



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I687223 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：103115481

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K35/36 (2015.01)

G01N33/15 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/30 日本

2013-095565

(71)申請人：日商日本臟器製藥股份有限公司(日本) NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：中澤良隆 NAKAZAWA, YOSHITAKA (JP)；芝山洋二 SHIBAYAMA, YOJI (JP)；中村耕 NAKAMURA, KO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 1205233A

CN 1613305A

Chemokine-Receptor Interaction Laboratory, Research Interests:

Chemokine Receptor in inflammation and infection, Last-updated: 11 June 2012

Analytical Biochemistry Vol 407, Issue 1, 1 Dec 2010, Pages 134-140

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 68 頁

(54)名稱

萃取物及含有該萃取物的製劑

(57)摘要

本發明之目的為提供品質較為安定的牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物及含有該萃取物作為有效成分之製劑等。

藉由以在牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物及含有該萃取物之製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量作為指標，可確保該萃取物及製劑之每一製造批號的品質成為較安定者。藉由此種方法使品質變得較安定的牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物及含有該萃取物之製劑，其之有效性及安全性被更嚴格擔保，而成為在有用性上非常高者。

This invention provides an extract of inflamed rabbit skin induced by inoculation of vaccinia virus, which has more stable quality, and preparations containing the extract as effective ingredient.

Through using the content of sulfated tyrosine in the extract of inflamed rabbit skin induced by inoculation of vaccinia virus and the preparation containing the extract as indicator, the better quality stability of each manufacturing lot of the extract and the preparation can be ensured. By the above method, it can be guaranteed that the extract of inflamed rabbit skin induced by inoculation of vaccinia virus and the preparation containing the extract with more stable quality thus obtained, become more effective and safer, accordingly very useful.

I687223

發明摘要

※ 申請案號：103115481

※ 申請日：103年4月30日

※IPC 分類：**A61K 35/36** (2015.01)
G01N 33/15 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

萃取物及含有該萃取物的製劑

EXTRACT AND PREPARATIONS CONTAINING SAID
EXTRACT

【中文】

本發明之目的為提供品質較為安定的牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物及含有該萃取物作為有效成分之製劑等。

藉由以在牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物及含有該萃取物之製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量作為指標，可確保該萃取物及製劑之每一製造批號的品質成為較安定者。藉由此種方法使品質變得較安定的牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物及含有該萃取物之製劑，其之有效性及安全性被更嚴格擔保，而成為在有用性上非常高者。

【英文】

This invention provides an extract of inflamed rabbit skin induced by inoculation of vaccinia virus, which has more stable quality, and preparations containing the extract as effective ingredient.

Through using the content of sulfated tyrosine in the extract of inflamed rabbit skin induced by inoculation of vaccinia virus and the preparation containing the extract as indicator, the better quality stability of each manufacturing lot of the extract and the preparation can be ensured. By the above method, it can be guaranteed that the extract of inflamed rabbit skin induced by inoculation of vaccinia virus and the preparation containing the extract with more stable quality thus obtained, become more effective and safer, accordingly very useful.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無代表化學式

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

萃取物及含有該萃取物的製劑

EXTRACT AND PREPARATIONS CONTAINING SAID
EXTRACT

【技術領域】

【0001】 本發明係關於藉由試驗或檢查確認含有規定量之硫酸化酪胺酸而使得品質較為安定的牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物及以該萃取物作為有效成分之製劑等。

【先前技術】

【0002】 醫藥品，在其品質被確保後，才能得到製造販賣的許可。在日本，於藥事法第 14 條中有相關規定。在其他國家，基本上也同樣如此控管醫藥品之特質。在醫藥品方面品質之確保被視為如此重要係因為品質擔保醫藥品之有效性及安全性。反言之，品質未被確保之醫藥品，無法擔保有效性及安全性，而失去作為醫藥品之資格。

【0003】 在日本，用於醫藥品生產之原料物質，且成為醫藥品之有效成分者被稱為「原藥」。原藥，與醫藥品同樣需要確保其品質。此係因為醫藥品之品質係依存於原藥之品質。再者，在日本之藥事相關法令中，原藥被視為專門用於其他醫藥品之製造的醫藥品，在定義上，原藥包含於醫藥品之中。不過，在本案中，為了方便，有時分別

稱為醫藥品及原藥，此種情況之醫藥品意指將原藥除外者。

【0004】 一般而言，醫藥品或原藥，藉由用規定之製造方法製造而製造具有規定品質者。因此，為了維護醫藥品或原藥之品質，製造管理亦頗重要。因此，在日本，訂立「關於醫藥品及準醫藥品(quasi drug)之製造管理及品質管理之基準的部級法令」。在日本，該法亦被稱為GMP(Good Manufacturing Practice (優良製造規範)之簡寫)。在GMP中，對於醫藥品等之「製造管理」及「品質管理」加以規定。在「製造管理」中，採用所謂藉由管理原料之供應、從最初至最後之製造步驟而維護品質之方法。「品質管理」，係以「藉由於製造後所實行之試驗或檢查來確認被實際製造之醫藥品或原藥是否具有所規定之品質」為重心。此等試驗或檢查之結果不符合預定基準時，該醫藥品或原藥將不被許可出貨、販賣、使用等。如此，醫藥品或原藥，經由製造管理及品質管理，來管理其品質。

【0005】 牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物(以下有時稱為「本萃取物」)係從接種牛痘病毒而發痘之兔子之炎症皮膚組織中所萃取分離的含非蛋白性活性物質之萃取物。本萃取物，雖然在被萃取之狀態為液體，但可藉由乾燥成為固體。

【0006】 含有本萃取物作為有效成分之製劑(以下有時稱為「本製劑」)，如同後述，在作為醫藥品上非常有用。在此情況，由於本萃取物為本製劑之有效成分，所以本萃取物成為本製劑之原藥。就本製劑而言，申請人在日本製

造、販賣之具體商品中有「含有牛痘病毒接種家兔炎症皮膚萃取液之製劑」(商品名：NEUROTROPIN[註冊商標]、以下稱爲「NTP製劑」)。在NTP製劑中，有注射劑(以下稱爲「NTP注射劑」)及錠劑(以下稱爲「NTP錠劑」)，任一者皆爲醫療用醫藥品(ethical drug)。NTP製劑之有效成分之牛痘病毒接種家兔炎症皮膚萃取液(以下稱爲「NTP萃取液」)爲NTP製劑之原藥。NTP萃取液包含於本萃取物中，NTP製劑(NTP注射劑及NTP錠劑)包含於本製劑中。

【0007】 NTP注射劑之適應症爲「腰痛症、頸肩腕症候群、症狀性神經痛、皮膚疾病(濕疹、皮膚炎、蕁麻疹)所伴隨之搔癢、過敏性鼻炎、亞急性脊髓視神經病變(SMON)後遺症狀之冷感/異常知覺/疼痛」。NTP錠劑之適應症爲「帶狀疱疹後神經痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩關節周圍炎、變形性關節症」。NTP製劑爲由申請人創製，開發作爲醫藥品者。NTP製劑，在其有效性及安全性方面優異的優點廣受好評，販賣已有多時，在日本之醫藥品市場中已確立穩固的地位。又，現在NTP製劑被輸出至中國，以「神經妥樂平/NEUROTROPIN」之商品名販售。在中國之NTP製劑之適應症與在日本者相同。

【0008】 因此，本製劑在作爲醫藥品上非常有用，本萃取物在作爲本製劑之原藥上亦是非常有用。但是，本萃取物，如上述，係從接種牛痘病毒並發痘之兔子之炎症皮膚組織中萃取分離者。因此，本萃取物含有極多種物質(成分)，使用本萃取物所製造之本製劑亦含有極多種物質

(成分)。因此，如何將本萃取物及本製劑之品質管理成為安定者係非常重要的事項。

【0009】 多數醫藥品係以一種或頂多 2 至 3 種物質(成分)作為有效成分之製劑，通常，此等物質係由化學合成之化合物。因此，測定該製劑中之該化合物之含量，若含有規定量，則擔保從該製劑之有效成分之含量方面之品質。但是，本萃取物係從接種牛痘病毒並發痘之兔子之炎症皮膚組織而來之萃取物，含有極多種物質。以本萃取物為有效成分之本製劑當然亦同樣地含有極多種物質。如此，本萃取物及本製劑，由於並非為以特定之一種至數種物質作為有效成分者，故無法進行如有效成分特定為物質之通常之醫藥品之品質管理。因此，申請人所製造之本萃取物及本製劑即 NTP 萃取液及 NTP 製劑之有效成分之定量(quantitative determination)，係藉由測定其生物活性(力價、滴度(titer))之方法而進行。

【0010】 該方法，係使用疼痛閾值比正常動物低的慢性應激(stress)動物之 SART 應激(反覆施以寒冷負荷)動物而求出鎮痛係數之生物學試驗法(「日藥理誌」，第 72 卷，第 5 號，573-584 頁，1976 年)。依據在該文獻中記載之方法，使用疼痛閾值比正常動物低的慢性應激動物之 SART 應激(反復寒冷負荷)動物藉由蘭德爾-賽力妥(Randall-Selitto)法進行鎮痛試驗而求出鎮痛係數。該方法，係對小鼠之尾部施予加壓刺激，以達小鼠展現逃避反應為止之加壓重量作為指標而測定鎮痛效果者。所謂鎮痛

係數係將投與藥物後所測得之加壓重量除以藥物投與前之值而得之值。關於 NTP 萃取液及 NTP 製劑，將展現申請人所規定之一定值以上之鎮痛係數的情況認定為鎮痛效果陽性，求出被認定為陽性之動物隻數之比率，作為鎮痛有效率(%)。從測定稀釋成各種濃度之標準品之該鎮痛有效率的結果求出 ED₅₀ 值。申請人針對 NTP 製劑所使用之生物活性(力價)之單位為「神經妥樂平單位(NEUROTROPIN unit; 簡稱 NU)，ED₅₀ 值係藉由將投與量 100mg/kg(小鼠體重)之本萃取物 1mg 所示之活性當作 1 神經妥樂平單位來定義。對於各 NTP 製劑測定 ED₅₀ 值，並與標準品比較而定量鎮痛活性(有效分量)。以下，在本案中，就本萃取物及本製劑之有效分量(力價)之度量而言，雖使用所謂之「單位」來表示，但實質上與在 NTP 萃取液及 NTP 製劑之情況所使用之「神經妥樂平單位」之意義相同。

【0011】 在申請人所製造之本萃取物及本製劑即 NTP 萃取液及 NTP 製劑方面，除進行上述鎮痛活性之定量以外，亦進行如下述之複數種確認試驗，並規定應符合此等試驗。亦即，對於申請人所製造之本萃取物及本製劑，不僅以上述生物活性(力價)擔保其製造批號為適當，並以進行如下述之複數種確認試驗且符合此等作為使用、出貨本萃取物及本製劑之必要條件。

- ・藉由液體層析法的胺基酸之確認試驗
- ・藉由紫外線可見光吸光度測定法的紫外線部分吸收物質之確認試驗

- 藉由呈色反應法的磷之確認試驗
- 藉由液體層析法的核酸鹼基之確認試驗
- 藉由試管內試驗法的類激肽釋放酶(kallikrein-like)物質產生抑制作用之確認試驗。

【0012】 不能因為進行此等試驗，就認定成為試驗對象之胺基酸、紫外線部分吸收物質、磷、核酸鹼基等就是本萃取物或本製劑之核心有效成分。又，此等試驗之中，胺基酸、紫外線部分吸收物質、磷及核酸鹼基之各確認試驗為定性試驗，只要試驗對象之胺基酸等存在即可，不管含有多少量。儘管如此，對於有效成分不詳之本萃取物及本製劑二者，將此等試驗作為用於減低每一製造批號之品質差異而擔保均質性之處置，乃是申請人從當局取得醫藥品製造許可時被規定者。

【0013】 一般而言，對於製造從所謂動物或植物之生物而來的萃取物、或含有該萃取物作為有效成分之製劑者來說，該製劑所必須符合之基準越少，越不需要用於試驗或檢查之時間、勞力、費用，且已製造者不符合的可能性亦越低，所以有利。但是，從如上述之擔保萃取物及製劑之品質的觀點而言，應符合之基準被越嚴格地規定越好。本發明，係從此等觀點，對於申請人所製造之本萃取物及本製劑，深入研究適於作為應符合之新基準者而得之結果。亦即，在測定本發明之本萃取物及本製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，且其含量在一定之範圍內之情況，將該本萃取物及本製劑視作被適當製造者來處置，亦即係所

謂許可使用及出貨者。藉此，本萃取物及本製劑之每一製造批號之差異更爲減低，成爲品質更爲安定者。又，藉此，更嚴格地擔保本萃取物及本製劑之有效性及安全性。若有該硫酸化酪胺酸之含量不在所規定之一定範圍內的本萃取物或本製劑，則可藉由將其視作不良品(不合格品)處置，使本萃取物及本製劑之品質管理成更爲安定者。亦即，關於本萃取物或本製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，可設定自主的或公定的基準。再者，關於所製造之 NTP 萃取物或 NTP 製劑，申請人在此案之前對於此等所含有之硫酸化酪胺酸之量未設定基準，無法於測定該含量並確認其含量在一定之範圍內後，再行使用、出貨該 NTP 萃取物或 NTP 製劑。

【0014】 就揭示本萃取物或本製劑之文獻而言，存在專利文獻 1 至 3。在此等中，有關於本萃取物或本製劑中之胺基酸及核酸鹼基之含量的記載。又，同樣地關於本萃取物或本製劑，在專利文獻 4 中有關於矽類之含量的記載。但是，在此等專利文獻 1 至 4 中，關於本萃取物或本製劑含有多少硫酸化酪胺酸之特定物質，則沒有任何記載。更不用說，在此等文獻中未記載亦無暗示，以本萃取物或本製劑中之硫酸化酪胺酸之含量作爲用於將本萃取物或本製劑之品質管理成更爲安定者的指標。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0015】

[專利文獻 1]中國專利公開 CN1205233A 公報

[專利文獻 2]國際公開 WO2004/060381 號公報

[專利文獻 3]中國專利公開 CN1613305A 公報

[專利文獻 4]日本特開平 7-97336 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0016】 如上述，在本萃取物及本製劑中，未鑑定出作為有效成分之單一物質。因此，本萃取物及本製劑之品質係藉由力價檢定、複數種確認試驗等而確保，其中力價檢定係藉由使用 SART 應激小鼠求出鎮痛係數的生物學試驗來實行。即使如此，本萃取物或本製劑所含之各種成分，不可避免地每一製造批號仍具有相當程度的差異。不過，既然本製劑係作為治療疾病用之醫藥品使用，其品質宜儘可能一定。確保本萃取物及本製劑之品質更為安定，在使本萃取物及本製劑之有效性及安全性更為恆定上非常有意義。

[用於解決問題之手段]

【0017】 本發明係以本萃取物及本製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量作為指標而確保本萃取物及本製劑之品質者。亦即，本發明，藉由確認含有規定量之硫酸化酪胺酸而提供被認定為經適當製造之本萃取物及本製劑等。

[發明之效果]

【0018】 本發明之本萃取物及本製劑係含有規定量之硫酸化酪胺酸者。藉此，可將本發明之本萃取物及本製

劑視作被適當製造者來處置。本發明有助於確保本萃取物及本製劑之品質更為安定，而使本萃取物及本製劑之有效性及安全性變得更為恆定。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0019】 蛋白質在生物體內扮演重要的角色。構成蛋白質之胺基酸之序列資料係編碼為基因組 DNA。蛋白質係藉由以 DNA 作為模板合成 mRNA 後，根據該 mRNA 之資料將胺基酸鍵結而合成(轉譯；Translation)。如此合成之蛋白質雖然亦有其本身就具有功能者，但多數係於轉譯後藉由糖之附加或部分切斷、磷酸化等而使活性表現或受到控制者(轉譯後修飾：Post-translational modification)。酪胺酸硫酸化(Tyrosine sulfation)係蛋白質之轉譯後修飾之一種，其係在蛋白質之酪胺酸殘基上加成磺酸基。硫酸化酪胺酸，係在接受酪胺酸硫酸化之蛋白質被代謝之過程中生成，不易被哺乳類所具有之硫酸酯酶(sulfatase)分解而為非常安定的物質。

【0020】 順便一提，在生物體內若引起炎症反應等，在其組織周邊之血管內皮上觀察到白血球滾動現象(Leucocyte Rolling)。白血球，藉由位於其表面之選擇素(selectin)等接著分子與內皮細胞反覆接觸，搜尋呈現於血管內皮上之趨化素(chemokine)等趨化因子(chemotactic factor)。白血球若識別出趨化素，則將強固地接著於血管

內皮細胞而停止移動。然後白血球從局部破壞內皮細胞之連接點所產生之間隙浸潤至炎症組織中。經由選擇素中介之白血球與血管內皮細胞的接著，雖然像這樣誘導白血球滾動，但已明白酪胺酸之硫酸化參與該接著反應。亦即，選擇素受體之 PSGL-1(P-selectin glycoprotein ligand-1(P-選擇素糖蛋白配體-1))之胺基末端附近的酪胺酸被硫酸化修飾係在選擇素基於高親和性而鍵結於 PSGL-1 上係屬必須。又，存在於白血球表面之 G 蛋白質偶聯受體(G protein-coupled receptor)之趨化素受體(CCR5、CXCR4 等)亦受藉由酪胺酸硫酸化之轉譯後修飾。由於炎症與酪胺酸硫酸化具有如此密切的關係，因此可利用炎症組織中之經硫酸化之各種蛋白質作為起源的硫酸化酪胺酸作為皮膚組織之炎症狀態之指標。本萃取物係從將牛痘病毒接種於兔子而引起炎症之皮膚組織中萃取出者，引起充分的炎症反應乃屬必要。因此，就用於管理本萃取物及本製劑之品質使其成為更安定者之指標而言，硫酸化酪胺酸為合理的物質(成分)。亦即，藉由確保本萃取物或本製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為一定量以上或在一定之範圍內，以支持本萃取物或本製劑所含有之來自兔子之炎症皮膚組織的有效成分等各種成分係安定者。再者，以與本萃取物同樣之方法從正常兔子之皮膚萃取之萃取物已被確證不具有鎮痛作用等。

【0021】 接下來，說明本萃取物及製造本製劑之方法。

本萃取物，可藉由將牛痘病毒接種於兔子之皮膚並採取發痘之炎症皮膚組織，使其破碎並加入萃取溶劑進行處理後，除去組織片並進行去蛋白處理，在酸性條件下使其吸附於吸附劑，接著於鹼性條件下溶出有效成分而得到。

【0022】 其中，牛痘病毒(vaccinia virus)可為任一株。就其例子而言，可列舉：李斯特(Lister)株、大連(Dairen)株、池田(Ikeda)株、EM-63 株、紐約市公共衛生局(New York City Board of Health)株等。

【0023】 又，兔子只要為屬於兔形目者，可為任一種。例如有穴兔、飼兔(將穴兔馴化者)、野兔(日本野兔)、鼠兔、雪兔等。此等之中，以使用飼兔為較佳。在日本，有時將自過去就被飼育且經常被使用作為家畜或實驗用動物者稱為家兔，其亦係飼兔之別名。關於飼兔，雖然存在多個品種(breed)，不過較佳使用所謂日本白色種或紐西蘭白色種之品種。

【0024】 就本萃取物之基本萃取步驟而言，例如，使用如下述之步驟。

(A)採取皮內接種牛痘病毒且發痘之兔子的皮膚組織，使發痘組織破碎，加入水、酚水溶液、生理食鹽液或加有酚之甘油水溶液等萃取溶劑並進行數日之萃取處理後，藉由過濾或離心除去組織片，得到粗萃取液(濾液或上清液)。

(B)將(A)所得到之粗萃取液調整成酸性 pH 並加熱，過濾或離心且進行去蛋白處理。接著將已去蛋白之溶液調整成鹼性 pH 並加熱，再次過濾或離心且進行去蛋白處理，

得到濾液或上清液。

(C)將(B)所得到之濾液或上清液調整成酸性 pH，使其吸附於活性碳、高嶺土等吸附劑。

(D)於(C)所得之吸附劑中加入水等萃取溶劑，調整成鹼性 pH，溶出吸附成分，藉此得到牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物(本萃取物)。

以上係基本步驟，以下將更詳述此等步驟。

【0025】關於(A)

採取將牛痘病毒皮內接種於兔子之皮膚而發痘之炎症皮膚組織。將所採取之皮膚組織使用酚溶液等洗淨，進行消毒。使該炎症皮膚組織破碎，加入其之 1 至 5 倍量之萃取溶劑。其中，所謂破碎意指使用切碎機等形成剝碎狀般地細碎。又，就萃取溶劑而言，可使用蒸餾水、生理食鹽水、弱酸性乃至弱鹼性之緩衝液等，可適當添加酚等殺菌/防腐劑、甘油等安定化劑、氯化鈉、氯化鉀、氯化鎂等鹽類等。此時，可藉由凍結解凍、超音波、細胞膜溶解酵素或界面活性劑等之處理破壞細胞組織，以容易地進行萃取。將所得到之懸浮液放置 5 至 12 日。其間，可同時適當攪拌或者不攪拌，增溫至 30 至 45℃。將所得到之液體藉由固液分離(過濾或離心等)除去組織片，得到粗萃取液(濾液或上清液)。

【0026】關於(B)

對於(A)所得到之粗萃取液進行去蛋白處理。去蛋白，可藉由通常進行之公知方法來實施，可適合使用加熱處

理、藉由蛋白質變性劑(例如，酸、鹼、尿素、胍、丙酮等有機溶劑等)之處理、等電沈澱、鹽析等方法。接著，除去不溶物之通常方法，例如，將藉由使用濾紙(纖維素、硝基纖維素等)、玻璃濾器、矽藻土、塞茨(Seitz)過濾板等之過濾、超過濾、離心等所析出之不溶蛋白質除去，得到濾液或上清液。

【0027】關於(C)

將(B)所得到之濾液或上清液調整至酸性，以 pH3.5 至 5.5 為較佳，進行吸附於吸附劑之操作。就可使用之吸附劑而言，可列舉：活性碳、高嶺土等，在萃取液中添加吸附劑並攪拌，或者使萃取液通過填充有吸附劑之管柱，可使有效成分吸附於該吸附劑。在萃取液中添加吸附劑之情況，藉由過濾、離心等來除去溶液，可得到吸附有活性成分之吸附劑。

【0028】關於(D)

為了使活性成分從(C)所得到之吸附劑溶出(脫離)，在該吸附劑中加入溶出溶劑，調整成鹼性，以 pH9 至 12 為較佳，以於室溫或適當加熱或者攪拌下溶出，以過濾、離心等通常的方法將吸附劑除去。就所使用之溶出溶劑而言，可使用鹼性溶劑，例如調整成鹼性之 pH 的水、甲醇、乙醇、異丙醇等或者此等之適當混合溶液，以使用調整成 pH9 至 12 之水為較佳。可適當設定溶出溶劑之量。為了將如此得到之溶出液作為原藥使用，以將適宜 pH 調整至中性附近等，最終可得到牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物

(本萃取物)。

【0029】 本萃取物，由於在完成時為液體，所以可藉由適當濃縮/稀釋成為所期望之濃度者。在從本萃取物製造製劑之情況，以施行加熱滅菌處理為較佳。為了製造注射劑，可加入例如氯化鈉等，調製成與生理食鹽液等張之溶液。又，藉由對液體狀態之本萃取物進行適當的濃縮乾固等操作，可製造錠劑等經口用固體製劑。從本萃取物製造如此之經口用固體製劑的具體方法記載於日本專利第3818657號及日本專利第4883798號之說明書中。本製劑係由此得到之注射劑或經口用固體製劑等。

【0030】 在本萃取物或本製劑中之硫酸化酪胺酸之含量，可藉由通常所使用之定量法來測定。具體而言，可使用例如，利用液體層析質量分析計(LC-MS)或毛細管電泳質量分析計(CE-MS)之測定法、高速液體層析(HPLC)等。在任一方法中，可使用以校準用之硫酸化酪胺酸試料所做成的標準曲線，定量本萃取物或本製劑中之硫酸化酪胺酸。

【0031】 藉由如上述之方法測定申請人所製造之本萃取物及本製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量。其結果，在本萃取物及本製劑中，雖然有差異，但每一單位含有125ng以上之硫酸化酪胺酸。更進一步而言，在本萃取物及本製劑中，每一單位含有125ng至425ng之硫酸化酪胺酸。因此，在以本萃取物及本製劑中之硫酸化酪胺酸之含量作為指標來管理本萃取物及本製劑之品質之情況，判斷可將此等含量設定為基準。再者，申請人已確認在本萃取物及本

製劑之製造方法上有變動之情況，硫酸化酪胺酸之含量有時低於每一單位 125ng。

【0032】 其中，所謂的「每一單位」，如同從前述之說明所知，意指本萃取物或本製劑中之每一有效成分之含量。在申請人所製造之本萃取物(NTP 萃取液)中，含有 1.2 單位/mL 之有效成分。使用其所製造之注射用之本製劑(NTP 注射劑)同樣地亦含有 1.2 單位/mL 之有效成分。在 NTP 注射劑中，存在容量 3mL 者及 1mL 者。因此，在 3mL 之製劑中含有 3.6 單位之有效成分，在 1mL 之製劑中含有 1.2 單位之有效成分。另一方面，在申請人所製造之經口用本製劑(NTP 錠劑)中，每一錠含有 4 單位之有效成分。

【0033】 順便一提，本萃取物可濃縮、可稀釋。又，本製劑亦可製造成含有各種單位者。在這些情況，本萃取物或本製劑之每一份量(每 1mL、每 1mg、每一管、每一錠等)所含有之有效成分之量亦可以變化。有鑑於此，基本上，有「以與本萃取物或本製劑之有效成分之量的關係來規定硫酸化酪胺酸之含量」的意圖。因為此與本萃取物或本製劑之有效性、安全性有關。故而，申請人將本萃取物或本製劑中之硫酸化酪胺酸之含量以每一有效成分之含量(「每一單位」)之方式來規定。另一方面，由於申請人目前製造販賣 NTP 製劑，故以具體的注射劑之每 1mL、每一管或錠劑之每一錠來規定，因為與投與量之關係有著一定的意義，所以亦進行如此之規定。

【0034】 且說，在 NTP 注射劑方面，在日本及中國，

存在申請人以外之公司(以下稱爲「其他公司」)所製造之學名藥(generic drug)或類似製劑(similar drug)(以下，將此等稱爲「其他公司注射劑」)。此等其他公司注射劑，與NTP製劑同樣，亦使用SART應激小鼠，以鎮痛效果作爲指標，進行有效成分之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物(本萃取物)之定量。在表示上，此等其他公司注射劑之有效成分之含量，有如日本之複數種其他公司注射劑之「ROSEMORGEN注射劑」(註冊商標)、「NABUTOPIN注射劑」(註冊商標)及「NOLPORT注射劑」(註冊商標)之僅以「單位」來表示者；亦有如中國之其他公司注射劑之「恩再適/ANALGECINE」(註冊商標)之以「恩再適(Analgecine)單位」或「AGC單位」來表示者。但是，在此等製劑中，有效成分之含量，皆與NTP注射劑同樣，爲每1mL 1.2單位或1.2恩再適(1.2AGC)單位，3mL裝製品每一管含有3.6單位或3.6恩再適(3.6AGC)單位。結果，NTP製劑所使用之「神經妥樂平(NEUROTROPIN)單位」與其他公司所使用之「單位」或「恩再適單位」，僅是表示方法不同，就規定有效成分之含量而言係用相同尺度。所以，在本案中，不僅是NTP製劑，所有其他公司注射劑，皆使用「單位」作爲有效成分之本萃取物之含量的表示法。像這樣以複數種之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物作爲有效成分之製劑以「單位」來表示有效分量，對於本技術領域人士而言，有關該製劑之「單位」表示爲明確者。

【0035】 從以上說明可以明白，在本案中，「本製

劑」，在概念上，包含 NTP 製劑(NTP 注射劑及 NTP 錠劑)及其他公司注射劑。又，在其他公司製造、販售錠劑(以下稱為「其他公司錠劑」)作為 NTP 錠劑之學名品或類似品之情況，「本製劑」亦包含其他公司錠劑。

【0036】 以下，雖然將本萃取物及本製劑之製造之具體例、以及本萃取物及本製劑中之硫酸化酪胺酸之含量之測定結果以實施例來展現，但是，本發明不受此等實施例之記載任何限制。

[實施例]

【0037】 實施例 1(本萃取物的製造)

將牛痘病毒皮內接種於健康成熟家兔之皮膚，切取發痘之皮膚而進行採取。將所採取之皮膚使用酚溶液進行洗淨/消毒後，除去多餘的酚溶液，破碎，加入酚溶液並混合，放置 3 至 7 日後，進一步攪拌 3 至 4 日，同時加溫至 35 至 40℃。之後，進行固液分離，將所得到之萃取液使用鹽酸調整至 pH4.5 至 5.2，於 90 至 100℃ 加熱處理 30 分鐘後，過濾除去蛋白質。然後，用氫氧化鈉將濾液調整至 pH9.0 至 9.5，於 90 至 100℃ 加熱處理 15 分鐘後，進行固液分離。

【0038】 將所得到之去蛋白液使用鹽酸調整至 pH4.0 至 4.3，加入去蛋白液質量之 2%量之活性碳並攪拌 2 小時後，進行固液分離。在所採取之活性碳中加入水，用氫氧化鈉調成 pH9.5 至 10，於 60℃ 攪拌 90 至 100 分鐘後，離心得得到上清液。在藉由離心而沈澱之活性碳中再次加入水後，用氫氧化鈉調整至 pH10.5 至 11，於 60℃ 攪拌 90 至 100

分鐘後，離心，得到上清液。將兩上清液合併，用鹽酸中和，得到本萃取物。

【0039】實施例 2(硫酸化酪胺酸含量之測定方法)

如下述用高速液體層析質量分析計(LC-MS)測定本萃取物及本製劑之硫酸化酪胺酸含量。

將依照實施例 1 所製造之本萃取物(1.2 單位/mL)使用水稀釋 10 倍並注入 LC-MS 中。

使用依照實施例 1 製造之本萃取物所製造之本製劑(NTP 注射劑)，亦同樣使用水稀釋 10 倍並注入 LC-MS 中。

對於使用依照實施例 1 製造之本萃取物所製造之本製劑(NTP 錠劑)，將 3 錠使用 3mL 甲醇/氯仿(1:1)洗淨 3 次，除去膜衣層並乾燥後，加入 12mL 水使其懸浮(1 單位/mL)，離心後將上清液使用水稀釋 10 倍並注入 LC-MS 中。

對於硫酸化酪胺酸，調製水溶液之標準溶液，作成標準曲線。

【0040】 LC-MS，在 HPLC 部方面使用 Agilent 製 1100 系列，在質量分析裝置方面使用 API3000(Applied Biosystems/MDS Sciex 製)。分析條件如下述。

管柱：Inertsil ODS-3(φ 2.1×150 mm)

管柱溫度：25℃，流速：200 μ L/分鐘

移動相：甲醇/0.05%甲酸

甲醇%/分鐘：0/0-0/1-44/8-100/8.1-100/11

注入量：5 μ L；試料庫設定溫度：4℃

檢測：正離子檢測 MRM

在表 1 中展現 LC-MS 之測定條件。在表 1 中之各參數之意義如以下所述。

- DP：施加於孔板(orifice plate)之電壓
- FP：施加於聚焦環(focus ring)之電壓
- CE：碰撞能量
- CXP：施加於 Q2 之出口之電壓
- NEB：霧化氣體(nebulizer gas)之壓力
- CUR：氣簾(curtain gas)之壓力
- IS：離子噴霧之電壓
- CAD：碰撞氣體之壓力
- TEM：加熱氣體(turbo gas)溫度

【 0041】 [表 1]

檢測離子 (Q1/Q3)	DP	FP	CE	CXP	NEB	CUR	IS	CAD	TEM
310/274	20	100	20	20	12	10	5000	8	450

【 0042】 實施例 3(本萃取物之硫酸化酪胺酸含量之測定結果)

將以在上述實施例 2 中所記載之方法測定本萃取物中之硫酸化酪胺酸之含量之結果示於表 2 中。本萃取物中之有效成分含量為 1.2 單位/mL。將本萃取物中之硫酸化酪胺酸之含量以本萃取物之每一單位(「/單位」)及本萃取物之每 1mL(「/mL」)二者來表示。再者，在批號編號中之 A 至 C 之記號表示申請人之製造場所(設施)之差異。又，測定

值皆係以 3 位有效數字來表示(以下，所有測定值皆是同樣)。

【 0043 】 [表 2]

批號編號	硫酸化酪胺酸含量	
	(ng／單位)	(ng／mL)
A01	217	260
A02	344	413
A03	299	359
B01	183	220
B02	198	237
B03	193	232
B04	223	268
B05	205	246
B06	331	397
B07	314	377
C01	179	215
C02	195	234
C03	193	232
C04	188	226
C05	195	234
C06	193	232
C07	257	308
C08	198	237
C09	198	237
C10	184	221
C11	270	324
C12	283	340
平均	218	262

【 0044 】 實施例 4(本製劑之硫酸化酪胺酸含量之測定結果
1)

將本製劑之中，NTP 注射劑(每 1mL 含有 1.2 單位)之硫酸化酪胺酸含量以在上述實施例 2 中記載之方法測定之結果展現於表 3 中。結果係以本製劑之有效成分之每一單位(「 /單位 」)、本製劑之每 1mL(「 /mL 」)、以及 3mL 裝安

瓶之每一管(「/管」)之各含量來表示。

【0045】[表 3]

本製劑之種類 (識別編號)	硫酸化酪胺酸含量		
	(ng／單位)	(ng／mL)	(ng／管)
NTP 注射劑 (NI01)	216	259	777
NTP 注射劑 (NI02)	244	293	879
NTP 注射劑 (NI03)	228	274	822
NTP 注射劑 (NI04)	315	378	1134
NTP 注射劑 (NI05)	297	356	1070
NTP 注射劑 (NI06)	302	362	1090
平均	267	320	960

【0046】 實施例 5(本製劑之硫酸化酪胺酸含量之測定結果 2)

將本製劑之中，NTP 錠劑(每 1 錠含有 4 單位)之硫酸化酪胺酸含量以在上述實施例 2 中記載之方法測定之結果示於表 4 中。結果，以有效成分之每一單位(「/單位」)以及每一錠(「/錠」)之各含量來表示。

【0047】[表 4]

本製劑之種類 (識別編號)	硫酸化酪胺酸含量	
	(ng／單位)	(ng／錠)
NTP 錠劑 (NT01)	237	948
NTP 錠劑 (NT02)	161	644
NTP 錠劑 (NT03)	226	904
NTP 錠劑 (NT04)	218	872
NTP 錠劑 (NT05)	230	920
NTP 錠劑 (NT06)	232	928
NTP 錠劑 (NT07)	258	1030
NTP 錠劑 (NT08)	236	944
NTP 錠劑 (NT09)	226	904
NTP 錠劑 (NT10)	242	268
NTP 錠劑 (NT11)	232	928
NTP 錠劑 (NT12)	272	1090
NTP 錠劑 (NT13)	315	1260
平均	237	948

【0048】 比較例 1(其他公司注射劑之硫酸化酪胺酸含量之

測定結果)

接著，將其他公司注射劑中之硫酸化酪胺酸含量以與 NTP 注射劑同樣之方法測定之結果示於表 5 中。再者，「Rosemorgen 注射劑」，於本案申請時販賣已經終止而不存在於市場中；下述測定結果係申請人過去於市場中取得並測定之結果。

【0049】 [表 5]

其他公司注射劑之種類 (批號編號)	硫酸化酪胺酸含量	
	(ng/單位)	(ng/mL)
Rosemorgen注射劑 (2E27B)	14.9	18.0
Rosemorgen注射劑 (4E57A)	16.5	20.4
Nolport注射劑 (678405)	42.6	51.6
Nolport注射劑 (709203)	35.1	42.0
Nabutopin注射劑 (BD597E)	41.4	49.2
Nabutopin注射劑 (KF606E)	35.9	43.2
Analgecine (20071209)	108	130
Analgecine (20080301)	87	104

【0050】 從以上結果可知，縱使為相同牛痘病毒接種家兔炎症皮膚萃取液製劑，硫酸化酪胺酸之含量亦會隨製造公司而有很大不同(表 3 至表 5)。又，可知縱使為相同公司之製劑(亦包含申請人)，硫酸化酪胺酸之含量有時亦有很大不同(表 3 至表 5)。關於牛痘病毒接種家兔炎症皮膚萃取液製劑之原藥，即牛痘病毒接種家兔炎症皮膚萃取液，由於無法從其他公司取得，所以只測定申請人所製造者(NTP 萃取液)。而且，縱使關於此，已知硫酸化酪胺酸之含量有某種程度之差異(表 2)。

【0051】 但是，在申請人所製造之本萃取物及本製劑中，含有 125ng/單位以上之硫酸化酪胺酸，更進一步而

言，含有 150ng/單位以上之硫酸化酪胺酸(表 2 至表 4)。又，在申請人所製造之本萃取物及本製劑中，含有在 125ng 至 425ng/單位，更進一步而言在 150 至 400ng/單位之範圍內之硫酸化酪胺酸。另一方面，在其他公司所製造之本製劑中不存在具有這麼高硫酸化酪胺酸含量者(表 5)。各公司所製造之本製劑中之硫酸化酪胺酸之含量之差異起因於何，雖無法明確知道，但強烈推定係起因於各公司之本製劑之製造方法不同。不管怎樣，如前述酪胺酸硫酸化與兔子皮膚之炎症關係密切，由於從經硫酸化之各種蛋白質游離之硫酸化酪胺酸可利用作為皮膚組織之發痘(炎症狀態)之指標，所以就申請人而言，該物質(成分)在申請人所製造之本製劑(NTP 注射劑)中比在其他公司注射劑中所含的量多係成為其本身特徵，且被理解成較佳特徵。

【0052】 如上述，在本萃取物及本製劑中，含有 125ng/單位以上，較佳 150ng/單位以上之硫酸化酪胺酸係成為本萃取物及本製劑之特徵。同樣地，含有在 125ng 至 425ng/單位之範圍，較佳在 150 至 400ng/單位之範圍的硫酸化酪胺酸係成為本萃取物及本製劑之特徵。

【0053】 又，關於本製劑之中，每 1mL 含有 1.2 單位之注射劑(以下稱為「本注射劑」)，含有 150ng/mL 以上，較佳 180 ng/mL 以上之硫酸化酪胺酸係成為本注射劑之特徵。同樣地，含有在 150 至 510ng/mL 之範圍，較佳 180 至 480ng/mL 之範圍之硫酸化酪胺酸係成為本注射劑之特徵。再者，在本注射劑係裝入 3mL 容量之安瓿者之情況(以

下，將此等本注射劑稱為「本 3mL 裝注射劑」)，含有 450ng /管以上、較佳 540 ng /管以上之硫酸化酪胺酸係成為本 3mL 裝注射劑之特徵。同樣地，含有在 450 至 1530ng/管之範圍，較佳在 540 至 1440ng/管之範圍之硫酸化酪胺酸係成為本 3mL 裝注射劑之特徵。

【0054】 又，關於本製劑之中，每一錠含有 4 單位之錠劑(以下稱為「本錠劑」)，含有 500ng/錠以上，較佳 600ng/錠以上之硫酸化酪胺酸係成為本錠劑之特徵。同樣地，含有在 500 至 1700ng/錠之範圍，較佳在 600 至 1600ng/錠之範圍的硫酸化酪胺酸係成為本錠劑之特徵。

【0055】 因為如此，測定本萃取物及本製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，確認本萃取物及本製劑是否被適當製造，可以管理此等之品質。亦即，測定本萃取物及本製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，若其為 125ng/單位以上，較佳 150 ng/單位以上，則可認定係經適當製造者。又，確認本萃取物及本製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量在 125ng 至 425ng/單位之範圍，較佳在 150 至 400ng/單位之範圍，亦可認定該本萃取物及本製劑係經適當製造者。

【0056】 在本注射劑之情況，測定本注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，若其為 150ng/mL 以上，較佳 180ng/mL 以上，則可認定該本注射劑係經適當製造者。又，測定本注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，確認其在 150 至 510ng/mL 之範圍，較佳在 180 至 480ng/mL 之範圍，亦可認定該本注射劑係經適當製造者。又，同樣地，在本

3mL 裝注射劑之情況，測定所含有之硫酸化酪胺酸之量，確認其為 450ng/管以上，較佳 540ng/管以上，或者在 450 至 1530ng/管之範圍，較佳在 540 至 1440ng/管之範圍，亦可認定該本 3mL 裝注射劑係經適當製造者。

【0057】 在本錠劑之情況，測定本錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，若其為 500ng/錠以上，較佳 600ng/錠以上，則可認定該本錠劑係經適當製造者。又，確認本錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量係在 500 至 1700ng/錠之範圍，較佳在 600 至 1600ng/錠之範圍，亦可認定該本錠劑係經適當製造者。

【0058】 就本發明而言，從以上可導出如下述者。話雖如此，此等為例示，本發明不受此等所限制。再者，在示於下文之各發明中，被記載為「測定硫酸化酪胺酸之量」者，通常係以「測定本萃取物或本製劑之每一製造批號中硫酸化酪胺酸之量」的意義來使用。

(1)一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其係藉由測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 以上，而被認定係經適當製造者。

(2)一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其係藉由測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 至 425ng，而被認定係經適當製造者。

(3)一種液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其係藉

由測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該萃取物中有 150ng 以上，而被認定係經適當製造者。

(4)一種液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其係藉由測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該萃取物中有 150ng 至 510ng，而被認定係經適當製造者。

(5)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其係藉由測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上，而被認定係經適當製造者。

(6)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其係藉由測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng，而被認定係經適當製造者。

(7)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其係藉由測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上，而作為經適當製造者出貨。

(8)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其係藉由測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認

該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng，而作為經適當製造者出貨。

(9)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其係在測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並滿足所謂「該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上」的基準下被出貨。

(10)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其係在測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並滿足所謂「該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng」的基準下被出貨。

(11)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其係藉由測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上，而被認定係經適當製造者。

(12)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其係藉由測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng，而被認定係經適當製造者。

(13)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其係藉由測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑

中有 150ng 以上，而作為經適當製造者出貨。

(14)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其係藉由測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng，而作為經適當製造者出貨。

(15)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其係在測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並滿足所謂「該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上」的基準下被出貨。

(16)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其係在測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並滿足所謂「該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng」的基準下被出貨。

(17)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其係藉由測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上，而被認定係經適當製造者。

(18)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其係藉由測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng，而被認定係經適當製造者。

(19)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其係藉由測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射

劑中有 450ng 以上，而作為經適當製造者出貨

(20)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其係藉由測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng，而作為經適當製造者出貨

(21)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其係在測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並滿足所謂「該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上」的基準下被出貨。

(22)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其係在測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並滿足所謂「該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng」的基準下被出貨。

(23)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其係藉由測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上，而被認定係經適當製造者。

(24)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其係藉由測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng，而被認定係經適當製造者。

(25)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其係藉由測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng

以上，而作為經適當製造者出貨。

(26)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其係藉由測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng，而作為經適當製造者出貨

(27)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其係在測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並滿足所謂「該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上」的基準下被出貨。

(28)一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其係在測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並滿足所謂「該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng」的基準下被出貨。

(29)如(5)至(10)之任一項中記載之製劑，其係鎮痛劑。

(30)如(11)至(22)之任一項中記載之注射劑，其係鎮痛劑。

(31)如(23)至(28)之任一項中記載之錠劑，其係鎮痛劑。

【0059】(32)一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其特徵為測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 以上。

(33)一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其特徵為測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 至 425ng。

(34)一種液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其特

徵為測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該萃取物中有 150ng 以上。

(35) 一種液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其特徵為測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該萃取物中有 150ng 至 510ng。

(36) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其特徵為測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上。

(37) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其特徵為測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng。

(38) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其特徵為測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上。

(39) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其特徵為測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng。

(40) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL

裝注射劑，其特徵為測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上。

(41) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其特徵為測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng。

(42) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其特徵為測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上。

(43) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其特徵為測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng。

(44) 如(36)或(37)中記載之製劑，其為鎮痛劑。

(45) 如(38)至(41)之任一項中記載之注射劑，其為鎮痛劑。

(46) 如(42)或(43)中記載之錠劑，其為鎮痛劑。

【0060】(47) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其特徵為在出貨前測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上。

(48) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，

其特徵為在出貨前測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng。

(49) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其特徵為在出貨前測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上。

(50) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其特徵為在出貨前測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng。

(51) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其特徵為在出貨前測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上。

(52) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其特徵為在出貨前測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng。

(53) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其特徵為在出貨前測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上。

(54) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，

其特徵爲在出貨前測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量爲在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng。

(55) 如(47)或(48)中記載之製劑，其爲鎮痛劑。

(56) 如(49)至(52)之任一項中記載之注射劑，其爲鎮痛劑。

(57) 如(53)或(54)中記載之錠劑，其爲鎮痛劑。

【0061】(58) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物的檢查方法，其包含測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量爲在每一單位之該萃取物中有 125ng 以上之情況，認定該萃取物之製造被適當施行。

(59) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物的檢查方法，其包含測定該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量爲在每一單位之該萃取物中有 125ng 至 425ng 之情況，認定該萃取物之製造被適當施行。

(60) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑的檢查方法，其包含測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量爲在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上之情況，認定該製劑之製造被適當施行。

(61) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑的檢查方法，其包含測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量爲在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng 之情況，認定該製劑之製造被適當施行。

(62) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑的檢查方法，其包含測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上之情況，認定該注射劑之製造被適當施行。

(63) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑的檢查方法，其包含測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng 之情況，認定該注射劑之製造被適當施行。

(64) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑的檢查方法，其包含測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上之情況，認定該注射劑之製造被適當施行。

(65) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑的檢查方法，其包含測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng 之情況，認定該注射劑之製造被適當施行。

(66) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑的檢查方法，其包含測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上之情況，認定該錠劑之製造被適當施行。

(67) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑之檢查方法，其包含測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng 之情況，認定該錠劑之製造被適當施行。

【0062】(68) 一種管理牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造的方法，其係藉由將該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 以上之情況認定為該萃取物之製造被適當施行，而管理該萃取物之製造。

(69) 一種管理牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造的方法，其係藉由將該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 至 425ng 之情況認定為該萃取物之製造被適當施行，而管理該萃取物之製造。

(70) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造的方法，其係藉由將該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上之情況認定為該製劑之製造被適當施行，而管理該製劑之製造。

(71) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造的方法，其係藉由將該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng 之情況認定為該製劑之製造被適當施行，而管理該製劑之製造。

(72) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之

注射劑之製造的方法，其係藉由將該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上之情況認定為該注射劑之製造被適當施行，而管理該注射劑之製造。

(73) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑之製造的方法，其係藉由將該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng 之情況認定為該注射劑之製造被適當施行，而管理該注射劑之製造。

(74) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑之製造的方法，其係藉由將該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上之情況認定為該注射劑之製造被適當施行，而管理該注射劑之製造。

(75) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑之製造的方法，其係藉由將該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng 之情況認定為該注射劑之製造被適當施行，而管理該注射劑之製造。

(76) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑之製造的方法，其係藉由將該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上之情況認定為該錠劑之製造被適當施行，而管理該錠劑之製造。

(77) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之

錠劑之製造的方法，其係藉由將該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng 之情況認定為該錠劑之製造被適當施行，而管理該錠劑之製造。

【0063】(78) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其中在每一單位之該萃取物中硫酸化酪胺酸之含量為 125ng 以上，該萃取物係用於含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造。

(79) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其中在每一單位之該萃取物中硫酸化酪胺酸之含量為 125ng 至 425ng，該萃取物係用於含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造。

(80) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其中在每 1mL 之該萃取物中硫酸化酪胺酸之含量為 150ng 以上，該萃取物係用於含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造。

(81) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其中在每 1mL 之該萃取物中硫酸化酪胺酸之含量為 150ng 至 510ng，該萃取物係用於含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造。

【0064】(82) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑的出貨方法，其包含測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上的情況，判定該製劑為經適當製造者而可以出

貨。

(83) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑的出貨方法，其包含測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng 的情況，判定該製劑為經適當製造者而可以出貨。

(84) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑的出貨方法，其包含測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上的情況，判定該注射劑為經適當製造者而可以出貨。

(85) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑的出貨方法，其包含測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng 的情況，判定該注射劑為經適當製造者而可以出貨。

(86) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑的出貨方法，其包含測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上的情況，判定該注射劑為經適當製造者而可以出貨。

(87) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑的出貨方法，其包含測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一

管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng 的情況，判定該注射劑為經適當製造者而可以出貨。

(88) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑的出貨方法，其包含測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上的情況，判定該錠劑為經適當製造者而可以出貨。

(89) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑的出貨方法，其包含測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng 的情況，判定該錠劑為經適當製造者而可以出貨。

(90) 一種藉由(82)或(83)中記載之出貨方法而被出貨的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑。

(91) 一種藉由(84)至(87)之任一項中記載之出貨方法而被出貨的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑。

(92) 一種藉由(88)或(89)中記載之出貨方法而被出貨的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑。

【0065】 (93) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其藉由對於每一製造批號測定該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上，而使該製劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(94) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其藉由對於每一製造批號測定該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng，而使該製劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(95) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其藉由對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(96) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其藉由對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(97) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其藉由對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(98) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其藉由對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為

在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(99) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其藉由對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上，而使該錠劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(100) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其藉由對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng，而使該錠劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(101) 如(93)或(94)中記載之製劑，其效果為鎮痛效果。

(102) 如(93)或(94)中記載之製劑，其每一製造批號之差異係基於接種牛痘病毒之兔子之皮膚組織在炎症狀態上的差異。

(103) 如(95)至(98)之任一項中記載之注射劑，其效果為鎮痛效果。

(104) 如(95)至(98)之任一項中記載之注射劑，其每一製造批號之差異係基於接種牛痘病毒之兔子之皮膚組織在炎症狀態上的差異。

(105) 如(99)或(100)中記載之錠劑，其效果為鎮痛效果。

(106) 如(99)或(100)中記載之錠劑，其每一製造批號之差異係基於接種牛痘病毒之兔子之皮膚組織在炎症狀態上的差異。

異。

【0066】 (107) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造的方法，其中對於每一製造批號測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上之情況，認定該製劑之製造被適當施行，而使該製劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(108) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造的方法，其中對於每一製造批號測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng 之情況，認定該製劑之製造被適當施行，而使該製劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(109) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑之製造的方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上之情況，認定該注射劑之製造係被適當施行者，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(110) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑之製造的方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含

量爲在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng 之情況，認定該注射劑之製造被適當施行，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(111) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑之製造的方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量爲在每一管之該注射劑中有 450ng 以上之情況，認定該注射劑之製造被適當施行，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(112) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑之製造的方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量爲在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng 之情況，認定該注射劑之製造被適當施行，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(113) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑之製造的方法，其中對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量爲在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上之情況，認定該錠劑之製造被適當施行，而使該錠劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(114) 一種管理含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑之製造的方法，其中對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量爲

在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng 之情況，認定該錠劑之製造被適當施行，而使該錠劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(115) 如(107)至(114)之任一項中記載之管理製造的方法，其中該效果為鎮痛效果。

(116) 如(107)至(114)之任一項中記載之管理製造的方法，其中每一製造批號之差異係基於接種牛痘病毒之兔子之皮膚組織在炎症狀態上的差異。

(117) 一種藉由(107)或(108)中記載之方法管理製造而得之含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑。

(118) 一種藉由(109)至(112)之任一項中記載之方法管理製造而得之含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑。

(119) 一種藉由(113)或(114)中記載之方法管理製造而得之含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑。

(120) 一種藉由(115)中記載之方法管理製造而得之製劑、注射劑或錠劑。

(121) 一種藉由(116)中記載之方法管理製造而得之製劑、注射劑或錠劑。

【0067】 (122) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑的檢查方法，其中對於每一製造批號測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上之情況，認定該製劑之製造被適當

施行，而使該製劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(123) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑的檢查方法，其中對於每一製造批號測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng 之情況，認定該製劑之製造被適當施行，而使該製劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(124) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑的檢查方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上之情況，認定該注射劑之製造被適當施行，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(125) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑的檢查方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng 之情況，認定該注射劑之製造被適當施行，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(126) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑的檢查方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上之情況，認定該

注射劑之製造被適當施行，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(127) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑的檢查方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng 之情況，認定該注射劑之製造被適當施行，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(128) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑的檢查方法，其中對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上之情況，認定該錠劑之製造被適當施行，而使該錠劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(129) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑的檢查方法，其中對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng 之情況，認定該錠劑之製造被適當施行，而使該錠劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(130) 如(122)至(129)之任一項中記載之檢查方法，其中效果為鎮痛效果。

(131) 如(122)至(129)之任一項中記載之檢查方法，其中每一製造批號之差異係基於接種牛痘病毒之兔子之皮膚組織

在炎症狀態上的差異。

(132) 一種藉由(122)或(123)中記載之檢查方法檢查過的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑。

(133) 一種藉由(124)至(127)之任一項中記載之檢查方法檢查過的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑。

(134) 一種藉由(128)或(129)中記載之檢查方法檢查過的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑。

(135) 一種以(130)中記載之檢查方法檢查過的製劑、注射劑或錠劑。

(136) 一種以(131)中記載之檢查方法檢查過的製劑、注射劑或錠劑。

【0068】(137) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑的出貨方法，其中對於每一製造批號測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上之情況，判定該製劑可被適當製造，而使該製劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(138) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑的出貨方法，其中對於每一製造批號測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng 之情況，判定該製劑可被適當製造，而使該製劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(139) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射

劑的出貨方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1 mL 之該注射劑中有 150ng 以上之情況，判定該注射劑可被適當製造，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(140) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑的出貨方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1 mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng 之情況，判定該注射劑可被適當製造，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(141) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑的出貨方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上之情況，判定該注射劑可被適當製造，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(142) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑的出貨方法，其中對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng 之情況，判定該注射劑可被適當製造，而使該注射劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(143) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑

的出貨方法，其中對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上之情況，判定該錠劑可被適當製造，而使該錠劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(144) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑的出貨方法，其中對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，在確認該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng 之情況，判定該錠劑可被適當製造，而使該錠劑所具有之效果之每一製造批號之差異減低。

(145) 如(137)至(144)之任一項中記載之出貨方法，其中效果為鎮痛效果。

(146) 如(137)至(144)之任一項中記載之出貨方法，其中每一製造批號之差異係基於接種牛痘病毒之兔子之皮膚組織在炎症狀態上的差異。

(147) 一種以(137)或(138)中記載之出貨方法出貨的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑。

(148) 一種以(139)至(142)之任一項中記載之出貨方法出貨的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑。

(149) 一種以(143)或(144)中記載之出貨方法出貨的含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑。

(150) 一種以(145)中記載之出貨方法出貨的製劑、注射劑或錠劑。

(151) 一種以(146)中記載之出貨方法出貨的製劑、注射劑或錠劑。

【0069】(152) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造方法，其特徵為在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之方法中，將萃取溶劑加入破碎的發痘組織中並放置 5 至 12 日。

(153) 如(152)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造方法，其中於將萃取溶劑加入破碎的發痘組織中並放置 5 至 12 日之期間，同時攪拌或者不攪拌，增溫至 30 至 45℃。

(154) 如(153)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造方法，其中於將萃取溶劑加入破碎的發痘組織中並放置 3 至 7 日後，進一步攪拌 3 至 4 日，同時增溫至 35 至 40℃。

(155) 如(152)至(154)之任一項中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造方法，其中加至破碎發痘組織中之萃取溶劑為酚溶液。

(156) 如(155)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造方法，其中酚溶液之量為破碎發痘組織之 1 至 5 倍量。

(157) 一種藉由如(152)至(156)之任一項中記載之製造方法所製造之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物。

(158) 如(157)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其中該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一單

位之該萃取物中有 125ng 以上。

(159) 如(157)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其中該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 至 425ng。

(160) 一種藉由如(152)至(156)之任一項中記載之製造方法所製造之含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑。

(161) 如(160)中記載之製劑，該製劑係注射劑。

(162) 如(160)中記載之製劑，該製劑係 3mL 裝注射劑。

(163) 如(160)中記載之製劑，該製劑係錠劑。

(164) 如(160)中記載之製劑，其中該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在該製劑所含有之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上。

(165) 如(160)中記載之製劑，其中該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在該製劑所含有之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng。

(166) 如(161)中記載之製劑，其中該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上。

(167) 如(161)中記載之製劑，其中該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng。

(168) 如(162)中記載之製劑，其中該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上。

(169) 如(162)中記載之製劑，其中該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng。

(170) 如(163)中記載之製劑，其中該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上。

(171) 如(163)中記載之製劑，其中該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng。

【0070】(172) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其特徵為藉由在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，具有將萃取溶劑加至破碎的發痘組織中並放置 3 至 7 日後，進一步增溫至 30 至 45°C 計 3 至 4 日的步驟，使得該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 以上，而減低每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異。

(173) 如(172)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其中每一單位之該萃取物的硫酸化酪胺酸之含量為 125ng 至 425ng。

(174) 如(172)或(173)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其中在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，3 至 4 日之增溫步驟係一面攪拌一面增溫至 35 至 40°C 的步驟。

(175) 一種液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其特徵為藉由在製造液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，具有將萃取溶劑加至破碎的發痘組織中並放置 3 至 7 日後，進一步增溫至 30 至 45°C 計 3 至 4 日的步驟，使得該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量為每 1mL 之該萃取物中有 150ng 以上，而減低每一製造批號之硫酸化

酪胺酸之含量差異。

(176) 如(175)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其中每 1mL 之該萃取物的硫酸化酪胺酸之含量為 150 至 510ng。

(177) 如(175)或(176)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其中在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，3 至 4 日之增溫步驟為一面攪拌一面增溫至 35 至 40°C 的步驟。

(178) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其係如含有(172)或(174)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其特徵為該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。

(179) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其係含有如(173)或(174)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其特徵為該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 至 425ng，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。

(180) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其係含有如(175)或(177)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物的注射劑，其特徵為該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以

上，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。

(181) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑，其係含有如(176)或(177)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物的注射劑，其特徵為該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。

(182) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其係含有如(175)或(177)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物的 3mL 裝注射劑，其特徵為該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。

(183) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之 3mL 裝注射劑，其係含有如(176)或(177)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物的 3mL 裝注射劑，其特徵為該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。

(184) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其係使用如(175)或(177)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物所製造的錠劑，其特徵為該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以

上，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。

(185) 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑，其係使用如(176)或(177)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物所製造的錠劑，其特徵為該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。

(186) 如(178)或(179)中記載之製劑，其為鎮痛劑。

(187) 如(180)至(183)之任一項中記載之注射劑，其為鎮痛劑。

(188) 如(184)或(185)中記載之錠劑，其係鎮痛劑。

【0071】(189) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其係用於製造含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其中藉由在製造含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑中，使該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量在該萃取物之每一單位中成為 125ng 以上，而減低每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異。

(190) 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其係用於製造一種製劑，該製劑係藉由在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，具有將萃取溶劑加至破碎之發痘組織中並放置 3 至 7 日後，進一步增溫至 30 至 45℃ 計 3 至 4 日的步驟，使得該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量在每一單位之該萃取物中成為 125ng 以上，而製造

之含有該萃取物作為有效成份且每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低的製劑。

(191) 如(189)或(190)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其中每一單位之該萃取物之硫酸化酪胺酸之含量為 125ng 至 425ng。

(192) 如(190)或(191)中記載之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其中在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，3 至 4 日之增溫步驟係一面攪拌，一面增溫至 35 至 40°C 的步驟。

(193) 一種液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其係用於製造一種製劑，該製劑係藉由在製造液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，具有將萃取溶劑加至破碎之發痘組織中並放置 3 至 7 日後，進一步增溫至 30 至 45°C 計 3 至 4 日的步驟，使得該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量在每 1mL 之該萃取物中成為 150ng 以上，而製造之含有該萃取物作為有效成份且每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低的製劑。

(194) 如(193)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其中每 1mL 之該萃取物之硫酸化酪胺酸之含量為 150 至 510ng。

(195) 如(193)或(194)中記載之液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之使用，其中在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，3 至 4 日之增溫步驟係一面攪拌，一面增溫至 35 至 40°C 的步驟。

(196) 一種製劑之作爲鎮痛劑之使用，該製劑係藉由在牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造中，使該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量在每一單位之該萃取物中成爲 125ng 以上，而以該萃取物作爲有效成份且使每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低的製劑。

(197) 一種以牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物作爲有效成分之製劑之使用，其中藉由在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，具有將萃取溶劑加至破碎之發痘組織中並放置 3 至 7 日後，進一步增溫至 30 至 45°C 計 3 至 4 日的步驟，使得該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量在每一單位之該萃取物中成爲 125ng 以上，藉此該製劑作爲每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低之製劑來使用。

(198) 如(196)或(197)中記載之製劑之使用，其中每一單位之該萃取物之硫酸化酪胺酸之含量爲 125 ng 至 425ng。

(199) 如(197)或(198)中記載之製劑之使用，其中在製造牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，3 至 4 日之增溫步驟係一面攪拌一面增溫至 35 至 40°C 的步驟。

(200) 一種使用液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物所製造之製劑之作爲鎮痛劑之使用，該製劑係藉由在製造液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之步驟中，具有將萃取溶劑加至破碎之發痘組織中並放置 3 至 7 日後，進一步增溫至 30 至 45°C 計 3 至 4 日的步驟，使得該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量在每 1mL 之該萃取物中成爲

150ng 以上，而以該萃取物作為有效成分且使每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低的製劑。

(201) 如(200)中記載之使用液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物所製造之製劑之使用，其中每 1mL 之該萃取物之硫酸化酪胺酸之含量為 150 至 510ng。

(202) 如(200)或(201)中記載之製劑之使用，其中在製造液體之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物的步驟中，3 至 4 日之增溫步驟為一面攪拌一面增溫至 35 至 40℃ 的步驟。

(203) 如(197)至(202)之任一項中記載之製劑之使用，其中該製劑為注射劑。

(204) 如(203)中記載之製劑之使用，其中該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上。

(205) 如(203)中記載之製劑之使用，其中該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 至 510ng。

(206) 如(203)中記載之製劑之使用，其中該注射劑為 3mL 裝注射劑，該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一管之該注射劑中有 450ng 以上。

(207) 如(203)中記載之製劑之使用，其中該注射劑為 3mL 裝注射劑，該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一管之該注射劑中有 450ng 至 1530ng。

(208) 如(197)至(202)之任一項中記載之製劑之使用，其中該製劑為錠劑。

(209) 如(208)中記載之製劑之使用，其中該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上。

(210) 如(208)中記載之製劑之使用，其中該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 至 1700ng。

[產業上之可利用性]

【0072】 如上述，本發明提供一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物或含有該萃取物之製劑，其中對於該牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，藉由測定硫酸化酪胺酸之含量，並確認含有規定之量，來判斷其為經適當製造者。又，本發明提供一種檢查方法，其藉由對該萃取物或製劑之每一製造批號，確認其含有規定量之硫酸化酪胺酸，而判斷該萃取物及製劑係被適當製造者。該萃取物及製劑，由於使用生物組織來製造，所以可更嚴格確保其每一製造批號之品質之恒定性而非常有用。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，其係藉由下列步驟 (A) 至 (D) 所製造之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，
 - (A) 採取皮內接種牛痘病毒且發痘之兔子的皮膚組織，使發痘組織破碎，加入萃取溶劑並進行萃取處理後，得到粗萃取液，
 - (B) 將 (A) 所得到之粗萃取液進行去蛋白處理，得到濾液或上清液，
 - (C) 使 (B) 所得到之濾液或上清液吸附於吸附劑，
 - (D) 於 (C) 所得之吸附劑中加入萃取溶劑，溶出吸附成分，得到牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，前述步驟 (A) 係具有將萃取溶劑加入經破碎之發痘組織中並放置 3 至 7 日後，進一步增溫至 30 至 45℃ 計 3 至 4 日的步驟，從而使得該萃取物所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一單位之該萃取物中有 125ng 以上，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。
2. 一種含有如申請專利範圍第 1 項所述之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑，其中，該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125~425ng，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之含量差異減低。
3. 一種牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製造方法，其係具備下列步驟 (A) 至 (D) 之製造牛痘病毒接種兔子炎

症皮膚萃取物之方法，

- (A) 採取皮內接種牛痘病毒且發痘之兔子的皮膚組織，
使發痘組織破碎，加入萃取溶劑並進行萃取處理
後，得到粗萃取液，
- (B) 將(A)所得到之粗萃取液進行去蛋白處理，得到濾液
或上清液，
- (C) 使(B)所得到之濾液或上清液吸附於吸附劑，
- (D) 於(C)所得之吸附劑中加入萃取溶劑，溶出吸附成
分，得到牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，

前述步驟(A)具有將萃取溶劑加入經破碎之發痘組織中並放置 5 至 12 日的步驟，從而使得該萃取物所含
有之硫酸化酪胺酸之量為該萃取物之每一單位中有
125ng 以上，如此使得每一製造批號之硫酸化酪胺酸之
含量差異減低。

- 4. 如申請專利範圍第 3 項所述之牛痘病毒接種兔子炎症
皮膚萃取物之製造方法，其具有在將萃取溶劑加入經破
碎之發痘組織中並放置 5 至 12 日之期間，一面攪拌或
者不攪拌，一面增溫至 30 至 45°C 的步驟。
- 5. 如申請專利範圍第 4 項所述之牛痘病毒接種兔子炎症
皮膚萃取物之製造方法，其具有將萃取溶劑加入經破碎
之發痘組織中並不攪拌而放置 3 至 7 日後，進一步在放
置 3 至 4 日間一面攪拌一面增溫至 35 至 40°C 的步驟。
- 6. 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之
製造的管理方法，該牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物

係藉由下列步驟(A)至(D)所製造者，

- (A) 採取皮內接種牛痘病毒且發痘之兔子的皮膚組織，
使發痘組織破碎，加入萃取溶劑並進行萃取處理
後，得到粗萃取液，
- (B) 將(A)所得到之粗萃取液進行去蛋白處理，得到濾液
或上清液，
- (C) 使(B)所得到之濾液或上清液吸附於吸附劑，
- (D) 於(C)所得之吸附劑中加入萃取溶劑，溶出吸附成
分，得到牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，

對於每一製造批號測定該製劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並以使該硫酸化酪胺酸之含量為在該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125ng 以上之方式，使得硫酸化酪胺酸之含量之每一製造批號之差異減低。

- 7. 如申請專利範圍第 6 項所述之含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之製劑之製造的管理方法，其中，該製劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為該製劑中之牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之每一單位中有 125~425ng。
- 8. 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑之製造的管理方法，該牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物係藉由下列步驟(A)至(D)所製造者，

- (A) 採取皮內接種牛痘病毒且發痘之兔子的皮膚組織，
使發痘組織破碎，加入萃取溶劑並進行萃取處理
後，得到粗萃取液，

(B) 將(A)所得到之粗萃取液進行去蛋白處理，得到濾液或上清液，

(C) 使(B)所得到之濾液或上清液吸附於吸附劑，

(D) 於(C)所得之吸附劑中加入萃取溶劑，溶出吸附成分，得到牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，

對於每一製造批號測定該注射劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並以使該硫酸化酪胺酸之含量為在每 1mL 之該注射劑中有 150ng 以上之方式，使得硫酸化酪胺酸之含量之每一製造批號之差異減低。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之注射劑之製造的管理方法，其中，該注射劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每 1mL 之該注射劑中有 150~510ng。

10. 一種含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑之製造的管理方法，該牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物係藉由下列步驟(A)至(D)所製造者，

(A) 採取皮內接種牛痘病毒且發痘之兔子的皮膚組織，使發痘組織破碎，加入萃取溶劑並進行萃取處理後，得到粗萃取液，

(B) 將(A)所得到之粗萃取液進行去蛋白處理，得到濾液或上清液，

(C) 使(B)所得到之濾液或上清液吸附於吸附劑，

(D) 於(C)所得之吸附劑中加入萃取溶劑，溶出吸附成分，得到牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物，

對於每一製造批號測定該錠劑中所含有之硫酸化酪胺酸之量，並以使該硫酸化酪胺酸之含量為在每一錠之該錠劑中有 500ng 以上之方式，使得硫酸化酪胺酸之含量之每一製造批號之差異減低。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之含有牛痘病毒接種兔子炎症皮膚萃取物之錠劑之製造的管理方法，其中，該錠劑所含有之硫酸化酪胺酸之量為在每一錠之該錠劑中有 500~1700ng。