

職涯講座-藥品審查工作實務與現況

Overview of a Drug Reviewer in CDE, Taiwan 2019/03/30

醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

周昱全 藥師/藥動藥效審查員

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，
凡涉及政策方向及法規解釋與適用，
應依衛生主管機關之指示為準。

大綱

- CDE在藥品產業的角色
- 介紹新藥開發流程及技術性資料審查
(臨床試驗、查驗登記與銜接性試驗評估)
- 藥動/藥效審查員之工作概略
- 藥師於CDE擔任的職務
- 作為一個審查員的特質
- 審查之餘



CDE 成立背景與使命

突破原有
行政單位
延攬專才
之限制



根本解決
專業審查
人力不足
問題



1998年7月13日成立
**財團法人醫藥
品查驗中心
(CDE)**

衛生福利部授權，賦予
提升審查品質、效率與
協助生技醫藥產業解決
研發問題

協助法規規範更新與草案研擬

建立法規輔導平台

加速我國利基新醫藥品之開發

致力法規科學，守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

Regulatory agencies out side of Taiwan

- USFDA/CDER
- EMA
- PMDA (Japan)
- (united Kingdom)



- 國際醫藥法規協和會(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，簡稱 ICH) 是透過全球各區域共同討論，制定可被各國接受的藥品法規指引，是全球公認的藥品審查標準。
- ICH目前的10個會員分別為歐盟、美國、日本、加拿大、瑞士、新加坡、南韓、巴西、台灣及中國。



CDE組織架構與業務



CDE review team

- CMC (product Quality) Reviewer
- Pharmacology/Toxicology (P/T) Reviewer
- Clinical Pharmacology (PK/PD) Reviewer
- Clinical Reviewer
- Statistic Reviewer
- Regulatory Project Manager

藥品技術性資料審查

- 受衛生福利部食品藥物管理署委託，協助進行藥品上市前與上市後相關的**技術性資料**評估。

- **上市前臨床試驗及查驗登記：**

藥品技術性資料是否足以支持該藥品的安全性、有效性與品質。

1. 試驗計畫書審查 (Investigational New Drug, IND)
2. 銜接性試驗評估 (Bridging Study Evaluation, BSE)
3. 藥品查驗登記 (New Drug Application, NDA)

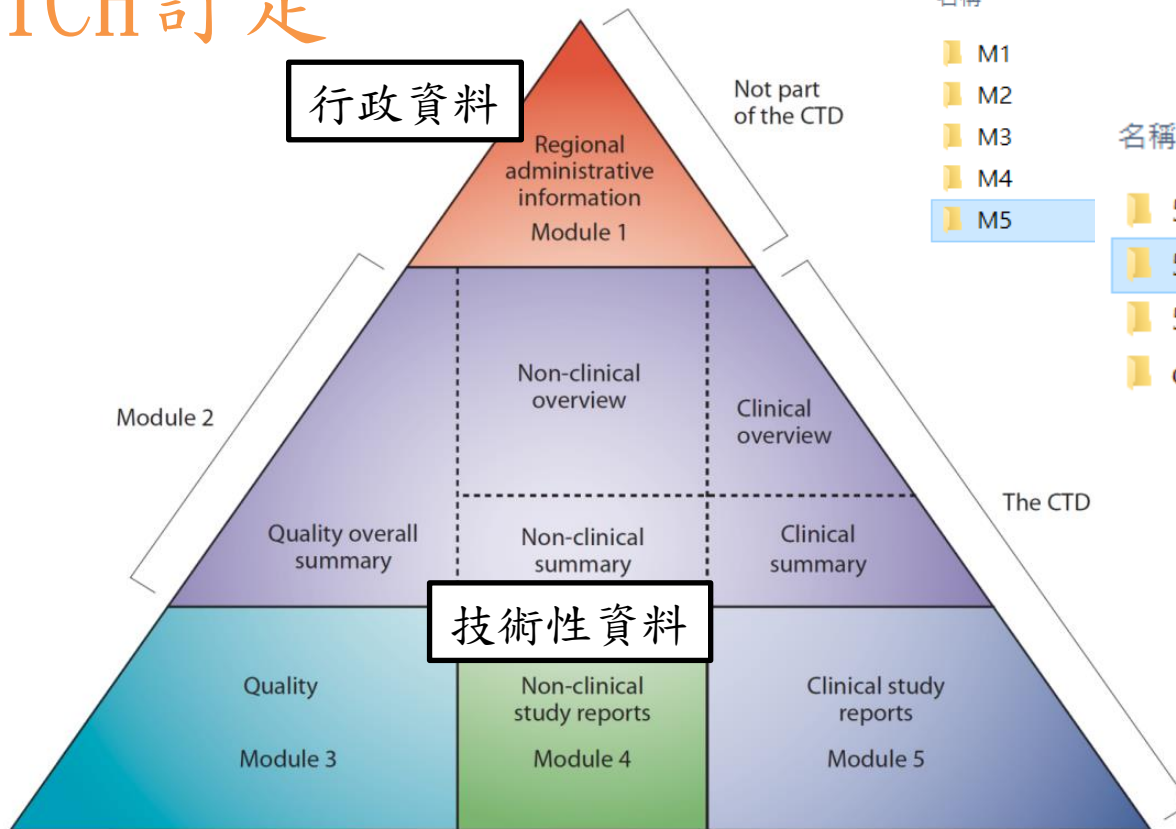
CDE Do Not test new drug.
Sponsor submit study report to CDE for review !

- **上市後變更登記：**

仿單、適應症、用法用量、藥品類別、製造場所、劑型、檢驗規格與方法、賦形劑、直接包裝材質等變更

通用技術文件 (Common Technical Document, CTD)

ICH 訂定

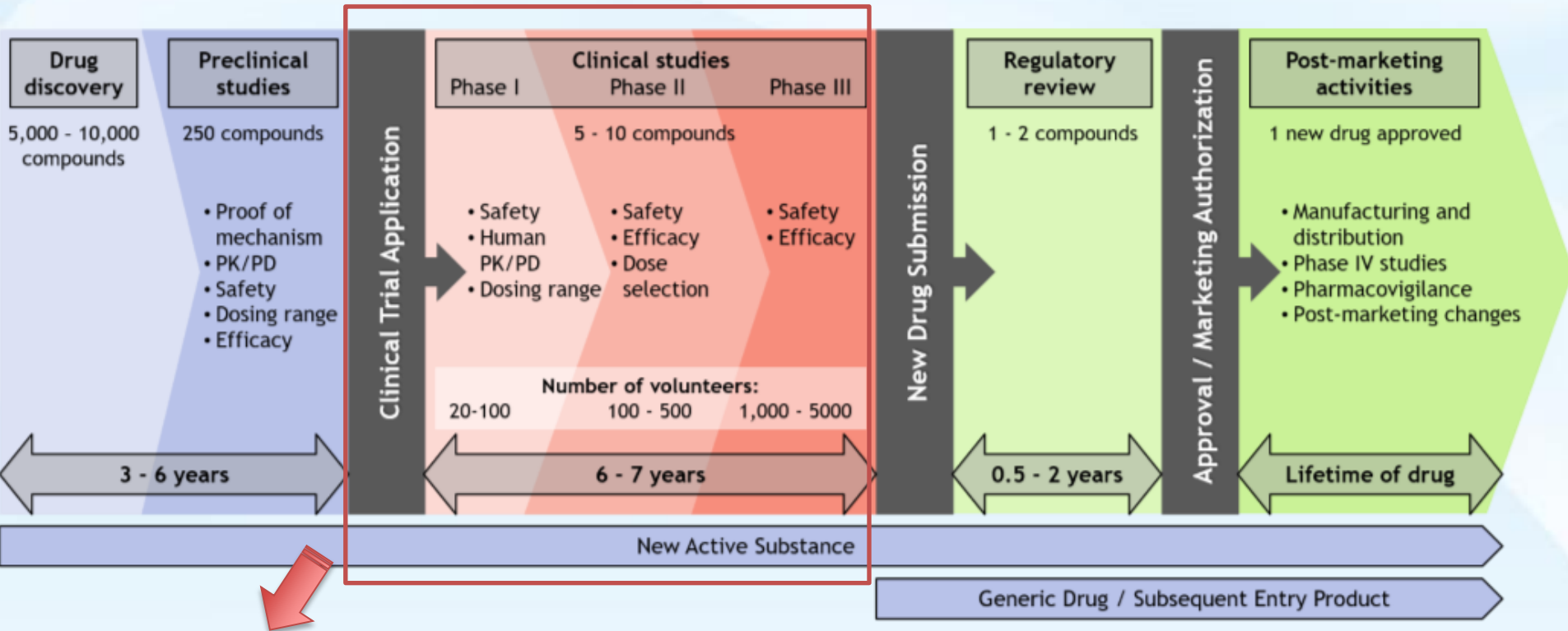


The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

名稱	修改日期	類型
M1	2018/12/6 下午 0...	檔案資料夾
M2	2018/12/6 下午 0...	檔案資料夾
M3	018/12/6 下午 0...	檔案資料夾
M4	018/12/6 下午 0...	檔案資料夾
M5	018/12/6 下午 0...	檔案資料夾

名稱	名稱
52-tab-list	
53-clin-stud-rep	
54-lit-ref	
datasets	
	名稱
	533-rep-human-pk-stud
	534-rep-human-pd-stud
	535-rep-effic-safety-stud
	536-postmark-exp
	名稱
	5331-healthy-subj-pk-init-tol-stud-rep
	5332-patient-pk-init-tol-stud-rep
	5334-extrin-factor-pk-stud-rep
	5335-popul-pk-stud-rep

藥品開發流程與臨床試驗(IND)



Phase 1: First in Human, healthy (ethically acceptable)- Safe to go
 Phase 2: Effectiveness phase pathology to be treated-proof of principle
 Phase 3: Confirmation trial - Support the indication

臨床試驗審查

法源
依據

藥事法(試驗用藥物)、醫療法(人體試驗)、人體研究法

命令

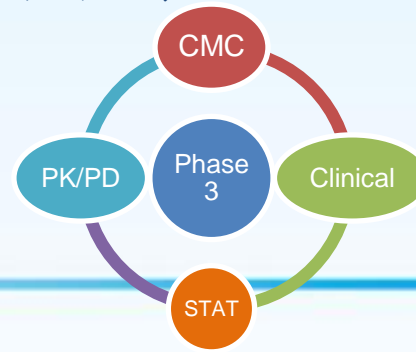
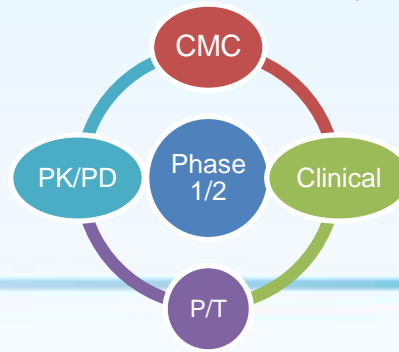
人體試驗管理辦法、藥品優良臨床試驗準則

行政
規定

臨床試驗申請須知、受試者同意書格式、技術性資料指引、試驗用藥物進出口申請資料

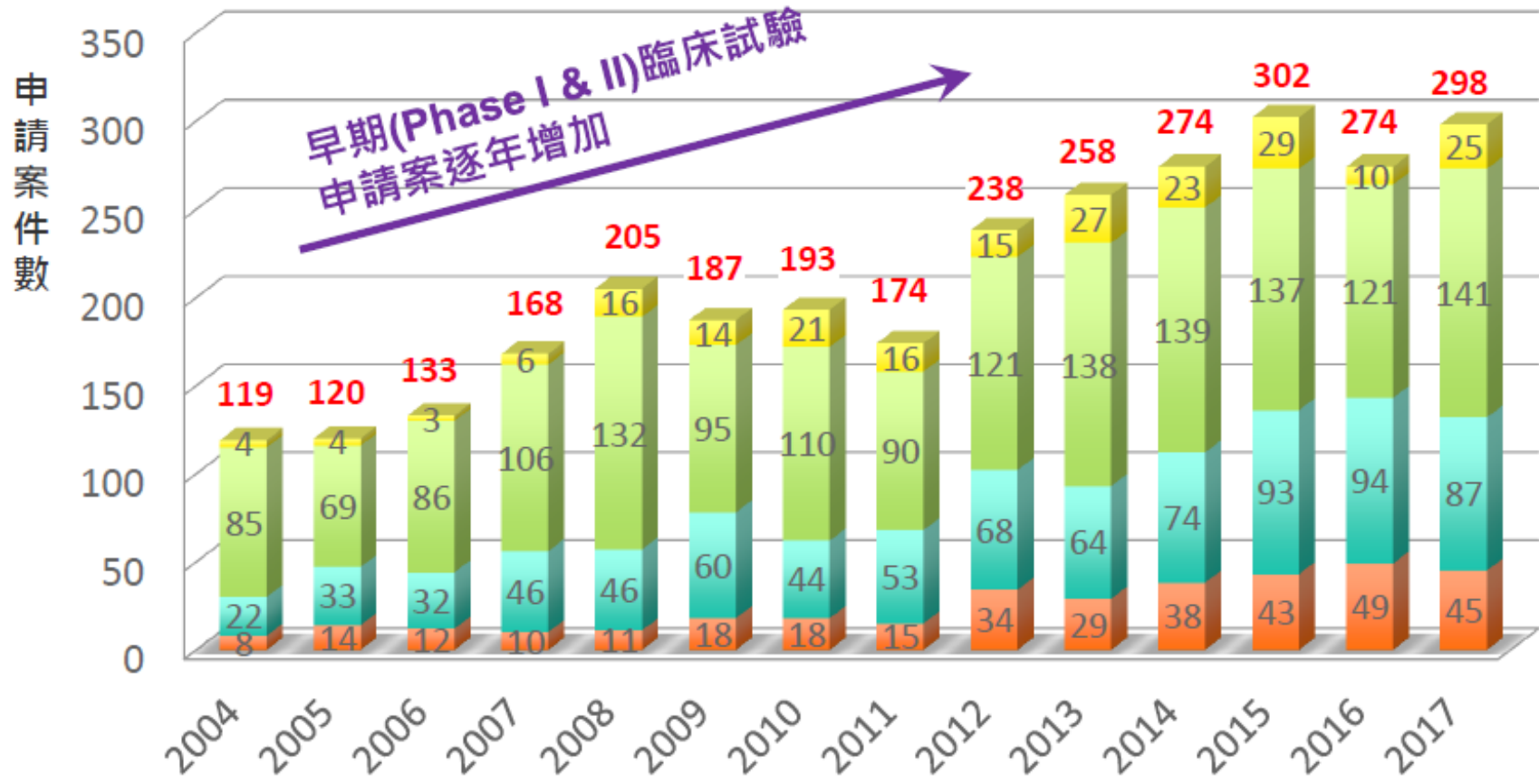
- Phase 1~3: PK/PD study, MTD/DLT finding study, Dose response study, Pivotal studies, Long-term safety studies, Supportive studies...等
- 試驗計畫書(protocol):試驗目的與評估指標、試驗設計、納入/排除條件、給藥及處置方式、併用治療、統計
- 主持人手冊 (Investigator's Brochure, IB): 已知之療效與風險，不定時增修。
- 受試者同意書(Informed consent form, ICF): 原則上尊重人體試驗委員會 (IRB) 之決定及建議

Review team



歷年IND申請案件概況 (依試驗期別分類)

Phase I Phase II Phase III Phase IV/Others



藥品查驗登記相關法規

法源依據

■ 藥事法第四章第39條

製造、輸入藥品，應將其成分、原料藥來源、規格、性能、製法之要旨，檢驗規格與方法及有關資料或證件，連同原文和中文標籤、原文和中文仿單及樣品，並繳納費用，申請中央衛生主管機關查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入。

■ 罕見疾病防治與藥物法、管制藥品管理條例

相關命令與行政規則（舉例）

■ 藥品查驗登記準則

■ 生物相似性單株抗體查驗登記準則

■ 藥品生體可用率及生體相等性試驗準則

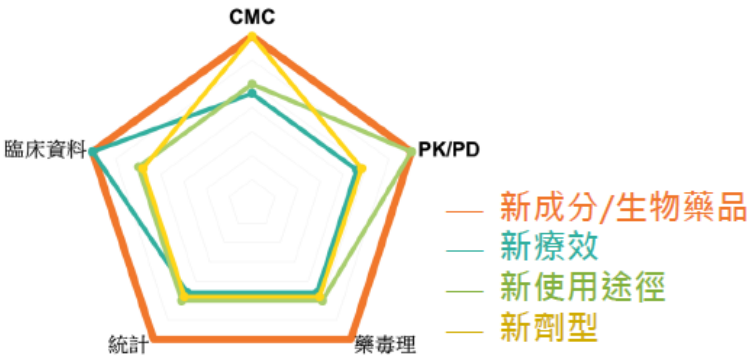
■ 銜接性試驗基準

■ 小兒族群、年老病患的、肝腎功能不全病患之藥動學試驗基準

新藥及新劑型、新使用劑量、新單位含量製劑查驗登記應檢附之技術性資料表

	起源、發現經過、國外使用情形			物化性質		安全性試驗報告										藥理作用		吸收、分佈、代謝、排泄試驗報告(動物/人)				臨床試驗報告			
	起源發現經過	國外使用情形	性質比較	構造式	物理化學性質	急性毒性	亞急性毒性	慢性毒性	胚胎試驗	依賴性	抗原性	致突變性	致癌性	局部刺激性	有效性證明	一般藥理	吸收	分佈	代謝	排泄	生體可用率	生體相等性	其他臨床試驗	醫藥期刊	
新藥	新成分	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	
	Liposome	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	
	經皮吸收劑型	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	
	新使用途徑	○	○	○	×	×	○	○	△	△	×	×	×	×	△	○	△	○	○	○	○	○	×	○	△
	Liposome	○	○	○	×	×	○	○	○	×	△	×	×	×	△	○	△	○	○	○	○	○	×	○	△
	經皮吸收劑型	○	○	○	×	×	△	△	△	△	×	×	×	×	○	△	×	×	×	×	○	×	○	△	△
	新療效	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	△	△	△	△	△	△	△	×	○	△
	Liposome	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	△	△	△	△	△	△	△	×	○	△
	經皮吸收劑型	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	△	×	×	×	×	○	×	○	△	△
	新複方	○	○	○	×	×	○	○	△	△	×	×	×	×	△	○	○	○	○	○	○	○	×	○	△
	Liposome	○	○	○	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×	△	○	○	○	○	○	○	○	×	○	△
	經皮吸收劑型	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	△
新劑型、新使用劑量、新單位含量	新劑型(控釋)	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	◎	◎	△	
	新劑型(速放)	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	△	
	Liposome	○	○	○	×	×	○	○	○	×	△	×	×	△	○	×	○	○	○	○	◎	◎	◎	△	
	經皮吸收劑型	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	△	
	新使用劑量	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	△	○	×	○	○	○	○	○	×	○	△	
	Liposome	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	△	○	×	○	○	○	○	○	×	○	△	
	經皮吸收劑型	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	△	○	×	×	×	×	○	×	○	○	△	
	新單位含量	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	×	
	Liposome	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	×	
	經皮吸收劑型	○	○	○	×	×	△	△	△	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	×	

Types of NDA



註：○ 表示須檢附該項目之資料。 × 表示不須檢附該項目之資料。 △ 表示視個案而定。
 ◎表示依下述方法擇一辦理：(1) 生體相等性試驗。(2) 生體可用率及臨床試驗。
 一、申請之藥品如有療效或安全之顧慮者，應依中央衛生主管機關要求，另檢送相關資料。
 二、其他臨床試驗報告應依中央衛生主管機關公告事項規定辦理。
 三、新單位含量如屬非監視新藥成分者，得免附生體相等性試驗，或生體可用率及臨床試驗資料。
 四、醫藥期刊係指臨床文獻報告。
 五、「國外使用情形」乙項，如係國內自行研發者，免附。

銜接性試驗評估(BSE)

- 根據ICH E5 Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data
- 目的：在提供與國人相關之藥動\藥效學或療效、安全、用法用量等臨床試驗數據，使國外臨床試驗數據能外推至本國相關族群。
- 評估：外因性(流病學、醫療行為)及內因性(代謝基因)族群差異；安全性及有效性之國人適用劑量
- 鼓勵在國內執行早期或全球性臨床試驗

	適應症	USFDA dosage	TW 建議劑量
Effient (prasugrel)	Acute Coronary Syndrome	loading dose 60 mg then continue at 10- mg QD	起始劑量20mg 維持劑量3.75mg
Revolade (Eltrombopag)	血小板缺乏紫斑 症 (ITP)；嚴重再 生不良性貧血 (SAA)	50 mg每日一次	25 mg每日一次

其他亞洲人核准較低劑量藥品: Rosuvastatin、Warfarin....等

藥動/藥效審查員之工作概略

- 新藥查驗登記 (NDA)、銜接性試驗評估(BSE)、臨床試驗 (IND)、醫療器材(PMA)審查
- 廠商會議(sponsor meeting)
- 法規諮詢輔導案；指標案(國內重要研發案件)
- TFDA 請辦單
- 參與國際會議(telephone conference)



仿單審查 (Drug Labeling)

令癌莎膜衣錠 100 毫克、
令癌莎膜衣錠 150 毫克

Lynparza Film-coated Tablets 100 mg &
Lynparza Film-coated Tablets 150 mg

本藥須由醫師處方使用
衛部藥輸字第 027445 號
衛部藥輸字第 027446 號

target population in pivotal trial

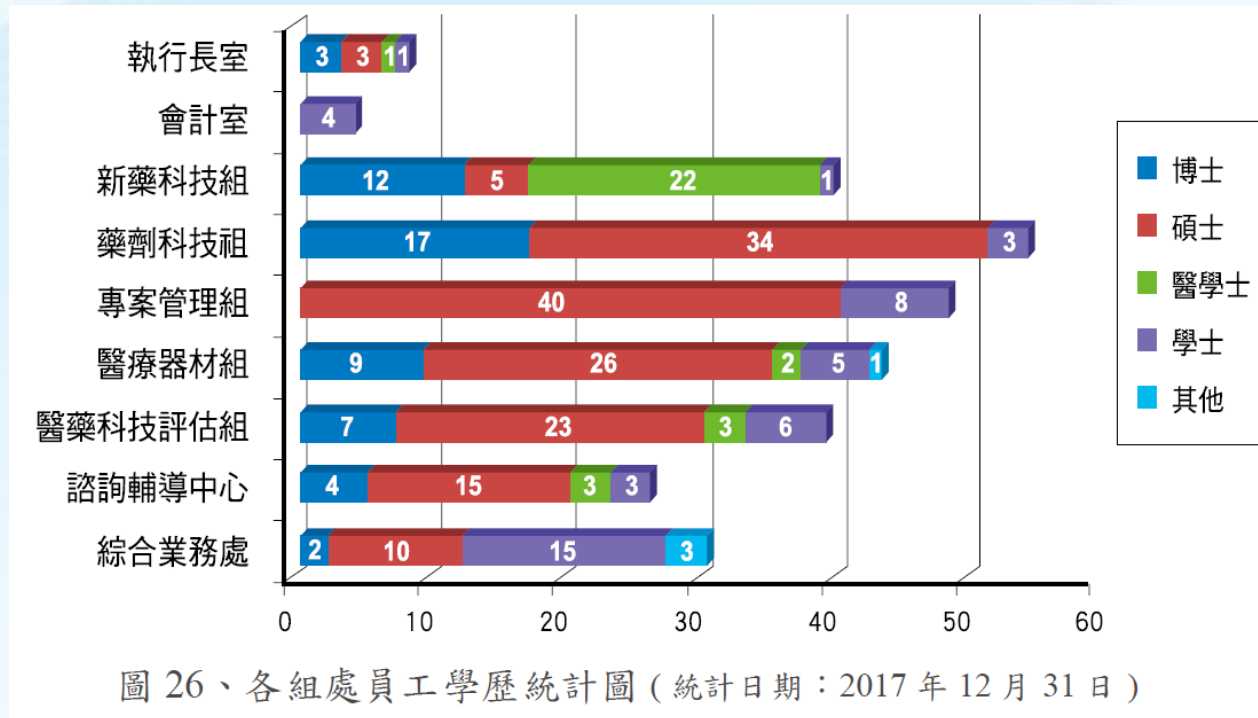
1 適應症

Lynparza 單一療法可用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成人病人，作為維持治療。

- 建議劑量：300 mg BID（應使用兩粒 150 mg 錠劑）。不應將 100 mg 錠劑湊成 300 mg 劑量服用，因目前尚無資料支持此服用方式；應服用兩粒 150 mg 錠劑] (Not proportional of BA)
- 隨餐或空腹服用。PS：高脂肪飲食會減慢吸收率（ t_{max} 延緩 2.5 小時）
- 腎功能不全病人：中度腎功能不全病人（ CL_{cr} 31-50 ml/min），建議將劑量減少至 200 mg BID
- 併用 CYP3A 抑制劑：強效 or 中效：須將 Lynparza 劑量減少至 100 mg or 150 mg BID

藥師於CDE擔任的職務

- 查驗中心結合具醫學、藥學、化學、生物、統計、法律、藥物經濟學及相關生命科學等專長之專業專職人才



Pharmacists in CDE

■ 專案經理 (PM)

■ 藥動/藥效審查員(PK/PD)

■ 化學製造管制審查員 (CMC and BIO)

化學、製造與管制的資料能顯示藥品的原料藥與製劑品質有良好的控管，於不同批次之間，具有穩定的品質一致性

■ 藥毒理審查員(P/T)

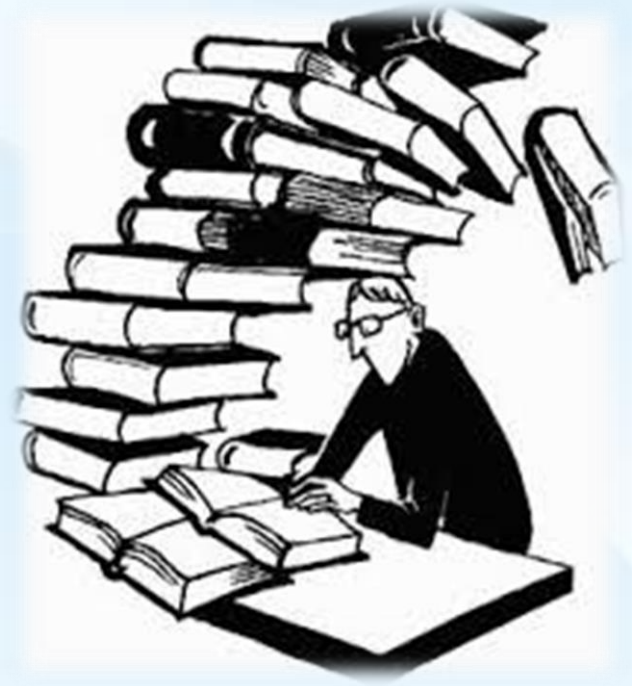
動物的藥理與毒理資料能支持藥品的作用機制，可完整評估可能的潛在毒性反應

■ 醫療科技評估(HTA)

主要協助健保新藥收載(安全/有效，相對療效，預算衝擊、成本效益，社會倫理考量)，療效與經濟

你適合當一個審查員嗎？

- Summary and Interpretation
-- to make recommendation
- Cooperation and Communication
--with sponsor and review team
- Enthusiasm and a Sense of responsibility
- Regular working hours and Income



REVIEWER

審查之餘

- 三節活動（聖誕 party）、環境教育（農場、酒莊）、特賣會、跳蚤市場
- 春酒、尾牙忘年會
- 登山、運動團



參與國外研討會

American Association of Pharmaceutical Scientists



Drug Information Association

American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics

**THANKS FOR
YOUR ATTENTION**