

出國報告(出國類別：出席國際會議)

**參加 2017 年日本獨立行政法人醫藥品
醫療機器總合機構(PMDA)亞洲培訓中
心(ATC)藥品安全監視研討會**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署 藥品組

姓名職稱：王博譽科長

派赴國家：日本

出國期間：106 年 2 月 5 日至 2 月 10 日

報告日期：106 年 4 月

摘要

獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)係日本於 2004 年成立，負責藥品上市前審查、上市後安全監視及藥害救濟的行政法人機構。PMDA 自 2016 年起擔任亞洲太平洋經濟合作會議(APEC, Asia-Pacific Economic Cooperation)中法規協和指導委員會(RHSC, Regulatory Harmonization Steering Committee)卓越中心(Center of Excellence)的主辦機構，並成立亞洲培訓中心(ATC, Asia Training Center)，辦理許多與藥品管理相關包括：藥品安全監視、臨床試驗等研討會議，希望提供各國衛生主管機關法規人員知識及經驗交流分享的平台。

此次研討會議主要係因藥品上市前審查之規範，已透過國際藥品法規協和會(ICH, International Conference on Harmonization)之平台討論並予以調和，但上市後之規範如藥品安全監視制度，歐、美、日及世界上其他國家仍存有許多差異，因此 PMDA 希望透過亞洲培訓中心，舉辦藥品安全監視之研討會議，讓參加會議的各國代表可以瞭解目前管理之現況，謀求調和的可能性。

2017 年於日本東京所舉行藥品安全監視研討會議，議程包含藥品安全監視簡介、歐美日藥品安全監視制度比較、藥品仿單之規範、安全訊息收集及分析、安全管理措施、藥品安全資訊小組討論及演練、風險管理計畫小組討論及演練、風險效益評估、風險溝通及藥害救濟等，可以完整瞭解藥品安全監視制度。

參加會議中，可以感受 PMDA 無論在課程設計、演練的教材準備，小組討論等均非常用心規劃，讓參加者可以有豐富的收穫，並透過實際演練，瞭解如何從臨床試驗中所觀察到的安全訊號，轉換為仿單中的警

語、注意事項、禁忌症、交互作用等，並進而評估，那些不確定的風險需要額外的上市後臨床試驗或研究，來評估適當的風險管控措施，對於國內藥品安全監視的精進具有相當的助益。

目錄

標題	頁碼
壹、行程表	5
貳、藥品安全監視研討會內容摘要	5
一、藥品安全監視簡介	6
二、日本藥品安全監視制度	6
三、美國藥品安全監視制度	10
四、歐盟藥品安全監視制度	12
五、歐、美、日安全監視制度之比較	13
六、藥品安全訊號偵測方法：	15
七、風險管理計畫(Risk Management Plan, RMP)	17
八、藥品安全資訊、風險管理計畫小組討論及演練	18
參、心得與建議	20

壹、行程表

日期	具體任務
106 年 2 月 5 日	啟程至日本東京
106 年 2 月 6 日至 9 日	參加 2017 年日本獨立行政法人醫藥品醫療機器 綜合機構(PMDA)亞洲培訓中心(ATC)藥物安全 監視研討會
106 年 2 月 10 日	返程回臺北

貳、藥品安全監視研討會內容摘要

一、藥品安全監視簡介

(一)需要藥品安全監視之緣由：

藥品上市前需要進行臨床試驗以證實療效及安全，惟臨床試驗所能獲得與安全有關的資訊，受限於試驗人數、收納族群等因素，與實際上市後之使用情形有相當的落差，因此，需要透過上市後之藥品安全監視，持續收集藥品不良作用等訊息，作為風險評估加強管控之依據。

(二)定義：

藥品安全監視係透過科學實證以偵測、評估、認知並進而預防藥品不良事件或與藥品相關的問題。

二、日本藥品安全監視制度：

(一)負責機關及職掌：

日本之藥品安全監視係由厚生労働省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)及 PMDA 負責，兩者職掌分述如下：

1. MHLW：負責醫療人員通報、通報資料之追蹤、緊急安全訊息之發布、安全管控措施之規劃、執行及諮詢委員會會議等。

2. PMDA：負責業者、民眾通報、安全資訊之收集、審核、分析、專家諮詢、業者訪談等。

(二)主要安全監視措施：

日本主要安全監視措施包括：不良反應通報、上市後研究、安全性再評估、風險管理計畫等。

(三)主要安全監視規範：

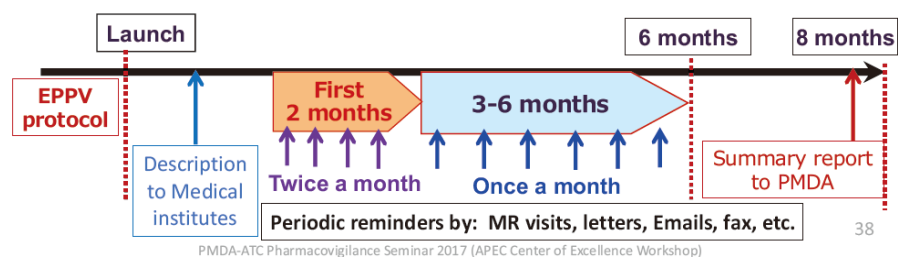
日本主要安全監視規範如下：

1. 2014 年 11 月 25 日公布 PMDA Act。
2. 2014 年 10 月 1 日公布 MHLW Ordinance No.26
3. Good Vigilance Practice。
4. Good Post-marketing Study Practice。

(四)藥品上市後早期安全監視(Early Post-marketing Phase Vigilance, EPPV)：

對核准上市之藥品，日本有一項特殊為期 6 個月的「藥品上市後早期安全監視」機制，上市前須先擬定計畫書，剛上市的 2 個月期限內，藥品製造銷售業者須每兩個禮拜定期訪視(可透過寄信、傳真或電子郵件方式)醫療院所，收集上市後之安全訊息或不良反應，其後 4 個月則每月定期訪視，並於 6 至 8 個月期間將摘要報告送 PMDA(如圖一)，以加強上市後藥品之不良反應收集及風險溝通。

圖 1、日本藥品上市後早期安全監視



(五)不良反應通報情形：

日本的不良反應大部份都由醫療人員(HCPs)通報給藥品製造銷售業者代表(MRs)或藥品製造銷售業者(MAHs)，

再由藥品製造銷售業者通報給 PMDA(如圖 2)，PMDA 也可以接受來自醫療人員(HCPs)通報，但由圖 3 歷年通報統計可知，2015 年有 89% 來自藥品製造銷售業者，只有 11% 來自醫療人員。

圖 2、日本不良反應通報

How Post-marketing Reports get to PMDA

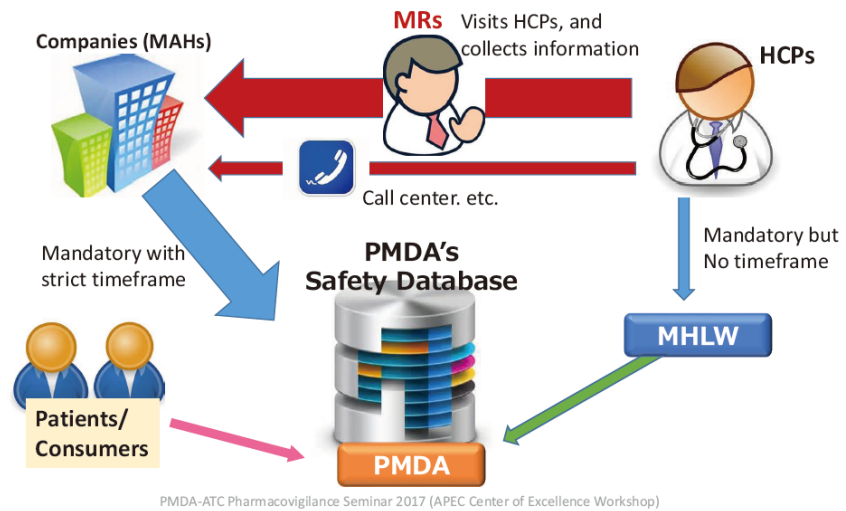
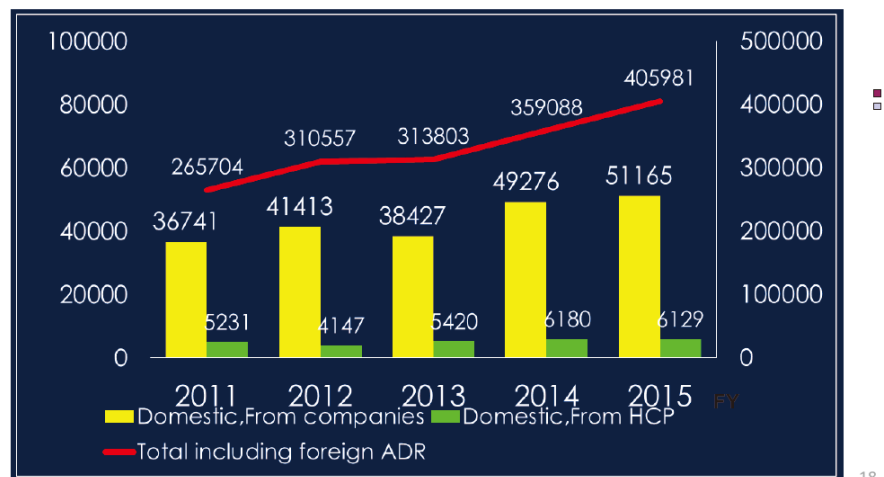


圖 3、日本歷年不良反應通報件數統計圖



(六)風險溝通：

當有急迫的安全訊息需要通知醫療人員時，PMDA 會發布緊急安全性情報(Yellow Letter)，並以黃色頁面顯示，

若是有須即時通知醫療人員的安全訊息，則會發布安全性速報(Blue Letter)，並以藍色版面顯示(詳如圖 4)。

圖 4、日本緊急安全性情報及安全性速報



(七) 醫藥品醫療機器情報配信(PMDA medi-navi)：

日本 PMDA 另外以電子郵件將重要的安全訊息寄送給訂閱者，重要的安全訊息包括：致醫療人員信函、仿單注意事項更新、第 1 級回收藥品、核准上市藥品、藥品風險資訊等。

(八) 電子診療情報風險評估計畫(Medical Information for Risk Assessment Initiative, MIHARI)

為了快速評估上市後藥品的風險，PMDA 除了仰賴不良反應通報外，另外亦利用電子化的健保及醫院病歷資料進行藥品流行病學分析，以量化方式評估藥品之風險，從 2009~2013 年總計執行了 40 項先導計畫，並確認從 2014 年起正式將 MIHARI 納入每年的風險評估工作。

三、美國藥品安全監視制度：

(一)負責機關及職掌：

美國之藥品安全監視係由美國 FDA 之 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)之 Office of Surveillance & Epidemiology 負責。

(二)主要安全監視措施：

美國主要安全監視措施包括：主動通報、上市後研究、定期安全性報告、風險管理計畫等。

(三)主要安全監視規範：

美國主要安全監視規範如下：

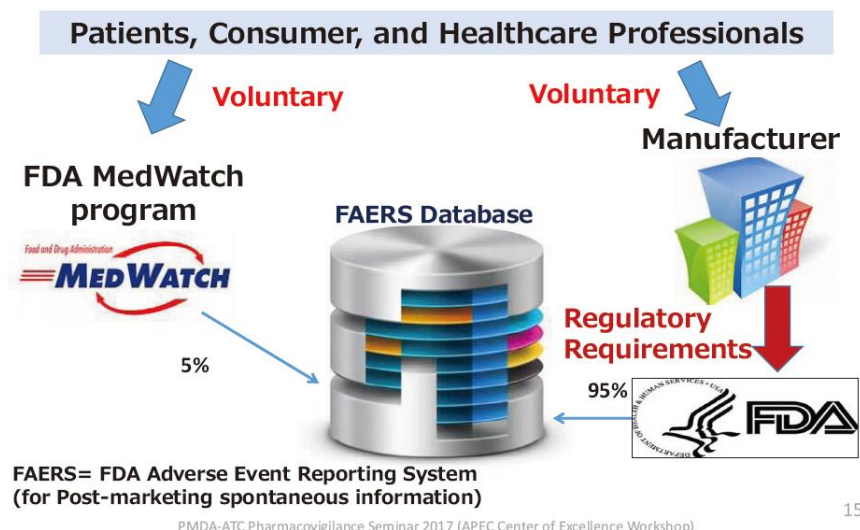
1. 21CFR314.80(Postmarketing reporting of adverse drug experiences)。
2. Guidance for industry: Postmarketing Adverse Experience Reporting for Human Drug and Licensed Biological Products: Clarification of what to Report。
3. [Draft]Guidance for Industry: Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines。
4. [Draft]Guidance for Industry: Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications。
5. Guidance for Industry: Risk Evaluation and Mitigation Strategies: Modification and Revisions。

6. Guidance for Industry: Postmarketing Studies & Clinical Trials。

(四)不良反應通報情形：

美國的不良反應通報有 95% 係由病人、消費者或醫療人員通報給藥品製造銷售業者後，再由藥品製造銷售業者通報給 FDA，只有 5% 由病人、消費者或醫療人員直接通報給 FDA MedWatch(如圖 5)。

圖 5、美國的不良反應通報



15

(五)藥品安全訊號偵測：

藥品安全訊號係指新發現不良作用、可能與所使用藥品可能有因果關係的不良作用、新的藥品交互作用、新的風險族群等，通常需要至少超過 1 件以上的通報才能評估是否為藥品安全訊號，美國 FDA 偵測藥品安全訊號的來源包括：FDA 不良作用通報資料、資料探勘、定期安全性監視報告、研究報告、醫學文獻期刊、媒體報導、新藥上市前技術資料、各國法規單位等。

四、歐盟藥品安全監視制度：

(一)負責機關及職掌：

歐盟因為由28個會員國、冰島、列支敦斯登及挪威組成，因此主要負責藥品安全監視機關為歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)，EMA轄下有兩個委員會，負責安全監視為 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee(PRAC)，負責提供基準制定建議為 Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP)，PRAC的工作包括：

1. 藥品之風險管理，包括風險效益評估、風險溝通等。
2. 上市後安全性試驗(Post-authorisation safety studies, PASS)之審核及評估。
3. 安全訊號之偵測及評估、定期安全性報告之評估。
4. 監視藥品清單更新之建議、定期安全性報告週期之審核、安全監視查核。

(二)主要安全監視措施：

歐盟主要安全監視措施包括：主動通報、上市後研究、定期安全性報告、風險管理計畫等。

(三)主要安全監視規範：

歐盟主要安全監視規範如下：

1. Post-marketing PV Requirements：

(1)Directive 2010/84/EU(amending Directive 2001/83/EC)。

(2)Regulation (EU) No 1235/2010。

(3) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)。

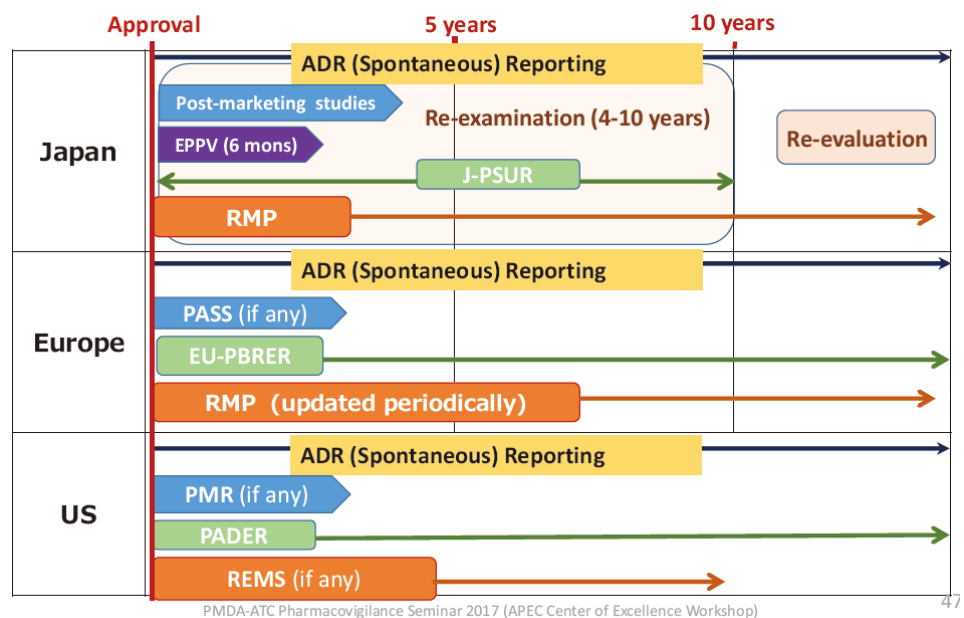
(四) 不良反應通報情形：

歐盟係由藥品製造銷售業者將不良反應通報至 EudraVigilance，這套通報資料庫系統於 2001 年建置，接受主動通報(spontaneous ADRs)及藥品臨床試驗未預期嚴重藥品不良反應(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSARs)。

五、歐、美、日安全監視制度之比較：

歐、美、日的安全監視制度大致是相似的，都有主動通報、上市後安全性研究、定期安全監視報告及風險管理計畫(如圖 6)。

圖 6、歐、美、日安全監視制度



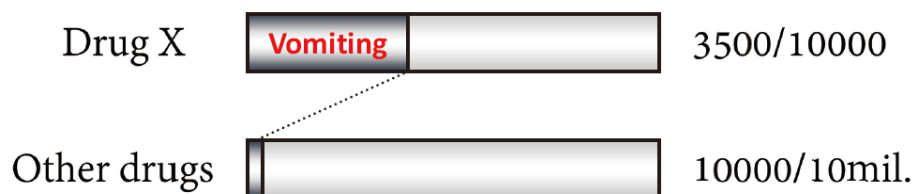
六、藥品安全訊號偵測方法：

1. 藥品安全訊號的定義：係指通報的不良作用與藥品可能有因果關係，通常需要超過 1 件以上的通報案件，才能偵測是否為藥品安全訊號。

2. 失衡分析法(Disproportionality method)：

藥品安全訊號的偵測沒辦法像臨床試驗，有母數可以作試驗組與對照組之比較分析，來瞭解待分析藥品的不良作用是否風險較高，它只有通報的件數，甚至也沒有辦法能確切的掌握使用這個藥品的實際人數有多少，因此在作訊號的分析時，必須要採用失衡分析法，它的方法原理如下，當通報藥品 X 與其通報不良作用 Y 之比例與同類藥品相同不良作用相比較高時，就可認定為訊號(如圖 7)。

圖 7、失衡分析法



失衡分析法又因為計算方式的不同，有 2 種方法，分別為相對通報比率法(proportional reporting ratios, PRRs)及相對通報勝算比(reporting odds ratio, RORs)，計算方法如下：

(1)相對通報比率法：

相對通報比率法計算式如圖 8 所示，假設我們想要瞭解降血壓藥品 Captopril 在咳嗽的不良作用通報是否為訊號，在計算式中各代數之意義如下表：

表 1、相對通報比率法各代數的意義

	咳嗽不良作用通報件數	其他不良作用通報件數
Captopril	a	B
其他同類藥品	C	D

PRRs 之計算式為 $\frac{\frac{a}{(a+B)}}{\frac{C}{(C+D)}}$

(2)相對通報勝算法：

RORs 之計算式為 $\frac{\frac{a}{C}}{\frac{B}{D}}$

圖 8、相對通報比率法及相對通報勝算法計算公式

	AE ₁	AE ₂	AE ₃	...	Cough	...	Subtotal
Drug ₁	d	d	d	d	c	d	
Drug ₂	d	d	d	d	c	d	
⋮	d	d	d	d	c	d	
Captopril	b	b	b	b	a	b	
⋮	d	d	d	d	c	d	
Subtotal							

	Cough	Other AEs	Subtotal
Captopril	a	B	a+B
Other drugs	C	D	C+D

$B=\sum b, C=\sum c, D=\sum d$

Proportional Reporting Ratio
 $= \frac{a/(a+B)}{C/(C+D)}$
 Reporting Odds Ratio
 $= \frac{a/C}{B/D} = \frac{aD}{BC}$

(3)安全訊號判定原則：

計算出來的 PPR 值，依照不同的國家有不同的判定標準，以英國藥物和保健產品管理署(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)為例，其 PPR 計算出來的數值要大於或等於 2 且平方大於或等於 4 及通報件數要大於或等於 3，才認定為訊號。

(4)失衡分析法之限制：

失衡分析法由於係以同類藥品相同不良作用通報之件數當作分母，當同類藥品之通報件數為 0 時，會造成分母為 0，計算出無限大的數值，因此，這種訊號偵測及判定方法有其限制，因此，另外有其他計算方法，可以解決失衡分析法之限制，例如：Bayesian Confidence Propagation Neural Network(BCPNN)為 WHO Uppsala Monitoring Centre(UMC)所採用；Gamma-Poisson Shrinker(GPS)為美國 FDA 所採用。

七、風險管理計畫(Risk Management Plan, RMP)

風險管理計畫係指一系列與藥品風險管理有關的管控措施，風險管理計畫的架構包含藥品安全資訊(Safety Specification)、藥品安全監視計畫(Pharmacovigilance Plan)、藥品風險管控(Risk Minimization)，各架構分別說明如下：

1. 藥品安全資訊：係有關藥品安全訊息的概要描述，可藉由臨床試驗、動物試驗、臨床使用經驗、同類藥品的使用經驗來獲知這些訊息，包括下列項目：
 - (1)重要已知風險(Important identified risks)。
 - (2)重要潛在風險(Important potential risks)。

- (3)重要缺漏資訊(Important missing Information)。
2. 藥品安全監視計畫：係指鑑別藥品安全訊息的方法，通常可分為例行藥品安全監視、非例行藥品安全監視，分述如下：
- (1)例行藥品安全監視：
- 例行藥品安全監視包括收集評估藥品不良作用、偵測藥品安全訊號、收集評估文獻期刊及國外安全資訊等。
- (2)非例行藥品安全監視：
- 非例行藥品安全監視包括執行有對照組之世代研究(Cohort Study)、病例對照研究法(Case-Control Study)等。
3. 風險管控：預防或降低藥品使用風險的手段，同樣也有例行性風險管控或非例行性風險管控：
- (1)例行性風險管控：
- 例行性風險管控包括修訂仿單、藥品暫停使用、下市等處分。
- (2)非例行性風險管控：
- 非例行性風險管控包括用藥宣導教材、限定處方醫院等。

八、藥品安全資訊、風險管理計畫小組討論及演練：

藥品安全資訊、風險管理計畫小組討論及演練，係假想一個藥品 PMDAPTAN，屬於 non-peptide vasopressin V2 receptor antagonist，主要用於治療心衰竭，由 PMDA 提供的上市前

動物試驗、臨床試驗資料，經過討論後，訂出哪些屬於藥品安全資訊，討論之結果如圖 9，摘錄整理如表 2-3。

圖 9、藥品安全資訊討論成果

IDENTIFIED				POTENTIAL			
SYSTEM	RISK	REASON	Importance	SYSTEM	RISK	REASON	Importance
Metabolic	Thirst/dehydration/hypovolemia	toxicity study in rats clinical trials ↑ vs Placebo	✓	Maternal-fetal	Teratogenicity	NAZ rabbit	✓
	Electrolyte (↑Na, K, U, Ca)	clinical trials (table 7) ↑ vs Placebo	✓		Breastmilk transfer	PK study in ♀ rats up to [15.8] fold ↑	X not frequent
	Hyperuricemia	clinical trials ↑ vs Placebo	✓	Dermatology	Phototoxicity	In-vitro phototox study ⊕ but no cutaneous rxn occurred in CT	X
Cardiovascular	Hypotension	causality established in CT study	✓	Cardiorespi	↓ ST elevation worsening of CHF Ventric tachycardia	causation not established in CT BUT can be detrimental	✓
Renal/GU	↑ Urination ↑ Creatinine	CT ↑ vs placebo	✓	Haematology	↓ Plateletery	Clinical study showed ↑ neg in 20mg use of drug vs placebo	X no adv events in CT
Hepatobiliary	↑ GGT/alk phosphatase/toxicity	↑ vs placebo	✓				
CNS	headache/dizziness	↑ vs placebo	✓				

表 2、假想藥品 PMDAPTAN 之已知藥品安全資訊

系統	已知風險	理由	重要
代謝	口渴 脫水 低血容量症	動物試驗 臨床試驗	✓
	電解質不平衡	臨床試驗	✓
	高尿酸血症	臨床試驗	✓
心血管	高血壓	臨床試驗	✓
泌尿	頻尿 肌酸酐上升	臨床試驗	✓
肝膽	肝功能異常	臨床試驗	✓
神經	頭痛、暈眩	臨床試驗	

表 3、假想藥品 PMDAPTAN 之潛在藥品安全資訊

系統	潛在風險	理由	重要
孕婦胎兒	畸胎	動物試驗	✓
	哺乳轉移	藥物動力學試驗	
皮膚	光敏感	體外試驗	
心肺	放氣性心動過速	臨床試驗	✓
血液	血小板下降	臨床試驗	

風險管理計畫的演練，只練習如何將藥品安全資訊，記載於仿單，因此由藥品安全資訊，討論仿單內容之結果如圖 10，摘錄整理如表 4。

圖 10、風險管理計畫-仿單討論成果

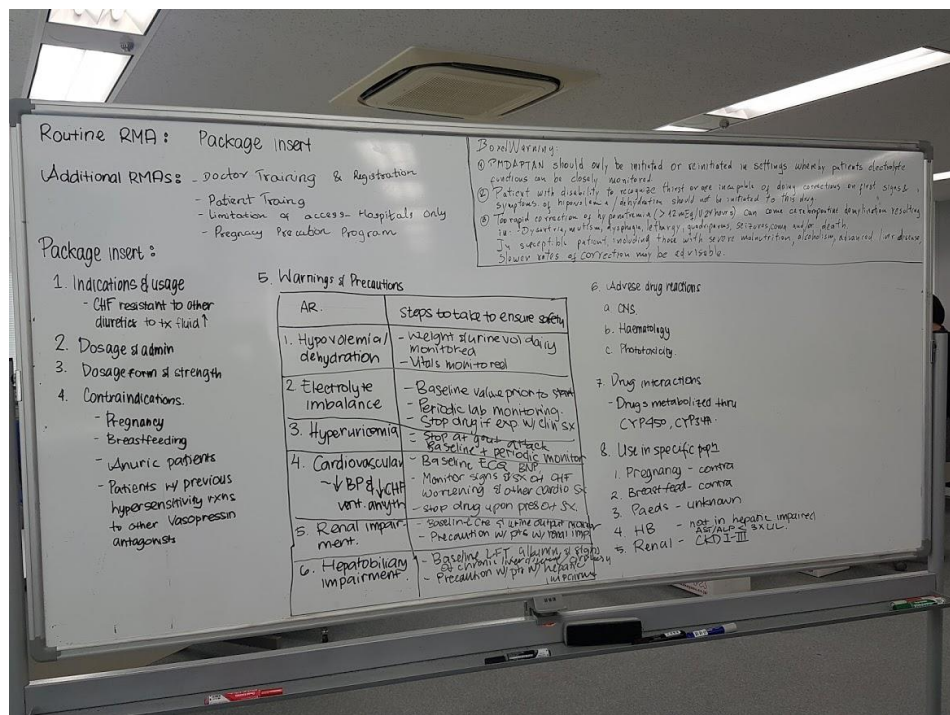


表 4、假想藥品 PMDAPTAN 之仿單建議內容

仿單項目	內容	備註
加框注意事項	1. 使用 PMDAPTAN 之病人須 監控體內電解質 2. 有其他疾病導致口渴、脫水 低血容量症者不得使用	
禁忌	懷孕、哺乳、其他升壓素藥品 過敏	
警語及注意事項	低血容量、脫水、電解質不平 衡、高尿酸血症、腎功能異常、 肝功能異常	
不良反應	頭痛、暈眩、皮膚光敏感	
交互作用	經 CYP450、CYP34A 代謝之藥 品	

參、心得與建議

- 一、藥品安全監視係一項專門的學問，綜觀國內大學藥學系所，並沒有開設相關課程或培育這方面專業的人員，因此，建議國外有相關的研討會議時，應持續派員接受相關的訓練，以提升國內安全訊息收集、分析並轉化為適當的風險管控措施的能力。
- 二、日本 PMDA 從 2014 年開始，將電子診療情報風險評估計畫由先導計畫納入年度正式的工作項目，目前，我們每年也挑選特定品項，包括 Allopurinol、Agomelatine 等，利用健保資料庫分析處方型態、不良反應等，由被動地等候通報收集訊號，改為主動利用電子診療資料分析，未來可以持續並強化這項主動分析的業務，以期找出潛在的風險，即早預防；另

由於雙方都有這樣的評估機制，因此建議台日資訊交流窗口，可先推動雙方電子診療情報風險評估報告內容之相互交流分享，可學習日方評估的方式，作為我們精進之參考。

三、以往的風險溝通大概都透過仿單、致醫療人員信函、風險溝通表來讓醫療人員瞭解有哪些需要注意的地方，惟國內的醫療環境及工作忙碌的情形，需要一套有效的機制能讓所有醫療人員，即時收到這些安全訊息，未來我們擬於通報系統中，建立這些安全訊息傳遞的機制，讓醫療人員除了可以通報之外，也可以收到安全訊息。