

出國報告(出國類別：開會)

參加 2018 年 KIDS-APEC 藥品安全監視
國際研討會及訓練
(2018 KIDS-APEC Pharmacovigilance
Center of Excellence (CoE)
Training)

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：張婷雅技士

派赴國家：韓國首爾

出國期間：107 年 9 月 4 日至 9 月 5 日

報告日期：107 年 11 月

摘要

藥品從上市前開發到上市後的安全監視，皆受法規的規範，以確保其品質、療效及安全性，然而各國法規不一致會造成資源浪費於重複審查驗證，也可能影響新藥的查驗登記致使病人的用藥權益受損。故國際上於 1990 年代成立醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation, ICH)，旨在協調建立全球性的藥物管理規範，以加速新藥的開發及避免執行重複性的臨床試驗。考量亞太區醫藥發展日益蓬勃，惟各國之藥品安全監視制度 (Pharmacovigilance，簡稱 PV) 皆不同，為促進亞太地區各國之 PV 得以法規聚合化及協和化 (regulatory convergence)，因此於 APEC LSIF (Life Sciences Innovation Forum) RHSC (Regulatory Harmonization Steering Committee) 架構下，由韓國 KIDS 主辦推動「Pharmacovigilance Roadmap」計畫，該計畫有 4 個階段，包含：assessment、training/workshop、assessment for training/workshop、recommendations for regulatory convergence to RHSC。

前述計畫自 2012 至 2013 收集及分析各國藥品安全監視管理現況及差異，自 2013 開始每年舉辦一次研討會，包含 PV 概述、PV 系統、不良反應收集及通報、不良反應分析及評估、風險管理及風險溝通等議題，於 2016 年首次舉辦 CoE Pilot 訓練 (Center of Excellence)，其議題範圍除延續 2015 年藥物不良反應收集及通報、分析及評估外，更涵蓋歐亞藥品安全監視現況等主題，期能推動區域資源整合及人才培育，以達成 APEC 地區法規聚合化。

2018(今)年 APEC CoE Pilot 屬該計畫中之 Training/workshop 第三階段，議題涵蓋：藥品安全監視現況及方法、ICH E2B guideline 及 E2B(R3)、藥物不良反應收集及通報、風險與效益評估及風險溝通等，其講師分別來自 UMC、US FDA、韓國 KIDS (Korean Institute of Drug Safety and Risk Management)、韓國 MFDS、日本 PMDA、新加坡 HAS 及 Bayer Pharm 的專家。

隨著我國製藥業蓬勃發展，我國政府正積極研擬推動藥品安全監視管理改革，期能建置更符合我國臨床實務需求的藥品安全監視制度，以保障病人用藥安全，並期許建置與國際接軌之法規環境，輔導國內藥廠進軍國際市場。藉由出席本次會議，可以了解歐美先進國家藥品安全監視管理發展未來方向，亦可了解亞太地區如韓國、日本、新加坡等藥品安全監視管理與我國之差異，並得以就當前重要藥品安全監視議題與各國藥政主管機關代表進行討論與交流，分享彼此實務經驗，作為我國未來推動相關政策之參考。

關鍵字：APEC 法規協和中心、藥品安全監視、藥物不良反應 (ADR) 之個案評估

目錄

壹、目的.....	4
貳、行程與工作紀要.....	5
參、會議過程.....	6
肆、心得與建議.....	15
伍、附錄.....	15

壹、目的

上市後藥物安全監視近年來在國際上越來越受到重視，因藥品雖於上市前會執行嚴謹的臨床試驗，然因試驗設計及納入排除條件之限制，較難發現潛在的低發生率但高嚴重度之藥品不良反應。為了解藥品於上市後廣泛使用之安全性，因此需要建立完善的藥品上市後安全監視制度，以偵測藥品潛在風險，並採取風險管控措施及制定相關政策，以提升民眾用藥安全。

我國雖無法直接參與 WHO 相關藥品安全會議，但出席 2018 年 KIDS-APEC 藥品安全監視國際研討會及訓練(2018 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training)，可與歐、美、日、韓及新加坡等國家法規單位代表進行交流，了解各國藥品安全監視管理之差異及未來發展方向，以作為我國施政管理之參考。我國政府亦持續進行藥品安全監視管理改革，以建置更符合我國臨床實務需求與國際調和之法規環境，達到保障人民用藥權益，提升全民健康。

貳、行程與工作紀要

日期	行程
107年9月3日	啟程（台北→韓國首爾）
107年9月4~5日	出席 2018 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training
107年9月6日	返程（韓國首爾→台北）

參、會議過程

一、紀要

2018 年 KIDS-APEC 藥品安全監視國際研討會及訓練 (2018 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training) 於 107 年 9 月 4 日至 5 日於韓國首爾舉行，本次會議為期 2 天，議程詳參議程表。

本次國際研討會及訓練由 KIDS (Korea Institute of Drug Safety & Risk Management) 主辦，訓練對象為各國藥政主管機關代表，有近 60 位與會者，分別來自台灣、韓國、新加坡、馬來西亞、泰國、智利、印尼、美國、祕魯…等國家，其講者除邀請 UMC、US FDA、新加坡 HSA、日本 PMDA 及韓國 MFDS 等藥政主管機關代表外，更邀請業界代表 Bayer Jean-Christophe Delumeau 分享法規觀點，課程涵蓋：藥品安全監視現況及方法、ICH E2B guideline 及 E2B(R3)、藥物不良反應收集及通報、風險與效益評估及風險溝通等主題。

➤ 2018 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training 議程表

<i>Day 1 (Tuesday, September 4th 2018)</i>		
<i>Time</i>	<i>Topics</i>	<i>Speakers</i>
9:00~9:30	Opening and welcoming remarks	KIDS
9:30~10:00	Pharmacovigilance system in Korea	KIDS
10:00~11:00	Overview of Pharmacovigilance	UMC
11:10~12:00	ICH E2B Guideline — Understanding E2B guideline — Implementation of E2B(R3)	PMDA
13:20~14:20	Sharing of Various Economies' National Adverse Event Reporting System	KIDS/FDA/Bayer Pharma

	— Korea/ USA/ Industry Perspective	
14:30~16:00	AE Reports Review Method — Case Series Review	UMC
16:10~17:00	AE Reports Review Method — Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology	FDA
<i>Day 2 (Wednesday, September 5th 2018)</i>		
9:30~10:30	Risk Management Plan — The Regulatory Point of View	Bayer Pharma
10:40~11:40	Benefit-Risk Assessment	PrimeVigilance
13:10~15:10	[Hands-on Exercise] Benefit-Risk Assessment (Group discussion)	PrimeVigilance/ Bayer Pharma/UMC
15:20~16:00	Sharing of Various Economies' Risk Communication System — Japan/ Singapore	PMDA/ HSA
16:10~17:00	Introductory Guide for MedDRA	MFDS

二、會議內容

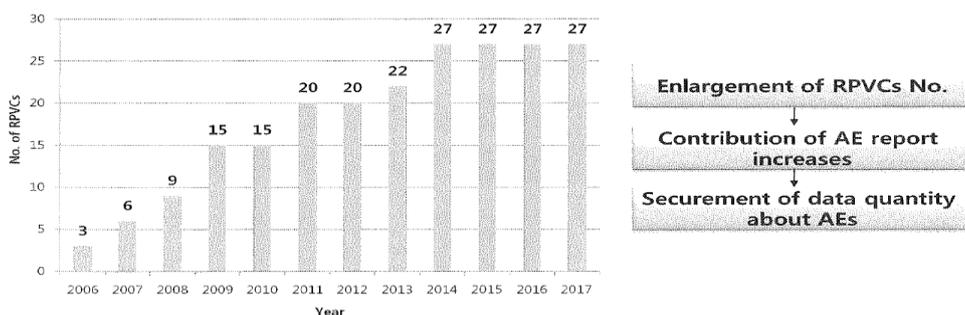
本次會議主要討論重點如下：

(一) 國際上藥品安全監視現況

WHO 對於藥品安全監視的定義：偵測、評估、了解以及預防藥物不良反應或任何可能和藥物相關的問題之科學與行為。藥品上市後的安全管理目的為偵測嚴重或非預期藥物不良事件，而這些事件無法由臨床試驗得知。以往大眾注意的是上市前的藥品安全，直至 1961 年發生孕婦使用含 thalidomide 成分藥品，造成新生兒畸形之嚴重藥物不良反應，這才引起全世界對上市後藥品安全的重視，因此 WHO 於 1968 年開始邀請會員國加入藥物安全監視的行列，並積極制定相關法規。

有關國際上藥品安全監視現況議題，主要由韓國 KIDS (Korea Institute of Drug Safety & Risk Management) 及 UMC (Uppsala Monitoring Centre, UMC) 擔任講者。KIDS 分享韓國之藥物安全監視系統及近年來致力於 PV 的成果。MFDS (Ministry of Food and Drug Safety) 為韓國藥政管理單位，於 2012 年依法成立了 KIDS，負責有關藥品安全監視的管理，如收集和評估藥物不良反應案件等安全監視業務及藥害救濟，管理韓國 27 個 PV center (圖 1)，隨著 PV center 數量逐年增加，藥物不良反應通報案件數亦逐年上升，2017 年共接獲約 25 萬件不良反應通報(圖 2)。KIDS 利用收集到的國內外藥物不良反應通報資料，進行 data mining 找出潛在風險，另評估 DUR (Drug Utilization Review)，包括藥品仿單、臨床治療準則及文獻回顧等資訊，經專家審查或開會後提出風險管控等建議，如發布警訊、風險溝通或修改仿單，以預防或減少藥品的不當使用。

Regional PV Centers (RPVCs)



14



圖 1 韓國 PV centers 介紹

No. of AE reports in Korea (domestic)

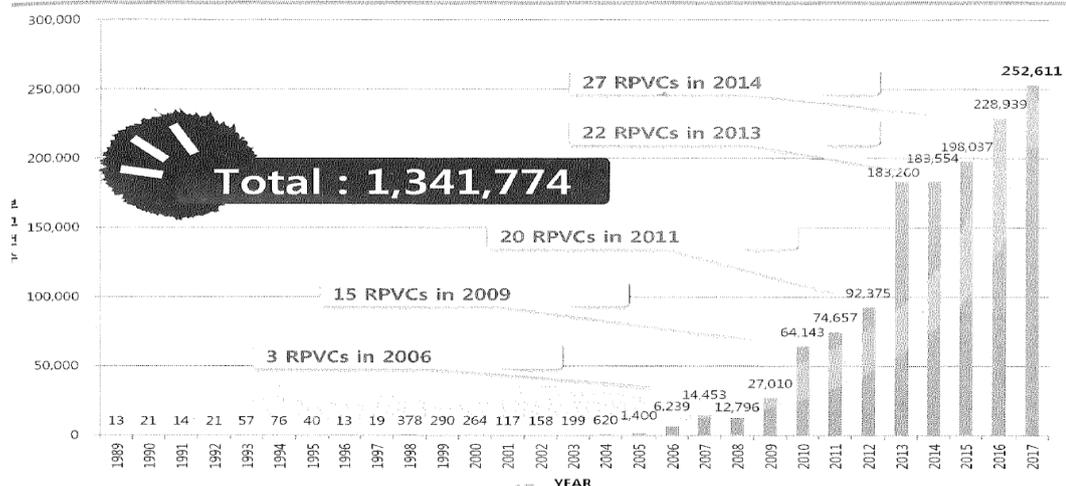


圖 2 韓國歷年藥物不良反應通報件數

UMC 的講者介紹藥物安全監視的概念。經統計約有 5% 的住院是由於藥物不良反應造成的，但約 50% 的藥物不良反應是可預防的。藉由藥物安全監視可預防及減少藥物不良反應，降低對病人的傷害及醫療費用的支出。WHO 委託烏普薩拉藥物不良反應監測中心(Uppsala Monitoring Centre, UMC)，負責全球藥物不良反應之監視，該組織為一獨立運作之非營利組織，且為藥品安全相關國際服務或研究之中心，同時亦是 WHO Collaborating Center，於 1978 年開始收集藥物不良反應之病例。

WHO 建立藥物不良反應資料庫 ICSR (Individual Case Safety Reports) 資料庫— VigiBase[®]，為全球最大且歷史最久之 ICSR 資料庫，係由 UMC 管理，偵測全球藥物安全訊號，各國可以 ICH E2B 格式透過此系統進行資料傳送，並利用 WHODrug 及 MedDRA 進行編碼(圖 3)；其後運用 VigiLyze 及 VigiMatch 進行資料處理及分析；VigiFlow 則作為個案通報的介面，提供給沒有自行開發電子通報系統的會員國使用。訂定標準化格式有利各國在交換分享資訊時無須花費時間進行語言轉換。WHO 會依據所偵測到之藥物安全訊號來發布最新的藥物訊息(pharmaceuticals newsletter)。



圖 3 利用 WHODrug 及 MedDRA 進行編碼

(二) ICH E2B 電子通報格式

日本 PMDA 講者介紹 ICH E2B(R3) 規範及日本建置 ICH E2B(R3) 的經驗。ICH E2B 規範是 ICH 所訂定之 ICSR 電子通報格式標準，於 2013 年從 R2 版更新至 R3 版，WHO VigiBase[®] 資料庫亦使用 E2B。美國 FDA 於 2015 年 7 月先從疫苗開始全面使用 ICH E2B(R3) 版，預計於 2019 年全面施行。歐盟於 2017 年 11 月施行。日本從 2013 年開始籌備 E2B(R3) 的建置，在 2016 年 4 月開放 E2B(R3) 格式 ICSR 的收案，並擬於 2019 年 4 月全面僅接受 E2B(R3) 格式 ICSR 的收案(圖 4)。因為建置 E2B(R3) 的系統需要龐大的花費，目前日本僅強制藥廠端使用 E2B(R3) 格式進行通報，尚未要求醫療院所端使用 E2B(R3) 格式進行通報。由於建置 E2B (R3) 需要花費很長的時間和龐大的花費，是很大的挑戰，但使用 E2B(R3) 格式只是方法，並非藥品安全監視的目標，不要因為未建置完成 E2B(R3) 而延誤藥物不良反應的通報。

History of ICH E2B Implementation in Japan

Date	Event
March, 2001	MHLW issued the Japanese translation of the ICH E2B(R2) guideline
August, 2003	MHLW issued a notification and guidance for a new electronic adverse event / reaction reporting complying with ICH E2B(R2)
October, 2003	MHLW started to receive the electronic adverse event / reaction reporting by ICH E2B(R2)
April, 2004	PMDA started to receive the electronic adverse event / reaction reporting by ICH E2B(R2)
July, 2013	MHLW issued the Japanese translation of the ICH E2B(R3) guideline
September, 2013	MHLW/PMDA issued regional guidance for E2B(R3) implementation
February, 2014	MHLW/PMDA issued regional Q&A for E2B(R3) implementation
February, 2014 -	MHLW/PMDA updated regional guidance and Q&A several times
January - December, 2015	PMDA conducted a large-scale pilot testing for E2B(R3) implementation with pharmaceutical companies and system vendors
April, 2016	PMDA started to receive E2B(R3) messages
✓ March, 2019	Adverse event / reaction reporting by ICH E2B(R2) will end
✓ April, 2019 -	PMDA plans to receive E2B(R3) messages only

圖 4 日本建置 ICH E2B 的歷史

(三) 各國藥物不良反應通報系統之介紹

藥物不良反應事件之收集及通報是藥品安全監視很重要的方法，因藉由收集及分析藥物不良反應，可及早偵測出未知的、罕見的嚴重藥物不良反應，並採取風險管控措施，以保障病人用藥安全。

韓國 KIDS 講者分享韓國不良反應通報系統(Korea Adverse Event Report，簡稱 KAERS)。KAERS 為韓國的國內通報系統，全韓國有 27 個地區性 PV center，負責收集不良反應案件，通報至 KAERS。另有 KAERS-foreign，為國外嚴重 ICSR 的通報系統，目前兩個系統皆使用 E2B(R2) 的格式(圖 5)。韓國於 2016 年成為 ICH 會員國，正積極建置 ICH E2B(R3)，預計於 2021 年完成建置。

	KAERS	KAERS-foreign
Format	Local format based on CIOMS and E2B(R2) <ul style="list-style-type: none"> - Simple form available for consumers - Product and substance name in MFDS medicine list - Adverse event name in WHOART 092 (Korean version) 	E2B(R2) compliant <ul style="list-style-type: none"> - No simple form available - Product and substance name in WHODrug - Adverse event name in WHOART and MedDRA
Methods of report	<ul style="list-style-type: none"> - Web portal (excel sheet upload available) - E-mail, Fax, Call Center 	<ul style="list-style-type: none"> - Web portal only (xml and zip file upload available)
Typical types of senders	<ul style="list-style-type: none"> - Spontaneous reports from HCPs (Hospitals, RPVCs and pharmacists) and consumers - Mandatory reports from pharmaceutical companies 	<ul style="list-style-type: none"> - Mandatory reports from global pharmaceutical companies
No. of reports per year	About 200 thousands	About one million

圖 5 KAERS vs KAERS-foreign

美國 FDA 講者提到自發性藥物不良反應通報系統為藥物安全監視的重要方法。且因社群媒體如 Facebook、Twitter 之普遍使用，民眾可能會於社群媒體敘述使用藥品後產生之不良反應，因此美國 FDA 希望未來能將社群媒體作為藥物安全監視工具之一，以偵測出潛在的藥品不良反應訊號，然如何從社群媒體中篩選出具有意義的數據為未來研究開發的重點。

業界代表拜耳藥品公司的講者介紹各國藥物不良反應通報系統，提到通報系統分成四類(圖 6)，第一類為使用 ICH E2B 系統或 VigiFlow 且符合 ICH 要求的英語通報系統，如美國、歐盟、加拿大；第二類為使用 VigiFlow 但繳交期程不符合 ICH 要求或是非英語通報系統，如阿根廷；第三類為符合 E2B 規範但僅限於該國語言的特定系統，如日本、中國；第四類為尚未符合 E2B 系統但正在規劃建置者，如台灣、新加坡(圖 7)。

Global ICSR submission landscape

Categories

- Category A.** Countries using an E2B database located in the country or on a cloud (VigiFlow), applying ICH requirements and timelines and accepting all contents in English.
- Category B.** Countries using VigiFlow (cloud), but applying ICSR submission timelines shorter than ICH and/or requesting text contents in a language other than English.
- Category C.** Countries using a country-specific E2B database requesting contents in a language other than English.
- Category D.** Countries working on upgrading a non-E2B database to the E2B standard.
- Countries where E2B-submission is not implemented for other reasons.

APEC Pharmacovigilance COE Program | Seoul 2018.09.04
Session 1 | ICSR Submission | J. Christophe Delumeau

KIDS 5

圖 6 ICSR 繳交方式大致分成四類

ICSR submission status vs ICH membership

Health Authority of	ICH Status	Requesting ICSR submission in language differing from English	ICSR Submission status
USA	MC member (Founding)	No	E2B English
EU	MC member (Founding)	No	E2B English
Japan	MC member (Founding)	Yes	Language-customised E2B
Canada	MC member	No	E2B English
Switzerland	MC member	No	E2B English
Singapore	MC member (June 2018)	No	Working on upgrading local DB to E2B
Korea	MC member (June 2018)	Domestic: Yes Foreign: No	Domestic: Duplicated entry into web tool
China	MC member (June 2018)	Yes	Language-customised E2B
Brazil	Full member (October 2016)	Yes (currently)	E2B VigiFlow (from December 2018)
Taiwan	Full member (June 2018)	No	Working on upgrading local DB to E2B
Australia	Observer	No	E2B English (testing phase)
South Africa	Observer	No	E2B VigiFlow operating
India	Observer	No	E2B VigiFlow operating
Russia	Observer	Yes	Duplicated entry in local tool
Kazakhstan	Observer	Yes	Duplicated entry in local tool
Mexico	Observer	Yes	Duplicated entry in local tool
Colombia	Observer	Yes	Duplicated entry in local tool
Cuba	Observer	Yes	Duplicated entry in local tool
Turkey	Observer (June 2018)	Yes	Duplicated entry in local tool
Malaysia	Observer (June 2018)	No	Working on upgrading local DB to E2B
Moldova	Observer (June 2018)	No	E2B VigiFlow operating
Armenia	Observer (June 2018)	No	E2B VigiFlow operating


 APEC Pharmacovigilance COE Program | Seoul 2018.09.04
 Session 1 | ICSR Submission | J. Christophe Delumeau
 

圖 7 ICH 會員國的 ICSR 繳交方式

(四) 個案評估(Causality assessment of ICSRs)

評估藥品是否具有潛在且未知的不良反應之根本便是個案評估報告，每一件個案的評估報告匯集成一系列的 case series 便能反映出潛在的資訊，進而確認是否存在 signal，也才能做出相對的風險管控(圖 8)，因此必須針對個案進行 causality assessment，其目的為了解是否是因服用藥品後引起該不良事件以及如何減少這樣不良事件發生。

但要進行評估就必須有一套準則及規範，一來可以有所依據，二來可以提供各國使用相同準則進行評估，避免各國針對同一藥品同一不良反應之評估落差過大，因此 WHO-UMC 制定一標準 causality assessment，將藥品與不良事件之關聯性區分為 certain、probable/likely、possible、unlikely、conditional/unclassified 以及 unassessable/unclassifiable (如圖 9)，而臨床上最常遇到的為 probable 與 possible 之間的判定，此兩者最大差別為 probable 無法將相關不良事件歸因於其他可疑藥品或疾病，但 possible 則可能將不良事件歸因於其他因素，然因該準則主要依據為收集各種文獻後再行評估，因此可能受到收集之文獻完整性及評估者主觀之判定的影響。

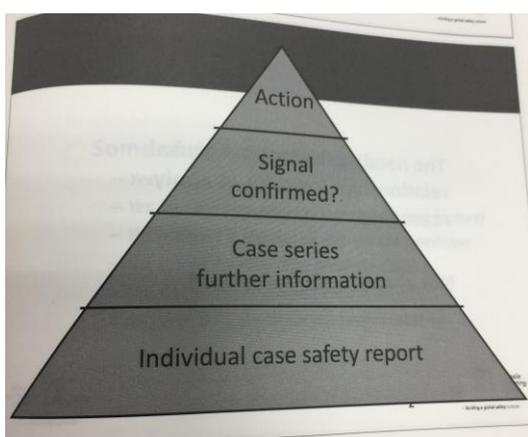


圖 8 Causality assessment 簡介

The WHO-UMC standardised system for causality assessment

- Categories
- Certain
 - Probable
 - Possible
 - Unlikely
 - Unclassifiable/Conditional
 - Unclassified

圖 9 WHO-UMC causality assessment

另一種方法為 Naranjo Algorithm (圖 10)，主要是以加減分的方式計分，並以計算後總分對照該方法所給予之區間，進而評估為 probable、possible 等。與 WHO-UMC causality assessment 不同之處，在於 Naranjo Algorithm 僅細分為 definitely、probable、possible 以及 doubtful 四種。

Naranjo algorithm

- Uses a series of 10 questions
- Questions can be answered as
Yes, No or Do not know
- Answers are weighted with scores (-1 to +2)
- Total score is ranked on a probability scale

> 9	certain
5-8	probable
1-4	possible
0	unlikely

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-245.

圖 10 Naranjo Algorithm

(五) 有效的風險溝通

風險溝通是風險管理中很重要的一環，唯有透過有效地溝通，讓藥商、醫療人員、病患及一般大眾能充分了解、認同，進而配合參與才能達成預期的成效。風險溝通的資訊為較艱澀之醫藥資訊，而風險溝通的對象包含：藥商、醫療人員、病患及一般大眾，不同族群間之醫藥知識背景、風險效益評估重點、接收資訊之管道及方式、溝通用語等皆不相同，分眾進行溝通，將有助於風險溝通之有效性。

新加坡的講者分享如何進行有效的風險溝通及其成效評估。有效的風險溝通有

五個原則：WHO（定義目標族群）、WHAT（訊息明確解具目的性）、HOW（合適的方法及管道）、WHEN（及時傳播訊息）及 WHY（達到特定結果）（圖 11）。提供訊息給醫療人員的方式如致醫療人員函(Dear Healthcare Professional Letters)、政府或學會官方網站、電子郵件(Interim Safety Updates)、電子報(Newsletters)、科學期刊等。提供訊息給民眾的方式如新聞稿/記者會、媒體採訪、電視節目、廣告、報紙、網站、線上教學等。

Principles of Effective Communication

- **WHO:** Your audience - empathy, language
- **WHAT:** Messages
 - Clarity and purpose
 - Present message with impact
 - Make benefits clear
 - Repeat message
- **HOW:** Appropriate tools and channels
- **WHEN:** Timely dissemination
- **WHY:** Achieving desired outcome

圖 11 有效溝通的五個原則

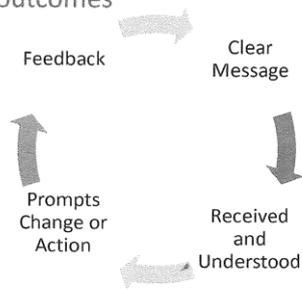
日本 PMDA 分享日本進行風險溝通方式。日本厚生勞動省(MHLW)定期發布仿單安全資訊修訂內容及藥物安全資訊(Pharmaceutical and Medical Devices Safety Information, PMDSI)，PMDA 會於網站公告正在進行安全評估的項目(risk information under review)，並視情況發布 PMDA Alert for Proper Use for Drugs 或 PMDA Medical Safety Information。

執行風險溝通後，可評估其成效，成效指標包括傳播情形、目標族群反饋及藥品風險發生率的變化。成功的風險溝通方式是需要與時俱進的(圖 12)。

Successful communication

Indicators:

- Media interest, broadcast
- Feedback/queries from public, HCPs
- Impact on safety outcomes
- Surveys



Bruce Hugman

圖 12 風險溝通的成效指標

肆、 心得與建議

非常感謝長官給我機會參加 2018 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training，能與亞太地區各國藥品安全監視的主管機關就藥品安全監視相關議題進行交流及討論，我國在藥品安全監視方面之進展與其他亞太地區國家並駕齊驅，尤其是我國能做到利用藥物不良反應通報資料、健保資料及藥害救濟資料進行分析、評估並偵測出風險。

建議事項：

- 一、 建議我國在經費許可下，持續派員參與國際藥品安全監視相關會議，能與時俱進與國際接軌，作為我國未來施政之參考。
- 二、 考量我國已於今(2018)年 6 月正式成為 ICH 法規會員，且為有助我國藥廠自行研發之新藥能推行於國際間，建議建置 ICH E2B(R3)藥品不良反應通報系統，與 ICH 會員國互通資訊，期能即時監控藥品安全資訊。
- 三、 為強化廠商藥品安全監視能力(如進行個案病例安全評估之能力)與加強廠商藥品風險管控之責任，建議辦理藥品安全監視及風險管理相關諮詢輔導。
- 四、 我國執行多項藥品風險管理計畫，為了解風險管控之成效，建議利用健保資料庫或其他流行病學方法進行分析，以確認其風險管控措施之有效性。

伍、 附錄

- 會議照片
 - ◇ 大合照

