

出國報告（出國類別：國際會議）

參加 2018 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  
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：日本

出國期間：107 年 2 月 4 日至 2 月 9 日

報告日期：107 年 4 月 24 日

## 摘要

獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency；ATC)為日本負責藥品上市前審查、上市後安全監視及藥害救濟之行政法人機構。PMDA並成立亞洲培訓中心(Asia Training Center；ATC)，每年辦理多項藥品管理相關研討會，例如藥品審查、藥品安全監視、藥品臨床試驗，作為各國藥政法規管理單位進行知識及經驗交流之平台。PMDA-ATC亦自2016年起成為亞洲太平洋經濟合作會議(APEC)之藥品安全監視(pharmacovigilance)卓越中心(Center of Excellence；CoE)，並於2018年2月5日至8日於日本東京舉辦本次藥品安全監視研討會(2018 PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar)，邀請各國藥政法規管理單位代表參與。

本次會議議題包括各國藥品安全監視制度、藥品風險管理計畫、藥品安全資訊蒐集、藥品風險溝通等，並針對近年國際新興之藥品風險管理計畫制度進行分組討論，供各國代表深入交流藥品風險管理計畫之規劃及設計，以期凝聚共識，促進各國法規之協和。

透過參加會議，與其他國家進行經驗分享與交流，建立與各國藥政法規管理單位之人脈關係，並進一步瞭解國際藥品安全監視之發展趨勢，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 .....	5
肆、心得及建議 .....	15

## 壹、目的

藥品安全監視之目的，係於藥品上市後持續進行藥品安全性監測及風險管控，以確保民眾用藥安全。近年來，醫藥先進國家在加速新藥上市前審查的同時，日益重視藥品安全監視機制，以強化藥品上市後風險監控，並發展多項新興策略及方法，例如藥品風險管理計畫、運用健康醫療資料庫，以提升藥品安全監視及風險管控效能。

我國亦已建立藥品安全監視系統，透過多元監控機制，保障民眾用藥安全，包括建置藥品不良反應通報系統，供廠商、醫療人員及民眾通報、要求新藥於上市初期定期交付安全性報告、主動監控國內外藥品安全警訊，以蒐集藥品上市後安全性資料，並藥品新增之安全疑慮訊號，進行藥品安全性再評估，必要時採取相關風險管控措施，例如發布藥品安全警訊、修改藥品仿單、限縮使用，並持續追蹤藥品風險管控情形。並自 99 年起，推動廠商執行「藥品風險管理計畫」，針對具有特殊風險之藥品，例如抗癲癇藥品 carbamazepine、雙磷酸鹽類藥品、TNF-alpha blocker 類藥品，透過執行病人用藥須知、醫療人員風險溝通計畫、特殊風險管控工具等，以強化藥品上市後風險管控。此外，亦建立「藥品安全主動監控機制」，運用我國健保資料庫，分析藥品於本土使用之安全性情形，以作為藥品安全性評估或擬訂風險管控措施之參考。

透過參加本次會議，期能瞭解國際藥品安全監視之推動經驗及發展趨勢，作為我國未來精進相關政策之參考，並與其他國家進行經驗分享與交流，建立與各國藥政法規管理單位之人脈關係，作為未來進一步交流合作之契機。

## 貳、行程與工作紀要

### 一、行程

日期	行程
2月4日	啟程（臺北→日本東京）
2月5日~8日	出席研討會
2月9日	返程（日本東京→臺北）

### 二、工作紀要

日本 PMDA-ATC（亞洲培訓中心）作為亞洲太平洋經濟合作會議（APEC）之藥品安全監視（pharmacovigilance）卓越中心（Center of Excellence；CoE），於 2018 年 2 月 5 日至 8 日假東京舉辦藥品安全監視研討會議，邀請共計 30 位，來自 17 個經濟體之藥政法規單位代表（包括日本、台灣、中國大陸、印尼、菲律賓、馬來西亞..等），會議議題包括各國藥品安全監視制度、藥品風險管理計畫、藥品安全資訊蒐集、藥品風險溝通..等，並提供各國代表分享推動藥品安全監視之經驗及成果，我國亦分享台灣經驗與各國進行交流。此外，本次會議並針對近年國際新興之藥品風險管理計畫制度進行分組討論，以利各國代表深入交流藥品風險管理計畫之規劃及設計，期能凝聚各國對於藥品風險管理計畫之共識。

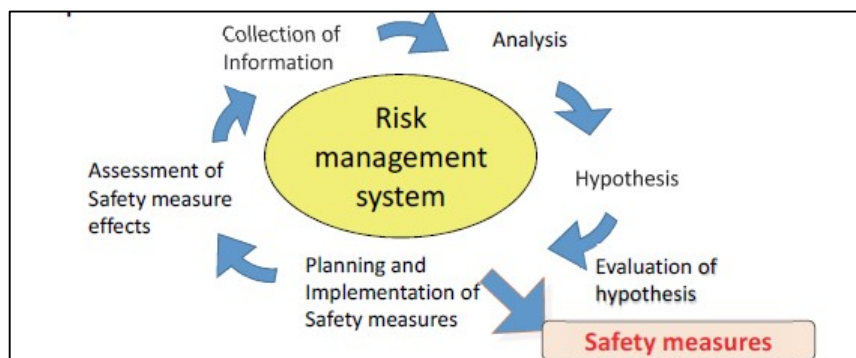
## 參、過程

本次會議重點摘要如下：

### 一、 藥品安全監視概要

藥品上市前雖經臨床試驗評估其療效及安全性，然因臨床試驗有其限制，例如試驗人數、試驗時間、未涵蓋特殊族群..等，故無法完全呈現藥品之安全性情形。因此，藥品安全監視(pharmacovigilance)之目的，即係蒐集藥品上市後安全性資料、偵測藥品未知或未預期風險，並針對潛在風險，規劃並採取相關風險管控措施，以保障民眾用藥安全。

近年來，國際醫藥先進國在加速新藥上市前審查的同時，亦日益重視藥品安全監視之發展及推動。針對具有臨床價值之新藥，透過加強上市後監控，縮短藥品上市前安全性研究所需時程，以加速新藥上市供需要的病人使用。



### 二、 美國藥品安全監視機制

美國之藥品安全監視主要由美國 FDA 之 Center for Drug Evaluation & Research (CDER) 之 Office of Surveillance & Epidemiology 所負責，其藥品安全監視措施包括:

(一)美國藥品不良反應通報系統 FAERS (FDA Adverse Event Reporting System):供廠商、病人及醫療人員發現疑似因使用藥品發生不良反應時進行通報，其中多數案件(95%)為醫療人員或病人告知廠商後，再由廠商於規定期限進行通報，只有少數案件為醫療人員或病人直接通報。美國 FDA 並運用統計方法，自通報案件中偵測藥品安全疑慮訊號，以進行後續分析及評估。

- (二) 藥品定期安全性報告 PADER (Periodic Adverse Drug Experience Report)：要求廠商應持續蒐集藥品上市後安全資訊，並定期提供藥品安全性報告予美國 FDA 審查。目前的要求廠商於上市前兩年每三個月交付一次，其後每年交付一次。
- (三) 上市後安全性研究 Post-Marketing Requirement for safety purpose：針對藥品於上市前未能確認之潛在重要風險，於藥品上市後進行安全性研究，例如上市後臨床試驗、觀察性研究、藥物流行病學研究，以釐清藥品之安全性情形。
- (四) 美國風險評估暨管控計畫 REMS (Risk Evaluation & Mitigation Strategy)：針對藥品重要風險，由廠商制定 REMS 計畫，執行額外之風險管控措施，並定期追蹤其執行成效，以有效控制藥品之風險。

### 三、 歐盟藥品安全監視機制

歐盟之藥品安全監視主要由歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency ; EMA) 負責，EMA 並於 2012 年成立 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)，以強化歐盟藥品安全監視。該委員會主要負責藥品之風險管理 (例如藥品風險及效益評估、風險溝通)、藥品上市後安全性研究 (Post-authorisation safety studies ; PASS) 之審核及評估、藥品安全疑慮訊號之偵測及評估、藥品定期安全性報告審查及交付頻率評估、協助藥品安全監視查核等。歐盟主要之藥品安全監視措施包括：

- (一) 藥品不良反應通報系統 EudraVigilance：於 2001 年所建置，並於 2017 年 11 月建立新系統，該系統主要供廠商及歐盟各會員國通報藥品上市後不良反應及臨床試驗未預期嚴重不良反應通報案件，亦提供歐盟各會員國進行通報案件之管理，包括案件評估、訊號偵測及統計分析。
- (二) 藥品定期效益風險評估報告 PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)：要求廠商應持續蒐集藥品上市後安全資訊，並定期提供報告。PBRER 報告主要由 PRAC 負責審查，並決定報告之交付頻率。

(三) 歐盟藥品風險管理計畫 (Risk Management Plan ; RMP) : 所有新產品都須於上市審查時交付藥品風險管理計畫，其主要內容包括風險鑑別(Safety Specification) 、藥品安全監視計畫 (Pharmacovigilance Plan) 及風險管控計畫 (Risk Minimization) 。

#### 四、 日本藥品安全監視機制

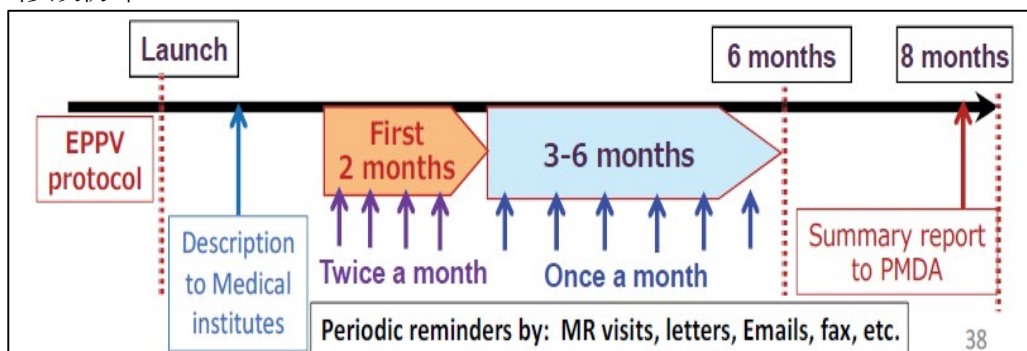
日本之藥品安全監視主要係由厚生勞動省 (Ministry of Health, Labour and Welfare ; MHLW) 及 PMDA 負責。MHLW 負責發布藥品緊急安全訊息、協同諮議委員會規劃藥品風險管控措施, 以及執行藥品風險管控措施。PMDA 則負責蒐集藥品安全資訊(包括藥品不良反應通報)、偵測、分析及評估藥品安全疑慮訊號。日本主要藥品安全監視措施包括:

(一) 日本藥品不良反應通報系統 JADER (Japanese Adverse Drug Event Report Database) :

供廠商、病人及醫療人員發現疑似因使用藥品發生不良反應時進行通報，其中多數案件亦由廠商通報，並由 PMDA 負責通報案件之評估及藥品安全疑慮訊號偵測。

(二) 藥品上市後早期安全監視 EPPV (Early Post-marketing Phase Vigilance) : 為日本特有

加強新藥安全監視之機制，於新藥上市前，廠商必須擬定計畫書，於新藥上市初期 (前六個月) 持續定期訪視醫療機構，除提供醫師正確使用藥品資訊，並加強藥品不良反應資訊之蒐集，於 EPPV 結束後，亦須將報告送交 PMDA。PMDA 則依據廠商所蒐集之安全性資料，必要時要求廠商執行相關風險管控措施，例如修改仿單。



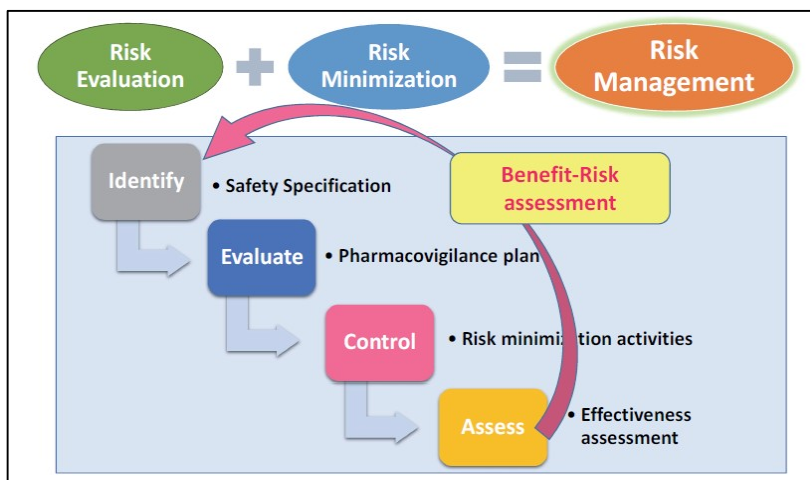


- (三) 藥品定期安全性報告 (Japanese Periodic Safety Report)：要求廠商應持續蒐集藥品上市後安全資訊，並定期提供報告。目前的要求廠商於上市前兩年每半年交付一次，於再測試期間 (re-examination period，一般 8-10 年) 則每年交付一次。
- (四) 日本藥品風險管理計畫 (Japan Risk Management Plan ; J-RMP)：日本 J-RMP 於 2013 年開始實施，其架構與 EU RMP 類似，主要內容包括風險鑑別、藥品安全監視計畫及風險管控計畫。

## 五、 藥品風險管理計畫

### (一) 藥品風險管理計畫概要

「藥品風險管理計畫 (Risk Management Plan)」主要由歐盟提出其架構，其步驟係依據所獲得之藥品安全資訊，鑑別藥品風險情形(Safety Specification)，據以擬定「藥品安全監視計畫 (Pharmacovigilance Plan)」及「風險管控計畫 (Risk Minimization)」，並持續追蹤風險管控成效。



#### 1. 風險鑑別(Safety Specification)

風險鑑別係依據藥品各種安全性資料，包括藥毒理資料、藥物動力學資料、臨床前試驗、臨床試驗、不良反應通報、藥物流行病學研究..等資料，將藥品之風險區分為「重要已知風險 (important identified risk)」、「重要潛在風險 (important

potential risk)」及「重要缺漏資訊 (important missing information)」，其定義說明如下：

- (1) 「重要風險(important risk)」：係指對於藥品臨床效益及風險平衡具有相當影響之風險，考量因素包括風險之嚴重度、發生率、對病人健康之影響程度。一般而言，「重要風險」應考慮列於藥品仿單之禁忌症、警語及注意事項。
  - (2) 「已知風險 (identified risk)」：係指已有相當之臨床證據確認與藥品具相當相關性之風險，例如：
    - a. 臨床前試驗發現之不良反應，並有臨床資料予以確認。
    - b. 臨床試驗資料所發現具有相當程度高於對照組之不良反應。
    - c. 不良反應通報資料所發現與藥品具有相當因果關係之風險。
  - (3) 「潛在風險 (potential risk)」：係指依據現有臨床證據，疑似與藥品相關，但尚無法確認相關性之風險，例如：
    - a. 臨床前試驗發現之不良反應，但在臨床資料尚未發現。
    - b. 臨床試驗資料所發現高於對照組之不良反應，但兩者間尚無法判定其相關性。
    - c. 不良反應通報資料所發現之安全疑慮訊號，但尚無法判定與藥品之相關性。
  - (4) 「缺漏資訊 (missing information)」：係指所缺漏可能具有風險之病人用藥資訊，例如特殊族群、適應症外使用。
2. 藥品安全監視計畫 (Pharmacovigilance Plan) 及風險管控計畫 (Risk Minimization)
- (1) 藥品安全監視計畫主要分為「例行 (routine) 安全監視計畫」及「額外 (additional) 安全監視計畫」。
    - a. 「例行安全監視計畫」主要包括藥品不良反應通報系統、藥品定期安全性報告。
    - b. 「額外安全監視計畫」則為額外之監測措施，例如上市後臨床試驗、上市後

安全性研究。

(2) 風險管控計畫 (Risk Minimization)亦分為「例行 (routine) 風險管控計畫」及「額外 (additional) 風險管控計畫」

a. 「例行風險管控計畫」主要包括藥品仿單、包裝標示。

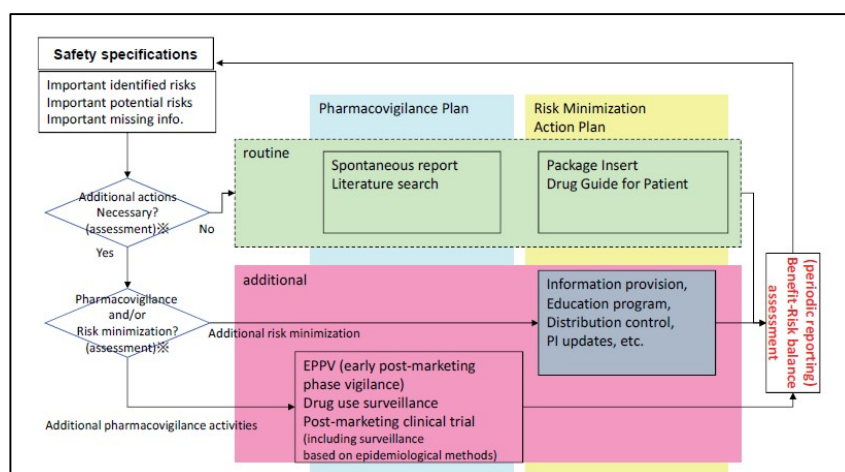
b. 「額外 (additional) 風險管控計畫」則屬進一步之管控措施，例如醫療人員教育計畫、病人登錄計畫、藥品使用限制計畫。

3. 「藥品安全監視計畫」及「風險管控計畫」之選擇與運用

一般來說，「重要已知風險」著重於「風險管控計畫」之規劃，以針對其已知風險進行管控。「重要潛在風險」及「重要缺漏資訊」則著重於「藥品安全監視計畫」之設計，以釐清藥品與潛在風險之相關性，或是於特殊用藥情形之使用安全性情形。

## (二)日本藥品風險管理計畫 (J-RMP)

1. 日本 J-RMP 於 2013 年開始實施，其架構與 EU RMP 類似，亦分為「風險鑑別」、「藥品安全監視計畫」及「風險管控計畫」。



2. 適用對象包括：

(1) 新藥 (包括新成分、新複方、新使用途徑、新適應症、新單位含量及新使用劑量) 及生物相似性藥品。

(2) 屬於須執行額外藥品安全監視計畫或風險管控計畫新藥之學名藥。

- (3) 已上市藥品，倘經發現新增有安全疑慮時，必要時，PMDA 亦會要求執行 J-RMP。
3. 藥品上市審查前，主要由 PMDA 審查部門（review team）負責審查 J-RMP，藥品上市後，則由 PMDA 安全部門（safety team）負責評估執行成效。安全部門並有一人擔任風險管理人（risk manager）參與藥品上市前 J-RMP 之審查，以強化上市前後之連結。

### (三) 美國風險評估暨管控計畫(REMS)

1. 美國於 2007 年修正 Food and Drug Administration Amendment Act（FDAAA）法規，正式執行 Risk Evaluation and Mitigation Strategy（REMS）。需執行 REMS 之藥品，包括上市審查時，經評估上市後需透過執行 REMS 尚可確保其臨床效益大於風險之藥品，以及已上市藥品，經發現具有新風險，須執行 REMS 以確保其臨床效益大於風險者。
2. REMS 之執行方式
  - (1) 係透過各種風險管控工具之執行，包括提供民眾之病患用藥須知（medication guide）或病人仿單（patient package insert）、對醫療人員之溝通計畫（communication plan）或確認安全使用元件（elements to assure safe use；ETASU）等，並透過實施系統（implementation system），定期評估其執行成效，以期有效控制藥品風險。
  - (2) 針對 ETASU，又分為限制型（restrictive）及非限制型（non-restrictive）。非限制型 ETASU 主要係由廠商針對可能處方藥品之醫師進行訓練。限制型 ETASU 則係由廠商運用下列方式，以確保藥品之正確使用。
    - a. 針對處方醫師進行訓練、認證及登錄。
    - b. 針對藥局進行認證及登錄。
    - c. 針對病人進行登錄。
    - d. 限定藥品使用情況。

- (3) 美國 FDA 會在 REMS 計畫執行後 18 個月、3 年及 7 年評估其執行成效，確認是否達到預期目標及是否需要修正 REMS 計畫，其評估範圍如下：
- a. 「過程評估 (process measure)」: 評估風險管控工具過程指標之達成情形，例如「病人用藥須知」發送情形。
  - b. 「認知評估 (knowledge measure)」: 評估風險管控工具對於醫療人員或病人之認知改變情形，例如病人對於「病人用藥須知」內容之瞭解程度。
  - c. 「行為評估 (behavior measure)」: 評估風險管控工具對於醫療人員或病人之行為改變情形，例如病人是否遵循「病人用藥須知」使用藥品。
  - d. 「健康結果評估 (health outcome measure)」: 評估風險管控工具對於風險管控情形，例如藥品風險是否確實降低。

## 六、 藥品安全資訊蒐集方法

### (一) 被動監視 (Passive surveillance)

主要透過建立藥品不良反應通報系統，例如 WHO 之 VigiBase、美國 FAERS、歐盟 Eudravigilance、日本 JADER，由廠商、醫療人員及民眾通報藥品不良反應案件，並運用個案評估或統計學方法（例如 PRR、ROR、EBGM），進行藥品安全疑慮訊號偵測 (data mining)，以發現藥品未知或未預期之風險，並可透過刺激通報機制，加強藥品不良反應之通報，例如日本 EPPV。

### (二) 主動監控 (Active surveillance)

透過問卷主動追蹤病人用藥安全情形，或運用健康醫療資料庫進行主動追蹤，以監控藥品之安全性情形，例如英國 PEM (prescription-event monitoring) 則係由醫療人員運用問卷方式，主動針對用藥病人進行定期追蹤，以主動監控藥品使用安全情形。

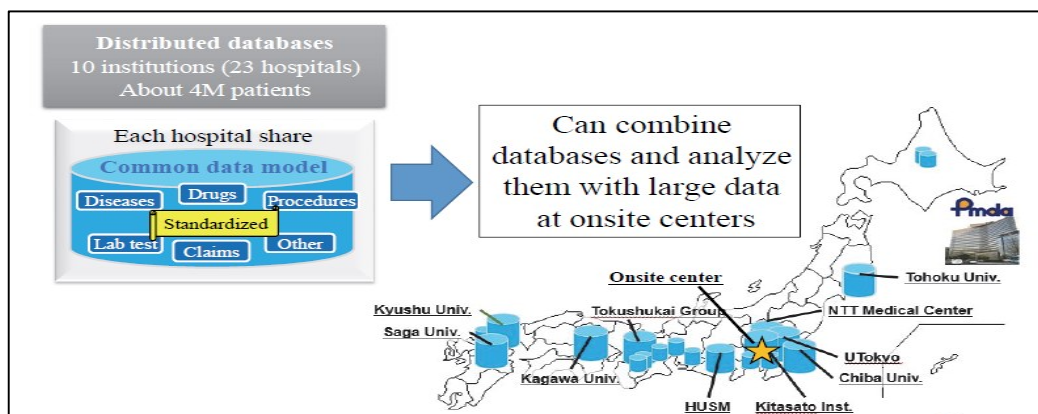
### (三) 藥物流行病學研究

主要包括世代研究 (cohort study) 及病例對照研究 (case-control study)。

1. 世代研究(cohort study)：係針對用藥之病人，持續性地追蹤其發生不良反應之情形。優點包括可挑選特定族群病人進行研究，亦可監控期間所發生之各種不良反應，故常用於計算使用藥品與不使用藥品之相對風險。缺點則為受限於監控人數及時間，無法發現罕見或需要很長時間才會顯現之不良反應，且執行時間較長，故成本及負擔較高。
2. 病例對照研究 (case-control study)：係針對發生及沒有發生特定不良反應之病人，回溯觀察是否使用特定藥品，故可用來評估特定不良事件與特定藥品之關聯性程度及相關危險因子，亦可用來評估較罕見之不良反應，且所需之成本及負擔較輕。缺點則為需選定適合之對照組，否則可能造成結果判定錯誤之情形。

## 七、日本 MID-NET(the Medical Information Database NETwork system)

日本 PMDA 為加強運用真實臨床資料，主動監測藥品安全性情形，自 2009 年開始執行 MIHARI project (Medical Information for Risk Assessment Initiative)，逐步研究整合及運用日本健康醫療資料庫，例如申報資料、醫療機構電子病歷資料，進行藥品安全性之分析及研究，並於 2018 年完成 MID-NET 之建立。MID-NET 系統目前涵蓋 23 家醫療機構(約 4 百萬病人)資料，並已完成資料標準化，包括疾病資料、臨床檢驗資料、藥品資料。



## 八、日本藥品風險溝通機制

日本採取多種藥品風險溝通方式，包括：

- (一) 緊急安全性情報 (Yellow card)：當廠商發現藥品具有緊急且重大之安全訊息，可發布「緊急安全性情報」，以提醒醫療人員注意。
- (二) 安全性速報 (Blue card)：當廠商發現藥品有須適時提醒醫療人員注意之藥品安全訊息，則可發布「安全性速報」。
- (三) Drug Risk information of ongoing evaluation：由 PMDA 所發布正在執行評估之藥品安全疑慮訊號。
- (四) PMDA 正確使用藥品警訊(PMDA Alert for Proper Use of Drugs)：由 PMDA 發布針對特定藥品之安全警訊。
- (五) PMDA 注意事項更新網頁(Revisions of Precaution)：提供個別藥品更新之安全資訊內容。
- (六) 醫藥品安全對策情報 (Drug Safety Update；DSU)：彙整藥品仿單更新之安全資訊內容(例如禁忌、警語、副作用)，每年 10 刊。
- (七) 醫藥品及醫療器材安全性情報 (Pharmaceuticals and Medical Devices Safety information；PMDSI)：由 MHLW 發行，提供藥品安全監視政策資訊、藥品重要安全資訊、藥品仿單安全資訊更新訊息及正在執行 EPPV 之藥品清單，每年 10 刊。
- (八) 日本 medi-navi:為 PMDA 之電子報系統，可以供醫療人員及民眾訂閱，並即時將前述藥品安全警訊傳遞予訂閱者，目前訂閱人數已達 17.8 萬人。

#### 肆、心得與建議

- 一、 本次會議可以發現國際正積極推動藥品安全監視機制，而與其他國家相較，我國藥品安全監視制度已屬完善，且具有相當之執行能力。建議未來可持續參與國際藥品安全監視相關會議，除瞭解各國藥品安全監視之發展趨勢，作為我國推動相關政策之參考，並透過我國於藥品安全監視之優勢及豐富經驗，作為與其他國家交流之契機。
- 二、 本次日本 PMDA 介紹 MID-NET 系統，透過整合及運用日本申報資料及、醫療機構電子病歷資料，作為主動監控藥品於臨床使用安全情形之工具。而我國亦自 99 年起，逐步建立藥品安全主動監控機制，運用我國健保資料庫，分析藥品於本土使用之安全性情形。建議於台日合作之基礎下，可持續針對雙方分析評估之經驗及結果相互交流，除精進雙方執行藥品安全主動監控及分析能力，並促進雙方民眾用藥安全。
- 三、 為提升藥品安全監視及風險管控效能，國際醫藥先進國家皆積極強化藥品上市前審查及上市後監控之連結，例如於藥品上市前，先行鑑定藥品之重要風險，以納入上市後監控之重點；又如讓負責藥品上市後監控之部門參與藥品上市前審查及風險管理計畫之擬定。而我國自 105 年起，亦持續加強藥品上市後監控部門與上市前審查部門之資訊交流，建議未來可逐步建立完善之機制。