



150

2010年七月號

本期焦點：

全球糖尿病流行現況及治療藥物-學名藥市場動態-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：台北縣 248 五股鄉五權路 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：中華民國九十九年七月二十五日
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

藥技頻道 ----- 03

專題報導

- ☞ 全球糖尿病流行現況及治療藥物-學名藥市場動態-上 ----- 06
- ☞ 2010 年上半年美國核准治療糖尿病相關醫藥專利 ----- 10

醫藥新知

- ☞ 醫療器材臨床試驗之倫理概論 --- 15

藥政專欄 ----- 21

知識寶庫

- ☞ 化學藥物晶型物質專利保護之探討 34

新聞雷達站 ----- 37

本期特區

➤ 全球糖尿病流行現況及治療藥物-學名藥市場動態-上

糖尿病是全球性的問題，目前全球已超過 2.5 億人口罹患糖尿病，且每年以 700 萬人的速度不斷的增加，預估從 2000 年至 2030 年，成長率將為 114%，從 17,120 萬人增加到 36,600 萬人，而亞太成長率為 130%，到 2030 年糖尿病人口將達 19050 萬人，中東與非洲的成長率 162%。.....

➤ 化學藥物晶型物質專利保護之探討

對化學藥物晶型物質的智慧財產權保護內容涵蓋了多個方面。首先，要對新品型物質狀態從固體物質層面加以保護，這是繼從化合物結構保護之外對物質保護力度最強的保護內容，晶型物質一旦被保護，就屬從「化學物質」源頭將其進行保護.....



Journal of Pharmaceutical Sciences

Volume 99 Issue 1, Pages 219 - 367 (January 2010)

A feasibility study of differential delivery of levodopa ester and benserazide using site-specific intestinal loops in rats

將 levodopa ester 與 benserazide 用於家鼠腸迴圈分泌試驗中進行不同位點特異性 (site-specific) 的藥物傳輸之可行性研究

本研究之主要目的是將 levodopa ester、levodopa 及 butyl ester 快速或連續注射方式於家鼠腸迴圈中進行位點特異性多項藥物傳輸。Benserazide 為一種羧化酶抑制劑，主要是與酯類共傳輸或在酯類投與前注入至十二指腸迴圈。Levodopa 在靠近結腸處吸收較小，而酯類可被大量地吸收。若將 benserazide 與酯類在結腸處同時傳輸，並不會增加其吸收；然而，先將 Benserazide 注入至十二指腸迴圈後，可提高酯類於結腸之吸收。相較於快速注射方式，將酯類以連續注射方式會導致 levodopa 之血漿中濃度呈緩釋且較少轉換成多巴胺。本研究結果顯示甲酯與甲基、丁酯對 levodopa 之相對差異。總之，十二指腸、空腸、迴腸之結果比較，與結腸前段、中段與後段處相似。本研究結果具有鼓舞作用：主要為結合 levodopa 酯類與 benserazide 速放來使 levodopa 生體可利用率最適化，具有效治療巴金森氏症病患之潛力。

Thermodynamic investigations of nitroxoline sublimation by simultaneous DSC-FTIR method and isothermal TG analysis

藉由 DSC-FTIR 模擬方法與等溫熱重量分析法進行 nitroxoline 昇華之熱力學研究

藉由掃描式熱差分析儀(differential scanning calorimetry ; DSC)、等溫熱重量分析法(isothermal thermogravimetry ; TG)、傅立葉轉換紅外光譜顯微鏡(Fourier transform infrared microspectroscopy ; FTIR)配上加熱台 DSC(DSC-FTIR 模擬方法)來測定 nitroxoline 之物化性質、熱力學性質、昇華過程及動力學。根據 DSC 結果顯示，當 nitroxoline 達熔點時具有吸熱波峰為 182°C，焓為 103.1 J/g。由 TG 結果發現 nitroxoline 之昇華作用其重量由 129°C 開始逐漸減少。然而，以非恆溫 DSC-FTIR 方法測定，其

藥物在 95°C 時開始昇華。而在 DSC-FTIR 方法及 TG 分析結果有顯著差異，因使用 DSC-FTIR 方法模擬相較於 TG 分析法更具敏感性，來測定 nitroxoline 之昇華作用起始溫度。以等溫熱重量分析法測定 nitroxoline 藥物之昇華動力學，結果顯示昇華作用時間下為零階釋放反應。此外，必須藉由其他附加方法計算熱容量來修正昇華作用之焓值。Nitroxoline 之焓值在 298.15 K 時為 86.14 KJ/mol。

An investigation into the mechanism of dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs from spray chilled gelucire 50/13 microspheres

探討冷水噴霧 gelucire 50/13 微粒中的難溶性藥物溶離釋放促進機制之研究

本研究為描述以冷水噴霧 gelucire 50/13 微粒的物化性質及製備方法，可提高難溶性藥物 piroxicam 的溶離釋放，由結果可明白提高藥物釋放之基礎機制。熱流變試驗的發展提供快速與預測冷水噴霧分散系製備程序之可行性。冷水噴霧 piroxicam 微粒為球型，且球粒平均直徑為 150 μm 。根據 DSC 分析結果顯示藥物與脂質基質間無交互作用，而由 HSM 試驗結果在極性偏振光模式下，此微球具有明顯的藥物晶型。以偏光顯微鏡 (polarizing light microscope) 及小角度 X 射線散射 (Small angle X-ray diffraction; SAXD) 研究脂質與冷水噴霧微粒之間之水合作用，結果顯示液態結晶相之形成是依水合程度有所差異。由 piroxicam 包覆微粒的溶離曲線顯示與未包覆藥物有顯著之差異，研究發現微粒之粒徑與載藥量會影響藥物釋放之行為。而 piroxicam 由 gelucire 50/13 微粒中釋放溶致液晶形成階段，微粒在溶媒中因有高表面積且濕潤性佳，可使微粒表面微裂釋放出藥物。

Solubility of hydrophobic compounds in water-cosolvent mixtures: Relation of solubility with water-cosolvent interactions

疏水性化合物在水相-共溶劑混合之溶解度：水相-共溶劑之交互作用與溶解度的關聯性

有機化合物在水相及有機共溶劑混合下之溶解度，可藉由測定純溶劑及溶媒混合組成之溶解度值，來建立線性對數溶解度模式。然而，可藉由不同混合程度下得到模式之偏差值。此偏差值有助於使共溶劑之極性明顯的降低，由於兩種溶劑成份之間交互作用原因，影響了水-共溶劑非理想化混合之程度。本研究針對此模式探討水-共溶劑交互作用對於線性對數模式之影響。共溶劑濃度於擬二次方程式表達上對非理想化混合形成之影響，並可得到溶質-無水-共溶劑蒸氣壓結果數據。

Force control and powder dispersibility of spray dried particles for inhalation

吸入劑中的噴霧乾燥粒子之力道控制與粉體分散性

本研究之主要目的為深入瞭解吸入劑中粒子型態、內聚力及噴霧乾燥粉體之氣霧行為。因此利用力道控制影響內聚力與分散程度，甚至以新穎的模式來解釋如何改善粒子波紋與粉體分散性。我們可藉由噴霧乾燥製備不同波紋程度之粒子，並在雷射散射設備前將乾粉吸入器測定其粉體分散性。所有粉體粒徑測得範圍為 $x_{50} = 2.11 \pm 0.15 \mu\text{m}$ ，比表面積 S_m 對體表面積 S_v 比值為 $0.54 \text{ cm}^3/\text{g}$ (球形)上升至 $0.83 \text{ cm}^3/\text{g}$ (部份波紋型)。此細微粉體比例明顯的上升至 $24 \text{ L}/\text{min}$ ，表示粉體分散性有明顯差異。由理論模式中發現由波紋粒子較球形粒子計算出其共聚力上升至 90%，較佳之粉體分散性為具有較低密度與接觸區域較小之曲線半徑。本研究提供了波紋粒子與最適化波紋程度之兩種基本性質描述。

AC biosusceptometry technique to evaluate the gastrointestinal transit of pellets under influence of prandial state

以 AC biosusceptometry 技術評估進食狀態下圓粒通過胃腸之影響性

Multiparticulate 劑型已作為胃腸道理想之標的傳輸藥物。據了解，可能會干擾與生理參數過程有關的藥物釋放和吸收。因此，需進行評估體內傳輸系統的反應。本研究之目的為提出技術 AC biosusceptometry 作為無創、無輻射裝置，在健康志願者空腹和餵食後之條件下，評估磁性 multiparticulate 劑型通過胃腸道試驗。此圓粒以層覆法將鐵包覆至惰性糖蕊上，再以丙烯酸樹脂包覆製備而得。由試驗結果顯示，以 AC biosusceptometry 技術能夠監測圓粒通過胃腸道，與一般標準的技術所得結果類似。食物攝入量明顯地影響胃排空以及到達結通過腸和小腸磁性圓粒。

Preservation of liquid drug preparations for oral administration

口服液態藥物之製備與保存

本研究之主要目的為在藥典要求下，探討口服抗菌劑藥物與山梨酸、酒精溶媒及 pH 值之間的交互作用與保存。在 27 個無糖糖漿劑配方試驗中，以改變丙烯甘油(18-36%)、山梨酸(0-0.15%)使用量及不同 pH 值(5-8)，及結合 *Aspergillus niger* 疫苗後，進行抗菌保存效率試驗。經多元數據分析顯示，當 pH 值=5 的條件下，山梨酸最小濃度可使菌絲濃度範圍降低十倍，由 0.08% 至 0.10% 之間，且僅需最小共溶劑濃度。本研究探討山梨酸與共溶媒之間的多種交互作用，及山梨酸解離與分佈性程度。根據 USP32-NF27 及 JP XV 基礎規範來製備口服液態產品，包括無山梨酸之所有製備試驗，說明能提高初始菌絲量由 14 天至 28 天。而 EP 的要求為由 14 天初始量不能少於 $1 \log_{10}$ ，僅可以 pH 值 5 製備及山梨酸濃度不小於 0.15%。



專題報導

全球糖尿病流行現況及治療藥物-學名藥市場動態-上

編撰：藥技中心 林素玲

糖尿病是一種慢性代謝異常的內分泌失調疾病，是體內胰臟分泌胰島素不足，或是對胰島素產生抗拒、排斥，也有可能是兩種現象同時產生，因而導致醣類利用率低或無法利用，產生血糖過高，部份患者體內過多的糖會經由尿液排出，造成糖尿現象，所以稱之為"糖尿病"。另外，糖尿病也會造成蛋白質和脂肪的代謝不正常。

糖尿病類型可分為兩型：

1. 第一型糖尿病又稱為胰島素倚賴型(Type I Diabetes)：是一種自體免疫系統的疾病，病因是製造胰島素的細胞受到破壞，無法製造胰島素提供身體所需；這一類型主要與遺傳及免疫系統因素有關，受影響年齡層主要分佈在青少年族群，全球罹患第一性糖尿病的患者，每年成長率為3%，估計每年增加7萬個兒童患者。因為患者無法自體製造胰島素，所以必須每天注射胰島素來維持生命。
2. 第二型糖尿病又稱為非胰島素倚賴型(Type II Diabetes)：病因是身體對胰島素產生抗拒，無法製造足夠的胰島素，使胰島素不能發揮或運用；原因與遺傳、不良飲食習慣、肥胖及缺乏運動因素有關。第二型糖尿病90%至95%是因為全球生活習慣都市化，以及肥胖症與壓力的影響。另外有一些婦女在妊娠時期有時也會出現妊娠糖尿病。第二型糖尿病約佔所有糖尿病的90%以上，是目前全球增加最快的慢性疾病。

糖尿病是全球性的問題，目前全球已超過2.5億人口罹患糖尿病，且每年以700萬人的速度不斷的增加，預估從2000年至2030年，成長率將為114%，從17,120萬人增加到36,600萬人，而亞太成長率為130%，到2030年糖尿病人口將達19,050萬人，中東與非洲的成長率162%。以糖尿病的類型來看，第二型糖尿病的患者成長率是罹患糖尿病人口不斷增加的原因，而每年超過380萬起死因歸咎於因糖尿病所引起，意味著每10秒就有1人因糖尿病導致死亡。

在台灣依據中央健康保險局的統計資料顯示，高血糖引起的中風與腎臟病相較於高血壓與高血脂發生率偏高，而91年至96年的5年中「台灣地區三高(高血壓、高血糖、高

血脂)盛行率調查」顯示，有 125,000 人發生糖尿病，意味平均一年約有 25,000 人發生糖尿病；在新的洗腎個案中，約有 45% 為糖尿病人。97 年至 98 年糖尿病居全台死亡率第五位，98 年糖尿病的死亡率較 97 年度增加 0.7%。

表一：預測 2030 年糖尿病流行人數及成長

地區	2000 年(萬人)	預測 2030 年(萬人)	預測成長率
全球	17,120	36,600	114%
歐洲	33,300	4,800	43%
美國	3,300	6,680	102%
亞太	8,270	19,050	130%
中東與非洲	2,320	6,080	162%

資料來源：Frost & Sullivan Ltd, 2009 年, Global Diabetes Market

過去認為兒童及青少年糖尿病大多是第一型糖尿病，但近年亞洲地區由於飲食西化及生活型態轉變的影響，兒童肥胖人數逐漸增加，兒童及青少年罹患第 2 型糖尿病也隨著逐漸增加。促使糖尿病有年輕化的原因，可能與攝取過多的甜食或高熱量食物，造成體重過重或肥胖有關，也和缺乏運動有關。

糖尿病典型的症狀是乾渴(喝多)、頻尿(尿多)、饑餓感(吃多)、體重減輕的也是俗稱的三多一少。以下為第一型、第二型糖尿病常見的症狀：

第一型糖尿病

1. 頻尿
2. 異常乾渴
3. 極端的饑餓感
4. 體重異常的減輕
5. 容易疲勞及發怒

第二型糖尿病

1. 第一型糖尿病有的任一症狀
2. 易感染
3. 傷口癒合緩慢

4. 手腳疼痛或發麻

在亞洲，中東、大洋洲和加勒比附近的國家，糖尿病影響成年人超過 20%。這些國家也因糖尿病人口增量，造成醫療負擔逐年上升。根據 Frost & Sullivan 在 2009 年糖尿病相關報告指出，2007 年全球因糖尿病及糖尿病所引起的併發症造成的經濟負擔約在 2300 億美元，其中抗糖尿病用藥約 7% 為 161 億美元，單在美國為治療糖尿病所投入約為 1700 億美元。該報告資料顯示，2008 年全球糖尿病治療市場約為 270 億美元(表二)，預估平均年成長 7.5%，到 2015 年將達 447 億美元的市場，而隨著亞洲國家新經濟體的崛起，以及對糖尿病治療的重視，亞洲在糖尿病治療市場的佔有率逐漸提高(表二)。

而在台灣依據 TFDA 資料顯示，治療糖尿病用藥的產品超過 500 個，其中注射劑為 89 個，口服的產品有 468 個。依據醫療院所申報資料，92 年糖尿病醫療費用約為 120 億台幣，以目前台灣罹患糖尿病者數約為 80 萬人，其整體醫療費用(包括糖尿病引起的併發症)高達 350 億台幣。而 1999 年到 2008 年 10 年間糖尿病用藥健保藥費由 22.36 億元成長至 72.4 億元，成長率高達 224%。

表二：預測 2015 年全球各區治療糖尿病的市場值(億美元)

	2008		2015	
	市場佔有率	市場值	市場佔有率	市場值
美國	47.7%	128.8	43.2%	193.1
歐洲	32.6%	88.0	31.5%	140.8
日本	8.9%	24.0	9.4%	42.0
亞洲及其他	10.8%	29.2	15.9%	71.1
合計		270.0		447.0

資料來源：Frost & Sullivan Ltd, 2009 年, Global Diabetes Market

資料來源：

1. American Diabetes Association, Diabetes Basics
2. Diabetes Hongkong, 糖尿病的簡介
3. International Diabetes Federation, Why diabetes?
4. 基泰國際有限公司, 2009 年 9 月, The Diabetes Market Outlook To 2014: Market dynamics, competitive landscape, emerging therapies
5. U.S. Food and Drug Administration web
6. 中央健康保險局網站
7. 行政院衛生署網站

8. Frost & Sullivan Ltd, 2009 年, Global Diabetes Market
9. markets and markets, April 2010, BRIC Diabetes Drugs Market (2010-2015) in Brazil, Russia, India, China
10. HINTON information services, Sep. 2009, The Diabetes Market Outlook To 2014: Market dynamics, competitive landscape, emerging therapies
11. 臺北市政府衛生局
12. 全民健康保險局, 99 年 1 月, 全民健康保險糖尿病醫療給付改善方案

2010 年上半年美國核准治療糖尿病相關醫藥專利

藥技中心 何仲平整理

Genetically modified mouse lacking diacylglycerol acyltransferase-1 (DGAT-1) activity

Patent No.	7,745,691
Brief Description of the Invention	Methods and compositions for modulating carbohydrate metabolism in a host are provided. In the subject methods, diacylglycerol acyltransferase (DGAT) activity (specifically DGAT1 activity) is modulated, e.g., reduced or enhanced, to achieve a desired insulin and/or leptin sensitivity, thereby modulating carbohydrate metabolism, e.g., increasing or decreasing blood glucose levels, glucose uptake into cells and assimilation into glycogen. Also provided are pharmaceutical compositions for practicing the subject methods. The subject methods and compositions find use in a variety of applications, including the treatment of hosts suffering conditions associated with abnormal carbohydrate metabolism, such as obesity or diabetes.
Assignee	The Regents of the University of California The United States of America as represented by the Department of Veterans Affairs The J. David Gladstone Institutes
Filed Date	December 12, 2006

Substituted N-aryl benzamides and related compounds for treatment of amyloid diseases and synucleinopathies

Patent No.	7,745,490
Brief Description of the Invention	Substituted n-aryl benzamides, related compounds and their pharmaceutically acceptable derivatives, their synthesis, pharmaceutical compositions containing them, and their use in the treatment of amyloid diseases, including A-beta amyloidosis, such as observed in Alzheimer's disease, IAPP amyloidosis, such as observed in type 2 diabetes, and synucleinopathies, such as observed in Parkinson's disease, and the manufacture of medicaments for such treatment are provided.
Assignee	Proteotech, Inc.
Filed Date	January 9, 2006

Alpha amino acid derivatives-inhibitors of leukocyte adhesion mediated by VLA-4

Patent No.	7,745,454
Brief Description of the Invention	Disclosed are certain alpha amino acid compounds which bind VLA-4. Certain of these compounds also inhibit leukocyte adhesion and, in particular, leukocyte adhesion mediated by VLA-4. Such compounds are useful in the treatment of inflammatory diseases in a mammalian patient, e.g., human, such as asthma, Alzheimer's disease, atherosclerosis, AIDS dementia, diabetes, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, tissue transplantation, tumor metastasis and myocardial ischemia. The compounds can also be administered for the treatment of inflammatory brain diseases such as multiple sclerosis.
Assignee	Elan Pharmaceuticals, Inc.
Filed Date	September 7, 2004

Substituted thieno[3,2-D]pyrimidines as non-basic melanin concentrating hormone receptor-1 antagonists

Patent No.	7,745,447
Brief Description of the Invention	The present application provides compounds, including all stereoisomers, solvates, prodrugs and pharmaceutically acceptable forms thereof according to Formula I. Additionally, the present application provides pharmaceutical compositions containing at least one compound according to Formula I and optionally at least one additional therapeutic agent. Finally, the present application provides methods for treating a patient suffering from an MCHR-1 modulated disease or disorder such as, for example, obesity, diabetes, depression or anxiety by administration of a therapeutically effective dose of a compound according to Formula I. ##STR00001##
Assignee	Bristol-Myers Squibb Company
Filed Date	October 25, 2006

Indene derivatives and process for the preparation thereof

Patent No.	7,745,439
Brief Description of the Invention	The inventive indene derivatives of formula (I) are capable of selectively modulating the activities of peroxisome proliferator activated receptors (PPARs), causing no adverse side effects, and thus, they are useful for the treatment and prevention of disorders modulated by PPARs, i.e., metabolic syndromes such as diabetes, obesity, arteriosclerosis, hyperlipidemia, hyperinsulinism and hypertension, inflammatory diseases such as osteoporosis, liver cirrhosis and asthma, and cancer.
Assignee	Korea Research Institute of Chemical Technology
Filed Date	April 12, 2005

Methods and compositions for treatment, prevention, suppression, and/or delaying the onset of type 1 diabetes

Patent No.	7,744,876
Brief Description of the Invention	The present invention relates generally to methods and compositions for treatment, prevention, suppression, and/or delaying the onset of type 1 diabetes. More specifically, the present invention relates to the administration of a fusion protein comprising at least one immunoglobulin having one or more diabetogenic epitopes inserted within the variable region, for suspending, preventing or delaying the onset of type 1 diabetes
Assignee	The Curators of the University of Missouri
Filed Date	April 8, 2003

Method of using abscisic acid to treat diseases and disorders

Patent No.	7,741,367
Brief Description of the Invention	The present invention provides compositions and methods for treating and/or preventing diseases and disorders associated with expression of PPAR γ . and/or infiltration of macrophages into skeletal muscle tissue and/or white adipose tissue. The method treats such diseases and disorders with abscisic acid (ABA). Exemplary diseases and disorders

	include diabetes, including type 2 diabetes, prediabetes, glucose intolerance insulin resistance, and diseases and disorders involving the immune system, such as inflammation, including obesity-related inflammation, inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, multiple sclerosis, allergies, asthma, cardiovascular disease, and arthritis.
Assignee	Virginia Tech Intellectual Properties, Inc.
Filed Date	February 7, 2007

Synergistic composition for the treatment of diabetes mellitus

Patent No.	7,736,676
Brief Description of the Invention	A synergistic composition for the treatment of diabetes in a subject in need thereof, said composition-comprising Trigonelline of concentration ranging between 20 to 30%, amino acids of concentration ranging between 20 to 60%, and soluble fiber of concentration ranging between 10 to 60%, optionally along with pharmaceutically acceptable additives, a process thereof and also, a method of treating diabetes.
Assignee	Indus Biotech Pvt. Ltd.
Filed Date	July 11, 2006

Kynurenine 3-hydroxylase inhibitors for the treatment of diabetes

Patent No.	7,727,977
Brief Description of the Invention	The present invention relates to the use of at least one compound with inhibitory activity on kynurenine 3-hydroxylase for the preparation of a medicament for the prevention and/or treatment of diabetes.
Assignee	Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Filed Date	December 18, 2003

Methods of using pomegranate extracts for treating diabetes related atherosclerotic complications in humans

Patent No.	7,727,563
Brief Description of the Invention	One or more embodiments of the invention are directed to methods of using pomegranate extracts for treating diabetes related atherosclerotic complications in humans. The methods comprise the step of administering to the patients a composition comprising a therapeutically effective amount of an extract from pomegranate.
Assignee	Pom Wonderful, LLC
Filed Date	July 27, 2006

Aroyl-O-piperidine derivatives for the treatment of diabetes-related problems

Patent No.	7,723,358
Brief Description of the Invention	The present invention relates to derivatives of aroyl-O-piperidine structure of the general formula (I): in which R ^{sup.1} , R ^{sup.2} , R ^{sup.3} and R ^{sup.4} are as defined in the description. Application of the compounds of the formula (I) to the treatment of hyper-triglyceridaemia, hypercholesterolaemia and dyslipidaemia, and to the prevention or treatment of obesity.
Assignee	Merck Patent GmbH

Filed Date	May 19, 2005
------------	--------------

Heterocyclic amide derivatives as RXR agonists for the treatment of dyslipidemia, hypercholesterolemia and diabetes

Patent No.	7,723,326
Brief Description of the Invention	The present invention relates to compounds of Formula (I), ##STR00001## methods for preparing these compounds, compositions, intermediates and derivatives thereof and for treating RXR mediated disorders. More particularly, the compounds of the present invention are RXR agonists useful for treating RXR mediated disorders.
Assignee	Janssen Pharmaceutica N.V.
Filed Date	September 25, 2006

Fused aminopiperidines as dipeptidyl peptidase-IV inhibitors for the treatment or prevention of diabetes

Patent No.	7,718,667
Brief Description of the Invention	The present invention is directed to novel substituted fused aminopiperidines which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV enzyme ("DPP-IV inhibitors") and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved, such as diabetes and particularly Type 2 diabetes. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved.
Assignee	Merck Sharp & Dohme Corp.
Filed Date	November 22, 2005

Exendin agonist analogs to treat diabetes

Patent No.	7,700,549
Brief Description of the Invention	Methods for treating conditions or disorders which can be alleviated by reducing food intake are disclosed which comprise administration of an effective amount of an exendin or an exendin agonist, alone or in conjunction with other compounds or compositions that affect satiety. The methods are useful for treating conditions or disorders, including obesity, Type II diabetes, eating disorders, and insulin-resistance syndrome. The methods are also useful for lowering the plasma glucose level, lowering the plasma lipid level, reducing the cardiac risk, reducing the appetite, and reducing the weight of subjects. Pharmaceutical compositions for use in the methods of the invention are also disclosed.
Assignee	Amylin Pharmaceuticals, Inc.
Filed Date	August 29, 2008

1,2,4-Oxadiazole derivatives as dipeptidyl peptidase-IV inhibitors for the treatment or prevention of diabetes

Patent No.	7,745,447
Brief Description	The present invention is directed to novel 1,2,4-oxadiazole derivatives

of the Invention	which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV enzyme ("DP-IV inhibitors") and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved, such as diabetes and particularly type 2 diabetes. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved.
Assignee	7,687,492
Filed Date	Merck Sharp & Dohme Corp.

Complementary compositions to reduce blood glucose levels and treat diabetes

Patent No.	7,687,082
Brief Description of the Invention	Serial administration of two complementary compositions effectively reduces and stabilizes glucose levels in the blood of mammals, specifically in pre-diabetic patients and patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The first composition (Comp1) comprises (-)-hydroxycitric acid ((-)-HCA), magnesium salt (Mg) and konjac mannan (KM). The second composition (Comp2) comprises chromium picolinate (CrPic), magnesium salt (Mg) and alpha-lipoic acid (.alpha.-LA). The second composition may include one or more of Comp1, cinnamon extract (CE) and American ginseng (AG).
Assignee	Astrum Therapeutics Pty. Ltd.
Filed Date	April 7, 2006

Methods and compositions for treatment, prevention, suppression, and/or delaying the onset of type 1 diabetes

Patent No.	7,666,838
Brief Description of the Invention	The present invention provides peptides which stimulate the release of insulin. The peptides, based on GIP 1-42 include substitutions and/or modifications which enhance and influence secretion and/or have enhanced resistance to degradation. The invention also provides a process of N terminally modifying GIP and the use of the peptide analogues for treatment of diabetes.
Assignee	UUTech Limited
Filed Date	December 11, 2007

Heteroaryl benzamide derivatives for use as GLK activators in the treatment of diabetes

Patent No.	7,642,263
Brief Description of the Invention	Compounds of formula (I) wherein R.sup.1, HET-1 and HET-2 are as described in the specification, and their salts and prodrugs, are activators of glucokinase (GLK) and are thereby useful in the treatment of, for example, type 2 diabetes. Processes for preparing compounds of formula (I) are also described.
Assignee	AstraZeneca AB
Filed Date	September 2, 2008





醫療器材臨床試驗之倫理概論

作者：黃慶成、陳奕蓉

前言

醫師照顧病患時的各種行為，是法律上所特許的工作，由於該行為是為了病患醫療上的需要，即使執行時侵犯到病人身體或隱私，並不會被認定是侵犯病人的權益。如無醫療關係，則其醫療行為勢必構成侵害人格權之侵權行為。行政院衛生署基於醫政管理上之需要，藉由行政解釋，對於醫療行為予以定義。醫療行為包含兩大類，第一大類為以治療、矯正或預防人體疾病、傷害、殘缺為目的，所為診察、診斷及治療之行為；第二大類為基於診察、診斷之結果，以治療為目的，所為處方、用藥、施術或處置之行為。但是當醫師在病患身上所做的並不是為了病人醫療上的需要，而是為了醫師自己的研究工作或者是為了證實某一新藥或新醫療器材的安全性與有效性時，病人的權益是否有被侵犯就是值得討論的問題。目前世界各醫藥先進國家為確保上市醫療器材之安全性及有效性，明文規定應有足夠之動物試驗與人體臨床試驗資料，證明該醫療器材之安全及療效，方可核准上市。其中，人體臨床試驗可以說是醫療器材開發中最關鍵的階段，更是一門艱深的學術領域。然而，在追求醫藥科學發展之際，如何同時尊重道德倫理使臨床試驗運作更加完善，不單是衛生主管機關的責任，醫療機構和研究人員的自我管理與提升更形重要。本文將針對臨床試驗中所需遵守的倫理規範進行解說，期望試驗執行者除了應將受試驗者之利益置於科學及社會利益之上，更應注意與人體試驗有關之倫理、法律、主管機關相關規定及適用的國際法規，如此一來，才能創造一個安全、合理、符合倫理的人體臨床試驗環境。

人體試驗之定義與範圍

廣義來說，凡醫療機構將醫學上的理論運用於人體，即可稱為人體試驗（human experimentation）。人體試驗包含研究、測試或評估對人類健康有發展或貢獻之設計，除此之外，凡使用數據收集受試者之私人資訊或再度分析此資訊（如調閱病歷）亦為人體試驗，而赫爾辛基宣言（Declaration of Helsinki）中也定義人體試驗為任何可辨識之人體組織或資料。根據我國「人體研究倫理政策指引」中指出，人體研究除法令規定外，凡以研究為目的，取得、分析、調查人體之組織或個人之行為、理念、生理、心理、社會、遺傳，以及醫學有關資訊之過程均屬之。另外，我國「醫療法」第8條規定，人體試驗係指醫療機構依醫學理論於人體施行新醫療技術、藥品或醫療器材之試驗研究，其試驗目的在於確定醫療技術、醫療器材及藥品對於保健醫療方面有無助益以及是否具有

安全性和預期的效能。因此，只要是符合以上這三項的，都必須要先做人體試驗。然而，如果不是這三個範圍的事物，理論上是不是就不必做人體試驗，還有臨床上的「核准適應症外使用」(off-label use) 是否需要執行人體試驗，都是值得思考的問題。一般來說，各國法規規定醫療器材是否可以應用在新的適應症，應該要透過臨床試驗來證明，並另行送件申請核准。如果為了要救病人，合理的使用是可以接受的，但由於相同產品用於不同的適應症的效能未定，其不良反應、危險性等也均具有不確定性，因此，為了驗證理論，那麼就一定要做人體試驗。要知道人體試驗的合法性，就必須要了解臨床試驗的目的，而臨床試驗的初衷應以驗證這個醫療器材的有效性跟安全性為原則，並以保護受試者、維護人類之健康為依歸，除此之外，都是不被與許的。

臨床試驗倫理的發展

談到臨床試驗的歷史，世界上公認的真正臨床試驗是在西元1600年開始，而不道德的人體試驗，例如二次大戰時德國以真人做試驗、日本的731部隊細菌戰試驗，也陸續被揭露，此後，國際對受試者保護的相關倫理規範才漸漸地被重視。通常談到臨床試驗倫理發展，都會從紐倫堡大審及紐倫堡宣言(Nuremberg Code for Human Experimentation)談起。1945年的紐倫堡大審是因為醫師以猶太人為對象，研究低溫和毒氣對人體的影響，造成數百人死亡。1947年由法官團體訂定了紐倫堡宣言，內文有10條，指出研究設計需建立於動物實驗或先前的知識，且應出於受試者自願，並以社會利益為目的。由於紐倫堡宣言太過簡略，世界醫學會於1964年發表赫爾辛基宣言，並作為醫師和醫學研究人員在執行人體試驗時之倫理指導原則。赫爾辛基宣言強調臨床試驗的進行是為了人類的健康和社會之福祉，而不是為了私人的名譽和利益等因素，且在進行試驗時需事先徵求受試人在自由意志下的同意書簽署。

真正開始重視臨床試驗倫理，且將受試者保護的行動以法律條文規範之，是起於美國政府資助的 Tuskegee Trail。西元 1932-1972 年，美國於阿拉巴馬州進行黑人梅毒自然史研究，在研究期間(1943年)已經發明 Penicillin 可以有效治療梅毒，但為了完整觀察梅毒病程，研究者不告知也不治療這些黑人，且未簽署同意書，結果造成數百人死亡和嬰兒感染。此事在 1972 年被 Jean Heller-New York Times 舉發，1973 年停止，美國政府因此提出貝爾蒙報告(The Belmont report)，指出研究審查的三原則，即自主、有益、正義。Tuskegee Trial 的揭發影響研究倫理及法律基本要求的修訂，1974 年美國將保護人類受試者政策列入聯邦法規，並設立「生物醫學及行為研究之人類保護國家委員會」(National Committee for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research)，且透過衛生教育福利部(Department of Health, Education & Welfare, DHEW)公布人體試驗受試者保護規範。接著又於 1981 年強制規定美國政府資助之醫學及行為科學研究計畫需經人體試驗委員會同意並出具人體試驗委員會同意函才可以進行研究，而 1997 年 5 月柯林頓總統代表政府對 Tuskegee Trail 受害者公開道歉。

從紐倫堡宣言、赫爾辛基宣言、貝爾蒙特報告到審查各種試驗案件的倫理觀點，可以窺見世界各國對於人體試驗倫理的共識。如今美國 FDA 研究用醫療器材豁免規定（Investigational Device Exemption Regulations, IDE, 21 CFR part 812）、歐盟 DIN EN 540、世界衛生組織醫學研究之國際倫理準則（Examination of the International Ethical Guidelines for Medical Research）等，皆有探討並規範醫療器材臨床試驗必須遵守之倫理事項。此外，整合美國與歐盟兩大系統的國際醫療器材臨床試驗標準 ISO 14155，其內容亦包括倫理考量。由於各國文化和背景的差异，對於如何管理臨床試驗研究和倫理規範，會有不同的發展，然而，道德是個人的價值觀，倫理是團體的信約，各國如何共同制定相關的規範來達到全球一致性的目標，是未來努力的方向。

人體試驗委員會

人體試驗委員會或醫學研究倫理委員會（Institution Review Board, IRB）又稱獨立倫理委員會，它是研究機構內成立的工作小組，且必須獨立於研究者、資助者、或任何其他不當影響力之外，以客觀、公正的態度審查試驗計畫，考量計畫是否合乎科學、倫理，進而評估試驗的可行性。人體試驗委員會的成員除了醫學方面的專家外，更包含了律師、社會人士、宗教學...等，非醫學背景人士的參與可確保受試者同意書內容能為一般民眾所了解，以維護受試者的權益。一個健全的人體試驗委員會不但可以保護受試者權益，更可以保障試驗執行的相關人員，當然，對於少數缺乏職業道德，違反科學倫理的研究人員，人體試驗委員會也可對其研究工作加以約束，以維護該醫療單位的聲譽。在執行臨床試驗前，研究人員應向委員會提供資訊以供審查，包括研究經費、試驗委託者、所屬機構，及其潛在的利益衝突，和受試者參與實驗之誘因，而人體試驗委員會對於試驗計畫書的審必須包括計畫書是否合乎優良臨床試驗規範、試驗學理依據是否合理及可靠、研究設計與統計是否適當、受試者隱私保護是否足夠、研究地點是否適合、受試者的風險相對其預期利益是合理的、是否為當地文化接受、選擇受試者的過程是公平的、副作用與安全性是否可接受、試驗主持人之能力和經驗是否足夠、試驗期間及之後將提供給受試者之醫療照護和保護措施為何、對於自願性提早退出試驗者如何處理以及試驗費用之敘述、參加試驗之報酬、損害賠償之規定等。在美國，醫療器材若屬於危害性器材（Significant Risk Device），則 IDE 的申請是必須的，若屬於非危害性器材（Non-Significant Risk Device），雖不用向 FDA 申請 IDE，但在 21CFR82 的管理下，仍需通過人體試驗委員會核准後方可執行，可見人體試驗委員會在臨床試驗中的重要性。

知情同意和受試者同意書

知情同意是一個不間斷的過程，因此不是僅執行一次即可，從招募廣告開始到試驗結束，只要受試者還在試驗中都有被告知最新訊息的權利，尤其是試驗計畫的變更，例

如增減受試者人數、研究中途的新風險、研究後長期追蹤、變更研究計畫等，受試者都應被通知並重新簽署。一份好的知情同意書必須淺顯易懂，裡面不能有太多的專業名詞以及模糊空間，而知情同意書（Informed Consent Form, ICF）的簽署，必須讓受試者處在沒有任何壓力、脅迫和利誘的情形下，由醫事研究人員詳實告知受試者實驗目的和方法、研究人員所屬機構、發生副作用與危險的可能性、研究成果對社會可能之預期貢獻以及參與試驗之其他相關訊息等，讓受試者在充分的考慮時間和自由意志下做出最有利於本身的決定，自願簽署願意參加試驗。在簽署知情同意書後或試驗進行期間，受試者無須提出任何理由，可隨時撤回同意，退出實驗。

關於我國對受試者同意書簽署的規範，依「醫療法」規定應由本人書面同意，若本人為無行為能力或限制能力者，應由法定代理人同意。另外，我國「醫療器材優良臨床試驗基準」中有詳細規定，受試者同意書應由受試者、法定代理人或有同意權之人於參加試驗前，親筆簽名並載明日期，當受試者、法定代理人或有同意權之人皆無法閱讀時，應由見證人在場參與所有有關受試者同意書之討論。見證人應閱讀受試者同意書及提供受試者之任何其他書面資料，以見證試驗主持人或其指定之人員已經確切地將其內容向受試者、法定代理人或有同意權之人為解釋，並確定其充分了解所有資料之內容。受試者、法定代理人、有同意權之人以及見證人應於討論之後簽名並載明日期，須特別注意的是試驗相關人員不得為見證人。

當然，受試者同意書的簽署除了保障受試者的權益，也具有保護試驗主持人的作用，因為受試者已經知道臨床試驗可能發生的危險，也同意承擔可能之風險。另一方面，研究人員應採取一切之防範措施，尊重受試驗者之個人隱私，維護其個人資料的私密，才能將其可能遭受到之身心傷害降到最低，因此，未經過受試者同意前，試驗主持人不能洩露、公開其醫療隱私，也不能對其檢體、問卷和病歷等擅自進行分析。目前為了保護受試者的權益，一些期刊也都要求附上病患同意書，希望透過完善、詳實的受試者同意書，來約束檢體採集與資訊公開的合法性，未來若能加強檢體銷毀作業的監督、嚴格維護試驗紀錄的保密措施等，相信更能保障受試人之權益。

我國臨床試驗倫理規範

為了建立我國臨床試驗之倫理規範，民國88年由國衛院引進「人體試驗委員會」制度。除了人體試驗委員會之外，為使臨床試驗或臨床醫學研究進行時能確實保障受試者權益，醫療法第8、78、79、80條及施行細則第2、54、55、56、57條中，有關於受試者保護的規定。另外，行政院衛生署對於人體試驗倫理的相關公告包括，「醫療機構及醫事人員發布醫學新知或研究報告倫理守則」、「醫療機構人體試驗委員會組織及作業基準」、「新醫療技術（含新醫療技術合併新醫療器材）人體試驗計畫作業規範」、「醫療器材優良臨床試驗準則」、「研究用人體檢體採集與使用注意事項」、「人體研究倫理政策指引」等。

為確保醫療保健資訊品質、促進正面的衛生教育宣導、保障病人權益和維護醫療秩序，衛生署訂定「醫療機構及醫事人員發布醫學新知或研究報告倫理守則」(衛署醫字第0900072518號)，並於90年11月公告之。其內容包括國內人體試驗(含臨床試驗)之結果，應於「人體試驗執行成果報告書」經行政院衛生署審核通過後，始得發表；發布特殊個案病例，應以促進衛生教育宣導為目的且應先製作新聞稿等書面資料，避免專業資訊引述錯誤等。接著，衛生署於91年1月公告「研究用人體檢體採集與使用注意事項」，內容規定採集與使用檢體應先提具研究計畫書，並經人體試驗委員會或其他類似之倫理委員會審核同意，始得為之。計畫書內容應說明檢體採集之目的、採集之方法及數量、可能使用範圍與使用期間、可能發生之併發症與危險、受檢人之權益與檢體使用者之義務、檢體是否有提供或轉讓他人或國外使用等情形...等，以確保研究用檢體之正當採集及使用。

民國92年11月12日衛生署正式公告「醫療機構人體試驗委員會組織及作業基準」(衛署醫字第0920202507號公告)，以提升醫療機構人體試驗委員會之功能、建立獨立之審查機制、確保受試者之權益，並增進人體試驗計畫審查之效率。為保障受試者權益，施行人體試驗之醫療機構應依此基準之規定組成人體試驗委員會，試驗機構得以倫理委員會或其他適當名稱定之。此基準規定人體試驗委員會之組成包括委員七人至二十一人，其中一人為主任委員，一人為副主任委員，均由試驗機構選任之，並報請中央衛生主管機關備查。委員中除有醫事專業人員外，應有三分之一以上為法律專家、社會工作人員及其他社會公正人士，此外，委員中應有二人以上為非試驗機構內之人員，並不得全部為單一性別。委員會在審查人體試驗計畫時，應考量自主之倫理原則，確保受試者接受充足之資訊，並經理性思考後，於未受脅迫下，自願參與試驗。在IRB的監督與管理方面，委員會應建立監督機制，依試驗計畫特性與不良反應發生狀況，訂定追蹤審查之期間，且追蹤審查，每年不得少於一次。至於紀錄的保存，委員會應規定各種文件記錄及通訊紀錄之建檔與存檔管理之程序，並規定接觸或擷取使用各種文件、檔案與資料庫之權限與程序。另外，委員會應保存書面程序、委員名單、委員職業及聯繫名單、送審文件、會議記錄、信件、及其他臨床試驗相關資料至試驗結束後三年，且可供衛生主管機關隨時調閱。

為強化人體試驗委員會的功能，民國93年衛生署委託國家衛生研究院提出「醫療機構人體試驗委員會評鑑作業基準草案」，94年起委託醫策會辦理「人體試驗委員會訪查」。統計目前訪查結果，受試者同意書取得程序維護之確實性、監督及管理之妥善性、保護受試者隱私及機密程序評估之嚴謹性、組織章程及書面作業程序之完備性等項目仍有待改進。另外，為完善臨床試驗倫理規範，衛生署於96年7月進一步公告「人體研究倫理政策指引」(衛署醫字第0960223088號公告)，其內容指出人體研究應以增進人群之福祉為目的，並尊重受研究者之自主意願，保障其隱私與健康權之原則為之。上述種種規範在在顯示我國對於臨床試驗倫理規範的重視，但惟有透過試驗研究者徹底的執行，這些規定才有其存在的意義。

結論

醫學之進步奠基於科學研究，而此研究終究必須有部份仰賴以人為受試驗者，臨床試驗的需求因此而生。臨床試驗有兩個重要的概念，一個是倫理，一個是科學，科學指的是嚴謹誠實的研究態度以及合理有依據的實驗設計，倫理就是維護受試者的權益。隨著醫學科技的進步，各國的科學家無不投入諸多資源於醫藥研究上，期望能在國際競爭中取得領先的地位，然而，在追求醫藥新知的同時，什麼是最核心的價值，才是我們值得去思考的議題。醫學研究的原則應以尊重生命、維護人類之健康為依歸，且盡力避免對人體身心造成傷害，一旦實驗進行中發現對人體有害，應立即停止，如此一來，才能在臨床試驗中獲得最大的實現。為了徹底執行臨床試驗的倫理規範，除了監督從事研究的醫事人員，持續地再教育也是刻不容緩，另外，加強人體試驗委員會的管理使其發揮最大效益也是需要努力的一大目標。然而，隨著研究數量的增加，加上行政人員不足，造成案件積壓、工作量過重和會議記錄不完整等情形，導致人體試驗委員會的審查未能發揮其最大功能，是目前所遭遇的困難。未來，我國須以持續辦理 IRB 訪查、教育訓練（IRB 成員、試驗計畫主持人、試驗室工作人員）和強化 IRB 功能為目標，並且透過瞭解各國 IRB 管理規範，提昇國內相關領域之正確認知，以為我國試驗倫理再往前進之基石。

參考文獻

1. 郭英調，「醫療器材臨床試驗法規及實務分享」，98 年 2 月 27 日。
2. 衛生署「醫療器材優良臨床試驗基準」，民國 96 年 5 月公告。
3. 衛生署「研究用人體檢體採集與使用注意事項」，民國 91 年 1 月公告。
4. 衛生署「醫療法」，民國 94 年 02 月修正。
5. 衛生署「醫療機構人體試驗委員會組織及作業基準」，民國 92 年 11 月公告。
6. 衛生署「人體研究倫理政策指引」，民國 96 年 7 月公告。



藥政專欄

藥政專欄

■ 衛生署公告修訂「中藥濃縮製劑含異常物質之限量」，並自 99 年 7 月 1 日起，生產之產品，均須符合本公告之規定

發文日期：中華民國 99 年 5 月 28 日

發文字號：署授藥字第 0990003141 號

依據：藥品查驗登記審查準則第 86 條。

公告事項：

- 一、附「中藥濃縮製劑含異常物質之限量」如附表。
- 二、衛生署 95 年 10 月 26 日署授藥字第 0950003236 號令、97 年 9 月 15 日署授藥字第 0970003085、0970003101、0970003102 號公告、98 年 7 月 14 日署授藥字第 0980001933 號公告，與本公告之規定有抵觸之部分，均自 99 年 7 月 1 日起停止適用。
- 三、持有前述許可證者，應依本公告修正檢驗規格並留廠備查，毋須向衛生署報備，惟衛生署將加強上市後產品抽查。

中藥濃縮製劑含異常物質之限量

異常物質	限量	適用範圍	檢驗方法	備考
總重金屬	30 以下(ppm)	複方製劑，2 年內完成單味製劑	台灣傳統藥典、中華藥典、日本藥局方、歐洲藥典、美國藥典、中華人民共和國藥典或藥廠自行開發檢驗方法(需提依據)等，藥典以最新版本或前一版本為限。	一、特殊情形者，另行公告。 二、本限量將於實施六個月後檢討修正。
砷	3 以下(ppm)	33 方 ^(註) 製劑，3 年內完成公告 200 基準方其餘製劑		
鎘	0.5 以下(ppm)			
汞	0.5 以下(ppm)			
鉛	10 以下 (ppm)			
微生物	10 ⁵ 以下(cfu/g)	複方製劑，2 年內完成單味製劑		
總生菌數				
大腸桿菌			不得檢出	
沙門氏菌				

註：33 方中藥濃縮製劑包括：葛根湯、小青龍湯、加味逍遙散、桂枝湯、甘露飲、麻杏甘石湯、補中益氣湯、六味地黃丸、黃連解毒湯、獨活寄生湯、四逆散、血府逐瘀湯、杞菊地黃丸、辛夷清肺湯、定喘湯、知柏地黃丸、柴葛解肌湯、消風散、清心蓮子飲、龍膽瀉肝湯、炙甘草湯、八味地黃丸、川芎茶調散、逍遙散、藿香正氣散、香砂六君子湯、荊防敗毒散、疏經活血湯、止嗽散、濟生腎氣丸、防風通聖散、二陳湯、六君子湯。

■ 衛生署預告「臍帶血保存定型化契約應記載與不得記載事項」草案總說明

臍帶血保存定型化契約範本業於九十六年十一月二十八日以衛署醫字第 0 九六 00 五一五七一號公告，迄今施行二年餘，為進一步使消費者及臍帶血業者雙方之權利義務明確法制化，爰依據消費者保護法第十七條第一項規定：「中央主管機關得選擇特定行業，公告規定其定型化契約應記載事項及不得記載之事項。」，訂定「臍帶血保存定型化契約應記載與不得記載事項」，其要點說明如下：

一、臍帶血保存定型化契約應記載事項草案，全文共計三十點：

1. 明定契約審閱期間。(草案第一點)
2. 明定雙方當事人及其聯絡方式。(草案第二點)
3. 明定對消費者之提醒條款。(草案第三點)
4. 明定契約期間與生效。(草案第四點)
5. 明定臍帶血業者應告知消費者之事項。(草案第五點)
6. 明定臍帶血業者對臍帶血收集及母血採集之義務。(草案第六點)
7. 明定臍帶血業者運送之義務。(草案第七點)
8. 明定臍帶血業者檢驗之義務。(草案第八點)
9. 明定臍帶血業者處理與保存之義務。(草案第九點)
10. 明定臍帶血業者委託行為之責任。(草案第十點)
11. 明定臍帶血業者因履行臍帶血之收集、運送、檢驗、處理與保存等約定，致臍帶血污染、遺失或毀損之賠償責任。(草案第十一點)
12. 明定臍帶血業者對消費者之其他義務。(草案第十二點)
13. 明定臍帶血不適保存之情況。(草案第十三點)

14. 明定契約所約定之各項服務費用。(草案第十四點)
15. 明定為進行臍帶血保存產婦應履行之義務。(草案第十五點)
16. 明定臍帶血是否適合進行收集應依醫師專業判斷。(草案第十六點)
17. 明定臍帶血之取回方式及退費之計算。(草案第十七點)
18. 明定依約銷毀臍帶血之告知。(草案第十八點)
19. 明定產婦得對契約之任意終止、衍生之費用負擔及後續退費之計算方式。(草案第十九點)
20. 明定可歸責於臍帶血業者事由之終止要件。(草案第二十點)
21. 明定可歸責於產婦事由之終止要件。(草案第二十一點)
22. 明定臍帶血業者損害賠償之責任及其賠償費用。(草案第二十二點)
23. 明定契約雙方之通知方式、通訊地址及變更通知等事項。(草案第二十三點)
24. 明定契約之準據法與管轄法院。(草案第二十四點)
25. 明定臍帶血業者對契約上權利義務移轉之禁止。(草案第二十五點)
26. 明定因不可抗力因素致契約無法履行之責任及保存費退還之計算方式。(草案第二十六點)
27. 明定契約修改事宜。(草案第二十七點)
28. 明定契約未盡事宜之處理方式。(草案第二十八點)
29. 明定契約應雙方分存之方式及各執份數。(草案第二十九點)
30. 明定契約有利消費者條款之優先性。(草案第三十點)

二、臍帶血保存定型化契約不得記載事項草案，全文共計十二點：

1. 不得約定拋棄契約審閱期。(草案第一點)
2. 不得免除機構之告知義務。(草案第二點)
3. 不得以虛偽不實等之用語構成契約之內容與涉及醫療之影射。(草案第三點)
4. 不得約定廣告利於消費者，不構成契約內容或僅供參考。(草案第四點)

5. 不得約定免除機構親自履行之義務及交由第三人保管之事項。(草案第五點)
6. 不得約定在緊急情況下，消費者未付清費用時，不得取回臍帶血之事項。(草案第六點)
7. 不得約定消費者不得提前解約之事項。(草案第七點)
8. 不得約定消費者違反契約，應支付違約金或拋棄已支付之費用。(草案第八點)
9. 不得約定預先免除故意或重大過失之責。(草案第九點)
10. 不得約定遲延給付費用者，視為機構得任意處分權利之事項。(草案第十點)
11. 不得預先免除機構之損害賠償責任。(草案第十一點)
12. 不得約定違反相關法律及顯失公平之事項。(草案第十二點)

臍帶血保存定型化契約應記載事項草案

條 文	說 明
<p>第一點 (契約審閱期間)</p> <p>臍帶血保存定型化契約及其附件(以下稱契約)之審閱期間不得少於五日。</p> <p>違反前項規定者，該條款不構成契約內容。但消費者得主張該條款仍構成契約內容。</p>	<p>明定契約審閱期間應予載明，不得少於五日。</p>
<p>第二點 (雙方當事人及其聯絡方式)</p> <p>契約應記載產婦或其子女(以下稱消費者)之姓名、聯絡方式及臍帶血保存機構(以下稱機構)名稱、代表人、聯絡方式。</p> <p>消費者及機構雙方同意，契約之各項約定，對產婦、產婦子女及機構任何一方均有拘束力。</p>	<p>一、明定臍帶血定型化契約應記載雙方當事人及其聯絡方式。</p> <p>二、由於臍帶血於簽約保存後，可能由產婦取回該臍帶血或是由產婦所生之子女取回利用等情形。爰特別約定賦予產婦或產婦所生之子女均有合約上之權利。</p>
<p>第三點 (提醒條款)</p> <p>機構不得以任何形式或廣告保證，保存之臍帶血在現在或未來可以治療任何遺傳性、血液上及其他疾病或不可預期之醫療效用。</p>	<p>臍帶血未來之應用發展具高度不確定性，爰本契約應記載事項規定臍帶血業者不得以任何形式或廣告保證保存之臍帶血未來之臨床應用，恆平消費者知的權利。</p>
<p>第四點 (契約期間與生效)</p> <p>契約自雙方簽署日起成立生效，並應註明起迄年月日及契約有效期間。</p> <p>機構應於契約屆滿六十日前，以書面通知消費者是否續約；續約者，應依原條件延長契約期間，但雙方就續約之條件另有約定者，從其約定。</p>	<p>基於保護及告知消費者，另考量臍帶血業者長期保存所承受之風險，本應記載事項明定定型化契約採有期限方式，契約自雙方簽署日起成立並生效，且應於契約屆滿前通知產婦是否續約，確保消費者與臍帶血業者雙方之權益。</p>
<p>第五點 (機構告知事項)</p> <p>機構應告知消費者下列各款事項：</p> <p>一、臍帶血之療效，尚未確定。若其特定成分可能可為治療之用，不表示他人保存之臍</p>	<p>臍帶血業者於簽訂契約前，應將有關臍帶血未來在醫療運用上之不確定性、保存風險及業者從事保存業務所為之廣告內容限制等事項，充分告知消費者，並由消費者簽章確認。</p>

條 文	說 明
<p>帶血亦有相同療效。</p> <p>二、臍帶血之醫療應用，與其細胞量、冷凍後細胞存活率、有無受污染及受移植者之體重有關。</p> <p>三、機構廣告不得違反醫療法及公平交易法相關規定。</p> <p>前項告知不得減免機構於契約應負之義務與責任，並應由消費者簽認機構已善盡上揭告知義務。</p>	
<p>第六點 (臍帶血收集及母血採集義務)</p> <p>機構應於產婦生產前，免費提供必要之收集工具，供產婦委託之醫師(以下簡稱醫師)收集臍帶血，並要求醫師應於臍帶血收集前或後四十八小時內，採集該產婦之血液檢體(以下稱母血)。</p>	<p>一、臍帶血收集工作屬保存前的必要行為，醫師進行臍帶血收集所使用之工具，應由臍帶血業者提供，以符合業者採行之保存方式。</p> <p>二、現行臍帶血檢驗作業實務，係以母血檢體之檢驗項目(HBsAg、anti-HCV、anti-HIV-1、anti-HIV-2、anti-HTLV、梅毒血清反應)取代或重覆確認臍帶血前開檢驗項目之結果，以評估確認臍帶血是否得入庫保存，爰增加母血檢體之採集條款乙項，以符現行實務。</p>
<p>第七點 (運送義務)</p> <p>機構應依本應記載事項第十五點第三款規定收取臍帶血及母血，並運送至保存處所。</p> <p>前項臍帶血自娩出收取至儲存完成時止，總時數不得超過四十八小時。</p>	<p>鑒於各家臍帶血業者對臍帶血之保存及管理方式不同，致臍帶血之運送方式隨之而異，考量臍帶血生物成份之保存品質，爰明定臍帶血業者運送母血及臍帶血之內容、方式及時限。</p>
<p>第八點 (檢驗義務)</p> <p>機構依本應記載事項第六點收集之母血及臍帶血，應於保存前進行之檢查項目至少須包括：</p> <p>一、母血應至少檢驗 HBsAg、anti-HCV、anti-HIV-1、anti-HIV-2、anti-HTLV、梅毒血清反應(RPR)等項目。</p> <p>二、臍帶血應至少檢驗 ABO 血型、Rh 血型、有核細胞數量、細胞存活、微生物感染檢測、CD34+ (或 CFU-GM) 細胞數量等項目。</p> <p>前項檢驗結果應以書面或雙方約定之方式告知消費者。</p>	<p>依據現行人體器官保存庫管理辦法及臍帶血收集及作業處理規範，規定臍帶血保存前應完成相關必要之檢驗，避免保存之臍帶血交叉汙染及保存庫人員受到感染。</p>
<p>第九點 (處理與保存義務)</p> <p>機構應以適當之方法與技術，處理與保存臍帶血。如雙方任一方欲改採新方式，機構應詳細告知內容與優劣、可能之價差及機構是否有能力變更，並應取得消費者書面同意後，於雙方</p>	<p>本條規定消費者與臍帶血業者雙方或一方於變更臍帶血之處理及/或保存方式前，應考量機構是否有能力及設備進行新方式之變更、業者應詳細告知新方式之內容與優劣、可能之價差等事項，供消費者評估，並於取得消費者同</p>

條 文	說 明
約定期間內變更。但機構新方式之通知另有載明期限者，不在此限。	意後，使得為之。
<p>第十點 (委託行為之責任)</p> <p>機構對本應記載事項第六點至第九點所定，臍帶血之收集、運送、檢驗、處理與保存及母血之採集與檢驗等各項約定，無論由機構親自或委由第三人履行，均視同機構之行為。</p>	<p>明定臍帶血業者對消費者所保存之臍帶血相關義務之履行，及配合人體器官保存庫對保存標的物之管理責任，無論由業者親自或委由第三人履行部分或全部之行為，均視同業者之行為，以釐清業者之責任歸屬。</p>
<p>第十一點 (賠償責任)</p> <p>機構履行本應記載事項第六點至第九點之義務，致臍帶血污染、遺失或毀損，應依下列各款因素賠償消費者所受損害：</p> <p>一、因不可抗力因素所致，應至少將已支付所有費用全數退還。</p> <p>二、非因不可抗力因素且非機構過失所致，應至少將已支付之所有費用全數退還且賠償簽約費一倍之金額。</p> <p>三、非因不可抗力因素且機構不能證明無過失，應至少將已支付之所有費用全數退還且賠償已支付之所有費用二倍之金額。</p> <p>四、非因不可抗力因素且屬機構故意或重大過失，應至少將已支付之所有費用無息全數退還且應賠償該費用三倍之金額，如消費者能證明損害超過該費用三倍金額時，得另請求超過部分之損害賠償。</p>	<p>明定業者於履行契約義務過程中發生任何意外或事故，導致臍帶血污染、遺失或毀損，業者應依過失程度退還費用或負賠償責任，以為業者賠償及消費者求償之依據。</p>
<p>第十二點 (公司其他義務)</p> <p>機構應依目的事業主管機關現行規定之標準及相關品質管理系統，妥善管理，使臍帶血免於受到任何汙染。</p> <p>機構不得將消費者之臍帶血供機構或第三人，進行任何契約所訂目的以外之利用、使用、處分或其他行為。</p> <p>機構對於消費者及其家屬之個人資料，包括但不限於個人病史、家族病史、醫療資料等，均應保密，不得洩漏或提供予第三人；亦不得進行契約目的以外之使用或利用。</p> <p>除契約另有約定外，機構應親自履行契約所約定之各項義務。</p>	<p>明定臍帶血業者向簽約之消費者保證，應完整且完備地履行保存之臍帶血免於受到任何感染；並限制業者不得將消費者簽約委託保存之臍帶血，供業者或第三人進行契約所訂目的以外之用途，及規定業者於業務上知悉消費者相關資料時應負之保密義務。</p>
<p>第十三點 (臍帶血不適保存)</p> <p>臍帶血有下列各款不適保存情形，機構應於收受該臍帶血後之約定期日內，以書面通知拒絕保存：</p> <p>一、臍帶血量不足 40C.C. (不含抗凝血劑)。</p>	<p>在收集、進行必要的檢驗後、或出現不可抗力之情況，造成臍帶血不適於保存時，賦予臍帶血業者對於不適保存者，有權拒絕之權利，並將拒絕保存的條件及退費方式明文規定，使消費者明確知悉臍帶血業者拒絕保存之條件及</p>

條 文	說 明
<p>二、微生物污染。</p> <p>三、母血未在中央主管機關規定時限內採集。</p> <p>四、母血之檢驗項目呈陽性反應。</p> <p>五、臍帶血之檢驗項目呈陽性反應。</p> <p>六、其他不適合保存情形。</p> <p>前項通知，於通知書送達時一併解除契約，機構應將已收取之所有費用無息全數退還。</p> <p>第一項之不適保存情形，經消費者評估後仍願保存者，契約繼續有效。</p>	<p>其但書。</p>
<p>第十四點（費用）</p> <p>機構為完成契約所約定之各項服務，得依雙方約定之付費方式向消費者收取下列各項費用：</p> <p>一、簽約費，應於確定適合保存後，轉為處理費之一部分。</p> <p>二、處理費，包含運送、檢驗、處理、保存與其他之費用。</p> <p>處理費如經雙方合意採預繳（付）之付費方式支付時，機構於扣除當年度必要費用後，應至少就前項向消費者收取費用之百分之五十，交付信託並分年平均提領或動支。</p>	<p>避免臍帶血業者因提供契約約定而產生之費用項目繁多，並配合人體器官保存庫管理辦法之施行，爰簡化收費項目。另對雙方付費方式，及應交付信託等事項加以明定，以保障消費權益。</p>
<p>第十五點（消費者之義務）</p> <p>除契約另有約定外，消費者同意履行下列各款義務：</p> <p>一、消費者於簽約後，產婦生產前，應儘早告知機構委託收集臍帶血之醫師，並授權進行臍帶血之收集及母血之採集。</p> <p>二、產婦進入醫院待產時，應通知機構安排臍帶血收集、母血採集及運送事宜。</p> <p>三、於臍帶血收集及母血採集完成後，應於約定時間內通知機構收取、運送保存，並將胎兒姓名與相關人別資料於約定時間內，以書面告知機構。</p> <p>四、機構收取前，消費者應將前款臍帶血及母血保存於一般醫院室溫下，不得冷凍或冷藏，亦不可經X光照射。</p> <p>五、消費者應誠實且充分告知機構，其相關之病史與資料。</p>	<p>一、明定產婦生產前應履行告知臍帶血業者之義務，包括：臍血之收集、運送、保戶資料建檔及臍血之暫時保存方式，俾利業者進行後續檢驗及保存事宜。</p> <p>二、為使臍帶血業者能順利委託醫師，進行臍帶血保存前所為之收集、檢驗及該母親血液檢體之採集，明定產婦授權醫師之規定，以便醫師順利進行相關工作。</p>
<p>第十六點（臍帶血之收集）</p> <p>消費者及機構雙方瞭解並同意，醫師得依醫學專業之判斷，決定是否進行臍帶血之收集。</p> <p>前項之收集未完成者，契約自動失效，機構應無息全額退還消費者支付之任何費用或款項。</p>	<p>鑑於臍帶血之收集須由醫師依醫學專業判斷，以決定產婦於生產之際是否適合進行。若在合約簽署成立生效後，在生產過程當中，有可能發生不可預期之狀況，致必須排除或放棄胎兒臍帶血的收集工作，即無法繼續履行保存行為，爰訂定契約失效之條件及退費方式。</p>

條 文	說 明
<p>第十七點 (臍帶血之取回)</p> <p>消費者得隨時以書面通知機構,取回委託保存之臍帶血。</p> <p>機構接獲前項通知後,應立即或依雙方約定之時間以合理之方式,交付予消費者或其指定代為收受之第三人,所生之必要費用,由消費者負擔。</p> <p>機構應按契約期間剩餘月數之比例無息退還處理費(未滿一個月以一個月計算)。</p>	<p>按產婦保存臍帶血有可能作為現在或未來醫療上之需要,而產婦取回臍帶血之時間,於事實上並無法確定,爰明定產婦有權隨時或於合約期滿時取回所委託保存之臍帶血,及取回後退費方式之計算。</p>
<p>第十八點 (臍帶血之銷毀)</p> <p>機構依本應記載事項第十九點、第二十點、第二十一點之規定,有銷毀臍帶血之必要者,應以書面訂十日以上之期間,事先通知消費者,並保留相關記錄。</p>	<p>明定臍帶血依約銷毀前,須預先告知消費者及其相關紀錄保存之事宜。</p>
<p>第十九點 (消費者之任意終止)</p> <p>消費者於契約有效期間內,得隨時終止契約。前項之終止,應於終止日前三十日以書面通知機構,並於書面中指示依本應記載事項第十七條取回或依本應記載事項第十八點銷毀,取回或銷毀之必要費用,由消費者負擔。</p> <p>機構應按契約期間剩餘月數之比例無息退還處理費(未滿一個月以一個月計算)。</p>	<p>賦予消費者於契約期間內,依當事人之意思表示,於一定時間前,以書面方式通知臍帶血業者,使契約之效力終止,並明定費用之負擔及退費之計算方式。</p>
<p>第二十點 (可歸責機構事由之終止)</p> <p>機構如有下列各款情事,消費者得以書面逕行終止契約:</p> <ol style="list-style-type: none"> 一、違反消費者保護法或契約之各項約定,經消費者通知,未在約定期日內改正者。但不能改正者,無需先行通知。 二、有相當之證據足以證明,機構有喪失支付能力之虞者。 三、受重整或破產之宣告者。 四、有相當之證據足以證明,機構有其他無法履行契約之虞者。 五、有故意隱匿,或因過失遺漏,或為不實之說明,足以影響消費者訂立或存續契約之意願者。 <p>前項之終止,消費者得要求所委託保存之臍帶血,依本應記載事項第十七點取回,或依本應記載事項第十八點銷毀。</p> <p>前項所生之費用,由機構負擔並應按契約期間剩餘月數之比例無息退還處理費(未滿一個月以一個月計算)。</p>	<p>明定歸責於臍帶血業者之事由、條件並賦予消費者得逕行終止契約;另對因而終止之契約,規定臍帶血業者對於臍帶血之處理、費用之負擔及退費之計算方式加以明定,以保障消費者權益。</p>
<p>第二十一點 (可歸責產婦事由之終止)</p>	<p>明定歸責於消費者之契約終止事由,臍帶血業</p>

條 文	說 明
<p>消費者如有下列各款情事，機構得以書面通知於約定期日內改正或補正，未限期改正或補正違約者，機構得逕以書面終止契約：</p> <p>一、未依本應記載事項第十四點之規定支付各項費用者。</p> <p>二、惡意違反本應記載事項第十五點第二款至第四款之義務者。</p> <p>前項之終止，消費者不得請求返還已支付之各項費用或款項。但相當於終止日後所生之處理費，機構仍應無息退還（未滿一個月以一個月計算）。</p> <p>第一項之終止，消費者得要求機構依本應記載事項第十七點規定之方式取回，或依本應記載事項第十八點銷毀，交還或銷毀之費用，由消費者負擔。</p>	<p>者應先書面通知消費者要求改正或補正，及業者後續主動終止契約之條件；並明定消費者與業者雙方退費之計算方式及規定臍帶血業者對於臍帶血之處理、及衍生費用之負擔方式，恆平臍帶血業者之權益。</p>
<p>第二十二點（機構損害賠償之責任）</p> <p>機構有下列各款情事，除依契約退還已繳費用外，並應依下列各款規定賠償損害：</p> <p>一、消費者依第二十條規定終止契約者，機構之賠償金額不得低於已收費用。</p> <p>二、除另有約定外，因機構之過失使消費者之臍帶血受有損害者，其賠償金額不得低於已收費用之十倍。</p> <p>消費者能證明損害超過前項各款賠償金額時，不受其限制。但機構有故意或重大過失之責者，另依相關法令負責。</p>	<p>明定臍帶血業者因其故意或重大過失造成契約之終止及臍帶血一部或全部毀損或滅失，其賠償金額之最低限度，以保障消費者權益。</p>
<p>第二十三點（通知方式、通訊地址及變更通知）</p> <p>依契約所定應通知他方之事項，除另有約定外，雙方均應以書面及掛號郵寄方式通知，並以郵件送達他方始生送達效力。</p> <p>消費者或機構變更地址時，應以書面通知他方。未通知者，仍以契約所載之地址為準。</p>	<p>明定契約之各約定事項，除另有約定外應以書面並以掛號郵件方式通知，以維雙方權益。</p>
<p>第二十四點（準據法與管轄法院）</p> <p>雙方同意，契約各項條文之解釋與適用，應以中華民國法律為準據法。涉訟者，雙方應約定地方法院以為第一審之管轄法院，但不得排除消費者保護法第四十七條及民事訴訟法第四百三十六條之九規定之小額訴訟管轄法院之適用。</p>	<p>明定應以中華民國法律作為契約各項條文之解釋與適用之準據法；若涉訟時，應以雙方同意約定之地方法院為第一審之管轄法院，但不能排除消費者保護法第四十七條對於消費之訴訟，得由消費關係發生地之法院管轄及民事訴訟法第四百三十六條之九規定之小額訴訟管轄法院之適用。</p>
<p>第二十五點（權利義務之移轉）</p> <p>未經消費者事前書面同意，機構不得將契約所約定之任何權利義務，或契約之一部或全部任意以任何形式移轉予第三人。</p>	<p>規定臍帶血業者於契約中之各項權利義務，在未經消費者書面同意下，不得以任何形式移轉及其違反之效力及但書。</p>

條 文	說 明
違反前項規定，不生權利義務或契約移轉之效力。但依企業併購法允許轉移者，不在此限。	
第二十六點（不可抗力因素） 因天災、戰爭、暴動或其他不可抗力事件，致機構無法履行契約義務時，機構不負不履行或延遲履行之責，但應按契約期間剩餘月數之比例無息退還處理費（未滿一個月以一個月計算）；但若因機構內部人員所發生之暴動、停工、罷工等行為所致，機構仍應負責。	明定因天災、人禍等不可抗力之因素，導致臍帶血業者無法履行契約之各項義務時，得不負不履行或延遲履行之責任，並規定費用退還之計算方式。
第二十七點（契約修改） 契約之增、刪或修改，應以書面為之。	明定雙方對於契約修改應以書面方式，以保障雙方權益。
第二十八點（未盡事宜之處理） 契約之未盡事宜，依相關法律規定。	明定契約未盡事宜之處理方式。
第二十九點（契約分存） 契約至少一式二份，雙方至少各收執乙份。機構不得藉故將應交消費者收執之契約收回或留存。	明定契約應雙方分存之方式及各執份數。
第三十點（有利消費者條款之優先） 雙方當事人訂定之契約條款，如較本應記載事項所定規定更有利於消費者時，從其約定。	應記載事項之公告目的，在於保障弱勢之消費者，非限制消費者權益之行使，雙方當事人間若約定更有利於消費者之契約條款，本於契約自由之精神，應許該條款成立生效。另為避免契約條款在優先適用上之爭議，爰訂定此款。

臍帶血保存定型化契約不得記載事項草案

條 文	說 明
第一點 不得約定拋棄契約審閱期間。	按我國消費者保護法對於消費者設有就定型化契約的審閱期間的權利。依消費者保護法施行細則第十一條規定，如臍帶血業者預先在其定型化契約當中得訂立使消費者立拋棄契約審閱期間之條款，將違反消費者保護法施行細則第十一條規定，該約定應屬無效。
第二點 不得記載免除臍帶血保存機構（以下稱機構）之告知義務。	明定消費者在簽約前，應先瞭解臍帶血之保存有其技術上的極限與風險，使消費者免於被誤導而與業者簽定相關之協議或契約，爰禁止臍帶血業者於定型化契約中預先免除其告知重要資訊之義務。
第三點 不得以虛偽不實、引人錯誤之表示或表徵、權威式誇大用字、無法積極證明為真實或無法舉證之用語構成契約之內容；亦不得於契約內容中暗示或影射醫療之業務。	鑑於臍帶血之保存具專業性及未來醫療利用上之不確定性，為保障消費者及臍帶血業者，於維護臍帶血品質在契約條款所規範之權利、義務及所宣稱之事項若屬業者之保證責任者，應具體、明確、真實，以維消費者權益。
第四點 不得約定機構廣告中有利於消	依據消費者保護法第二十二條之規定，明定有利於消費者之廣告應為契約之內容，不得以契約約定排除。

條 文	說 明
費者之事項，不構成契約內容或僅供參考。	
<p>第五點 不得約定免除機構親自履行保存之義務；或不得約定同意機構得將臍帶血交由第三人保管。</p>	<p>有關保存臍帶血之義務，應親自履行並不得由第三人代行，主要目的在於臍帶血運送、保存與業者所採行之專業技術有關，同時消費者選擇與臍帶血業者簽定契約，也源於對臍帶血業者專業技術及管理之信任，非任何第三人均可達成相同之目的。因此，應禁止業者於契約中預先約定得免除臍帶血業者親自履行保存義務或擅自將臍帶血交由第三人保存，而使消費者蒙受不定時之不確定風險。</p>
<p>第六點 不得約定消費者如在緊急情況下未付清費用，不得取回臍帶血。</p>	<p>如臍帶血未來確有醫療上緊急狀況之需求時，業者若以消費者未付清費用而拒絕其取回委託保管之臍帶血，此種為財產上的請求付費，應以協調或訴訟等法律救濟方式為之，不得以類似於質押的行為，迫使消費者履行義務，而不當延誤消費者及其家屬醫療權利，爰訂此點以維消費者及其家屬就醫權利。</p>
<p>第七點 不得約定消費者不得提前解約。</p>	<p>契約中雖已明定消費者得隨時終止該契約之約定，然鑑於該契約範本條文，對於消費者契約終止權仍屬於任意規定。爰將此一條款訂於不得記載事項，以求規範相關業者達到保護消費者權益之目的。</p>
<p>第八點 不得約定消費者違反本契約時，消費者應支付違約金或拋棄已支付之費用。</p>	<p>臍帶血業者不得與消費者另外約定違約金或拋棄已支付之費用。</p>
<p>第九點 不得約定預先免除機構之故意或重大過失。</p>	<p>參照我國民法第二百二十二條規定：「故意或重大過失之責任，不得預先免除」。此為法律之明文禁止，不得以契約約定排除。</p>
<p>第十點 不得約定如消費者有遲延給付費用者，視為自動賦予機構得任意處分臍帶血之權利。</p>	<p>明定禁止臍帶血業者於契約中預先約定如有任何款項費用遲延未付者，視為消費者拋棄該臍帶血之所有權，而自動賦予臍血庫業者處分該臍帶血之處分權，爰將此一規範列入契約不應記載事項，避免不法侵害該消費者之權利。</p>
<p>第十一點 不得記載預先免除機構之損害賠償責任。</p>	<p>臍血庫業者受消費者委託保管之臍帶血，如因業者過失或故意造成該臍帶血之毀損者，本應對受害之消費者予以賠償。如業者對於其損害賠償責任預先以契約使消費者拋棄、限定其損害賠償請求權，將使消費者屆時求告無門。惟依民法第二百一十六條之規定，消費者如欲向業者請求損害賠償者，須證明其所受之損害以及所失之利益。爰此，將不致發生損害無限擴張之情形。</p>
<p>第十二點 不得為其他違反法律強制、禁止規定或欺罔、顯失公平之約定或行為。</p>	<p>參酌民法第七條明文規定，如契約有違反法律之強制或禁止規定者，該約定應屬無效；另民法第七十四條規定，法律行為為係趁他人之急迫、輕率或無經驗，使其為財產上之給付或為給付之約定，依當時情形顯失公平者，法院得依利害關係人之聲請，撤銷法律行為或減輕其給付。爰此，為達保護消費者權益之目的，自應禁止顯失公平之契約條款。</p>

衛生署預告人體生物資料庫資訊安全規範草案

一、設置者訂定之資訊安全管理規定（以下稱資安規定），應包括下列事項：

- (一) 資訊管理單位之組織、權責及分工。
- (二) 人員管理及資訊安全訓練。
- (三) 電腦系統安全管理。
- (四) 網路安全管理。
- (五) 資訊系統存取控制管理。
- (六) 資訊系統購置、發展及維護安全管理。
- (七) 資訊資產之管理。
- (八) 實體及環境安全管理。
- (九) 資訊安全事件發生之通報及保全處理程序。
- (十) 業務持續及回復管理。
- (十一) 本規範與相關法令規定事項，及其他有關資訊安全事項。

資安規定應經設置者之倫理委員會審查通過後，報主管機關備查，修正時亦同；倫理委員會審查時，應有資訊安全專家參與。資安規定應逐年檢討，並為必要之修正。

二、設置者應指定主管人員負責資訊安全管理事項之協調及推動，並得成立資訊安全推行小組，辦理資訊安全政策、規劃、執行等審議、督導事項。

三、設置者對資訊有關業務及人員，應進行安全評估。

四、設置者應依所屬人員之業務特性，定期辦理資訊安全教育。

五、設置者、使用生物檢體及相關資料、資訊之第三人，其資訊管理人員與研究人員間，不得互為兼任。生物檢體或相關資料、資訊之資訊硬體系統及檢體，資料庫應分別指定專人管理；該專人不得兼任前項相關資料、資訊之管理人員。

六、設置者得就將委外辦理資訊業務委託廠商辦理委外辦理資訊業務，並於委託契約中明訂廠商之資訊安全、管理責任、保密規定及建立定期稽核機制；並將本規範納入契約之一部分。前項契約應明定機密保持之範圍、契約期間及契約終了時所應負之義務。

七、設置者應定期更新漏洞、電腦病毒碼及其他惡意軟體防範之程式，確保應用系統正常運作。

八、收案後所建置之生物資料庫之個人資料，應以實體隔離之方式建構及使用，其資訊系統不得與網際網路連接。

- 九、生物資料庫有關資訊，非經設置者倫理委員會認可之技術加以處理，不得以電子郵件或其他電子方式對外傳送。經倫理委員會認定有特別保密必要之機密文件，不得以電子方式傳輸。
- 十、設置者應訂定系統存取政策及授權規定，經倫理委員會審查通過後，以書面、電子或其他方式告知員工及使用者相關之權限及責任。
- 十一、設置者所屬人員之系統存取權限，以執行其職務所必要者為限；對系統管理最高權限之人員及掌理重要技術及作業控制之特定人員，應經審慎之授權，並定期查核其權限及活動日誌。前項最高權限人員，應至少有二人。
- 十二、設置者離（休）職人員，應立即取消使用設置者內各項資訊資源之所有權限，並列入離（休）職之必要手續。
- 十三、設置者應建立系統使用者註冊管理制度，加強使用者通行密碼管理，並要求使用者之密碼長度及複雜度；使用者通行密碼之更新周期，由設置者視運用系統及安全管理需求決定，最長以六個月為限。具有系統存取特別權限之人員，應建立使用人員名冊，加強安全控管，並縮短通行密碼更新周期。資訊之存取紀錄，應保留一定期間，並限制紀錄之存取活動，以維持其完整性。
- 十四、設置者對生物資料庫資訊系統之建置與維護之承作者，應規範及限制其可接觸之系統與資料範圍，並嚴禁核發長期之系統辨識碼及通行密碼；承作者執行建置維護作業，應在設置者所屬人員監督下為之。
- 十五、生物資料庫各項資料、資訊之安全措施，應依參與者之同意範圍，進行不同等級之保護，並依同意書之變更，更改至適當等級。若因同意書之變更致應銷毀其資料時，應以不可回復之方式銷毀。
- 十六、生物資料庫各項資訊設備移出設置者時，應經資訊安全管理主管人員之核定，始得放行。各項儲存設備報廢時，應核定其堪用狀況後，始得辦理報廢。發現有不明人士，未經許可擅接網路之情事，應立即通知。重要之資訊設備，必須上鎖，且保存於合於電腦機房安全空間。
- 十七、設置者應建立資訊安全事件通報機制，及應作成事件處理紀錄，並應供日後教育訓練學習使用。前項措施，應事前擬訂，並依本條例第十一條第二項報主管機關核定。
- 十八、設置者應訂定年度資訊安全稽核計畫，並應視需要不定期進行專案稽核；稽核紀錄，應永久保存。設置者提供第三人使用生物檢體及相關資料、資訊，應於契約內納入資訊安全之要求，並準用前項規定，對該第三人進行資訊安全稽核。前二項之稽核計畫、稽核報告結果及改善計畫，應送倫理委員會審查。倫理委員會得視必要，指派人員會同稽核。



化學藥物晶型物質專利保護之探討

作者：藥技中心 陳逸南顧問

一、前言

對化學藥物晶型物質的智慧財產權保護內容涵蓋了多個方面。首先，要對新品型物質狀態從固體物質層面加以保護，這是繼從化合物結構保護之外對物質保護力度最強的保護內容，晶型物質一旦被保護，就屬從「化學物質」源頭將其進行保護；此外，晶型化學藥物還可以對晶型物質的製備工藝過程技術、晶型物質的鑑別和檢測分析技術、晶型藥物的製劑技術、晶型藥物的臨床適應症等相關內容分別或綜合進行專利保護。

由於各種內容的保護力度不同，所以可將化學藥物晶型物質專利保護分為重要保護內容與一般保護內容。(1)重要保護內容：對新品型固體物質狀態的保護為最重要的保護內容；其次是對藥物臨床適應症的保護內容；(2)一般保護內容：包括晶型的製備工藝保護內容及晶型藥物的製劑保護內容等。茲將呂揚、杜冠華主編《晶型藥物、Polymorphic Drugs》(人民衛生出版社，2009年10月出版) P244-246有關「化學藥物晶型物質的專利保護」摘述如下。

二、專利保護有三類別

相同的化學物質由於分子構型(configuration)差異、分子構象(conformation)差異或者形成溶劑合物(solvate)而呈現多晶型現象。對於晶型物質的專利保護屬於力度最強的重要保護。因為不同的晶型物質是申請專利保護的物質基礎。如果已有專利對晶型化學藥物的一種或多種晶型物質進行保護，其他企業就不能生產該種晶型物質作為藥物的原料藥和生產相關晶型藥物的製劑。因此，在藥物的研發過程中，若發現其有不同於原有晶型的新晶型物質存在，且該晶型具有比原有藥物晶型更加優勢的吸收和臨床作用時，一定要及時申請對這種新品型物質的專利保護。

這種專利保護不僅僅是保護藥物的新品型固體物質存在狀態，而且從法律層面上拓展了應用和生產佔有空間。通過對國際上有關晶型藥物專利分析和統計，發現主要是集中在對單一晶型物質、部分晶型物質及全部晶型物質專利保護等三類。

三、單一晶型物質專利保護

單一晶型物質專利保護可分為三種情況：(1)研究發現一些多晶型物質的溶解性比該化合物已有的其他多晶型優越，如在極性溶劑中的溶解性更好，溶出度更高。

因此，其固定量藥物的生物利用度就增加，藥效亦增加，就可減少在製劑中該活性成分的用量，進而降低成本；(2)獲得新多晶型物質的穩定性比已有該化合物的其他晶型優越，降低了在活性成分的製備，藥物製劑的生產，藥品存儲過程的要求；(3)獲得新的多晶型物是一種新的溶劑化物，該溶劑屬於藥學上更安全的溶劑。

例如中國專利 CN1443168A(純晶型的 5-氯-3-(4-甲磺酰基苯基)-6'-甲基-[2,3']聯吡啶及其合成方法)中涉及藥物 5-氯-3-(4-甲磺酰基苯基)-6'-甲基-[2,3']聯吡啶的晶 V 型物質，晶 V 型物質適用於臨床中對環加氧酶-2 介導類的疾病 (cyclooxygenase-2 mediated diseases) 治療。(WO 01/92230A1)

四、部分晶型物質專利保護

部分晶型物質專利保護，往往是該藥物雖然已經有其他方面的專利保護，但還沒有涉及晶型問題的專利，或者是其專利涉及的多晶型種類不全。部分晶型物質專利將給出更多的新品型形式及相關晶型鑑定分析數據，有些專利還涉及各種新品型物質間在藥理和藥效及藥劑學等方面的優勢比較研究結果。

例如阿德福韋酯 (adefovir dipivoxil, B 肝用藥) 藥物現已發現有 6 種晶型，在中國專利 CN1347695A 中公開了阿德福韋酯 4 種結晶形態及其鹽，其中晶 I 型為無水結晶型，晶 II 型為水合物型，晶 III 型為甲醇溶劑合物型，而晶 IV 型為阿德福韋酯的富馬酸鹽等。

五、全部晶型物質專利保護

全部晶型物質專利保護主要涉及創新藥物研究中發現的多晶型問題，專利給出了研究中發現該藥物的全部晶型形式，並在專利中給出每種晶型形式的製備工藝條件或方法，晶型鑑定分析方法及相關圖譜數據等。當然，這裡所述的全部晶型僅限於在對該藥物研究過程中已經發現的各種晶型研究結果，不排除在今後的後續研究中繼續發現該藥物更多的新品型物質的可能。

例如：美國公開專利 US2005/0203141A1 (Sep.15, 2005)就對抗過敏藥物比拉斯汀 (Bilastin) 的 3 種晶型物質申請了專利保護，並對該藥物在晶型變化之不同晶型物質中的臨床適應症內容也進行了相應的專利保護。

六、晶型物質專利成長快速

關於化學藥物的發明專利，可以從多種不同角度進行保護，已有的國內外專利保護多集中於化合物分子結構、提取分離或合成製備工藝、藥物臨床用途、藥物製劑等方法。各種形式的化學藥物專利保護均有一定的局限性，目前從專利保護的結果上只有結構專利保護難以跨越。

近些年來，隨著藥學研究的發展，發現了固體化學藥物晶型與其臨床生物活

性密切相關，關於晶型物質的專利保護數量在逐年上升。事實上，晶型是一種從固體物質層面對化學藥物的保護，其保護力度儘管不如化學結構，但仍屬於在物質基礎上的專利保護，優於其他各種保護力度。目前，藥物的晶型保護作為繼「藥物結構保護」之後的再一次專利保護，有效地延長了化學藥物的專利保護期限。

日本、美國、歐洲統計數據顯示 2001—2005 年，對晶型藥物的專利保護增加了 24.9%，隨著國際化進程的發展，國際專利的申請保護增加更為迅速，僅 2005 年度，PCT 國際晶型藥物專利的申請量與 2004 年相比增加了 24.8%，占國際專利申請總量的 6.9%。(Walter Cabri, Paolo Ghetti, Giovanni Pozzi, et al, Polymorphisms and Patent, Market, and Legal Battles: Cefdinir Case Study Org. Process Res. Dev., 2007, 11(1):64.)

七、討論

當前，以 Polymorphs (晶型) 為主題詞檢索美國專利至少可以獲得 3020 個以上專利與檢索結果，檢索日本專利可以獲得 1272 個檢索結果，檢索歐洲專利和 PCT 專利，分別獲得了 65 個、197 個檢索結果；而以 Polymorphism (多晶型) 為關鍵詞，在美國專利中可檢索得到 45840 項檢索結果，這表明各國對於多晶型藥物的保護非常重視。

根據 2007 年美國聯邦地方法院對藥品專利侵權案件審理的不完全統計，涉及藥物品種有 126 種，其在美國年銷售額 10 億美元以上的藥品有 31 種。如：輝瑞 (Pfizer) 製藥訴南新製藥專利侵權案中，涉及降血脂藥立普妥 (Lipitor, 阿托伐他汀鈣, Atorvastatin calcium)，其在美國年銷售額高達 80 億美元。

此外，賽諾菲-安萬特 (Sanofi-Aventis) 訴 Apotex 製藥、Teva 製藥及 Cobalt 等製藥公司的專利侵權案，涉及預防腦中風藥波立維 (Plavix, 硫酸氯吡格雷片, Clopidogrel sulfate)，其在美國年銷售額達 58 億美元。這表明世界各國對於專利藥物的保護和智慧財產權的爭奪越來越激烈。[周和平. 美國醫藥專利訴訟的主要趨勢與行業特點. 中國醫藥工業雜誌, 2008, 39(9):710.]

由於化學藥物晶型物質的專利保護，有效地延長了化學藥物的專利保護期限，也增加了專利侵權訴訟之機會，而在法院審理時，對於晶型鑑別分析方法及相關圖譜數據之比對，作為專利侵權與否之判定容易發生爭議，這是實務上時常發生的問題，有待克服解決，以維護司法判決的權威性與公正性。



新聞雷達站

用藥安全資訊

衛生署公告 6 月份市售含偽禁藥成份或含過量之產品

品名	說明
MACALANA MOISTEN-SKIN CREAM-NIGHT CREAM、MANNE MEI SUPER WHITENING PEARL CREAM、SHEE NA WHITENING CREAM、MACALANA WHITENING DAY CREAM	<p>衛生署食品藥物管理局檢驗法務部調查局偵辦送驗之化妝品檢體，「MACALANA MOISTEN-SKIN CREAM-NIGHT CREAM」(瑪卡蓮娜特級滋潤嫩膚霜，製造日期：20100322)，檢出對苯二酚(Hydroquinone)4.15%。「MANNE MEI SUPER WHITENING PEARL CREAM」(夢您美特級美容珍珠膏，製造日期：20100110)、「SHEE NA WHITENING CREAM」(仙姿美特級美容珍珠膏，製造日期：20100105)及「MACALANA WHITENING DAY CREAM」(瑪卡蓮娜特級美白去斑霜，製造日期：20100330)則分別驗出汞 2604 ppm、3034 ppm 及 4168 ppm。</p> <p>Hydroquinone 為藥品成分，衛生署未核准添加在化粧品中，如違規係違反藥事法之規定，可處十年以下有期徒刑，並得併科新台幣一千萬元以下罰金。汞就是水銀，使用含汞化粧品初期可美白，但漸漸會造成皮膚色素沉澱，產生棕、褐色斑點，甚至伴隨發炎、脫皮，汞也會累積在體內，導致腎病變及汞中毒，危害健康。衛生署在 72 年就公告禁止使用水銀(汞)及其化合物添加在化粧品中，並禁止輸入、製造或販賣，違反者，依化粧品衛生管理條例可處一年以下有期徒刑、拘役或科或併科新台幣十五萬元以下罰金。</p> <p>食品藥物管理局呼籲消費者勿自網路或其他通路商購買該等產品使用，也不要自網路或經商旅遊時，購回來路不明、標示不清的產品，應選購有完整標示的美白化粧品，包括「產品名稱」、「製造廠名、廠址」、「進口商名稱、地址」(進口者)、「內容物淨重或容量」、「全成分」、「用途」、「用法」、「出廠日期或批號」、「保存期限」等，並檢視其美白成分是否為衛生署公告准用的成分。</p>
<p>衛生署並表示，國內從未核准上述產品，倘有非法販售情形，即屬於藥事法第 22 條 1 項 2 款所規定之禁藥，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，處七年以下有期徒刑，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。」</p>	

食品藥物管理局說明美國 FDA 宣布藥廠自願下市含 gemtuzumab ozogamicin 藥品

近期美國 FDA 發布藥廠自願下市 Mylotarg 藥品(主成分為 gemtuzumab ozogamicin) 訊息。Mylotarg 係美國 FDA 於 2000 年核准之抗癌藥，主要用於治療急性骨髓性白血病(Acute myeloid leukemia, AML)，由於該藥品之上市後臨床試驗發現，該藥品並無法延長病患存活時間，且有潛在引起嚴重肝臟靜脈阻塞疾病 (veno-occlusive disease)之風險，因此藥廠自願將該藥品下市。美國 FDA 建議 Mylotarg 藥品不應再使用於新病患，且目前正在使用之病患應與醫療人員討論，評估是否完成整個治療療程或有其他替代療法。經查，衛生署 尚未核准含 gemtuzumab ozogamicin 成分之藥品許可證。

食品藥物管理局提醒含長效型乙型交感神經致效劑 (Long-acting beta-agonists, LABAs) 單方成分藥品不得單獨使用於治療氣喘症狀

美國 FDA 近期提醒醫療人員及病患注意，含 LABAs (Long-acting beta-agonists) 成分藥品，無法緩解急性氣喘發作，亦不可單獨使用於治療氣喘症狀。該類藥品如 Salmeterol、Formoterol 及 Arformoterol，主要用於治療氣喘或慢性阻塞肺部疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)，惟，單獨使用該類藥品治療氣喘症狀時，可能會增加病患氣喘症狀惡化之風險。

我國衛生署核准含有 Salmeterol 成分之單方製劑藥品許可證有 2 張；含有 Formoterol 成分之單方製劑藥品許可證有 5 張，但未核准含 Arformoterol 成分之藥品許可證。另查該等藥品仿單已加註相關警語，如「需要使用長效 β_2 協同劑治療之氣喘患者，亦應持續接受適當之類固醇進行抗發炎治療。且不應用於治療嚴重氣喘的惡化」、「單獨使用可能會增加氣喘相關死亡風險，所以治療氣喘病患時，只有當其他氣喘控制藥物（如：低/中劑量的吸入性皮質類固醇）無效時，才能加入作為治療」等。至於該等成分藥品單獨使用可能會增加病患氣喘症狀惡化之風險，衛生署食品藥物管理局將儘速蒐集國、內外相關安全資訊，進行再評估。

衛生署前於 96 年 12 月 4 日、97 年 12 月 16 發布新聞稿，提醒使用含 LABAs 成分藥品之用藥安全。食品藥物管理局再次呼籲醫師，該等成分藥品可能會增加氣喘相關死亡風險，所以治療氣喘病患時，只有當其他氣喘控制藥物（如：低/中劑量的吸入性皮質類固醇）無效時，才能加入該類藥品做為治療。不適用於那些使用吸入性短效型支氣管擴張劑、吸入性皮質類固醇或是以其他控制藥物間歇併用短效型支氣管擴張劑即能控制良好的病患。

食品藥物管理局說明一項研究報告發現使用高劑量的 insulin glargine 成分藥品可能增加罹患癌症之風險，但因果關係尚未確認

近期 Diabetes Care 期刊之研究報告 (June 14, 2010) 指出，根據一項流行病學研究，觀察到使用含 insulin glargine 成分藥品之患者中，罹患癌症者之平均使用劑量較未罹患癌症者高。但該結果尚無法證實使用高劑量之 insulin glargine 與癌症間之因果關係，仍須進一步研究。

Insulin glargine 係利用 DNA 重組技術製造之人體胰島素類似物，經改變其分子結構而延長該成分藥品於體內之作用時間。經查，我國衛生署核准含有 insulin glargine 成分之藥品，中文藥品名稱為蘭德仕注射劑，核准適應症為「糖尿病」。另查，全國藥物不良反應通報資料，該藥品上市後尚無疑似因使用 insulin glargine 成分藥品而導致癌症發生之通報案例。食品藥物管理局將持續追蹤 insulin glargine 與癌症間之相關資訊，並密切注意其上市後不良反應通報情形。

衛生署曾於 98 年 7 月 2 日發布新聞稿說明含 insulin glargine 成分藥品與癌症之關聯性未確認，食品藥物管理局再次呼籲醫生為病患處方含 insulin glargine 藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，更應小心監視其不良反應發生情形。正使用該成分藥品治療糖尿病之患者，不宜貿然停藥，如需要改變治療方法，或有任何疑問或不適，應儘快洽詢主治醫師。

女性使用子宮內投藥系統 Mirena 避孕，宜小心罕見但嚴重的子宮穿孔之不良反應

加拿大衛生部近日發布藥品安全資訊，女性避孕之子宮內投藥系統 Mirena (藥品成分為 levonorgestrel)，可能引起罕見但嚴重的子宮穿孔之不良反應。根據藥廠提供之該藥品上市後安全資料分析，使用 Mirena 避孕之女性中，有極少數個案曾發生子宮穿孔之不良反應。加拿大衛生部提醒醫療人員為女性病人處方子宮內投藥系統 Mirena 時，宜特別小心下列事項：

1. 醫療人員需有熟練的技術，安全在女性體內裝置 Mirena；
2. 當已裝置 Mirena 的女性有疼痛的抱怨時，應進行超音波或 X 光檢查；
3. 女性體內裝置 Mirena 後，至少應追蹤 4 至 12 週，並告知病患裝置 Mirena 後，可能發生的不良反應症狀 (例如肚子痛等)。

經查，衛生署核准子宮內投藥系統 Mirena 藥品 (藥品成分：levonorgestrel，藥品許可證：衛署藥輸字第 022501 號) 之適應症為「避孕、月經經血過多、預防雌激素補充治療引起的子宮內膜增生」，所核准說明書之「特殊警語與注意事項」中已刊載「有極少案子可能發生子宮體和子宮頸被子宮內避孕器刺傷或穿孔的報告...」。另查，全國藥物不良反應通報資料，尚無疑似因使用該子宮內避孕系統而導致子宮穿孔之不良反應案例，食品藥物管理局提醒醫師為病人裝置該子宮內投藥系統時應妥善處理並告知病人裝置 Mirena 後可能發生的不良反應，同時告知病患如裝置後後，出現肚子痛時應立即回診主治醫師，進一步詳確診斷處理。

使用骨質疏鬆治療藥品 zoledronic acid，宜小心監視腎臟功能

用於治療更年期婦女之骨質疏鬆症藥品 Aclasta (藥品成分 zoledronic acid)，可能引起腎功能不全之不良反應。自 96 年 4 月起至 99 年 2 月，約有超過 75 萬人次使用該藥品，根據全球不良反應通報資料中，腎臟功能受損或腎衰竭的發生率約為每 10 萬人年有 18 個案例，然而這些案例中大部份為年紀較長者或本身已存在腎功能不全者，整體而言，該成分藥品之臨床效益仍高於風險，但提醒醫師在處方 zoledronic acid 藥品之前，宜謹慎評估病人之腎臟功能。

經查，衛生署核准含 zoledronic acid 成分藥品，共 4 張，其中藥品名稱為 Aclasta 之適應症為「治療骨佩吉特氏病 (Pagets disease of bone) 治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生腕關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度」，其他詳細藥品許可證資料，請參閱附表。衛生署核准該藥品之說明書中已刊載腎臟功能不全之警語與注意事項，衛生署曾於 94 年發布新聞提醒醫師及病人注意，使 zoledronic acid 成分藥品宜小心監視腎臟功能並注意腎衰竭之不良反應。食品藥物管理局再次提醒醫師為病人處方該成分藥品時宜審慎評估病人之風險效益，並密切監視病人服藥後的腎功能指數；為病人輸注該藥品時，其單一劑量 5 毫克，輸注時間不得少於 15 分鐘，嚴重腎功能不全患者 (肌酸酐清除率/creatinine clearance < 35 mL/分鐘)，不建議使用該藥品。

藥物回收資訊

食品藥物管理局說明有關英國回收 Aurum Pharmaceuticals Limited 公司之 Acetylcysteine 200mg/ml 注射劑

英國衛生部於 99 年 6 月 24 日發布藥品回收訊息，Aurum Pharmaceuticals Limited 公司回收該公司產製之 Acetylcysteine 200mg/ml 注射劑 (批號：80455 及 90114)。回收原因為前述批號少數產品被發現含有黑色碳化顆粒。

Acetylcysteine 200mg/ml 注射劑為祛痰劑，經查衛生署並未核准 Aurum Pharmaceuticals Limited 公司製造之藥品許可證，即回收之祛痰劑。

食品藥物管理局說明有關日本ニプロジェネファ株式會社回收 20 批不同包裝之 Epinastine HCl 錠劑

日本衛生單位於 99 年 6 月 7 日發布回收訊息，日本ニプロジェネファ株式會社回收 Epinastine HCl 錠劑，包括 100 錠包裝 (批號：JA14C、JF27C、JJ49C、JK06C、JN30C、JN30E 及 JN30F)、500 錠包裝 (批號：JA14B、JA14F、JF27B、JJ49B、JK06B、JN30B 及 JN30G) 及 1000 錠包裝 (批號：JA14A、JA14E、JF27A、JJ49A、JK06A 及 JN30A)，回收原因為留樣產品試驗結果，藥品溶離試驗不符原核准規格，廠商自主回收上述 20 批產品。

Epinastine HCl 錠劑為抗組織胺藥，經查衛生署並未核准日本ニプロジェネファ株式會社製造販售之該藥品。

食品藥物管理局說明有關日本ケミファ株式會社回收 Ebastine 5mg 及 10mg 錠劑

日本衛生單位於 99 年 6 月 3 日發布回收訊息，日本ケミファ株式會社回收 Ebastine 5mg(批號：0100 及 0100F)及 10mg(批號：0100F 及 0200F)錠劑，回收原因為產品未經核准擅自變更製劑處方及製造方法，廠商自主回收上述 4 批產品。

Ebastine 為緩解過敏性鼻炎相關症狀之用藥，經查衛生署並未核准日本ケミファ株式會社製造販售之該藥品。

食品藥物管理局說明有關英國回收 Ranbaxy (UK) Limited 公司之 Gabapentin 100mg 膠囊

英國衛生單位於 99 年 6 月 2 日發布回收訊息，回收 Ranbaxy (UK) Limited 公司 Gabapentin 100mg 膠囊（批號：2037862）未使用之庫存產品。回收原因為藥品說明書之警語未依歐盟規定更新警語資訊。

Gabapentin 100mg 膠囊為治療癲癇藥品，經查衛生署並未核准該公司製造販售該藥品。

食品藥物管理局說明有關美國 Baxter 公司自市場撤回二批 GammaGard Liquid, Immune globulin intravenous (Human) 藥品

美國食品藥物管理局近期發布訊息，有關 Baxter 公司自市場撤回二批 GammaGard Liquid, Immune globulin intravenous (Human) 藥品，批號：LE12J370AB 及 LE12J379AB，因上述二批號有較多過敏之不良反應通報案件，基於用藥安全，廠商預防性撤回該產品。

經查，GammaGard Liquid 為人類免疫球蛋白製劑，衛生署並未核准 Baxter 公司製造之該藥品進口。

食品藥物管理局說明有關美國警告醫療人員不要使用特定廠牌之 metronidazole, ondansetron, and ciprofloxacin 軟袋裝注射劑

美國食品藥物管理局 99 年 5 月 30 日發布新聞警告醫療人員不要使用 Claris、Sagent Pharmaceuticals、Pfizer 及 West-Ward Pharmaceuticals 等藥廠之 metronidazole, ondansetron, and ciprofloxacin 軟袋裝注射劑，因 Claris 廠發現 metronidazole 及 ondansetron 軟袋裝注射劑被黴菌（Cladosporium）污染，基於保障藥品品質，廠商回收同一生產線製造 ciprofloxacin 軟袋裝注射劑之所有批號。

經查，衛生署核准衛署藥輸字第 024557 號 喜普樂靜脈輸液 2 毫克/毫升（Ciprofloxacin Claris IV Infusion 0.2% w/v），核准適應症為「成人：對 Ciprofloxacin

有感受性之細菌所引起之呼吸道感染、中耳炎、竇炎、眼感染、腎臟及泌尿道感染(包括淋病)、腹部感染(包括腸炎、膽囊炎、腹膜炎)、皮膚及軟組織感染、骨髓炎、關節感染等、菌血症、吸入性炭疽病(接觸後)。小孩：綠膿桿菌有關之囊腫性纖維化產生急性肺部惡化的現象(5-17歲)、吸入性炭疽病(接觸後)」，製造廠為印度 Claris 廠，其包裝為玻璃小瓶，與本案軟袋裝之 Ciprofloxacin 藥品為不同生產線。另查 TFDA 並未核准 Claris、Sagent Pharmaceuticals、Pfizer 及 West-Ward Pharmaceuticals 廠之 metronidazole 及 ondansetron 靜脈注射劑。

醫藥品相關資訊

食品藥物管理局說明：國外終止 Nexavar 藥品之「有效延長肺癌病患存活時間」第三期臨床試驗計畫，國內並無參與此臨床試驗計畫

德國拜耳有限股份公司和 Onyx 公司近日將終止正在執行有關 Nexavar 藥品(藥品成分為：Sorafenib)之第三期臨床試驗計畫，該試驗計畫之主要目的是「有效延長肺癌病人的存活時間」，而此第三期試驗計畫，依據目前資料雖可有效抑制肺癌腫瘤細胞生長的時間，但未能有效延長非小細胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)病人的存活時間。

經查，臺灣並無參與前述之 Nexavar 第三期臨床試驗計畫。衛生署核准 Nexavar 藥品(藥品成分為：Sorafenib，藥品許可證為衛署藥輸字第 024727 號)之適應症為「晚期腎細胞癌且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患」。亦曾於 98 年 11 月 19 日發布新聞提醒醫師及病人注意，使用 Nexavar 抗癌藥物宜小心肝臟方面之不良反應。衛生署呼籲，尚未核准該藥品用於治療非小細胞肺癌。同時提醒醫師為病人處方該藥品時宜審慎評估病人之風險效益，並密切注意病人服藥後的肝功能指數。

有關矽膠填充乳房彌補物產品之相關管理規定

依據藥事法及醫療器材管理辦法之規定，矽膠填充之乳房彌補物產品係屬第三等級醫療器材，除按藥事法第 40 條規定，應由藥商向衛生署食品藥物管理局申請查驗登記，經核准發給醫療器材許可證後，始得製造、輸入及販售外，其製造廠亦應符合醫療器材優良製造規範。

由於填充矽膠之乳房植入物安全性仍有疑慮，衛生署於 81 年 9 月 9 日公告規定禁止輸入、製造、販賣填充矽膠之乳房植入物。惟衛生署參酌現行產品技術發展情形及相關國際管理趨勢，業於 97 年 10 月 3 日公告開放凝聚性矽膠填充之乳房彌補物不受上開公告禁止使用之限制，但須個案申請查驗登記，以確保上市產品之安全有效性。經查衛生署現已核發「曼陀矽膠填充義乳(衛署醫器輸字第 019462 號)」、「曼陀矽膠填充義乳(衛署醫器輸字第 019590 號)」、「娜琦麗矽膠乳房植入物(衛署醫器輸字第 019946 號)」等三張醫療器材許可證在案，核准效能均為「適用於婦女用來

乳房重建手術，包含第一次重建來取代因為癌症或外傷移除的乳房組織。乳房重建也包含修復外科手術來修正或改良第一次乳房重建手術的結果」；有關許可證產品詳細資料，可至 TFDA 網站之許可證資料庫查詢。(網址：本局首頁>業務專區>醫療器材>醫療器材資料庫查詢(含許可證查詢檔)>西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢作業)

依據藥事法第 84 條規定，未經核准擅自製造或輸入醫療器材者，處三年以下有期徒刑，得併科新台幣十萬元以下罰金；明知為前項之醫療器材而販賣、供應、運送、寄藏、牙保、轉讓或意圖販賣而陳列者，依前項規定處罰之；因過失犯前項之罪者，處六月以下有期徒刑、拘役或新台幣五萬元以下罰金。TFDA 呼籲，相關業者及臨床操作人員均應選擇衛生署核准之醫療器材許可證產品，避免因違反上開規定而受罰，亦可保障使用民眾之健康及安全。

肝硬化及二線用藥納入健保第二波 B 肝藥物擴大給付範圍

中央健保局為配合行政院衛生署推動肝炎防治計畫提升肝炎患者的照護品質，於 92 年 10 月 1 日開始施行「慢性病毒性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」(以下稱試辦計畫)，同時訂定治療用藥給付規定。其後，每年提撥專款支應該試辦計畫所使用之藥費。

全民健保於 98 年 10 月 1 日實施第 6 次藥價調整作業後，一部分藥費節餘，即預備使用於有實證支持治療效益的給付對象及範圍，期使病患能及早接受有效的治療，其中 B 型肝炎用藥之擴大給付，即為 98 年 11 月 1 日第一波放寬給付規定之藥物。

由於一般肝硬化患者之肝功能指數多處於正常值範圍，因此在健保局於開放第一波擴大 B 型肝炎治療藥物給付條件後，仍有醫藥專家反應，肝硬化患者仍無法被涵括在內。且依據臨床實證，慢性 B 型肝炎病毒帶原之肝硬化病患，長期使用口服抗病毒藥物，確可降低未來產生肝癌或肝衰竭之風險，故健保局於 99 年 7 月 1 日再次開放將肝硬化病患納入口服抗病毒劑治療之給付範圍，收案條件如下：

一、慢性 B 型肝炎病毒帶原且血清病毒量 HBV DNA \geq 2,000IU/mL 者。

二、診斷標準：

- (一) 肝組織切片 (Metavir F4 或 Ishak F5 以上，血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)；或
- (二) 超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

該給付條件放寬後，預計將有 1,000 至 1,500 位肝硬化疾患受惠，每個病患一年可省下約 5 萬的藥費。

此外，考量臨床試驗結果對於口服第二線抗病毒藥物使用期限之適度延長，已無安全性之疑慮，健保於 99 年 7 月 1 日同時更將 B 肝使用第一線藥物產生抗藥性所使用之第二線治療藥物之給付期限，由原先之二年延長為三年，若停藥後復發，得以合併

療法再治療一次，療程為三年；或以干擾素再治療 1 年。預計將有 2,000 位病患受惠，每個病患一年可省下約 8 萬 8 千元的藥費。

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，處七年以下有期徒刑，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

藥技中心活動預告

課程名稱	活動日期	地點	聯絡人
口服及注射用難溶藥物之處方設計	7/26-27	台大集思會議中心	產服處/人培組 連絡電話：
美國動物用藥法規之管理現況	7/28	台南成大會館	02-66261166 分機 5112、5113、5115
微生物操作與應用	8/4-5	中興大學農業環境科學大樓	
2010 藥品國際化研討會	9/1-2	台大集思會議中心	

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 台北縣五股鄉五權路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。