

**出國報告(出國類別：出席國際會議)**

**參加 2019 年 KIDS-APEC 藥品安全  
監視卓越中心訓練  
(2019 KIDS-APEC Pharmacovigilance  
CoE Training)**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：洪國登科長、黃俐嘉副研究員

派赴國家：韓國

出國期間：108 年 9 月 4 日至 9 月 5 日

報告日期：108 年 11 月

## 摘要

為完善 APEC 亞太地區各國藥品安全監視 (Pharmacovigilance, 簡稱 PV) 機制並促進各國 PV 法規聚合化 (regulatory convergence), 韓國於 APEC LSIF (Life Sciences Innovation Forum) RHSC (Regulatory Harmonization Steering Committee) 架構下, 推動「Pharmacovigilance Roadmap」計畫, 該計畫主要規劃有 4 個階段, 包含: assessment、training/workshop、assessment for training/workshop、recommendations for regulatory convergence to RHSC, 預計於 2020 年達成 APEC 地區 PV 法規聚合化 (regulatory convergence)。

該計畫自 2012 至 2013 年收集及分析各國藥品安全監視管理現況及差異後, 自 2013 至 2017 年共舉辦了 4 場國際研討會, 並於 2016 年首次舉辦 CoE Pilot 訓練後, 於 2017 年起持續舉辦 CoE 訓練。

今(2019)年 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training 為期 2 天, 訓練對象為各國藥政主管機關代表, 課程涵蓋: 各經濟體代表報告其藥品安全監視推動現況、用藥疏失 (Medication Error) 通報收集、評估及後續管控措施、即時風險溝通、藥品安全監視查核、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 編碼、藥品安全訊號偵測及評估實際案例演練、風險管理計畫等主題, 講師分別來自 USFDA、WHO-UMC、ICH-MSSO、日本 PMDA、新加坡 HSA、韓國 MFDS 及 KIDS、我國 TFDA 等, 參與國家包括: 我國、韓國、泰國、菲律賓、印尼、智利、亞塞拜然等。

隨著新興製藥產業蓬勃發展, 各國均致力於藥品安全監視之國際合作, 期能精進藥品安全監視制度。我國政府亦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並與國際接軌之法規環境, 以更進一步保障病人用藥安全, 並輔導國內藥廠研發的新藥順利進

軍國際市場。

藉由出席本次會議，可以了解歐美日等先進國家藥品安全監視管理未來發展方向，亦可了解亞太地區如：韓國、新加坡等國之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、藥品安全監視、用藥疏失（Medication Error）

## 目 錄

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

## 壹、目的

隨著新興製藥產業蓬勃發展，各國均致力於藥品安全監視之國際合作，期能精進藥品安全監視制度。我國政府亦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並與國際接軌之法規環境，以更進一步保障病人用藥安全，並輔導國內藥廠研發的新藥順利進軍國際市場。

現階段我國尚無法直接參與 WHO 相關藥品安全會議，藉出席 2019 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training 和與會者進行非正式交流，可以了解歐美日等先進國家藥品安全監視管理未來發展方向，亦可了解亞太地區如：韓國、新加坡等國之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。

## 貳、行程與工作紀要

### 一、行程

日期	行程
9月3日	啟程（台北→韓國首爾）
9月4日~5日	出席 2019 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training
9月6日	返程（韓國首爾→台北）

### 二、工作紀要

2019 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training 於 108 年 9 月 4 日至 5 日假韓國首爾舉行，會議為期 2 天（議程詳參附錄之議程表）。

本次會議由韓國 KIDS（Korean Institute of Drug Safety and Risk Management）主辦，訓練對象為各國藥政主管機關代表，課程涵蓋：各經濟體代表報告其藥品安全監視推動現況、用藥疏失（Medication Error）通報收集、評估及後續管控措施、即時風險溝通、藥品安全監視查核、MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）編碼、藥品安全訊號偵測及評估實際案例演練、風險管理計畫等主題，講師分別來自 USFDA、WHO-UMC、ICH-MSSO、日本 PMDA、新加坡 HSA、韓國 MFDS 及 KIDS、我國 TFDA 等，參與國家包括：我國、韓國、泰國、菲律賓、印尼、智利、亞塞拜然等。

## 參、會議重點

### 一、各經濟體代表報告其藥品安全監視推動現況

- 韓國、智利、印尼、菲律賓、泰國及我國代表分別分享其藥品安全監視推動現況，值得參考的部分說明如下：

#### (一)、地區性藥品安全監視中心 (Regional PV Center, RPVC)：

韓國及印尼均設置有 20-30 個 RPVC，主要為各地區的醫院，可協助建立院內及與地區內相關機構（如：診所、藥局...等）的合作機制，如：宣導並協助收集藥物不良反應通報、提供院內醫療人員及地區內相關機構 PV 相關教育訓練、病患衛教、藥物不良反應諮詢、主動監控...等，亦可協助利用病歷資料，進行關聯性評估、藥物流行病學研究...等。

#### (二)、藥品安全監視查核 (PV inspection)：

智利及印尼均已開始試行藥品安全監視查核，菲律賓亦表示擬規劃藥品安全監視查核。

#### (三)、藥品安全監視專責人員 (QPPV)：

韓國自 2014 年起即立法要求藥商應設置 QPPV 負責執行 PV，QPPV 須為藥師或醫師，並應受過 PV 相關專業訓練。

#### (四)、MedDRA 特別執照 (MedDRA Special License)：

韓國講者分享政府機構可向 ICH MSSO 申請 MedDRA 特別執照，該執照允許符合資格的廠商在政府機構提供的電子工具中以不可下載的格式免費使用 MedDRA，以幫助政府機構為收入較低且通常 IT 資源有限的非商業用戶和小型商業組織提供免費使用 MedDRA 編碼的權限。

## 二、用藥疏失 (Medication Error)

- 美國 FDA 講者分享該國自藥品安全監視機制中收集到用藥疏失 (Medication Error) 之經驗及其監控機制。

根據美國 NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) 的定義，用藥疏失為醫療專業人員、病患或其照顧者在用藥過程中，所發生的任何可預防的過失，可能導致不適當之用藥或造成病患傷害。不包含濫用藥物或適應症外使用。

藥政主管機關建立了完善的藥品全生命週期管理機制，從藥品上市前安全、療效、品質的審查到上市後監視，然而優質的藥品若未配合醫療專業人員、病患或其照顧者的正確用藥，所有的努力就功虧一簣了。

過去對於用藥疏失是否屬藥品安全監視包含的範圍實有爭議，有人認為用藥疏失應屬醫院管理的範疇，然而，因用藥疏失是可預防的、造成公共衛生的一大負擔且發生時極易受到社會大眾關注，故仍應屬衛生部門風險管理中的一環，而藥品安全監視機制亦可用於用藥疏失監控，因此目前認為藥品安全監視的範圍應包含用藥疏失。

隨著新興藥品的複雜度增加、部分藥品須由病患或其照顧者帶回家中使用等因素，用藥疏失的通報案件量亦逐年增加，其中通報案件數最多的是病人忘記服藥，使用錯誤次之，多數通報案件後果為非嚴重。

用藥疏失監控機制與藥品安全監視機制類似，包含：用藥疏失通報案件收集與訊號偵測、風險評估及決定後續管控措施 (詳如圖 1)。

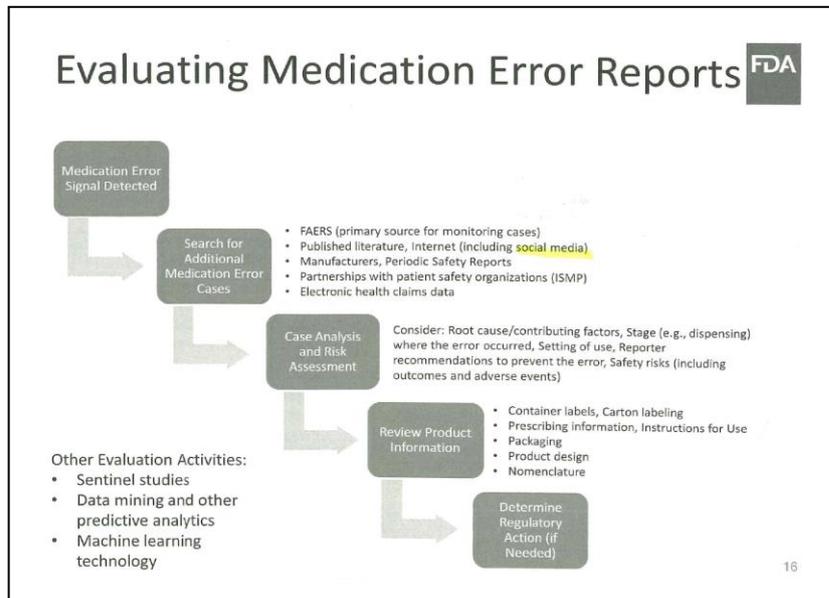


圖 1：用藥疏失通報案件評估流程

應針對造成用藥疏失的原因，採取適當的管控措施，包括：修改品名、包裝（品名、包裝易混淆時）、產品設計、仿單、進行風險溝通等（範例如圖 2 及 3）。

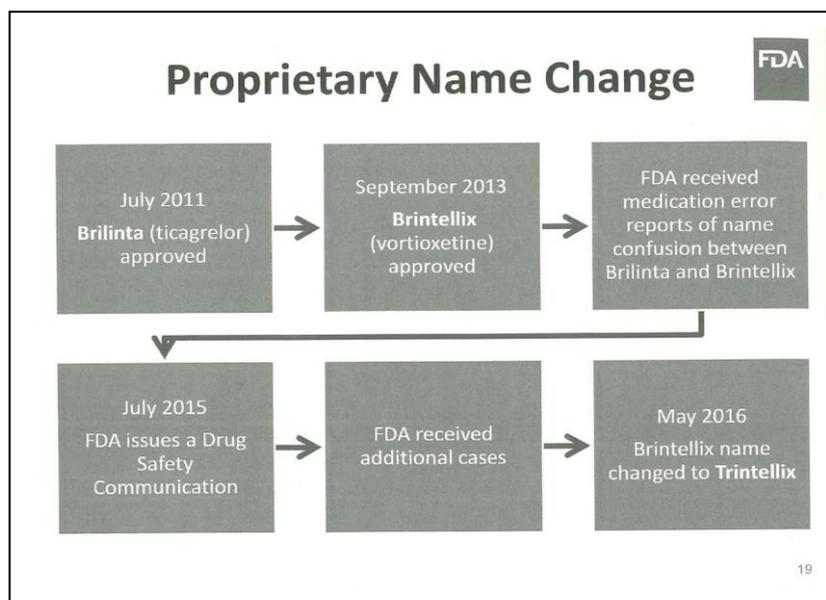


圖 2：因品名易混淆而要求藥商修改品名的範例

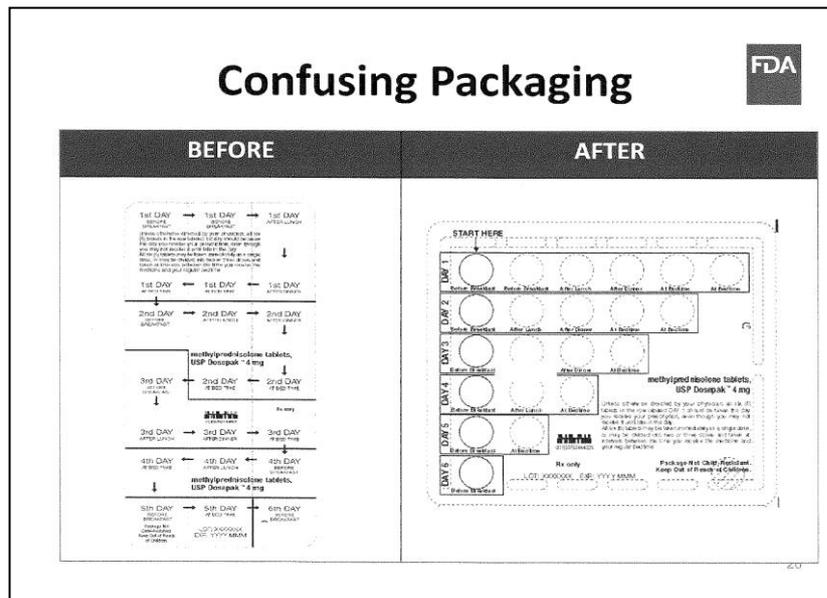


圖 3：因包裝設計易混淆而要求藥商修改包裝設計的範例

然而藥品上市後修改品名、包裝對藥商影響極大，修改產品設計亦有侷限，建議應將上市後發現造成用藥疏失的原因與上市前審查團隊分享，以參考前車之鑑，於藥品研發階段即應考慮產品設計、品名、包裝的適當性，儘可能避免用藥疏失的發生。

### 三、即時風險溝通

- 日本 PMDA 講者分享該國針對醫療機構及醫療人員推行電子化藥品安全資訊服務 Medi-navi 之成效。

PMDA Medi-navi 為免費的 e-mail 服務，凡有訂閱 Medi-navi 的醫療機構及醫療人員，均可即時經由 e-mail 接獲 PMDA 所發布之藥品安全資訊，以達即時風險溝通之效益（資訊傳遞流程如圖 4）。

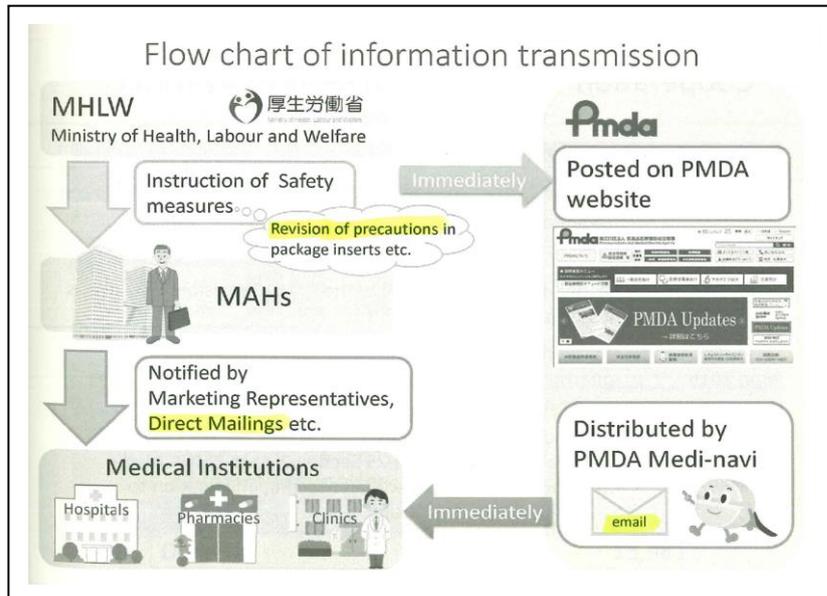


圖 4：資訊傳遞流程

目前藉由 PMDA Medi-navi 傳遞的資訊包括：緊急安全性情報 (Yellow letter)、安全性速報 (Blue letter)、仿單安全性資訊更新、正確用藥資訊、一及二級產品回收資訊、產品核准資訊等 (範例如圖 5)，其中以產品回收資訊佔大多數 (詳如圖 6)。

Examples of information distributed		
Blue Letter	Revision of PRECAUTIONS in Package Inserts	PMDA Alert for Proper Use of Drugs
<p>Dear Healthcare Professionals Letter of Rapid Safety Communication <b>BLUE LETTER</b> Serious Interstitial lung disease by Verzenio Tablets 50 mg, 100 mg, 150 mg.</p>	<p>Revision of Precautions Rivoluta (genetical recombination)</p>	<p>PMDA Alert for Proper Use of Drugs Dependence associated with Benzodiazepine Receptor Agonists when using benzodiazepine receptor agonists on hypnotics-sedatives and anxiolytics.</p>
Alerts requiring swifter dissemination than the more routine "information concerning Revision of Precaution"	Released when revision of 'contraindications', 'warnings', 'serious ADRs' of package inserts is required.	Provides guidance regarding the proper use of drugs which already has been alerted, however on which cases have been still repeated.

圖 5：資訊傳遞範例

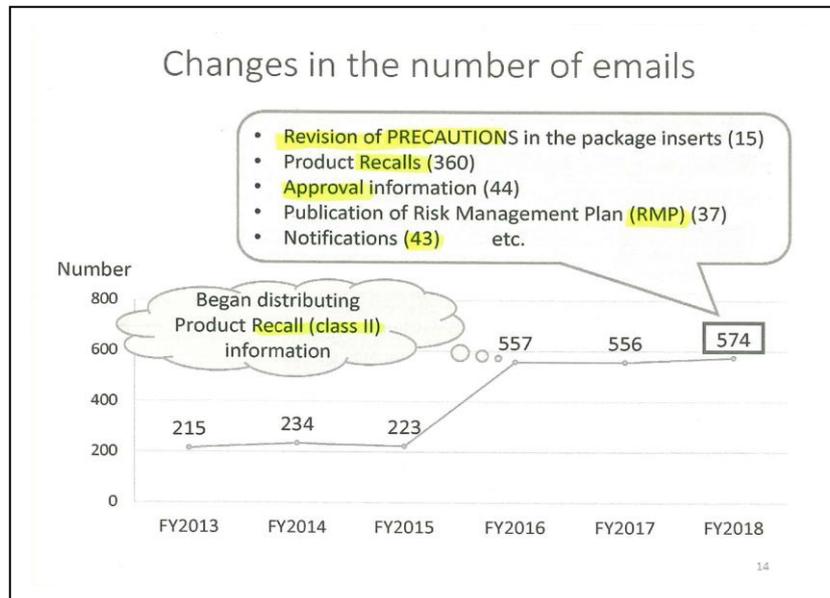


圖 6：歷年資訊傳遞件數變化

PMDA Medi-navi 服務始於 2005 年，期間日本厚生勞動省持續提出鼓勵措施，包括：訂為調整健康保險醫療費的要求等，目前訂閱數已超過 17 萬（詳如圖 7），已成為醫療機構及醫療人員獲知藥品安全資訊的重要來源。

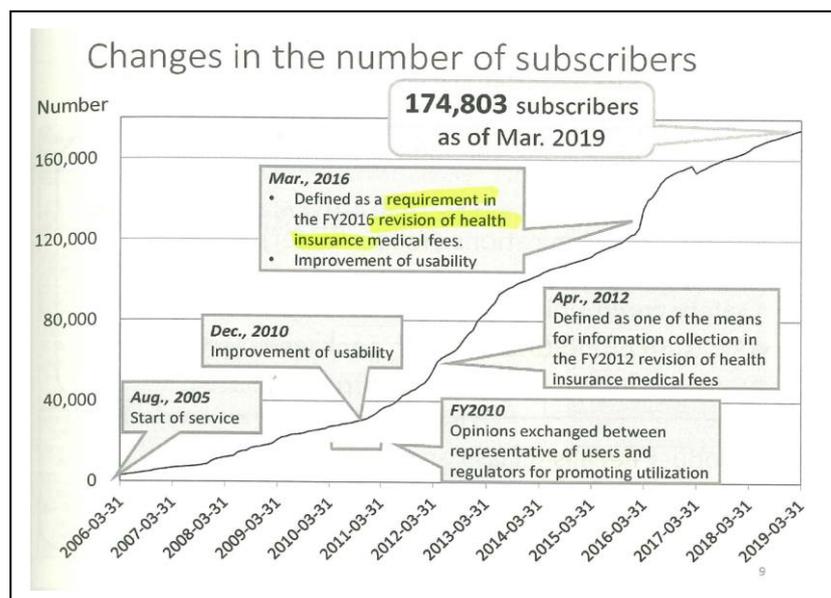


圖 7：歷年訂閱數變化

#### 四、藥品安全監視查核

- 美國 FDA 講者分享美國藥品安全監視查核之經驗。

美國藥品安全監視查核係由查核部門 (Office of Compliance) 負責，必要時才有藥品安全監視專家參與 (類似審查員因特殊議題參與查廠的機制)。

- 查核常見缺失主要為：

(一)、未於規定限期內通報藥品不良經驗。

藥品不良經驗 (adverse drug experience, ADE) 係指用藥後發生的任何不良事件 (無論是否與藥品相關)，包括：濫用藥物、蓄意或意外地藥物過量、停藥、未達預期療效等。其中，嚴重且未預期 (仿單未刊載) 的 ADE (含國內及國外) 須於接獲訊息起 15 個日曆天內通報，其餘 ADE 於藥品核准的前三年須每季彙整通報，其後則須每年彙整通報 (詳如圖 8)。

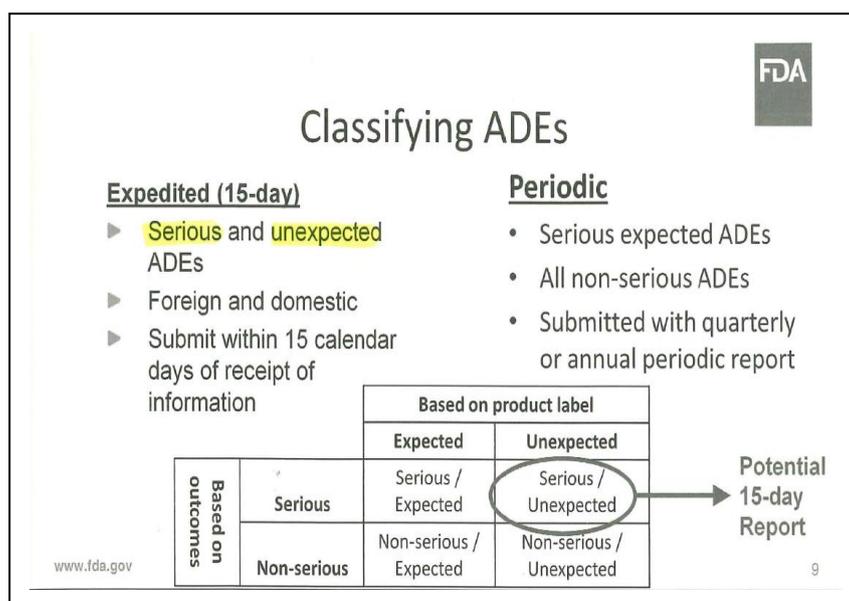


圖 8：ADE 通報分類

(二)、未制訂適當的標準作業程序，包含 ADE 的監控、收集、評估及通報等（詳如圖 9）。

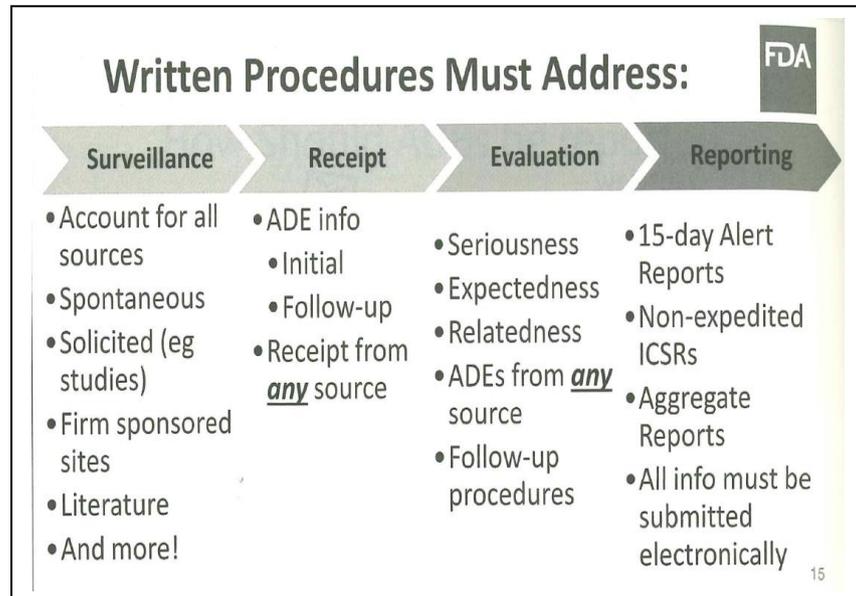


圖 9：標準作業程序應涵蓋範圍

藥商收到查核報告後，須於 15 個工作天內回覆改善報告，藉由藥品安全監視查核，可實地了解藥商執行藥品安全監視的現況，並輔導藥商持續精進藥品安全監視相關知能。

## 五、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 編碼

- MedDRA MSSO (Maintenance and Support Services Organization) 講者介紹 ICH E2B 規範之藥品不良反應通報資料標準化電子格式 (data standard) 所使用之不良反應代碼 MedDRA 之定義、結構及其編碼原則。

MedDRA 為經臨床驗證的國際醫學術語詞典，係供藥政主管機關及藥商於上市前臨床試驗 (Phase I-III) 到上市後藥品安全監視及 Phase IV 臨床試驗的資料中，一致性地描述藥品安全資訊。

MedDRA 係由 ICH 主辦創建，目前最新版本為 2019 年 3 月

發布之 22.0 版，更新頻率為 2 次/年，且已有中文、英文、日文、德文等共 12 種語言版本。

MedDRA 結構共分為 5 個層級（詳如圖 10），其中，每個低位術語只能連結到一個首選術語，而與同一個首選術語連結的低位術語涵蓋了常用的同義字、美英語不同拼字等術語（詳如圖 11）。

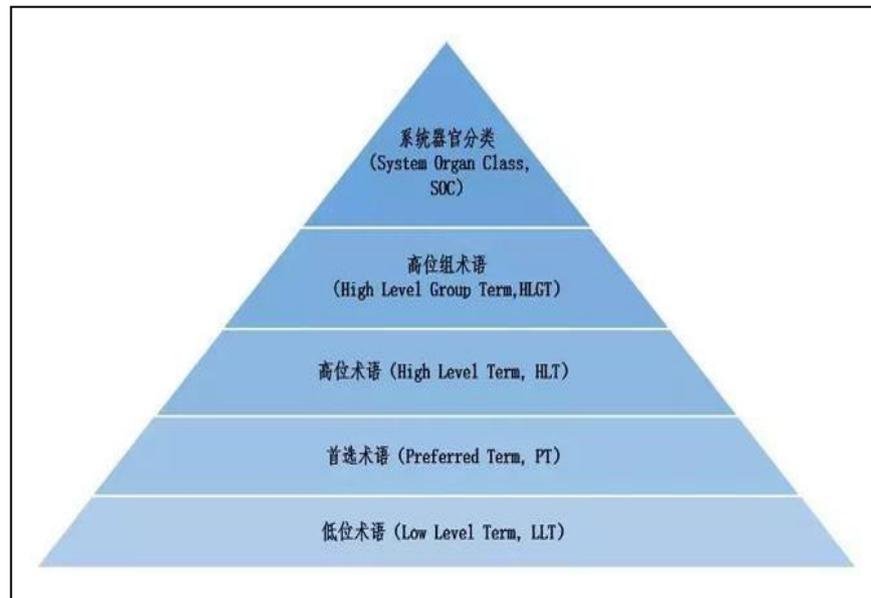


圖 10：MedDRA 的等級結構

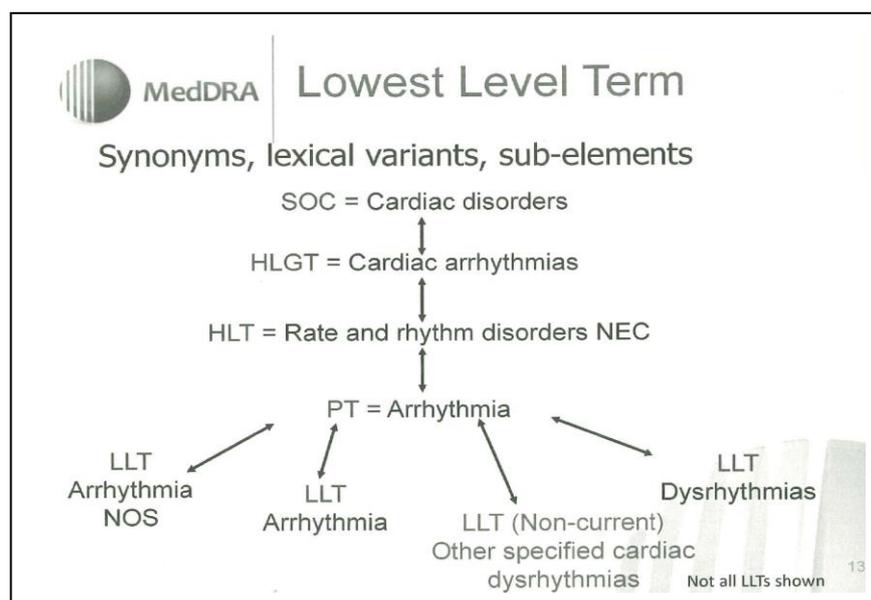


圖 11：低位術語涵蓋了常用的同義字、美英語不同拼字等術語

一個首選術語可關聯多個上一個等級的術語，即最終一個首選術語可關聯至多個系統器官分類 (SOC)，這一特性被稱為 MedDRA 的多軸性 (詳如圖 12)，且其中一個 SOC 被指定為主 SOC。

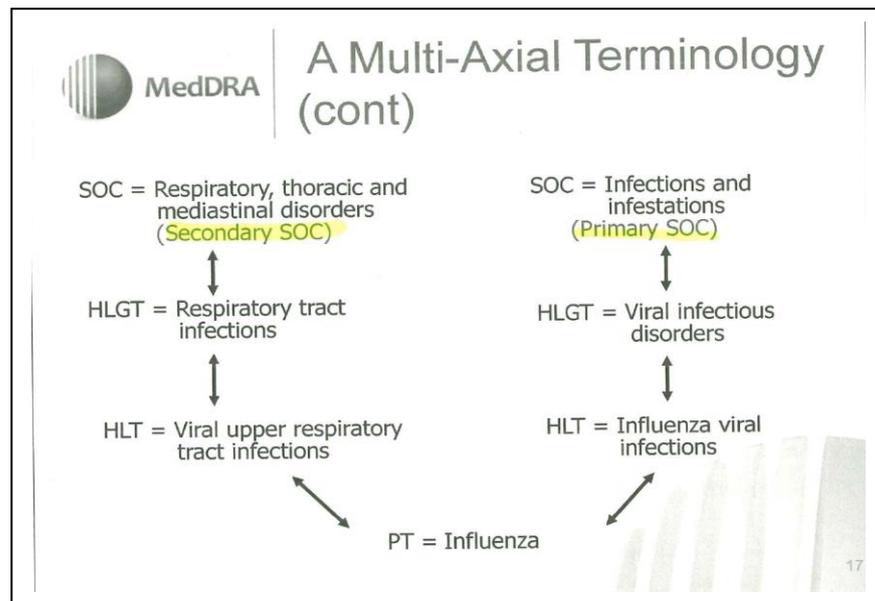


圖 12：MedDRA 的多軸性範例

MedDRA 編碼的工作繁瑣、精細且重要，除了編碼者應具備醫學背景、熟悉 MedDRA 詞典等專業能力，更需要醫學、研究者等試驗相關人員的通力合作。

## 六、風險管理計畫

- 新加坡 HSA 講者分享新加坡的風險管理計畫制度。

藥品上市前雖經過嚴謹的臨床試驗，確認藥品之療效大於風險，然而受限於臨床試驗的受試者人數較少、使用期間較短及特定的受試族群等，上市後藥品長期使用於廣大非特定族群時，可能會發現較罕見之新增風險，甚至可能因而影響藥品之療效/風險平衡，因此需於藥品全生命週期持續進行風險管理，確保藥品之療效仍大於風險。

新加坡係採用歐盟的風險管理計畫制度，自 2016 年 6 月起所有新藥及生物相似藥申請查驗登記時皆需提報風險管理計畫，其內容需包含：

- (一)、 安全性資訊 (Safety Concerns)：依重要已知風險及重要潛在風險分述之。
- (二)、 藥品安全監視活動 ( Pharmacovigilance Activities, PV activities)：包括例行性 (routine) PV 活動，如：自發性藥品不良反應通報、定期性療效風險評估報告 (PBRERs)、文獻收集等；額外的 (additional) PV 活動，如：主動監控計畫、問卷式追蹤藥品不良反應通報、上市後安全性試驗、病患登錄等。
- (三)、 風險最小化活動 (Risk Minimization Activities, RMA)：包括例行性 (routine) RMA，如：仿單標示、藥品分級等；額外的 (additional) RMA，如：病患衛教、致醫療人員函、限制使用等。

為確保藥品全生命週期之療效大於風險，需持續進行風險管理循環：確認風險、評估療效/風險、提出 PV 活動或 RMA、執行 PV 活動或 RMA、評估結果 (詳如圖 13)。

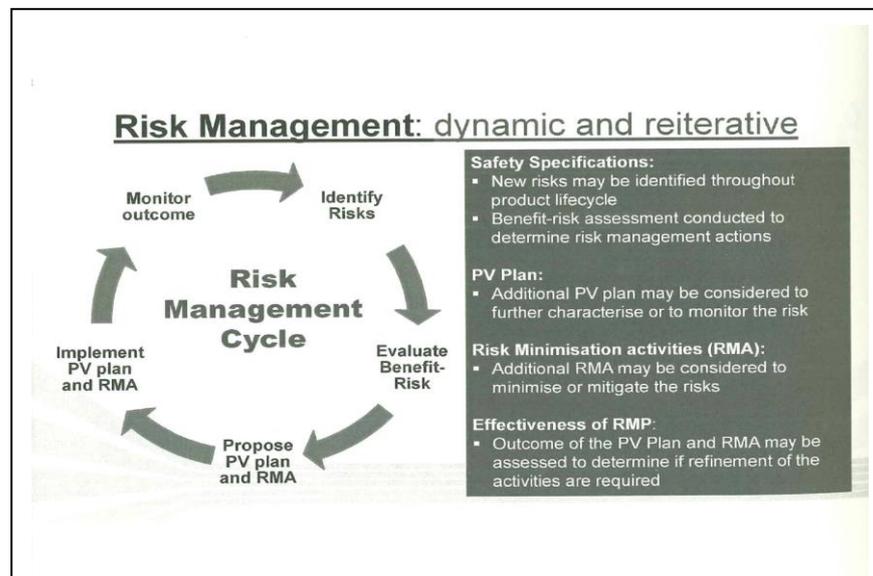


圖 13：風險管理循環

## 肆、心得與建議

非常感謝此次能代表台灣參加 2019 KIDS-APEC Pharmacovigilance CoE Training，並於會中介紹台灣藥品安全監視制度，讓其他國家能注意到台灣的參與及在藥品安全監視方面的努力。

相較於三年前各國對我國的藥物不良反應通報數及利用健保資料庫進行主動監控之機制十分讚嘆，近年來各國皆積極推動藥品安全監視制度，並有長足的進展，我國亦應持續精進藥品安全監視制度，建置更符合我國臨床實務需求並與國際接軌之法規環境，以更進一步保障病人用藥安全，並輔導國內藥廠研發的新藥順利進軍國際市場。

### ➤ 建議事項：

- 一、近年來各國皆積極推動藥品安全監視制度，並有長足的進展，建議我國在經費許可的情況下，儘可能持續參與國際藥品安全監視相關會議，以建立與各國藥政單位之人脈關係、參考各國的實務經驗、了解各國未來的發展方向，作為我國未來推動相關政策之參考。
- 二、為增加藥品安全監視推動的深度及廣度，建議參考韓國及印尼設置地區性藥品安全監視中心之方式，強化與各地區醫院間的合作機制，訓練種子師資，協助推廣藥品安全監視，亦可與醫院間合作利用病歷資料，進行關聯性評估、藥物流行病學研究...等。
- 三、為強化藥商對於藥品安全監視之責任，建議參考韓國立法要求藥商應設置藥品安全監視專責人員（QPPV），並持續辦理 PV 相關教育訓練，以提升我國藥商對於藥品安全監視之認知及能力。
- 四、為實地了解藥商執行藥品安全監視的現況，並輔導藥商持續精進藥品安全監視相關知能，建議我國亦應於先前已建立之 PV 訪視輔導的基礎上，積極規劃藥品安全監視查核。

## 伍、附錄

### ➤ 議程表

◇ 9月4日

Time	Topics	Learning Objectives	Speakers
<b>Day 1: Wednesday, September 4<sup>th</sup> 2019</b>			
08:30~09:00	<b>Registration</b>		
09:00~09:10	<b>Opening Remarks</b>		Soon Young Han (KIDS)
09:10~09:50	Overview of pharmacovigilance system in Korea	- Introduce the pharmacovigilance system and drug safety management in Korea	Moonjung Kim (KIDS)
09:50~10:20	Sharing action plans for the regulatory harmonization in pharmacovigilance	- Introduce a regulatory harmonization process in pharmacovigilance system in Korea as an ICH member country	Yubin Lee (MFDS)
10:20~10:40	<b>Break</b>		
10:40~12:10	MedDRA as ICH terminology standard for coding safety information	- Understand the overview of MedDRA - Learn the general MedDRA term selection principles with practical exercise	Yun Hui Do (MSSO)
12:10~13:30	<b>Lunch</b>		
13:30~14:30	Pharmacovigilance and medication error reporting system	- Introduce medication error reporting systems - Apply appropriate methods to medication error analysis - Learn how to utilize the results of medication error analysis	Gerald Dal Pan (FDA)
14:30~14:40	<b>Break</b>		
14:40~16:10	Sharing various economies' strategies to improve their pharmacovigilance system - Chile/Indonesia/Philippines /Taiwan/Thailand	- Introduce the strengths of their PV systems and the efforts to enhance drug safety - Learn how to stimulate actions to improve quality of their PV system - Share the specific experience or cases with success stories in PV - Share the way to encourage ADR reporting and to improve quality of reporting	- Maria Rodriguez Galan (Public Health Institute of Chile) - Rahmaniah (Indonesia NADFC) - Julie Ann Capuchino (FDA Philippines) - Kuo-Teng Hung (Taiwan FDA) - Cholticha Sonsupap (Thai FDA)
16:10~16:30	<b>Break</b>		
16:30~17:10	Effective risk communication - PMDA experience	- Learn how to disseminate safety information effectively - Introduce PMDA Medi-Navi as an effective communication tool	Izumi Oba (PMDA)

☆ 9月5日

Time	Topics	Learning Objectives	Speakers
<b>Day 2: Thursday, September 5<sup>th</sup> 2019</b>			
09:00~ 09:50	Quality management of pharmacovigilance - Pharmacovigilance inspection	- Understand the indicators of capacity and performance of the pharmacovigilance system	Gerald Dal Pan (FDA)
09:50~10:00	<b>Break</b>		
10:00~11:00	Principles of adverse event assessment: Signal detection	- Introduce the definition and purpose of signals, and key methodologies of signal detection - Learn how to analyze the collected data on adverse drug reactions and how to evaluate to create meaningful information	Ruth Savage (WHO-UMC)
11:00~11:10	<b>Break</b>		
11:10~12:10	Tools for enhanced pharmacovigilance: Advanced signal detection	- Discuss about the advanced methods of signal detection - Learn how VigilYZe can support the work processes from signal to action - Learn methods for safety signal detection in risk population	Magnus Ekelo (WHO-UMC)
12:10~13:30	<b>Lunch</b>		
13:30~15:00	<b>[Hands-on Exercise]</b> Adverse event assessment (Signal detection)		Ruth Savage, Magnus Ekelo (UMC)
15:00~15:20	<b>Break</b>		
15:20~16:20	Risk management plan (RMP) - Specific product-related RMPs, tools and activities	- Establish a risk management system: starting point and responsibilities - Understand risk management process during the life-cycle of a drug	Christine Ho (HSA)
16:20~16:30	<b>Closing Remarks</b>		Soo Youn Chung (KIDS)

➤ 會議照片

◇ 大合照



◇ 我國代表上台演講

