



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：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：sulining@pitdc.org.tw
網站：http://www.pitdc.org.tw/
發行日期：中華民國九十九年六月二十五日
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

◎ 台灣醫藥品產業發展現況

2010 年台灣藥政管理正式邁入新局面，行政院衛生署食品藥物管理局(簡稱 TFDA)正式掛牌運作，將原行政院衛生署食品衛生處、藥政處、藥物食品檢驗局、管制藥品管理局整併，FDA 設有 7 個業務組、3 個區域管理中心、5 個行政支援單位及管制藥品製藥工廠，負責我國食品、西藥、管制藥品、醫療器材、化粧品之查驗登記與管理。.....

◎ 晶型藥物臨床療效之探討

晶型藥物係指一種化學藥物原料，其存在有兩種或兩種以上的多種固體物質狀態，將其稱為晶型藥物。而化學藥物的主要給藥途徑是以固體製劑形式，所以絕大多數的化學藥物都屬於晶型藥物。.....

目 錄

藥技頻道-----02

專題報導

☞ 台灣醫藥品產業發展現況 -----05

醫藥新知

☞ 晶型藥物臨床療效之探討 -----11

藥政專欄 -----14

知識寶庫

☞ 泛論化學製程專利侵權之均等判定原則 -----19

新聞雷達站-----23



藥技頻道



摘譯者 藥技中心 陳克強

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

利用 levodopa ester 與 benserazide 於老鼠腸圈分泌試驗中進行位點特異性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老鼠腸圈中進行位點特異性 (site-specific) 多項藥物傳輸。Benserazide 為一種羧化酶抑制劑(carboxylase inhibitor)，主要是與酯類共同傳輸或在酯類投予前注入至十二指腸迴圈。當 Levodopa 在靠近結腸處時吸收較小，而酯類可被大量地吸收。若將 benserazide 與酯類在結腸處共同傳輸時，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 速放效率來使 levodopa 生體可利用率最適化，具有用於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

藉由微差掃描熱分析儀(又稱熱差儀，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)及結合加熱台 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 時即開始昇華。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 分析法來測定 nitroxoline 之昇華作用起始溫度更具敏感性。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 微粒為球形，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的水合作用，結果顯示液態結晶相之形成是依水合程度而有所差異。由 piroxicam 包覆微粒的溶離曲線顯示與未包覆藥物者有顯著差異，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 微粒中釋放主要是液態結晶相溶性形成，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，可藉由不同程度下得到模式之偏差值得知，此偏差值使共溶劑極性有明顯降低趨勢，由於兩種溶劑成份之間交互作用的原因，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。力的控制影響內聚力與分散程度，甚至一些新穎的模式可解釋如何改善粒子波紋與粉體分散性。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 $x_{50} = 2.11 \pm 0.15 \mu\text{m}$ ，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 $24 \text{ L}/\text{min}$ ，可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

以交流 Biosusceptometry 技術 (ACB) 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，此劑型可能會干擾與生理參數過程有關的藥物釋放和吸收。因此，需進行體內之必要評估行為。本研究之目的為提出 ACB 作為無創、無輻射裝置，在健康志願者空腹和進食後之條件下，評估磁性 multiparticulate 劑型通過胃腸道試驗。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，以交流 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結腸和小腸磁性圓粒。

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* 疫苗後之進行抗菌保存效率試驗。經多元數據分析顯示，在 pH 5 情況下，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 14 天初始量不能少於 $1 \log_{10}$ ，在此規定下，僅可以在 pH 5 時製備，且山梨酸濃度不小於 0.15%。



專題報導

(接續 148 期專刊)

台灣醫藥品產業發展現況

藥技中心 林素玲編撰

2010 年台灣藥政管理正式邁入新局面，行政院衛生署食品藥物管理局(簡稱 TFDA)正式掛牌運作，將原行政院衛生署食品衛生處、藥政處、藥物食品檢驗局及管制藥品管理局整併。TFDA 設有 7 個業務組、3 個區域管理中心、5 個行政支援單位及管制藥品製藥工廠，負責我國食品、西藥、管制藥品、醫療器材及化粧品之查驗登記與管理。

2010 年 3 月 21 日美國眾議院通過健保改革法案，將醫療保險的範圍擴大至目前無保險的人口。由於保險人口的增加勢必造成醫療成本的壓力，為降低醫療支出的負擔，相對於專利藥物的價格，學名藥是提供醫療成本管控的最佳方法。為降低藥品製造成本，目前醫藥品委託製造的趨勢越來越明顯，而爭取國外代工機會就必須先取得委託製造國的藥廠製造認可，如美國 FDA 或是歐盟的 PIC/S 認證，台灣已有藥廠走向專業代工廠的經營模式，例如：聯亞及南光，已爭取到美國及日本代工的訂單。

為提升國內製藥品質並符合國際要求，衛生署於 2007 年 12 月公告「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 之時程」，2009 年 12 月 31 日藥廠軟體需全面符合 PIC/S GMP 規定，經 4 年緩衝期到 2013 年起藥品之製造工廠軟硬體均須符合 PIC/S GMP 規定。為此，業者需要投入龐大資金，加上健保局對通過 PIC/S GMP 藥廠健保藥價訂價不同之催化下，國內製藥產業已面臨重要的經營抉擇，截至 2010 年 4 月底，國內已有 8 家通過 PIC/S GMP 審查，包括中國化學製藥股份有限公司台中工廠、生達化學製藥股份有限公司二廠、台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠、永信藥品工業股份有限公司台中幼獅廠、政德製藥股份有限公司、晟

德大藥廠股份有限公司、健喬信元醫藥生技股份有限公司健喬廠及強生化學製藥廠有限公司等。

1. 中國化學製藥股份有限公司：2009 年成長主要來自人用藥品、家用品及 OEM/外銷等，各類營收中，人用藥品(含食品)佔 55%、家用品佔 7%、動物用藥佔 15%、OEM/外銷佔 10%、其他佔 13%。除台灣外，中化也在大陸蘇州投資設廠，受惠於大陸醫療健保市場不斷的成長，去年蘇州廠 (2009)獲利已創新高。
2. 生達化學製藥股份有限公司：主要產品包括原料藥、中藥、西藥、動物用藥、檢驗試劑及保健食品等。為國際佈局鋪路，2000 年通過美國 FDA 查廠，2008 年動工興建以製劑與膠囊為生產線的藥廠，目標鎖定符合歐盟 PIC/S 規範。目前外銷產品以原料藥及西藥為主，銷售地區包括亞洲及中美洲，在亞洲以大陸為其最大市場。另外也承接國外代工，如日本，在美國也有其合作藥廠。
3. 台灣東洋藥品工業股份有限公司：原是傳統典型的學名藥廠，注重製造和銷售，逐漸轉型做品牌學名藥，並朝特殊劑型藥物開發，包括樂夠效 Lacoza SR、抗癌藥物賽得 Thado、伸定 Asadin、歐力普 Oxalip 等多項研發產品陸續上市。在市場佈局方面，積極朝國際市場邁進，目前包括大陸上海、泰國及香港，分別設有銷售公司或製造廠。且與各區域的通路商以合作或併購模式，使其產品上場線快速完成佈局。為強化癌症用藥的專業品牌形象，2010 年 5 月將非癌症醫療藥品事業群分割成立為 100%持有的東生華製藥公司。
4. 永信集團：由西藥房起家，1988 年開始佈局海外市場，包括在馬來西亞、美國、新加坡及中國崑山設廠。在南非簽定代理合約，2004 年取得美國 FDA 四項產品認證，2009 年通過美國 FDA 藥廠查核。
5. 政德製藥股份有限公司：目前台灣抗生素注射劑最大的製藥廠之一，無菌製劑產品為該公司營業額的主力，2005 年開始興建符合 PIC/S 規定之標準廠房，2006 年與日本 Regenetiss 株式會社簽定技術合作，CMO 業務則是 2007 年是由德國 Merk 委託案開始。
6. 晟德大藥廠股份有限公司：產品主要以口服液劑為主，1998 年朝特殊性差異化的新藥開發，晟德與東洋董事長為同一人，東洋朝癌症用藥邁進，而晟德則是以口服液劑製造為其專業，其中超過 9 成的液劑是小兒科用藥。
7. 健喬信元醫藥生技股份有限公司：以發泡及緩釋技術見長。2001 年由健喬藥品股份有限公司之子公司佩德貿易股份有限公司與信元化學製藥股份有限公司合併組成健喬信元醫藥生技股份有限公司。2005 年 10 月買入德國百靈佳的新竹廠，1999 年開始外銷南非、馬來西亞及日本等國。近年來致力於新藥開發，開始投入腫瘤科相關治療領域。另外，國際市場合作案包括：取得代理權的有澳洲

肝癌標靶藥物「鈇 90 微球體」、日本協和藥廠高血壓用藥、Coniel 日本橘生藥廠攝護腺用藥 Urief 等。

8. 強生化學製藥廠有限公司：主要產品是錠劑、糖衣錠、膜衣錠、膠囊劑、粉劑。除傳統固體劑型藥品外，更積極投入標靶釋放劑型、控釋劑型、微粒膠囊圓粒劑型及噴霧劑型等藥物傳遞系統的研發，藉以提升專業技術及產品高附加價值。90 年代已將產品銷售到香港，受限於台灣市場規模及健保藥價的影響，近年來積極拓展東南亞市場。該公司已於 2010 年興櫃掛牌交易，2009 年前 11 個月的營收 1.54 億元，毛利率達 47%，稅後淨利 1,258 萬元，每股稅後純益 0.86 元，過去 5 年該公司毛利率均維持在 50% 以上，法人預估今年將重返此水準。

表一：2008 及 2009 年醫藥上市公司營收

公司名稱	2008 年 (單位：千元)	2009 年 (單位：千元)	EPS(單位：元)		
			2007 年	2008 年	2009 年
中化	2,630,902	2,632,114	0.50	0.20	0.70
葡萄王	1,512,981	1,880,104	1.20	1.00	2.00
美吾華	2,900,901	2,639,156	0.25	0.30	0.50
杏輝	1,492,519	1,534,114	0.64	0.33	0.90
懷特	202,036	19,470	0	0	0
旭富	945,419	905,737	3.90	3.67	3.59
亞諾法	274,077	402,836	0	0	1.50
和桐	15,612,515	9,839,732	0	0.55	1.20
永光	5,719,192	5,077,969	0.30	0.20	0.70
生泰	306,188	323,331	2.10	1.52	1.80
訊聯	523,738	578,469	1.55	1.25	2.11
進階	462,591	468,518	1.00	1.80	1.50
弘如洋	327,557	240,477	0	0	0
永日	278,343	432,952	0.50	0.50	2.00
懷特	202,036	19,470	0	0	0
加捷	586,630	562,454	1.10	0.70	0.80

濟生	573,197	605,408	0.40	0.50	0.55
健喬	754,916	826,492	0.44	0.80	0.68
晟德	358,136	445,598	2.00	1.76	2.50
天良	630,209	701,680	0.50	0.50	0.15
中天	103,861	192,253	0	0.19	0
友華	2,986,001	3,203,156	1.60	1.89	2.10
東洋	1,971,767	2,512,095	3.40	3.30	3.00
永信	3,164,843	3,224,654	2.00	1.50	1.50
南光	637,563	670,027	1.20	1.00	0.20
生達	1,900,148	1,929,455	1.25	1.50	1.60

資料來源：Yahoo 股市 藥技中心整理

在植物藥研發方面，台灣新藥研發已有產品進入收割期，如由工研院技轉三晃的「抗 B 型肝炎中草藥新藥 BMEC-101」取得美國 FDA Phase I；杏輝的植物新藥「STA-1」（抗老年失智症）已在中國上市；「STA-2」獲得美國 FDA 核准進行 Phase II；懷特的「血寶 PG2」及「懷特糖寶[®]」2009 年已獲美國 FDA 核准核准進行 Phase II，「懷特咳寶 PDC748」已完成 Phase I/II 臨床試驗，並已獲得美國 FDA IND 許可進行 Phase IIb 試驗，「懷特骨寶 PH3」已向衛生署申請準備進入臨床；中天生技植物新藥「MS-20」獲美國 FDA 及衛生署核准進行 Phase II，植物新藥「WH-1」獲美國 FDA 及衛生署核准進行 Phase II，植物新藥「Herbion」獲衛生署同意執行 Phase III。依據衛生署資料顯示，目前國內每年約有將近 10 件之植物性新藥臨床試驗案提出申請，顯示過去幾年植物藥開發已有斬獲。

截至 2009 年 4 月底止，植物性新藥在美國獲准上市的僅有德國 MediGene AG 藥廠，由綠茶的萃取物製成局部外用處方藥--Veregen 產品，用於治療由人類乳頭瘤病毒引起的生殖器疣。在台灣則有 2 件植物性新藥產品，一是彥臣生技的「壽美降脂一號」，另外一個是 2010 年 4 月核准由懷特新藥所研發的「懷特血寶 PG2」。「壽美降脂一號」核准之適應症為「降低高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症」，依規定可以做為西醫診所處方所用，但實際推動舉步維艱，目前這個產品以中醫診療所出發，2010 年元月已納健康保險局中醫健保給付項目。而另一個「懷特血寶 PG2」針對癌末病人併發的嚴重疲憊症，2011 年才會進入正式量產。

表二：2009 年台灣前 20 大銷售藥品

排名	商品名	主成分	適應症	公司
1	Norvasc	amlodipine	高血壓、心絞痛	Pfizer
2	Glives	Imatinib mesylate	骨髓性白血病	Novartis
3	Lipitor	atorvastatin calcium, trihydrate	降血脂及膽固醇	Pfizer
4	Diovan	valsartan	高血壓	Novartis
5	plavix	clopidogrel hydrogen sulfate	血溶解劑、預防中風	Sanofi-Aventis
6	Kogenate FS	antihemophilic factor	A 型血友病	Bayer
7	Herceptin	trastuzumab	乳癌	Roche
8	Recormon	epoetin beta genetical recombinant	慢性腎衰竭或癌症化學治療之相關貧血病人	Roche
9	Crestor	rosuvastatin calcium	高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症	AstraZeneca
10	Amaryl	Glimepiride	第二型糖尿病用藥	Sanofi-Aventis
11	Enbrel	etanercept	風濕性關節炎	Wyeth
12	Tazocin	piperaciline, tazobactam	抗感染	Wyeth
13	Iressa	Gefitinib	肺腺癌	AstraZeneca
14	Seroquel	quetiapine	精神分裂症	AstraZeneca
15	Nexium	esomeprazole magnesium trihydrate	消化性潰瘍、胃食道逆流	AstraZeneca
16	Taxotere	Docetaxel	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌	Sanofi-Aventis
17	Traceva	erlotinib hydrochloride	肺腺癌	Roche
18	Co-Diovan	valsartan, hydrochlorothiazide	高血壓	Novartis

排名	商品名	主成分	適應症	公司
19	Cravit	levofloxacin	抗感染	Daiichisankyo
20	Erbix	cetuximab, chimeric antibody	直腸結腸癌、口咽癌、下咽癌及喉癌、頭頸部鱗狀細胞癌	Merck

資料來源：IMS 及衛生署網站

2009 年台灣獲證專利狀況

2009 年經濟部智慧財產局公告有關藥品相關專利共有 2,881 筆，其中發明專利為 2,867 筆、新型為 14 筆，檢索範圍包括醫用、牙科用或梳妝用之配製品及化學藥品或醫藥製劑之療效。

依智慧局統計資料顯示，2009 年國內專利申請百大公司中，國內製藥產業無一入圍，而外國專利申請百大入圍的製藥產業廠家有賽諾飛安萬特(Sanofi-Aventis)，以 101 件拔得醫藥類的頭籌、百靈佳般格翰(Boehringer Ingelheim)有 75 件、諾華(Novartis)有 68 件、阿斯特捷利康(Astrazeneca)有 59 件、拜耳(Gayer)有 50 件，僅有 4 家入圍前百大外國專利申請數廠商。

醫藥產業研發成果可能帶來極為龐大的利潤，但由於投資成本高、風險大，因此台灣醫藥產業業者在專利的申請上遠不及國外廠商來得積極，目前多數專利均由學校或法人單位產出，或許這些技術成果與業者需求有落差，或是無管道與業者溝通，這些研發成果常常無法與業界取得暢通的合作，加上國內業者對於研發成果趨向保守的作法，常常造成專利保護期的虛耗，實為可惜。目前國內各法人的研發成果已透過各種成果發表、說明會、各式展覽、演講及網站等方式，推廣已成熟的研發技術，而且合作方式也採取更多樣化的方式，供製藥產業業者選擇，期待透過政府支援投入的技術成果，能實質協助國內製藥產業朝向高利潤的產品開發與生產，達到產業升級與國際化的目標。

表三：近三年台灣醫藥相關專利核准統計表

年	發明	新型	合計
2009	2,867	14	2,881
2008	3,372	5	3,377
2007	2,375	3	2,378

資料來源：經濟部智慧局

資料來源：文章中有關公司的簡介均取自各公司的網站。



晶型藥物臨床療效之探討

~新書介紹~

作者：藥技中心 陳逸南顧問

一、前言

晶型藥物係指一種化學藥物原料，其存在有兩種或兩種以上的多種固體物質狀態，將其稱為晶型藥物。而化學藥物的主要給藥途徑是以固體制劑形式，所以絕大多數的化學藥物都屬於晶型藥物。而對於具有多種晶型狀態的固體物質而言，並不是所有的晶型都適合作為藥用。因此，晶型藥物研究就是要揭示藥物的晶型種類、晶型對臨床療效作用影響、晶型物質品質，最終找到臨床作用佳、穩定性好、晶型藥物品質可控的最佳藥用晶型物質，稱之為藥用的優勢藥物晶型。茲將呂揚、杜冠華主編《晶型藥物》人民軍醫出版社 2009 年 10 月出版第 5 頁至第 8 頁摘述如下。

二、藥物晶型

晶型是藥物存在的固體物質狀態，包括晶態與無定型態（亦稱非晶態）。一種化學藥物可有多種不同的晶型狀態，藥物晶型研究就是對藥物基礎物質狀態的研究，只有對化學藥物晶型狀態有了比較充分和全面的認識，才有可能尋找到更適合於治療疾病的藥物晶型固體物質。藥物晶型可以影響藥物的理化性質，這也是直接影響藥物臨床發揮治療疾病作用的基礎。因此，對於藥物晶型研究是進行藥物物質基礎研究的重要組成部分。

藥物晶型研究包括以下內容：

- (1)藥物的晶型物質存在狀態。
- (2)不同晶型物質間的形式差異。
- (3)晶型對藥物理化性質的影響。
- (4)晶型對藥物穩定性的影響。
- (5)晶型對藥物臨床有效性的影響。
- (6)晶型對藥物安全性的影響。

三、優勢藥物晶型

藥用優勢的藥物晶型是指對於具有多種形式物質狀態的晶型藥物而言，應具

備晶型物質相對穩定、能夠最好的發揮防治疾病作用、毒副作用較低的晶型物質狀態。研究藥用優勢藥物晶型，就是在多晶型藥物研究中選擇優是藥物晶型的過程，藥用的優勢藥物晶型研究主要內容包括三個方面：

(一) 晶型的穩定性

晶型藥物物質狀態不同，其晶型穩定性間亦可存在較大差異，作為藥物晶型物質必須具備一定的穩定性質，這是保證藥品品質的最基本要求。藥物晶型穩定性一方面是指晶型自身的穩定性，即在不同環境條件下能夠保持晶型物質狀態的穩定；此外，由於藥品都是以劑型形式存在，也應保證藥物製劑中的優勢藥物晶型和各種藥用輔料物質在臨床應用過程中的穩定。所以，只有符合藥物穩定性要求的晶型物質才有可能成為一個理想的優勢藥物晶型。

(二) 對藥物生物利用度的影響

不同晶型物質會影響藥物在機體內的吸收，吸收差異性可是數倍乃至數十倍。藥物晶型引起的吸收變化會直接影響到藥物在臨床中發揮作用。因此，吸收性質是藥用優勢藥物晶型選擇的關鍵條件。但是生物利用度的提高並不能作為藥用晶型優劣篩選的單純條件依據。對於不同藥物而言，生物利用度提高可能會產生更好的藥理作用，也可能會產生更多的不良反應。而導致這種差異的原因是來自於每種藥物的自身性質和在生物體內分布的特點，這是在藥物晶型選擇中必須要考慮的重要因素。

(三) 優勢藥物晶型的選擇

藥物晶型不僅影響著藥物的吸收，同時還會影響到藥物在體內的作用和在體內產生的不良反應。對於體內分布不均一的藥物，在生物利用度提高的情況下，會導致個別靶器官濃度過高而引起毒性產生。同樣，對於作用的靶器官藥物濃度的提高會產生更好的疾病治療作用。因此，在對優勢藥物晶型進行評價的過程中必須對藥物的有效性、安全性進行全面的考察和評價研究。

四、晶型藥物的臨床療效

儘管藥物的不同晶型並不影響藥物的化學結構和組成，其主要的化學性質也可以沒有明顯影響，但是，這並不意味著不同晶型藥物就完全相同。事實上，同一種藥物由於晶型不同，其不僅物理性質會有所不同，而且其生物活性也有明顯差異。有些藥物不同的晶型的生物活性不僅差異非常顯著，而且干擾了藥物的臨床應用。

(一) 同一藥物不同產品的差異

為探索和揭示引起中國自產藥品與進口藥品間、中國國內製藥企業的藥品間、同一企業的不同生產批號藥品間的臨床療效與品質差異問題，進行了深入調查研究，就最為常用的各種固體藥物劑型而言，中國自產仿製藥（學名藥）與進口藥相比較，可以有如下情況發生：

1. 沒有差異的藥品：兩者臨床療效完全相同。這類藥品突出的表現是藥品的品質相同，固體劑型類型完全一致，雖然進口與中國自產藥品兩者的價格差別較大，但事實上在藥品臨床療效中不存在差異性。
2. 符合標準的藥品差異：中國自產藥品使用的品質控制標準與國外進口藥品標準非常接近，但是，在臨床應用中卻被屢屢發現中國自產與進口藥品間療效存在有很大的差異性，即：中國自產藥品的臨床療效明顯低於進口藥品。
3. 藥品臨床療效不穩定的現象：中國自產同一藥品的不同生產企業或同一生產企業的不同生產批號藥品間在臨床使用中常常被發現存在有治療作用不穩定現象，即中國自產藥品的臨床療效穩定性明顯低於進口藥品。

五、討論

前述問題在中國臨床用藥中屢屢出現，造成了即使有大量中國自產藥品質和臨床療效與國外產品相同或接近，但仍然使人民形成了中國自產化學藥品品質不如進口藥品品質的總體印象。進口藥品的品質標準一定是最好的嗎？實際上，進口藥品所制定或採用的產品品質標準也不一定就是最高標準。但是，鑒於目前中國在化學藥品品質控制標準中，尚缺少進口藥產品的部份有效品質指標的控制要求，因此，中國自產藥品質即使與品質標準並不高的進口藥品相比，二者間仍存在著品質差異。

無論是進口藥品與仿製藥品間、中國自產各企業藥品間、不同批次藥品間，在使用藥品的化學物質上都不存在差異，它們均為同一種化學物質並擁有相同或相近的化學純度。例如：尼群地平片劑（Nitrendipine），無論是在化學物質的分子立體結構、樣品化學純度、藥品使用劑量等方面，進口與仿製的中國自產藥品間均無差異性。但是，就是這種“看似完全相同的化學物質”被製成片劑後，在臨床上使用時卻出現了明顯的療效差異。那麼臨床療效的差異是否主要是受藥品固體製劑的影響？

當然，固體藥物製劑的技術關鍵是要解決如何使藥品具有更好的生物吸收性質，以更好地發揮和改善藥物臨床療效。近年來中國在固體藥物製劑技術研究上取得重大的突破和發展，雖然目前我們可能在製劑的最尖端關鍵技術上與國際水準存在一定差距，但在一般固體藥物製劑關鍵技術上並不存在距離。所以，造成

進口藥品與中國自產藥品臨床療效差異的關鍵問題應該不是固體藥物製劑影響。

已有的製劑研究表明，通過藥物製劑並不能完全解決藥品的臨床療效不穩定問題。但是，為什麼製劑技術可以改善藥品的吸收性質呢？到底在製劑技術中改變了藥品的什麼呢？可以肯定的是製劑技術並沒有改變化學藥品的結構、化學純度、藥品劑量，它僅僅是改變了藥品原料的固體物質狀態。研究結果表明，物質的存在狀態，即藥物的晶型，是影響藥物療效的重要因素，改變藥物的晶型、控制藥物晶型，就可以在一個範圍內控制療效穩定性。



藥政專欄

藥政專欄

■ 衛生署預告修正「中藥濃縮製劑含異常物質之限量」(草案)，並自 99 年 7 月 1 日實施

發文日期：99 年 5 月 3 日

發文字號：署授藥字第 0990002782 號

公告事項：

中藥濃縮製劑含異常物質之限量草案修正規定

異常物質	限量	適用範圍	檢驗方法	備考
總重金屬	20 以下(ppm)	濃縮製劑	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。	特殊情形者，另行公告
砷	1 以下(ppm)			
鎘	0.2 以下(ppm)			
汞	0.1 以下(ppm)			
鉛	5 以下(ppm)			
微生物 總生菌數	10 ⁴ 以下(cfu/g)			
總真菌與 黴菌	200 以下 (cfu/g)			
大腸桿菌	不得檢出			
沙門氏菌	不得檢出			
金黃色 葡萄球菌	不得檢出			
總黃麴毒素	4 以下(ppb)			
黃麴毒素 b1	2 以下(ppb)			
農藥殘留 21 品項	如下表			
二氧化硫	30 以下(ppm)			

			標準將依法處理
粗纖維檢測	2% 以下 (AOAC 濾袋法 1% 以下)		經查驗登記核備者，不在此限

市售抽驗農藥殘留限量表

農藥檢品名稱 英文簡寫	英文名稱	中文名稱	限量
α -BHC	α -hexachlorocyclohexane	α -六氯環己烷(蟲必死)	≤ 300 ppb
β -BHC	β -hexachlorocyclohexane	β -六氯環己烷(蟲必死)	
δ -BHC	δ -hexachlorocyclohexane	δ -六氯環己烷(蟲必死)	
γ -BHC	γ -hexachlorocyclohexane (Lindane)	γ -六氯環己烷(蟲必死)	≤ 600 ppb
HCB	Hexachlorobenzene	六氯苯	≤ 100 ppb
PCNB	Quintozene	五氯硝苯	≤ 1000 ppb
PCA	Pentachloroaniline	五氯苯胺	
MPCPS	Methyl Pentachlorophenyl sulphide	五氯苯基甲基硫化物	
Heptachlor	Heptachlor	飛佈達	≤ 50 ppb
Heptachlor EXO	Heptachlor epoxide	環氧飛佈達	
Aldrin	Aldrin	艾氏劑(阿特靈)	≤ 50 ppb
Dieldrin	Dieldrin	狄式劑(地特靈)	
Oxychlordane	Oxychlordane	氧化可氯丹	≤ 50 ppb
Trans-chlordane	Trans-chlordane	反式-氯丹(α -氯丹)	
Cis-chlordane	Cis-chlordane	順式-氯丹(β -氯丹)	
Endrin	Endrin	安特靈	≤ 50 ppb
op-DDE	2,4'- DDE	2,4'-滴滴依	≤ 1000 ppb
pp-DDE	4,4'- DDE	4,4'-滴滴依	
op-DDT	2,4'- DDT	2,4'-滴滴涕	
pp-DDD	4,4'- DDD	4,4'-滴滴滴	
pp-DDT	4,4'- DDT	4,4'-滴滴涕	

■ 衛生署預告修正「醫療器材查驗登記審查準則」部分條文

發文日期：99 年 5 月 12 日

發文字號：署授藥字第 0991605381 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。

公告事項：

- 一、主管機關：行政院衛生署。
- 二、修正依據：藥事法第四十條第三項。

三、草案內容請至衛生署網站(<http://www.doh.gov.tw>)下載

■ 衛生署公告修訂「中藥濃縮製劑含異常物質之限量」

發文日期：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」如下表。

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，與本公告之規定有牴觸之部分，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。

異常物質	限量	適用範圍	檢驗方法
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。
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 總生菌數	10 ⁵ 以下(cfu/g)	複方製劑,2 年內完成單味製劑	
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。

■ 「衛生署食品藥物管理局」公佈成立以來第一波藥品審查法規大幅度簡化及鬆綁措施

衛生署食品藥物管理局於 99 年 5 月 20 日預告「藥品查驗登記審查準則部分條文修正草案」，共修正 40 條條文，在無礙藥品品質、安全、療效之前提下，近半數修正案為簡化申請作業及鬆綁藥品審查之相關規定，修正重點包括簡化新藥、核醫放射性藥品、過敏原藥品及外銷專用藥品查驗登記之申請規定，以加速新藥上市，並促進國產藥品外銷取得商機。

衛生署食品藥物管理局於今(99)年 1 月 1 日成立，為政府推動之「生技起飛鑽石行動方案」重要的一環，主要任務之一，在於建立一元化與透明之藥物審查流程，並強化藥物審查效率。食品藥物管理局表示，此次審查法規修正係於專家、學者、及藥業團體經多次會議討論建立共識後定案，未來將在確保藥品之安全及有效性前提下，蒐集國際法規訂定趨勢，持續推動審查法規改革，協助我國生技產業發展。

此次預告之「藥品查驗登記審查準則」部分條文修正草案，共計修正 40 條條文及 8 個附件，其修正重點為：

- (一) 簡化申請作業並新增替代規定，共修正 18 條：包括簡化新藥、核醫 放射性藥品、過敏原藥品及外銷專用原料藥及製劑查驗登記之申請資料等，以加速新藥上市，並促使國產藥品外銷取得商機。
- (二) 為與國際管理趨勢接軌並因應實務需求，加強品質管理，共計修正 9 條：包括新增生物相似性藥品之定義及查驗登記應檢附之技術性資料、增訂查驗登記應載明主成分原料來源等規定。
- (三) 配合實務現況及機關整併，並使前後條文體例一致，酌修相關規定及文字，共計修正 13 條：包括修正生體可用率及生體相等性試驗之條文、原料與成品之檢驗規格、方法及成績書等規定，使前後條文一致並符合現況。(修正草案總說明，見下一頁)

「藥品查驗登記審查準則」部分條文修正草案，將於 28 天預告期結束，各界無相關意見後儘速公告實施，相關資訊請至衛生署全球資訊網站（網址：<http://www.doh.gov.tw>）及本署食品藥物管理局網站（網址：<http://www.fda.gov.tw>）之「最新公告」網頁下載。

■ 藥品查驗登記審查準則部分條文及第三十九條附件二及附件三、第四十條附件四、第四十一條附件六及附件七、第四十二條附件八、第四十三條附件十及附件十一修正草案總說明

藥品查驗登記審查準則（以下簡稱本準則）前於九十四年一月七日發布施行，全文共一百一十條，嗣經同年二月二十五日、九月十五日與九十七年五月十三日、七月二十四日、九月十二日及九十八年二月十三日、七月二十日、九月三日、九月十四日等九次修正。

依藥事法第三十九條、第四十六條及第四十七條規定，製造、輸入藥品應向中央衛生主管機關申請查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入；如許可證變更、移轉或展延者，應申請核准；其申請條件、審查程序、核准基準及其他應遵行事項，由中央衛生主管機關以藥品查驗登記審查準則定之。

鑑於藥品查驗登記審查制度，乃藥事法為保障民眾用藥安全所設，其相關規定，不僅係主管機關核發、變更、展延藥品許可證之依據，更為業者製造、輸入藥品所應遵循。雖本準則發布施行多年來，已有部分條文業經修正，惟為審查作業及藥政管理所需，並因應業界實務需求，現行規定仍有部分亟須修正之處，爰擬具本修正草案，計修正四十條，其重點如次：

一、在無礙藥品品質、安全、療效之情形下，簡化申請作業：

- (一) 簡化申請資料及審查程序，包括減免製售證明應記載硬膠囊殼色素含量之規定，新增藥品品名之除外規定，簡化成藥標籤及包裝上有關「成藥」或「乙類成藥」之字體形式及大小之規定，減免新藥、核醫放射性藥品及過敏原藥品查驗登記須送驗之規定，簡化領證、外銷專用許可證查驗登記、用法用量變更、檢驗規格與方法變更、國產藥品委託製造後收回自製登記、須檢附安定性試驗報告資料之各項變更登記與外銷專用檢驗規格、方法及外觀變更之申請資料，減免標仿單包裝增加防偽標籤或專線之申請程序（修正條文第六條、第十四條、第二十條、第二十四條、第二十七條、第三十九條、第四十四條、第四十五條、第四十八條、第五十五條、第五十七條、第六十五條、第六十七條及第六十八條）。
- (二) 新增替代規定，包括未能依現行條文提出採用證明之醫藥品集影本、適應症變更之十大先進國核准證明、國產注射劑直接包裝材質變更之處方依據、委託製造變更登記之國外製造廠符合藥品優良製造規範之證明文件等時，得改送其他資料替代（修正條文第七條、第五十四條、第五十八條及第六十四條）。

二、為因應實務需求，並加強品質管理，新增相關規定：

- (一) 因應實務需求，新增申請規定，以利審查，包括：新增國外藥廠合併之變更登記、國外製造廠廠址不變且不涉及權利移轉之製造廠公司名稱或國外許可證持有者名稱變更規定、製造廠遷廠或產地變更、仿單變更、輸入藥品之代理權移轉登記與展延登記時應檢附之資料（修正條文第六十條、第六十一條、第六十二條、第六十三條、第七十條及第七十三條）。

- (二) 為加強品質管理，新增相關規定，包括：新增無須送驗產品之批次製造紀錄規定，增訂查驗登記應載明主成分之原料來源及訂定生物相似性藥品之定義及應檢附之技術性資料（修正條文第十一條、第十七條及第四十一條）。

三、配合實務現況，並使前後條文體例一致，酌修相關規定及文字：

- (一) 配合實務現況，修正生體可用率及生體相等性試驗、學名藥查驗登記應檢附資料表及委託檢驗等規定（修正條文第三十七條、第四十條及第六十六條）。
- (二) 酌修文字，使前後條文體例一致，包括原料與成品之檢驗規格、方法及成績書、中英文品名變更、劑型變更、處方變更、原廠變更通知函、原料藥查驗登記應檢附資料表與核醫放射性藥品新藥、新劑型、新劑量查驗登記應檢附之技術性資料表（修正條文第九條、第十條、四十二條、第四十三條、第四十七條、第五十條、第五十二條及第五十三條）。
- (三) 因應機關整併，酌修文字（修正條文第二十八條及第三十條）。

知識寶庫



泛論化學製程專利侵權之均等判定原則

作者：藥技中心 陳逸南顧問

一、前言

在中國，儘管法律上沒有規定等同（均等）侵權，但司法實踐中已有等同侵權的判例。2001年最高人民法院《關於審理專利糾紛案件適用法律問題的若干規定》第17條規定：「專利法第五十六條第一款所稱的“發明或者實用新型專利權的保護範圍以其權利要求（claim）的內容為準，說明書及附圖可以用於解釋權利要求”，是指專利權的保護範圍應當以權利要求書中明確記載的必要技術特徵所確定的範圍為準，也包括與該必要技術特徵相等同的特徵所確定的範圍。等同特徵是指與所記載的技術特徵以基本相同的手段，實現基本相同的功能，達到基本相同的效果，並且本領域的普通技術人員無須經過創造性勞動就能夠聯想到的特徵。」茲將張曉都著《專利侵權判定—理論探討與審判實踐》（法律出版社2008年7月出版）P72-78有關化學製程專利侵權之均等原則判定案例摘述如下。

二、案情概要

2003年6月25日，曹善文獲發明名稱為“二元醇鎂的製備方法”的專利

權，其 claim 1 為：“一種二元醇銻的製備方法，將 Sb_2O_3 或醋酸銻、二元醇加入帶有攪拌裝置、溫度計及精餾裝置的反應器中加熱反應，其特徵在於在反應過程中對反應系統抽真空減壓或通入惰性氣體，並通過精餾裝置不斷除去反應過程中產生的水或醋酸。”在專利說明書記載的 15 個實施案例中，無一例外地表述了“在升溫反應過程中通過精餾塔除去反應生成的水（或醋酸）”的技術環節。曹善文向法院提起訴訟，指控上海美興化工有限公司（以下簡稱美興公司）侵犯其專利權。

美興公司的原始記錄顯示，自 1999 年 3 月開始研究乙二醇銻的製備方法，從 1999 年 3 月 6 日至 2000 年 4 月 22 日試驗常壓下反應，從 2000 年 4 月 24 日之後開始試驗減壓加熱反應。出廠成品檢驗原始記錄顯示，2000 年 5 月 7 日，美興公司開始生產出合格的乙二醇銻。同年 9 月 18 日，美興公司發布乙二醇銻的企業標準，該標準於同年 10 月 1 日實施。

技術鑑定機構上海市科技諮詢服務中心的鑑定人認為：美興公司申請專利並使用的製備方法中，使用的原料和減壓加熱的反應方式與曹善文專利方法的相應技術特徵相同，但是美興公司沒有使用曹善文專利方法中的精餾裝置，也沒有採用精餾裝置直接脫水，而是採用常壓下控制沸點並由冷凝器排出水和乙二醇的液態混合物的方式。此外，美興公司的原始記錄記載美興公司在製備方法開發中的技術準備過程和小型試驗數據，鑑定人結合技術聽證、現場勘驗的結果，認為該記錄能夠反映美興公司試驗、開發其製備方法的過程。

三、一審法院判決

一審法院認為：曹善文採用的反應器包括精餾裝置，而美興公司採用的是冷凝器；曹善文的精餾過程是在減壓狀態下降低沸點來完成的，而美興公司的脫水過程則是常壓狀態下用控制沸點的方式完成的。因此，兩者在反應裝置及脫水方式上的技術手段不同。

又，曹善文精餾排出的是水或醋酸，反應產生的乙二醇會返回反應器，而美興公司脫水過程中排出的是水和乙二醇的混合液，沒有返回的乙二醇，故曹善文採用減壓加熱和精餾的一體化流程，能夠提高反應效率和設備利用率並減少能耗，適合規模化生產；而美興公司的方法則須在反應過程中著重控制沸點，存在著反應效率低、能耗高的缺陷，但採用的設備簡單，設備投入成本較小，適合小規模生產。由此可見，兩者在技術手段上存在的區別導致兩種生產方法在技術效果和功能上亦存在不同。一審判決對曹善文的訴訟請求不予支持。

四、原告上訴理由

原告曹善文不服一審判決，提起上訴。上訴的理由之一是：冷凝器是精餾裝置的必要組成部分，其專利 claim 中記載的「精餾裝置」由精餾塔與冷凝器構成，

美興公司的緩衝器與冷凝器構成的裝置系統為蒸餾裝置或者等效蒸餾裝置，用蒸餾替代精餾，屬於等同替換（按即等效替代）。由於蒸餾僅有一次氣液平衡，而精餾能夠實現二次以上的多次氣液平衡，效果相當於多次蒸餾，因此曹善文採用精餾裝置能夠實現水與原料乙二醇的完全分離，分離產物是水，而美興公司則因為使用蒸餾裝置替換曹善文的精餾裝置，因此分離效果變劣，排出的是水和原料乙二醇的混合物。況且，故意省略專利 claim 記載的個別必要技術特徵的變劣的技術方案，也應當適用等同原則認定構成專利侵權。

五、二審法院判決

在二審另查明，技術鑑定報告記載：「被告利用常壓下控制沸點，控制水的排出。根據生產記錄可見，經由冷凝器，最終排出的是水與乙二醇的液態混合物，其中：乙二醇的濃度為 65%—75%，水的濃度為 25%—35%……由於被告的生產方法是在 140℃ 的溫度、真空壓力為 -0.08—0.095MPa 條件下進行酯化脫水反應，因此，反應器中的反應物料極有可能形成爆沸。」

二審法院認為：判斷美興公司產品製備方法是否落入曹善文專利權保護範圍，是要判斷美興公司產品製備方法技術方案的技術特徵是否覆蓋了曹善文專利 claim 記載的全部技術特徵。根據曹善文專利 claim 的記載，精餾裝置是構成其專利技術方案的一項技術特徵，而根據技術鑑定機構的鑑定結果，美興公司產品製備方法中不存在精餾裝置，與精餾裝置相對應的裝置為冷凝器，冷凝器特徵與精餾裝置特徵既不是相同技術特徵，也不是等同技術特徵，故原審法院的相應認定並無不當。

即使如曹善文所主張，其專利 claim 中記載的精餾技術特徵由精餾塔與冷凝器構成，美興公司產品製備方法中使用的緩衝器與冷凝器構成的裝置系統相當於是蒸餾裝置或者等效蒸餾裝置，精餾裝置特徵與蒸餾裝置特徵也不是等同的技術特徵。曹善文專利 claim 記載的精餾裝置能夠實現水與乙二醇的完全分離，而美興公司產品製備方法中的所謂蒸餾裝置排出的是水與乙二醇的混合液，且其乙二醇的濃度為 65%—75%，水的濃度為 25%—35%，曹善文專利 claim 記載的精餾裝置與美興公司產品製備方法中的所謂蒸餾裝置所實現的水與乙二醇分離的效果顯然既不相同也非基本相同，故曹善文專利 claim 記載的精餾裝置技術特徵與美興公司產品製備方法中的所謂蒸餾裝置技術特徵仍然不屬於等同的技術特徵。

原告認為故意省略專利 claim 記載的個別必要技術特徵的變劣的技術方案，也應適當等同原則認定構成專利侵權，並無法律依據。被控侵權產品或者方法中必須能找到專利 claim 中記載的全部技術特徵，才構成專利侵權，如果被控侵權產品或者方法中缺少專利 claim 中記載的即使是一項技術特徵，就不可能構成專利侵權。既然曹善文認為美興公司產品製備方法的技術方案中已經省略其專利

claim 中記載的個別技術特徵，美興公司產品製備方法的技術方案中就不能找到曹善文專利 claim 中記載的全部技術特徵，就不能夠認定等同侵權成立。二審法院判決駁回上訴，維持原判。

六、討論

中國最高人民法院民事審判第三庭在解釋等同特徵時認為，等同原則必須落實到 claim 的各項具體技術特徵上，而不能適用於發明創造的整體。因此，在根據最高人民法院「如何理解該項司法解釋認定等同侵權」時，等同侵權也不是被控侵權產品或者方法與專利技術方案在整體上等同，而是指相應技術特徵的等同，即所謂的「全部技術特徵」準則：等同原則的適用不應導致忽略專利 claim 中記載的任何一項技術特徵，等同是被控侵權產品或者方法中某一技術特徵或者某些技術特徵與專利 claim 中記載的相應某一或者某些技術特徵等同（按即 element-by-element），而不是被控侵權產品或者方法的技術方案與專利技術方案整體等同（as a whole）。

在具體案例中，在根據最高人民法院的司法解釋判斷被控侵權產品或者方法的某一項技術特徵與專利 claim 中記載的相應的一項技術特徵是否等同時，需要結合涉案專利說明書中背景技術、發明目的（要解決的技術問題）、有益效果方面的相關陳述，來認定專利 claim 中記載的某一項技術特徵的技術手段、功能及所要達到的效果，進而判斷被控侵權產品的相應技術特徵與專利 claim 中記載的該項技術特徵是否等同。

另外，有一種觀點認為，對於故意省略專利 claim 中個別必要技術特徵，使其技術方案成為在性能和效果上均不如專利技術方案優越的變劣技術方案，而且這一變劣技術方案明顯是由於省略該必要技術特徵造成的，應當適用等同原則，認定構成侵犯專利權。這種觀點明顯違背了專利侵權判斷的“全部技術特徵”準則，被控侵權產品或者方法中必需能找到專利 claim 中記載的全部技術特徵，才構成專利侵權，如果被控侵權產品或者方法中缺少了專利 claim 中記載的即使是一項技術特徵，就不可能構成專利侵權。既然被控侵權產品或者方法的技術方案中已經省略專利 claim 中記載的個別技術特徵，被控侵權產品或者方法的技術方案中就不可能找到專利 claim 中記載的全部技術特徵，就不應該認定等同侵權成立。缺少必要技術特徵的所謂變劣的技術方案也構成等同侵權的主張無法律依據。

以上論點與我國「專利侵害鑑定要點」規定，甚為相近，此乃美國及國際趨勢所使然。按「專利侵害鑑定要點」第 41 頁指出，判斷「均等論」之注意事項（2、4~8 略），1.若待鑑定對象欠缺解析後申請專利範圍之任一技術特徵，即不適用「均等論」，應判斷待鑑定對象未落入專利權範圍。3.「均等論」比對應以解析後申請專利範圍之技術特徵與待鑑定對象之對應元件、成分、步驟或其結

合關係中不符合文義讀取之技術內容逐一比對 (element by element)，不得以申請專利範圍之整體 (as a whole) 與待鑑定對象比對。



新聞雷達站

偽藥、禁藥資訊

衛生署公告 5 月份市售含偽禁藥成份或含過量之產品

品名	說明
999 壯骨關節丸	有關香港衛生署公布回收中國大陸產製之『999 壯骨關節丸』中成藥，因含有未標示化學物「補骨脂素」和「異補骨脂素」，民眾在不知情的狀況下服用，可能對健康造成傷害。
宣稱纖體、扶豎產品及銀杏產品檢出違法添加等西藥成分	「美麗 S 纖體素膠囊」、「纖體素 S 膠囊」、「舒宜纖膠囊」等產品，經衛生署食品藥物管理局檢驗出違法添加 Sibutramine (即諾美婷的主成分) 西藥成分，另「勝利強扶豎膠囊」、「扶豎膠囊」等產品，經檢出違法添加 Sildenafil (即威而鋼的主成分) 西藥成分，「舒維銀杏膠囊」、「金憶強錠」、「新活力全多錠」等產品，以保健食品白果為名，實則經檢出違法添加「銀杏葉」等西藥成分，依藥事法規定為涉偽、禁藥刑事。
<p>衛生署已核准用於性功能障礙、肥胖或體重過重病人或治療血液循環障礙等藥品，均列屬醫師處方藥品，依藥事法第 50 條規定，須由醫師處方之藥品，非經醫師處方，不得調劑供應。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 「Sibutramine」其副作用，包括服用後可能會引起血壓上升及心跳加速等；且美國 FDA 亦已建議患有心血管疾病（包括：冠狀動脈疾病、心臟病發作、心律不整、充血性心衰竭、周邊動脈疾病、未良好控制之高血壓等）病史之患者，禁止使用該藥品；2. 「Sildenafil」其副作用包括低血壓、頭痛、嘔吐、頭暈及暫時性視力模糊，並可能和某些藥物（例如 nitroglycerin）產生交互作用，令血壓降至危險水平；3. 「銀杏葉」係屬藥品，有治療血液循環障礙及腦血管循環不良之功效，然服用過量可能造成不正常出血、暈眩等症狀，若與抗血小板劑服用，更可能發生大量出血異常現象，不宜予孩童或孕婦服用。 <p>因此，衛生署提醒消費者注意，藥品必須對症及適量使用才能夠治病，否則極有可能產生嚴重不良反應。身體倘有不適或有醫療需求，均應先行就醫，經醫師診斷後開給</p>	

處方，再將處方箋交藥師調劑，切勿自行購買處方藥品服用，更不要去購買來源不明藥品，以免發生無法預期之副作用或併發症。

衛生署重申，藥品應經衛生署核准查驗登記，發給許可證後始得製造、輸入，並再次提醒醫療院所及藥商，切勿買賣來源不明或無藥商許可執照者之藥品，未經核准製造、輸入藥品，應認屬藥事法第 20 條 1 項 1 款或第 22 條 1 項 2 款之偽、禁藥。

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。」

醫藥品安全資訊

食品藥物管理局提醒含 Tramadol 藥品用藥安全資訊

近期美國 FDA 發布含 Tramadol 藥品之用藥安全資訊，將於仿單加刊警語，說明使用含該成分藥品可能產生自殺之風險，因此該藥品不可使用於具有自殺或成癮傾向者，且應謹慎用於同時使用抗憂鬱藥品或抗精神病藥品、酗酒，以及情緒障礙或憂鬱之患者。此外，該成分藥品使用過量可能造成中樞系統抑制、呼吸抑制或死亡，因此呼籲醫療人員，當處方或調劑該藥品成分時，需注意可能產生濫用或非法使用之情形。

含 Tramadol 成分藥品係屬第四級管制藥品，衛生署核准含有 Tramadol 成分製劑之藥品許可證有 24 張，所核准之適應症為「中度至嚴重性的急慢性疼痛」。另查，我國衛生署全國藥物不良反應通報案例，未發現使用含 Tramadol 成分藥品出現自殺之不良事件通報案例，疑似劑量過高而出現不良事件之通報案件有 2 件。

關於含 Tramadol 成分藥品可能產生自殺傾向之風險，衛生署食品藥物管理局將函請各相關醫藥學團體，提醒醫師為病人處方該成分藥品時，應嚴密監視可能出現自殺意念或行為，此外亦須注意該藥品可能產生濫用或非法使用之情形。同時將儘速蒐集國、內外相關安全資訊，評估是否加註警語。

食品藥物管理局再次提醒含 Orlistat 成分藥品應謹慎監視肝功能

近期美國 FDA 發布含 Orlistat 成分藥品之用藥安全資訊，提醒使用該成分藥品可能引起罕見之嚴重肝臟傷害，其中包括 Xenical(處方藥)與 Alli(非處方藥)。雖然目前嚴重肝臟傷害與該成分藥品之關聯性尚未確認，但美國 FDA 仍提醒醫療人員及病患注意，用藥期間應注意肝功能指數變化或肝功能異常症狀，包括：食慾不振、搔癢、黃疸、褐色尿液..等。

我國核准含 orlistat 成分藥品之許可證共 7 張(如附件)，作為控制體重使用，均

為須醫師處方用藥，所核准該成分藥品仿單之「上市後經驗」已載明「... 有極少數病人出現轉胺酵素升高、鹼性磷酸酵素升高及特殊嚴重肝炎病例報告...」。另查，衛生署全國藥物不良反應通報案例，發現使用該等藥品引起肝功能異常之通報案件有 2 件，經停藥後皆已恢復。至於該成分藥品可能引起罕見之嚴重肝臟傷害之風險，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。

衛生署曾於 98 年 8 月 27 日發布新聞稿提醒使用控制體重藥品 Orlistat 應謹慎監視肝功能。食品藥物管理局再次提醒醫師為病人處方該成分藥品時，應謹慎評估其利益及風險，並應嚴密監控病患肝功能狀況。病患倘若用藥期間肝功能異常情形，應立即回診開立處方醫師。

食品藥物管理局提醒含 sildenafil 藥品之用藥安全資訊

近期 Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 期刊之研究報告指出 (vol.136,no5,488-492, 2010)，根據 11525 位 40 歲以上美國男性自主通報之調查結果，發現使用 PDE5 抑制劑 (phosphodiesterase inhibitors, 如 sildenafil、tadalafil、vardenafil) 藥品者，出現聽力受損之比率約為 1/3，相較於未服用該等藥品出現聽力受損之比例 (約 1/6) 為高。以個別成分分析，其中僅 sildenafil 成分藥品具有統計意義。惟，該結果尚無法證實兩者間之因果關係，仍須進一步研究。

我國衛生署核准含有 sildenafil 成分之藥品製劑許可證有 4 張，含 tadalafil 成分之藥品製劑許可證有 4 張，含 vardenafil 成分之藥品製劑許可證有 3 張，所核准之適應症皆為「成年男性勃起功能障礙。」。其中 sildenafil 成分藥品仿單中「副作用」已標示有「耳鳴、耳聾、耳部疼痛」。

經查，我國衛生署全國藥物不良反應通報案例，皆未發現使用該等 PDE5 抑制劑藥品產生聽力受損之不良事件通報案例。

衛生署前於 96 年 10 月 19 日發布新聞稿，提醒使用 PDE5 抑制劑藥品應小心視覺異常、耳部疼痛、耳鳴、耳聾等不良反應。食品藥物管理局再次呼籲醫生為病患處方 PDE5 抑制劑藥品時，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。病患服用藥品若有任何疑問或不適，應儘快洽詢開立處方醫師。

含 Carbamazepine 成分藥品的臨床效益仍高於風險，高危險族群宜進行 HLA-B*1502 基因檢測

衛生署食品藥物管理局強調，含 Carbamazepine 成分藥品，經專家進行風險評估後，認為該藥品的臨床效益仍高於風險，且當病人使用含 Carbamazepine 成分藥品時，初期如出現喉嚨痛、嘴巴破或皮膚症狀 (如分散的斑點或斑丘疹症狀) 時立即停藥，症狀多可緩解。而且，依據統計，謹慎小心使用含 Carbamazepine 成分藥品引起的史蒂文生氏強生症候群/中毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic epidermal necrosis; SJS/TEN) 之嚴重皮膚過敏不良反應，仍屬罕見 (依據世界衛生組織 WHO 對於不良反應發生率定義，罕見定義為 <0.1%)，因此，在醫師嚴

密評估監控下，民眾仍可放心使用該成分藥品。

對於含 Carbamazepine 成分藥品引起的 SJS/TEN 之嚴重皮膚過敏不良反應，尤其是與帶有人類白血球抗原 HLA-B*1502 基因型有關，這種人類白血球抗原的對偶基因多出現於亞洲人種，因此，衛生署多年來一直嚴密監視含該成分藥品，並於 96 年 9 月要求所有該成分藥品仿單均加刊：可能帶有 HLA-B*1502 基因的亞洲族群，在使用 Carbamazepine 成分藥品前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B*1502 基因。而且，此基因檢測項目，自 99 年 6 月 1 日起納入全民健保給付項目，以加強病患可能產生 SJS/TEN 之監測。

食品藥物管理局提醒選擇性血清素再吸收抑制劑抗憂鬱藥之用藥安全資訊

英國藥物管理局近期提醒懷孕末期（妊娠第 20 週後）服用選擇性血清素再吸收抑制劑抗憂鬱藥（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs）可能增加胎兒產生罕見持續性肺高血壓（persistent pulmonary hypertension, PPHN）之風險。因此，英國藥物管理局提醒醫療人員應注意孕婦使用該類藥品時，胎兒產生持續性肺高血壓之可能。

經查，我國衛生署全國藥物不良反應通報案例，並未發現孕婦使用 SSRIs 產生胎兒罕見持續性肺高血壓之不良事件通報案例。

衛生署曾於 93 年 4 月 29 日及 95 年 7 月 21 日發布藥物安全警訊，提醒抗憂鬱藥使用於孕婦及兒童應謹慎監視，且孕婦於懷孕後期使用 SSRIs，可能增加胎兒產生罕見持續性肺高血壓（persistent pulmonary hypertension, PPHN）之風險。食品藥物管理局提醒醫生為孕婦處方該類藥品時，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。懷孕婦女或考慮懷孕之女性病患，應與醫師討論用藥問題，不可任意停藥。

食品藥物管理局提醒：過度使用胃食道逆流疾病治療藥物，氫離子幫浦抑制劑可能增加年長婦女骨折或感染之風險

根據 University of Washington in Seattle 的流行病學調查，161,806 位 50-79 歲婦女服用氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors, PPIs）藥品，經過 8 年的追蹤，發現有骨折的風險，尤其是脊椎和手腕。另外在 Beth Israel Deaconess Medical Center 和 Harvard Medical School and colleagues 的調查研究中，分析超過 100,000 人，發現有增加 74% 風險感染桿菌。

經查，衛生署核准 PPI 類藥品許可證，包括 rabeprazole 成分（2 張）、esomeprazole 成分（4 張）、omeprazole 成分（25 張）、pantoprazole 成分（7 張）、lansoprazole 成分（10 張）。再查全國藥物不良反應通報資料尚無疑似因使用 PPI 類製劑引起骨折或感染之不良反應通報案件。衛生署曾於 96 年 12 月 14 日發布新聞，提醒醫療人員及病人，這些藥品較常引起的不良反應包括：頭痛、腹瀉、腹痛、腹脹、噁心/嘔吐，較不常出現的不良反應包括：過敏反應、皮膚炎、暈眩等，也曾有肝臟

疾病患者服用該藥品後出現腦病變之經驗或肝衰竭等。另外有研究顯示「氫離子幫浦抑制劑」可能引起心臟方面之不良反應，惟其關聯性尚未確認。食品藥物管理局將進一步蒐集資料，持續監視 PPI 類藥品之安全性，也再次呼籲醫師為病人處方該類藥品時，宜小心評估病人之用藥風險。

食品藥物管理局再次提醒巴金森氏症治療藥物多巴胺促進劑可能引起衝動控制障礙之不良反應

最近一期出版之「神經學誌」期刊 (Archives of Neurology) 所載一篇報告，美國賓州大學研究團隊評估美國、加拿大 3090 位正在接受多巴胺促進劑治療之巴金森氏症患者身心狀況，其結果發現，服藥後出現衝動控制障礙之比例達 13.6%。有 5% 患者染上賭癮，5.7% 會強迫購物，4.3% 出現暴飲暴食困擾，3.5% 的患者性成癮，同時有 4% 的患者出現有上述 2 種以上之衝動控制障礙。在報告中指出，使用多巴胺促進劑患者罹患衝動控制障礙機率增加 2 到 3.5 倍之多，但因多巴胺促進劑除了治療巴金森氏症，也可以治療腳部躁動症、纖維肌痛等疾病，研究團隊認為，未來還需要更多大型臨床研究才能了解藥物和強迫行為間的因果關係。

多巴胺促進劑 (dopamine agonist) 是治療巴金森氏症 (Parkinson's disease) 之藥物之一。多巴胺 (dopamine) 是一種神經傳導物質，製造多巴胺之細胞退化，導致多巴胺分泌不足可能導致 Parkinson's disease，致使患者動作不協調，四肢顫抖或情緒異常等症狀，因此醫師多以多巴胺促進劑處方治療巴金森氏症病患，以補充其不足之多巴胺。

衛生署曾於 96 年 12 月 10 日發布新聞稿並行文各醫療機構、相關醫學會請其轉知所屬會員，提醒醫師為巴金森氏症病患處方多巴胺促進劑時，應審慎評估其用藥之風險效益，並告知病患，服藥後可能出現之副作用，倘若出現強迫行為等之副作用宜儘速回診處方醫師。

常用於治療巴金森氏症之多巴胺促進劑為 ropinirole hydrochloride、pramipexole 及 pergolide mesylate，食品藥物管理局核准該等成分之許可證詳如下表。經查，該等藥品仿單中均已載明「...以 dopamine 作用劑治療巴金森氏症患者，特別是在高劑量下，曾有增加性慾及產生病態性嗜賭之報告出現，一般為可逆現象，只要降低劑量或停藥，此副作用大多會消失...」。

經查，國內目前尚無前述不良反應之案例，食品藥物管理局仍會加強監視 dopamine agonist 類藥品之用藥安全，並提醒藥商加強該類藥品可能出現之不良反應訊息之提供並嚴密監視。

食品藥物管理局提醒：阿滋海默型失智症治療藥品 rivastigmine 貼片劑資訊

近日加拿大衛生部發現有病人因不正確使用含 rivastigmine 成分之貼片製劑 (藥品名稱：ExelonR patch)，而引起嚴重不良反應，包括嘔吐、腹瀉、血壓、幻覺、流涎、出汗、呼吸困難、抽搐、心動過緩及/或暈厥的不良反應，甚至死亡等。加拿大

衛生部提醒患者和醫療人員應正確使用 ExelonR 穿皮貼片，一天只能使用一片貼片劑，且當要再使用一片新貼片時，應該要將舊的貼片撕除，以避免因使用過量，而導致嚴重不良反應，倘若病人使用貼片時，出現前述之不良反應症狀，應立即停藥並洽詢主治醫師。

經查，衛生署核准含 rivastigmine 成分藥品許可證共 8 張，均為口服劑型（6 張膠囊劑，2 張口服溶液），無貼片劑，核准之適應症為「輕度至中度阿滋海默型失智症。與帕金森氏症相關的輕度至中度痴呆(失智)症」。再查全國藥物不良反應通報資料中，疑似因使用該成分藥品引起不良反應之通報案例共 5 件，主要通報症狀為噁心、嘔吐等，該些不良反應已刊載於藥品說明書中。

食品藥物管理局提醒：性腺激素釋放素（Gonadotropin-releasing hormone，GnRH）促進劑類藥品之安全資訊

美國 FDA 日前針對治療前列腺癌藥品「性腺激素釋放素促進劑（Gonadotropin-releasing hormone agonist，GnRH agonist），以下簡稱 GnRH 促進劑」之安全進行評估計畫，初步發現男性使用 GnRH 促進劑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(例如：心臟病發作、心臟猝死、中風)之風險。雖然該類藥品之評估計畫仍在進行中，美國 FDA 尚未做出該藥與糖尿病或心血管疾病關聯性之結論，但是為了提升病人用藥安全，美國 FDA 提醒醫師為病人處方藥品時，宜審慎評估用藥風險，且對於服用該類藥品之病人應進行糖尿病和心血管疾病等不良反應之監視，病人倘若有服用藥品之疑慮，應洽詢主治醫師，切勿自行停藥。GnRH 促進劑類藥品也用於治療女性和小孩其他的適應症(例如停經前或更年期婦女之乳癌治療，子宮內膜異位之治療、中樞性早熟...等)，但目前並無資料顯示且亦無資料可供評估女性和小孩服用該類藥品是否也會增加糖尿病和心血管疾病之風險。

經查，衛生署核准 GnRH 促進劑類藥品包括：leuprolide(leuprorelin)、goserelin、triptorelin、nafarelin 及 buserelin 等成分，因其可能引起腦下垂體中風（pituitary apoplexy）之不良反應，衛生署曾於 98 年再評估其風險與效益，並於 98 年 4 月 8 日公告含前述成分藥品應於仿單之「不良反應」處，增加刊載「在上市後監視中，使用 GnRH agonist 後曾有發生腦下垂體中風(Pituitary apoplexy)的罕見案例報告，這些案例中大多數病患被診斷出罹患腦下垂體腺瘤（pituitary adenoma）。而腦下垂體中風多發生在使用第一劑的二週內，有一些則很快發生(1 小時內)。腦下垂體中風的症狀呈現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化、眼部肌肉麻痺、精神狀況改變，有時出現心血管衰竭。發生腦下垂體中風時，需要立即的醫療照顧」，並且必須於 98 年 9 月 30 日以前修訂完成。另查全國藥物不良反應通報資料，尚無疑似使用該類藥品引起糖尿病或心血管疾病之不良反應通報。除此之外衛生署核准該類藥品仿單之「副作用」章節中也刊載「...心臟血管系統：充血性心衰竭、周邊水腫、靜脈栓塞/靜脈炎、肺栓塞等...」。

衛生署食品藥物管理局再次提醒醫師為病人處方 GnRH 促進劑類藥品時，宜審

慎評估病人之臨床效益與風險，同時監視病人可能出現腦下垂體重風、糖尿病或心血管疾病方面的症狀。食品藥物管理局將加強監視 GnRH 促進劑類藥品之安全性，同時密切注意美國進一步評估結果，以確保病患用藥安全。

醫藥品回收資訊

食品藥物管理局研議，未依藥物許可證所載之適應症或效能使用 Carbamazepine 成分藥品前，應考量其他替代藥品

針對醫師開立 Carbamazepine 成分藥品，用於核准適應症外用途而造成不良反應的案例一案。對於未依藥物許可證所載之適應症或效能使用所產生的不良反應，目前未在藥害救濟給付範圍，食品藥物管理局近期將邀集相關單位，研擬放寬藥害救濟給付範圍之可行性。醫師如經專業判斷，有必要處方核准適應症外使用 Carbamazepine 成分藥品前，食品藥物管理局也強調，應詳盡說明使用該藥品之必要性並告知病患風險。

依據藥害救濟法的規定，對於病人「未依藥物許可證所載之適應症或效能」使用所產生的藥害，不能獲得藥害救濟給付，因為藥害救濟基金來源主要來自藥物製造、輸入業者繳納之徵收金，且相關業者在送請藥品查驗登記時，僅針對仿單標示之適應症使用範圍，如因醫療上需求將仿單標示外使用納入救濟範圍，則須與繳納徵收金之藥商討論評估。為保障病人之權益，食品藥物管理局近期將邀集相關單位，研擬放寬藥害救濟給付範圍之可行性。

食品藥物管理局再次呼籲，醫師如經專業判斷，有必要處方核准適應症外使用 Carbamazepine 成分藥品前，應詳盡說明使用該藥品之必要性並告知病患風險，以避免發生類似醫療糾紛事件。同時，食品藥物管理局也將要求廠商於仿單最明顯處加註「醫藥專業人員應嚴密監控其史蒂文生氏強生症候群之不良反應」等警語，以加強提醒醫療人員及病患對該藥品的警覺性與注意。

由於含 Carbamazepine 成分藥品經風險評估後，現階段該藥品的臨床效益仍高於風險，且在醫師嚴密評估監控下可有效掌控其風險，民眾仍可放心使用該成分藥品。研究顯示，對於含 Carbamazepine 成分藥品引起的史蒂文生氏強生症候群/中毒性表皮溶解症（Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic epidermal necrosis；SJS/TEN）之嚴重皮膚過敏不良反應，與帶有人類白血球抗原 HLA-B*1502 基因型有關，這種人類白血球抗原的對偶基因多出現於亞洲人種，國人即屬帶有此種基因比率較高之高危險群，因此，衛生署多年來一直嚴密監視含該成分藥品。目前已要求所有該成分藥品仿單加刊：可能帶有 HLA-B*1502 基因的亞洲族群，在使用 Carbamazepine 成分藥品前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B*1502 基因。而且，此基因檢

測項目，自 99 年 6 月 1 日起納入全民健保給付項目，以加強病患可能產生 SJS/TEN 之監測。

食品藥物管理局說明日本化研生藥株式會社自主回收 4 批 Cepharanthine 注射劑

日本衛生單位 99 年 5 月 21 日發布回收訊息，化研生藥株式會社回收 4 批 Cepharanthine 注射劑，批號：8C0110 (5mg 包裝)，及 7E0106、8E0102、8E0210 (皆為 10mg 包裝)。回收原因為長期安定性試驗結果顯示，隨時間增加，可能有不溶物質會析出，因此廠商自主回收該等批號。

Cepharanthine (頭花千金藤鹼) 為來自頭花千金藤植物之生物鹼，可用於放射線引起之白血球減少症、圓形脫毛症、糟糠性脫毛症、...等。經查，衛生署並未核准該藥品。

食品藥物管理局說明英國 Javelin 藥廠及 Therabel 藥廠回收 20 批 Dyloject vials 75mg/2ml 藥品

英國衛生單位近期發布回收訊息，Javelin 藥廠及 Therabel 藥廠回收 20 批 Dyloject vials 75mg/2ml (diclofenac sodium) 藥品，其中 19 批為 Javelin 藥廠製造 (批號：D7004、D7005、D8001、D8003、D8006、D8007、D8008、D8009、D8010、D8011、D8012、D0814、D8015、D8016、D8018、D8019、D8020、D8021 及 D8022)，1 批為 Therabel 藥廠製造 (批號：089001)。回收原因為該等批號可能被少量白色顆粒污染。

Diclofenac sodium 為非類固醇消炎止痛藥品。經查，衛生署並未核准 Javelin 藥廠及 Therabel 藥廠製造販售之藥品。

食品藥物管理局說明日本大正製藥株式會社回收 11 批 OxSORalen 藥品

日本衛生單位 99 年 5 月 18 日發布回收訊息，大正製藥株式會社回收 11 批 OxSORalen (Methoxsalen) 藥品，批號：016Y1、016Y2、016D1、016D2、016D3、016D4、017X1、017X2、018X1、018X2 及 018X3，回收原因為執行長期安定性試驗時，發現溶離試驗結果與原核准規格不符，廠商自主回收同一製程之批號產品。

Methoxsalen 為治療牛皮癬、尋常性白斑之藥品。經查，衛生署並未核准大正製藥株式會社生產之該藥品。

食品藥物管理局說明日本協和發酵キリン株式会社回收 4 批不同包裝之 Cobamyde 500µg 錠劑

日本衛生單位於 99 年 5 月 18 日發布回收訊息，協和發酵キリン株式会社回收 Cobamyde 500µg 錠劑，包括 1000 錠包裝（批號：272AEE 及 272CEE）及 100 錠包裝（批號：272BEE 及 272DEE），回收原因為留樣產品試驗結果，有效成分含量趨於下限值，廠商自主回收上述 4 批產品。

Cobamyde 500µg 錠劑之主成分為維他命 B12，經查衛生署並未核准協和發酵キリン株式会社製造販售之該藥品。

食品藥物管理局說明有關美國 Sagent 藥廠主動回收該公司製造之 Metronidazole injection USP 500mg/100ml 共 18 批

美國食品藥物管理局於 99 年 5 月 17 日發布回收訊息，Sagent 藥廠主動回收該公司製造之 Metronidazole injection USP 500mg/100ml 共 18 批，回收批號為 A090742、A090743、A090744、A090745、A090746、A090769、A090770、A090771、A090772、A090773、A090774、A090775、A090776、A090968、A091014、A000013、A000016 及 A000019。回收原因為以上產品無法確保滅菌完全。

Metronidazole injection USP 500mg/100ml 為抗菌劑，經查衛生署並未核准該公司製造之該藥品，因此請民眾放心，該回收藥品並未輸入國內。

食品藥物管理局說明有關瑞士 Sandoz 藥廠回收 5 批 Clopidogrel Sandoz 75 tablets 藥品

瑞士衛生單位於 99 年 5 月 12 日發布訊息—Sandoz 藥廠回收 5 批 Clopidogrel Sandoz 75 tablets (Clopidogrel besilate)，批號：AS5914、AP6126 (28 錠包裝)、及批號：AS6450、AS1797、AP5771 (34 錠包裝)。回收原因為主成分原料藥廠不符藥品優良製造規範 (GMP)，故回收該等批號藥品。

經查，衛生署核准衛署藥輸字第 025114 號 舒栓寧“山德士”膜衣錠 75 毫克 (Clopidogrel Sandoz 75 mg Film-coated Tablets)，核准適應症為「降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如：心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與 ASPIRIN 併用降低非 ST 段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。與 ASPIRIN 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。」主成分為 Clopidogrel bisulfate，與瑞士回收藥品之成分 Clopidogrel besilate 不同，該回收藥品未進口國內。

食品藥物管理局說明有關英國回收 Ranbaxy (UK) Limited 公司之 Mirtazepine 15mg 及 45mg 錠劑共 3 批

英國衛生單位於 99 年 5 月 13 日發布回收訊息，回收 Ranbaxy (UK) Limited 公司之 Mirtazepine 15mg (批號：F15060、F19430) 及 45mg 錠劑 (批號：F14362)。回收原因為藥品說明書之警語未依歐盟規定更新資料 Mirtazepine 15mg 及 45mg 錠劑為抗抑鬱藥，經查衛生署並未核准該公司製造販售該等藥品。

食品藥物管理局說明有關香港輝瑞公司回收一批 Zithromax Powder for Oral Suspension 200mg/5ml 藥品

香港衛生單位於 99 年 5 月 13 日發布訊息—輝瑞公司回收一批 Zithromax Powder for Oral Suspension 200mg/5ml，主成分為 Azithromycin，批號：96415502。回收原因為該批號藥品可能受橡膠粒污染，膠粒平均直徑為 0.27mm，故予回收該等批號。

經查，衛生署核准衛署藥輸字第 021830 號日舒懸液用粉 47.78 毫克/公克 (ZITHROMAX POWDER FOR ORAL SUSPENSION)，主成分為 Azithromycin，核准適應症為「革蘭氏陽性、陰性及厭氧菌引起之下呼吸道感染 (包括支氣管炎及肺炎) 皮膚及軟組織感染、中耳炎、上呼吸道感染和性傳染病。」，廠商為輝瑞大藥廠股份有限公司，經查該批號並未進口國內。

食品藥物管理局說明日本大洋藥品工業株式會社回收 4 批不同包裝之 Ambroxol HCl 膠囊

日本衛生單位於 99 年 5 月 7 日發布回收訊息，大洋藥品工業株式會社回收 4 批不同包裝之 Ambroxol HCl 膠囊，包括 600 顆泡殼包裝 (PTP) (批號：707601、770641 及 770643) 及 100 顆泡殼包裝 (PTP) (批號：707602)，回收原因為藥品溶離試驗不符原核准規格，廠商自主回收上述 4 批產品。

Ambroxol HCl 膠囊為祛痰用藥，經查衛生署並未核准大洋藥品工業株式會社製造販售之該藥品。

食品藥物管理局說明有關香港回收嘉琳製藥廠所有藥品

香港衛生單位於 99 年 5 月 7 日發布回收訊息，嘉琳製藥廠近日共計有 13 項藥品出現問題，其中 9 項問題藥品已分別於 4 月 21 日及 4 月 26 日回收，台灣食品藥物管理局已於 4 月 23 日及 4 月 29 日發布相關訊息。本次 5 月 7 日回收另外 4 項藥品，包含：Quali-mentin 625mg Tablet (HK-53630)、Quali-mentin 1g Tablet (HK-53631)、Vitamin B2 10mg Tablet (HK-27448) 及 Digezym Tablet (HK-35761)，回收原因為產品實際檢驗成分含量低於原申請含量。近日該藥廠產品的品質問題顯示藥廠可能在生產過程中出現問題，故香港衛生署全面回收該藥廠產品，並要求該藥廠

就其藥物品質系統進行全面檢討及制定符合香港衛生署要求之改善措施。經查衛生署並未核准嘉琳製藥廠製造販售之藥品。

食品藥物管理局說明有關加拿大增加回收 11 批美國 McNeil 公司產製之兒童及嬰幼兒感冒液劑

加拿大衛生單位 99 年 5 月 10 日更新回收訊息—近期有關美國 McNeil 公司（嬌生集團）回收 Tylenol、Motrin 之兒童及嬰幼兒感冒液劑，加拿大衛生單位增加回收 11 批於加拿大販售之產品，並說明將持續監控該公司之藥品品質問題。

食品藥物管理局 曾於 99 年 5 月 3 日發布新聞，說明有關美國 McNeil 公司回收 43 種兒童及嬰幼兒感冒製劑之事件，衛生署並未核准 McNeil 公司的 Tylenol、Motrin、Zyrtec 及 Benadryl 等品名之兒童專用製劑製造及販售許可

食品藥物管理局說明有關美國 McNeil 公司回收 43 種兒童及嬰幼兒感冒製劑

美國食品藥物管理局 99 年 4 月 30 日發布回收訊息—有關 McNeil 公司（嬌生集團）回收 43 種兒童及嬰幼兒感冒製劑，包括 Tylenol、Motrin、Zyrtec 及 Benadryl 等製劑，該等產品列屬為醫師藥師藥劑生指示使用之藥品（OTC）。回收原因為在一項例行性查廠時，發現該等藥品於製程中有瑕疵，可能造成主成分濃度過高、含有未核准之賦形劑，及可能含有微小顆粒等情形。基於民眾用藥安全，該廠建議停止使用並自願全面回收該等產品。

經查，衛生署並未核准 McNeil 公司的 Tylenol、Motrin、Zyrtec 及 Benadryl 等品名之兒童專用製劑製造及販售許可。

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

新一代肺癌標靶藥晚期治療新曙光

肺癌號稱癌症頭號殺手，死亡率高居所有癌症第一名，不分男女，發生率也是台灣人十大癌症的第三位。肺癌尤以惡化及擴散快速聞名，先前多位影、政界名人，從罹癌到不治辭世，速度快得驚人，而標靶藥物治療是否能成為拯救患者生命的關鍵，也相當受到關注。

肺癌的標靶治療對於特定基因異常的患者效果明顯，加上口服的治療方式，讓患者在治療的同時，也能享有好的生活品質，不過，接受標靶藥物治療的病人最怕出現抗藥性，使得殷殷期盼的救命藥丸失靈！尤其國內臨床統計，現有標靶藥物，平均半年就會出現抗藥性失效。德國藥廠在台灣與各大醫學中心合作，進行新一代肺癌標靶臨床研究發現，有機會突破目前治療瓶頸，延長病人存活期、彌補缺憾。

台大醫院內科部胸腔科主治醫師施金元指出，標靶藥物不是萬靈丹，並非每位病患都適用，而在治療上最大的瓶頸為抗藥性，不管病患初期反應再好，出現抗藥性失效，目前看來，只是時間早晚問題。

舉例來說，目前常用的標靶藥物，皆屬於上皮生長因子接受體抑制劑，病人平均使用約五到六個月就會出現抗藥性；以有效中位數來說也拖不過 11 個月。

施金元強調，病患一定要有正確認知，需瞭解標靶藥物只對某些特殊基因異常者有療效，不是仙丹；且標靶藥物也有極限，一旦發生抗藥性，應該要回頭進行化療治療，隨時配合醫生調整。化療藥物種類多，不同患者可能產生的副作用也不盡相同，許多患者因刻板印象而排斥化療，結果浪費寶貴時間與體力，而使腫瘤繼續惡化。

所幸看準台灣醫療技術獨步亞洲、加上醫療環境優良，越來越多跨國大藥廠相中台灣，加碼與國內知名醫學中心合作癌症新藥研究，尤其鎖定台灣人常見的肺癌，已有好消息傳出。

台北榮總二年前與深耕肺癌新藥領域多年的德國百靈佳格翰藥廠合作，與全球同步、進行新一代肺癌標靶藥物的臨床試驗，並有最多使用舊標靶藥物無效的病人參與其中，台灣臨床腫瘤醫學會理事長、同時也是台北榮總胸腔內科主治醫師陳育民說，相信結果將會令人振奮，可為晚期肺癌的治療帶來新曙光。

陳育民強調，對於現有肺癌標靶藥物失效的患者，不必灰心，除了回頭接受化學藥物治療外，如有機會，也可把握加入許多新藥臨床試驗機會，同時新一代的標靶藥物，不論接在舊藥失效後使用、或直接第一線使用，進一步的臨床試驗完整報告將於

近期內發表，可望造福更多肺癌病患，為病患延續生病、爭取更多與家人的相處時間。

資料來源：中時電子報

革命性突破 美研發出乳癌疫苗

醫學界已研發出可以同時預防與治療乳癌的革命性注射疫苗，甫完成動物試驗，預定明年展開人體試驗。據英國媒體指出，此注射疫苗可抑制腫瘤的形成，且可縮減已生成的腫瘤，將能減少 70% 的乳癌病例，估計每年光英國便可拯救 8 千多位婦女。

該注射疫苗是由美國俄亥俄州克里夫蘭醫院的免疫學家文生·杜希 (Vincent Tuohy) 研發。據杜希在最新一期《自然醫學》期刊發表的試驗成果指出，運用基因工程培育的具有發展癌症基因的 12 隻小鼠，其中 6 隻注射過此疫苗後 10 個月均未發現任何腫瘤形成的跡象，而另外六隻未注射該疫苗的小鼠 10 個月後都發展出乳癌。

杜希的注射疫苗是以乳癌患者癌細胞中常見的「甲型乳蛋白」(alpha-lactalbumin) 和另一化學物質製成。此疫苗會促使接種者的免疫系統攻擊、摧毀「甲型乳蛋白」這種特定蛋白質，從而阻止乳癌細胞的增生。此外，該疫苗也可促使免疫系統讓已形成的腫瘤縮減一半。

然而這種疫苗的一個缺點是，疫苗要鎖定的「甲型乳蛋白」也存在於哺乳婦女的乳腺組織中，因此，計劃要親自哺育嬰兒的女性不可施打此疫苗。

研究人員預定明年推動兩項小型人體臨床試驗，一項將針對乳癌末期病患，以了解此疫苗縮小惡性腫瘤的效力，另一項則將針對因家族遺傳因素罹患乳癌風險高的年輕女性，以評量該疫苗的安全性以及有效的施打劑量。

而即使這兩項小型臨床試驗成功，後續仍需進行更多人數、更長期的研究，基於此，此疫苗至少要等十年才有可能正式上市。未來疫苗上市後，年過四十歲、罹患乳癌風險高的女性只要接受注射，即可以預防患上乳癌；而即使已經被驗出罹患乳癌，接受注射後也可發揮療效。

杜希指出：「我們深信，預防乳癌的疫苗對乳癌的作用，將會像小兒麻痺疫苗發揮的成效。我們認為這疫苗將提供實質的保護。在我們看來，乳癌是完全可以預防的疾病。」他也表示，一旦人體試驗結果發現像動物試驗一樣有效，將是醫學發展的新里程碑。

乳癌是女性罹患率最高的癌症之一，在國人十大癌症排行榜中，已經高居女性癌症第一名。

資料來源：中時電子報

更多產業新聞請至藥技資訊網(www.pitdc.org.tw)與台灣中草藥網(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：02-66251165 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 <input type="checkbox"/> 訂戶編號：AI _____ (請見信封標籤)
新訂戶 <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 贈閱版(請付回郵信封，並附上本回條)
<input type="checkbox"/> 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)
<input type="checkbox"/> 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。