




本期焦點：

1. 美國 FDA 工業管理規範--藥品 CMC 核准後製造變更於年度報告陳述指導草案
2. 2010 抗憂鬱藥物及其新藥研發市場概述-下

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 0 五七三九 0 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：中華民國九十九年十月二十五日
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

本期特區

- **美國 FDA 工業管理規範--藥品 CMC 核准後製造變更於年度報告陳述指導草案**
.....美國 FDA 2010 年 6 月發布一份 "CMC Postapproval Manufacturing Changes Reportable in Annual Reports" 工業指導手冊草案，該草案建議，關於已核准之上市藥品，在製造過程中，若有部分製造管制改變時，可於年度報告中呈現。.....
- **2010 抗憂鬱藥物及其新藥研發市場概述-下**
在新藥發展上，目前研發中抗憂鬱新藥新的類型包括 neurokinin-1 receptor (NK1)、beta3-adrenoreceptor agonists、Corticotropin-releasing Factor (CRF).....

目錄

美國 FDA 工業管理規範--藥品 CMC 核准後製造變更於年度報告陳述指導草案

03

專題報導

☞ 2010 抗憂鬱藥物及其新藥研發市場概述-下

05

☞ 台灣核准抗憂鬱相關醫藥專利

09

醫藥新知

☞ 藥物傳輸技術介紹

13

藥政專欄

15

知識寶庫

☞ 日本「間接侵害」規定適用於化學類專利之爭議

19

新聞雷達站

23

更正啟示：154 期 P-31 頁

Bays(2007) 於 *Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy* 發表的文章中建議：

第二項 (如使用 aspirin、warfarin 及 clopidogrel) 更正為 clopidogrel

美國 FDA 工業管理規範

--藥品 CMC 核准後製造變更於年度報告陳述指導草案--

藥技中心 林素玲摘錄

美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2010 年 6 月發布一份 "CMC Postapproval Manufacturing Changes Reportable in Annual Reports" 工業指導手冊草案，該草案建議，關於已核准之上市藥品，在製造過程中，若有部分製造管制作業改變時，可於年度報告中呈現。該份草案，主要針對化學、製造和管制 (CMC) 與核准後有些變更時，並對產品品質影響列為「次要」項目，可於年度報告中提報。

根據該草案指出，由於近年來 NDA 或 ANDA 的 CMC 生產補充資料送審件數有逐年增加趨勢，FDA 在審查評估各類 CMC 變更補充資料後發現，在醫藥品的品質與產品風險基礎要求上，這些因生產變更所補充及送審資料對該產品的品質與風險影響微乎其微，因此不再要求此些變更資料需及時送審。

在該指引草案附錄 A 列出 40 種 CMC 在核准後因製造改變而需提報的製造補充資料，這些改變對於產品品質影響風險低，包括鑑別、效力、品質、純度等（等與該產品安全性、有效性相關的資料？）。這些可允許於年報中詳列的範圍可分為六大類：

1. 成分及組成。
2. 製造地點。
3. 製造過程。
4. 規格。
5. 容器/密封系統。
6. 混雜的改變。

這六類變更的大項中，每一類在何種狀況下的變更才允許可以在年度報告中詳列，不需事先送審，在草案中都有詳述說明。舉例來說：在「成分及組成」類中的變更，僅有 3 種狀況下的變更是被允許在年度報告中提報，不需事先送審，包括：

- 1.1 原有產品因製程損耗所需增加投入的處方含量，因製程變更而減少或降低其投入處方含量的比例；但此並不包括為使架儲期間效價的降低（並不適用於因為儲存所造成的有效含量降低）。
- 1.2 速放固型製劑膜衣處方的原料質和量改變，如果這個膜衣原料已取得核准用於

其他的產(藥)品上，且處方的變更不會影響此藥品的釋放速率。

1.3 對藥品品質影響極小的賦形劑來源改變，並提供對藥品品質是與未變更前的接受標準一樣之依據。

因此該產(藥)品一經 FDA 核准後，當然該核准產(藥)品其 CMC 也是在被核准的範圍內，所以製造變更時一定要先確認變更的品項及內容，以及是否需要先向 FDA 提出變更申請，以免影響產(藥)品後續生產及上市作業，而延誤產品市場的佈局與銷售。

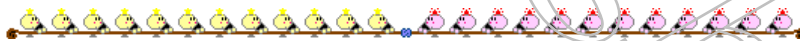
根據美國 The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 356a) 506A 以及 The Food and Drug Modernization Act 116 section 規定要求，在產品的 CMC 被核准後，任何藥品製造變更都需要有核准申請。在 21 CFR 314.70 管理規範中，已核准的 NDA 與 ANDA 其核准後 CMC 的改變，依其影響的程度分為主要、一般與次要三種不同的變更。因此，提供不同程度的管理要求。

如果改變程度為主要變更，申請人必須向 FDA 送審變更補充資料，並獲得 FDA 認可後，始得進行變更後的製造。如果改變程度為一般變更，申請人必須至少 30 天前向 FDA 送審變更補充資料，部分情況下允許於產品銷售時送審補充資料。如果改變程度為次要變更，申請人可以執行其變更的部份，但是須要將其變更的內容在提供給 FDA 年度報告中詳細補充說明。針對所有的變更，申請人需要評估這些變更是否會影響該產品的安全與療效性，並進行相關的研究分析，確認該產品的安全與有效，並將改變的內容與研究分析等相關補充資料遞交給 FDA。

送審變更的申報書是根據 21 CFR 314.81(b)(2)(iv)(b)與 314.70(d)(3)規範要求，申請人必須提供完整的 CMC 變更補充資料，這些補充資料應包含：

1. 明列每一個製造變更的日期。
2. 針對產品因製造變更後的研究及分析之相關數據進行評估之資料。
3. 詳列所有與製造變更有關的藥品。

該草案指引全文可至藥技資訊網(www.pitdc.org.tw)法規新訊區或台灣中草藥網(www.tcmp.com.tw)下載。



專題報導

2010 抗憂鬱藥物及其新藥研發市場概述-下

編撰：藥技中心 林素玲

新藥發展現況

在新藥發展上，目前研發中的抗憂鬱新藥新類型包括 neurokinin-1 receptor (NK1)、beta3-adrenoreceptor agonists 及 Corticotropin-releasing Factor (CRF)，然而抗憂鬱藥物的研究相對於其他疾病更顯複雜與困難，因為抗憂鬱藥物需要作用於複雜的大腦及神經系統上，以目前最新完成臨床三期的 3 個抗憂鬱藥品來看，較佳的發展如 2009 年 Clinical Data 公司完成 Vilazodone 的三期臨床試驗，2010 年 5 月該藥已向 FDA 提出治療重度憂鬱的新藥上市申請 (NDA)；而 2009 年 Sanofi-Aventis 公司在其年度的報告指出，有 14 個研發項目將中止，其中一個就是已經完成臨床三期試驗用來治療重度憂鬱的 Saredutant，該藥屬於 NK2 receptor antagonist 類的抗憂鬱藥品；另外一個是 NDDI 類由 Servier 公司開發的 Valdoxan，同樣也完成三期的臨床試驗，2006 年曾因有效性問題被 EMEA 駁回，2009 年 2 月才正式獲得 EMEA 上市許可，在美國該藥權利由 Novartis 公司取得，2010 年 5 月在美國已完成臨床三期，Novartis 公司預計該藥可能在 2011 年上市。由上述 3 個已完成第三期臨床試驗藥物的後續發展，即便完成藥物研發中最後階段的臨床試驗，在取得上市許可的過程仍有可能受挫。

臨床中抗憂鬱新藥

根據美國精神病學協會 (American Psychiatric Association, APA) 在 2010 年提出的報告指出，依據目前臨床中的抗憂鬱藥物統計分析作基礎，在分析中發現現階段臨床藥物主要治療對象都以成年人為研究標的，對於兒童及青少年為標的的研究僅佔 5%，然而在社會心理學的研究中卻發現，其實兒童及青少年比成年人需求更大。目前許多研究都是開發新的藥物作用機轉，如 TRIs (triple reuptake inhibitors)、SNRI、nicotinic receptor antagonists、CRF-1 antagonists 及 5HT-7 antagonists 等。這些主要影響神經細胞，但不會影響腦中血清素²。

表三：2010 年臨床中的抗憂鬱新藥

| 藥品名 | 公司 | 臨床階段 |
|--------------------------|---------------------------|----------------|
| Imipramine hydrochloride | Sandoz | Phase I |
| GLYX-13 | Naurex | Phase I |
| AZDd2327 | AstraZeneca | Phase II |
| Ziprasidone | Cambridge Health Alliance | Phase II |
| BCI-540 | BrainCells | Phase II |
| Pexacerfont | Bristol-Myers Squibb | 已完成 Phase I/II |
| Citalopram + pipamperone | PharmaNeuroBoost N.V. | 已完成 Phase II |
| Mecamylamine | Targacept | 已完成 Phase II |
| SSR149415 | Sanofi-Aventis | 已完成 Phase II |
| LY2216684 | Pfizer | 已完成 Phase II |
| SEP-225289 | Sepracor | 已完成 Phase II |
| Org 26576 | Merck | 已完成 Phase II |
| Org 34517 | Merck | 已完成 Phase II |
| ONO-2333Ms | Ono Pharma | 已完成 Phase II |
| GW856553X | GlaxoSmithKline | 已完成 Phase II |
| GW597599B | GlaxoSmithKline | 已完成 Phase II |
| AZD6765 | AstraZeneca | 已完成 Phase II |
| Cimicoxib | Affectis | 已完成 Phase II |
| SA4503 | M's Science Corporation | 已完成 Phase II |
| BCI-540 | BrainCells | 已完成 Phase II |
| Lu AA24530 | H. Lundbeck A/S | 已完成 Phase II |
| Lu AA34893 | H. Lundbeck A/S | 已中斷 Phase II |
| Uridine | Repligen Corporation | 已完成 Phase II |
| Viotra (ETS6103) | e-Therapeutics | Phase II/III |

| 藥品名 | 公司 | 臨床階段 |
|----------------------|-----------------|------------------------|
| F2695 SR | Forest Lab. | Phase III |
| Saregutant | Sanofi-Aventis | 雖完成 Phase III 但已停止繼續發展 |
| TC-5214 | Targacept | 已完成 Phase III |
| Trazodone | Labopharm | 已完成 Phase III |
| Valdoxar | Novartis | 已完成 Phase III |
| Lu AA21004 | H. Lundbeck A/S | 已完成 Phase III |
| Vilazodone | PGxHealth | 已完成 Phase III |
| Amibegron (SR58611A) | Sanofi-Aventis | 已完成 Phase III |
| agomelatine | Novartis | 已完成 Phase III |
| Eszopiclone | Sepracor | Phase IV |

資料來源：ClinicalTrials.gov、BioCentury BCIQ。藥技中心整理(2010年9月)

已完成臨床二期的藥物，完成時間多數在 2008-2009 年間，目前尚未有資料可追蹤其後續階段的進行狀況，至於完成臨床三期的藥物，除 Saregutant 停止後續開發外，其他藥物幾乎都已進入 NDA 的申請中。

雖然新藥開發是一個高成本、高風險的投資，但新藥開發市場仍深具潛力，如果能開發出如 Prozac 般具有潛力的藥物，仍有藥廠願意投資。藥技中心為研發出更具市場競爭力與潛力的技術商品，幾年前針對目前市售抗憂鬱藥物及各類不同作用機轉的藥物進行研究分析，並開始從天然植物中探索具抗憂鬱活性成分的植物，發展出 PDC-1421 抗憂鬱產品。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，具有抗憂鬱活性。進一步進行分子作用機轉的研究發現具有獨特的作用機轉，其為選擇性的抑制 Norepinephrine Transporter。PDC-1421 目前已完成製程管制、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，即將進入臨床階段。藥技中心的 PDC-1421 是經由天然植物研究開發的產品，期望開發出安全性高於目前市售藥物的植物性藥物。

備註

- ¹DALY: 意指從發病到死亡所損失的全部健康壽命年，也就是預期壽命如為 78 歲，如果有一人 60 歲因疾病而造成失能，而在 70 歲死亡，則因疾病而造成失能為 $1*(70-60)=10$ 人年，生命損失則為 $1*(78-70)=8$ 人年，此人 DALY=18 人年。

2. ²「血清素」為大腦神經傳遞物質的一種，與情緒調節有關，當血清素不足或作用不良時可能會造成憂鬱症。

參考資料

1. World Health Organization, Depression
2. Wikipedia, Antidepressant
3. BioTuesday.ca, January 26, 2010, Labopharm's new antidepressant to be "game-changer"
4. Psychiatry (Edgmont). June 2010 ; 7(6): 9–11., Generic Penetration in the Retail Antidepressant Market
5. Side effects, December 28th, 2009, Antidepressants
6. The Medical News, 28 October 2009, Antidepressant market to decline: Datamonitor
7. TEEN DEPRESSION, Antidepressants
8. Medscape Today, 25 May 2010, Pipeline robust for treatment of depression, but studies in children still rare
9. Profound, 1 Jan. 2010, The CNS market outlook to 2010: Competitive landscape, pipeline analysis and growth opportunities
10. CatalystRx, 2010, Pipeline report-Second quarter 2010
11. 台灣家庭醫學醫學會，高雄市凱旋醫院成人精神科 林清華，傳統與新一代單胺氧化酵素抑制劑
12. 各公司網路公開資訊

台灣核准抗憂鬱相關醫藥專利

--期間：2009 年至 2010 年 11 月--

藥技中心 何仲平整理

經取代之 1-六氫吡啶-3-基-4-六氫吡啶-4-基-六氫哌嗪衍生物及其作為神經激肽拮抗劑之用途

SUBSTITUTED 1-PIPERIDIN-3-YL-4-PIPERIDIN-4-YL-PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS NEUROKININ ANTAGONISTS

| | |
|-----|--|
| 專利號 | I327916 |
| 摘要 | 本發明係關於具有神經激肽拮抗活性之經取代之 1-六氫吡啶-3-基-4-六氫吡啶-4-基六氫哌嗪衍生物，特別是 NK1 拮抗活性、結合的 NK1/NK3 拮抗活性及結合的 NK1/NK2/NK3 拮抗活性，其製備，含彼之組成物及其作為藥劑之用途，特別是用於治療精神分裂症、嘔吐、焦慮及憂鬱、應激性腸徵候群(IRS)、晝夜節律紊亂、內臟痛、神經性發炎、氣喘、排尿障礙例如尿失禁及疼痛感受。 |
| 申請者 | 健生藥品公司(JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.)比利時 BE |
| 申請日 | 2003/12/22 |

吲哚-3-基-羧基-氮染螺基衍生物

INDOL-3-YL-CARBONYL-AZASPIRO DERIVATIVES

| | |
|-----|--|
| 專利號 | I327571 |
| 摘要 | 本發明係關於作為 V1a 受體拮抗劑且由式 I 所表示之吲哚-3-基-羧基-氮染螺基衍生物：其中氮染螺基頭端基團 A 及殘基 R1、R2 及 R3 如本文所定義。本發明進一步係關於含有該等化合物之醫藥組合物，彼等在藥物中對抗以下疾病之用途：痛經、高血壓、慢性心臟衰竭、血管加壓素之異常分泌、肝硬化症、腎病症候群、強迫症、焦慮及憂鬱症，及其製備方法。 |
| 申請者 | 赫孚孟拉羅股份公司(F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 瑞士 CH |
| 申請日 | 2006/09/25 |

阿戈美拉汀 (AGOMELATINE) 與去甲腎上腺素再吸收抑制劑間之新結合及包含彼之醫藥組合物

NEW ASSOCIATION BETWEEN AGOMELATINE AND A NORADRENALINE REUPTAKE INHIBITOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

| | |
|------|--|
| 專利號. | I324513 |
| 摘要 | 本發明係關於一種包含與去甲腎上腺素再吸收抑制劑結合之阿戈美拉汀(agomelatine)或 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙醯胺之結合。【創作特點】 因此，本發明係關於阿戈美拉汀及其水合物、結晶形態及醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽與去甲腎上腺素再吸收抑制劑化合物或可增加去甲腎上腺素胞外水平濃度之化合物間之結合之用途，其係用於製備供治療嚴重憂鬱症、季節影響症，及更特定言之難治性憂鬱症，以及用於治療與情緒混亂相關之併發精神疾病(焦慮、恐慌、壓力及睡眠障礙)之醫藥組合物。 |
| 申請者 | 施維雅藥廠(LES LABORATOIRES SERVIER)法國 FR |
| 申請日 | 2006/09/08 |

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

| | |
|------|---|
| 專利號. | I320783 |
| 摘要 | 根據本發明之醫藥組成物可作為治療或預防中樞神經系統障礙的醫藥組成物，該中樞神經系統障礙係選自：精神分裂症；難治型、頑固性或慢性的精神分裂症；情緒障礙；精神病性障礙；情緒障礙；第一型躁鬱症；第二型躁鬱症；抑鬱症；內發性抑鬱；重度抑鬱症；沮喪和難治型憂鬱症；輕鬱症；循環情緒症(cyclothymic disorder)；恐慌發作；驚懼症等病症。 |
| 申請者 | 大塚製藥股份有限公司(OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 日本 JP |
| 申請日 | 2006/04/11 |

胺基醇衍生物及含有其之醫藥組成物

AMINOALCOHOL DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

| | |
|------|---|
| 專利號. | I319316 |
| 摘要 | 本發明提供一種化合物及其藥理學上容許之鹽，含此等之醫藥組成物及其等之用途；該化合物對 β 3-腎上腺素接收體具有強大刺激作用與高選擇性。本發明有關含有上述代表之化合物或其藥理學上容許之鹽之肥胖症、糖尿病、高血脂症、憂鬱症、排尿障礙、膽石及膽道運動亢進由來之疾病、或消化器官功能亢進由來之疾病之一種治療或預防劑。 |
| 申請者 | 橘生藥品工業股份有限公司(KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 日本 JP |
| 申請日 | 2004/02/13 |

作為血清素再攝取抑制劑之苯基-六氫哌嗪衍生物

PHENYL-PIPERAZINE DERIVATIVES AS SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS

| | |
|------|--|
| 專利號. | I310765 |
| 摘要 | 本發明提供了如通式所示之化合物 其中取代基於說明書中被定義，此化合物可用以治療包括憂鬱、包含一般焦慮症與恐慌症的焦慮症以及強迫症等情感性疾病。 |
| 申請者 | H.朗德貝克公司(H. LUNDBECK A/S)丹麥 |
| 申請日 | 2002/09/30 |

SDG 之製法及摻合其之飲食品

| | |
|------|---|
| 專利號. | I306741 |
| 摘要 | 本發明係關於為製造已知為具有女性激素般活性之木質素及腸二醇等之先驅物之 SDG(secoisolariciresinol diglycoside)之方法，以及摻合 SDG 而可製造對於女性激素失調所引起之各種症狀，例如更年期障礙、骨質疏鬆症、高脂血症、高血壓症、肥胖、憂鬱及熱潮紅等有效之食品及飲料者。 |
| 申請者 | 三得利股份有限公司(SUNTORY LIMITED)日本 |
| 申請日 | 2003/03/11 |

含有遠志(Polygala)萃取物的抗憂鬱醫藥組成物

ANTI-DEPRESSION PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING POLYGALA EXTRACT

| | |
|-----|---|
| 專利號 | I295576 |
| 摘要 | 一種抗憂鬱醫藥組成物，包含一抗憂鬱治療有效量作為有效成分的 i) 遠志(Polygala)的極性溶媒萃取物，該極性溶媒為水或一水與甲醇或乙醇的混合液；ii)一藉由以一有機溶劑萃取該極性溶媒萃取物，及分離該萃取所形成的有機相與水相部份所製備的水相部份；iii)一藉由將該極性溶媒萃取物或該水相部份導入一逆相層析管柱，依序以水及一有機溶劑沖提該逆相層析管柱所製備的有機溶劑沖提部份；或 iv)該有機溶劑沖提部份中分子質量小於 30000 道耳吞的部份；及與該有效成分共同使用之醫藥容許載體或稀釋劑。 |
| 申請者 | 財團法人醫藥工業技術發展中心(MEDICAL AND PHARMACEUTICAL INDUSTRY TECHNOLOGY AND DEVELOPMENT CENTER) |
| 申請日 | 2002/01/11 |

三環雜環衍生物化合物及以該化合物作為有效成分之醫藥品

TRIHETEROCYCLIC COMPOUND DERIVATIVES AND MEDICINE CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

| | |
|-----|---|
| 專利號 | I293630 |
| 摘要 | 本發明係有關一般式(I)所示之三環雜環衍生物、其藥學所容許之鹽、該等之製造方法及含有該等化合物作為有效成分之藥劑[式中，W、X、Y 為碳原子或氮原子，U、Z 為 CR ₂ 、NR ₁₃ 、氮原子、氧原子、硫原子等；A 環為碳環、雜環；R ₁ 為烷基、鏈烯基、炔基、NR ₄ R ₅ 、OR ₆ 等；R ₃ 為碳環、雜環。]由於一般式(I)所示之化合物具有促皮質激素(corticotropin)釋放因子接受器拮抗作用，可用於預防及/或治療憂鬱病、不安障礙、攝食異常、心理性外傷後壓力、消化性潰瘍、過敏性大腸症候群、阿滋海默症、藥物或酒精之斷戒症狀等等。 |
| 申請者 | 小野藥品工業股份有限公司(ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)日本 |
| 申請日 | 2001/12/28 |



藥物傳輸技術介紹

藥技中心 楊智強博士撰

-口服藥物傳輸技術-

財團法人醫藥工業技術發展中心(藥技中心)自 1991 年成立以來，即投入口服製劑技術的開發，配備現代化的造粒與製錠、膠囊充填等設備，協助國內業者開發藥品，技術移轉並量產上市。早期，以間質控制釋放錠劑、膜衣控制釋放錠劑與圓粒包覆控制釋放等製劑技術為主，與業者開發許多產品上市。

自 1996 年開始，本中心在既有的固態製劑基礎下，開始進行口腔黏貼傳輸系統開發，發展超薄型雙層錠劑技術(厚度僅有 0.2mm)，成功應用於牙齦炎與賀爾蒙補充療法等產品開發。隨後，結合藥物自乳化系統配方，與膠囊充填密封技術，開發藥物自乳化傳輸系統，解決難溶性藥物不易吸收的問題，應用於抗免疫排斥之藥品開發。這是本中心發展奈米技術的濫觴，也開始中心進行分散系統與液態製劑固型化結合的開發。

在 2001 年，於國際固態製劑推出口腔速崩錠劑的浪潮下，日本、法國及美國的藥物傳輸公司，均推出自己再此一領域的技術平台，中心也運用製劑資源，投入此一技術開發。由配方技術開始，建立專利地圖與技術主軸，以特殊造粒技術，成功用直接加壓製錠的方式，開發此類製劑，隨後，與廠商進行合作開發，已有數項產品上市。

在開發配方技術的同時，因藥物在口腔崩散溶離，苦味導致服用者難以接受，中心也同時投入苦味遮蔽技術的開發，先後發現以澱粉與水膠高分子進行藥物矯味的技術，同時也發現略溶性藥物在澱粉微粒中再結晶現象，成為苦味遮蔽粉體，透過一系列研究，針對不同藥物尋找藥物矯味的解決方案，結合藥物粒子設計與口腔速崩錠劑，開發許多上市的藥品。

同時，隨著國際膠囊製劑轉型成為口腔速崩控制釋放錠劑的發展，中心也投入進行可以加壓製錠的圓粒技術開發，運用流動床造粒技術，可以在數百微米的圓粒，進行 4-5 層包衣，並運用其他滴丸與圓粒技術，進行高載藥產品的開發。同時發展圓粒與粉體混合，直接加壓製錠技術，運用特殊包衣技術，增強圓粒表面韌性，在打錠的過程中，不至於破裂而影響控制釋放效果。

在新藥開發逐步朝向難溶性藥物領域，在藥物吸收與生體可用率的挑戰日趨嚴峻，本中心已發展藥物自乳化傳輸系統，運用可食用性界面活性劑與油脂混合系統，將難溶性藥物溶於此一系統，在投入水溶液中，因熱力學平衡，自發形成自乳化載體(直徑小於 100 nm)。此外，透過藥物與分散劑共研磨的技術，可以將藥物分散到直徑 200 nm

以下，可以使難溶性藥物在空腹及與食物並服的情況下，達到相近的生體可用率，而這類的藥物，透過中心的奈米化技術，可以提高生體可用率，及促進藥物吸收一致性。

進年來，新穎材料應用在口服劑型逐漸增加，由於新化學結構材料需要進行一連串的动物試驗與安全性試驗，成本高而且風險大，因此開發現成賦型劑的複合物，為新賦型劑的開發方向，包括：包衣材料、崩散劑材料及直接加壓製錠材料。透過調節親水性與酸鹼相關性的高分子比例，將此配方用於包衣，發展出胃中滯留的等速控制釋放錠劑。而以兩種崩散劑進行混合造粒，開發具有快速崩散的多孔性粉粒體，以應用於藥物與保健食品的快速崩散錠劑開發，加快錠劑崩散速度。其它，與難以壓制的高劑量藥物混合，開發可以進行直接加壓製錠的藥物粉粒體。藥技中心經過十餘年的開發，及與廠商合作的成熟關係，已開發許多產品於國內上市，目前正積極進行專利佈局，以進軍國際市場。

-經皮藥物傳輸技術-

本中心的經皮藥物傳輸系統發展，主要包括經皮吸收貼布技術，及經皮吸收載體技術。經皮吸收貼布技術，是以金絲膏水性貼布這種間質性貼布製劑開始發展，藉由水性凝膠與藥物分散塗布等技術，開發相關經皮吸收產品。而經皮吸收載體則以分散系統為基礎，開發微胞系統、微脂粒系統、固態脂質奈米微粒系統及立方相有機膠系統等，作為藥物經皮吸收與局部治療的藥物傳遞。

為提高藥物經皮穿透速率，將半固態外用製劑經過塗布技術作成經皮吸收貼布，隨著材料的選擇，在配方的流變性、黏著性及藥物穿透性質均進行最適化之設計。同時，水性貼布因為成分不油膩，因此在使用時，較不易因為油漬沾在衣服上，而導致清潔的問題。同時因為水性凝膠的材料性質，可以進行組織液吸收，進而成為不易導致毛髮脫落的貼布。隨著控制技術的發展，藥物由疼痛管理到神經用藥等均有應用產品開發。

經皮藥物傳輸載體，在固醇類藥物應用，運用微脂粒與環狀糊精技術，除應用固醇類與卵磷脂的結構契合性之外，也因環狀糊精可以與固醇藥物具有較佳的親合性，因此開發結合此二者的技術，促進固醇類藥物經皮穿透。此外，運用固態奈米脂質微粒，進行非類固醇抗發炎藥物產品開發，使溶解性差的抗發炎藥物，可以溶於脂質，分散在水溶液中，而成霜劑，同時透過調整外水相酸鹼值，使產品安定性明顯提升。而運用在局部麻醉藥物，也可因為使藥物停留在角質層，而延長藥物局部止痛的功效。而除了經皮吸收，這類產品經過無菌製程，也發展眼用經黏膜的青光眼治療藥水，及經過鼻黏膜吸收的抗偏頭痛藥物的噴劑。



■ 公告新增藥物 **DIGOXIN 0.05 MG/ML** 醃劑為不可替代之必要藥品，並自中華民國九十九年十二月一日生效

發文日期：99 年 10 月 27 日

發文文號：健保審字第 0990037497 號

依據：全民健康保險藥價基準及全民健康保險藥價基準必要藥品 (Essential Drugs) 及孤兒藥品 (Orphan Drugs) 『尊重市場價格』之執行原則。

■ 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

發文文號：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)。

■ 公告修正「**新型流感疫苗(Pandemic Influenza Vaccine)查驗登記指引**」

發文日期：99 年 10 月 28 日

發文文號：FDA 藥字第 0991413225 號

公告事項：

- 一、公告機關：行政院衛生署食品藥物管理局
- 二、公告內容：請至衛生署網站下載「**新型流感疫苗(Pandemic Influenza Vaccine)查驗登記指引**」全文

公告「第二等級且無類似品醫療器材查驗登記申請之簡化流程」

發文日期：99 年 11 月 16 日

發文文號：署授食字第 0991614012 號

依據：醫療器材查驗登記審查準則第 15 條第 6 項及第 17 條地 6 項

公告事項：

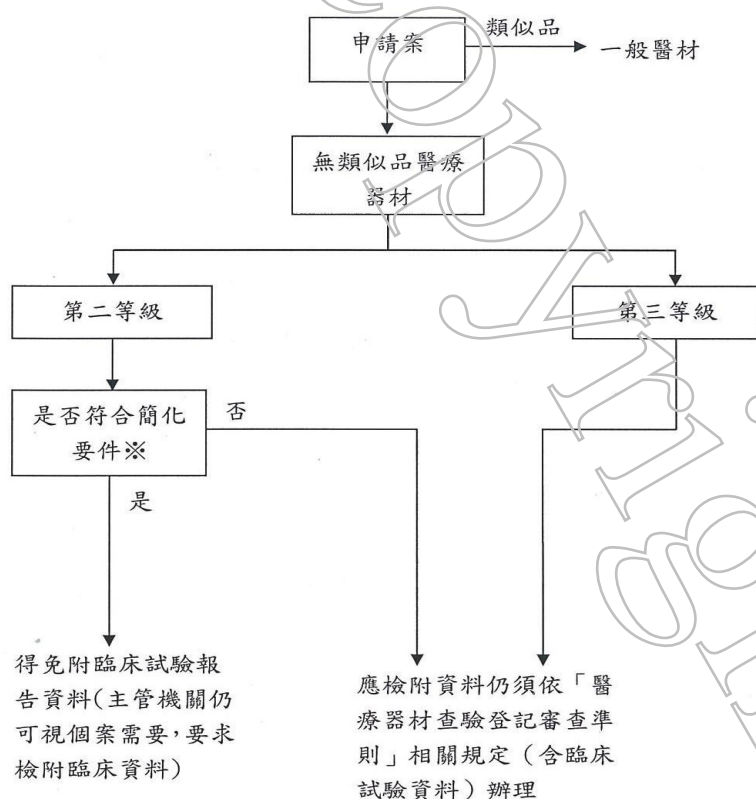
一、除中央未夫主管機關另有公告需要國內進行臨床試驗者外，其他第二等級且無類似品之醫療器材辦理查驗登記申請時，檢具相關資料佐證產品完全符合下列要件者，得免付臨床試驗報告資料。

(一) 該產品預期效能無種族差異。

(二) 該類產品宣稱之預期用途或適應症，未曾於國外有嚴重不良反應報告及未曾被要求下市。

(三) 該產品與國內已核准上市產品之不同處，可以經由臨床前資料(含試驗)證明其不影響產品之安全及有效性；或提供該產品已於美國及歐盟核准上市之證明文件，且其擬申請之適應症為超出美國及歐盟皆核准之範圍。

二、檢附「第二等級且無類似品醫療器材查驗登記申請之簡化流程」



※除中央衛生主管機關另有公告須於國內進行臨床試驗者外，其他第二等級且無類似品之醫療器材辦理查驗登記申請時，檢具相關資料佐證產品完全符合公告事項一所述要件者，得免付臨床試驗報告資料。

含性腺激素釋放素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)藥品「藥品安全資訊風險溝通表」

發文日期：99 年 11 月 2 日

發文文號：FDA 藥字第 0991413887 號

藥品安全資訊風險溝通表

日期：99 年 10 月 29 日

| | |
|----------------|---|
| 藥品成分 | Gonadotropin-releasing hormone, GnRH agonist |
| 藥品名稱、許可證字號及適應症 | 衛生署核准 GnRH 促進劑類藥品成分包括：leuprolide (leuprorelin)、goserelin、triptorelin、nafarelin & buserelin 等成分；藥品許可證共 1 張 |
| 訊息緣由 | 2010 年 10 月 20 日，美國 FDA 發佈有關治療男性前列腺癌藥品 GnRH agonist 之用藥安全警訊，說明使用該藥品可能會增加糖尿病特定心血管疾病(如心臟病發作、心臟猝死、中風)之風險。 |
| 訊息摘要描述 | 美國 FDA 依據文獻發現，男性使用 GnRH agonist 類藥品治療前列腺癌時，可能會小幅增加病人糖尿病和某些心血管疾病(如心臟病發作、心臟猝死、中風)之風險，因此美國 FDA 要求該類藥品仿單加刊相關警語及注意事項，美國 FDA 同時提醒醫師應審慎評估病患之用藥風險，定期監控病人之血糖及/或糖化血紅素(HbA1c)以及心血管疾病之相關徵兆。 |
| | <p>◎衛生署食品藥物管理局：</p> <ol style="list-style-type: none"> 衛生署核准該類藥品仿單之「副作用」章節中已刊載「...心臟血管系統：充血性心衰竭、周邊水腫、靜脈栓塞等...」。 衛生署食品藥物管理局將盡速蒐集相關安全資訊，評估是否要求廠商修訂仿單內容。 衛生署曾於 98 年再評估該類藥品之風險與效益，並於 98 年 4 月 8 日公告該類藥品應於仿單之「不良反應」處，增加刊載有關「腦下垂體中風(pituitary apoplexy)」之相關警語。 <p>◎ 醫療人員應注意事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> 處方該類藥品前，須了解病人有關糖尿病或心血管疾病之危險因子(如吸煙、高血壓、高血脂、高血糖，以及體重過重)，審慎評估病人使用該類藥品之風險與效益，並確實告知病人應注意事項及可能發生不良反應。 定期監測使用 GnRH agonist 類藥品病人之血糖及/或糖化血紅素(HbA1c)以及心血管疾病之相關徵兆。 |

| | |
|--------|---|
| | <p>◎ 病人應注意事項：</p> <p>1. 如有糖尿病、心臟病、曾經心臟病發作或中風，或其他心血管疾病之危險因子，如高血壓、高血脂或吸菸，請告知醫師。</p> <p>2. 倘若用藥期間有任何不適或疑問，應立即回診開立處方醫師，勿任意停藥。</p> |
| 風險溝通對象 | <input checked="" type="checkbox"/> 醫師 <input checked="" type="checkbox"/> 藥師 <input checked="" type="checkbox"/> 護士 <input checked="" type="checkbox"/> 一般民眾 <input type="checkbox"/> 其他 |

■ 為加速我國建立化學物質清單，完成國際化學物質管理基礎建立並維護國家公共安全，依行政院勞工委員會所發布「既有化學物質提報作業」要點，於 99 年年底前完成製造、處置、使用、販售化學物質的提報

發文日期：99 年 10 月 18 日

發文文號：FDA 藥字第 0991412778 號

說明：

- 一、 依據行政院衛生署食品藥物管理局 99 年 10 月 18 日 FDA 藥字第 0991412778 號函辦理。
- 二、 為建立我國國家既有化學物質清單，並健全國家化學物質管理制度且與國際接軌(例如：支持聯合國「國際化學物質管理策略方針」(Strategic Approach to International Chemicals Management, SAICM)之全球行動計畫(Global Plan of Action, GPA)，改善我國國際觀感並改善貿易不公平待遇，也健全工作環境，促進公共安全與災害防治，行政院勞工委員會已推動「國家化學物質登錄管理與資訊應用機制方案」，進行國家化學物清單之建置，目前已建立化學物質管理之資訊應用平台及跨部會合作機制，請逕至勞委會勞工安全衛生處之化學物質提報申報網站中，閱讀相關提報作業要點及提報作業指引。(網站：<http://csnn.cla.gov.tw>=>再點選「既有化學物質提報作業」)
- 三、 依勞委會所公佈的提報作業要點，凡是自民國 82 年 1 月 1 日起至民國 99 年 12 月 31 日期間，輸入或在國內製造、處置、使用、販售之既有化學物質，得依要點提報，另請務必於本年 12 月 31 日前完成提報，提報內容僅有提報人、中英文化學名、CAS 編號(Cheical Abstract Services Registry Number)、年平均量級距等 4 項資料。
- 四、 勞委會公布之既有化學物質提報實施要點，請詳食品藥物管理局網站：<http://www.fda.gov.tw>。
- 五、 有關提報工具(應用軟體)、提報作業要點及說明、提報作業指引、提報作業宣導說明會資料、提報人之 Q/A 等資料，請至勞委會委託財團法人安全衛生技術中心所建之網站：<http://csnn.cla.gov.tw>=>請點選「既有化學物質提報作業」。



日本「間接侵害」規定適用於 化學類專利之爭議

作者：藥技中心 陳逸南顧問

一、前言

日本 2002 年修訂特許法（專利法）增列有關專利「間接侵害」的規定，在化學類專利，例如用途發明、利用發明、選擇發明及數值限定發明等，此項規定的適用上容易產生爭議，為調和專利權人的利益與第三人經濟活動的自由，日本學者提出新見解，三村量一所撰《非專用品型間接侵害的問題》專文，收錄於田村善之編「日本現代知識產權法理論」（法律出版社 2010 年 3 月出版）P123-151，茲將部分內容摘述如下。

二、特許法第 101 條第 2、5 號

第 101 條：下列行為，視為侵害專利權或者獨占實施權的行為。

(二)專利為產品發明的，明知發明為專利發明且產品是實施發明所用的產品的情況下，仍然以經營的方式，製造、轉讓等、進口或為轉讓等而提出製造專利產品所使用的（在日本國內廣泛流通的部材除外）、且為解決發明課題不可欠缺的物件的行為；

(五)專利為方法發明的，明知發明為專利發明且產品是實施發明所用的產品的情況下，仍然以經營的方式，製造、轉讓等、進口或為轉讓等而提出供利用該專利方法所使用的（在日本國內廣泛流通的部材除外）、且為解決發明課題不可欠缺的物件的行為；

(一)、(三)、(四)、(六)號（略）。

三、解決發明課題不可欠缺的物件

《專利法》（特許法）第 101 條第 2 號在用於生產專利發明物的物件上所規定的“解決發明課題不可欠缺的物件”，同條第 5 號在用於使用專利發明方法的物件上所規定的“解決發明課題不可欠缺的物件”，該生產、轉讓等行為均被視為專利權侵害行為。

這些規定所說的“解決發明課題不可欠缺的物件”是指，由於該物的使用，第一次實現了“因發明使課題解決”，換言之，作為解決在現有技術下無法解決的課題之方法，該發明進行新的顯示。這意味著對於現有技術所沒有的技術特徵手段來說，該方法直接帶來具有特點的特有的構成或成分。

四、用途發明、選擇發明

如果從與該發明新顯示的技術特徵手段之間的關係角度，來理解《專利法》第101條第2號、5號所規定的“解決發明課題不可欠缺的物件”的話，那麼對於用途發明、選擇發明要如何考慮「非專用品型間接侵害」呢？（相對於舊法「專用品型間接侵害」）。

用途發明的情況是指，用於該發明的物質已經具有其他用途，這一事實是被公知的。這種情況下，專利發明新顯示的內容是該物質用於解決該課題的新用途這一事實，而非該物質本身的構成或成分。也就是說，這種情況下“因該發明使課題解決”不是指該物質本身，而是該物質用於發明所顯示的具體用途這一事實。

因此，對於用途發明來說，符合構成「非專用品型間接侵害」中“解決發明課題不可欠缺的物件”的東西，不應該是作為物質本身而存在的。而如果他人將該物質以用於專利發明所顯示的用途的形態進行銷售，在這種情況下會成為用途發明專利權行使的對象，這不是間接侵害，而是對用途發明的直接侵害。同樣的，選擇發明的情況下，“解決發明課題不可欠缺的物件”也不能理解為作為物質本身而存在。

五、數值限定發明、利用發明

對於數值限定的進步性被認可之發明（數值限定發明），情況也是一樣的。例如說，在將公知的化學物質以一定的濃度溶解於特定的溶劑而得到的洗滌劑發明中，該化學物質或該溶液本身不符合“解決發明課題不可欠缺的物件”。因為“因發明而使課題解決”，即專利發明新顯示的技術手段是指一定範圍的濃度，而不是該化學物質或將該化學物質溶解於該溶劑所得到的溶液本身。

例外情況是，對於將一定量的化學物質和溶劑打包在一起，如果兩者混合的話就能自動生成專利發明相關數值濃度的打包商品，僅限於這種作為打包商品進行銷售的情況，才構成「非專用品型間接侵害」。將專利申請前就已經用於其他用途的既存部材進行組合，對於這種組合產生的進步性被認可之發明，情況也是一樣的。此時的“因該發明使課題解決”，即專利發明新顯示的技術手段是指這些部材的組合，而不是某個部材本身。就像模型整體裝置一樣，只要不是同時提供部材整體組裝的說明書和打包的整套商品這些情況，就不存在間接侵害。

如上所述，從與該發明新顯示的技術特徵手段之間關係的角度來理解“解決發明課題不可欠缺的物件”，對於將用途發明、數值限定發明和既存部材組合發明作

為例子進行假設的情況，應該說思路變得更清晰了。

另外，舉個利用發明的例子就明白了。利用發明是指，通過在先行發明中加入更多的要素而得到改良後的作用效果的發明。這種情況下的“因該發明使課題解決”是指實現先行發明中所沒有的作用效果，“解決發明課題不可欠缺的物件”是指與在先行發明中新添加的要素所相關物件，不包括成為先行發明構成要素的物件。

六、另類觀點

對於“解決發明課題不可欠缺的物件”，或許會有不同於上述解釋的觀點。例如，有人認為(一)只要成立“沒有該物件就無法實施專利發明”的條件關係就足夠的觀點，以及(二)認為無須與先行技術進行比較，只要是在請求範圍中記載的發明構成要素中重要的物件就足夠了之觀點。此兩項觀點是否合理，將探討如下。

七、討論

在用途發明的情況下，用於該發明的部材之構成、成分等，是已經被用於其他用途且被公知的物件。對於“解決發明課題不可欠缺的物件”的理解，假如採納前述兩項觀點的話，對於此前就已經用於“其他用途”的部材、物質等，繼續從事此前那樣的生產、銷售行為，那麼連這類行為也將符合第 101 條第 2 號、5 號規定之間接侵害，從而被行使停止使用請求權。

再者，在數值限定發明（例如將濃度限定在一定範圍）的情況下，有可能將稀釋到該數值前的物質（原液）作為間接侵害的對象，以及在組合發明（將已經用於其他用途的部材進行組合所產生的進步性被認可的發明）的情況下，此前就有已經存在的部材有可能成為同條第 2 號、5 號之間接侵害的對象。

另外，在利用發明的情況下，就連作為先行發明（該利用發明的基礎）構成要素的部材，也可能成為同條第 2 號、5 號之間接侵害（侵害利用發明的專利權）的對象。在這樣的解釋下，就連先行發明的權利人實施自己的專利發明（在與利用發明不抵觸的範圍內實施）都變得不可能了。

採納前述兩項觀點的不合理之處，在以下方面也表現的很明顯。在用途發明和將公知部材進行組合的發明中，假如對於同一部材、成分的利用或對於該部材其它方式的組合已經賦予了另外的發明專利權，在這種情況下，當先行發明的專利權人和後起的用途發明、組合發明的專利權人不相同時，相互間製造、供給對方發明的實施所需的部材或成分的行爲，因符合《專利法》第 101 條第 2 號、5 號之間接侵害，而可能被實施停止使用。但是，如果認可這種停止使用的話，對於先行發明和後起發明的雙方，則都不可能獲得部材或成分，從而導致無法實施期發明。會產生這種結果的觀點，明顯是不合理的。

對於數值限定發明來說，由於數值範圍的不同，有可能成立多個發明，如果相應的成立各個不同的專利的話，也會產生同樣的問題。因為在數值限定發明的情況下，將已有的原液在與此前不同的稀釋度下進行使用（物的發明），或者將已有的加工器械以與此前不同的方法進行使用（方法的發明），這些使用成為發明的內容的情況是很多的。

為了避免上述兩項觀點中所指出的不合理的結果，有關用於用途發明或既存部材的組合發明的已有的部材、物質，只要承認在專利申請前就進行生產銷售的人具有先使用的抗辯的話就足夠了。《專利法》第 79 條所規定的先使用權是賦予在專利申請前就從事與“專利發明的實施”有關的工作或進行準備工作的人的。嚴格來說，生產銷售部材或物質的行為人，並沒有實施其後申請的用途發明或部材組合發明，先使用權容忍第三人既存的經濟活動的延續，具有保護第三人既存利益的旨趣，按照該旨趣，類推適用有關先使用的規定也許是一個方法。

但是，就像已經闡述的那樣，由於和用途發明或部材組合發明的關係，既存的部材或物質作為《專利法》第 101 條第 2 號、5 號的對象，這對於專利權人來說是賦予其超出本來權利範圍的保護。按照這點來說的話，就要求不僅僅是專利申請前就已進行生產銷售的行為人，所有人都要能對既存的部材或物質自由地進行生產銷售。如果這樣考慮，通過對先使用進行類推適用，從而限制《專利法》第 101 條第 2 號、5 號下的權利行使的範圍，也不被認為是合適的。



新聞雷達站

用藥安全資訊

藥物回收資訊

有關瑞士 Essex Chemie AG 回收一批 PegIntron Pen 50µg 藥品

瑞士衛生單位於 99 年 11 月 25 日發布訊息—Essex Chemie AG 回收 1 批 PegIntron Pen 50µg (peginterferon alfa-2b) 藥品，批號：55419。回收原因為筆內真空狀態可能導致玻璃破碎，故予以回收該批號藥品。

peginterferon alfa-2b 為用於治療慢性 C 型肝炎之藥品，經查，衛生署並未核准該公司製造之該藥品

有關加拿大 McNeil 公司自主回收 children's Benadryl Allergy Meltaways tablets

加拿大衛生部 (Health Canada) 於 2010 年 11 月 24 日發布回收訊息—加拿大 McNeil 公司 (Johnson & Johnsons 集團) 自主回收加拿大販售之 Benadryl Allergy Meltaways products (Diphenhydramine)。回收原因為發現該藥品之品質管控有疑慮，因此廠商自主回收該藥品，同時呼籲批發商及藥師立即停止販售該品。

Diphenhydramine 為抗過敏藥品，經查，衛生署並未核准該公司製造之該藥品

食品藥物管理局說明有關澳門 G&G Food Supplies Limited UK 公司回收 NATURE'S VITAL GINGKO BILOBA 銀杏活血醒腦丸及 NATURE'S VITAL MILK THISTLE 奶薊子清肝寶

澳門衛生單位於 2010 年 11 月 18 日發布藥品回收訊息，有關 G&G Food Supplies Limited UK 公司回收批號為 0151102 的「NATURE'S VITAL GINGKO BILOBA 銀杏活血醒腦丸」及批號為 0162001 的「NATURE'S VITAL MILK THISTLE 奶薊子清肝寶」，回收原因為澳門衛生局對當地的中成藥作例行抽檢時，發現該二產品所含的黴菌、酵母菌及細菌總數超出藥典的標準，因此要求該公司回收上述批號產品。

「銀杏活血醒腦丸」為改善血液循環劑，「奶薊子清肝寶」為治療肝疾病藥物，經查國內並未核准 G&G Food Supplies Limited UK 公司之該等藥品。

食品藥物管理局說明有關中國衛生單位要求江西新贛江藥業有限公司回收磷黴素鈣膠囊 (Fosfomycin Calcium)

中國衛生單位於 2010 年 11 月 16 日發布藥品回收訊息，有關江西新贛江藥業有限公司回收磷黴素鈣膠囊 (Fosfomycin Calcium)，回收原因為中國食品藥品監管部門於藥品監督檢查中發現該藥品之品質有問題，因此中國衛生單位要求該公司回收該產品。

「磷黴素鈣膠囊 (Fosfomycin Calcium)」為抗生素製劑，經查國內並未核准江西新贛江藥業有限公司製造之該藥品。

食品藥物管理局說明有關英國衛生單位提醒醫療人員注意 Merck Serono UK 公司製造之 GONAL-f 450IU/0.75ml(Follitropin alfa)針劑筆標籤之濃度標示錯誤

英國衛生單位於 2010 年 11 月 15 日發布警訊，有關 Merck Serono UK 公司提醒醫療人員注意 GONAL-f 450IU/0.75ml (Follitropin alfa) 針劑筆標籤之濃度標示錯誤(批號 Y16B6566、Y16B8134、Y17B0532、Y17B3604、Y17B5827 及 Y18B0602)，應標示為 450IU/0.75ml，誤標示為 450IU/0.5ml，雖然該產品標籤之濃度標示錯誤不影響藥品劑量，該公司仍提醒醫療人員注意其標示錯誤。

「GONAL-f 450IU/0.75ml (Follitropin alfa)針劑筆」為荷爾蒙製劑，經查衛生署未核准 Merck Serono UK 藥廠製造之該藥品。

食品藥物管理局說明有關日本共和藥品工業株式會社及金星藥品工業株式會社回收 lithium carbonate 200mg 錠劑

日本衛生單位於 2010 年 11 月 9 日發布回收訊息，日本共和藥品工業株式會社及金星藥品工業株式會社回收 lithium carbonate 200mg 錠劑 (共和藥品工業株式會社計 72 批；金星藥品工業株式會社計 171 批)。回收原因為留樣品溶離度試驗結果未達標準，廠商自主回收該產品。

lithium carbonate 錠劑適應症為躁鬱症及預防躁鬱症。經查，衛生署並未核准該公司之此藥品。

食品藥物管理局說明有關禾利行股份有限公司主動回收 佑而康錠 Euglucon Tablets 5mg (Glyburide) 之事宜

依據禾利行股份有限公司 99 年 11 月 8 日通知食品藥物管理局，已主動回收

Euglucon Tablets 5mg，批號 M0073、M0074 及 M0076，回收原因為進行持續性安定試驗過程中發現，批號 M0073 之藥品於儲存 3 年後，其降解產物含量超出預設之規格標準，雖然該降解產物無藥品安全之疑慮，且藥品效價仍在標準範圍之內，禾利行股份有限公司仍主動回收超過 3 年期限之藥品(有效期限 4 年)。

經查衛生署核准「衛署藥輸字第 014586 號佑而康錠 Euglucon Tablets」，其適應症為「糖尿病」，藥商為禾利行股份有限公司，目前食品藥物管理局已函請廠商儘速完成回收作業，並副知各醫療院所及相關公會轉知會員，應小心偵測已使用該藥品病患是否發生不良反應。

食品藥物管理局說明有關香港嘉倫製藥廠自主回收珮夫人特強治咳露 N10 及珮夫人特強治咳露 N10 (焦糖味)

香港衛生單位於 2010 年 11 月 4 日發布藥品回收訊息，嘉倫製藥廠回收兩款共 16 批藥劑製品，包括 9 批「珮夫人特強治咳露 N10」及 7 批「珮夫人特強治咳露 N10 (焦糖味)」，回收原因為在一瓶「珮夫人特強治咳露 N10 (焦糖味)」瓶內發現一些玻璃碎屑，因此該公司自主回收上述批號產品。

「珮夫人特強治咳露 N10」及「珮夫人特強治咳露 N10 (焦糖味)」為治療傷風及咳嗽劑，經查國內並未核准嘉倫製藥廠製造之該等藥品。

食品藥物管理局說明有關瑞士 Novo Nordisk (諾和諾德)公司自主回收 GlucaGen Hypokit® (Glucagon)注射劑

瑞士衛生單位於 2010 年 10 月 27 日發布藥品回收訊息，Novo Nordisk (諾和諾德)公司回收 GlucaGen Hypokit® (Glucagon)注射劑，批號為：YW60469、YW60462、YW60411、YW60452，回收原因為由於生產線的問題，而導致玻璃小瓶破損，因此該公司自主回收上述批號產品。

Glucagon 為一昇糖劑，用於使用胰島素治療糖尿病患所致之嚴重低血糖，經查國內並未核准 NovoNordisk(諾和諾德)公司製造之該針劑藥品。

食品藥物管理局說明有關美國 Sandoz (山德士)公司自主回收 24 批 Methotrexate®注射劑

美國食品藥物管理局於 2010 年 10 月 28 日發布藥品回收訊息，Sandoz (山德士)公司回收共 24 批 Methotrexate®注射劑(50mg/2ml 計 14 批、250mg/10mL 計 10 批)，

回收原因為該公司品管部門發現該藥品 4 個批號中的玻璃瓶內有小碎片，此碎片為玻璃脫層所導致，注射於體內可能導致不良反應，因此該公司自主回收該 4 個批號前後共 24 批產品。

Methotrexate®注射劑為一抗惡性腫瘤劑，經查，國內並未核准 Sandoz(山德士)公司製造之該針劑藥品。

醫藥品相關資訊

市售化粧品標示「有機」乙事，食品藥物管理局說明

有關消費者文教基金會指出市售化粧品標示「有機」問題乙事，經查，化粧品之包裝標示，應依規定詳實刊載，如有標示不實，將依化粧品衛生管理條例之有關規定處理。

有關有機化粧品之管理規範與審查機制，目前國際間尚無一致性之認定標準，衛生署食品藥物管理局已納入 99 年度研究計畫中，該計畫將參考國際間與國內相關產品之管理規範，整合業者、專家學者與公協會所提意見內容，將於年底前提出成果報告，未來將視研究結論，儘速提食品藥物管理局化粧品專家委員會討論，以供業者依循。

香港產製之「咳喘平膠囊」中成藥含過量微生物

有關香港衛生署公布回收香港美利加藥廠所生產之「咳喘平膠囊(批號為 724345 及 927111)」中成藥，因含過量微生物，民眾在不知情的狀況下服用，可能對健康造成傷害。

衛生署中醫藥委員會接獲相關訊息，立即查證國內並未核准進口「咳喘平膠囊」藥品。

食品藥物管理局說明含 Propoxyphene 成分藥品之用藥安全資訊

美國 FDA 近期發布有關 Propoxyphene 成分藥品之用藥安全資訊，依據研究發現，過量使用含該成分藥品可能產生心臟毒性之風險，引起心臟節律不正常，經評估其風險大於臨床效益，因此決議將含該成分藥品撤離市場。

經查國內核准含該成分藥品許可證共計 5 張，均屬管制藥品，所核適應症為「輕度到中度疼痛之緩解」，其中 1 張為 Propoxyphene 單方止痛劑屬於第二級管制藥品，其餘 4 張為與 Paracetamol 組合之複方製劑屬於第四級管制藥品。衛生署曾於

98年7月1日發布新聞稿，提醒醫療人員應注意含該成分藥品過量使用之風險，切勿超過仿單記載之治療劑量，並小心監控病人之心臟相關不良反應。

另查，衛生署公告「醫師為非癌症慢性頑固性疼痛病人長期處方成癮性麻醉藥品注意事項」，規範 Propoxyphene 單方止痛劑，醫師應在使用其他藥物及方式控制疼痛無效後，始得考慮為該類病人長期處方使用該成分藥品。此外，該類病人經主治醫師認定需長期使用該成分藥品治療時，應會診麻醉(或疼痛)、精神及相關科。另有關 Propoxyphene 與 Paracetamol 之複方製劑，仿單亦標示「病人應依醫師指示使用，不得過量使用。長期過量使用可能造成藥物依賴性」等警語。

食品藥物管理局表示，我國對於 Propoxyphene 成分藥品之管理相對於國外已較為嚴格，為確保病人用藥安全，食品藥物管理局將儘速收集國內、外相關臨床使用及安全評估資料後，儘速提藥物安全評估委員會，進行藥品安全再評估作業。

食品藥物管理局同時提醒正在服用該成分藥品之病患，應遵從醫師指示使用含該成分藥品，切勿過量使用，若有任何疑問或不適，應儘快洽詢開立處方醫師。

有關藥品「克流感膠囊」效期展延至七年說明

品有效期限之展延，係依據衛生署公告之「藥品安定性試驗基準」相關規定辦理，有關「克流感膠囊」之架儲期可達七年，係衛生署食品藥物管理局依據廠商所提供該品已達七年之安定性試驗報告，顯示至七年仍然合格有效，並兼顧善用防疫藥品，故於98年2月19日同意衛生署疾病管制局儲備之屆期克流感膠囊效期展延至七年。食品藥物管理局表示，藥品效期展期是常見的情形，不管是新藥或學名藥，只要有科學數據資料證實於效期合格有效，依法即可核准展期。

克流感膠囊於各先進國家亦均已核准七年之有效期間，如美國於2007年12月3日核准其效期展延至七年；歐盟則於2009年5月7日核准，並同時建議如持有已屆標示效期之克流感膠囊，因其效期仍可再延長二年，故勿予丟棄，仍可使用；澳洲亦於2009年5月1日核准效期展延至七年。

准予展延衛生署疾病管制局因應大流行儲備用藥—克流感膠囊效期為七年，與國際間對於克流感膠囊效期之核准情形一致，且該品亦經檢驗合格，民眾可安心使用。

衛生署未曾核准含胎盤素成分之西藥藥品

對於含有胎盤素成分產品之管理，食品藥物管理局說明，如為注射劑，應以藥品列管，且衛生署並未核准任何含有胎盤素之西藥藥品許可證，為確保民眾用藥安全與健康，食品藥物管理局呼籲民眾切勿購買使用。

凡是屬於藥品應依藥事法第 39 條之規定，向衛生署申請藥品查驗登記，經審查核准後，由衛生署發給藥品許可證，該藥品才能製造或輸入國內。如藥品未經核准擅自製造或是輸入國內，依藥事法第 20 條及 22 條規定，則分別屬於偽藥或是禁藥。如經查獲，依藥事法第 82 及 83 條規定，移送法辦。

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. 為加強督導地方衛生機關取締不法之化粧品，請民眾共同監督檢舉非法，已設置為民服務電子信箱 http://www.fda.gov.tw/people_mail.aspx 及檢舉傳真：02-2523-0155，供民眾檢舉及諮詢。民眾如因購用之化粧品發現有不良品或不良反應發生時，可通報衛生署所建置「全國化粧品不良品通報系統」，網址：<http://cosmetic-recall.doh.gov.tw>，通報專線：02-2358-7343。
3. 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。
4. 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

Amgen 想買 Actelion 搶罕病新藥

知情人士透露，全球最大生技業者安進公司（Amgen）正考慮提議收購瑞士生技公司 Actelion，以取得罕見疾病新藥。

知情人士說，Actelion 最近獲知安進可能提出收購提議，最快本周就可能上門接洽，不過安進尚未做出最終決定。他們還說，Actelion 創辦人兼執行長克洛澤爾（Jean-Paul Clozel）已和羅氏、嬌生和必治妥施貴寶等藥廠商議，討論讓這些公司入股 Actelion，以抵禦安進可能發動的併購攻勢。

Wyser-Pratte 管理公司主管懷瑟裴瑞特指出，Actelion 顯然正試圖和羅氏協商封殺這樁併購案。他預估，Actelion 的收購價碼可能為每股 70 瑞士法郎。受收購傳聞激勵，Actelion 股價 17 日早盤暴漲近 11.5% 至 55.8 瑞郎；安進股價跌 1.4% 至 53.76 美元。

針對收購傳聞，安進發言人波克拒絕置評。Actelion 則發表聲明說，定期和同業交換意見是常態。

Actelion 市值達 65 億瑞郎（65 億美元），是全球最大肺動脈高血壓藥品製造商。Helvea 公司分析師齊里恩預期，Actelion 的喘可利（Tracleer）可望在 2015 年時為公司賺進 21 億美元，且兩款進入最後測試階段的新藥可望在未來帶入更多銷售。

Cowen 公司分析師施密特指出，安進已表明朝海外擴張的雄心，而 Actelion 的歐洲事業強，在特殊藥品市場也大有斬獲。安進研發部門執行副總裁裴穆特（Roger Perlmutter）15 日受訪時表示，可能藉併購擴張美國以外的市場版圖，取得癌症和免疫學領域以外的產品。

齊里恩也說，安進關節炎藥品恩博（Enbrel）等暢銷產品面臨競爭壓力，拖累去年營收下滑，此時收購 Actelion 應能帶來穩定營收成長。他指出，收購 Actelion 好處之一，是肺動脈高血壓藥品市場會持續成長，因為遭診斷出此病症並接受治療的民眾仍屬少數，其專業銷售團隊對安進進軍肺疾藥品市場大有助益。（資料來源：經濟日報）

GSK：健保藥價調查 違公平交易原則

全球前三大藥廠英國葛蘭素史克（GSK）藥廠亞太區總裁韋伯（Christophe Weber）11 月 4 日表示，台灣的健保藥價調查為全世界獨有的作法，有違公平交易原則。

GSK 是全球第一大藥廠，亞太市場去年營業額 9.65 億英鎊（約新台幣 471.6 億元），為全球第一大藥廠。

韋伯表示，GSK 可以理解全球各國為降低醫藥公共支出，政府都會與藥廠進行議價，但唯有台灣的衛生署實施健保藥價調查，這種制度有違反公平交易原則。

韋伯指出，衛生署每次進行藥價調後，接著定出藥廠和醫院必須遵守的固定比例藥價差額，限制藥廠和醫院之間的市場交易行為。

韋伯強調，台灣藥價調查經常讓藥廠無所適從，衛生署對藥價調查經常是說做就做，毫無時間規範，每次調查完成後，藥廠一定會被要求藥品價格大幅調降。

衛生署 2000 年起，依「全民健康保險藥價基準」每兩年展開一次藥價調查，上一波藥價調查時間在 2008 年，今年衛生署再度要求進行藥價調查。

像台灣這樣已實施健保的國家，韋伯呼籲應降低心血管用藥等慢性病的給付額度，讓民眾自付更多的金額，或者擴大學名藥使用比例；對於癌症等較具高風險的疾病，提高健保給付比重。(資料來源：經濟日報)

生技新藥條例修正 初審沒過

生技新藥發展條例第 3 條修正草案立院初審意外被封殺！藍綠立委質疑，業界施壓政府放寬該條例租稅優惠適用對象，因此立法院經濟委員會 11 月 4 日決定暫時不審查，將擇期召開公聽會後再說。

立法院經委會審查生技新藥條例第 3 條修正草案，經濟部建議修正適用租稅優惠的高風險醫療器材定義，由現行條文「植入或置入人體內屬的第三類等級之醫療器材」，修改為「第三類等級的醫療器材」。

工業局表示，生技新藥條例自民國 96 年公布之後，僅有科研、和康、喜樂、怡忠與雙美，總計 5 家醫療器材廠商取得生技新藥條例的租稅優惠，顯見醫療器材適用門檻過高，建議修改放寬醫療器材標準，把「植入或置入人體內」的要件拿掉。

一旦拿掉植入或置入人體內的要件，工業局舉例，體外試驗劑、醫療電子或隱形眼鏡等，均可以納入租稅獎勵研發項目。

對此立委提出質疑表示，3 年前才三讀通過的法條，此時提出要修正放寬適用範圍，而且只修正高風險醫療器材項目，固然會讓人疑慮，經濟部是否遭到施壓，建議先召開公聽會，廣聽外界意見之後再審查法案。另外，有鑑於中研院生醫所所長陳垣崇疑似涉入貪污圖利之嫌，認為經濟部應該在生技新藥條例訂定利益迴避條款。此外，生技新藥條例可能會與產創條例發生競合關係，廠商可以拿某些項目申請生技新藥租稅獎勵，其餘則去申請產創條例的研發抵減，如今，政府又放寬醫療器材適用範圍，不太妥當。

施顏祥回應，生技新藥適用的租稅獎勵優於產創條例。(資料來源：工商時報)

瑞士奈科明藥廠 收購廣東天普醫藥

瑞士製藥公司奈科明(Nycomed)宣布，以 2.14 億美元收購廣東天普生化醫藥公司 51.34% 的股權，成為控股股東。這項交易預料將使奈科明在中國的年銷售額增加一倍，至 1.1 億歐元 (台幣 46.6 億)，並藉此推動中國醫療產品出口到其他新興市場和西方市場。(資料來源：聯合晚報)

高劑量斯達汀 更降心血管風險

根據醫學期刊「刺胳針」(The Lancet)在網路發表的一份報告，相較於服用標準劑量的降血脂藥物斯達汀(statins)，服用較高劑量的斯達汀類藥物，可降低 1/7 的心臟病與中風風險。

這項研究檢視 5 項試驗，大約有 4 萬名患者參與，醫生建議他們降低血液中的膽固醇，有些人接受標準劑量的斯達汀類藥物治療，有些接受密集治療。經過一年，服用較高劑量斯達汀類藥物的人，在心臟病、接受冠狀動脈繞道術與中風病例上「大幅降低」，比服用標準劑量的患者低 15%。

斯達汀類藥物是全球銷量最好的處方藥，能降低血液中會阻塞動脈的「壞」膽固醇。

在研究中，英國科學家發現，在高風險患者中，相較於服用劑量低的人，服用高劑量斯達汀類藥物的患者，可降低 6% 心臟病發作、動脈阻塞或是中風的風險。但死於心血管疾病的比率卻沒有差別。(資料來源：法新社)

植物品種法翻修 政院通過

行政院會 11 月 4 日通過「植物品種及種苗法」修正草案，配合「專利法」修正草案開放植物專利，未來植物生物技術同時受到專利權及品種權保護，專利權、品種權分屬不同人時，得協議交互授權。

如協議不成，專利權人得向中央主管機關申請強制授權。專利權人取得的強制授權無實施期間的限制。

促進國內生技產業發展，「專利法」修正草案開放植物作為發明專利標的，「專利法」修正草案已送請立法院審議。行政院會昨日通過「植物品種及種苗法」修正草案，增訂專利權與品種權的協議交互授權機制。

未來專利權及品種權分屬不同人時，植物專利權人為利用專利權必須實施他人的品種權者，專利權人得與品種權人協議交互授權。協議不成，始得申請強制授權。(資料來源：經濟日報)

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

藥技通訊

Pharmaceutical Communication Monthly

製藥業界最值得珍藏的月刊雜誌



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。