

出國報告(出國類別：出席國際會議)

參加 2015 年歐洲藥物管理局藥品安全  
監視稽查課程及拜訪英國藥物及保健  
品管理局

**(2015 Pharmacovigilance Inspectors  
Workshop Group Training Course and  
Visiting Medicines and Healthcare  
products Regulatory Agency)**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署 藥品組

姓名職稱：劉麗玲組長、王麗雅審查員

派赴國家：英國倫敦

出國期間：104 年 11 月 8 日至 11 月 13 日

報告日期：104 年 12 月

## 摘要

本(2015)年歐洲藥物管理局藥品安全監視訓練監視稽查課程(Pharmacovigilance Inspectors Workshop Group Training Course)，係由歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)所主辦，其目的為加強各國藥品安全監視之訓練並透過實際練習之方式加強在藥品安全監視上應注意之事宜。

本次課程為期 3 天，其對象分別為歐盟、美國及亞洲地區(如中國、日本、新加坡等)之藥政法規單位，課程部份分為四方面，分別為 inspection planning and preparation, conduct and follow up、inspection of RMP, signal detection, PSUR and interaction with PRAC/ assessors、how can inspection use the information available、PSMF and third party inspections。以多方面之角度介紹 EMA 最新藥品安全監視法規、ADR 報告通報及收集，亦包含藥政主管機關如何檢視廠商檢送之相關資料，要如何思考和決定藥品安全之問題。

另，因我國與歐盟於 102 年簽訂台歐合作計劃(MOU)，並未有進一步實質運作，因此次課程舉辦地點為英國倫敦，借其地利之便進一步安排拜訪英國藥物及保健品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory, MHRA)，討論雙方藥品合作之情形以及瞭解該局對於藥品許可證審查過程及相關資訊。

因我國目前正在進行藥品安全監視管理改革之規劃，藉由出席本次訓練課程，可就當前我國藥品安全監視管理與各國藥政法規人員進行討論與交流，並分享彼此實務經驗，俾利我國未來制定相關政策之參考，進而建置更符合我國實務需求，接軌國際之法規環境，以迎接我國創新生技發展及新藥的誕生。

## 目錄

壹、目的.....	4
貳、會議過程.....	5
參、心得與建議.....	14
附錄.....	16

## 壹、目的

本(2015)年歐洲藥物管理局藥品安全監視訓練監視稽查課程(Pharmacovigilance Inspectors Workshop Group Training Course)，係由歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)所主辦，其目的為加強各國藥品安全監視之訓練並透過實際練習之方式加強在藥品安全監視上應注意之事宜。

本次課程為期 3 天，其對象分別為歐盟、美國及亞洲地區(如中國、日本、新加坡等)之藥政法規單位，課程部份分為四方面，分別為 inspection planning and preparation, conduct and follow up、inspection of RMP, signal detection, PSUR and interaction with PRAC/ assessors、how can inspection use the information available、PSMF and third party inspections。以多方面之角度介紹 EMA 對於藥品安全監視之情形，其中包括最新藥品安全監視法規、ADR 報告通報及收集，亦包含藥政主管機關如何檢視廠商檢送之相關資料，思考和決定藥品安全之問題。

另，因我國與歐盟於 102 年簽訂台歐合作計劃(MOU)，並未有進一步實質運作，因此次課程舉辦地點為英國倫敦，借其地利之便進一步安排拜訪英國藥物及保健品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory, MHRA)，討論雙方藥品合作之情形以及瞭解該局對於藥品許可證審查過程及相關資訊。

## 貳、會議過程

### 一、 Inspection planning and preparation, conduct and follow up

(一) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BrArM)代表分享從藥政法規機關如何評估藥品安全監視，摘要如下：

1. 先行說明一般於藥品安全監視，藥政法規機關可能會遇到以下之問題，如產品資訊之報告書晚交或未交其相關數據、整體報告書完整性不足或有所缺失、報告書的品質低落、評估ADR 資料時僅單一方面認定該 ADR 與藥物並無關聯性，以及未教育相關專職人員藥品安全監視之情形，而要如何處理這些問題，則為一般藥政法規機關評估藥品是否安全之第一步。
2. 瞭解廠商之訊號偵測過程，應包含訊號偵測、訊號確認、訊號分析及何種訊號為優先處理之情形，最後訊號評估之情形。從以上之訊號偵測過程可以瞭解廠商對於產品安全性是否有進行更新，更可從中得知該廠商對於產品之藥品安全性及ADR 收集後，其追蹤情形為何。而身為藥政法規機關瞭解此過程後，進而決定其相關行動及信息之交流，另，因歐盟對於訊號偵測之過程有所要求其時間點之繳交情形，此亦為另一種方式得知廠商是否有依其時間點進行產品更新，瞭解廠商是否有晚交報告情形等等，以瞭解廠商是否有所隱瞞或是未注意到相關警訊而忽略藥品安全。
3. 另，瞭解廠商是否對於信號檢測有標準化之方法，以及藥物不良反應與藥物之因果關係評估方式，此些皆可使藥政法規

單位瞭解廠商對於本身藥品之安全性是否有所瞭解，因缺乏標準化評估方式，於訊號評估或對整體安全性評估上則無所依據，亦造成忽略藥品可能會造成之影響，進而影響到民眾用藥之情形

(二)實質練習藥品安全監視之準備及追蹤，摘要如下：

1. 針對該課程所提供之廠商書面資料(圖表 1)得知是否有報告書晚交或未交其相關數據、整體報告書完整性不足或有所缺失、報告書的品質低落、評估 ADR 資料時僅單一方面認定該 ADR 與藥物並無關聯性，以及未教育相關專職人員藥品安全監視之情形。
2. 針對藥品安全專責人員之 QPPV 是否合適，舉例而言從文件上可得知該廠商之專責人員資訊有所錯誤，如通報電話、傳真等等皆誤植。另，訊號評估過程並未明確得知整體之標準化流程和方式，且評估後之資料庫建立亦未明確提出，而最後評估人員之最後決策情形要如何訂定亦未提出。這些都是應注意之事宜以及應要求廠商提出相關報告，使該 QPPV 之資料更加完整，倘廠商如無法提出相關報告亦可得知要如何進行下一步。

# Pharmacovigilance System

Version: 1.2

EVCODE MASTER FILE: MFL0000

**Marketing Authorisation Holder****Organisation Name:** xx INSPECT PHarma**Street:** Working group**City:** Training course EMA**Country:** UK.

-1-

圖表 1 藥品安全監視之實質練習

(三)歐洲藥物管理局分享歐盟最新藥品安全監視規定及產品時間點更新並實質練習，針對廠商所提供之決定更新報告日期(Date of decision to make update)、變異提交日期(Date of variation submission)、藥政機關批准日期(Date of variation approval)、網頁資料更新日期(Date external website updated)等等(如圖表 2)，藉由更新報告日期與提交日期之間隔天數是否有超過法規時間，倘超過法規時間，則應瞭解其廠商為何延遲繳交以及其中是否有所隱瞞等等，皆可以從表格中得知。另，針對於廠商得知安全疑慮之訊息來源更新情形亦應列入考慮，因現今網路資訊發達，資訊更

新不再為單一來源，反而網路資訊應須進行瞭解並評估之，故要求網頁更新之時間點亦為列入考慮該品之安全性情形之一。

Product	Nature of safety update	Source of safety update	Date of decision to make update	Date of variation submission		Date of variation approval	Date external website update	associated PIL update?	Last date of release of previous PIL version	First date of release of current PIL version	Comments
golimumab	addition of aplastic anaemia to section 4.8	Internal signal detection activities	15-Aug-13	24-Sep-14	=E2-D2	27-Jan-15	Not yet updated	yes	16-Aug-15	N/A	Submitted at the same time as the PRAC requested update.
clarithromycin	addition of warning regarding use in patients with severe hepatic impairment	Competent Authority request	1-Feb-14	22-Apr-14	80	15-Jul-14	21-Aug-14	yes	10-Sep-15	Not implemented yet	Type IB variation. Deadline for submission was 90 days.
infliximab	addition of agranulocytosis, thrombotic thrombocytopenic purpura and pancytopenia to section 4.8	Internal signal detection activities	26-Feb-13	18-Jul-13	142	15-Dec-13	21-Dec-13	yes	28-Apr-14		This version not released as subsequent update made before next batch release.
clarithromycin	addition of interactions with cisapride, imozide and ranitidine	Innovator SmPC comparison	17-Jun-14	Pending	#VALUE!	N/A	N/A	yes	10-Sep-15	N/A	
clarithromycin	addition of anorexia and decreased appetite to section 4.8	Innovator SmPC comparison	17-Jun-14	Pending	#VALUE!	N/A	N/A	yes	10-Sep-15	N/A	
influenza vaccine	addition of myalgia to section 4.8	Internal signal detection activities	16-Jun-14	11-Dec-14	178	2-Jan-15	Not yet updated	yes	2-Sep-15	Not implemented yet	
golimumab	addition of serious systemic hypersensitivity reactions to section 4.8	PRAC request	22-Jul-14	24-Sep-14	64	27-Jan-15	Not yet updated	no	16-Aug-15	N/A	Deadline for submission was 90 days.
golimumab	addition of Hepatitis B virus reactivation to section 4.4	Internal signal detection activities	7-Sep-13	Pending	#VALUE!	N/A	N/A	yes	16-Mar-15	N/A	
infliximab	addition of contraindication and warning in relation to patients with tuberculosis	Internal signal detection activities	28-Nov-13	4-Mar-14	96	4-May-14	9-May-14	yes	28-Apr-14	19-Aug-14	

圖表 2 Safety variation tracker

## 二、 Inspection of RMP, signal detection, PSUR and interaction with PRAC/ assessors and how can inspection use the information available

(一)義大利 Italian Medicines Agency (IT-AIFA)代表分享如何利用基礎 Excel 表格進行資料分析，利用 Excel 表格語言瞭解某些資訊或是快速擷取所要之資料，如資料品質、嚴重性評估等，舉例來說，利用 excel 語言 LEFT(E2,9)可快速分離出年、月(如圖表 3)，接著倘需瞭解該資訊是否有符合 EMA 所要求之時間點更新，亦可使用相關語言 Y2=X2-I2 直接算出間隔天數，進而瞭解是否符合法規。另，亦可使用 excel 語言針對 drug-event level listing 分離出嚴重與不嚴重之事件，如：使用表格內 Event (Serious & Non-serious; MedDRA PT)”和 “Case ID” 過濾出嚴重與不嚴重事

件(如圖表 4)。

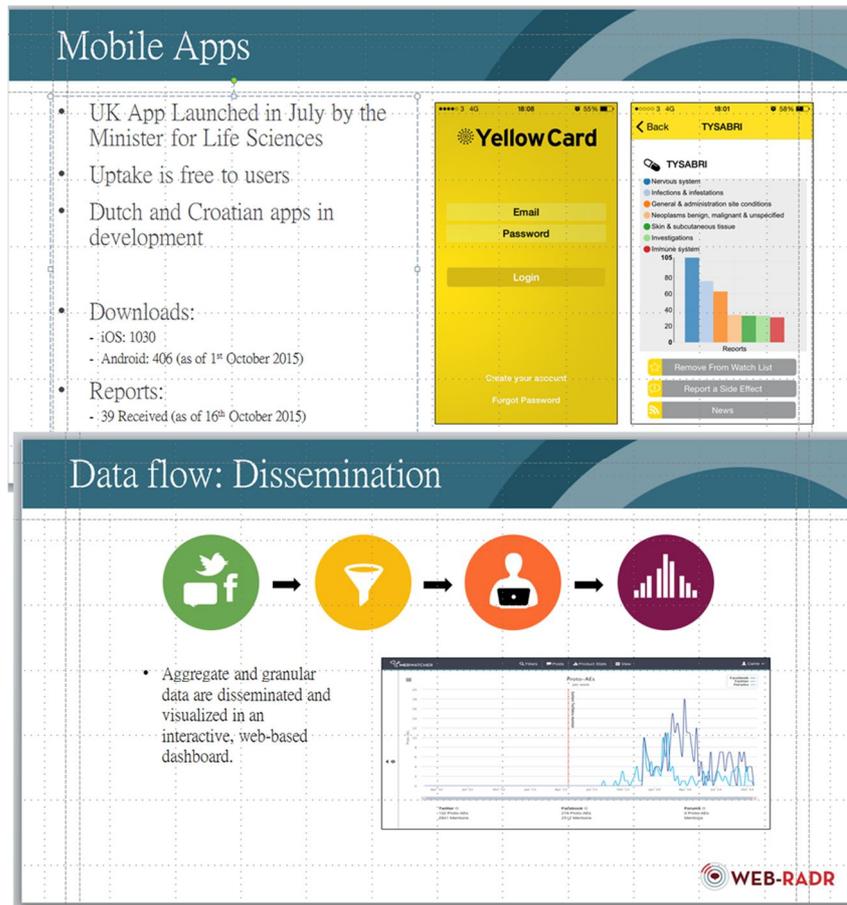
Case ID (MCN)	Case Type	Seriousness	Country of Reporter	Date(s) Received by Company	*Date of first receipt by company	*Month of first receipt by company	*Year of first receipt by company	Date(s) Received by PV Dept	All Suspect Drugs (generic name) (DELETED for EU Inspector Training to anonymise the data)	Events (Serious & Non-serious; MedDRA PT)	All report sources	Is the case HCP confirmed?	Is there an identifiable PT?
2012-0013	Spont	Serious	ISRAEL	01-JAN-12 31-JAN-12	01-JAN-12	=MONTH(F2)	2012	02-JAN-12 31-JAN-12		Blood potassium decreased (susk 1)	Spontaneous Cosumer/other non health professional Physician	Yes	Yes
2012-0014	CT	Serious	UK	03-JAN-12	03-JAN-12		1	2012	03-JAN-12	Vaginal pruritus (susk 1)	Clinical Study Investigator	Yes	Yes
2012-0016	Spont	Non-serious	FRANCE	02-JAN-12 04-APR-12	02-JAN-12		1	2012	02-JAN-12 05-APR-12	Nightmare (susk 1) Sleep talking (susk 2) Fatigue (susk 3) Hot flash (susk 4)	Spontaneous Cosumer/other non health professional	No	Yes
2012-0017	Spont	Non-serious	NETHERLANDS	02-JAN-12	02-JAN-12		1	2012	03-JAN-12 13-JAN-12 18-JAN-12	Abdominal pain (susk 1)	Spontaneous Nurse Cosumer/other non health professional	Yes	Yes
2012-0022	CT	Serious	SOUTH AFRICA	03-JAN-12 03-FEB-12 03-FEB-12	03-JAN-12		1	2012	03-JAN-12 05-JAN-12 06-JAN-12 10-JAN-12 05-MAR-12 05-MAR-12	Weakness (susk 1) Abdominal pain (susk 2)	Clinical Study Investigator	Yes	Yes
2012-0023	Spont	Non-serious	JORDAN	04-JAN-12	04-JAN-12		1	2012	04-JAN-12	Oedema peripheral (susk 1) Pain in extremity (susk 2)	Spontaneous Physician	Yes	Yes
2012-0035	Spont	Non-serious	FRANCE	03-JAN-12	03-JAN-12		1	2012	04-JAN-12	Wrong technique in drug usage process (susk 1)	Spontaneous Cosumer/other non health professional	No	Yes
2012-0037	Spont	Serious	UK	05-JAN-12	05-JAN-12		1	2012	05-JAN-12	Polycythemia vera (susk 1)	Spontaneous Health authority Other health professional	Yes	Yes
2012-0039	Spont	Non-serious	USA	04-JAN-12	04-JAN-12		1	2012	04-JAN-12	Pain in extremity (susk 1)	Spontaneous Cosumer/other non health professional	No	Yes
2012-0041	Spont	Non-serious	USA	03-JAN-12	03-JAN-12		1	2012	05-JAN-12 20-DEC-12 31-JAN-13 11-FEB-13	Drug ineffective for unapproved indication (susk 1) Incorrect drug administration duration (susk 2)	Spontaneous Cosumer/other non health professional	No	Yes

圖表 3 Data analysis-Year & months

Case ID (MCMC)	Case Type	Case Seriousness	Country of Reporter	Suspect Drug (generic name)	Is suspect drug a Company product?	Event (Serious & Non-serious; MHRA PT)	Seriousness (event level)	Expectations (drug event level against EU)	Expectations (drug event level against EU ZPC)	Expectations (drug event level against CCID)	All report sources
2012-0013	Suspect	Serious	ISRAEL	Product H	Yes	Blood potencies decreased	Serious		Not used		Synthesium Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0014	CT	Serious	UK	Product Q	Yes	Vaginal pruritus	Serious	Unspecified			Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0016	Suspect	Non-serious	FRANCE	Product Q	Yes	Fatigue	Non-serious		Limited		Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0016	Suspect	Non-serious	FRANCE	Product Q	Yes	Hot flush	Non-serious		Limited		Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0016	Suspect	Non-serious	FRANCE	Product Q	Yes	Nausea	Non-serious		Not used		Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0016	Suspect	Non-serious	FRANCE	Product Q	Yes	Sleep talking	Non-serious		Not used		Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0017	Suspect	Non-serious	NETHERLANDS	Product F	Yes	Abdominal pain	Non-serious			Limited	Synthesium None Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0022	CT	Serious	SOUTH AFRICA	Product F	Yes	Abdominal pain	Serious	Expected			Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0022	CT	Serious	SOUTH AFRICA	Product F	Yes	Vomiting	Serious	Expected			Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0023	Suspect	Non-serious	JORDAN	Product Q	Yes	Delusional psychosis	Non-serious			Limited	Synthesium None Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0023	Suspect	Non-serious	JORDAN	Product Q	Yes	Pain in extremity	Non-serious			Limited	Synthesium None Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0025	Suspect	Non-serious	FRANCE	Product Q	Yes	Wrong technique in drug usage process	Non-serious			Not applicable	Synthesium Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0027	Suspect	Serious	UK	Product A	Yes	Polycythaemia vera	Serious			Not used	Synthesium Health authority Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0039	Suspect	Non-serious	USA	Product H	Yes	Pain in extremity	Non-serious		Limited		Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium
2012-0041	Suspect	Non-serious	USA	Product A	Yes	Drug ineffective for respiratory infections	Non-serious			Not applicable	Synthesium Commandador non health authority Mucosolone Chimed Study Nimotopine Synthesium

圖表 4 Data analysis-Case ID& Event

(二)UK-MHRA 代表報告 ADR 通報之項目更新乙事，因目前有幾十億人口使用智慧型手機，其中英國約有三億人口使用智慧型手機，為能夠快速且符合現代人使用網路之情形，因此歐盟將開發相關 APP-Yellow card，藉由 APP 訊息通報可從中得知藥品使用情形及不良反應發生情形，並藉由龐大的資料來源從中分析出訊號亦為使用該 APP 之目的之一。另，使用 social media-Web-RADR，可進行研究、開發更進一步提出政策提議，以符合現在人們之需求(如圖表 5)。



圖表 5 ADR 通報之項目-Yellow card&Web-RADR

### 三、 PSMF and third party inspections

(一)DE-PEI 代表報告 Pharmacovigilance system master file(PSMF)針

對 QPPV 之專責人員責任歸屬，依歐盟之規定 QPPV 為藥品安全監視專責人員，需要確保 PSMF 之訊息及藥品安全更新日期是否準確，並且對於該品之整體藥品安全具有一定瞭解。並依每間公司分工之不同，對於 QPPV 之要求亦有所不同，舉例而言，倘公

司本身即具有 QPPV 人員，則應進行人員訓練、SOP 撰寫、產品  
 訊息更新以及報告繳交(如:PSUR)等能力；倘公司本身不具備  
 QPPV 人員，而是以外聘 QPPV 方式，而該員必須負責契約書、  
 品質及審核計畫等事宜，藉此訂定其相關規定以明確其責任歸屬，  
 也有助瞭解公司整體藥品安全計畫。

The figure consists of four presentation slides from Paul Ehrlich Institut, detailing QPPV responsibilities and PSMF requirements.

- Slide 14: Transfer of responsibilities - Inspection**  
 Scenario 1- all responsibilities in one company  
 MAH, EU QPPV, PSMF  
 Responsibilities:  
 - Job description/training  
 - Procedures/SOPs  
 - Internal audits (schedule, open CAPA)  
 - Other documents (PSUR, RMP involvement of QPPV)  
 A red diagonal stamp reads "INSPECTION".
- Slide 16: Transfer of responsibilities – Inspection findings**  
 Scenario 2- MAH has external QPPV  
 MAH, EU QPPV (e.g. freelancer), PSMF  
 Findings (examples):  
 -EU QPPV not trained in all relevant SOPs  
 -EU QPPV not involved in CAPA process (e.g. after inspections)  
 -No internal process audits for EU QPPV function scheduled
- Slide 15: Transfer of responsibilities - Inspection**  
 Scenario 2- MAH has external QPPV  
 MAH, EU QPPV (e.g. freelancer), PSMF  
 Responsibilities:  
 - Contract, Qualification/Training  
 - Audit schedule  
 - Job description - Procedures/SOPs  
 - Internal audits - Other documents (PSUR, RMP involvement of QPPV)  
 A red diagonal stamp reads "INSPECTION".
- Slide 21: GVP Module II - Pharmacovigilance system master file**  
 The QPPV should be in a position to ensure and to verify that the information contained in the PSMF is an **accurate** and **up to date** reflection of the pharmacovigilance system **under his/her responsibility**.  
 Includes an illustration of a soccer team celebrating.

圖表 6 PSMF 之 QPPV 專責人員責任歸屬

(二)實質練習 Pharmacovigilance system master file(PSMF):藉由案例，  
 進而討論應注意之事項，如案例 PSMF 中未提及 ADR 通報資料  
 庫建立、PSMF 之產品更新安全性時間點有所落差，於當下是否

需做出決定，亦或請廠商提供相關資料或是辯解情形，並且得以瞭解當資料不全時，如何進行下一步之決策，且如何獲知整體資訊後，以利最後判定結果。

#### 四、 拜訪英國藥物及保健品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory, MHRA)

拜訪英國藥物及保健品管理局 license department 代表 Sue Harris，並藉由此次拜訪瞭解到 UK 和 EU 審核藥品過程及其準則，如廠商應提供之相關資訊為何、政府審查主要考量為何以及遵循之準則(如 ICH guideline、licensing procedures)等等相關事宜，並進一步與該局討論合作相關事宜，建立連繫窗口。

The applicant has to..... MHRA

Provide data to demonstrate the:

- ◊ QUALITY (i.e. fit for purpose),
- ◊ SAFETY, and
- ◊ EFFICACY

of their product

Industry

We need to be convinced of a positive benefit to risk ratio.

Government job

GUIDANCE MHRA

- ◊ Notice to Applicants
- ◊ ICH Guidelines\*
- ◊ CHMP Guidelines
- ◊ European Pharmacopoeia

Licensing Procedures MHRA

- NEW ACTIVE SUBSTANCES(S)
- KNOWN ACTIVE SUBSTANCE(S) (Abridged)

NATIONAL APPLICATIONS

- Product licensed in one Member State only.

EUROPEAN APPLICATIONS

- CENTRALISED - Mandatory for high tech. Biotech. products, vaccines, anti-diabetics, anti-cancer drugs
- MUTUAL RECOGNITION - Incoming (CMS) and Outgoing (RMS)
- DECENTRALISED - Reference Member State (RMS) or Concerned Member State (CMS)

## 參、心得與建議

- 一、藉由實質練習之情形，可從中得知各國藥政機關考慮與決定之情形，並從中獲取相關知識，如課程提及之利用 APP 形式獲取 ADR 之相關資訊，雖可快速獲得大量資訊以及提高民眾通報之使用率，但如何從中過濾出正確且有用之資訊亦須考慮之，且是否適用各國國家之情形亦須進行評估之。
- 二、於法規制度層面，我國目前已著手修正藥品安全監視辦法，但因我國之國情與國外不同，目前要求監視期之新藥需定期繳交安全性報告，亦或為中央衛生主管機關認定藥品有安全性疑慮時須繳交安全性報告，但並未要求廠商對於自身產品網頁需一併更新之，故考慮目前網路資訊之發達，因此未來可考慮要求廠商於產品安全性更新時一併更新相關網頁資訊。
- 三、因我國藥商多數為本土小型藥商，於藥品安全監視人員上之要求較不易達到，因此可以參考歐盟針對於PSMF QPPV之責任要求，針對於各個藥商的需求不同，進而明訂相關責任要求，可藉此減少本土藥商之負擔，亦可達到要求藥商須對本身產品負責。
- 四、為進一步提升我國製藥業者藥品安全監視管理能力，亦藉由本次課程除與各國藥政機關學員交流、討論，得以瞭解國際藥品安全監視整體發展與法規之趨勢，亦進而邀請相關與會人員出席本組預計於明年三月主辦之藥品安全稽查研討會。
- 五、本次課程得以與德國藥政機關與會人員進行交流，且邀請我國明年可派員至德國 BfArM 接受藥品安全監視稽查訓練。

六、另，拜訪 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

(MHRA), 除得以了解 MHRA 之藥品審查制度, 亦洽談聯繫窗口, 並由我國於明年 1 月提出合作議題。

# 附錄

2015 Pharmacovigilance Inspectors Workshop Group Training Course 之大合照

