

出國報告(出國類別：開會)

參加 2019 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
(PMDA-ATC Pharmacovigilance
Seminar 2019)

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：黃琴曉簡任技正

派赴國家：日本東京

出國期間：108 年 2 月 3 日至 2 月 8 日

報告日期：108 年 4 月

摘要

藥品上市前所執行之臨床試驗雖多能提供充分的藥品療效證據，以為藥品上市之依據，惟上市前之臨床試驗常受限於試驗族群與人數，及納入排除條件的限制，而無法有效得知藥品上市後於規模廣泛臨床使用，是否具有潛在低發生率但高嚴重性之藥品不良反應。因此為保障上市後病人用藥安全，各國皆已建立藥品安全監視制度 (Pharmacovigilance, 簡稱 PV)，持續針對藥品上市後進行安全性監測及風險管控，以便及時採取相關風險管控措施，以減少上市後所衍生的藥品安全問題，確保民眾用藥安全。

然考量亞太區各國之 PV 皆不同，為促進亞太地區各國 PV 得以法規聚合化及協和化，日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 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，成立亞洲培訓中心 (Asia Training Center; ATC)，並自 2017 年開始舉辦許多與藥品管理相關包括：藥品安全監視、臨床試驗等相關研討會議，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。

本次會議於 2019 年 2 月 4 日至 7 日於日本東京舉辦，其主要目標有下列幾點，並依據其目標制定相關議題及議程，會上各國如台灣、日本、泰國、馬來西亞、印尼及菲律賓則以其議題及議程進行討論，以瞭解各國對於藥品安全監視及風險管理之進展及未來發展方向

(一) 依據最新 ICH 及 CIOMS 之法規策略，介紹最新藥品安全監視、風險管理及不良事件報告等相關事宜，以確保會議參與者可利用該等知識精進自身國內藥品安全監視系統。

(二) 藉由 signal detection 及風險效益分析，選擇適合的風險管理工具以

進行風險管控措施，以確保民眾用藥安全。

(三) 從藥物流行病學方面，探討藥物不良反應案例並藉此進行 signal detection 及風險效益評估後，定期進行相關安全警訊更新，如仿單更新等方式，以確保民眾用藥安全。

隨著我國政府正積極研擬推動藥品安全監視管理改革，為建置更符合我國臨床實務需求的藥品安全監視制度並得與國際接軌，輔導國內藥廠進軍國際市場。可藉由出席本次會議，可以了解亞太地區如日本、泰國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：PMDA-ATC、藥品安全監視、signal detection 及風險效益分析

目錄

壹、目的.....	5
貳、行程與工作紀要.....	6
參、會議過程.....	7
肆、心得與建議.....	18
伍、附錄.....	19

壹、目的

近年來，各國在加速新藥上市前審查的同時，更日益重視藥品於上市後廣泛使用之安全性，因此各國皆逐漸建立完善的藥品上市後安全監視制度，目的主要為針對藥品上市後持續進行安全性監測及風險管控，以確保民眾用藥安全。而為強化藥品上市後風險監控，各國多以發展多項新興策略及方法，例如針對具有高風險之藥品進行風險管理計畫、或運用 Real-world Data 進行分析，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，透過建置藥品不良反應通報系統，以收集上市後藥品不良反應並進行訊號偵測，對於新藥於上市後則要求應定期交付安全性報告，同時主動監控國內外藥品安全警訊等多元監控機制，以蒐集藥品上市後安全性資料，於藥品新增之安全疑慮訊號時，進行安全性再評估，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，持續追蹤藥品風險管控情形，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 類藥品等，以強化藥品上市後風險管控。此外，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。

為瞭解國際藥品安全監視之推動經驗及發展趨勢，期待透過參加本次會議，與日本、泰國、馬來西亞、印尼及菲律賓等國家與會者進行交流，作為我國未來精進相關政策之參考，並與其他國家建立人脈關係，作為未來進一步交流合作之契機。

貳、行程與工作紀要

日期	行程
108 年 2 月 3 日	啟程（台北→日本東京）
108 年 2 月 4~7 日	出席 PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2019
107 年 2 月 8 日	返程（日本東京→台北）

參、會議過程

一、 紀要

2019 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於 108 年 2 月 4 日至 7 日於日本東京舉行，本次會議為期 4 天，議程詳參議程表。

本次會議由 PMDA 主辦，共有 29 位來自 15 國家藥政主管機關代表與會，包括亞賽拜然、孟加拉、柬埔寨、智利、印尼、馬來西亞、緬甸、尼泊爾、巴布亞紐幾內亞、菲律賓、俄羅斯、南非、斯里蘭卡、泰國及台灣，並與各國分享藥品安全監視制度及策略等觀點，課程涵蓋：最新 ICH 及 CIOMS 之法規策略、藥品安全監視、藥品仿單管理及仿單電子化等制度、如何規劃藥品安全監視計畫 (pharmacovigilance plan)及風險管控計畫(risk minimization plan)及風險溝通等主題，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。

➤ PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2019 議程表(詳細請參考附錄)

PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2019

Offered by Asia Training Center for Pharmaceuticals and Medical Devices Regulatory Affairs (PMDA-ATC)

Date: February 4 - 7, 2019 Venue: PMDA Meeting rooms #21-23 (14th floor)

	Day 1 February 4 (Mon)	Day 2 February 5 (Tue)	Day 3 February 6 (Wed)	Day 4 February 7 (Thu)
AM	9:15-10:00 Registration	9:50-10:00 Opening	9:50-10:00 Opening	9:50-10:00 Opening
	10:00 - 10:15 Opening Ceremony, Overview of the Seminar	10:00 - 11:00 (5) Pharmacovigilance in the US	10:00 - 11:15 (9) Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology	10:00 - 12:00 (13) Group Work:RMP (Risk Minimization Activity) (2) - How to Create RMP – Planning Risk Minimization Activity
	10:15 - 10:55 (1) Overview of Pharmacovigilance			
	10:55 - 11:10 Break	11:00 - 11:15 Break	11:15-11:30 Break	
	11:10 - 12:25 (2) Pharmacovigilance in the US, Europe and Japan and International Cooperation	11:15 - 12:15 (6) Safety Specification & Pharmacovigilance Plan	11:30 - 12:40 (10) Pharmacoepidemiology - The New Tool for Drug Safety Assessment in PMDA -	
	Lunch			
PM	13:40 - 16:10 (3) End-to-End Labeling Process - Labeling Regulations, Asia including Japan, US and EU - Labeling system and Company Core Data Sheet - Labeling regulating system in Japan vs US vs EU - e-Labeling	13:30 - 14:30 (7) Risk Management Plan - Practice at Industry and Regulatory	13:55 - 14:25 (11) Evaluation of Benefit/Risk Balance throughout Product Lifecycle	13:15 - 14:15 (14) Communication of Safety Risk Information to Patients and Healthcare Professionals
	16:10 - 16:20 Break	14:30 - 14:40 Break	14:25-15:40 (12) Group Work:RMP (Risk Minimization Activity) (1) - How to Create RMP – Planning Risk Minimization Activity	14:15 - 14:35 (15) Pharmacovigilance in Japan - Possible utilization of RMP for patient safety-
	16:20 - 18:00 (4) Introduction of Pharmacovigilance in Each Country/Region	14:40 - 17:40 (8) Group Work: RMP (Safety Specification) - How to create RMP – Identification of Safety Specifications		14:35 - 14:50 Break
	18:00 - 18:15 Closing	17:40 - 17:55 Closing	15:40 - 15:55 Closing	14:50 - 15:50 (16) Relief System for Adverse Drug Reactions
	18:15 - Friendly Get Together			15:50 - 16:00 Break
				16:00 - 16:30 Closing Ceremony

二、會議內容

本次會議主要討論重點如下：

(一) 藥品安全監視現況概述及日本藥品安全監視機制(如圖 1)

藥品從上市前開始便以進行相關安全監視，如上市前的臨床試驗即為評估藥品之療效及安全性，並了解藥品所具有之不良反應情形，然因受限於臨床試驗之限制，例如：未涵蓋特殊族群、試驗時間…等，無法全面呈現其安全性，且考量藥品上市後於廣泛臨床使用下，可能會因使用族群的擴大、個人體質…等情形，發生一些未知或未預期之風險，為確保民眾用藥安全，各國亦開始重視藥品安全監視之發展及推動，藉透過加強上市後監控，建立藥品安全監視制度，並透過偵測、評估、了解以及預防等科學方法與管控行為，以減少藥品不良反應或任何可能和藥物相關的問題。一個完善的藥品安全監視制度需包括分析、資料的彙整與分析、危險因子的研

討、風險的評估及預防措施與管理等，其中最重要、最基本的工作就是不良反應案例的收集

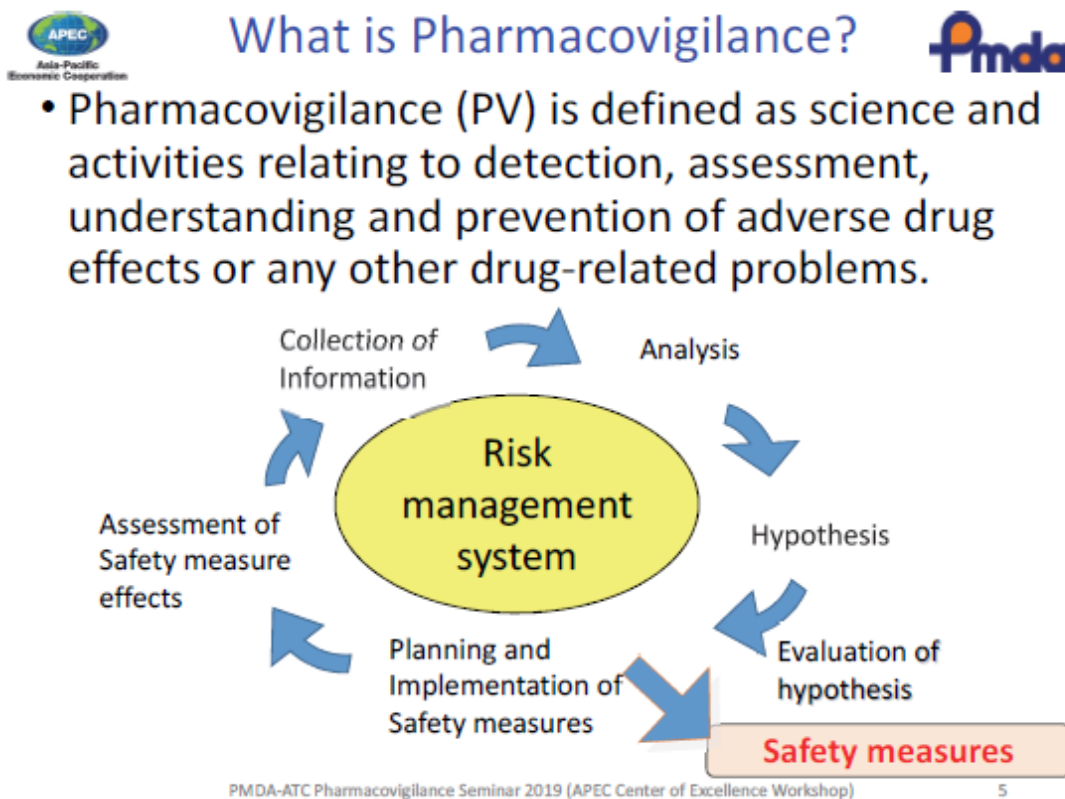


圖 1 藥品安全監視介紹

以日本藥品安全監視機制為例，日本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(分工如圖 2)。MHLW 屬於政府單位類似我國食品藥物管理署，主要負責為發布藥品安全訊息、修改相關指引、協同諮議委員會規劃藥品風險管控措施，以及決定及執行最終藥品風險管控措施並同時監督 PMDA。PMDA 為行政法人其負責工作類似我國財團法人藥害救濟基金會，負責蒐集藥品安全資訊（包括藥品不良反應通報），進行偵測、分析及評估藥品安全疑慮訊號，並提供相關建議供 MHLW 參考(如圖 2)。而其藥品安全監視機制可總括成兩個部分：常規性藥品安全監視(routine pharmacovigilance practice)及額外藥品安全監視(additional pharmacovigilance activities)(如圖 3)。

1. 常規性藥品安全監視(routine pharmacovigilance practice)主要為主動

收集來自上市後研究及醫學文獻報告，而又可以分為幾種方式進行：(1)自發性通報系統為國際上最常用來偵測安全訊號的方法之一，透過評估及分析，找出藥品使用之潛在安全性問題，偵測未知或罕見嚴重不良反應，而最常見的自發性通報系統則是建立藥品不良反應通報系統與資料庫，舉例來說，日本藥品不良反應通報系統 JADER (Japanese Adverse Drug Event Report Database) 可供大眾如發現疑似因使用藥品發生不良反應時進行通報，並由 PMDA 負責通報案件之評估及藥品安全疑慮訊號偵測，以反應該國國內藥品不良反應情形。但自發性通報常受限於資料是否完整等限制，無法有效且完整的反應出藥品與不良反應之關聯性，因此必須靠其他常規性藥品安全監視方式，(2)「藥品定期安全性報告」亦是另一種方式，許多先進國家，對「新藥」核准上市初期，皆訂有「藥品安全監視期間」，在這段期間皆會要求藥品許可證持有藥商，應積極收集藥品上市後之所有安全性資料，加以分析及彙整，如有新增安全疑慮則應立即採取相關風險管控措施，以減少藥品造成的傷害。

2. 額外藥品安全監視(additional pharmacovigilance activities):藥品安全監視除需要常規性監測外，亦可針對高風險或高疑慮藥品採取 additional pharmacovigilance activities，如日本的藥品上市後早期安全監視 EPPV (Early Post-marketing Phase Vigilance) 則為屬於此類措施，日本要求新藥上市前，廠商必須擬定計畫書，於上市後前六個月需持續定期訪視醫療機構，以提供醫師正確使用藥品資訊，同時需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 則會依據廠商所蒐集之安全性資料進行分析評估，如有必要時則會要求廠商執行相關風險管控措施，例如修改仿單等。



圖 2 日本藥品安全監視機制權責分工情形

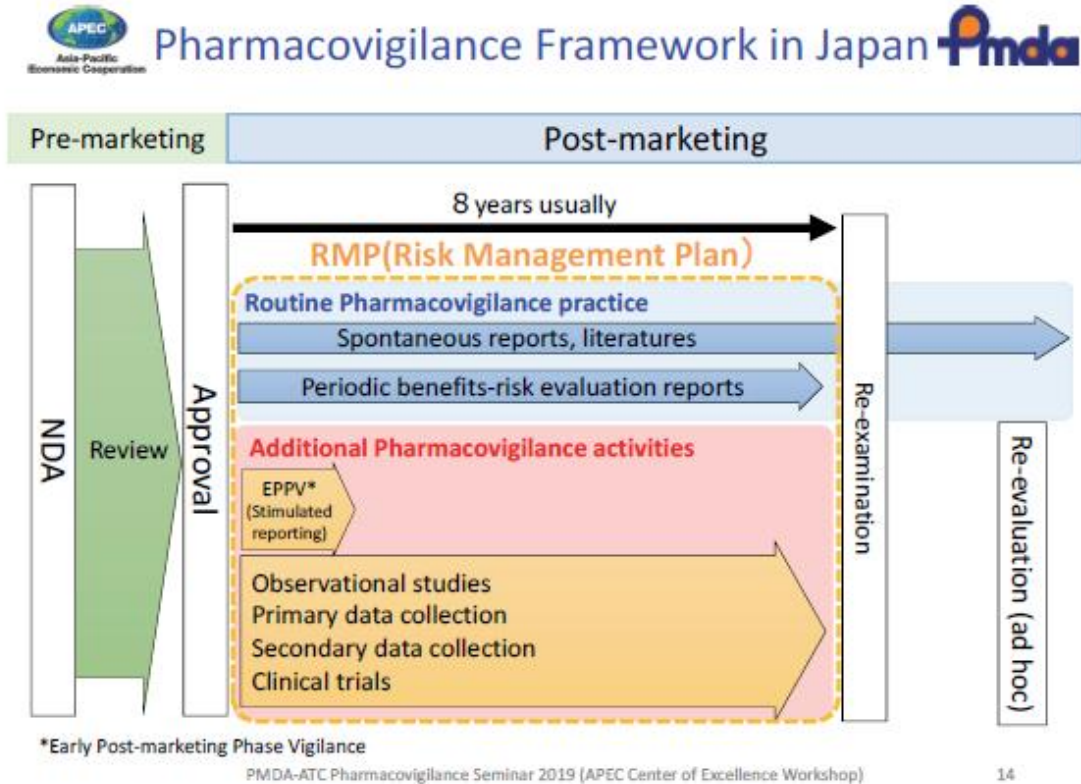


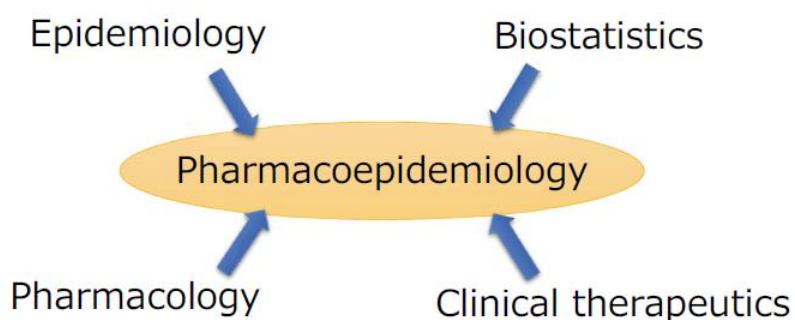
圖 3 日本藥品安全監視機制框架

(二) 藥品安全監視與藥物流行病學

藥物流行病學(pharmacoepidemiology)是結合了臨床藥理學(pharmacology)、流行病學 (epidemiology)、生物統計 (biostatistics)與臨床治療 (clinical therapeutics)之一門學問(如圖 4)，主要可用來研究藥物使用於廣泛族群下藥品之有效性、安全性等，因藥物流行病學結合臨床、流病及生物統計等，而其中將藥物流行病學應用於藥品安全監視之最大優勢，便是運用大型資料庫做為基礎，進行分析、評估藥品不良反應或任何可能和藥物相關的問題。



PE is composed from several areas



PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2019 (APEC Center of Excellence Workshop)

7

圖 4 藥物流行病學(pharmacoepidemiology)組成

雖藥物流行病學得以大型資料庫做為資料來源進行，但卻仍有一定限制，因此日本 PMDA 為加強運用大型資料庫之資料，如 electronic medical record(EMR) database、health insurance association's claim data 等，並將其應用於上市後藥品安全監測，自 2009 年開始執行 MIHARI project (Medical Information for Risk Assessment Initiative，如圖 5)，目的為整合日本健康醫療資料庫，並利用該等資料庫資料，進行藥品安全性之分析及研究，更於 2018 年完成 MID-NET 系統之

建立，其包含 23 家醫療機構，約 4 百萬病人資料，包括病人病史資料、臨床檢驗資料、藥品資料等，且已完成資料標準化(如圖 6)。

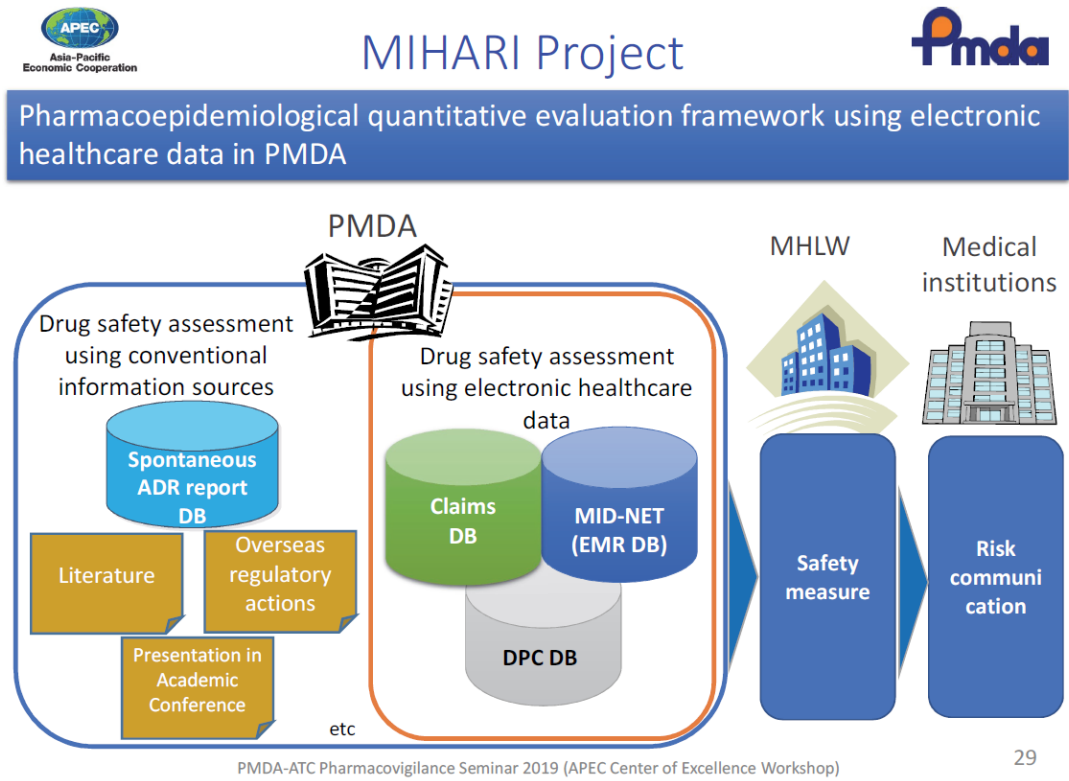


圖 5

PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2019 (APEC Center of Excellence Workshop)

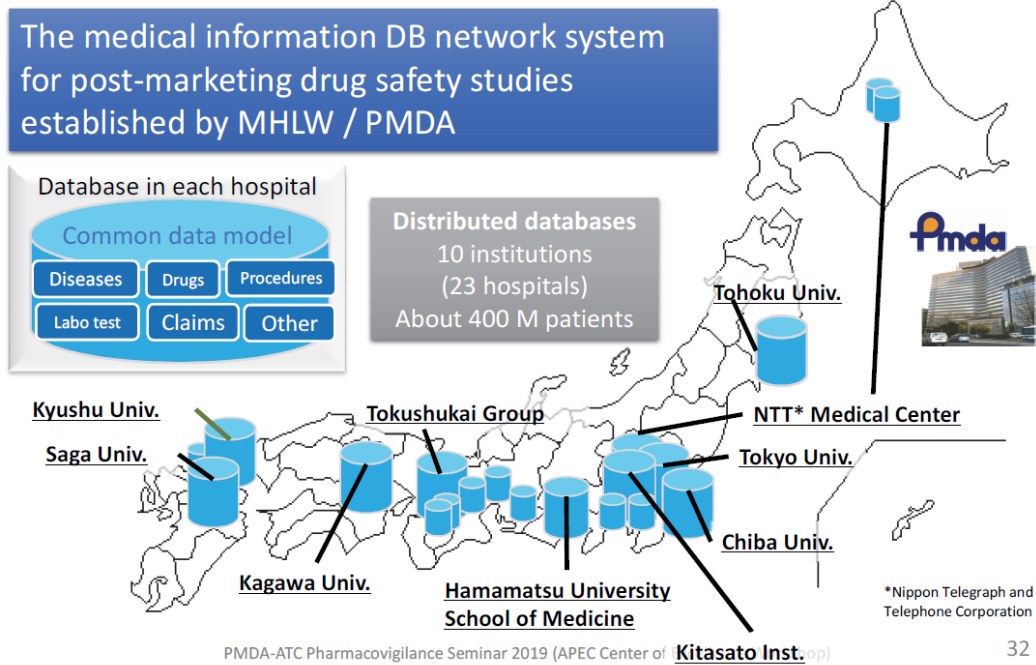
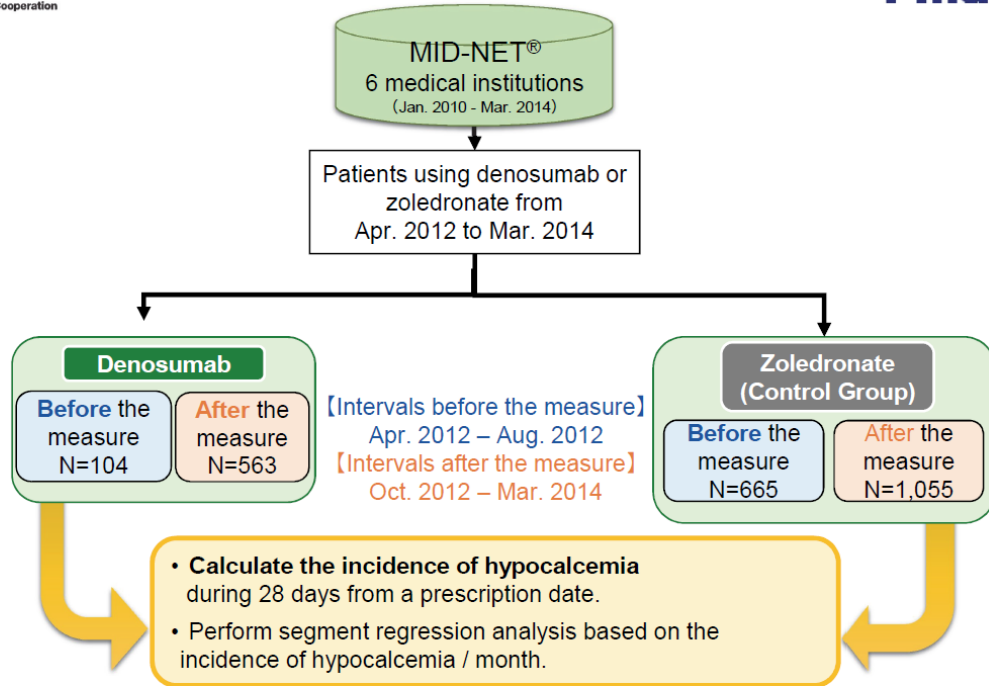


圖 6 MID-NET 系統

同時利用該系統進行分析當政府針對藥品採取風險管控措施後，是否得以獲得相關成效(政策如圖 7)，舉例來說，denosumab 可能會引起嚴重 hypocalcemia 之風險，因此發布醫療人員函(dear healthcare professional letter)以提醒醫療人員注意該風險，惟為確保該措施是否有達到提醒醫療人員之作用，日本 PMDA 利用 MID-NET 系統中 6 家醫療院所之資料，重新進行評估，發現在發送 dear healthcare professional letter 後，其風險會逐漸下降的情形，如圖 8，如此得以證明該措施有效，也可提供政策決定的一種方式。

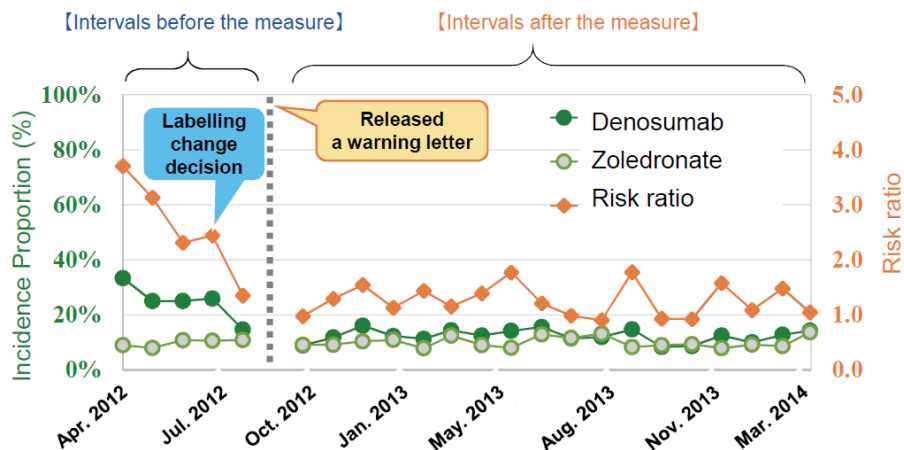


PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2019 (APEC Center of Excellence Workshop)

35

圖 7 MID-NET Pilot Studies

► Results :



PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2019 (APEC Center of Excellence Workshop)

36

圖 8 日本 PMDA 發送 dear healthcare professional letter 之 outcome 分析

(三) 藥品風險溝通

藥品安全監視制度除須監測潛在之藥品安全問題外，更重要的是如何將該等安全性訊息準解且容易傳遞給所有醫療人員及民眾知道，因此風險溝通便是另一重要課題，日本為有效傳遞相關安全資訊予醫療人員及民眾知道，便採取以顏色方式區分其風險溝通之意義，其分別如下(圖 9)，並會透過 PMDA 之電子報系統- medi-navi 將該等藥品安全警訊傳遞給訂閱者，以達風險溝通之目的。

1. Yellow card：以黃色頁面顯示，主要為當發現藥品具有緊急且重大之安全訊息，例如限縮使用等，可發布「Yellow card」，以提醒醫療人員注意，屬一種緊急安全性情報，其發布頻率則為必要時才會發布。
2. Blue card：以藍色頁面顯示，主要為當發現藥品須即時通知醫療人員的安全訊息，例如教導如何正確使用等，可發布「Blue card」，以提醒醫療人員注意，屬一種安全性速報，其發布頻率則為必要時才會發布。
3. PMDA Alert for Proper Use of Drugs：由 PMDA 發布針對特定藥品之安全警訊，以簡單易懂的方式提供病人或醫療人員知道。
4. 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)，通常為 PMDA 提供個別藥品更新之安全資訊內容後一個月發布，每年大約發布 10 次。

Information available through the PMDA medi-navi

The collage displays several types of safety communications from the PMDA:

- Emergency Safety Information (Japanese):** A yellow-bordered alert regarding the safety of tamoxifen after surgery.
- Dear Healthcare Professionals Letter (English):** A 'BLUE LETTER' regarding serious skin disorders caused by Lamictal tablets (25 mg and 100 mg).
- PMDA Alert for Proper Use of Drugs (English):** An alert regarding adverse events in pregnant women and fetuses associated with the use of Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors.
- Medical Safety Information (English):** A document titled 'Precautions against Misuse (Overdose) of Antirheumatic Methotrexate Preparations (Part 2)', including a 'Key points for safe use' section and a 'Repeat this dosing regimen every week' diagram.
- Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information (English):** A document titled 'List of Products Subject to Early Post-marketing Phase Vigilance'.
- Drug Safety Update (Japanese):** A document titled '医薬品安全対策情報' (Drug Safety Update) for November 2016, listing various drugs and their safety concerns.

圖 9 風險溝通表

肆、 心得與建議

藉由參與本次會議，除了全面瞭解藥品監測機制能與未來執行之方向，亦可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。
- 五、 積極辦理國際合作活動，拓展國際能見度。我國目前在 APEC RHSC 每年辦理 GRM(Good Registration Management)CoE Workshop 邀請 APEC 各國的法規單位及業者一起參加，獲得許多迴響與好評。今年，醫療器材亦獲得 APEC 認可為 pilot CoE，可預期今年的活動更多元。未來可參考 PMDA 的 Asia Training Center 成立國際合作推廣訓練中心，將各單位的活動彙整，如此有利邀請東協各國等法規單位人員參加，可藉此推動新南向之國際合作。

伍、 附錄

➤ 會議照片

◇ 大合照





➤ PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2019 議程表如下頁