

出國報告（出國類別：國際會議）

參加「第 15 屆國際藥物安全監視年會」  
出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：楊博文副研究員

派赴國家：捷克

出國期間：104 年 10 月 26 日至 11 月 1 日

報告日期：105 年 1 月 18 日

## 摘要

藥物安全監測涵蓋藥品不良反應之蒐集、訊號偵測、分析、評估及風險管控，而國際藥物安全監視協會（International Society of Pharmacovigilance；ISOP）藉由每年舉辦年會暨學術研討會，以利各國政府、藥商、學者及相關機構交流及分享藥物安全監視相關政策及研究之成果及經驗。本次第十五屆年會在捷克布拉格舉辦，其議題除包括以往藥物安全監視之議題外，例如疫苗安全監視、風險溝通、藥品安全訊號偵測方法、婦女用藥安全，並新增許多新興科技對於藥物安全監視之運用，包括社群網站、行動裝置、大數據等。透過本次會議除學習國際推動藥物安全監視之經驗，並瞭解未來藥物安全監視之發展方向，可作為我國未來推動相關政策之參考。

## 目次

摘要 .....	1
壹、目的 .....	3
貳、行程與工作紀要 .....	4
參、過程 .....	4
肆、心得及建議 .....	14

## 壹、目的

藥物安全監測涵蓋藥物之安全疑慮訊號偵測、分析、評估及風險管理，而國際藥物安全監視協會（International Society of Pharmacovigilance；ISOP）為一提供公開交換藥物安全監視資訊之平台，其會員包括政府單位、醫療機構、學術機構、藥廠及其他非營利組織，藉由每年舉辦之年會暨學術研討會，除提供教育訓練課程，並有相關演講及壁報論文展示，以利各國交流藥物安全監測政策之發展，進行經驗交流。本次研討會在捷克布拉格舉辦，主題包括藥物安全監測之未來、大數據與藥物安全監視、社群網站與藥物安全監視、藥物安全監測資料之新興來源、訊號偵測及安全監視之新方法、疫苗安全監視、風險溝通、中草藥安全監視、婦女用藥之風險及效益、藥物治療之風險管理..等。透過參與本此會議，進一步瞭解國外藥物安全監視及風險管理相關政策之推動情形及經驗，以作為我國未來推動相關政策之參考。

## 貳、行程與工作紀要：

日期	行程
10月26日~27日	啟程（臺北→捷克布拉格）
10月28日~30日	出席研討會
10月31日~11月1日	返程（捷克布拉格→臺北）

## 參、過程

### 一、紀要

2015年10月28日至30日第15屆國際藥物安全監視年會在捷克布拉格舉行，會前教育訓練課程有1天（10月27日），會議演講、報告、座談部分總共有2.5天，除單一主題演說外，部份為平行會議，由與會者選擇自己的領域或有興趣的專題參加，詳參下表。

10月28日		
9:30 ~10:30	除了保護：科學誠信為根本的倫理關懷 Beyond protection: the integrity of science as a fundamental ethical concern	
11:00 ~11:45	The future of pharmacovigilance 藥物安全監視之未來	
11:45 ~12:30	Big data including social media 大數據包括社群網站	
14:00 ~15:30	Vaccine 疫苗	Risk management in pharmacotherapy 藥物治療之風險管理
16:00 ~17:30	Risks and benefits of medicines for women 婦女用藥之風險及效益	Benefit/burden of pharmacovigilance 藥物安全監視之效益及負擔
10月29日		
8:30 ~10:15	The roles of PV centers and community involvement PV中心及公眾參與扮演的角色	Emerging sources of PV data 藥物安全資料之新興來源
10:45 ~11:45	Patient safety today - from identifying problem to implementing solutions 今日的病人用藥安全 - 從確認問題到採取解決措施	
14:45 ~16:15	PRAC round-table and discussion PRAC會議及討論	
16:45 ~18:00	Hospital pharmacovigilance, ADR reporting in patients and clinical epidemiology 醫院藥物安全監視，病人通報及藥物流行病學研究	Herbals 草藥

10月30日		
9:30 ~ 10:30	Hot topics around the cube 周圍熱門議題	New methodologies in signal detection and safety surveillance 訊號偵測及安全監視之新方法
11:00 ~11:30	Role of genomics in pharmcovigilance 基因體學於藥物安全監視扮演的角色	
11:30 ~13:00	Patient safety through dialogue - how to better connect pharmacovigilance and healthcare? 透過對話的病人用藥安全-如何強化藥物安全監視與醫療人員之連結	

## 二、會議內容

本次會議主要蒐集重點如下：

### (一) 藥物安全監視之未來 (The future of pharmacovigilance)

歐洲藥物管理局(European Medicine Agency ; EMA) Peter Arlett 分享藥物安全監視之發展趨勢。對於藥物安全性資料之蒐集及分析，從過去個案蒐集，到建立藥物流行病學方法，到現在透過連結藥物上市前及上市後生命週期之管理，於藥品上市時，即針對已知或未知之風險，有計畫性地進行藥物安全性監測。對於藥物安全性評估，從過去僅針對藥物之風險，到現在同時衡量藥物臨床效益及風險之平衡。對於廠商藥物安全監視之責任，從過去鼓勵性質的「輔導」，到強制性的「要求」，到現在更要求透過建立「品質管理系統」，以確保藥品安全監視之執行。此外，對於藥物安全監視的分工，更重視合作及資訊分享，且更清楚各自扮演的角色及責任。而對於未來藥物安全監視之發展，將會受到三個主要因素影響。

1. **社會需求 (Societal Opportunities)**：包括對於急迫藥品之需求、對於流程簡化之需求、人口老化及外來人口的問題、藥品使用於孕婦及兒童之安全性問題、期待有更佳且更容易取得的資料協助決策、民眾及醫療人員期待參與政府決策過程、以及透過分享專業及資料達到促進健康的目的。
2. **科技發展 (Technological Opportunities)**：包括更多樣的產品(例如生物製劑、複合性藥物、疫苗)、運用科技追蹤藥品的流向(例如條碼)、社群網站之運用、行動健康照護的發展(例如運用行動裝置通報、自我監控健康狀態)。
3. **科學發展 (Scientific Opportunities)**：包括藥物不良反應通報之精進(包括通報數

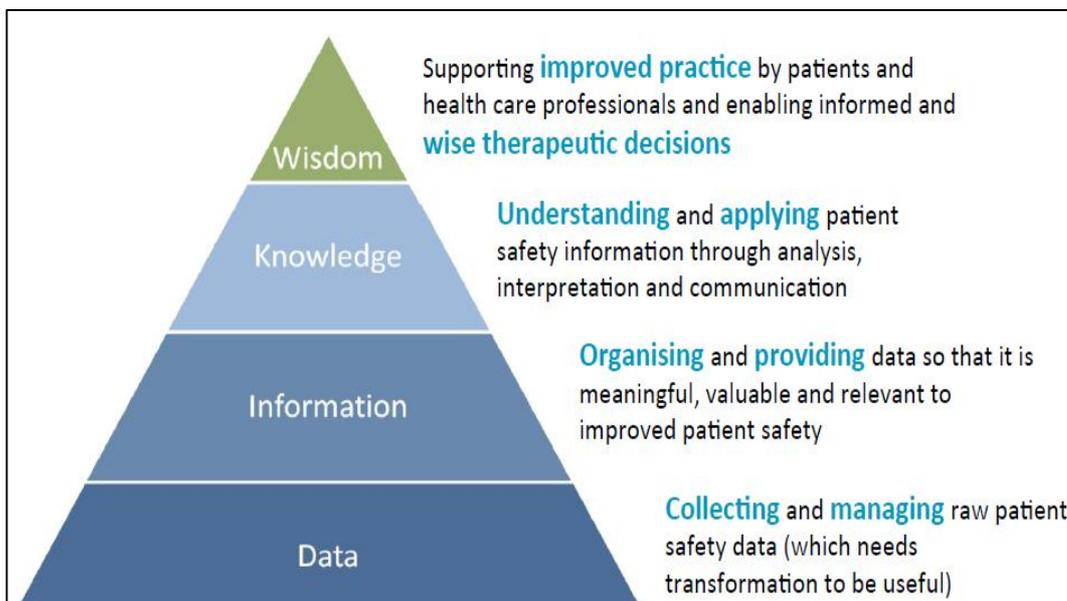
及通報資料品質之提升，以及連結病歷資料之可行性)、有更好的方式進行病人登錄(registry)尤其是罕見疾病患者、藥物流行病學及訊號偵測方法之持續發展及精進、基因體學發展(運用於預測不良反應之可能性)、藥物臨床效益與風險評估方法之建立、藥物風險管控成效評估方法之建立。

因此，期待未來的藥物安全監視：

1. 有計畫性的結合藥物生命週期之管理，從藥物開發到安全監視。
2. 運用經過確效的科學方法。
3. 使用更接近真實世界的資料，並具有一定的品質及即時性，且容易取得。
4. 在不斷變遷的社會，亦能達成預期目標。
5. 對於病人之用藥安全及有效性，更快速的評估。
6. 能對於健康的促進、防護及發展，產生有利的影響。

## (二) 大數據包括社群網站 (Big data including social media)

WHO UMC 執行長 Marie Lindquist 分享大數據對於藥物安全監視之影響。大數據的運用是近年熱門的議題，因具巨大的數據資料、即時性且容易取得，故期待能運用於事件分析及預測。而大數據對於藥物安全監視之運用，理想的情況下，可藉由蒐集及管理病人之原始用藥安全「數據(Data)」，經由組織數據，以取得有意義的「資訊(Information)」，並經由瞭解及運用這些資訊，從中找到「知識



(Knowledge)」，最後藉此精進醫療行為，以利醫療人員及民眾選擇「智慧(Wisdom)」的決定。不過大數據之運用仍有許多挑戰，包括技術上的挑戰，例如資訊及通訊科技基礎設施之建立、分散且非結構型的數據形態、數據品質及管理之疑慮、分析方法及工具之建立、資料標準化及互通性，以及隱私疑慮，包括涉及個人資料及隱私問題，以及資料使用之互信。因此，對於大數據於藥物安全監視之發展，有下列建議：

1. 應確保價值分配的公平性，能夠為病人之治療及用藥安全帶來好處，並對於整體社會帶來好處。
2. 釐清資料管轄權及責任，且科技部分與政策部門應共同合作，以建立完善之管理規範。
3. 建立互信網絡，運用科技的方法及法律的規範，限定資料使用的範圍，並處罰資料濫用的情形。
4. 確保個人隱私與資訊公開的平衡。
5. 能夠正確解讀及分析資料(臨床人員與技術人員應共同合作)。

### (三) 疫苗 (Vaccine)

本單元主要由各講者分享疫苗安全監視之成果。英國 Nick Andrews 博士報告「Methodologies for vaccine safety surveillance」，介紹利用「病例個案自我對照法 (self-controlled case series, SCCS)」進行疫苗安全監視之優點與應用。「病例個案自我對照法」係利用同一個案，分析不良事件出現於「疫苗接種後短時間危險期」與「接種後長時間較不相關之對照期」之機率差異，藉此評估不良事件與疫苗之相關性。因係藉由同一個案進行比較，故相較於其他研究方式，可減少因試驗組與對照組為不同病人而產生個體差異之干擾，且節省收集對照組資料之時間，但可能不適用於較長時間才會出現之不良反應分析。

荷蘭 Leontine van Balveren 博士分享荷蘭安全監視中心 Lareb 建置線上季節性流感疫苗安全性監測資訊系統，由接種機構宣導接種者自願性登錄該系統，以監測接種疫苗後之不良事件。該中心並分享推廣情形，發現向接種機構之宣導方式，倘以電話或親自拜訪等較積極方式，相較於傳統僅以書面提供單張，其接種

者有較高之登錄情形。此外，接種機構倘採主動告知病人之方式，相較於一般僅放在等待室被動供接種者索取，亦能提高接種者之登錄意願。

WHO 全球藥物安全監視中心之 Dr. Jonas Fransson 報告「Identification of vaccine safety signals in VigiBase®」，說明 WHO VigiBase®已接獲 1 千萬筆通報案件，其中 10%為疫苗不良事件通報，目前並已開發新的訊號偵測方法，針對近年國際上新發展之六種兒童施打疫苗，如肺炎鏈球菌疫苗、HPV 疫苗，將疫苗與不良事件(利用 WHO-ART 譯碼)進行配對，選取較嚴重之不良事件，並排除常見(通報超過 30 件)、未超過一個國家通報、2013 年後無相同事件之通報案件，再以 VigiRank®模組進行訊號排序，共計發現 889 個安全疑慮訊號，其中 110 個訊號已進行初步釐清，發現 20%為已知之風險，57%排除安全疑慮，11%仍在評估中，12%則需進一步進行個案通報資料評估。

另外 A. Tebaa 博士報告「Asymptomatic immunization errors reporting in Morocco」，分享摩諾哥 CAPM (Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc) 自 2009 年至 2013 年，每年接獲疫苗接種疏失之通報情形，平均每年接獲約 4.2 件，其中包括接種劑量錯誤(佔 37%)、給予錯誤疫苗(25%)、施打途徑錯誤(15%)、施打時間錯誤(10%)、給予錯誤病人(8%)、給予過期的疫苗 (5%)。

#### (四) 藥物安全監視之效益及負擔 (Benefit/burden of pharmacovigilance)

本單元我國全國藥物不良反應通報中心陳文雯副執行長介紹我國藥品安全訊號管理機制，透過監控國內外藥品安全警訊、通報資料庫、藥害救濟資料庫及上市時經審查具有安全疑慮之新藥，偵測藥品安全疑慮訊號，再依據訊號強度、既有知識、分析可能性、影響層面及關注度等進行訊號之排序，之後再運用文獻回顧、通報案件分析及處方型態分析，以釐清訊號，最後再進行整體性評估，以作為藥品風險效益評估及擬定風險管控措施之參考。

#### (五) 藥物安全資料之新興來源 (Emerging sources of PV data)

本單元為供講者分享新興藥物不良反應資料來源。美國 Nabarun Dasgupta 博士分享「Use of social media for data mining in pharmacovigilance」，介紹運用社群網

站蒐集藥物不良反應案件。因一般病人多不會將所發生之藥物不良反應通報予廠商或政府機關，但隨著網站之發展，病人常會在社群網站討論所發生之不良反應，因此社群網站可作為新興蒐集藥物安全資訊之來源，但是，相關資訊之蒐集及分析方法仍在建立中。目前美國 Epidemico 機構已與美國 FDA 及歐盟 Web-RADR 計畫共同合作，建立「MedWatcher Social」社群網站藥物安全監視系統，可自 Facebook、Twitter 及與病人相關線上論壇蒐集相關留言訊息，利用程式篩選與藥物不良反應相關留言，再運用 MedDRA(為 ICH 建立醫學用語辭典，常用於藥物不良反應之譯碼)針對不良事件症狀進行譯碼，最後再進行後續分析。雖然利用社群網站可作為藥品安全性監控之新興方法，但仍面臨許多挑戰，包括如何評估不良事件與藥品之相關性、如何確保資訊蒐集之正確性及一致性、個人隱私問題、如何確保在不同社群網站資訊環境運作之穩定性，此外，目前各國亦尚未建立資料運用之相關明確規範。

法國 A.Lillo Le Louet 分享「Adverse Drugs Reactions (ADR) collected by Medically Staffed Ambulances: a pilot study」，分享透過與救護車緊急照護者進行合作蒐集藥物不良反應之機制，藉由定期檢視緊急救護紀錄，針對疑似藥物不良反應案件，再由監視中心人員與該個案之緊急照顧者進行聯繫，蒐集更詳細資訊，以監測藥品不良反應情形。

克羅埃西亞 HALMED(Agency for Medicinal Products and Medical Devices)之 Viola Macolić Šarinić 博士分享「Integrating Pharmacogenomics with Pharmacovigilance – Croatian experience」，說明 HALMED 正在執行一個專案計畫，藉由蒐集出現藥物不良反應個案之 DNA 及表現型(phenotype)資料，以利後續分析藥物不良反應與病人基因型態之關聯性。

保加利亞 Hristina Lebanova 博士報告「Factors influencing adverse drug reactions reporting by patients – a cross-sectional study from Bulgaria」，分享針對影響病人直接通報因素之研究結果，於 2014 年針對 300 位病人進行問卷調查，發現曾通報不良反應者，其中女性高於男性，且以具有慢性病之女性、具有小孩之母親，以及慢行疾病老人之照顧者為主。

**(六) 今日的病人用藥安全 – 從確認問題到採取解決措施 (Patient safety today – from identifying problem to implementing solutions)**

Nick Sevdalis 教授分享不良事件的發生，常可歸因於兩個因素，第一是「人為」因素，例如個人之疏忽或不注意，第二為「系統」因素，也就是基於「人不是完美」的前提下，所建立減少因人為因素導致不良事件發生之系統，尤其近年來非常著重於系統之建立，包括建立標準程序、查核表(checklist)。然而有研究發生，當醫療機構導入手術安全查核表，手術錯誤的事件仍然發生，且與導入前相較，其錯誤發生率亦無明顯下降。因此，近年來亦開始探討，過多程序化的管制機制，是否能夠確實降低風險，抑或僅增加負擔。事實上，這是因為在建立系統的同時，常常忽略「人」的因素，包括價值觀與態度、內部激勵、文化，因此，建議：

1. 「人」與「系統」等同重要。
2. 安全雖基於技術及程序，但「價值觀」與「態度」一樣重要。
3. 在「規範」與「激勵(獎勵)」應取得平衡。

**(七) PRAC 會議及討論 (PRAC round-table and discussion)**

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)為歐洲藥物管理局其中一個委員會，其成員除歐盟各會員國代表外，亦包括科學專家及醫療人員與病人團體代表。PRAC 主要負責藥物安全監視相關評估及審查，包括藥品風險管理計畫(risk management plan)、上市後安全性試驗(post-authorisation safety studies)、藥品定期安全性報告(periodic safety update reports)、安全疑慮訊號評估、提供加強監測政策之建議、制訂與藥物安全監視相關指引等，此外相關審查及評估結果亦會公布於 EMA 網站，以達資訊揭露之目的。

PRAC 展望未來，將致力於四個目標：

1. **主動(Proactive)**：包括強化實證基礎之評估、建立風險效益評估之方法、精進訊號偵測方法、重視藥品上市後安全或療效研究，並針對特殊族群、懷孕用藥、生物製劑與疫苗、用藥疏失建立相關指引，以主動促進公眾健康。
2. **有效性(Effective)**：包括風險管控措施成效評估、藥物安全監視影響評估等方

法之建立，以確認藥物安全監視及風險管控之有效性。

3. **可近性(Accessible)**：包括於建立指引時，結合醫療人員及病患之經驗、精進風險溝通、建立公聽(public hearing)制度等，藉此促進公眾參與藥物安全監視。
4. **合作 (Collaborative)**：包括建立結合內、外部相關關係者之合作機制、啟動 SOCPE 計畫(Strengthening collaborations for operating pharmacovigilance in Europe joint action，預計 2016 年 10 月完成)、執行 WEB-RADR 計畫 (透過行動裝置及社群網站，強化通報及安全監視)等，以強化多方合作以達藥物安全監視及風險管理之目的。

#### **(八) 訊號偵測及安全監視之新方法 (New methodologies in signal detection and safety surveillance)**

此單元比較特別的是介紹歐盟 WEB-RADR 計畫，該計畫係由歐盟 IMI( Innovative Medicine Initiative)所啟動，IMI 為由歐盟官方與業界(主要為歐洲製藥公會)所組成，WEB-RADR 計畫於 2015 年 7 月啟動，主要目的係研究行動科技及社群網站於藥物安全監視之運用，並有下列三項目標。

1. **建立行動裝置軟體，供使用者通報不良反應並傳遞藥品安全性資訊**：目前行動裝置日益普及，全世界已達 17.5 億個智慧型手機用戶，歐盟亦達 3 千 4 百萬個用戶，且 62%的成人皆有智慧型手機，因此該計畫將開發行動裝置軟體，供使用者即時通報藥物不良反應，此外，政府機關亦可藉由該軟體，將藥品安全性資訊即時傳遞給使用者。
2. **建立社群網站藥品安全監測工具**：目前 Facebook 已達 14.9 億有效用戶，另外 Twitter 亦已達 3 億有效用戶，因此未來將研究運用社群網站，監控藥品使用安全性情形。包括：
  - (1) **數據採集(Data acquisition)**：蒐集使用者於社群網站之留言資訊。
  - (2) **篩選(Filtering)**：從中篩選與藥品不良反應相關訊息，並針對症狀使用 MedDRA 進行譯碼。
  - (3) **策展(Curation)**：初期藉由人力檢視，並藉此逐步強化分類器(classifier)之準確性，提升有意義資料之蒐集。
  - (4) **傳播(Dissemination)**：將所蒐集之資訊，經統計分析後，以視覺化之呈現，

以利進行解讀。

3. **科學影響評估:** 評估行動裝置軟體及社群網站藥品安全監測工具之建立，對於藥物安全監視是否具有附加價值，例如快速偵測藥品安全疑慮訊號、對於已知之藥品安全性提供額外資訊、建立通報的新模式、提供分析藥物安全監視地域差異之方法。

(九) 透過對話的病人用藥安全-如何強化藥物安全監視與醫療人員之連結 (Patient safety through dialogue - how to better connect pharmacovigilance and healthcare?)

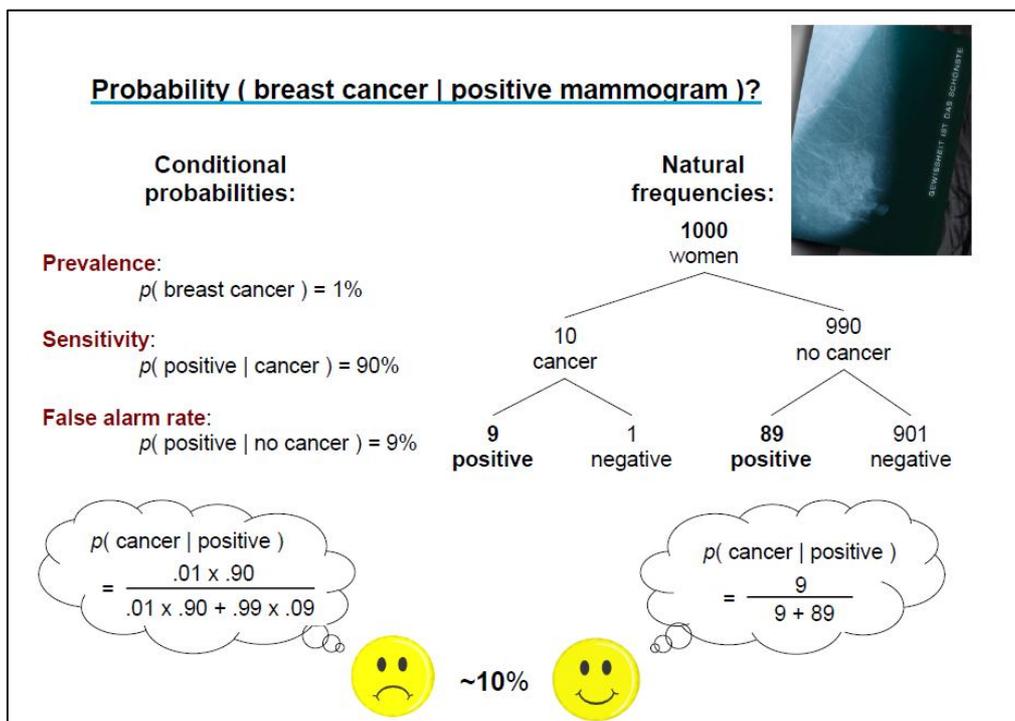
DK Theo Raynor 教授報告「Harm and benefit information - the challenge in healthcare practice」，說明目前政府或醫療人員對於民眾之溝通，常出現三個問題：

1. **使用錯誤的用語 (wrong language):** 醫療人員或政府單位在向病人或民眾進行風險溝通時，常拘泥於使用標準用語，忽略病患或民眾可能無法瞭解其內容，而失去風險溝通的目的，例如不應使用「pharmacovigilance」(藥物安全監視)，而應使用「safety monitoring of medicines」(監視藥品使用的安全性); 不應使用「risk and benefit」(風險及效益)，應使用「the chance of benefit and the risk of harm」(使用藥品之治療效益及藥品可能產生之風險)。
2. **未進一步確認所提供的資訊，病患是否瞭解:** 醫療人員、政府或廠商欲提供給病人之資料，通常未先行提供真實病人檢視，以確認病人是否能夠確實瞭解其內容。
3. **太重視藥品可能產生的風險，而忽略說明藥品之治療效益:** 風險溝通時，應該讓病人同時瞭解使用藥品之治療效益，倘過於說明藥品的風險，而降低病人使用藥品治療之順從度，可能反而讓病人面臨疾病的風險。

因此，建議針對病人進行風險溝通時，應使用病人看得懂及聽得懂的文字與用語，欲提供的資料，亦且可先行提供少數病人檢視，以確認病人是否能夠瞭解，是否有需修正部分，此外，風險溝通時，應讓病人同時瞭解使用藥品之臨床效益及風險。

另外，Dr. Hanjorg Neth 於介紹「Risk factors, psychology, and communication」則提供對於描述「風險」的正確方式:

1. 要使用「絕對風險(absolute risks)」而非「相對風險(relative risks)」：因相對風險僅顯示風險程度之差異，未顯示風險實際之發生率，故可能使病人出現高估風險之情形，舉例來說，「使用避孕藥會增加 1 倍靜脈血栓之風險」是錯誤的風險溝通方式，正確方式應該為「使用避孕藥發生靜脈血栓的風險，會由千分之一增加至千分之二」。
2. 要使用「死亡率(mortality rate)」而非「存活率(survival rate)」：因「存活率」存在「過度診斷偏差(Overdiagnosis bias)」(指個案雖篩檢出病灶，但其病灶並不會影響病人存活情形)，而可能使病人對於風險出現低估之情形。
3. 要使用「參考依據(reference)」而非「單一事件概率(single event probabilities)」：也就是提出之數據應具有參考依據說明，例如應使用「我的病人中，每 10 個人，有 3-5 個人曾經有藥品不良反應的經驗」，而非「你出現不良反應的可能性大概 30-50%」。
4. 要使用「自然頻率(Natural frequencies)」而非「事件概率(Conditional probabilities)」：以樹狀圖之方式進行風險溝通(如下圖)，病人比較容易理解。



## 參、心得及建議

### 一、建置運用行動裝置通報及傳遞資訊功能

目前歐美等先進國家皆已著手運用行動裝置於藥品安全監視，而國人對於行動裝置之使用亦日益普及，因此建議：

- (一) **建立行動裝置「通報」功能：**透過行動裝置通報功能之建立，以提高醫療人員及民眾通報意願，不過行動裝置通報程序一般不能過於複雜，惟可能因此降低通報資料之品質，影響藥品與不良事件相關性之評估，因此如何兼顧「通報資料品質」及「通報便捷性」，是未來功能建置之重點。
- (二) **建立行動裝置傳遞警訊功能：**目前針對藥品安全或品質警訊，主要係藉由公布於網站及以 E-mail 方式傳遞予醫療人員及民眾，未來可配合行動裝置軟體之建置，建立即時傳遞資訊功能，強化訊息傳遞之廣度，以及使用者讀取資訊之便捷性。

### 二、強化藥品資料之整合及運用

本署過去已建立許多與藥品安全或品質相關資訊，例如通報資料、國外警訊、檢驗資料、查驗登記資料、回收資料、製造廠資料、通關資料等，目前除已逐步進行內部資料整合，且推動與其他政府資料進行介接。然而資料之整合只是起步，如何有效運用數據才是重點，因此未來可透過資訊部門與業務部門之共同合作，建立相關風險偵測指標及方法，以強化風險預警及政策規劃。

### 三、提升藥品風險效益評估之有效性及透明性

對於藥品安全性之評估，已從過去僅針對藥品之風險管控，到現在須同時衡量藥品臨床效益與風險之平衡，以確保病人之用藥權益，此外亦須評估所欲採取藥品風險管控措施於臨床執行之可行性。而歐美近年對於藥品風險與效益評估，亦日益往透明化發展，供各界發表意見，以取得最佳之共識。故建議針對未來重大藥品風險管理議題，例如藥品下市、藥品風險管理計畫之擬訂，除提供廠商發表意見外，亦可請相關臨床公協會或醫學會指派代表共同參與討論，除可瞭解藥品臨床使用情形，亦可達風險溝通之目的。

#### 四、提升給予民眾之藥品安全資訊之易懂性

給予民眾之藥品安全資訊，例如指示藥品仿單、病人用藥須知、給予民眾之風險溝通訊息，應使用民眾易於瞭解之文句描述，簡要提醒需要注意之事項，且應兼顧藥品臨床效益與風險之說明。此外，必要時可於公布前請無醫藥背景者進行初步檢視，以確認其內容之完善性。