

出國報告(出國類別：出席國際會議)

參加 106 年度第 17 屆國際藥物  
安全監視協會年會(ISOP)

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：英國

出國期間：106 年 10 月 13 日至 10 月 20 日

報告日期：106 年 12 月

## 摘要

國際藥物安全監視協會創始於 1990 年，是一個非營利性討論藥物安全監視的國際組織，每年會定期舉辦國際藥物安全監視年會，今年(2017 年)於英國利物浦舉行，參加此次會議的國家多達 56 國。

此次研討會議主軸包括應用大數據分析於藥品安全監視、人工智慧應用於不良反應化學結構之分析、兒童用藥、社群媒體之藥品安全監視等，並分成口頭報告及壁報論文兩種方式舉行。

未來我國的藥品安全監視策略可以朝向預防為先的方向來規畫，以即早發現使用藥品可能潛在風險，保障民眾用藥安全。

## 目錄

標題	頁碼
壹、行程表	4
貳、106 年度第 17 屆國際藥物安全監視協會年會(ISOP)內容摘要	5
一、國際藥物安全監視協會簡介	5
二、第 17 屆國際藥物安全監視協會年會簡介	6
三、真實世界數據分析	6
四、人工智慧應用於藥品不良反應化學結構之分析	11
五、社群媒體之藥品安全監視應用	14
六、兒童用藥安全監視	15
參、心得與建議	18

## 壹、行程表

日期	具體任務
106 年 10 月 13~14 日	啟程至英國利物浦
106 年 10 月 15 日至 18 日	參加 106 年度第 17 屆國際藥物安全監視協會年會(ISOP)
106 年 10 月 19~20 日	返程回臺北

## 貳、106 年度第 17 屆國際藥物安全監視協會年會 內容摘要

### 一、國際藥物安全監視協會簡介

國際藥物安全監視協會(International Society of Pharmacovigilance, 簡稱 ISOP)的前身是歐洲國際藥物安全監視協會(European Society of Pharmacovigilance, 簡稱 ESOP), ESOP 成立及第一次開會於 1992 年法國巴黎普羅可布咖啡館(Café Procope), 並於 2000 年改組為 ISOP, 總部設在英國倫敦。

現在 ISOP 則有超過 50 個國家參加, 每年定期舉辦一次年會, 現任的主席為瑞典的 Sten Olsson, 從 2016 年開始擔任, 任內的目標是希望能讓加入 ISOP 的國家能以倍數成長。

圖 1、ESOP 創立及開會之普羅可布咖啡館照片



## 二、第 17 屆國際藥物安全監視協會年會簡介：

第 17 屆國際藥物安全監視協會年會於英國利物浦展覽館舉行，共有 56 國參加，年會分為演講及壁報論文兩種方式同時舉行，演講之議程如表一，壁報論文則發表 192 篇，內容相當豐富。

表一、第 17 屆 ISOP 年會議程

10 月 15 日 (星期日)	10 月 16 日 (星期一)	10 月 17 日 (星期二)	10 月 18 日 (星期三)
Pre Conference Programme	Opening Ceremony	CIOMS Lecture	The language of PV
Paediatric PV	On the importance of quantifying and propagating uncertainty in healthcare	PV for herbal and traditional medicines	Adverse effects of advanced cell therapies
	Big data approaches in PV	Phenotypic approaches to risk management	PV of biologics and biosimilars
	Social media and PV: an industry perspective	Medicines for women	PV of anti-cancer medicines
	Pharmacogenomics and PV		

## 三、真實世界數據分析：

美國國會於 2016 年通過了 21 世紀醫療法案，其中包含了精準醫療、抗癌登月計畫等等，而加強應用真實世界數據分析，來作為重要決策之依據亦是主要的內容項目之一。

由於美國 FDA 已經公布了醫療器材真實世界證據的基準，因此，ISOP 邀請具有真實世界數據分析經驗的 Action 公司總裁 Jeremy A. Rassen 來演講，希望讓參與者瞭解需要成為真實世界證據的資料應該達到甚麼要求。

(一)真實世界數據的種類：

真實世界的數據是指有關病人健康狀態或健康照護有關的資料，包含以下幾種來源：

1. 電子健康紀錄。
2. 健康保險給付紀錄。
3. 病人登記資料。
4. 居家照護紀錄。
5. 醫材監測資料。

(二)真實世界證據：

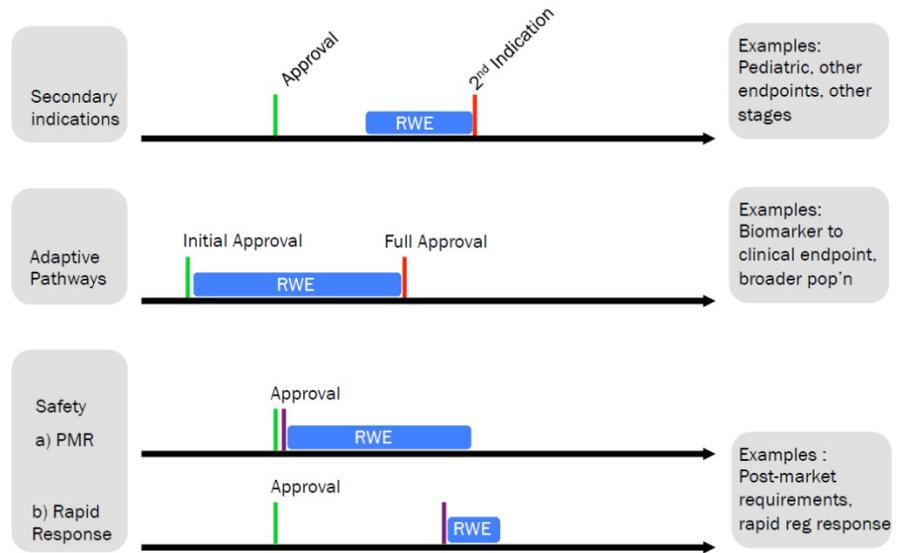
真實世界的證據是指經過分析之後，能提供效益與風險之臨床實證資料。

(三)真實世界證據之應用：

目前幾個比較常見的真實世界證據的應用如下：

1. 藥品核准上市後新增適應症的變更登記。
2. 有條件核准上市後之臨床數據收集。
3. 藥品上市後要求(postmarketing requirements, 簡稱 PMRs)。

圖 1、真實世界證據之應用



(四)真實世界數據與臨床試驗的比較：

講者收集了相關的文獻期刊，比較真實世界數據與臨床試驗研究結果如下：

1. Tocilizumab 的心血管風險研究：

Tocilizumab 為一個免疫抑制劑，可用於治療類風濕性關節炎，仿單中有記載高血壓的不良反應，真實世界數據的研究與臨床試驗的研究分述如下：

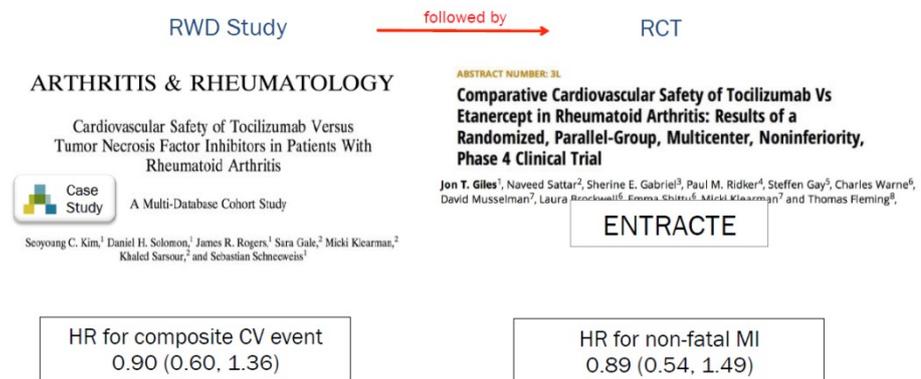
(1)真實世界數據的研究：2017 年曾於 Arthritis

Rheumatol 期刊中發表一篇以美國醫療保險 (Medicare) 的資料，分析使用這個藥品與使用腫瘤壞死因子抑制劑 (Tumor Necrosis Factor Inhibitors, 簡稱 TNFi) 相比，是否增加得到心血管疾病的風險，研究結果顯示並不會增加風險，危險比為 0.9(0.6~1.36)。

(2) 臨床試驗的研究：另外一篇 2016 年 10 月於美國風濕病醫學會年會所發表的第四期臨床試驗，共收納 3080 位類風濕性關節炎的病人，並且有 2957 人完成試驗，結果顯示使用 Tocilizumab 的藥品與使用同樣治療類風濕性關節炎藥品 Etanercept(商品名 Enbrel)相比，造成非致命的心肌梗塞的危險比為 0.89(0.54~1.49)，並無顯著差異。

兩篇同樣以 Tocilizumab 為標的藥品的研究，使用不同的資料，均可以得到相似的結果

圖 5、Tocilizumab 心血管風險真實世界數據與臨床試驗研究比較



#### (五) 真實世界證據的要件：

從上面的文獻期刊的例子，可以看到真實世界的數據研究結果，是可以與臨床試驗研究結果接近，但是，要怎麼的數據才能作為真實世界的證據，要符合有意義、經驗證、快速取得、公開透明等 4 項要件，以下分別說明如何符合這四項要件：

##### 1. 有意義(Meaningful evidence)：

- (1) 品質(Data quality): 必須符合使用這項數據的目的，並得到正確的結果。
  - (2) 合適性(Data appropriateness): 數據的格式需要符合分析的需求。
  - (3) 適當的統計分析(Meaningful Statistics): 確認數據的完整性及結果的解讀。
2. 有效性(Valid evidence):
- (1) 避免錯誤的統計設計(Avoid design flaws): 把真實世界數據分析當作像在進行臨床試驗般的方式，以避免錯誤的統計設計。
  - (2) 降低干擾(Approach confounding in context): 好的試驗設計加上新的分析方法。
  - (3) 降低潛在錯誤的機會(Reduce potential for error): 使用好的分析模組。
3. 快速取得(Expedited evidence):
- 由於完成臨床試驗再來評估分析，需要耗費相當的時間，所以要推動真實世界的證據，以減少時間的耗損，因此快速取得數據並加以分析，以作為我們決策的依據有其必要性，可以通過以下的方式來取得數據：
- (1) 建立與資料來源聯繫的管道(Closeness to data)。
  - (2) 建立標準化格式的數據(Data standards)。
  - (3) 使用穩健的分析工具(Robust analytic tools)。
4. 公開透明(Transparent evidence):

(1) 再現性(Aim for reproducibility)。

(2) 可被稽核(Aim for auditability)：保留完整的數據紀錄以供稽核。

(3) 信賴的統計方法(Use accepted statistics)。

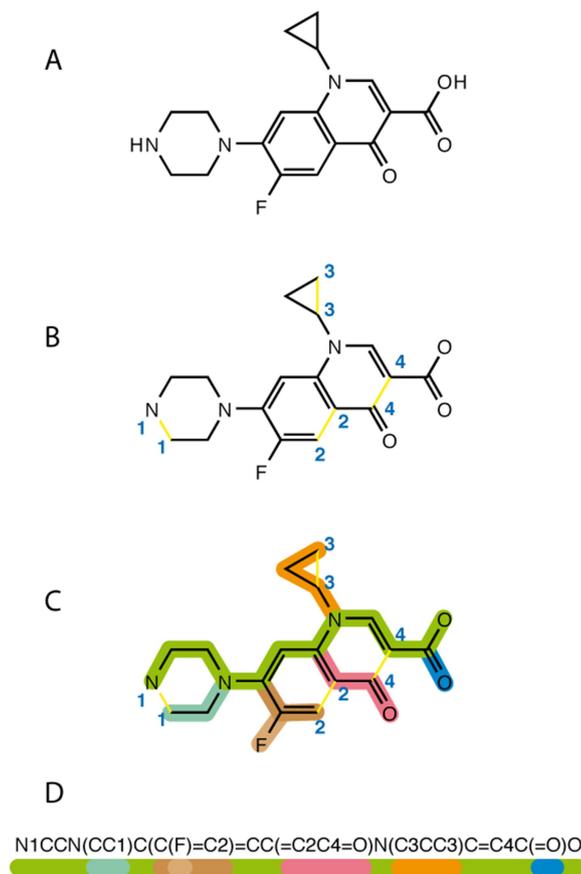
#### 四、人工智慧應用於藥品不良反應化學結構之分析：

今年 ISOP 比較新穎有趣的一篇演講內容，是談到有關應用人工智慧分析藥品不良反應之化學結構，我們從網路及媒體的報導中知道，現在已經可以利用人工智慧 AlphaGo 下圍棋並且打敗人腦，但是，大概沒有人會再深入地多想，到底人工智慧還可以帶給我們甚麼幫助，美國 IBM 湯瑪士 J 華生研究中心的博士後研究員 Sayjoy Dey，正嘗試利用人工智慧 Deep Learning 分析可能造成不良反應之化學結構官能基，以及可以應用 Deep Learning 帶給我們甚麼幫助。

##### (一)藥品化學結構資料庫：

要利用人工智慧分析，首先要作的是提供資料，且是要提供讓電腦有規則可循且便於分析之化學結構資料，目前化學結構除了我們以往熟知的結構式外，另外一種稱之為 SMILES(Simplified molecular-input line-entry system, 簡稱 SMILES)的結構表現方式，是比較能讓電腦進行分析的方法，SMILES 是一種簡單的線性命名方法，其轉換方式如圖 2 所示，最後會產出如 D 所列的線性命名結構。

圖 2、SMILES 化學結構命名方式



## (二)藥品不良反應資料庫：

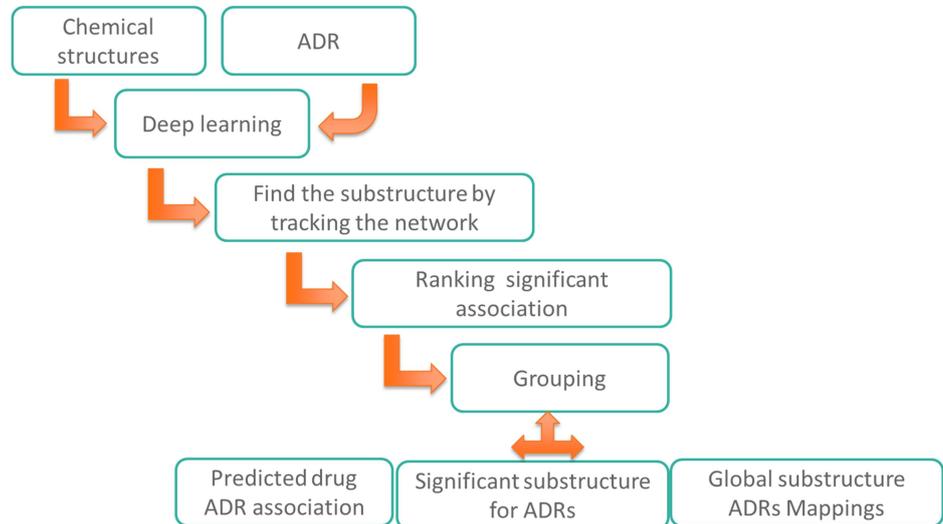
藥品不良反應資料庫則是利用現有的 SIDER 資料庫，此資料庫裡共收載 1430 種藥品，以及 6123 種不良反應。

## (三)人工智慧分析架構：

將資料庫提供給 Deep Learning 分析後，其分析之架構如圖 3 所示，首先利用 Deep Learning 分析出可能造成不良反應之次結構，並且將此結果加以比序及歸類，以之應用於預測藥品不良反應，整理出造成不良反應之

重要次結構，甚至可以與其他國際上不良反應次結構資料庫對照。

圖 3、人工智慧分析架構

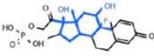
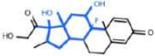
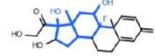
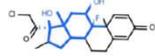


(四)應用實例：

1.不良反應次結構分析及預測：

我們分析造成無菌性壞死不良反應之可能化合物後，發現含有氟基及羥基相鄰五元及六元環結構會產生這樣的不良反應，再分析資料庫後發現治療濕疹的類固醇藥品 Clobetasol 亦帶有這樣的結構。

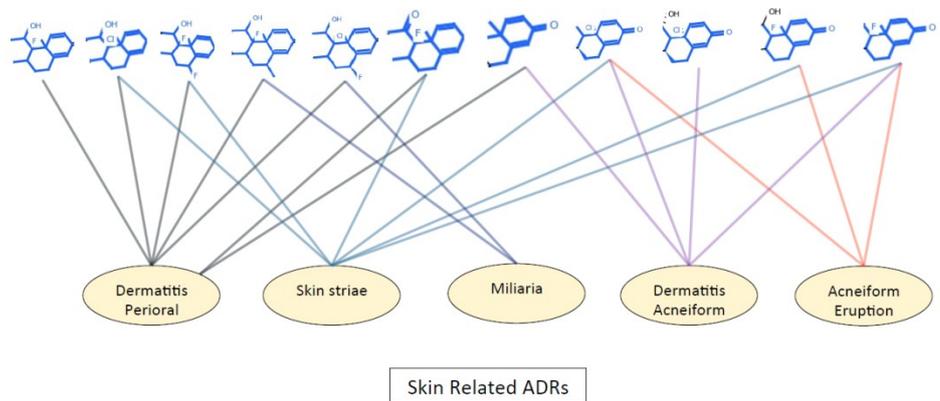
圖 4、不良反應次結構分析及預測

	2367	Training 3003	5544	Prediction 32797
PubChem ID	2367	3003	5544	32797
Name	Celestone phosphate	AC1L1EYE	AC1L1KKZ	Clobetasol
Structure				

## 2.不良反應結構分類：

經過 Deep Learning 分析後，把可能造成皮膚有關的不良反應整理如圖 5 所示，不良反應包括口周皮炎、皮膚紋、痱子、痤瘡皮炎、痤瘡樣皮疹等。

圖 5、不良反應結構分類



## 五、社群媒體之藥品安全監視與應用：

由於社群媒體像臉書、推特等廣為人們所接受及使用，甚至也有人會在上面發布使用藥品之情形，因此透過社群媒體來進行藥品安全監視已經成為未來可能發展趨勢，但是如何善用社群媒體得到有用的訊號，目前歐、美、日等先進國家尚在討論中，歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, 簡稱 EMA)正在與網路雷達公司(WebRadar)及歐洲製藥工業協會聯盟(European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 簡稱 EFPIA)啟動一項歐盟創新醫藥研究先導計畫(The Innovative Medicines Initiative, 簡稱 IMI)，其中一項工作就是在探討如何應用社群媒體於藥品安全監視。

社群媒體的應用大概可以區分以下幾種方式：

(一) 輔助工具：

1. 應用社群媒體作為藥品安全監視的工具。
2. 應用社群媒體作為與醫療專業人員或病人的溝通管道。

幾個社群媒體應用作為輔助工具的例子如下：

1. 病人用藥服務計畫(Patient Support Program)。
2. 藥品銷售研究計畫(Market research programme)。
3. 非干預性臨床研究(Non-interventional study)。
4. 風險管理計畫(Risk minimization)。
5. 醫療人員教育或病患用藥說明書(Education)。

(二) 資料庫：應用社群媒體作為藥品不良反應資料的來源。

應用社群媒體作為資料庫的例子如下：

1. 訊號偵測。
2. 訊號確認。
3. 非干預性臨床研究。

六、兒童用藥安全監視：

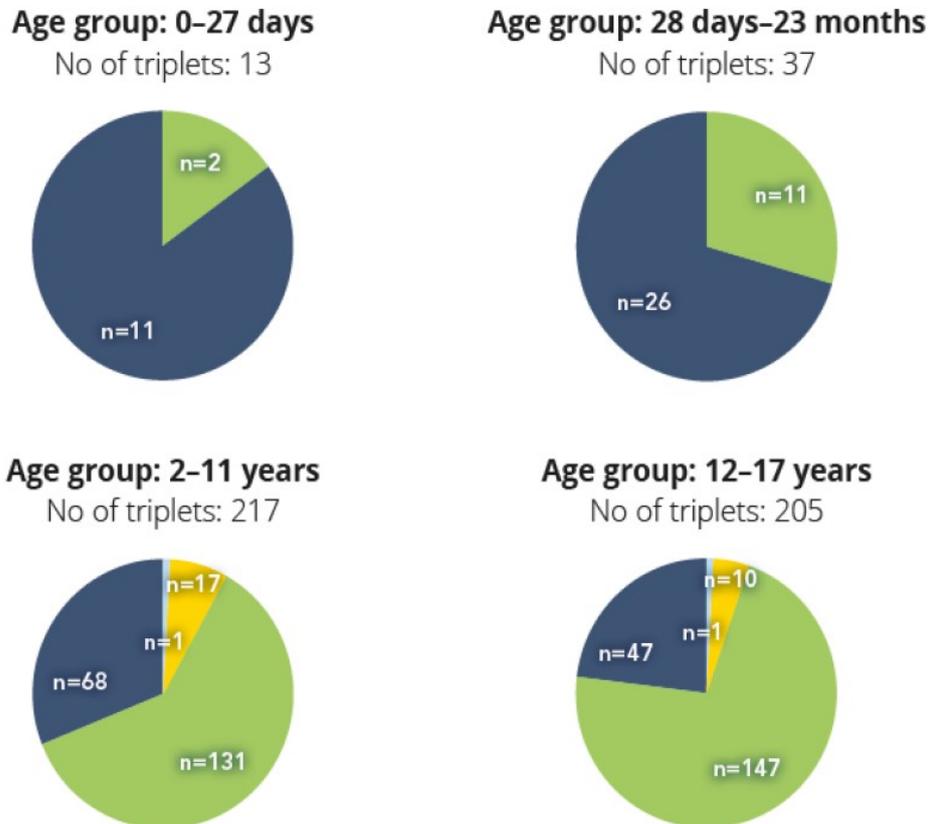
兒童用藥目前面臨幾個重要問題如下：

1. 缺乏兒童專屬的劑量。
2. 藥品仿單標示外的使用。
3. 缺乏兒童專屬的劑型。
4. 臨床調製兒童用藥之療效及安全性等。

因此使得監測兒童用藥之不良反應通報更顯得重要，在 1968 年第 16 屆世界衛生大會時，聯合國推動了一項藥品監測計

畫，並於1978年成立了Uppsala Monitoring Centre(簡稱UMC)，並將來自各國的個案病例安全報告(Individual Case Safety Report, 簡稱ICSR)資料集中於UMC的VigiBase資料庫裡面，分析2017年資料庫裡共有472件兒童不良反應通報，依年齡層區分的話，出生小於27天的嬰兒有13件(2件為已知風險；11件經評估非訊號)，出生小於23個月的有37件(11件為已知風險；26件經評估非訊號)，介於2~11歲有217件(131件為已知風險；68件經評估非訊號；1件尚在評估；17件經評估為可能訊號)，介於12~17歲有205件(147件為已知風險；47件經評估非訊號；1件尚在評估；10件經評估為可能訊號)，詳如圖6。

圖6、兒童用藥不良反應通報統計



(一) 兒童用藥安全監視的實例：

1. 抗癲癇藥品 Levitiracetam 之急性腎功能衰竭不良反應：

UMC 分析 Vigibase 的資料庫，發現治療癲癇的藥品 Levitiracetam，有 13 件(含重複通報)來自 12~17 歲這個族群的急性腎功能衰竭不良反應通報，經由計算這個族群期望的通報件數約只有 2.9 件，比預期的高，且腎毒性並未列在該藥品的仿單安全資訊中，擴大分析由 6 週至 17 歲的兒童族群總計有 14 件通報，並確認有 3 件通報高度懷疑與 Levitiracetam 有關，再檢視成人族群的通報件數有 90 件急性腎功能衰竭不良反應通報，經評估有 3 件高度相關，並有 13 件通報腎質性腎炎不良反應，經評估亦有 3 件高度相關，綜合上面兒童及成人的分析結果，確認急性腎功能衰竭不良反應與 Levitiracetam 相關性，其後英國將急性腎功能衰竭不良反應增訂在仿單中。

2. 治療慢性鐵質沉重症 Deferasirox 之胰腺炎不良反應：

UMC 分析 Vigibase，發現在 12~17 歲這個族群使用治療慢性鐵質沉重症之 Deferasirox 藥品時，共有 9 件胰腺炎之不良反應通報，期望通報件數約為 2.7 件，比預期高，且雖然仿單中有記載當有膽結石時，約有 2% 的人會有嚴重急性胰腺炎不良反應。擴大分析 4~16 歲的族群共有 14

件通報，不限定年齡的話共有 62 件通報，且進一步分析，這些通報案件均沒有發現膽結石的情形，最後原廠同意在仿單中增列急性胰腺炎之不良反應。

由此可以知道，雖然有許多的不良反應係先由 12~17 歲之兒童族群發現可疑的訊號，之後再經過分析及評估而發現在成人也有同樣的情形，但是，未來若能在其他年齡層的兒童族群應用類似這樣次族群的分析，也可以預先發現可疑的訊號。

## 參、心得與建議

- 一、目前國際上藥品安全監視已不僅只限於透過不良反應通報評估分析可能的訊號，逐步發展應用社群媒體監視的可能性，未來可以持續注意先進國家是否有發布應用社群媒體進行藥品監視的相關基準，以作為我國擬訂相關規範及應用之參考。
- 二、此次國際藥物安全監視協會年會，有發表應用人工智慧分析不良反應，也有發表如何應用真實數據分析，可以看出藥品安全監視由以往的被動通報分析，朝向前瞻性預警機制，目前美國 FDA 亦於 2008 年啟動一項藥品安全主動監控計畫 (Sentinel Initiative)，透過電子病歷紀錄 (electronic health records, 簡稱 EHR) 分析可能潛在的風險，建議可以邀請相關的專家學者回來分享此主動監控計畫之作法，以做為我國未來主動監控規劃之參考。

三、兒童用藥安全也是本次會議的一項重點，建議未來我們的藥品安全評估亦可以區分年齡層，以掌握不同年齡層是否有風險高低的差異，而能適時因應採取適當的風險管控措施。

四、ISOP 的壁報論文雖然有部份是比較偏學術的流行病學研究，也有部份各國衛生主管機關發表藥品安全監視制度的介紹或不良反應監測的統計分析等等，像泰國就介紹他們在 line 建立了一個不良反應通報群組的執行成果，因此建議若我們 2018(今)年有持續派員參加 ISOP 的年會時，可以投稿壁報論文，發表我國執行藥品安全監視及藥害防制的成果。