




170

2012年三月號

本期焦點：2011 自體免疫系統疾病治療市場概述--類風濕性關節炎藥物市場

## 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



# 藥技通訊

## Pharmaceutical Communication Monthly

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：林素玲  
執行編輯：王湘儀、何仲平  
電子郵件信箱：sulinling@pitdc.org.tw  
網站：http://www.pitdc.org.tw/  
發行日期：中華民國一〇一年三月二十五日  
發行類別：月刊  
電話：(02) 66251166 傳真：(02) 66251177  
零售價：每期 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

2011 年日本醫藥市場概述-上 --- 03

### 專題報導

☞ 2011 自體免疫系統疾病治療市場概述  
--類風濕性關節炎藥物市場----- 05  
☞ 2010 年美國核准治療類風濕性關節炎  
相關醫藥專利 ----- 07

藥政專欄 ----- 12

### 知識寶庫

☞ 引介中國專利先用權制度 ----- 30

食品藥物管理局 100 年度新藥查驗登記  
審查成果 ----- 33

新聞雷達站 ----- 35

### 本期特區

- **2011年日本醫藥市場概述-上**  
據Espicom在2011年的報告中指出，日本製藥產業2011年至2016年年平均複合成長率為1.5%至2.0%間，到2016年市場值將可達1,340億美元，相當於該國生產總值(GDP)的2.1%。.....
- **2011自體免疫系統疾病治療市場概述--類風濕性關節炎藥物市場**  
2011年9月英國Visiongain出版有關RA的市場報告，報告中指出，2010年全球治療類風濕性關節炎藥物市場(rheumatoid arthritis, RA)藥物市場為127億美元，並預測從2011年至2021年該類疾病用藥市場成長率強勁，到2015年市場173億美元。.....

## 2011 年日本醫藥市場概述-上

編撰 藥技中心 林素玲

Espicom 在 2011 年的報告中指出，日本製藥產業 2011 年至 2016 年年平均複合成長率為 1.5% 至 2.0% 間，到 2016 年市場值將可達 1,340 億美元，相當於該國生產總值 (GDP) 的 2.1%。目前日本為全球第二大醫藥市場國，預計 2016 年中國將超越日本，日本將退居為世界排名第三，亞太地區排名第二大的醫藥品市場國。

日本 IMS 在 2012 年公開的統計報告指出，2011 年日本醫藥市場銷售值相較於 2010 年成長 6.9%，約為 1,244 億美元(日幣 34,858 億日圓)，藥品銷售通路以藥房通路成長最快速，逐漸逼近醫院通路的銷售值—2003 年醫院通路佔總銷售值 44.4%，到 2011 年已下滑至 39.04%，而藥房通路則從 2003 年的 26.9%，快速成長至 2011 年的 36.76%，市場通路逐漸由藥局通路取代。

表一：日本 2010-2011 年醫藥品銷售市場(單位：百萬美元)

	2011 年	2010 年	成長	2011 年市佔率
醫院	48,585.36	45,836.25	6.0%	39.04%
開業診所	30,108.84	28,244.69	6.6%	24.20%
其他(藥局)	45,751.52	42,362.52	8.0%	36.76%
合計	124,445.71	116,442.46	6.9%	100%

備註：1 日圓=0.013125 美元 資料來源：IMS Japan 藥技中心整理(2012/02/29)

日本政府總務省 2011 年統計的人口數，日本約有 1.275 億人口，相較於 2005 年增長率僅為 0.2%，人口增長呈現停滯狀態。平均年齡為 44 歲，超過 65 歲的人口佔總人口數的 23%，國民平均壽命為 83 歲。過去幾年人口成長率逐年萎縮，預估 2009 年到 2014 年人口呈負成長，成長率約在 0.23% 至 0% 之間。日本預估到 2050 年將近 40% 的人口年齡會超過 65 歲，是一個高齡化極為快速的國家。這將使日本政府面臨極巨大的醫療預算壓力，也迫使日本將躍居全球第二高醫療支出的國家，個人醫療支出在 2016 年將成為亞太地區第二高的國家，這是因為高齡化的人口創造高藥品需求的結果。

在日本，個人的醫療支出是美國個人醫療支出的 1/2，但平均壽命卻較美國長，2009 年美國醫療支出佔 GDP 的 16.2%，而日本僅為美國的 1/2 (為 8.3%)。雖然日本醫療支出遠不及美國的 1/2，但比起其他亞洲國家，日本仍是醫療支出最大的國家，且日本也是全球老年人口最嚴重的國家，人口呈現老化與衰退，預估到 2050 年後超過 65 歲人口將佔日本總人口數的 2/5，推估未來醫療支出佔 GDP 的比重將愈來愈重。人口老化的日本，癌症、心臟疾病及心血管疾病是當前三大死亡主要原因。

2011 年日本市場成長率最高的為抗血栓用藥，成長率為 16.7%，銷售值已超過 47 億美元，其次是中樞神經用藥，成長率為 15.2%，銷售值也超過 36 億美元。而市場銷

售第一名仍屬腎素-血管緊張素系統用藥，佔該國藥品銷售額的7%以上，其次是抗腫瘤用藥。

表二：日本2010年與2011年前十大類治療藥品市場銷售值(單位：百萬美元)

排名		分類	2010年	2011年	成長
2010	2011				
1	1	腎素-血管緊張素系統 (renin-angiotensin system, RAS)	8,147.8	8,566.5	5.1%
2	2	抗腫瘤	7,742.4	8,205.8	6.0%
3	3	動脈粥樣硬化劑與脂質調節劑	5,646.1	5,875.9	4.1%
4	4	制酸劑、消脹、抗潰瘍等用藥	5,642.3	5,709.3	1.2%
5	5	全身性抗菌劑	5,120.2	5,117.0	-0.1%
6	7	抗血栓用藥	4,331.1	4,730.4	16.7%
7	6	糖尿病用藥	4,314.0	5,032.4	9.2%
8	0	鈣離子通道阻斷劑	3,851.4	-	-
9	8	精神科用藥	3,783.5	4,035.7	6.7%
10	9	氣喘及慢性肺阻塞用藥	3,655.7	3,997.9	9.4%
11	10	其他中樞神經用藥	3,143.0	3,620.8	15.2%

備註：1日圓=0.013125美元 資料來源：IMS Japan 藥技中心整理(2012/02/29)

#### 參考資料

1. Thomson Reuters, The Japanese Generic Drug Market: opportunities and strategies for success
2. thepharmaletter, 9 Aug 2011, Generic penetration of Japanese pharma likely to fall short of 2012 government target
3. Espicom, Q3 2011, Japan World Pharmaceutical Market
4. 各公司財報

~~下期待續~~



# 專題報導

## 2011 自體免疫系統疾病治療市場概述

### --類風濕性關節炎藥物市場--

編撰：藥技中心 林素玲

2011年9月英國 Visiongain 出版有關類風濕性關節炎藥物(rheumatoid arthritis, RA)的市場報告,報告中指出2010年全球RA藥物市場值為127億美元,並預測從2011年至2021年該類疾病用藥市場成長率強勁,到2015年市場值可攀爬至173億美元。2010暢銷的RA 7種藥物中,Remicade、Enbrel、Rituxan、Humira這4種為生物製劑,另外Celebrex、Mobic、Voltaren為小分子藥物,生物製劑是此疾病治療的主力,市場值均呈現成長趨勢,而小分子藥物則是受制於學名藥的競爭,市場值以緩慢的速度下滑。

表一：RA Top 5 的藥物銷售狀況(單位：億美元)

商品名	主成分	公司	2008	2009	2010
Remicade	Infliximab	J&J, Mitsubishi Tanabe Pharma, Centocor	63.24	72.08	80.64
Enbrel	Etanercept	Amgen, Pfizer, Takeda	64.81	66.76	72.78
Rituxan, MabThera	Rituximab	Roche, Gnentech, Biogen Idec, Chugai	56.78	58.35	60.93
Humira	Adalimumab	Abbott Lab, Eisai	45.44	55.69	67.11
Celebrex	Celecoxib	Pfizer	24.89	23.83	23.74
Mobic	Meloxicam	Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo	-	6.07	6.05
Voltaren	Diclofenac sodium	Novartis	8.07	7.99	7.91

資料來源：美國 FDA Orange book、MedAdNews、各公司財報

以 Diclofenac sodium 產品而言，在美國已超過 10 家以上的學名藥被核准上市，全球市場值在 2009 年為 36.94 億美元，2010 年到達 40.11 億美元，成長率為 9.6%，單美國市場成長率已達 12.7%，從 2009 年的 6.38 億美元成長至 2010 年的 7.19 億美元，拉丁美洲則為全球成長率最高的地區，達 18.1%，從 2009 年的 8.42 億美元成長至 2010 年的 9.43 億美元。Diclofenac sodium 是治療 RA 小分子藥物中市場成長率最高的藥品，在台灣包括正和、永勝、皇佳、信東、中美兄弟、五洲、永信、生達、杏輝等超過 50 家藥廠領有該藥藥證。在美國該藥於 1991 年 3 月以眼科用滴劑上市，2007 年增加適應症用於治療 RA，並以局部外用軟膏的劑型上市；軟膏劑上市後三年市場值已見疲態，但口服製劑市場值與使用量都呈現成長趨勢。另外全球銷售第一名的 RA 藥物 Remicade，其適應症還包括克隆氏症(Crohn's disease)、乾癬性關節炎(Psoriatic arthritis)。而即便專利即將在今年 3 月到期，但由於生技學名藥門檻高，漲勢仍可觀，2010 年成長率雖然不如 2009 年，但仍成長 12%。

表二：RA Top 7 治療藥物專利狀況

商品名	美國核准日	專利號	到期日
Remicade	Aug 24, 1998	CA2106299	Mar 18, 2012
Enbrel	Nov 02, 1998	CA2476934	Feb 27, 2023
		CA2123593	Sep 14, 2013
		US7246477	Jul 29, 2024
		US36755	Oct 23, 2012
Rituxan, MabThera	Nov 26, 1997	CA2149329	Nov 12, 2013
		CA1336826	Aug 29, 2012
		US5736137	Apr 07, 2015
Humira	Dec 31, 2002	CA2243249	Feb 10, 2017
Celebrex	Dec 31/1998	CA2267186	Oct 14, 2017
		CA2177576	Nov 14, 2014
		US5972986	Apr 14, 2018
		US5466823	Nov 30, 2013
		US5563165	Nov 30, 2013
Mobic	Jun 01, 2004	US5760068	Jun 02, 2015
		US6184220	Sep 25, 2019
Voltaren	Oct 17, 2007	US7662858	Feb 24, 2029
		US5607690	Apr 13, 2014

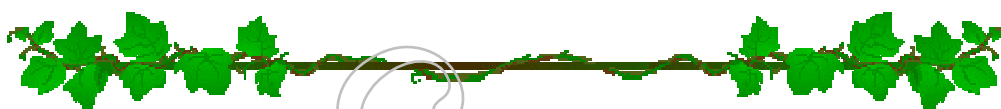
資料來源：美國 FDA Orange book 與 Drug Bank

資料來源

1. Veloxis Pharmaceuticals, Nov 10, 2011, The immunosuppression market

2. BCC Research, Oct 2011, Drugs and Treatments for Autoimmune Diseases: Global Markets
3. Markets and markets, Sep 2009, Global Autoimmune Treatment Market Worth US\$68.81 Billion by 2014
4. Global Information, Inc., Oct 31, 2011, Global Market for Autoimmune Treatments to Reach \$55 Billion in 2016
5. MarketWahct, May 26, 2011, Stocks to watch in the MS drug market
6. 各公司發布之財報及研發訊息

~~下期將持續針對各類免疫系統疾病藥物市場作一概述~~



## 2011 年美國核准類風濕性關節炎相關醫藥專利

藥技中心 林素玲整理

Genetic polymorphisms associated with rheumatoid arthritis, methods of detection and uses thereof

Patent No.	7,863,021
Assignee	Celera Corporation (Alameda, CA)
Filed Date	September 4, 2008
Abstract	The present invention provides compositions and methods based on genetic polymorphisms that are associated with autoimmune disease, particularly rheumatoid arthritis. For example, the present invention relates to nucleic acid molecules containing the polymorphisms, variant proteins encoded by these nucleic acid molecules, reagents for detecting the polymorphic nucleic acid molecules and variant proteins, and methods of using the nucleic acid molecules and proteins as well as methods of using reagents for their detection.

Optical imaging of rheumatoid arthritis

Patent No.	7,879,314
Assignee	Bayer Schering Pharma AG (Berlin, DE)
Filed Date	June 28, 2006
Abstract	The present invention concerns the use of indocarbocyanine dyes, in

	particular indotricarbocyanine dyes for the diagnosis of inflammatory diseases, in particular rheumatoid arthritis, methods of diagnosing inflammatory diseases and an apparatus useful to carry out the method of diagnosing.
--	--

#### Method of detecting auto-antibodies from patients suffering from rheumatoid arthritis, a peptide and an assay kit

Patent No.	7,888,133
Assignee	Stichting Voor De Technische Wetenschappen (Utrecht, NL)
Filed Date	December 11, 2002
Abstract	The invention relates to method of detecting autoantibodies from patients suffering from rheumatoid arthritis. To this end, according to the invention, at least two peptide units are used of which at least one peptide unit comprises a part not derived from (pro)filaggrin, fibrin, fibrinogen, vimentin, cytokeratin 1 and cytokeratin 9, and which peptide unit comprises the motif XG, and a peptide unit comprising the motif XnonG, wherein X is a citrulline or an analogue thereof, and nonG is an amino acid other than glycine.

#### Therapeutic composition for the treatment of rheumatoid arthritis

Patent No.	7,901,676
Assignee	Epidyme Limited (Berkshire, GB)
Filed Date	April 7, 2004
Abstract	A therapeutic composition and a method for rheumatoid arthritis is described. The composition comprises purified beta-glucuronidase at a concentration of between 200 and 10,000 Fishman units/ml and purified collagen at a concentration of between 0.5 and 2.5 mg/ml. The composition is administered by transdermal infusion or intradermal injection.

#### Method of preventing the development of rheumatoid arthritis in subjects with undifferentiated arthritis

Patent No.	7,915,222
Assignee	Bristol-Myers Squibb Company (Princeton, NJ)
Filed Date	May 1, 2009
Abstract	The invention relates to methods and compositions for treating undifferentiated arthritis (UA) and/or preventing the development of rheumatoid arthritis (RA) in subjects with UA by administering to a subject in need thereof an effective amount of soluble CTLA4 molecule.

#### H19 silencing nucleic acid agents for treating rheumatoid arthritis

Patent No.	7,928,083
Assignee	Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem (Jerusalem, IL)



Filed Date	January 16, 2008
Abstract	The invention relates to the treatment of rheumatoid arthritis, particularly to the use of nucleic acid agents capable of silencing H19 for the treatment of rheumatoid arthritis. The invention provides methods for ameliorating rheumatoid arthritis and symptoms associated therewith, utilizing gene silencing oligonucleotides such as small interfering RNA (siRNA) agents directed to H19.

#### Gene expression profiling for identification monitoring and treatment of rheumatoid arthritis

Patent No.	7,935,482
Assignee	Source Precision Medicine, Inc. (Boulder, CO)
Filed Date	September 27, 2006
Abstract	A method is provided in various embodiments for determining a profile data set for a subject with rheumatoid arthritis or inflammatory conditions related to rheumatoid arthritis based on a sample from the subject, wherein the sample provides a source of RNAs. The method includes using amplification for measuring the amount of RNA corresponding to at least 2 constituents from Tables 1-2 and Tables 4-10. The profile data set comprises the measure of each constituent, and amplification is performed under measurement conditions that are substantially repeatable.

#### Combined measurement of anti-CCP and serum amyloid A to assess rheumatoid arthritis

Patent No.	7,981,693
Assignee	Roche Diagnostics Operations, Inc. (Indianapolis, IN)
Filed Date	August 24, 2006
Abstract	The present invention relates to a method aiding in the assessment of rheumatoid arthritis. The method especially is used in assessing the absence or presence of rheumatoid arthritis in vitro. It can be best practiced by analyzing biochemical markers, comprising measuring in a sample the concentration of anti-CCP and serum amyloid A and correlating the concentrations determined to the absence or presence of rheumatoid arthritis. To further improve the assessment of RA in a method of this invention the level of one or more additional marker may be determined together with anti-CCP and serum amyloid A and be correlated to the absence or presence of RA. The invention also relates to the use of a marker panel comprising anti-CCP and serum amyloid A in the diagnosis of rheumatoid arthritis and it teaches a kit for performing the method of the invention.

#### Chronic rheumatoid arthritis therapy containing IL-6 antagonist as effective component

Patent No.	8,017,121
Assignee	Chugai Seiyaku Kabushika Kaisha (Tokyo, JP) Kishimoto; Tadamistu (Osaka, JP)
Filed Date	January 9, 2001

Abstract	There is provided a synovial cell growth inhibitor, or a pharmaceutical composition for treatment of chronic rheumatoid arthritis based on the synovial cell growth inhibitor. The pharmaceutical composition for treatment of chronic rheumatoid arthritis or synovial cell growth inhibitor contains an IL-6 antagonist, such as IL-6 antibody or IL-6R antibody, as an effective component.
----------	--

#### Assessing risk of disease progression in rheumatoid arthritis patients

Patent No.	8,058,013
Assignee	Roche Diagnostics Operations, Inc. (Indianapolis, IN)
Filed Date	March 27, 2009
Abstract	Disclosed is an in vitro method aiding in the further assessment of patients suffering from rheumatoid arthritis. The method especially is used in assessing whether an RA patient is at risk of disease progression. The method is for example practiced by analyzing biochemical markers, comprising measuring in a sample the concentration of at least C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 and correlating the concentrations determined to the likelihood of an underlying rapidly progressing form of RA. A patient at high risk of a rapidly progressing disease might be a patient in need for treatment or if already treated in need for a different and more effective treatment. The invention also relates to the use of a marker panel comprising C-reactive protein and interleukin-6 in the assessment of a patient with rheumatoid arthritis and it teaches a protein array device and kit, respectively, for performing the method of the invention.

#### Method to assess the severity of rheumatoid arthritis by measuring anti-CCP and serum amyloid A

Patent No.	8,062,907
Assignee	Roche Diagnostics Operations, Inc. (Indianapolis, IN)
Filed Date	February 10, 2011
Abstract	Disclosed is a method for assessing a severity of rheumatoid arthritis. The method involves measuring in a patient sample a concentration of anti-cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) and serum amyloid A, combining the concentrations determined to obtain a combined value, and comparing the combined value to a cut-off value established from a reference population. In another method, a marker selected from the group consisting of C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), S100 protein, osteopontin, rheumatoid factor (RF), matrix metalloprotease 1 (MMP-1), matrix metalloprotease 3 (MMP-3), hyaluronic acid, and soluble CD14 (sCD14) may also be determined along with the anti-CCP and serum amyloid A.

Method for diagnosing rheumatoid arthritis via assaying myofibroblast-like synoviocytes for fibroblast activation protein

Patent No.	8,067,248
Assignee	Luwig Institute for Cancer Research (New York, NY)
Filed Date	December 5, 2006
Abstract	The invention relates to methods for diagnosing rheumatoid arthritis by assaying for Fibroblast Activation Protein Alpha expression in rheumatoid, myofibroblast like synoviocytes. Therapeutic aspects are also a part of the invention.

Method of treating rheumatoid arthritis with an IL-6R antibody

Patent No.	8,080,248
Assignee	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY)
Filed Date	12/780,006
Abstract	The present invention provides methods of preventing or treating rheumatoid arthritis using a fully human antibody or antigen-binding fragment thereof that specifically binds human interleukin-6 receptor (hIL-6R). The methods of the present invention may include administration of a second therapeutic agent, such as one or more of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), a glucocorticoid, a disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD), or a TNF-alpha antagonist, T-cell blocker, anti-CD20 antibody, an IL-1, JAK or IL-17 antagonist, or any combination thereof.





■ 預告訂定「食品中二氧化硫之檢驗方法」，為食品衛生管理法所定之食品衛生檢驗方法

發文日期：中華民國 101 年 2 月 1 日

發文字號：署授食字第 1011900104 號

依據：行政程序法第一百五十四條第一項。

公告事項：

一、訂定機關：行政院衛生署。

二、訂定依據：食品衛生管理法第二十五條。

食品中二氧化硫之檢驗方法(草案)

101 年 2 月 1 日署授食字第 1011900104 號預告訂定

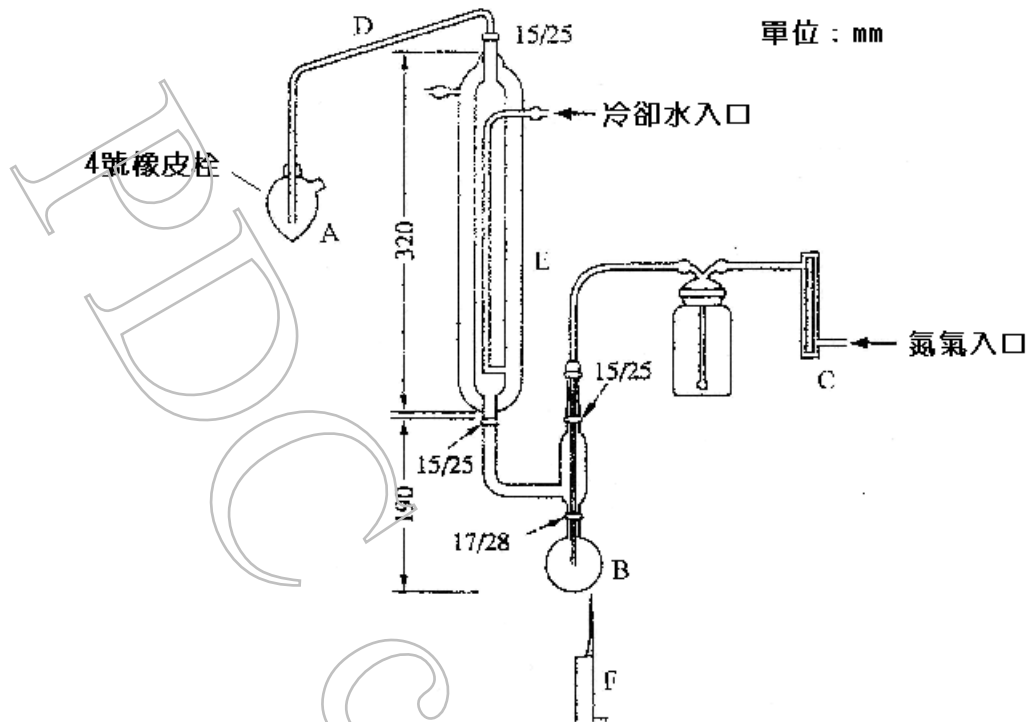
Method of Test for Sulfur Dioxide in Foods

1.適用範圍：本檢驗方法適用於食品中二氧化硫之檢驗。

2.檢驗方法：檢體經通氣蒸餾後，以鹼滴定之分析方法。

2.1. 裝置：

2.1.1. 通氣蒸餾裝置(Aeration distillation apparatus)：如圖一



圖一、通氣蒸餾裝置

- A：梨形燒瓶，50 mL，一端口徑可與 4 號橡皮栓密合，另一端開放於大氣中。
- B：圓底燒瓶，100 mL，磨砂瓶口，瓶頸外徑 28 mm，內徑 17mm。
- C：氮氣供應瓶，附有流量調節閥。
- D：玻璃管，內徑 10 mm，連接處須有磨砂部分。
- E：雙層冷凝管。
- F：本生燈。

2.2. 試藥：甲基紅(methyl red)、亞甲藍(methylene blue)、過氧化氫(30%)、0.01N 氫氧化鈉溶液、磷酸(85%)及乙醇均採用試藥特級；硅酮油(silicon oil)及沸石(boiling chip)均採用試藥級；去離子水(比電阻於 $25^{\circ}\text{C}$ 可達 $18\text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ 以上)。

2.3. 器具及材料：

2.3.1. 滴定管：25 mL，刻度 0.05 mL。

2.4. 試劑之調製：

2.4.1. 混合指示劑：

稱取甲基紅 0.2 g 及亞甲藍 0.1 g，以乙醇溶解使成 100 mL。

#### 2.4.2. 0.3%過氧化氫溶液：

取過氧化氫 1 mL，加去離子水使成 100 mL，臨用時調製。

#### 2.4.3. 25%磷酸溶液：

取磷酸 29.4 mL，加去離子水使成 100 mL。

#### 2.5. 檢液之調製：

於梨形燒瓶中加入 0.3%過氧化氫溶液 10mL，加混合指示劑 3 滴至溶液變成紫色，再加入 0.01N 氫氧化鈉溶液 1~2 滴，至溶液顏色呈橄欖綠色後，接上裝置。固狀檢體經細切約 2mm 以下後，取約 1~5g，精確稱定，加水 20mL，液狀檢體取約 20g，精確稱定，置於圓底燒瓶中，加入乙醇 2mL、25%磷酸溶液 10mL、硅酮油 2 滴及沸石數粒，迅速接於裝置上，並調整氮氣流速 0.5~0.6L/min。以高度 4~5cm 之微細火焰，加熱 10 分鐘後，卸下梨型燒瓶，玻璃管尖端以少量去離子水洗入梨型燒瓶中，供作檢液。取另一圓底燒瓶，加去離子水<sup>(註)</sup> 20mL、乙醇 2mL、25%磷酸溶液 10mL 及沸石數粒，同樣操作，作為空白檢液。

註：本實驗所使用之去離子水須先經脫氣後方能使用。

#### 2.6. 含量測定：

檢液及空白檢液分別以 0.01N 氫氧化鈉溶液滴定至溶液呈橄欖綠色為止，並依下列計算式求出檢體中二氧化硫之含量(g/kg)：檢體中二氧化硫之含量(g/kg) = [(C-B)xfx0.32] / W

C：檢液之 0.01N 氫氧化鈉溶液滴定量(mL)

B：空白檢液之 0.01N 氫氧化鈉溶液滴定量(mL)

f：0.01N 氫氧化鈉溶液之力價

0.32：0.01N 氫氧化鈉溶液滴定量 1mL = 0.32mg SO<sub>2</sub>

W：取樣分析檢體之重量(g)

附註：

- 1.本檢驗方法之檢出限量為 0.01g/kg。
- 2.食品中有影響檢驗結果之物質時，應自行探討。

## ■ 預告廢止「食品中漂白劑之暫行檢驗方法—二氧化硫之檢驗」

發文日期：中華民國 101 年 2 月 1 日

發文字號：署授食字第 1011900107 號

依據：行政程序法第一百五十一條第二項準用第一百五十四條第一項。

一、廢止機關：行政院衛生署。

二、廢止依據：食品衛生管理法第二十五條。

### 食品中漂白劑之暫行檢驗方法—二氧化硫之檢驗之廢止理由

為加強食品中添加物之管理，並依據食品衛生管理法第二十五條規定：「食品衛生檢驗之方法，由中央主管機關公告指定之。」爰廢止「食品中漂白劑之暫行檢驗方法—二氧化硫之檢驗」，其廢止理由如下：

因原公告方法為暫行之方法，目前已研擬「食品中二氧化硫之檢驗方法」取代之，故辦理廢止事宜。

## ■ 訂定使用原料「雪蓮(*Saussurea involucreta*)組織培養物」之每日食用限量及應標示警語

發文日期：中華民國 101 年 2 月 4 日

發文字號：署授食字第 1011300195 號

依據：食品衛生管理法第十七條第一項第六款規定。

公告事項：

一、原料「雪蓮組織培養物」之每日食用限量為鮮品 60 克，乾品 3 克。

二、使用原料「雪蓮組織培養物」之包裝食品，應以中文顯著標示「嬰幼兒及孕婦應避免食用」及「本品係雪蓮組織培養物，非自然生長之雪蓮」等字樣。

三、產品之標示或廣告不得僅標示「雪蓮」，應完整標示為「雪蓮組織培養物」，且字體大小應一致。

## ■ 預告修正管制藥品分級及品項(增列 Methylone 為第三級管制藥品、Remifentanil 為第二級管制藥品)

發文日期：中華民國 101 年 2 月 4 日

發文字號：署授食字第 1011800889 號

行政程序法第一百五十一條第二項準用第一百五十四條第一項。

公告事項：

一、修正機關：行政院衛生署。

二、修正依據：管制藥品管理條例第三條第二項。

三、修正「管制藥品分級及品項」如下：

(一)增列 3,4-亞甲基雙氧甲基卡西酮 (3,4-methylenedioxymethcathinone、Methylone、bk-MDMA) 為第三級管制藥品。

(二)增列瑞吩坦尼 (Remifentanil) 為第二級管制藥品。

### ■ 預告訂定「冬蟲夏草菌絲體食品標示相關規定」

發文日期：中華民國 101 年 2 月 9 日

發文字號：署授食字第 101303885 號

依據：食品衛生管理法第十七條第一項第六款。

公告事項：

一、冬蟲夏草菌絲體食品(以下簡稱本食品)除應依食品衛生管理法第十七條第一項第一款至第五款之規定標示外，並應依下列規定標示：

(一)於產品外包裝明顯易見處，加註「本產品非中藥材冬蟲夏草之製品」之醒語；其每一個字字體之長寬，不得小於四公厘。

(二)於產品外包裝上明確標示菌株之中文名稱及拉丁學名。

(三)本食品於標示或廣告時，應完整標示「冬蟲夏草菌絲體」七個字，不得僅標示「冬蟲夏草」四個字，且該七個字之字體，應大小一致。

二、食品品名標示為「冬蟲夏草菌絲體」時，其使用之菌株須為中華被毛孢(*Hirsutella sinensis*)，或分離自冬蟲夏草之蟲草相關菌株。

三、冬蟲夏草菌(*Cordyceps sinensis*)之無性世代為中華被毛孢。本食品使用中華被毛孢為原料時，食品業者免提供菌株來源證明，但仍應具備該菌株之鑑定證明。

四、本食品使用中華被毛孢以外之菌株為原料時，食品業者應具備該菌株分離自冬蟲夏草之來源、詳細加工或製造過程、規格及食用安全性等相關證明文件，送行政院衛生署備查。



## ■ 公告修正適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項

發文日期：中華民國 101 年 2 月 16 日

發文字號：署授食字第 101409639 號

公告事項：

修正 1 項「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」：「Methylene blue injection 0.5%、1%」，適應症為「變性血紅素血症(Methemoglobinemia)」

## ■ 預告訂定「中藥查驗登記審查費收費標準」

發文日期：中華民國 101 年 2 月 7 日

發文字號：署授藥字第 1010000431 號

公告事項：

- 一、訂定機關：行政院衛生署。
- 二、訂定依據：藥事法第一百零四條之二第二項。
- 三、「中藥查驗登記審查費收費標準」草案如下

### 中藥查驗登記審查費收費標準草案總說明

藥事法規定藥品之製造、輸入等相關事項，須向行政院衛生署辦理查驗登記，經核發藥物許可證後，始得為之。為明確規範辦理中藥查驗登記應繳納之審查費，前於八十六年十二月六日衛署中會字第八六〇七一四一七號公告行政院衛生署受理中藥查驗登記審查費收費標準，及九十一年七月十日衛署中會字第〇九一〇〇四二八六二號公告增列受理中藥新藥查驗登記審查費收費標準，分別自八十七年一月一日及九十一年七月十日施行。另藥物製造業者檢查辦法第八條及第九條於一〇一年七月六日修正發布施行，新增國產藥品製造業者及輸入藥品國外製造業者後續追蹤管理之檢查，業者應於其符合藥品優良製造規範證明文件之有效期間屆滿之六個月前主動提出申請，並分別準用同辦法第四條及第五條應繳納費用之規定，故增列國內外中藥廠後續追蹤管理檢查等規費，並依據九十三年四月二十一日華總一義字第〇九三〇〇〇七四八二一號總統令公布增訂藥事法一百零四條之二第二項之規定，爰訂定「中藥查驗登記審查費收費標準」草案，本標準共計三條，其要點如次：

- 一、本標準之法源依據。(草案第一條)
- 二、本標準之中藥查驗登記項目之受理類別及範圍。(草案第二條)
- 三、本標準之施行日期。(草案第三條)

## 中藥查驗登記審查費收費標準草案

條 文	說 明
本標準依藥事法第一百零四條之二第二項規定訂定之。	本標準之法源依據。
<p>第二條 中藥辦理查驗登記者，每件應繳納之審查費如下：</p> <p>一、新藥查驗登記，新臺幣四萬一千元。</p> <p>二、一般製劑查驗登記，新臺幣四千元。</p> <p>三、中藥製造品質檢查</p> <p>(一)國內中藥製造工廠檢查：</p> <p>1、新設、遷移、擴建、復業或增加原料藥、劑型、加工項目、品項之檢查，新臺幣一萬元。</p> <p>2、後續管理檢查，新臺幣一萬元。</p> <p>(二)國外中藥製造工廠檢查：</p> <p>1、國外藥廠工廠資料審查，新臺幣二萬元。</p> <p>2、國外藥廠後續管理審查，新臺幣二萬元。</p> <p>(三)產銷證明書及藥品優良製造證明文件，新臺幣一千元。</p> <p>四、藥品登記事項變更及標籤、仿單或外盒包裝變更，新臺幣一千七百元。</p> <p>五、標籤、仿單或外盒包裝或藥品許可證遺失補發，新臺幣一千七百元。</p> <p>六、藥品原核准許可證有效期間展延，新臺幣一千七百元。</p> <p>七、藥品許可證領證，新臺幣一千元。</p>	適用本標準之中藥查驗登記收費項目。
第三條 本標準自發布日施行。	本標準之施行日期。

### ■ 含硃砂成分藥品許可證之後續管理機制

發文日期：中華民國 101 年 1 月 17 日

發文字號：署授藥字第 1010000284 號

說明：

一、為確保用藥安全，制定含硃砂成分藥品許可證之管理機制，如下：

- (一) 擬刪除許可證中硃砂成分之廠商，請於 101 年 4 月 18 日前，依據查驗登記審查準則第 101 條規定，檢具相關資料到中委會辦理(將刪除硃砂之分量案處方比例平均分攤至其他藥材；3 個月之安定性試驗報告得後補)，惟免繳審查費。
- (二) 擬保留硃砂成分之廠商，請於 101 年 4 月 18 日前，檢具該產品之安全性計畫書到中委會，案件將送衛生署中藥藥物諮詢委員會中藥製劑小組審查。

二、現有藥品許可證未依揭規定檢送資料到衛生署，衛生署必要時得依藥事法相關之規定，廢止其許可證。

## ■ 「新成分新藥查驗登記療效及安全性之考量重點」

發文日期：中華民國 101 年 1 月 19 日

發文字號：FDA 署授藥字第 1011400092 號

說明：

為促進我國製藥生技產業之發展，增加食品藥物管理局審查透明度，協助研發者上市前技術性資料之準備，提供食品藥物管理局新成分新藥審查療效及安全性之考量重點，供設計與執行確認療效試驗(confirmatory clinical trial)時，作為參考之具體依據。

### 新成分新藥查驗登記療效及安全性之考量重點

#### 一、前言

依據藥品查驗登記審查準則，申請新成分新藥應檢送之臨床部分之技術性資料為臨床試驗報告，臨床試驗分為第一期，第二期、第三期，第四期，第一期臨床試驗通常納入健康人或病人為受試者，包括單一劑量給藥或多次劑量給藥，主要目的在探討耐受劑量範圍及初步安全性資料，探討藥動/藥效，研究藥物交互作用，研究特殊族群之藥動與健康成人是否有差異；如老人、小孩、性別、肝功能不良及腎功能不良者。第二期臨床試驗以研究病人之初步療效為主要目的，並決定第三期臨床試驗之用法用量，藉由初步療效之結果可預估確認療效試驗所需之收納人數。第三期臨床試驗的主要目的之一是確認藥之療效，其它目的如進一步探討劑量反應關係，探討更廣群體之療效及安全性，探討是否適用於不同嚴重程度之病人，研究與其它藥物併用之療效及副作用，如為慢性病用藥，則需於第三期臨床試驗時探討藥物長期使用之療效及安全性。第四期臨床試驗為藥品上市後，為了更了解藥物之藥動學特性、療效或安全性所執行之臨床試驗，如藥物交互作用、罹病率及死亡率之研究、藥物流行病學研究等等。

第一期，第二期、第三期臨床試驗報告主要提供藥品之藥動/藥效、劑量選擇依據、療效及安全性資料以支持藥品上市，本篇將著重於第二期、第三期臨床試驗報告，亦即為療效及安全性之考量重點。有關藥動/藥效之考量重點將另有專章討論。

#### 二、療效考量

通常在第二期臨床試驗會先在病人身上探討藥物之初步療效，繼而經由設計良好之劑量-反應試驗(dose-response study)找尋最適劑量，再以此劑量執行確認

療效試驗以驗證藥物之療效，因此療效考量重點包括提供劑量選擇依據之劑量-反應試驗 (dose-response study) 及確認療效試驗 (confirmatory trial)。

### (一)劑量-反應試驗 (dose-response study)

為了有效及安全地使用藥物，有必要了解劑量-藥物血中濃度及臨床療效和安全性之關係，這些資訊有助於確認適當起始劑量、最佳之調藥方式、及最大建議劑量。常見探討劑量-反應關係之試驗設計有下列四種：

1. 隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗 (randomized, parallel, fixed dose-response study)：此種設計探討多個劑量之療效及安全性資訊，可選擇臨床療效指標 (established clinical endpoint) 或替代指標 (surrogate endpoint)，所謂固定劑係指在某個劑量持續治療一段時間，以便評估其劑量-反應關係；所謂多個劑量係指至少三種劑量，例如安慰劑、低劑量、高劑量。雖然由不同劑量之劑量反應曲線可以了解藥物是否有療效，如能納入安慰劑或活性對照組，更能了解何種劑量是有效劑量。原則上不需比較高低劑量間是否達到統計學上有意義之差距，只需顯示高低劑量間之反應呈現統計學上有意義之傾向 (statistically significant trend, upward slope)。此種試驗可了解群體之平均劑量-反應關係 (population-average dose response)，而非個體劑量-反應關係曲線之分佈狀態 (distribution or shape of individual dose-response curves)。
2. 交叉設計、劑量-反應試驗 (cross-over dose-response study)：交叉試驗設計 (cross over design) 是指按事先設計好的試驗次序，在各個期間對受試者逐一實施各種處理，以比較各處理組間的差異。假如藥物很快發生藥效，且停藥後病人很快地回復至治療前之狀態，病人之疾病處於相當穩定之狀態，治療之結果非不可逆：如痊癒或死亡，可選擇隨機分配、交叉設計、劑量-反應試驗。因同一人在試驗中會接受不同劑量，因此可同時探討個體劑量-反應關係曲線之分佈狀態及群體之平均劑量-反應關係，且相較於隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗，此種設計所需人數較少。其缺點為(1)由於每位受試者均要接受各種處理，試驗期間較長。(2) 試驗期間若有很多受試者提早離開試驗，遺漏值的問題會造成分析上的困難。(3) 試驗前一階段的劑量效果，有可能影響到下一個階段的療效反應 (carry-over effect)，因而易導致評估上的偏差，(但若考慮採取較長的治療期間，可減少這個問題)。(4)除第一階段外，進入之後各階段前，各組患者的基礎值病情特徵宜相似，否則易導致評估偏差。(5)若交叉試驗出現某劑量組別在不同階段療效有差異，例如前期較好，後期較差，這是所謂處理組別與階段的交互作用，也易導致評估偏差。另外，若是試驗想減少總試驗時間，可考慮採用平衡不完全區塊設計 (balanced incomplete block designs)，這種設計的優點是不要求所有的患者接受各種處理，因此每位受試者整體試驗期間會縮短。
3. 強制調升劑量試驗 (forced titration study)：除非有無法耐受之情形，不論

受試者之反應如何，一律調升藥物劑量至較高劑量，為強制調升劑量試驗。如果累積投藥劑量對療效之影響很小，且退出試驗之受試者不多，則此種設計可探討群體之平均劑量-反應關係及個體劑量-反應關係曲線之分佈狀態。其缺點在於無法分辨受試者之反應（包括療效及副作用）是因為調升藥物劑量或源於增加藥物治療時間或基於累積之藥物劑量。與隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗相比，強制調升劑量試驗所需人數較少，且藉由延長試驗時間，可探討較大範圍之劑量。如果納入安慰劑對照組，強制調升劑量試驗可提供支持療效之證據，亦可提供執行隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗時，選擇劑量之依據。

4. 依病人反應調升劑量試驗 (optional titration study)：與強制調升劑量試驗不同處在於調升劑量與否乃依據病人之反應而定，換言之，反應良好之病人不需調升劑量，而反應不好之病人則需調升劑量。除此之外，與強制調升劑量試驗有相似之優缺點，例如可探討群體之平均劑量-反應關係及個體劑量-反應關係曲線之分佈狀態。其缺點在於無法分辨受試者之反應（包括療效及副作用）是因為調升藥物劑量或源於增加藥物治療時間或基於累積之藥物劑量。與隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗相比，依病人反應調升劑量試驗所需人數較少，且藉由延長試驗時間，可探討較大範圍之劑量。如果納入安慰劑對照組，依病人反應調升劑量試驗可提供支持療效之證據，亦可提供執行隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗之時，選擇劑量之依據。

## (二) 確認療效試驗 (confirmatory clinical trial)

由統計學觀點而言，即使藥物無效，只要執行夠多之臨床試驗，總有一個臨床試驗會顯示有療效，且科學性結果通常應具備可重複性(replication)，尤其是針對設計嚴謹且成功的臨床試驗，其結果在另一個試驗確認是十分重要的。因此憑單一臨床試驗特別是單一中心之臨床試驗無法確認藥物之療效，通常需要至少兩個設計良好具對照組之臨床試驗 (adequate, well-controlled clinical trials) 以支持藥物之療效。單以無對照組之臨床試驗無法支持藥物之療效，但可提供安全性資訊，而個案報告，臨床使用經驗亦無法支持藥物之療效。

為了評估是否為設計良好具對照組之臨床試驗，臨床試驗計畫書及臨床試驗報告應詳細描述試驗之設計、如何執行及如何分析結果等之資訊。設計良好具對照組之臨床試驗具有下列特性：

1. 具明確之目標且詳述分析方法。
2. 具對照組以評估療效大小。
3. 詳細描述試驗設計，如平行設計或交叉設計，治療多久？觀察多久？總收納人數選取之依據？
4. 納入條件應明確且符合醫學診斷常規，所收納之受試者應足以代表所宣稱之適應症。

- 5.隨機分配。
- 6.盲性設計。
- 7.評估受試者反應之方法應明確且可靠。

對照組之種類如下:

- 1.安慰劑對照:此類臨床試驗之設計通常為隨機分配、單盲或雙盲。
- 2.劑量比較對照:治療組至少比較兩種劑量,可有其它治療組如安慰劑對照或活性藥物對照,此類臨床試驗之設計通常為隨機分配、單盲或雙盲。
- 3.無治療對照:當療效評估指標為客觀指標且安慰劑效果極低時,可考慮無治療對照,此類臨床試驗之設計通常為隨機分配,但因為無治療對照,受試者及試驗主持人皆非盲性。
- 4.活性藥物對照:如已有現行療法,則可使用活性藥物對照,治療組可同時有安慰劑對照(如不治療病人有倫理上之疑慮,則不得使用安慰劑對照)或劑量比較對照,此類臨床試驗之設計通常為隨機分配、單盲或雙盲。此類設計如未搭配安慰劑對照,只能顯示試驗藥物與活性藥物之療效相似,但無法直接證實試驗藥物有療效。換言之,試驗藥物與活性藥物之療效相似,可能代表兩者皆有效或兩者皆無效。
- 5.歷史資料對照:將試驗組治療結果與先前有詳細紀錄之類似病況之病人之自然病程或治療結果相比。此種比較難以排除諸多干擾因素,如兩組病人之基本人口學資料可能有差異,病情嚴重程度可能不盡相同,且非兩組病人同時接受不同治療,難以排除時間不同,醫療行為差異所造成之干擾,因此只有極少數之狀況如用於某類癌症、全身麻醉之藥物,可使用此種設計。

總而言之,設計良好具對照組之臨床試驗最好為平行設計、隨機分配、雙盲、安慰劑或活性藥物對照,合宜的收納及排除條件(收納合宜的受試者),適當的主要療效指標,合理的治療時間,且具備統計假說之檢定,事先設定之統計分析計畫,如無法符合上述要項,應說明其理由,並分析其影響。

大部分的藥物在研發階段為了了解許多問題如尋找合適劑量,研究藥物在輕、中、重度病人之反應,比較試驗藥物與其它療法之療效及副作用,或為了充份了解藥物之安全性而需收納相當人數之受試者,再再使得新藥在研發階段,常常需執行兩個以上設計良好具對照組之臨床試驗來回答上述問題,因此要求至少兩個設計良好具對照組之臨床試驗以支持藥物之療效,對多數藥物而言並不難達到。但有少數情形,若單一多中心設計良好具對照組之臨床試驗,其結果顯示相當可靠且極強之統計學上有意義之臨床上的好處如延長存活率,且重覆執行另一個確認療效之臨床試驗將引發倫理上之爭議,則單憑此一試驗,或可支持藥物之療效。此種試驗常有如下之特性:

- 1.為大型多中心之臨床試驗,且無任何試驗中心的結果主導整個試驗結果,不

論在受試者數目還是療效大小的影響。

2. 次族群亦顯示一致之結果:如不同疾病嚴重程度之病人，併用不同藥物之病人，不同年齡，不同性別或不同種族皆顯示一致之結果。
3. 試驗中隱含多個試驗:例如以 factorial design 之設計來支持複方 A+B 之療效需證明  $A+B>A$ ， $A+B>B$ ， $A+B>$ 安慰劑， $A>$ 安慰劑， $B>$ 安慰劑，其中隱含多個試驗。
4. 不同之療效指標如主要療效指標及重要之次要療效指標皆顯示一致之結果。
5. 不同之分析群體顯示一致之結果:例如意圖治療群體(Intent-to-treat, ITT population)與依計畫書群體 (Per-Protocol, PP population) 皆顯示一致之結果。
6. 顯示統計學上有意義之結果: 通常主要療效分析雙尾 p 值應遠小於 0.05，且具有高精確度之療效估計值(亦即，信賴區間較窄)。顯著水準程度的要求將取決於治療適應症、主要評估指標、支持性數據的多寡、以及是否事先定義替代性分析以顯示結果一致性等。當試驗目標是顯示藥物之不劣性，若 95%信賴區間下限遠離預先定義之臨界值時，單一樞紐試驗申請是較可能被接受的。
7. 顯示臨床上有意義之結果。
8. 試驗品質良好。

反之若有下列情形之一，則需要多於一個設計良好具對照組之臨床試驗來支持藥物之療效，包括:

- 缺乏藥理原理(未知藥物作用機制)
- 一種新的藥理原理
- 第一期與第二期臨床試驗數據有限或不能令人信服的。
- 在一個治療領域具有失敗的歷史研究或無法驗證似乎是可信服的結果
- 為了顯示藥物在不同子群體、不同併用藥物或不同對照藥物的療效或耐受性
- 任何其他在第三期臨床試驗需要解決的額外問題

考量療效是否足夠，除了劑量選擇之合理性及整體療效分析外，亦應分析次群體之療效如老人、男女之療效有何不同，不同種族之療效有何不同，特別在東亞族群之療效及合適劑量是否與西方人有所不同。針對肝功能不良或腎功能不良患者，亦需提供其藥動學資料或臨床療效及安全性資料以支持所聲稱之用法用量。

### 三、安全性考量

安全性資料之來源應包括兩大類，第一類為廠商研發本藥時所執行之所有臨床

試驗報告，且不限於此次申請之適應症。第二類為上市後安全性資料，上市後研究，發表文獻等，第二類資料之詳細程度雖然不如第一類，但因有較多之病患使用資料，將比第一類易偵測到罕見之嚴重不良事件或死亡。在這兩類資料中應註明資料收集之日期。

評估安全性資料時，通常可將類似設計之安全性資料匯整分析 (metaanalysis)，如此對不良反應發生頻率之估計將因樣本數增加而較精確，且因樣本數增加，較易分析其它次群體之安全性資料。然而如不當匯整資料，也可能無法顯示出不同臨床試驗間之差異，因此匯整資料時，應注意最好所匯整之安全性資料是試驗設計相似、用藥期間相似、用藥劑量相似、對照組相似、收納族群相似、療效指標相似之試驗。即使主要採用匯整資料之結果為不良反應之發生率，亦應注意在不同試驗中不良反應發生率之範圍，如果有某一臨床試驗中之某不良反應之發生率與其它臨床試驗呈現不一致之結果，則可能顯示此不良事件之發生率不適合採用匯整資料之結果，例如匯整數個臨床試驗時，發現某試驗藥物之光毒性發生率極低，然而當中有一臨床試驗顯示此試驗藥物有光毒性，且此臨床試驗為唯一用於門診病人之試驗，其它臨床試驗皆用於住院病人，因此本試驗藥物是否有光毒性，應依用於門診病人之試驗結果而定，而非以匯整數個臨床試驗之結果而定。

安全性資料之評估目標在於分析不良事件之意義與影響，及申請者對安全性資料之評估是否周全。評估重點有七項，分述如下：

1. 分析廠商提供之資料是否足以支持其安全性分析結果及其資料之局限性；至少應評估臨床使用劑量之暴露時間及人數是否足夠，例如如為慢性病或雖為間斷給藥但累積用藥將超過半年以上之藥物，其藥物研發階段應有至少 1500 人之使用經驗，其中 300-600 人用藥超過半年，100 人用藥超過 1 年。
2. 估計常見藥物不良反應之發生率。
3. 找出藥物核准前或核准後應解決之安全性疑慮。
4. 評估是否有影響藥物上市、限制其使用或需風險管理計畫之嚴重不良事件。
5. 儘量找出避免藥物不良反應之方法及處理藥物不良反應之方式。
6. 找出發生藥物不良反應之危險因子，包括與病人相關之危險因子，如年齡、性別、種族、肝功能不良、腎功能不良、合併疾病、基因特性；與藥物相關之危險因子，如劑量、藥物血中濃度、治療期間、併用藥物。
7. 針對即將核准之藥物，評估仿單內容是否適當。

評估臨床試驗之安全性資料前應先根據藥理試驗、動物毒理試驗、藥物動力學試驗找出藥物可能引起之副作用，如因藥理作用引起之副作用、同機轉藥物已知之副作用、動物毒理試驗發現之副作用，以及由藥物代謝及排除路徑推測可能之藥物交互作用。



評估要項包括:

- 1.各種劑量之暴露人數及時間
- 2.不良事件
- 3.嚴重不良事件
- 4.死亡
- 5.因不良事件而退出試驗
- 6.檢驗數據：包括實驗室數據及心跳、血壓之變化，應包括平均值之變化及由正常轉變為異常者之比例。
- 7.心電圖：藥物在研發階段應探討對 QT prolongation 之影響，包括動物試驗結果，thorough QT study 之結果，第二期及第三期臨床試驗心電圖之結果。
- 8.特殊不良反應分析：通常為同類藥物已知之副作用或為動物試驗發現之不良反應，如 SSRI 抗憂鬱症藥物可能引起性功能異常，statin 會引起肌肉疼痛，fluoroquinolones 會引起韌帶異常。另外如作用於中樞神經之藥物應探討有無藥物濫用之可能。
- 9.次族群之安全性分析:如老人、小孩、性別(男女有無不同)、種族(特別是東亞族群)。
- 10.藥物交互作用:可分析與其它常併用之藥物一起使用時與未併用此藥物時之不良事件及嚴重不良事件有何不同。
- 11.上市後安全性報告
- 12.安全性結論

#### 四、結語

研發藥物時，通常經由體外試驗、動物藥理試驗、第一期及第二期臨床試驗之結果來選取合適之給藥途徑、給藥頻率及劑量，再用所選取之劑量執行大型確認療效試驗以驗證療效及安全性，如藥物益處/危險比值可接受，則得以上市。雖然劑量選擇之合理性亦為藥物能否上市之考量重點，廠商亦應儘量尋找最適劑量，然而儘管設計良好之劑量-反應試驗亦可能因劑量選擇太高、太低、或所選擇之不同劑量之療效皆相似而未找出最適劑量或最低有效劑量，此時可依據個案考量評估申請劑量之益處/危險比值是否可接受而允許其上市，再視情況要求執行上市後較低劑量之臨床試驗。不同的法規單位檢視相同之劑量-反應資料，亦可能因總合判斷之益處/危險比值不同，而選擇不同的起始劑量、劑量調升方式及最高使用劑量。

藥物之療效及副作用是相對的，一個藥物如無療效，不論多麼安全都不適合上市宣稱有療效，反之雖然副作用極大，如用以治療嚴重疾病，亦得以上市，如抗癌藥物。然而相同之副作用在不同適應症將產生不同之益處/危險比值，導致某種適應

症可接受而另一種適應症無法接受，如某藥物雖會造成白血球低下，但可增加癌症病人之存活率，則其益處/危險比值可接受，如另一藥物可改善過敏性鼻炎之症狀，亦會造成白血球低下，則其益處/危險比值不可接受。

#### 參考資料

- (1) ICH E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration.
- (2) ICH E1 The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions.
- (3) Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. US FDA 1998
- (4) Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review. UD FDA 2011
- (5) E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials.
- (6) E8 General Considerations for Clinical Trials.
- (7) E9 Statistical Principles for Clinical Trials.
- (8) Point to consider on Application with 1.Metaanalyses 2. One pivotal study. CPMP 2001

#### ■ 國內西藥廠之後續定期查核管理

發文日期：中華民國 101 年 1 月 11 日

發文字號：FDA 風字第 10111000855 號

說明：

- 一、 依據衛生署、經濟部 100 年 7 月 6 日屬授食字第 1001100780 號，經工字第 10004604010 號公告辦理。
- 二、 藥物製造業者檢查辦法業於 100 年 7 月 6 日公告修正，已通過 PIC/S GMP 查核之西藥廠，應依公告修正條文第八條第二項「前項檢查，業者應於證明文件有效期限屆滿前之六個月前主動提出申請。」規定，向食品藥物管理局主動提出 GMP 查核申請。

■ 預告藥商得於虛擬通路販售醫療器材之相關管理規定，正式實施日期將另行公告

發文日期：中華民國 101 年 2 月 23 日

發文字號：署授食字第 10111000855 號

依據：行政程序法第一百五十九條第二項第二款。

公告事項：

- 一、訂定機關：行政院衛生署食品藥物管理局。
- 二、訂定依據：藥事法第二十七條第二項、藥事法施行細則第九條。
- 三、「虛擬通路醫療器材販售管理要點」草案如下：

虛擬通路醫療器材販售管理要點草案總說明

因網路交易、電視購物及郵購買賣等新興通路之發展，消費者取得商品之管道日漸多元，為促進消費者取得醫療器材之便利性，並同時確保消費者使用產品之安全，有關藥商及醫療器材之基本管理原則，除應遵循藥事法及相關法規之規範外，針對醫療器材於虛擬通路販售通路之管理方式，特定定本要點，主要內容如下：

- 一、本要點訂定目的。(草案第一點)
- 二、本要點用語及定義。(草案第二點)
- 三、虛擬通路醫療器材販賣業者資格。(草案第三點)
- 四、虛擬通路販售醫療器材之藥商登記事項。(草案第四點)
- 五、虛擬通路業者之授權同意書應登載事項。(草案第五點)
- 六、虛擬通路販售醫療器材應揭露資訊並遵守藥物廣告之規範。(草案第六點)
- 七、虛擬通路業者自主管理機制。(草案第七點)

虛擬通路醫療器材販售管理要點草案

規定	說明
一、為開放醫療器材銷售通路，促進消費者取得醫療器材之便利，並	因網路交易、電視購物及郵購買賣等新興通路之發展，消費者取得商品之管道日漸多元，為

<p>確保藥商管理機制之健全，特訂定本要點。</p>	<p>促進消費者取得醫療器材之便利性，並同時確保消費者使用產品之安全，爰針對醫療器材於虛擬通路販售通路之管理方式，訂定本要點</p>
<p>二、本要點用詞、定義如下：</p> <p>(一)醫療器材：指第一等級醫療器材</p> <p>(二)虛擬通路：只透過廣播、電視、電話、傳真、型錄、報紙、雜誌、網際網路、傳單或其他類似之方法，使消費者未能實際檢視商品為買賣之通路。</p> <p>(三)虛擬通路業者：指經營或提供虛擬通路平台從事交易之業者。</p> <p>(四)虛擬通路醫療器材販賣業者：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.於自營之虛擬通路販售醫療器材之業者；</li> <li>2.使用他人虛擬通路販售醫療器材之業者。</li> </ol> <p>(五)虛擬通路：只網址、地址、電話等可追蹤至藥商及虛擬通路業者之連結方式。</p>	<p>一、考量醫療器材之使用安全及危害性，僅允許第一等級之醫療器材於虛擬通路販售。</p> <p>二、參考消費者保護法關於郵購買賣之定義，凡透過廣播、電視、電話、傳真、型錄、報紙、雜誌、網際網路、傳單或其他類似之方法，使消費者未能實際檢視商品而為買賣之通路，均為虛擬通路。</p> <p>三、虛擬通路業者係指經營或提供虛擬通路平台從事交易之業者。</p> <p>四、於虛擬通路經營醫療器材販賣業者之型態有兩種：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.於自營之虛擬通路販售醫療器材，包括藥商自行架設網站販售產品，以及虛擬通路業者與醫療器材供應商之間訂有經銷合約，由虛擬通路業者直接提供消費者商品之情形。</li> <li>2.透過他人之虛擬通路進行醫療器材販售。</li> </ol> <p>五、基於藥商可追蹤性之管理原則，透過虛擬通路販賣醫療器材之業者均應提供可追溯之連結方式，以利於主管機關進行稽查與管理。</p>
<p>三、虛擬通路醫療器材販賣業者，應依藥事法及本要點之規定，領得藥商許可執照後，方准營業。</p>	<p>於虛擬通路販賣醫療器材之業者，應依藥事法及本要點之規定取得藥商許可執照後，使得為之，並應遵循藥事法關於藥商管理之規範(開業、停業、歇業、廣告、稽查等)</p>
<p>四、凡申請於虛擬通路販賣醫療器材之藥商，其核准登記，除依藥事法相關規定辦理外，另應登載下列事項：</p> <p>(一)虛擬通路類型</p> <p>(二)虛擬通路連結</p> <p>(三)諮詢專線</p>	<p>一、為確保虛擬通路與實體藥商之連結性，消費者得以查詢產品及藥商相關資訊，並獲得即時之諮詢服務，於虛擬通路販賣醫療器材之藥商，除應登記原藥事法所規定之事項外，亦應登載虛擬通路類型、連結、諮詢專線，並於藥商登記之「營業事項」下註明販售第一等級之醫療器材，需有虛擬通路授權同意文件者應一併註記。</p>

<p>(四)販售之醫療器材等級</p> <p>(五)虛擬通路業者授權同意文件。但於自營之虛擬通路販賣醫療器材者，不在此限</p>	<p>二、販售醫療器材之業者應先取得虛擬通路業者之授權同意書後，方得辦理藥商許可執照，以加強虛擬通路業者對平台產品合法性之管理，於違法情事發生時亦有配合衛生單位稽查之責任。惟於自營之虛擬通路販售醫療器材者，無需取得授權。</p>
<p>六、於虛擬通路販售醫療器材之業者，應於明顯可見之處，以異於消費者清楚辦事之方式揭露下列事項：</p> <p>(一)醫療器材許可證所載核准字號、品名、藥商名稱、製造廠名稱及製造廠地址</p> <p>(二)藥商許可執照所載藥商名稱、地址及許可執照字號</p> <p>(三)產品製造日期及有效期限、或保存期限</p> <p>(四)藥商諮詢專線</p> <p>於虛擬通路登載之資訊內容為藥物廣告時，應依藥事法之規定申請核准並應遵守相關之管理規範。</p>	<p>一、為確保消費者於虛擬通路購買醫療器材之安全性，避免購買來源不明之產品、或因產品使用有疑慮時，得以尋求諮詢之管道，醫療器材販售業者應以消費者可清楚辨識之方式於虛擬通路刊載醫療器材產品及藥商之基本資訊供消費者檢視及參考。</p> <p>二、於虛擬通路登載之資訊內容涉及藥物廣告之範圍時，應依藥事法之規定申請核准，取得許可後始得為之，並應遵循藥事法規於藥物廣告之管理規範。</p>
<p>七、虛擬通路業者應於虛擬通路刊載標示、說明或警語，確保消費者於購買醫療器材之前已充分了解產品資訊及相關之注意事項，並應定期檢視虛擬通路所陳列之產品是否符合相關法規之規定。</p>	<p>虛擬通路業者應以標語、說明或警示語句，確保消費者於購買醫療器材之前已充分了解產品資訊及相關之注意事項(例如在選購商品前先行閱讀相關管理規定，並注意是否為合法藥商、認明許可證字號、注意商品之保存期限等)，並以自主管理之方式維護虛擬通路產品之合法性。</p>





## 引介中國專利先用權制度

作者：藥技中心 陳逸南顧問

### 一、前言

在平衡專利權人與社會公共利益的原則下，對專利權的適當限制是必須的。對專利權的限制制度主要有先用權（先使用權）、強制許可（強制授權）、合理使用、專利權用盡制度等。劉筠筠、熊英著《知識產權國際保護基本制度研究》（知識產權出版社 2011 年 5 月出版）P66-69 有關專利「先用權」部份，茲摘述如下。

### 二、先用權與在先權的區別

在知識產權（智慧財產權）領域，有先用權與在先權。作為在先權的商標權、著作權、企業名稱權、肖像權等是獨立的民事權利，它們受法律的完整保護，它人不得侵害，也不允許後來的權利對其造成任何的侵犯，當“後權利”出現的時候，在先的商標權、著作權、企業名稱權、肖像權等可以完全地排斥“後權利”。

專利法中的先用權，是先用人在他申請專利之前，已經完成了專利法所規定的一定行為，在他申請專利後，先用人有權在原有的範圍內繼續一定的行為，而不能排斥在後的專利權。其次，從立法精神分析，法律規定“在先權”，重在對在先權的保護；法律規定先用權，旨在平衡保護先用權人和專利權人的利益，更重於保護“後權利”。很顯然，先用權是對專利權的一種合理的限制，而不是反過來，即不能像保護在先權那樣規定“專利權的取得不得侵害他人的專利先用權”。

### 三、專利「先用權」制度

關於專利法上先用權的概念，中國理論界和司法界比較一致，只是在概念的寬窄程度上略有區別。如，程永順先生認為，“先用權是指某項發明創造在申請人提出專利申請以前，任何人已經製造相同產品、使用相同方法或者已經做好製造、使用的必要準備，在該發明創造授予專利權後，仍有繼續在原有的範圍內製造或者使用該項發明創造的權利”。該定義強調先用權的範圍是“在原有的範圍內製造或者使用”。

而另一說，吳漢東先生認為，“先用權是指在他人提出專利申請之前，不知道發明的內容而獨自研究出與申請專利的發明同樣的發明，或者以正當的方法從研究發明的人那裡得知該發明的人，在國內已實施或準備實施該發明時，在他人取得專利權後，仍可在一定的範圍內繼續實施該發明的權利”。相比而言，吳氏說法沒有

太囿於專利法的規定，不僅說明了先用權的來源條件，而且在實施的範圍上也比程氏說法要寬泛，吳氏說法先用權沒有僅僅限定“製造或者使用”的實施方式。

#### 四、先用權對專利權的限制

專利「先用權」是在先使用人使用自己合法獲得的技術的一項民事權利。先用權體現為在先使用人可以在法律允許的範圍內使用自己技術的一種權利，在專利訴訟中先用權人可以對抗專利權人的侵權指控，或者說，雖然先用權人使用的技術與專利權人的專利技術相同，但是專利權人也無權禁止先用權人依法行使先用權，這就是先用權對專利權的限制體現。

先用權的行使雖然會導致在先使用權人與專利權人之間產生利益衝突。如果過多地限制先用權，那麼在先使用權人將不能得到其應當享受的合法權利；如果先用權人的權力過大或不受限制，將嚴重損害專利權人的利益。因此，合理界定先用權的範圍十分重要。

#### 五、德國、日本、法國立法例

德準備，專利權對該人不發生效力。該人有權為滿足本企業的需要，在本企業或者其他企業實施該發明。如果專利申請人或者合法轉讓人在申請日之前向他人透露了其發明，並且保留了授予專利權之後的權利，則上述他人在獲知發明內容起的6個月之內所進行的實施行為或者準備行為不能產生先用權。”

日本《專利法》(特許法)第79條的規定：“不知與專利申請有關的發明內容而自行作出該發明，或者不知與專利申請有關的發明內容，而由發明人得知該發明，並在專利申請時已在日本國內經營實施該發明的事業者或準備經營該事業者，在該實施或準備實施發明及事業的目的範圍內，就與該專利申請有關的專利權擁有普通(通常)實施權。”“只有在申請日之前獨立地作出發明的人，或者從獨立地作出發明的他人那裡合法地獲知發明創造內容的人，才能夠享受先用權。”

法國《知識產權法典》第L613-7條規定：“在本卷適用的領土上，任何人於專利申請提交日或優先權日已善意佔有有關專利所保護的發明的，可以個人名義使用該發明而不問該發明的存在。本條承認的權利只可與其所依附的營業資產、企業或部分企業一同轉讓。”以上德國、日本、法國之規定轉引自：王曉航《論專利制度中的先用權》，瀋陽市中級人民法院網，<http://syzy.chinacourt.org/public/detail.php?id=17791>，2010年11月23日訪問。德國《專利法》第12條的規定：任何人在專利申請時已經在國內實施了發明或者已經完成了其必要的準備，專利權對該人不發生效力。該人有權為滿足其企業的需要，在其企業或者其他企業實施該發明。如果專利申請人或者合法轉讓人在申請日之前向他人透露了其發明，並且保留了授予專利權之後的權利，則上述他人在獲知發明內容起的6個月之內所進行的實施行為或者準備行為不能產生先用權。

#### 六、討論

為平衡先用權人和專利權人的利益，不宜隨意擴大先用權的範圍。(一)先用權人的行為範圍、規模以“原有”為限，即在他人申請專利之前的行為規模、範圍。

如果在他人申請獲得專利之後擴大原有生產能力、規模，就是超出了“原有”的限定。(二)原有範圍應以原有的生產能力為限，不應將已經生產的產品數量作為限定範圍。但如果在專利申請以後增加生產線、增設分廠等擴大生產規模，則不屬於在原有範圍內的實施。(三)先用權人的行為方式是在原有範圍內繼續製造、銷售、使用等方式行使先用權。

中國《專利法》第 69 條的規定，“在專利申請日前已經製造相同產品、使用相同方法或者已經作好製造、使用的必要準備，並且僅在原有範圍內繼續製造、使用的”的行為，不視為侵犯專利權。

查 2003 年 4 月 10 日，廣西壯族自治區高級人民法院作出的(2002)桂民三終字第 3 號二審判決，為一件涉及先用權的案例。其認定對先用權範圍“應以實際的生產能力”。此件判決的見解甚為奇特。

另查瑞士《專利法》第 35 條的規定：“一項專利權對於在提出該項專利申請之前在瑞士已經在業務上正當使用該項發明或已為此作了專門準備的人沒有效用。”由此可知，先用權是法律規定的一種權利，先用權人的行為往往是營利性的使用專利技術，其使用行為將直接影響專利權人的市場利益。因此，其構成對專利權的限制，不是合理使用而是一種權利對另一種權利的限制。





## 食品藥物管理局 100 年度新藥查驗登記審查成果

資料來源：行政院衛生署

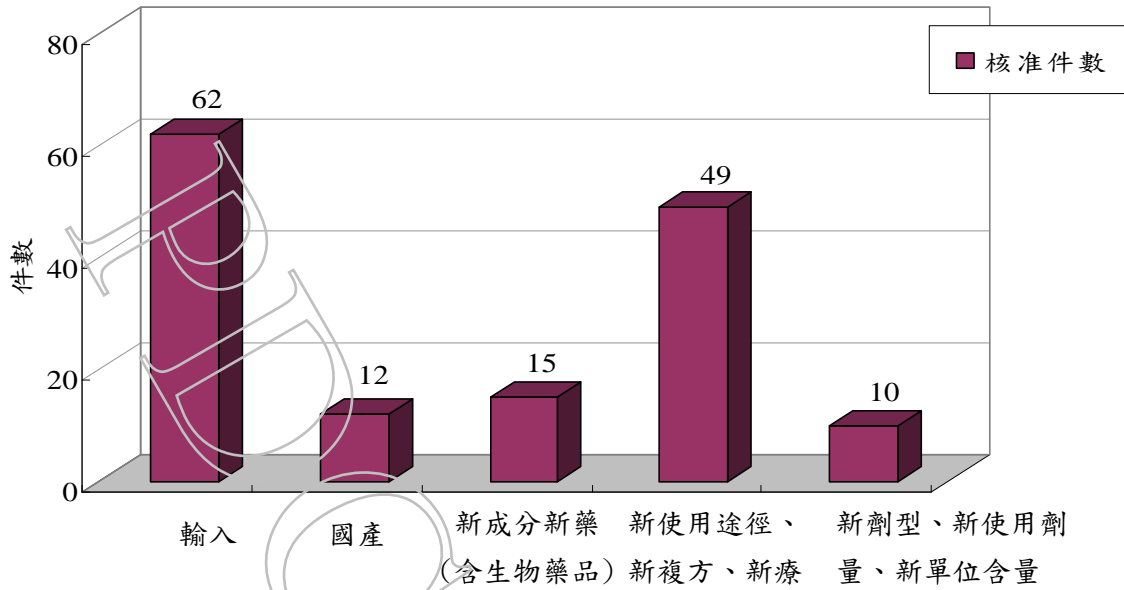
衛生署食品藥物管理局(TFDA)自民國 99 年成立以來，執行行政院生技起飛鑽石行動方案，積極推動藥政改革，為有效整合 TFDA 與財團法人醫藥品查驗中心審查能量，更於 100 年 6 月 1 日成立整合藥品審查辦公室(integrated Medicinal Product Review Office, iMPRO)，以加強案件控管與審查一致性。回顧 100 年度，TFDA 共計完成了 119 件新藥查驗登記案之審查，包括 34 件國產藥品及 85 件輸入藥品，核准了 74 件新藥申請案。在核准的 74 件新藥申請案中，70 件為化學藥品，4 件為生物藥品；其中 15 件為新成分新藥，49 件為新複方、新適應症、新使用途徑藥品，以及 10 件新劑型、新使用劑量或新單位含量藥品(圖一)。進一步分析核准的藥品類別，以治療心血管疾病、高血壓及高血脂藥品為最多，共計核准了 11 項新藥產品，其次為治療中樞神經疾病藥物、抗感染藥物、抗癌藥、抗發炎藥及糖尿病用藥等(圖二)。其中包括有 3 項新成分的抗癌藥物經核准上市，分別為治療慢性淋巴性白血病及和緩性非何杰金氏淋巴瘤藥物 bendamustine hydrochloride、兒童急性淋巴母細胞白血病藥物 clofarabine 及晚期腎細胞癌標靶藥物 pazopanib hydrochloride，可提供相關癌症病人新的治療選擇。

此外，在核准的 74 件新藥申請案中，包含 12 件國產新藥，以新單位含量新藥最多，共有 4 件，其次為新劑型新藥 3 件，新療效新藥 2 件，外銷用新藥 2 件及新複方新藥 1 件。藥品類別以中樞神經疾病藥物、心血管藥物及抗感染藥物為主。

所有藥品上市前皆須向中央衛生主管機關申請查驗登記，經綜合評估其安全、有效及品質後始核准藥品上市，方得以製造或輸入。食品藥物管理局與醫藥品查驗中心除強化整合審查能量外，同時持續改革各項新藥審查機制、提升藥品審查品質與效率、建構與國際接軌之協和化法規環境，及強化醫藥產業輔導等各項管理措施，以使民眾得以早日使用到品質及安全無虞之產品，同時促進生技醫藥產業發展。

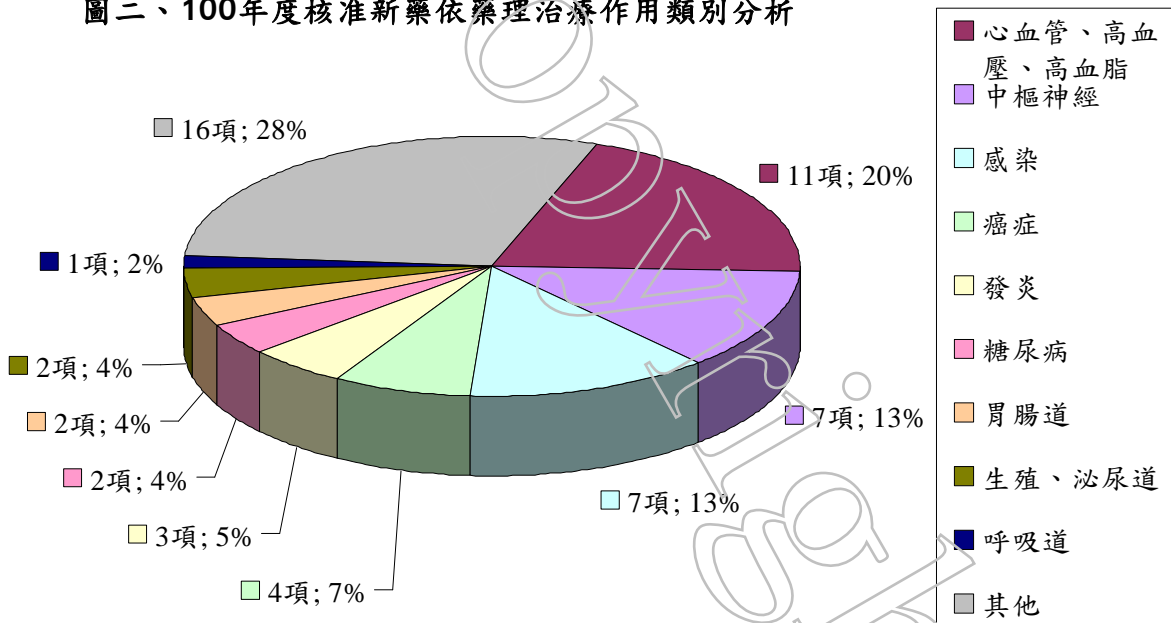
藥物的研發是繁複及高風險的過程，新藥的上市更關乎民眾的生命及健康，確認藥物的安全性、療效及品質，以保障消費者的使用安全，這是身為藥政主管單位的主要職責，衛生署食品藥物管理局未來亦將持續推動各項改革措施，落實藥品安全與品質管理，以捍衛民眾用藥安全。

圖一、100年度核准之新藥查驗登記類型分析



\*註：1.核准案件：包含已發核准函(approval letter)或領證通知的案件。  
2.同一產品不同劑量者，分開計算件數。

圖二、100年度核准新藥依藥理治療作用類別分析



\*註：同一產品不同劑量者，合併計算件數





## 新聞雷達站

### 用藥安全資訊

#### 藥物回收資訊

##### 美國 Cephalon, Inc. 藥廠回收 1 批 Treanda 注射劑

美國 FDA 於 101 年 1 月 30 日發布藥品回收訊息，美國 Cephalon, Inc. 藥廠回收 1 批 Treanda 注射劑（批號：TB30111），回收原因為該批號藥品其中一瓶被發現摻有玻璃碎片，基於民眾用藥安全，故進行藥品回收。Treanda 注射劑，主成分為 Bendamustine Hydrochloride，作為癌症治療用藥，經查，衛生署並未核准該產品。

##### 美國 Bedford Lab. 藥廠回收 1 批 Acetylcysteine Solution 藥品

美國 FDA 於 101 年 2 月 2 日發布藥品回收訊息，美國 Bedford Lab. 藥廠回收 1 批 Acetylcysteine Solution 20%, 30mL 藥品（批號：1877093），回收原因為該批號藥品被發現摻有玻璃碎片，基於民眾用藥安全，故進行藥品回收，Acetylcysteine Solution 藥品，主成分為 Acetylcysteine，作為減少呼吸道粘膜分泌的粘稠性之藥品，經查，衛生署並未核准該產品。

##### 英國 Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd. 藥廠回收 1 批 Fluvirin 疫苗

美國 FDA 於 101 年 2 月 15 日發布藥品回收訊息，英國 Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd. 藥廠回收 1 批 Fluvirin 疫苗（批號：111812P1），回收原因為該批號藥品瓶頸可能有裂痕情形，基於民眾用藥安全，故進行藥品回收。Fluvirin 為流感疫苗。經查衛生署核准品名為「伏必靈流行性感感冒疫苗"英國" Fluvirin, Suspension for injection（衛署菌疫輸字第 000706 號）」及「服樂維靈流感疫苗 Fluvirin Suspension for injection（衛署菌疫輸字第 000889 號）」藥品，申請廠商為台灣諾華股份有限公司，製造廠為英國 Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd.。經查，案內回收批號藥品並未進口國內。

### 英國 Goldshield Ltd. 藥廠回收 1 批 Eltroxin 100mcg 錠劑

英國 MHRA 於 101 年 2 月 15 日發布藥品回收訊息，英國 Goldshield Ltd. 藥廠回收 1 批 Eltroxin 100mcg 錠劑藥品（批號：BN69916），回收原因為該批號藥品含量均一度可能與原核准規格不符，基於民眾用藥安全，故進行藥品回收。經 Eltroxin 100mcg 錠劑主成分為 Levothyroxine，作為治療甲狀腺機能減退症之藥品。經查衛生署核准品名為「"德國"昂特欣錠 100 微公克 Eltroxin Tablets 100mcg "Germany"（衛署藥輸字第 024708 號）」及「昂特欣錠 100 微公克 Eltroxin Tablets 100mcg」，申請廠商皆為荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司臺灣分公司，製造廠分別為德國 Aspen Bad Oldesloe GmbH 及聯亞生技開發股份有限公司新竹二廠，其製造廠與案內回收藥品不同，案內回收藥品並未進口國內。

### 瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG 藥廠回收 1 批 Rabipur 狂犬病疫苗

瑞士衛生單位於 101 年 2 月 17 日發布藥品回收訊息，瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG 藥廠回收 1 批 Rabipur 狂犬病疫苗（批號：495011A），回收原因為該批號藥品可能受微生物污染，基於民眾用藥安全，故進行藥品回收。Rabipur 為狂犬病疫苗。經查衛生署核准品名為「瑞大伏狂犬病疫苗注射用凍晶粉末 Rabipur PCEC Rabies Vaccines Behring Powder and solvent for solution for injection（衛署菌疫輸字第 000894 號）」藥品，申請廠商為台灣諾華股份有限公司，製造廠為德國 Novartis Vaccines and Diagnostics GMBH & CO. KG。經查，案內回收批號藥品並未進口國內。

### 美國 Bedford Laboratories 藥廠回收 3 批 Cytarabine 注射劑藥品

美國 FDA 於 101 年 2 月 23 日發布藥品回收訊息，美國 Bedford Laboratories 藥廠回收 3 批 Cytarabine 注射劑藥品（批號：2066986、2111675、2131148），回收原因為該等批號藥品未達到無菌狀態，基於民眾用藥安全，故進行藥品回收。Cytarabine 注射劑藥品，主成分為 Cytarabine，為癌症治療用藥。經查衛生署核准品名為「"賽達命"注射液 100 公絲／公撮 Cytarabine Injection 100mg/mL "DBL"（衛署藥輸字第 021695 號）」及「賽達拉敏注射液 DBL Cytarabine Injection（衛署藥輸字第 023963 號）」藥品，申請商皆為新加坡商赫士睿股份有限公司台灣分公司，製造廠為澳洲 Hospira Australia PTY Ltd.。經查，衛生署並未核准該產品。

## 醫藥品相關資訊

食品藥物管理管理局提醒氫離子幫浦抑制劑藥品可能增加病人發生「困難梭狀芽孢桿菌有關之下痢」風險

美國 FDA 近期發布有關氫離子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitors, PPIs) 藥品之安全資訊，根據美國藥品不良反應通報資料 (AERS) 及相關文獻資料，發現使用 PPI 類藥品，可能使病人發生「困難梭狀芽孢桿菌有關之下痢 (Clostridium difficile-Associated Diarrhea; CDAD)」風險增加，其症狀如嚴重水瀉、腹痛、發燒或可能發展成較嚴重的腸道症狀，因此提醒醫療人員注意。食品藥物管理局為保障民眾用藥安全，將儘速蒐集國內、外相關安全資訊，評估其安全性。

經查，衛生署核准 PPI 類藥品製劑許可證，包括 rabeprazole 成分 (2 張)、esomeprazole 成分 (5 張)、omeprazole 成分 (25 張)、pantoprazole 成分 (7 張)、lansoprazole 成分 (13 張)。該類藥品作為胃食道逆流性疾病之症狀治療、幽門螺旋桿菌引發之十二指腸潰瘍及預防消化性潰瘍再出血等疾病之治療用途。

食品藥物管理局提醒醫師，為病患處方 PPI 類藥品時，儘量以最小有效劑量，及最短有效治療期間為考量；若病人出現腹瀉且持續沒有改善，應考慮是否為 CDAD。另外正在服用 PPI 類藥品之病人，若有水瀉不止、腹痛、發燒之情形，應立即回診開立處方醫師治療。

## 進口枸杞查驗說明

中醫藥委員會 1) 日表示，中藥材之安全管理，為我國重要施政政策之一，且為兼顧民間傳統食補習性，衛生署已比照歐、美、紐、澳、日等國家對進口食品之風險評估管理精神，逐步落實推動中藥材邊境管理，目前已指定 18 項藥食兩用之中藥材，要求在進口時必需依據「輸入食品及相關產品查驗辦法」執行邊境抽驗。凡在市面販售之進口藥食兩用中藥材，均須經前述查驗把關機制，查驗合格方准進入市面。惟再次說明，經抽驗不合格之枸杞，已令其不得進口，非代表國內市售枸杞之品質不合規範。

中醫藥委員會表示，目前已公告指定 324 種中藥材應符合包裝標示規定，落實廠商對產品標示之責任並可追溯源頭。未來將持續藉由中藥材邊境管理把關措施之實施，符合我國標準之中藥材，始得通關，不合格者仍不得輸入國內，確保民眾用藥安全。

## 藥物過敏導致嚴重傷害 藥害救濟有保障

藥物過敏是用藥安全的隱形殺手，嚴重者可能導致死亡；令人措手不及的藥物過敏，常使得家屬無法接受，造成醫病關係緊張。衛生署提醒醫療人員及民眾，務必認清藥

物過敏的早期症狀，及早回診停藥治療，可預防悲劇；萬一發生嚴重藥物過敏導致住院、殘障或死亡，民眾不需自認倒楣，也不必動輒興訟，可向政府申請藥害救濟。

藥物過敏是指服用、塗抹或注射藥物後，引發身體出現免疫性的抗拒反應，絕大多數是輕微症狀如皮膚癢、紅疹等；亦可能出現極少數因藥物過敏引起休克、皮膚潰爛、肝炎，甚而導致死亡的嚴重案例。嚴重藥物過敏屬於「藥害」的一種，在無人為過失或故意情況下，我國有「藥害救濟制度」予以保障。

衛生署推動藥害救濟法立法施行已經 13 年，是世界上少數建立此一制度的國家之一，立法初衷就是為了讓正當使用合法藥物的民眾，在遭受藥害時不需經過曠日廢時的訴訟，就能獲得及時救濟。13 年來總共救濟過 735 位受害者，救濟金額近新台幣 2 億 5 千萬，許多遭受藥害的家庭因而受惠，也化解不少可能的醫療訴訟。在獲得救濟金給付的案件中，有超過七成是肇因於各種不同的藥物「過敏」，尤其是罕見但致死率極高的皮膚病變「史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)」為最大宗。

藥物過敏的發生幾乎無法預期，可能與個人體質、疾病、或藥物特性有關；根據藥害救濟基金會申請案件統計，較高頻次造成嚴重藥物過敏的藥品包括：降尿酸藥 (allopurinol)、抗癲癇藥 (phenytoin、carbamazepine、lamotrigine 等)、非類固醇類消炎止痛藥 NSAIDs (如 diclofenac、ibuprofen)、以及抗生素等。此外，在歷年申請案例中，也曾有手術麻醉藥、顯影劑等藥品引發過敏性休克的例子。

食品藥物管理局提醒民眾：藥物過敏的可能反應包括紅疹、皮膚癢、起水泡、眼睛腫、喉嚨痛、呼吸困難、心跳加快等。如果懷疑出現過敏症狀，請立即回診就醫，及早處置，可降低嚴重藥害的發生。若有藥物過敏史，務必記下藥名，日後就醫時應主動告知醫師，以免再次誤用過敏藥物可能引發更嚴重傷害。醫療人員處方時亦應提醒患者可能的副作用或過敏症狀，並告知因應方式。

民眾因正當使用合法藥物發生不良反應，導致嚴重疾病、障礙或死亡等情形，可檢附資料向藥害救濟基金會提出藥害救濟申請，經衛生署審議通過即可獲救濟金給付。詳細資訊請上藥害救濟基金會網站。

#### 食品藥物管理局提醒含 bortezomib 成分藥品 (VelcadeR) 之用藥安全資訊

加拿大近期發布含 bortezomib 成分藥品 (VelcadeR) 之用藥安全資訊，國外曾有病人疑似因未注意，而以脊椎內注射 (intrathecal administration) 該藥品治療而死亡之案例，這些案例多與其他抗癌藥品同時間分別以靜脈及脊椎內注射方式施打，為確保病人安全，加拿大衛生部提醒醫療人員，bortezomib 成分藥品僅被核准以靜脈注射 (intravenous route) 方式投予，不當的脊椎內注射該藥品可能增加病人致命的風險。

經查，衛生署核准含 bortezomib 成分藥品(VelcadeR)之許可證為衛署藥輸字第 024510 及 025559 號，所核適應症為「1.Velcade 可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma) 病人及 2.曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓癌病人，3.曾接受過至少一種治療方式的被套細胞淋巴瘤 Muantle Cell Lymphoma (MCL) 病人」，給藥方法為「以 3~5 秒靜脈灌注給藥」。藥品仿單已詳載該藥品之投予方式及應注意事項。

食品藥物管理局提醒醫師及醫療人員注意使用含 bortezomib 成分藥品時，應遵循仿單給藥方法指示及應注意事項，儘量避免與其他化療藥物同時以不同途徑給藥，以降低病人用藥風險。

### 衛生署公布將布氏桿菌病列入第四類法定傳染病

為因應布氏桿菌病境外移入病例增加，強化疾病監測及防治能力，減少布氏桿菌病於國內傳播之風險，行政院衛生署依據傳染病防治法第三條規定，於 101 年 2 月 7 日行政院公報，公告將布氏桿菌病列入第四類法定傳染病。依據本法第三十九條規定，醫師診治病人時，如有發現疑似布氏桿菌病病例，應採行必要之感染控制措施，並於週一內向衛生主管機關進行通報，違者處以新臺幣九萬元以上，四十五萬元以下罰鍰。

疾病管制局表示，布氏桿菌病屬於人畜共通傳染病，病原菌存在感染動物的組織、血液及乳汁中，再透過接觸、生飲乳製品傳染給人，人傳人的情形較為少見，潛伏期為一週至數個月。臨床症狀包括：發燒、頭痛、食慾不振、盜汗及關節疼痛等，一般可以抗生素進行治療，少數未治療病例可能因心內膜炎死亡。

布氏桿菌病經常發生於非洲、中亞及東南亞等畜牧業發達的國家，近年國際間布氏桿菌病疫情頻傳，鄰近國家如馬來西亞、韓國及大陸都曾爆發疫情；我國去年（2011）年以前已近 30 年無布氏桿菌病之病例發生，但在去年（2011）5 月至 10 月期間連續接獲通報，並確認 5 例布氏桿菌病境外移入病例，顯示該病原具有境外移入威脅國內防疫安全之風險。此外，布氏桿菌病為畜牧業之重要傳染病，行政院農業委員會已分別將牛布氏桿菌病及羊布氏桿菌病公告為動物乙類疾病。

疾管局提醒民眾前往上述流行地區應避免生食(飲)牛、羊肉、未經消毒的生乳及其製品，亦避免與動物過度親密接觸，如有不適症狀，請儘速就醫。返國時亦可於機場尋求檢疫人員協助，倘返家後身體仍不適，應立即就醫，並向醫師說明旅遊及接觸史，以利醫師診斷、治療及通報。請醫師對於疑似病例即時通報，並採集血清等檢體送疾病管制局進一步確認。相關資訊請參閱疾病管制局全球資訊網，或撥打國內免付費 1922 防疫專線，如話機無法撥打簡碼電話號碼，請撥 0800-024582 疫情專線。

## 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](mailto: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](http://www.pitdc.org.tw))及台灣中草藥網([www.tcmp.com.tw](http://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 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：A] \_\_\_\_\_  
(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)

願意訂閱每期 (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。