所得的指紋圖譜偵測出的所有化學成分，應進行各批次間的定性與定量比較。檢驗成績書包括植物原料藥製造商及植物藥成品製造商出具者，植物藥成品製造商應制定合適可接受的植物原料藥規格，並於收到每批原料藥及檢驗成績書後，需至少進行鑑定與含量測試。
- (5) 規格訂定合理性之說明:詳細說明規格項目之訂定合理性，包括所測試項目之選擇、擬訂的接受基準之依據等，或提供未測試某些項目之理由。
5. 對照標準品:各原料藥的對照標準品，提供指紋圖譜等相關資料及檢驗成績書。
6. 包裝系統:包裝植物原料藥之容器的描述，及容器標籤的資料。
7. 安定性:應建立安定性指標分析方法以監測原料藥的安定性。在儲存時形成的分解物也應被管制，所以植物原料藥的安定性，不應完全基於活性成分的定量、指標成分的定量或生物活性分析。利用原料藥在苛酷條件下進行探索性研究，可幫助建立偵測這些分解物的分析方法(如光譜及/或層析的指紋圖譜)。須提供之安定性試驗數據、圖譜及結果之一般規定，可參照「藥品安定性試驗基準」，並綜整安定性試驗結

果，註明儲存條件及架儲期。

(四)、植物藥成品

1. 成品描述及組成:即劑型的定性描述與配方組成。

2. 起源、發現、經過

(1) 成品組成

(1.1) 植物原料藥:列出所有植物原料藥，並說明植物原料藥與賦形劑之相容性(若適用)。

(1.2) 賦形劑(若適用):列出所有賦形劑，並說明賦形劑之選擇(若適用)。

(2) 成品

(2.1) 製劑研發

(2.2) 增量說明

(2.3) 物化及生物性質:如可能影響植物藥成品品質之關鍵參數。

(3) 製程研發經過:說明製程研發所用條件之選擇原因，面對問題的處理方法，亦可與傳統製備方式作比較。

(4) 包裝系統:說明包裝系統之選擇，包括包裝系統與植物藥成品之相容性、避光和避免濕氣影響之特性說明、材質之選擇等。

(5) 微生物:說明植物藥成品之微生物特性。例如若含有防腐劑，須說明防腐劑之選擇，並提供確認防腐劑有效性之試驗結果(可參照美國藥典及歐洲藥典之相關章節規範)。另外，若為無菌製劑，須說明包裝系統如何防止微生物污染。

(6) 相容性:如植物藥成品與給藥裝置之相容性(若適用)。

3. 製造

(1) 製造商名稱及廠址

(2) 全處方

(3) 製程及管控:詳細的製程描述應包括稱重、混合、調和、過篩、製程中管制、包裝及其他製程等。

(4) 關鍵步驟及中間體之管控(若適用)

(5) 製程確效與評估，如為無菌製劑，應包括滅菌確效之資料。

4. 賦形劑之管制(若適用)

(1) 規格

(2) 分析方法

(3) 分析方法確效

(4) 規格訂定合理性之說明

(5) 人類或動物來源之賦形劑之說明

(6) 新賦形劑之說明(若適用)

5. 成品之管制

(1) 規格:成品規格(測試項目、分析方法與接受基準)應包括活性成分(組成)的鑑定與定量、指標成分(組成)的鑑定與定量、及/或生物活性分析(當活性成分之化學結構未知或無法定量時)，以管制成品的品質。活性成分(組成)與生物活性應具臨床相關性。若活性成分未知或無適當的定量方法，應證明指標成分(組成)與臨床結果間的直接或間接相關性。每批次成品所執行的品質管制測試、分析方法及其擬訂的接受基準，若可行，至少應包括下列項目：

(1.1) 外觀

(1.2) 光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定；必要時，並檢視整體圖譜各波峰積分面積之相對比值。

(1.3) 活性成分(組成)或指標成分(組成)的含量分析。以數種植物藥藥材混合後製備而得的原料藥，其多種活性或指標成分為已知時，則應加以定性與定量。

(1.4) 當活性成分之化學結構未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。若植物原料藥被視為強效(亦即高度活性)、具毒性、具成癮性或濫用的可能(如麻黃或大麻)，應對活性成分進行化學含量及/或生物活性的測試。

(1.5) 植物原料藥的乾重含量

(1.6) 殘餘溶劑

- (1.7) 微生物限量
- (1.8) 外來毒素
- (1.9) 與劑型相關的檢驗(如含量均一度、水分含量測定、溶離試驗、粒徑分布等)
- (2) 分析方法:詳細說明各項規格項目之分析方法，並包括安定性指標分析方法。
- (3) 分析方法確效:提供規格項目分析方法(包括安定性指標分析方法)確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。其中，當作指紋圖譜的分析方法除具備專一性，並具有能偵測多種化學類別(例如蛋白質、碳水化合物、脂肪酸及小分子有機化合物)及個別化學分子的可能性，如利用液相層析串聯質譜儀、液相層析核磁共振儀等。此外，當使用多個指紋圖譜時，併用的分析方法應儘可能顯示測試樣本中不同化學分子間的質量平衡關係。其中，以生物活性分析作為成品特性描述與品質管制，在進行確效時，可允許較高的變異係數。
- (4) 批次記錄、批次分析及成品代表性批次的檢驗成績書。依據所有相關批次的化學、物性及生物性測試結果，能顯示植物藥成品各批次間品質具有一致性。此時，利用不同分析原理與測試方法所得的多重指紋圖譜結果，有助於達成此目標。利用光譜法及/或層析法所得的指紋圖譜偵測出的所有化學成分，應進行各批次間的定性與定量比較。
- (5) 不純物之說明:如源自包裝容器之不純物、與製造相關之不純物、分解物等。
- (6) 規格訂定合理性之說明:如由多批次(至少三批次)分析結果或已發表之公開文獻佐證變異程度之合理性，及/或與臨床證實有效之批次進行比對說明。
6. 對照標準品:成品的對照標準品，提供指紋圖譜等相關資料及檢驗成績書。
7. 包裝系統:包裝成品之容器的描述，及容器標籤的資料。
8. 安定性:應建立安定性指標分析方法以監測成品的安定性。由於複雜性，可能需配合多種分析方法才能達成。在儲存時形成的分解物也應被管制，所以植物藥成品的安定性，不應完全基於活性成分的定量、指標成分的定量或生物活性分析。利用成品在苛酷條件下進行探索性研究可幫助建立偵測這些分解物的分析方法(如光譜及/或層析的指紋圖譜)。須提供之安定性試驗數據、圖譜及結果之一般規定，可參照「藥品安定性試驗基準」，並綜整安定性試驗結果，註明儲存條件及架儲期。

第三章、非臨床安全性議題

(一)、說明

1. 一般藥品基於上市後有較大的使用族群，且通常在較少的臨床監測下使用，其風險較臨床試驗時的風險高，故需要更多的資料來支持植物藥新藥查驗登記，而非臨床藥理學與毒理學研究對植物藥新藥的安全性建立是非常重要的。
2. 在決定是否須進行非臨床試驗時，會考量其先前的人體使用經驗或是曾在國外進行的臨床試驗安全性資料，然任何植物藥的評估都必須在具體的證據下進行，當現有資料不足以支持其臨床使用時，仍須以動物進行標準毒理學試驗的毒性資料來支持其上市後的安全性。

(二)、非臨床安全性之一般考量

一般而言，植物藥新藥所研發的藥材或複方多半具有人體使用經驗，甚至於悠久的使用歷史，而一些傳統方可能具有相當記載，在某種程度上能提供人體使用的有效性與安全性經驗，甚至可能已被國家認可的專業所採用，因此對於一個詳細記載且具長期使用經驗之植物藥新藥的非臨床研究方法，應與一個未建立傳統用途的植物藥新藥有所區分。鑒於此，對於植物藥新藥之非臨床一般考量，將會尊重傳統醫療的知識及經驗，依據申請廠商所檢附資料的完整性，對於需進行的安全性試驗作不同程度的要求。

非臨床藥毒理試驗之設計與執行需求，通常會依據現有之人體安全性資料而定，可分為下列幾類：

1. 傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥
2. 在特定條件下認定是安全之植物藥新藥
3. 未確知是否安全之植物藥新藥

(三) 非臨床安全性資料之要求

1. 傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥

傳統醫學是現代科學發達之前，各文化透過實踐理論與經驗法則所傳承的一種知識技能的總和，用於維護健康以及預防、診斷、改善或治療身心疾病，因此源自於不同文化之傳統植物藥可能具備了相當的知識、技術、文獻記載以及長期實際使用之基礎，而提供在安全性和有效性的證明。對於在傳統醫療體系或另類治療模式中至少連續使用五十年以上，且所使用的藥品組成被視為傳統藥品之植物藥，通常無需

執行額外的非臨床安全性試驗(由於五十年在人類大約是經過兩代的生殖週期，因此生育相關之副作用可能足以被識別，故選定的五十年為其最低使用期間)，但必須該植物藥在處方、劑量、使用期程和處置方法與傳統上使用相符，並提供資料佐證之。

當申請查驗登記之植物藥新藥是依據傳統醫療之原理及技術時，廠商應提供具體之文件資料以支持其所宣稱臨床使用的安全性與有效性，該資料必須是來自藥物不良反應通報系統健全的國家，以及記載確實之人體使用證據，透過系統性之文獻搜尋方式進行，包括歷史典籍如個別文化的醫療手冊、現代植物醫療手冊、植物化學手冊和藥學手冊，科學期刊與專著之發表文章如世界衛生組織專著、其他國家專著以及其他有關草藥之官方數據，若可行，應進行相關線上或非線上之資料庫搜尋，如世界衛生組織之不良反應資料庫以及國家醫學藏書網；這些查詢應不僅止於針對特定製備下的植物藥品資料，同時儘可能說明該植物在不同部位與相似種的相關資料，並對於該植物的相關成分的毒性資料亦應充分的描述與說明。

由於傳統植物藥之研究資料可能相當複雜，且引用文獻之試驗設計與品質可能不足以支持該植物藥品之安全性評估，因此廠商在進行相關文件蒐集時，應將此因素納入考量，而衛生署在依廠商所提具之文件進行整體評估後，若現有引用之文獻資料無法提供適當之風險利益評估時，中央主管衛生機關仍保有要求執行相關之非臨床試驗之權利，以補足其有關的一般毒性、致畸胎性、致突變性與致癌性的資訊以資評估。

2. 在特定條件下認定是安全之植物藥新藥

某些植物藥新藥可能具有部分的人體使用經驗，此類植物藥新藥之人體資料雖然不一定具有完整的安全分析，但仍可提供安全評估上一定程度的依據，因此可被認定為在特定條件下是安全之植物藥新藥，其範圍包括：(1)該植物藥的植物來源以特定形式如一般食品、健康食品或食品添加物等廣泛地用於人體者；(2)以傳統方式製備，但超過傳統使用經驗範圍之植物藥，如傳統製劑之新使用劑量、新使用期程及新複方等。

一般而言，這類植物藥新藥除檢附相關之人體使用經驗外，仍應執行部份非臨床安全性試驗以補充與最終植物產品有關的一般毒性、致畸胎性、致突變性與致癌性的資訊。下列為這類植物藥新藥所需之非臨床安全性試驗考量重點：

(1) 重覆劑量的銜接性毒性試驗

以動物進行重覆劑量銜接性試驗的設計，主要目的是以科學的方法銜接先前人體使用經驗的安全性。

(1.1) 通常以一種哺乳類動物來進行評估，並以足以產生毒性效應的高劑量，或以最大可行劑量進行試驗。

(1.2) 可行時，試驗藥品應以臨床使用的相同給藥途徑進行測試。

(1.3) 動物試驗的期間至少要與臨床使用期程相同(通常最短一個月)。

(1.4) 一般動物毒性試驗以齧齒類動物進行時最長為六個月，而以非齧齒類動物進行時最長為九個月。

(2) 生殖與發育毒性試驗

當缺少人體或動物的生殖毒性資料時，為避免臨床上的嚴重後果與其臨床不可監測性，執行植物藥新藥之第二期胚胎發育毒性試驗是必要的，且通常應在兩個動物物種(其中一種為非齧齒類動物)執行，並依衛生署所公告「藥品非臨床試驗安全性規範」之相關內容進行，除非該植物藥已明顯具有胚胎毒性或含有致畸胎之成分，此類植物藥也會標示懷孕或授乳警語。

(3) 基因毒性試驗

(3.1) 支持植物藥新藥的查驗登記許可，通常需提供標準的綜合基因毒性試驗資料，包括(1)微生物基因突變分析(a test for gene mutation in bacteria)；(2)體外哺乳類細胞的染色體傷害分析法或體外小鼠淋巴瘤 tk 分析法(an *in vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an *in vitro* mouse lymphoma tk assay)；(3)動物活體基因毒性分析(an *in vivo* test for chromosomal damage using rodent hematopoietic cells)。詳細資料請參照衛生署所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

(3.2) 如選擇的整套標準測試顯示藥品不具基因毒性時，則無需進行其他的基因毒性試驗。如有一或多項測試結果呈現陽性，則廠商需進行其他的基因毒性測試以符合規定，此部分可向衛生署進行諮詢。

(4) 致癌性試驗

對於長期使用之植物藥，若先前人體使用經驗並未有致癌性疑慮，可於藥品上市後執行致癌性試驗，除非該植物藥顯示具基因毒性，或重覆劑量毒性試驗發現在新的器官或組織有明顯增加腫瘤新生(pre-neoplastic lesion)的現象。

3. 未確知是否安全之植物藥新藥

對於缺少人體使用實證之傳統草藥或非屬傳統使用之植物藥，由於缺少人體安全性資料，在毒性方面存有較多的疑慮，因此需要以動物進行標準毒理學試驗，證明植物藥品的安全性。這類植物藥品可能為：(1)植物來源為新植物藥材、(2)新藥材使用部位者、或(3)非依傳統萃取方法製備之部分純化植物藥。另對於已知具毒性風險之植物藥，即便是屬於傳統使用者，基於須嚴密監測其臨床使用之安全性，亦應提供

完整之毒理學資料以供評估。這類植物藥所需之非臨床安全性試驗考量重點如下：

(1) 重覆劑量的一般毒性試驗

以動物進行長期、重覆劑量毒性試驗的主要目的是找出藥品毒性標的器官與系統，以及產生毒性效應的閾值劑量。

(1.1) 通常應以兩種哺乳類動物(其中一種是非齧齒類)來進行評估，並以足以產生毒性效應的高劑量，或以最大可行劑量進行試驗。

(1.2) 可行時，試驗藥品應以臨床使用的相同給藥途徑進行測試。

(1.3) 動物試驗的期間至少要與臨床使用期程相同(通常最短為一個月)。

(1.4) 動物一般毒性試驗以齧齒類動物進行時最長為六個月，而以非齧齒類動物進行時最長為九個月。

有關動物一般毒性試驗的詳細資料，請參照衛生署所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

(2) 非臨床藥物動力學/毒理動力學試驗

因為植物藥通常是由多種化學成分組成，技術上可能難以用一般藥物動力學測量方法來證實植物藥品的動物全身性暴露量，但仍鼓勵廠商提供此項資料。

(3) 生殖與發育毒性試驗

動物生殖毒理學試驗，例如動物的生育/生殖功能、致畸胎性、週產期前/後的幼胎發育之測試，可提供植物藥於生殖與發育各階段產生毒性的有用資訊。當缺少人體或動物的生殖毒性資料時，除非有其他因素考量，通常應提供生殖與發育毒性之第一、二與三期，用以支持植物藥新藥查驗登記的核准。

有關動物生殖與發育毒性試驗的詳細資料，請參照衛生署所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

(4) 基因毒性試驗

(4.1) 支持植物藥新藥的查驗登記許可，通常需提供標準的綜合基因毒性試驗資料，包括(1)微生物基因突變分析(a test for gene mutation in bacteria)；(2)體外哺乳類細胞的染色體傷害分析法或體外鱧鼠淋巴瘤 tk 分析法(an *in vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an *in vitro* mouse lymphoma tk assay)；(3)動物活體基因毒性分析(an *in vivo* test for chromosomal damage using rodent hematopoietic cells)。詳細資料請參照衛生署所公

告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

(4.2) 如選擇的整套標準測試顯示藥品不具基因毒性時，則無需進行其他的基因毒性試驗。如有一或多項測試結果呈現陽性，則廠商需進行其他的基因毒性測試以符合規定，此部分可向衛生署進行諮詢。

(5) 致癌性試驗

(5.1) 廠商應視其治療期間長短或任何特殊疑慮，提供致癌性試驗資料，以支持植物藥新藥查驗登記的核准。

(5.2) 有關動物致癌性試驗的詳細資料，請參照衛生署所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

(6) 特殊的藥理/毒理學試驗

於新藥研發時通常需整體評估藥品的藥理作用對生理功能的影響(例如中樞神經系統、心血管系統與呼吸系統)。此評估可使用一系列具有特異性的體內外實驗來篩檢植物藥的作用機轉與作用點。當對特定器官及/或系統有明顯及獨特的毒性，廠商應執行額外的體內外試驗，來對其作用機轉作進一步的解釋。

第四章、藥物動力學/藥物藥效學議題

(一)、說明

1. 多數植物藥中的有效成分組成並不十分明確，或其有效成分組成不僅包含一個單一化合物而是由若干成分所組成，在此情況下，藥物動力學的研究確實存在較多困難。有鑒於植物藥的特殊性和複雜性，一般藥物在新藥查驗登記時所需檢送的藥物動力學/藥物藥效學資料，可能無法直接適用於植物藥。對於植物藥而言，在大多數的情況之下，藥物動力學/藥物藥效學試驗資料是可以獲得適度的免除。
2. 本章節的藥物動力學/藥物藥效學試驗項目乃是一個原則性的建議，而非一個強制性的要求，所應執行的試驗項目仍以個案評估為原則。

(二)、生體可用率試驗

1. 植物藥生體可用率的執行，可依據下列幾點來考量:(1)活性成分的資訊(若已知)、(2)原料藥的複雜性、及(3)分析方法的可行性。因為植物藥中可能含有一種以上的活性成分，或活性成分未被確認，所以可能很困難或無法以一般的體內生體可用率及藥物動力學方法進行研究(例如：測量全血、血漿、血清、或其他體液中活性成分組成

或活性代謝物的濃度經時變化情形，或測量活性成分或活性代謝物在尿中的排除)。然而，當可行時，仍鼓勵廠商監測植物藥中已知之活性成分組成、毒性成分組成、指標成分組成或主要化學成分的血中濃度，並建立藥物在體內的有效以及安全濃度範圍。

2. 在某些情況下，可利用合適的生物活性分析方法測量急性藥理作用經時變化情形，來取代生體可用率及藥物動力學的研究。如仍不可行時，植物藥的生體可用率可從良好控制的臨床試驗中觀察其臨床效應來決定。

(三)、不同批次與劑量之間的銜接性試驗

1. 如同合成與高度純化藥品，藥劑學與生物藥劑學試驗對植物藥的品質管制、批次比較、與不同劑量間的銜接是非常重要的。這些銜接性試驗會依植物藥品的適應症與配方的不同而有差異，其相關試驗包括：生體相等性試驗(若活性成分已知)、體外溶離試驗、原位(*in situ*)藥物吸收試驗、體外-體內相關性試驗、體外經皮吸收/穿透性試驗。
2. 臨床試驗的各個階段及預定上市的產品，應使用同一配方及劑型(即原料藥與成品中的各種成分及組成保持不變)。當無法避免於不同期試驗間使用不具相同特性的批次時，例如：在產品的配方當中加入新的賦形劑成分、移除原先配方中既有的賦形劑成分、或由膠囊劑型變更為錠劑劑型等情況，則建議應執行上述的銜接性試驗，且應在試驗執行前明確界定可接受的範圍為何，並須說明其合理性。

(四)、特殊族群試驗

1. 當植物藥中的活性成分已知時，建議應執行植物藥在肝、腎功能不全病患的藥物動力學研究。對於肝、腎功能不全病患之試驗設計及相關結果之判讀，可參考國內衛生署所公佈之「肝功能不全病患的藥動學試驗基準」及「腎功能不全病患的藥動學試驗基準」。
2. 倘若活性成分未知時，應儘可能提供其它支持性的數據，來探討植物藥使用在肝、腎功能不全病患時，對於療效及安全性的影響。例如：以已知主成分的藥物動力學資料來判斷因清除率降低時所產生的影響；由劑量-反應的相關資料，評估當排泄受損時可能產生的疑慮；從第二、三期臨床試驗的數據進行次族群分析(subgroup analysis)。

(五)、植物藥-藥物交互作用試驗

1. 若該植物藥在臨床的治療上可能需要與其他藥物併用，交互作用的試驗則應執行，藉以評估植物藥對於併用藥物的影響為何。例如：若所申請的植物藥其適應症為治療高血脂症，且在臨床的治療上必須與其它-statin 類藥物併用，則應評估植物藥對於-statin 類藥物的藥物動力學影響為何。若該植物藥的有效成分已知，則應進一步評

估-statin 類藥物對於有效成分的藥物動力學影響為何。若植物藥的有效成分未知，亦應評估併用藥物對於植物藥的影響。此外，植物藥對代謝酵素與代謝途徑的影響亦為評估的重點之一。有關藥物交互作用的試驗決策請見附錄一。

2. 在執行體外(*in vitro*)試驗對於代謝酶的交互作用評估時，建議應考慮下列事項：

- (1) 由於植物藥大多屬於混合物，不同成分之間對於代謝酶可能有程度不同的抑制或誘導效應，最後在體內所觀察到對於代謝酶的影響，主要是來自於不同成分之間的淨效應。因此，若以其中的活性成分或指標成分去評估體外的藥物交互作用，可能無法瞭解整體的效應為何，數值結果可能亦不具代表性。
- (2) 不同於一般合成或高度純化的藥品，因為植物藥常含一種以上的化學成分，且活性成分通常未知，以一般的藥物動力學測量方法，難以證明產品在人體的全身性暴露量。在此情況下，體外篩選試驗所選用的濃度是否為臨床上相關的濃度範圍，則不得而知。由此所得的體外試驗結果，也就無法正確反映或預測體內交互作用的可能性。然而，目前仍鼓勵廠商執行體外的交互作用試驗，但在沒有充分且合理的科學性評估下，不應將體外試驗所得到的陰性結果(亦即不會對代謝酶產生抑制或誘導作用)視為免除體內試驗的唯一依據。

3. 在執行臨床試驗對於代謝酶的交互作用評估時，建議應考慮下列事項：

- (1) 若所執行的體外試驗結果，無法正確反映或預測人體是否會有交互作用的可能性，則必須要執行臨床上的交互作用試驗。由於目前估計約有 70% 的藥物在體內都是經由 cytochrome P450 (CYP450) 所代謝，而其中 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 等五種為主要的代謝酶。基於病患用藥安全性的考量，所檢附的體內試驗資料至少須包含對於上述五種不同代謝酶的評估。
- (2) 若所申請的植物藥，在臨床的文獻報告上已發現會抑制或誘導體內代謝酶，且已被廣泛的研究及證實，例如：金絲桃草(St. John's wort) 目前即被認為會誘導體內 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 代謝酶的活性。在此情況下，臨床交互作用的試驗則不需執行，但仍需在仿單上加註相關的試驗數據及結果。反之，若沒有相關的文獻報導，臨床交互作用的試驗則應執行。
- (3) 若在文獻報告上發現“不”會抑制或誘導體內代謝酶，仍建議執行臨床交互作用試驗以進一步確認及瞭解，原因在於：由於植物藥的組成複雜，要去鑑別當中究竟何種成分會對代謝酶產生影響，有其困難性。除此之外，不同的藥材來源、萃取、純化等製備過程，都有可能造成不同產品之間成分含量的變異，這當中也必然會牽涉到會對代謝酶產生影響的成分。因此在文獻上所得到的結果，不一定會等同於實際的試驗結果。
- (4) 若所申請的植物藥為局部外用製劑，且能夠提供足夠的資料證明該品沒有明顯的全身性吸收，則可免除藥物交互作用試驗。

4. 相較於藥物動力學的交互作用試驗研究，植物藥在藥物藥效學的交互作用研究，目前大多屬於案例報告，缺乏較具規模之研究，例如：當金絲桃草與選擇性血清素回收抑制劑併用時，即有個案發生血清素症候群(serotonin syndrome)；銀杏(*Ginkgo biloba*)與 warfarin 併用時，有可能導致延長血液凝集時間和延長國際標準凝血時間比(International Normalized Ratio; INR)。因此在查驗登記階段時，應儘可能提供植物藥在藥物藥效學交互作用之相關文獻，並在仿單上進行加註。

第五章、臨床議題

(一)、說明

1. 植物藥在臨床部分的審查原則和一般藥品相同，植物藥新藥若申請處方藥之查驗登記，通常需要提供“適當且具良好對照(adequate and well-controlled)之樞紐性臨床試驗”的結果來支持其所宣稱適應症之療效與安全性，而要完成“適當且具良好控制之樞紐性臨床試驗”，必須滿足下列七項條件：(1)明確敘述之試驗目的(clear statement of objectives)；(2)試驗設計採取有效之比較[即選擇適當之對照組](Study design permits valid comparison [appropriate control])；(3)針對該適應症之治療應選擇患有該疾病之患者，而針對該適應症之預防應選擇可能患該疾病之高風險族群(Select patients with disease [treatment] or at risk of disease [prevention])；(4)組間基準期資料具可比性[適當之隨機分配](baseline comparability [randomization])；(5)儘量減低試驗偏差(如：採取盲法等設計方式)(minimize bias [blinding, etc.])；(6)採取適當觀察指標評估試驗結果(appropriate methods of assessment of outcome)；(7)採取適當統計分析方法(appropriate methods of analysis)。
2. 植物藥新藥若以非處方藥申請查驗登記，衛生署將視廠商所提供療效與安全性資料之證據力、所宣稱適應症及該植物藥新藥之風險評估，作綜合審查考量；若屬總則所列「目前於國內外上市歷史不足以被認定為傳統使用，成分亦未被各國藥典或OTC monograph收載」，但宣稱之適應症經衛生署認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])之植物藥新藥，廠商欲設計執行證實療效與安全性之樞紐性臨床試驗前，宜先諮詢衛生署，以利後續循「指示藥品」途徑申請查驗登記。

(二)、臨床考量

1. 樞紐性臨床試驗(pivotal trial)的要求：支持植物藥新藥查驗登記之樞紐性臨床試驗的要求，主要取決於所宣稱治療的適應症，審查原則原則和一般藥品相同，對於未來

使用範圍較大適應症族群之植物藥新藥，上市前的臨床試驗所需收納之人數可能較多，以取得足夠之療效與安全性資料，支持其廣泛使用，而對於未來使用範圍較限縮適應症族群之植物藥新藥，則上市前的臨床試驗所需收納族群也許可以較少，若是對於威脅生命疾病具突破性療效之植物藥新藥，衛生署也可能考慮以試驗結論具高度統計意義療效之單一樞紐性試驗，來加速核准其上市，再搭配於新藥監視期執行上市後承諾試驗 (post-marketing commitment study) 或上市後要求試驗 (post-marketing requirement study)，以收集更多使用經驗與安全性資料。

2. 植物藥新藥宣稱之適應症種類：審查原則和一般藥品相同，仿單所列適應症之描述，可以下列四種適應症類型作療效宣稱：

- (1) 宣稱可以治療、預防、或診斷某種已被確認之疾病或狀況(例如:Penicillin 可用於治療懷疑是由 pneumococci 所引起之肺炎)。
- (2) 宣稱可以治療、預防、或診斷某種已被確認之疾病或狀況的重要臨床表現(例如：Chlorothiazide 可用於治療因鬱血性心衰竭患者之水腫)。
- (3) 宣稱可以緩解由疾病或症候群所引起之症狀(例如：Chlorpheniramine 可用於緩解由 vasomotor rhinitis 引起之鼻塞症狀)。
- (4) 宣稱特別作為與其他療法(如：膳食、手術或其他藥物)合併之用，即所謂輔助療法(adjunct to the mode of therapy)。

註:上述第三類適應症若經衛生署認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])，且廠商能提供已發表資料以建立安全性與有效性的認定，且擬定的適應症與給藥劑量及給藥途徑在無醫師處方下使用之安全性可被接受，經衛生署審查核准後，該產品得以納入「指示藥品審查基準」內，而以指示藥品上市。

3. 療效確認性樞紐臨床試驗之設計考量：

- (1) 植物藥新藥最佳劑量選取原則:某些植物藥新藥因為萃取濃縮製程技術之極限，使劑量選擇考量會受到單位藥品大小與每次服用合理顆數之限制，而致劑量調升試驗(dose escalation study)時無法測試到最大耐受劑量(Maximal Tolerated Dose; MTD)，而樞紐性試驗之最佳劑量選取則和合成藥品一樣，建議先以小規模短期劑量反應試驗(dose response study)評估分析有利與不利的反應，此劑量反應試驗可採替代性觀察指標(surrogate endpoint)或藥效學指標(pharmacodynamic endpoint)作探索，再進一步選擇最佳劑量進入療效確認性樞紐臨床試驗；若是已合法上市之植物性產品，且採用目前合法上市之劑量，衛生署鼓勵廠商在研發初期進行較具決定性的試驗，以確定該植物性產品是否對一或多種宣稱的適應症具有療效。

- (2) 對照藥物選取原則：和一般藥品相同，採用隨機雙盲安慰劑對照組設計所得的結果最為可信，只有在使用安慰劑對照組被認為不合乎倫理(例如：在嚴重危及生命疾病且存在已知有效療法之情況下採取安慰劑對照組)時，可以選擇活性對照組(active comparator group)，但由於某些情況採用活性對照組所得試驗結果很難去判讀，故建議只有在安慰劑對照組無法使用，且有很好之理由預期使用該植物藥新藥可能有效時，才能使用活性對照組，即使前述在嚴重危及生命疾病且存在已知有效療法之情況下，衛生署仍建議該適應症之初始試驗(initial studies)採 Add-on 設計，探究該植物藥新藥添加於標準療法是否能優於安慰劑添加於標準療法，因為利用活性藥物作為對照組的試驗設計，於數據解析時會有困難，因此對於改善症狀之適應症(symptomatic treatment)，若配合適當之試驗期間與合理退出試驗機制，使用安慰劑無倫理上的問題時，應進行以安慰劑為對照組的試驗；另有些情況(如：精神科疾病)，可採用三臂(3 arms)試驗，收納試驗組、安慰劑對照組、與活性對照組以確保試驗之敏感度(assay sensitivities)，關於樞紐試驗對照組之選取攸關試驗結論是否能支持植物藥新藥之查驗登記，建議廠商設計時可參考國際法規 ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials，並儘早向衛生署諮詢。
- (3) 試驗期間長短：植物藥新藥與一般藥品都和世界上所有介入性療法一樣，不可能保證絕對安全，故衛生署將評估其潛在風險有無高過其利益，而最佳的安全性資料收集時機，就是在執行具對照組樞紐性試驗之同時，而樞紐性試驗期長短選擇，應依照其所宣稱之適應症特性與安慰劑對照組適當之曝露時間做綜合考量；但對於宣稱慢性使用適應症之植物藥新藥，可能需要長期之開放性試驗，來收集更多長期使用之安全性資料。對於大多數慢性使用之適應症，一般需要至少六個月到十二個月之安全資料才足夠，建議廠商設計時可參考國際法規 ICH E1A The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions。
- (4) 明確定義試驗目的，並採取適當觀察指標評估試驗結果：樞紐試驗必須明確定義試驗目的，例如：本試驗目的「將探討本植物藥新藥 Drug X 對於患有疾病 A 且具有特性 B 之受試者族群，與安慰劑 P(或活性對照藥 C)相比，其療效優於安慰劑 P(或不劣於活性對照藥 C)」，而評估試驗結果須採取適當觀察指標，例如：評估試驗結果將採用經確效(validated)的量表問卷 Q，並以「第 12 週與基準期量表 Q 分數變化」(change from baseline Q scores at Week 12)作為主要療效觀察指標。
- (5) 試驗盲性之維持：某些植物藥新藥因其本身藥材特性，其最終產品(final drug product)仍帶有特殊氣味，故臨床試驗進行中如何維持其盲性，成為執行植物藥新藥臨床試驗之特殊挑戰，安慰劑產品如何做到外觀氣味與試驗藥品無法分辨，建議廠商研發時儘早向衛生署諮詢。

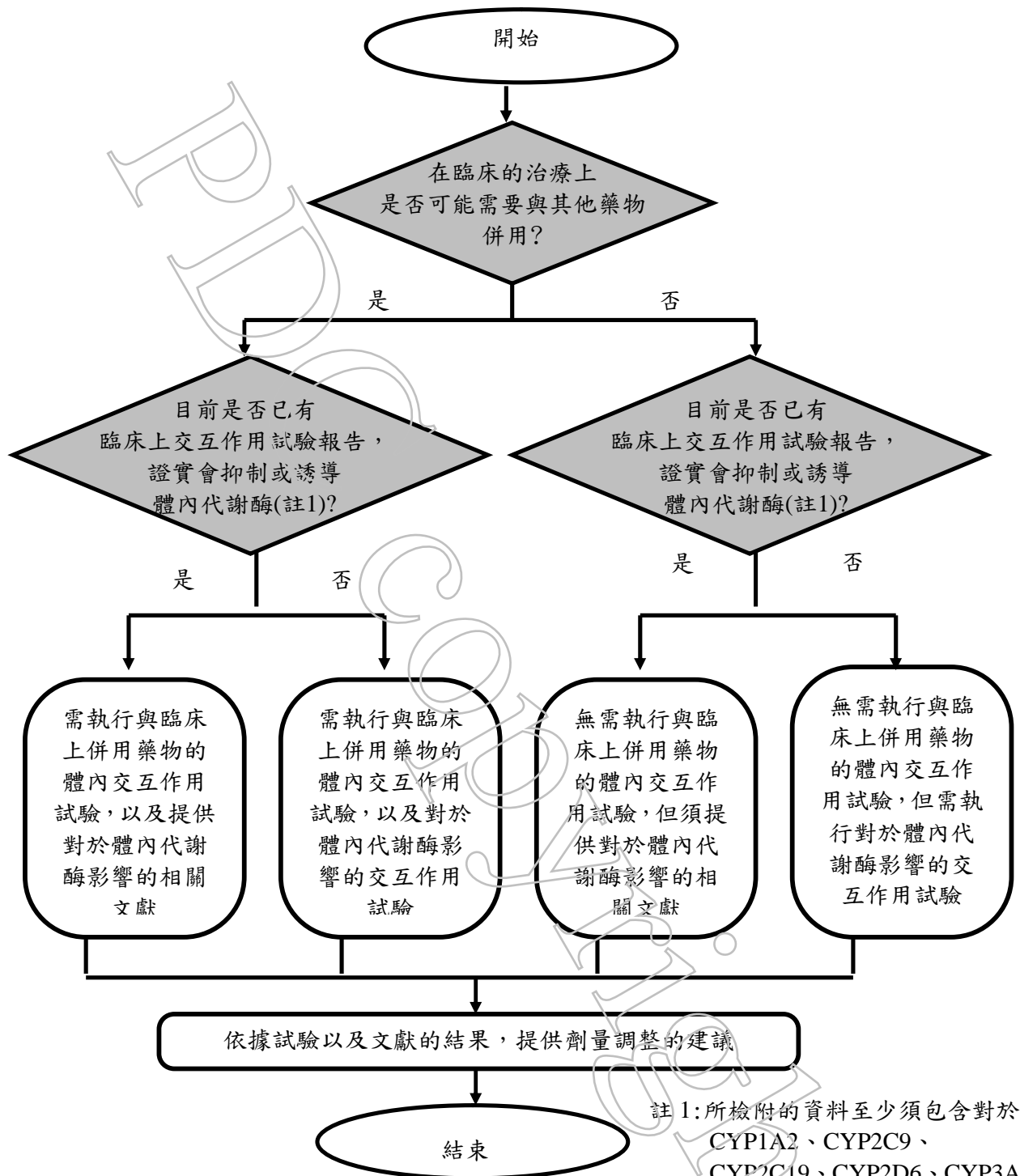
- (6) 對於無法做到不易分辨之植物藥新藥擬真安慰劑對照的盲性試驗，又採用病人主觀之 PRO (patient reported outcome) 量表或其他 validated 量表作為主要療效指標，適應症訴求為症狀改善者，因為評估量表人員(病患或其他人員)易受主觀意識影響，甚至有人為操縱(manipulation)之可能，故此類試驗執行過程，衛生署將加強試驗期間無預警 GCP 查核與試驗結束後之最終查核。
 - (7) 在本基準第二章品質議題有提及，若植物藥新藥因活性成分不明，又未能以生物活性分析作品質管制者，可採用多批次(multiple batches)臨床試驗設計，來間接證明批次間變異度為可接受之範圍，而此種多批次試驗設計，可在 Phase III study 要同時使用好幾個批次，若試驗組有兩種以上劑量，每種劑量組也應包含各種批次，各批次的規格不可太相近，最好各批次能涵蓋製程變異之範圍(但須在合格範圍)，於試驗執行完成後，再以統計方法比較各批次間療效是否有顯著差異(treatment difference by batch)，若某批次與其他批次有顯著差異時，則需進行該批次差異之分析，甚至須考量規格制定之合理性。一般來說，按照這樣的試驗規劃，各批次的樣本數不用很大，也不會增加試驗整體樣本數；但就統計經驗上，要至少有 6 個不同批次產品較具意義，於申請新藥臨床試驗審查時也需要先提供各批次的化學製造管制資料，而非試驗進行中任意更換批次，若廠商研發時有考慮以此種特殊試驗設計來間接證明批次間變異度為可接受之範圍，請儘早向衛生署諮詢。
 - (8) 若於樞紐試驗時，兩種相近劑量組(如 10%與 15%)所得療效數據相近，亦可間接證明植物藥新藥在此劑量範圍內之相似度，可作為證明植物藥新藥批次間變異度為可接受範圍之間接方式之一。
 - (9) 其他試驗設計、統計分析方法與資料分析處理：請參考國際法規 ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports 或衛生署公告之「藥品臨床試驗報告之格式及內容基準」。
 - (10) 執行植物藥新藥臨床試驗亦和一般新藥相同，須遵照 ICH E6(R1) Guideline for Good Clinical Practice 與衛生署公告之「藥品優良臨床試驗準則」，並須送衛生署與試驗中心之機構審查會審查，並取得每位受試者之知情同意；試驗完成後必須經衛生署進行 GCP (Good Clinical Practice) 查核後備查試驗報告，送陳試驗報告後備查。
4. 植物藥新藥查驗登記之安全性資料：審查原則和一般新藥相同，廠商所提供之臨床試驗報告，應依照國際法規 ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports 或衛生署公告之「藥品臨床試驗報告之格式及內容基準」所列項目，將臨床試驗中所觀察到之死亡事件、嚴重不良事件、所有不良事件、因不良事件而退出試驗之案例整理並列表分析，對於死亡事件與嚴重不良事件或其他重要不良事件另外做摘要分析(narratives)，以供衛生署審查；研發中多個臨床試驗所累積的藥品使用族群，可

以在CCDP (Complete Clinical Data Package)之Clinical Summary中作整合性安全資料分析，由多個含對照組之臨床試驗所累積的藥品使用族群亦可以和對照組作整合性安全資料分析比較；廠商所提供之整合分析資料須對於植物藥新藥進行整體風險評估(overall risk assessment)，至少應分析該藥品之安全性(短期和長期)、耐受性、及其他特殊安全考量，和一般新藥相同，要同時提出風險管理計畫(risk management plan)(例如：仿單，病人用藥說明等)。

5. 植物藥新藥申請銜接性試驗評估之審查考量：與合成藥品一樣，若植物藥新藥查驗登記引用國外臨床數據且為衛生署所公告「藥品查驗登記審查準則」第二十二條之一公告所列應申請銜接性試驗評估之藥品，則應檢送相關資料申請銜接性試驗評估，以確認國外臨床數據能外推至本國相關族群。如經評估認定不得免除銜接性試驗者，廠商應依評估結果，擬定適當之銜接性試驗計畫書送交中央衛生主管機關審查。俟審查同意後，廠商應執行銜接性試驗，並於試驗完成後，將試驗報告及相關資料送交中央衛生主管機關備查。相關銜接性試驗評估審查原則請參考衛生署公告之「銜接性試驗基準」。
6. 植物藥新藥有關新複方審查原則之適用考量：植物藥新藥來源可能為為某單一植物之單一部分(如:根、莖、葉、種子)或是某單一植物之多個部分、亦或是多種植物之不同部位等，和一般新藥之新複方審查原則不同，廠商可以不必提供每種成分在複方中對於宣稱適應症所貢獻之療效，僅須證明該植物藥新藥(final drug product)對於宣稱適應症之臨床療效；但若是由合成藥品與植物藥新藥組合而成之新複方新藥，則廠商仍須提供個別單方(合成藥品與植物藥新藥)在複方中對於宣稱適應症所貢獻之療效，並且須證明新複方療效或安全性優於個別單方。

以上資料取材自：食品藥物管理局

附錄一:藥物交互作用試驗決策樹狀圖



註1:所檢附的資料至少須包含對於
CYP1A2、CYP2C9、
CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4
等五種不同的代謝酶的評估。

附錄二:參考文獻

1. 藥品非臨床試驗安全性規範(2000)
2. 成藥及固有成方製劑管理辦法(2000)
3. 分析確效作業指導手冊(2000)
4. 肝功能不全病患的藥動學試驗基準(2001)
5. 腎功能不全病患的藥動學試驗基準(2002)
6. 指示藥品審查基準—胃腸製劑(2002)
7. 藥品臨床試驗報告之格式及內容基準(2003)
8. 藥品優良臨床試驗準則(2005)
9. 藥品安定性試驗基準(2005)
10. 藥事法(2006)
11. 健康食品管理法(2006)
12. 中藥新藥臨床試驗基準(2008)
13. 植物藥新藥臨床試驗基準(2009)
14. 藥品生體可用率及生體相等性試驗準則(2009)
15. 藥品查驗登記審查準則第二十二條之一(2009)
16. 銜接性試驗基準-接受國外臨床資料之族群因素考量(2009)
17. EMA: Points to Consider on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin (2002)
18. EMA: Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (2006)
19. EMA: Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (2006)
20. EMA: Guideline on Quality of Combination Herbal Medicinal Products/ Traditional Herbal Medicinal Products (2008)

21. ICH E1 The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions (1994)
22. ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports (1995)
23. ICH E6(R1) Guideline for Good Clinical Practice (1996)
24. ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (2000)
25. ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (2009)
26. *Nature Biotechnology*, 26:1077-1083, 2008
27. TGA (Australia): Guidelines for Levels and Kinds of Evidence to Support Indications and Claims For Non-Registerable Medicines, including Complementary Medicines, and other Listable Medicines (2001)
28. US: 21 CFR 201.57(c)(1)
29. US: 21 CFR 201.80(c)(2)
30. US: 21 CFR 314.126
31. USFDA: Guidance for Industry-Botanical Drug Products (2004)
32. USFDA: Guidance for Industry-Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (2006)
33. WHO Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines (1993)
34. WHO Guidelines for the Regulation of Herbal Medicines in the South-East Asia Region (2003)
35. WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants (2003)
36. WHO Monograph on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for *Artemisia annua* L. (2006)
37. WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues (2007)



「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」

99年12月21日第六次江陳會談，簽署「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」，本協議經行政院衛生署審慎評估之後，將對國人健康、產業界所面臨較急迫的醫藥衛生問題優先納入合作範圍，同時以「對國內醫療體系衝擊最小化，全體國人健康安全保障最大化」作為合作前提，避免衝擊我國醫療體制及影響國人就醫的權益，並以五不為原則進行協商。

「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」之文本共六章，條文計30條，內容包含「傳染病防治」、「醫藥品安全管理及研發」、「中醫藥研究與交流及中藥材安全管理」及「緊急救治」等四大合作領域，其中，產品安全管理將不涉及產品市場開放問題，本協議是兩岸恢復制度化之協商以來，所簽署的第15項協議，不但領域最廣、條文數量最多、最可以具體操作的一項協議，合作領域分別說明如下：

（一）傳染病防治

兩岸定期交換傳染病檢疫作為及疫情等資料，以便將傳染病成功阻絕境外，當爆發重大之傳染病疫情時，可以儘速取得對方最新疫情資訊，採取有效檢疫、防疫措施，預防疾病跨岸散播；對兩岸所關切之重大傳染病，進行疫苗研究合作，並且藉由兩岸業務主管部門之業務會商，分享傳染病防治之實務經驗，共同提升防疫能力。

（二）醫藥品（藥品、醫療器材、健康食品及化粧品）安全管理及研發

對兩岸醫藥品安全管理資訊、不良反應、不良事件，建立通報、處置與追蹤之機制；並就兩岸偽劣禁藥查處進行合作，有效杜絕不良醫藥品自大陸輸入台灣；在符合國際間公認之標準下，推動標準規範之調和化，縮小標準差距，提升審查能力，強化雙方安全管理機制，確保醫藥品安全與品質。

推動雙方新藥臨床試驗合作計畫，進行臨床試驗交流，加速新藥臨床試驗的進行，縮短藥物研發所需的期程。

（三）中藥材安全管理及中醫藥研究

建立中藥材的源頭管理機制，加強陸方輸出檢驗措施；並建立中藥材重大安全事件及不良反應之通報機制，以阻絕不安全中藥材於境外，同時進行兩岸中醫藥診療方法相關之研究與交流。

（四）緊急救治

建置即時而有效的兩岸緊急救治機制，遇有兩岸往來民眾發生重大之事故時，能迅速掌握其傷病者之人數、名單及其傷病情形，協助安排收治醫院與轉送之服務，讓兩岸人民的生命更有保障，傷病患之家屬更加安心。

「兩岸醫藥衛生合作協議」之簽署，將有下列預期效益產生：

(一) 維護全體國人健康

隨著兩岸民眾往來日益頻繁，傳染病的傳播以及意外事故發生的可能性相對提高，簽署本協議後，將使我方能夠清楚掌握大陸地區傳染病之流行情形，進而據以及時研擬防制策略，並供我方人民前往大陸時之參考。

藉由簽署本項協議，亦可讓國人在大陸發生重大意外事故，及時獲得醫療救護，有效保障旅遊安全，讓國人的健康更加的有保障。

(二) 保障消費大眾的權益

大陸是我們原物料之主要進口國，為了保障國人使用醫藥品及中藥材的品質安全，希望透過本項協議，促使兩岸醫藥品之安全管理，都能依照國際間公認的安全管理規範，以確保其安全無虞，並且加強偽劣禁藥及醫藥品不良反應及時通報，即時掌握產品上市後的監測資訊；建立中藥材之源頭管理機制，以便讓消費者用藥安全更有保障。

(三) 兼顧國內產業發展

生技產業是現階段政府積極推動的下一個明星產業，同時也影響著國人健康權益，因此擬透過協議的簽署，推動大陸與台灣在新藥研發及臨床試驗之合作，俾在符合國際間公認標準的醫藥品管理規範底下，結合雙方各自優勢，建立兩岸這方面的合作平台，縮短新藥上市期程，協助國內生技產業發展。

醫藥衛生緊扣人民之健康福祉與社會安定，也直接影響到國家的競爭力。本署係以「維護全體國人健康」、「保障消費大眾權益」及「兼顧國內產業發展」三大目標，而與大陸簽訂兩岸醫藥衛生合作協議，希望循此建置兩岸制度化的合作機制，進而有效控管兩岸交流深化所可能衍生的醫藥衛生風險，為國人之健康做好把關工作，為大家營造出健康安心環境。

協議全文如下：

「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」

(本協議尚待完成相關程序後生效)

健康價值，保障海峽兩岸人民健康權益，促進兩岸醫藥衛生合作與發展，財團法人海峽交流基金會與海峽兩岸關係協會就 岸醫藥衛生合作事宜，經平等協商，達成協議如下：

第一章 總則

一、合作領域

雙方同意本著平等互惠原則，在下列領域進行交流合作：

- (一) 傳染病防治；
- (二) 醫藥品安全管理及研發；
- (三) 中醫藥研究與交流及中藥材安全管理；
- (四) 緊急救治；
- (五) 雙方同意的其他領域。

二、合作方式

雙方同意以下列方式進行醫藥衛生業務交流與合作：

- (一) 推動業務主管部門人員定期工作會晤、考察參訪、技術交流及舉辦研討會等；
- (二) 交換、通報、查詢及公布相關業務資訊、制度規範及實際運作措施；
- (三) 雙方同意的其他合作方式。

三、聯繫主體

本協議議定事項，由雙方相關業務主管部門指定的聯絡人相互聯繫實施。必要時，經雙方同意得指定其他單位進行聯繫。

本協議其他相關事宜，由財團法人海峽交流基金會與海峽兩岸關係協會聯繫。

四、工作規劃

雙方同意分別設置下列工作組，負責商定具體工作規劃、方案：

- (一) 傳染病防治工作組；
- (二) 醫藥品安全管理及研發工作組；
- (三) 中醫藥研究與交流及中藥材安全管理工作組；
- (四) 緊急救治工作組；
- (五) 檢驗檢疫工作組；
- (六) 雙方商定設置的其他工作組。

各工作組應於本協議生效後三個月內召開會議，商討資訊交換和通報項目、內容、格式、頻率及聯繫窗口等相關事宜。

必要時，各工作組得商定變更相關事宜，並得另設工作分組。

第二章 傳染病防治

五、合作範圍

雙方同意就可能影響兩岸人民健康之傳染病的檢疫與防疫、資訊交換與通報、重大傳染病疫情處置、疫苗研發及其他事項，進行交流與合作。

傳染病範圍、類別依雙方各自規定及商定辦理。

六、檢疫與防疫措施

雙方同意依循公認檢疫防疫準則所規範的核心能力，加強合作，採取必要檢疫及防疫措施，避免或減少傳染病傳播至對方。

雙方同意對在己方發現對方的疑似或確診傳染病病人，進行適當處置或協助返回原居住地治療。

七、傳染病疫情資訊交換與通報

雙方同意平時應以書面方式定期互相交換傳染病疫情及衛生檢疫等資訊。

雙方同意儘速通報可能或已構成重大突發公共衛生事件的傳染病疫情，並持續溝通及通報相關資訊。如接獲對方查詢時，應儘速給予回應與協助。

重大疫情通報的內容，包括病例定義、實驗室檢驗數據、疫情來源、病例數、死亡數及採取的防治措施等。必要時，雙方得商定變更通報內容。

如有對方人民在發生重大疫情方受感染的資訊，該方應通報對方。

八、重大疫情處置

發生重大疫情方，應即時採取有效監測及處置措施，必要時，得請求對方積極提供協助。

發生重大疫情方，於對方請求時，應提供疫情調查情況，並積極考量協助對方實地瞭解疫情。

九、共同關切的傳染病防治交流與合作

雙方同意就共同關切的傳染病防治策略、檢疫標準、處置措施及其實務演練、檢驗技術與實驗室標本以及疫苗研發等，進行交流與合作。

第三章 醫藥品安全管理及研發

十、合作範圍

本協議所稱醫藥品，指藥品、醫療器材、健康食品（保健食品）及化粧品，不包括中藥材。

雙方同意就兩岸醫藥品的非臨床檢測、臨床試驗、上市前審查、生產管理、上市後管理等制度規範，及技術標準、檢驗技術與其他相關事項，進行交流與合作。

十一、品質與安全管理

雙方同意就下列兩岸醫藥品事項，建立合作機制：

- （一）非臨床試驗管理規範（GLP）、臨床試驗管理規範（GCP）及生產管理規範（GMP）的檢查；
- （二）不良反應及不良事件通報、處置與追蹤；
- （三）偽、劣、禁及違規醫藥品的稽查，並交換資訊及追溯其來源。

十二、協處機制

雙方同意建立兩岸重大醫藥品安全事件協處機制，採取下列措施妥善處理：

- （一）緊急磋商，交換相關資訊；
- （二）採取控制措施，防止事態蔓延；
- （三）提供實地瞭解便利；
- （四）核實發布資訊，並相互通報；
- （五）提供事件原因分析，及時通報調查及處理結果；
- （六）督促應負責的廠商及其負責人妥善處糾紛，並就受損害廠商及消費者權益的保障，給予積極協助。

十三、標準規範協調

雙方同意在醫藥品安全管理公認標準（ICH、GHTF 等）的原則下，加強合作，積極推動雙方技術標準及規範的協調性，以提升醫藥品的安全、有效性。

在上述基礎上，進行醫藥品檢驗、查驗登記（審批）及生產管理規範檢查合作，探討逐步採用對方執行的結果。

十四、臨床試驗合作

雙方同意就彼此臨床試驗的相關制度規範、執行機構及執行團隊的管理、受試者權益保障和臨床試驗計畫及試驗結果審核機制等，進行交流與合作。

在符合臨床試驗管理規範（GCP）標準下，以減少重複試驗為目標，優先以試點及專案方式，積極推動兩岸臨床試驗及醫藥品研發合作，並在此基礎上，探討逐步接受雙方執行的結果。

第四章 中醫藥研究與交流及中藥材安全管理

十五、合作範圍

雙方同意就中藥材品質安全保障措施、中醫藥診療方法研究、中醫藥學術研究及其他相關事項，進行交流與合作。

十六、品質安全

雙方同意進行下列合作：

- （一）中藥材品質安全標準及檢驗方法的交流合作；
- （二）相互協助中藥材檢驗證明文件查核及確認。

十七、輸出檢驗措施

雙方同意採取措施，保障輸往對方的中藥材符合品質安全要求：

- （一）輸入方應及時通知輸出方最新制度規範、檢驗標準、檢測方法及限量要求，並由輸出方轉知相關機構及企業，要求企業對輸往對方的中藥材，依輸入方要求取得檢驗證明文件，保證品質和安全；
- （二）輸出方應對申報輸出的中藥材實施檢驗，並對輸入方多次通報的品質安全不合格項目，根據需要實施密集輸出檢驗。

十八、通報及協處機制

雙方同意建立兩岸中藥材重大的安全事件、不良反應及品質安全問題通報及協處機制，並依第十二條所定措施妥善處理。

十九、中醫藥研究與交流

雙方同意共同商定中醫藥研究與交流優先合作項目，建立交流平台，積極舉辦交流活動，促進中醫藥發展。

第五章 緊急救治

二十、合作範圍

雙方同意就兩岸重大意外事件所致傷病者的緊急救治措施、資訊交換及傷病者轉送等事項，進行交流與合作。

二十一、緊急救治措施

雙方同意對在己方因重大意外事件所致傷病的對方人民，提供緊急救治，協助安排收治醫院，並採取其他適當醫療措施。

二十二、緊急救治資訊交換

雙方同意重大意外事件發生方，應儘速提供對方傷病者名冊、傷病情形、收治醫院和聯繫方式，以及其他相關資訊。

二十三、緊急傷病者轉送協助

雙方同意重大意外事件發生方，於對方請求時，應積極協助辦理傷病者轉送事宜。

第六章 附則

二十四、保密義務

雙方同意對於執行本協議相關活動所獲個人資料、營業秘密及其他資訊予以保密。但依請求目的使用者，不在此限。

二十五、限制用途

雙方同意僅依請求目的使用對方提供的資料。但雙方另有規定者，不在此限。

二十六、文書格式

雙方同意資訊交換、通報、查詢及業務聯繫等，使用商定的文書格式。

二十七、協議履行與變更

雙方應遵守協議。

本協議變更，應經雙方協商同意，並以書面形式確認。

二十八、爭議解決

因適用本協議所生爭議，雙方應儘速協商解決。除另有約定外，協商應於請求提出後十五個工作日內舉行。

二十九、未盡事宜

本協議如有未盡事宜，雙方得以適當方式另行商定。

三十、簽署生效

本協議簽署後，雙方應各自完成相關程序並以書面通知對方。本協議自雙方均收到對方通知後次日起生效。

本協議於十二月二十一日簽署，一式四份，雙方各執兩份。

以上資料取材自：食品藥物管理局



專利侵權訴訟「禁反言」適用之探討

作者：藥技中心 陳逸南顧問

一、前言

「禁反言」為「申請歷史禁反言」(Prosecution History Estoppel)之簡稱，係防止專利權人藉「均等論」重為主張專利申請至專利權維護過程任何階段或任何文件中已被限定或已被排除之事項。在專利侵權訴訟時，「禁反言」得為「均等論」之阻卻事由。在中國，「禁反言」稱為「禁止反悔原則」，張乃根、陳乃蔚主編《技術轉移、後續研發與專利糾紛解決》(上海交通大學出版社 2009 年 6 月出版) P180、181 介紹一則「禁反言」見解奇特的藥物案例(該文作者為程永順)，茲摘述如下。

二、爭點所在

2006 年 10 月澳諾(中國)製藥有限公司以 ZL95117811.3 號發明專利，向石家莊市中級人民法院對湖北午時藥業股份有限公司提起專利侵權訴訟。涉案專利的權利要求(claim) 1 為：一種防治鈣質缺損的藥物，其特徵在於：它是由下述重量配比的原料製成的藥劑：活性鈣 4~5 份、葡萄糖酸鋅或硫酸鋅 0.1~0.4 份，谷氨醯胺或谷氨酸 0.8~1.2 份。

涉案專利在申請過程中，為了克服審查員指出的「權利要求得不到說明書支持」的缺陷，對原權利要求書進行修改：將原權利要求中記載的上位概念技術特徵“可溶性鈣劑”以及與“活性鈣”並列的其可選鈣質組分——“葡萄糖酸鈣、氯化鈣、乳酸鈣、碳酸鈣”刪除，僅保留“活性鈣”作為唯一的鈣質組分，大大縮小其所要求的保護範圍。由於縮小保護範圍後的技術方案克服審查員所指出的得不到說明書支持的缺陷，因此最終得到專利權。

本案的爭議焦點是，專利權人在實審程序中，為了克服審查員指出的「權利要求得不到說明書支持」這一缺陷，而作出的修改和意見陳述，即對於公開文本權利要求 1 中記載的、完全不需要刪除的用“葡萄糖酸鈣”作為鈣質組分的技術方案，申請人主動進行刪除，是否可以適用「禁止反悔原則」？

三、法院判決

對此，一審法院判決認定：並非專利申請過程中關於權利要求的所有修改或意見陳述都會導致禁止反悔原則的適用。只有為了使專利授權機關認定其申請專利具

有新穎性或創造性（進步性）而進行的修改或意見陳述，才產生禁止反悔的效果。二審法院完全支持一審法院的上述觀點，認定：只有在專利申請人的修改或意見陳述，是為了使專利申請具有新穎性或創造性的情況下，才適用禁止反悔原則。

四、判決評析

有人認為該一、二審法院的上述觀點，明顯違反了中國專利審判中一貫奉行的關於禁止反悔原則的適用標準。該標準在最高人民法院關於專利侵權判定標準的司法解釋草案以及國家知識產權局的專利法修訂草案中，均有具體呈現。禁止反悔原則並不僅僅適用於為了克服新穎性或創造性缺陷的情形，只要在專利申請過程中為了滿足授予專利權的實質性條件，對權利要求和說明書所做的對專利權保護範圍具有限制作用的修改或意見陳述，在專利侵權訴訟中均應該禁止反悔，不得將已被限制、排除或者已經放棄的技術內容重新納入專利權保護範圍，包括不得作為等同特徵納入專利權保護範圍。

從法理角度來看，禁止反悔原則的適用，是為了禁止專利權人為了獲得專利權在專利申請、審查、無效過程中對權利要求進行狹義或者較窄的解釋，而在侵權訴訟中為了證明他人侵權，又對專利權利要求進行廣義或較寬的解釋。因此，只要是為了獲得專利而對專利權保護範圍所作的具有限制作用的任何修改或者意見陳述，對專利權人均有約束作用，在專利侵權訴訟中均應禁止反悔。而將禁止反悔原則的適用僅僅侷限於新穎性或創造性的情形，沒有任何依據，也不符合設立禁止反悔原則的初衷。

五、學者見解

在實務上，導致適用禁止反悔原則的情況一般有兩種：

- (一)修改導致的禁止反悔，專利權的授予過程可以看作是專利申請人和專利局的“談判”過程。專利申請人或者代理人在申請案裡一般都在能夠區別於現有技術（prior art）的條件下，把專利權利要求儘可能起草得寬一些，等審查員根據專利檢索過程中找到的現有技術文獻或者其他原因駁回專利申請後，雙方再就權利要求應有的範圍進行“談判”。在這個修改過程中，就會導致禁止反悔原則的適用。
- (二)陳述意見導致的禁止反悔，是指由於專利權人在專利審批過程中進行意見陳述而導致對等同原則（均等論）適用的限制。在專利審查過程中，當審查員提出反對意見時，申請人通過陳述來進行爭辯是十分常見的事情。爭辯意見會導致對申請文件的修改。

專利申請人在審查過程中提出修改或意見陳述的原因一般分為兩種類型：

- (一)為了避開現有技術而進行的修改或意見陳述，其目的是使權利要求所要求保護

的技術方案具有新穎性和創造性；

(二)與現有技術 (prior art) 無關的修改或意見陳述。中國學者認為，上述兩種類型都導致禁止反悔原則的適用。這是因為等同原則的適用在中國立法上沒有統一的標準，法官的自由裁量權和專利權保護範圍的不確定性過大，那麼在保護專利權人和公共利益之間的平衡就十分需要禁止反悔原則加以限制，禁止反悔的原則理應從寬適用。

換言之，以下四種情形均可適用禁止反悔原則：

- (一)只要是明示的修改或陳述意見，並且已經被記錄在專利文檔中之內容；
- (二)專利權人主動做出的修改或陳述意見；
- (三)專利權人沒有明確目的的修改；
- (四)即使是審查員根據現有技術駁回專利申請的決定是錯誤的，而專利申請人仍然根據審查員的要求對權利要求作了修改之內容。

在前述第(4)種情形，美國法院亦持相同見解，亦即，審查員所作的駁回專利申請的決定正確是否，並不作為適用禁止反悔的一個前提(程永順，羅李華.專利侵權判定——中美法條與案例比較研究[M].北京：專利文獻出版社，1998:225.)。這是因為，即使專利申請人認為審查員的駁回決定是錯誤的，專利申請人仍然有其他途徑，例如，請求專利複審委員會對專利申請進行複審。一旦他根據審查員的意見進行修改，就說明專利申請人認可審查員的決定，就不能以此為由對已經放棄的事項進行反悔。

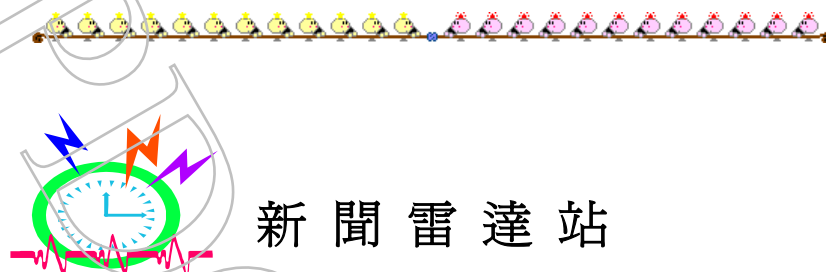
六、討論

我國「專利侵害鑑定要點」第 43 頁指出，判斷「禁反言」之注意事項：3.若申請專利範圍曾有補充、修正或更正，應探討其是否與可專利性有關。專利權人有義務於補充、修正或更正時說明理由，若理由明確，應依其理由具體判斷是否適用「禁反言」；若理由不明確，得推定其與可專利性有關，適用「禁反言」。若專利權人能證明其補充、修正或更正與可專利性無關，則應判斷待鑑定對象不適用「禁反言」。

在 1997 年美國 Warner Jenkins on Co. Inc v. Hilton Davis Chemical Co. (95-728), 520, U.S.17 (1997). 案例，美國最高法院還對禁反言進行詳細闡述，並指出並非所有的修改或意見陳述都會導致禁反言的適用，只有當修改與可專利性有關時，才應導致禁反言的適用。並進一步提出「沉默導致的禁反言」理論。在 2002 年美國 Festo 案例，美國最高法院最終以全體一致的意見確定禁反言適用於任何未滿足專利法的要求而所作的修改。同時，該原則的適用部分排除而不是全部排除專

利權人適用等同原則的權利，是否適用取決於修改的目的和修改的內容，即彈性排除規則。

綜上所述，吾人發現前述中國藥物案例在「禁反言」適用之原則極為奇特，其與美國及我國有明顯不同。而我國專利侵權訴訟，禁反言適用之原則與前述美國最高法院之見解甚為相近。



新聞雷達站

藥物回收資訊

有關美國諾華藥廠(Novartis Vaccines and Diagnostics)回收 FLUVIRIN (流行性感 冒疫苗)

美國食品藥物管理局於近期發布藥品回收訊息，諾華藥廠回收 FLUVIRIN (流行性感
冒疫苗)(批號 111812P1)，回收原因為該批號產品中，有少數之小瓶瓶頸處有裂縫，
可能無法完全密封而有造成污染之疑慮，因此該公司回收該批號疫苗產品。經查，衛
生署核准衛署菌疫輸字第 000706 號、第 000889 號 伏必靈流行性感
冒疫苗 (FLUVIRIN, suspension for injection)，核准適應症為「預防流行性感
冒」，廠商為台灣諾華股份有限公司，經查美國食品藥物管理局回收之瑕疵批號產品並未進口國
內。

有關瑞士 Vifor 公司自主回收 Myocholine-Glenwood(bethanechol chloride)

瑞士衛生單位於 2010 年 12 月 27 日發布藥品回收訊息，Vifor 公司自主回收
Myocholine-Glenwood(bethanechol chloride) (10mg 批號:250209、250309; 25mg
批號:260408、260209、260309、260609)，回收原因為發現該產品有安定性方面
的問題，因此該公司自主回收該等批號產品。Myocholine-Glenwood(bethanechol
chloride)為治療「泌尿道相關疾病」之藥品，經查國內並未核准 Vifor 公司製造之該
藥品。

有關美國回收 American Regent 公司 7 批 Dexamethasone Sodium Phosphate 注射劑

美國食品藥物管理局於 2010 年 12 月 23 日發布回收訊息，American Regent 公司自主回收 7 批 Dexamethasone Sodium Phosphate injection, USP, 4mg/mL, 30mL Multiple Dose Vial (批號：8811、9093、9195、9296、9419、9505 及 9649)，回收原因為上述批號產品發現微粒或在效期內可能有發生微粒的風險。Dexamethasone Sodium Phosphate 注射劑為治療風濕症、關節炎、氣喘、過敏性疾患、侵襲休克之用藥。經查，衛生署並未核准該公司之此藥品。

有關歐洲 Baxter 公司自主回收 Dianeal, Extraneal, Nutrineal PD solution 及 Sodium Chloride Solution 腹膜透析液

歐盟於近日發布回收訊息，歐洲 Baxter 公司自主回收 Dianeal, Extraneal, Nutrineal PD solution 及 Sodium Chloride Solution 腹膜透析液，回收原因為發現該產品線所生產之腹膜透析液中含有內毒素。

上述回收產品，經查衛生署僅核准衛生署藥輸字第 022915 號"百特" 1.1% 胺基酸腹膜透析液 (NUTRINEAL PD4 WITH 1.1% AMINO ACID SOLUTION) 及衛生署藥輸字第 024219 號"百特" 1.1% 胺基酸腹膜透析液 (NUTRINEAL PD4 WITH 1.1% AMINO ACID SOLUTION)，核准適應症為「適用於營養不良之腹膜透析病人」，廠商為百特醫療產品股份有限公司，而所回收之產品與國內輸入之產品係屬不同製造廠，此次回收產品國內並未進口。

有關英國 Teva UK Ltd 公司回收 4 批 Gabapentin 300mg 膠囊

英國衛生單位於 2010 年 12 月 22 日發布回收訊息，回收 Teva UK Ltd 公司 4 批 Gabapentin 300mg 膠囊 (批號：003784、003795、003796 及 003798)，回收原因為上述批號膠囊之內容物填充量不足。Gabapentin 300mg 膠囊為治療成人及三歲以上兒童局部癲癇發作之輔助療法、帶狀皰疹後神經痛之用藥。經查，衛生署並未核准該公司之此藥品。

有關日本川澄化學工業株式會社回收 3 批カーミパック生理食塩液 L

日本厚生省於 2010 年 12 月 15 日發布回收訊息，川澄化學工業株式會社回收 3 批カーミパック生理食塩液 L，批號：S-1300C、S-1500C、TP-KS13NS，回收原因為氯化鈉之濃度過低不符合規格，故予以回收。カーミパック生理食塩液 L 可用於注射，

外用沖洗傷口，或是醫療器材器具之洗淨等用途，經查衛生署並未核准該公司製造之該等藥品。

有關英國 Ranbaxy 公司主動回收 3 批 Pravastatin 10 mg and 40 mg 錠劑

美國食品藥物管理局 2010 年 12 月 16 日發布藥品回收訊息，Ranbaxy 公司主動回收 3 批 Pravastatin 10mg and 40mg 錠劑，批號：2131768、2117477 及 2129684。回收原因為該等批號藥品之病患同意書未更新相關安全警語，故予以回收該等批號藥品。Pravastatin 為降血脂藥物，經查，衛生署並未核准該公司製造之該藥品。

有關瑞士 Janssen-Cilag AG 回收一批 Tylenol Kinder Suppositorien 200 mg 栓劑

瑞士衛生單位於 99 年 12 月 13 日發布訊息—Janssen-Cilag AG 回收 1 批 Tylenol Kinder Suppositorien 200 mg 栓劑 (Acetaminophen)，批號：10FQ095。回收原因為該批號藥品因運送過程中溫度變化而導致栓劑變形，故予以回收。Acetaminophen 為解熱鎮痛劑，經查，衛生署並未核准該公司製造之該藥品。

有關日本佐藤製藥株式會社自主回收 1 批 ジフルコルトロン吉草酸エステル (Diflucortolone)

日本衛生單位於 2010 年 12 月 10 日發布藥品回收訊息，佐藤製藥株式會社自主回收 1 批「ジフルコルトロン吉草酸エステル」(Diflucortolone) (批號 NXPP)，回收原因為產品中含有黑色異物，經分析該異物為 Cladosporium (黑黴菌)，因此該公司自主回收該批號產品。Diflucortolone 為治療濕疹及皮膚炎疾病藥物，經查國內並未核准佐藤製藥株式會社製造之該藥品。

有關香港 Deltapharm 公司自主回收 1 批 Anlina 陰道塞劑 (nystatin, chloramphenicol and diiodohydroxyquinoline)

香港衛生單位於 2010 年 12 月 10 日發布藥品回收訊息，Deltapharm 公司自主回收 1 批 Anlina 陰道塞劑(nystatin, chloramphenicol and diiodohydroxyquinoline) (批號 HK-43469)，回收原因為藥品崩解速率較慢，不符原核准規格，因此該公司自主回收該批號產品。Anlina 陰道塞劑(nystatin, chloramphenicol and diiodohydroxyquinoline) 為治療陰道感染症藥物，經查國內並未核准 Deltapharm 公司製造之該藥品。

有關美國 Reese 藥廠自主回收 Refenesen Expectorant 等 4 項藥品

美國食品藥物管理局於 2010 年 12 月 10 日發布藥品回收訊息，Reese 藥廠自主回收 Refenesen Expectorant、Select Brand Mucus Relief Expectorant、QC Medifin Expectorant、Leader Cough Tabs Expectorant (批號 091612) 等 4 項不同品名、同處方之感冒藥，回收原因為該等產品標籤標示不完整，僅標示 Guaifenesin 200 mg 成分，未標示 Acetaminophen 325 mg、Phenylephrine 5 mg 及 Chlorpheniramine Maleate 2 mg 等成分，因此該公司自主回收該等產品。經查，國內並未核准 Reese 藥廠製造之該藥品。

有關加拿大 McNeil 公司自主回收 ROLAIDS® Ultra Strength SoftChews 及 ROLAIDS® Ultra Strength SoftChews plus Gas Relief(制酸劑)等藥品

加拿大衛生單位於 2010 年 12 月 10 日發布藥品回收訊息，McNeil 公司 (Johnson & Johnsons 集團) 自主回收 ROLAIDS® Ultra Strength SoftChews 及 ROLAIDS® Ultra Strength SoftChews plus Gas Relief 等藥品，回收原因為顧客反應該等藥品中含有金屬及木屑顆粒等異物，因此該公司自主回收該等產品，同時呼籲批發商及藥師立即停止販售該品。ROLAIDS® Ultra Strength SoftChews 及 ROLAIDS® Ultra Strength SoftChews plus Gas Relief(制酸劑)等藥品為緩解胃部不適藥物，經查國內並未核准 McNeil 公司製造之該等藥品。

有關日本キョーリンリメディオ株式會社回收 1 批 SODIUM RABEPRAZOLE 20mg 錠劑，國內並未核准輸入該公司所回收的藥品

日本衛生單位於 2010 年 11 月 26 日發布回收訊息，日本キョーリンリメディオ株式會社回收 1 批 SODIUM RABEPRAZOLE 錠劑 (批號：02HH)，回收原因為將 10mg 錠劑外包裝標示誤植為 20mg，廠商自主回收上述產品。SODIUM RABEPRAZOLE 錠劑為治療胃潰瘍、十二指腸潰瘍、合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌相關消化性潰瘍、胃食道逆流疾病之用藥。經查，衛生署並未核准該公司之此藥品。

輸入食品邊境查驗無縫接軌落實源頭管理

報載食材進口限制多，明(100)年1月1日起將從嚴把關乙事，食品藥物管理局表示，為利食品安全管理事權統一，所有輸入食品邊境查驗作業，包括進口食材，明年1月1日起由該局執行。接辦之初，所有報驗程序、查驗標準及作業流程均與目前一致，不會因執行機關的移轉而有所改變，達到行政院指示無縫接軌，通關無障礙之目標。

有關於食材進口限制多影響產業競爭力一說，食品藥物管理局表示，為確實保護消費者健康與權益，所有產品都要符合我國食品安全法規，才得以輸入。對於輸入食品管理，世界各國都是一致，採源頭管理，依照食品可能存在的風險危害程度，以及過往的查驗紀錄，進行風險分級，作為邊境查驗抽樣監控之依據。對於無違規紀錄的食品及進口商，採行一般抽樣監控措施，俾利產品通關時效；有違規紀錄的食品及進口商，則會採行嚴格管制之措施。

台灣輸入食品包括進口食材，向來均依國際規範及我國對食品管理政策，加強產品之源頭管理，強化危害分級之邊境管控，將不安全產品阻絕於境外，兼顧產業發展與消費者衛生安全權益。

「Avastin (bevacizumab)」用於治療乳癌之適應症進行療效再評估

美國食品藥物管理局針對「Avastin (bevacizumab)」用於治療乳癌進行療效評估，並於2010年12月16日發布新聞建議廠商移除Avastin (bevacizumab)用於治療乳癌之適應症，廠商可依行政程序於15天期限內提出辦理公聽會之要求。

「癌思停 Avastin (bevacizumab)」是一種抗血管內皮生長因子(VEGF)的生物藥品，台灣食品藥物管局(TFDA)所核定用於治療乳癌之適應症為「轉移性乳癌(mBC)：Avastin 與 paclitaxel 合併使用，可以做為 HER2(-)轉移性乳癌患者的第一線治療。說明：1.Avastin 與 paclitaxel 併用在治療轉移性乳癌患者之療效，僅在無疾病進展存活期方面可達統計上顯著優於 paclitaxel 單獨使用，目前並無以整體存活期為主要療效指標之臨床試驗證實 Avastin 與 paclitaxel 併用延長整體存活期之效果。2.Avastin 不適用於經 anthracycline 及 taxane 治療轉移性乳癌又出現疾病進展的病患。」台灣食品藥物管局已請廠商提供對於治療乳癌之相關臨床試驗資料，目前正進行療效再評估作業中，俟有初步評估結果後，將提請藥品諮議小組討論該藥品用於治療乳癌之適應症之療效評估。

有關報導三氯沙 (triclosan) 成分可能影響胎兒健康乙事

按三氯沙 (triclosan) 係為一種抑菌劑，可以降低及控制微生物生長，通常於化粧品作為抗菌或防腐等用途。目前國際間包括歐盟、美國及日本等國家，均准許其作為化粧品原料使用，而在我國則訂有使用限量標準，不得超過 0.3%。

有關報導三氯沙雖有影響動物胎兒之疑慮，然依據現有相關資料，目前尚未有明確證據顯示三氯沙有害人體或影響人類胎兒發育，化粧品在規定限量範圍使用該成分，應不至於對人體產生危害，且至目前為止，國內亦尚無接獲消費者因使用該類產品而產生不良反應之通報案例，消費者不必過度恐慌。

食品藥物管理局將會持續注意國際間動態，並蒐集相關安全資訊進行科學評估，如確有證據顯示該成分具有健康關聯性，當會採取相關管制措施，以維護消費者健康與權益。

備註

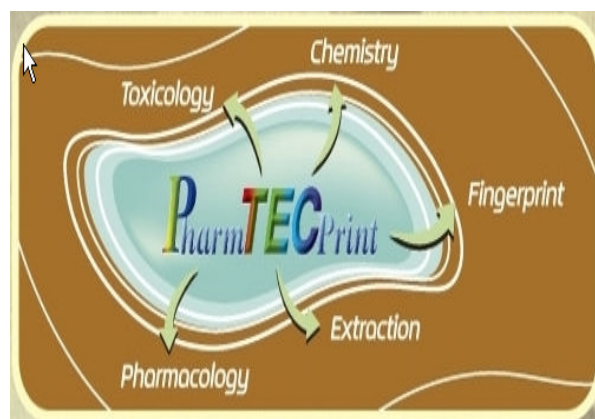
1. 衛生署表示未經核准之產品，倘有非法販售情形，就屬於藥事法第 22 條 1 項 2 款之禁藥，依同法第 82 條規定「製造或輸入偽藥或禁藥者，處十年以下有期徒刑，得併科新臺幣一千萬元以下罰金...因過失犯第一項之罪者，處三年以下有期徒刑、拘役或科新臺幣五十萬元以下罰金。」，另依同法第 83 條規定「明知為偽藥或禁藥，而販賣、供應、調劑、運送、寄藏、牙保、轉讓或意圖販賣而陳列者，處七年以上有期徒刑，得併科新臺幣五百萬元以下罰金...因過失犯第一項之罪者，處二年以下有期徒刑、拘役或科新臺幣三十萬元以下罰金。」
2. 衛生署除加強督導地方衛生機關取締違規之藥品外，同時亦請民眾協助監督檢舉非法，並設置檢舉不法藥物專用電子信箱：drug@doh.gov.tw 及免付費服務電話：0800-625-748，以供民眾檢舉及諮詢。
3. 提醒醫療人員或病患疑似因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生署所建置之全國藥物不良反應通報中心，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<http://adr.doh.gov.tw>。

以上用藥安全資訊來自衛生署網站

更多產業新聞請至藥技資訊網(www.pitdc.org.tw)及台灣中草藥網(www.tcmp.com.tw)
瀏覽

核心技術與目標

藥技中心致力於植物新藥的研究開發上，多年來累積許多的研發能量與經驗，將傳統中藥以科學的方式由藥材基原上進行控管，經過萃取製程的開發，再以生物活性及分子機轉為導向進行藥物篩選，應用中心中草藥臨床前研發能量，發揮中心所建構之植物藥開發 PharmTECprint 技術平台的優勢開發新藥，使植物藥能夠進入國際舞台。



安心安全的植物藥

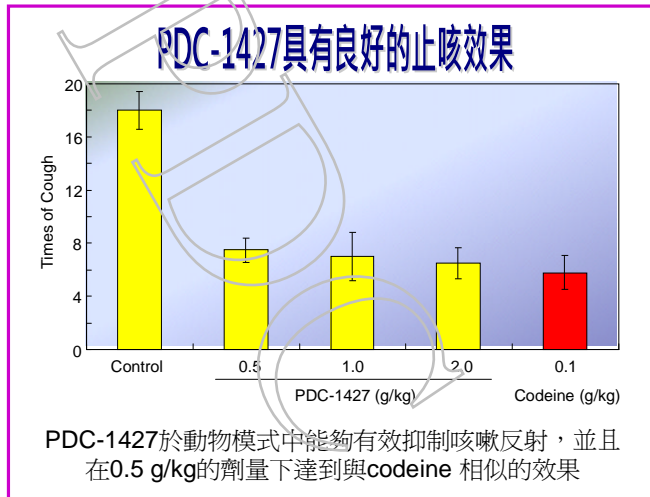
臨床前毒理試驗

台灣產藥材開發止咳藥PDC-1427
抗憂鬱植物藥PDC-1421

- A. 沙門氏菌逆突變試驗 (致突變)**
未引起沙門菌之逆突變反應 (安全)
- B. 中國倉鼠卵巢細胞體外染色體結構變異分析 (致染色體變異)**
分析結果為陰性反應 (安全)
- C. 小鼠小核分析 (致染色體斷裂)**
小鼠週邊血液小核分析結果為陰性反應 (安全)
- D. 大鼠口服急毒性測試 (急性生體毒性)**
高劑量投予大鼠未造成任何不良反應 (5 g/kg) (安全)
- E. 大鼠28天口服亞急毒性測試 (長天期動物致毒性)**
高劑量投予大鼠未造成任何不良反應 (0.3~4.5 g/kg) (安全)
- F. 狗28天口服亞急毒性測試 (長天期大型動物致毒性)**
高劑量投予實驗犬未造成任何不良反應 (0.3~3 g/kg) (安全)

可轉移之技術與產品

台灣產藥材開發止咳藥 PDC-1427

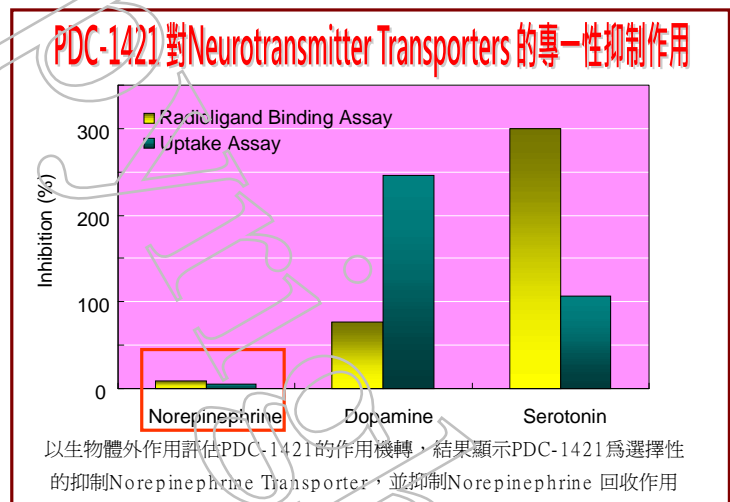


止咳植物藥 PDC-1427 為經過製程最適化開發之植物萃取物。由體內、外活性研究結果發現，PDC-1427 對於咳嗽具有良好之抑制作用，生體半衰期亦長。此外，透過臨床前毒理研究顯示不具有毒性，因此使用上極具安全性。本研究結果除了可提昇產業水準，增進國人健康外，更健全整體生技產業環境，未來希望能透過技術專移的方式將其商品化，正式邁入新藥開發之行列。

經濟部技術處 止咳及抗幽門桿菌植物藥與科學技術開發四年計畫

抗憂鬱植物藥 PDC-1421

PDC-1421 自傳統具安神效果的中草藥進行活性篩選及開發，研究結果顯示在體內、外模式評估下，PDC-1421 具有抗憂鬱活性。進一步分子作用機轉的研究發現，PDC-1421 具有獨特的作用機轉，其為選擇性的抑制 Norepinephrine Transporter。PDC-1421 已完成製程管制、化學品管、藥理研究、毒理研究、安定性試驗與專利申請等臨床前資料及數據，期許能夠將其商業化，增加臨床憂鬱症治療藥物之選擇性。



經濟部技術處 中樞神經用藥研究開發-生技製藥國家型之新藥臨床前研發計畫

聯絡窗口：藥技中心 天然藥物研發處技術服務組 梁世村副組長(電話 02:66251166 轉 7101)

您可使用網站線上訂閱或利用訂閱單傳真、郵寄下列通訊處：

帳戶：財團法人醫藥工業技術發展中心
地址：248 新北市五股區五權路9號7樓
傳真：02-66251177 資訊服務組
電話：02-66251166 轉 5310 林小姐
劃撥帳號：17122285

我希望訂閱藥技通訊月刊電子版

續訂戶 ，訂戶編號：AI _____
(請見信封標籤)

新訂戶

贈閱版(請付回郵信封，並附上本回條)

願意訂閱全年十二期 1000元(2010年6月全面改版為電子版)

(訂閱____年____月號迄____年____月號)

願意訂閱單行本(100元)，

(訂閱____年____月號)

訂戶基本資料

廠商寶號：_____

統一編號：_____

聯絡人：_____

e-mail：_____

發票寄送地址：(_____) _____

電話：(_____) _____

傳真：(_____) _____

付款方式

請附上公司或個人支票或郵局劃撥影本

*台灣以外地區郵費另計

本刊歡迎讀者來函並提出對生技製藥之見解，來稿須知如下：

1. 來稿每篇不超過1,000字為宜，請以電子檔磁片提供。
2. 來稿請著明撰稿人姓名、單位及聯絡方式。
3. 投稿文章經選稿後將全文刊載，無論刊載與否，恕不退稿。
4. 投稿文章請遵守著作權法及其他相關法令，違者自負其責。

藥技通訊

Pharmaceutical
Communication Monthly

製藥業界最值得珍藏的月刊雜誌



- 藥技頻道—技術期刊摘要報導。
- 專利透析—針對主題作主要國家專利申請分析，並提供相關資訊。
- 醫藥新知—新藥研發、製藥新技術、健康食品的發展新趨勢。
- 藥政專欄—蒐集衛生署每月最新公告及相關政策。
- 知識寶庫—智財相關資訊及全球市場、法規訊息。
- 新聞雷達站—國內外最新產業資訊。
- 活動刊版—中心開辦課程，國內外醫藥會議訊息。