

上市後藥品安全品質監控之現況

食品藥物管理署

演講人：

吳明美 副組長

2019.6.23



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

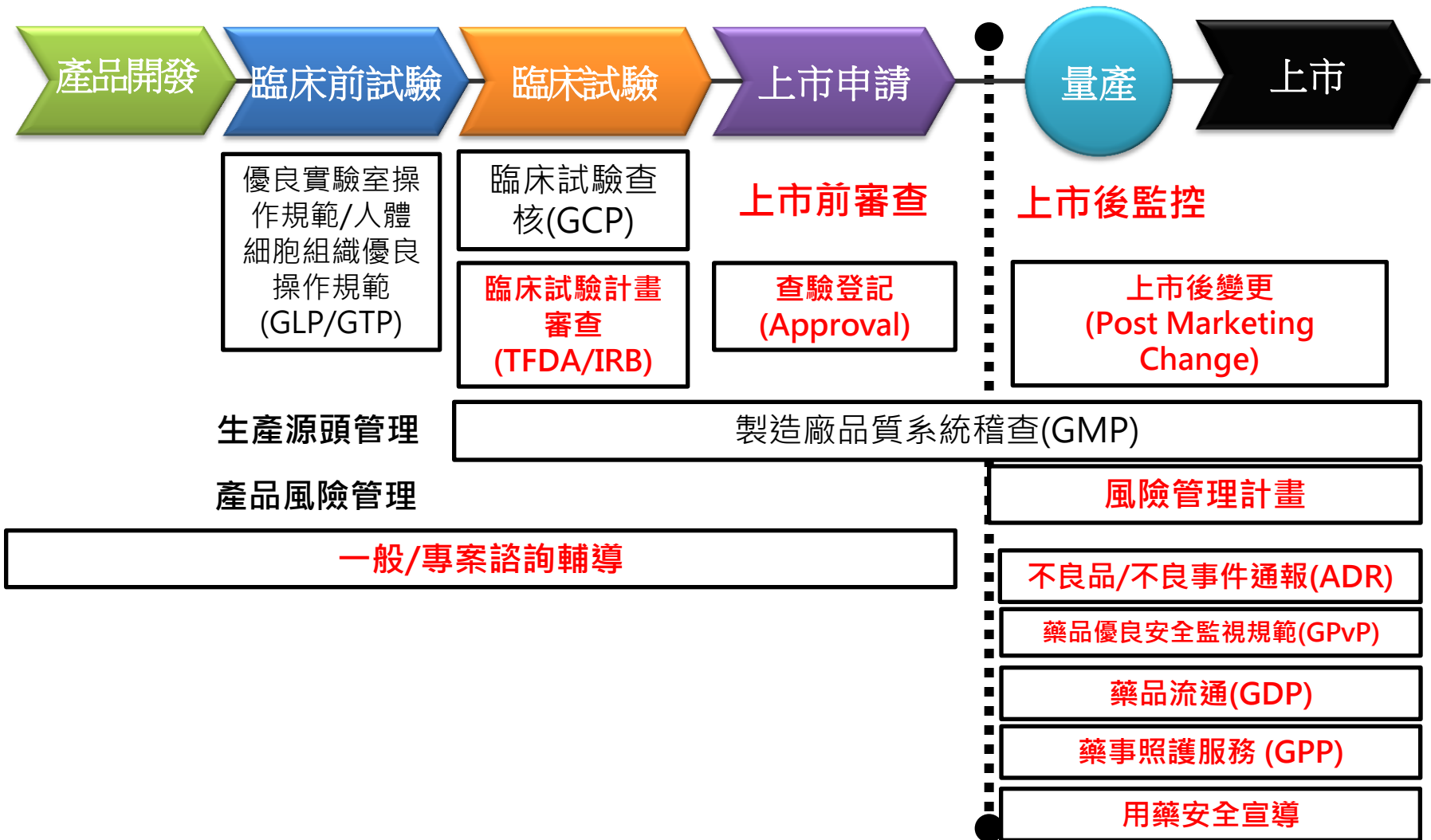
大綱

- 藥品管理現況
 - 上市前管理
 - 上市後管理
 - 藥品品質
 - 藥品安全
- 未來展望

藥品管理TFDA做了甚麼！



管理機制-藥品生命週期管理



藥品管理相關規範

法規依據

- 藥事法

審查法規

- 藥品查驗登記審查準則

審查基準

- 各類藥品審查基準
- 藥品生體可用率及生體相等性試驗準則
- 藥品安定性試驗基準
- 中華藥典、USP、EP、JP等

國際審查標準指引

- WHO，ICH，EMA，US FDA

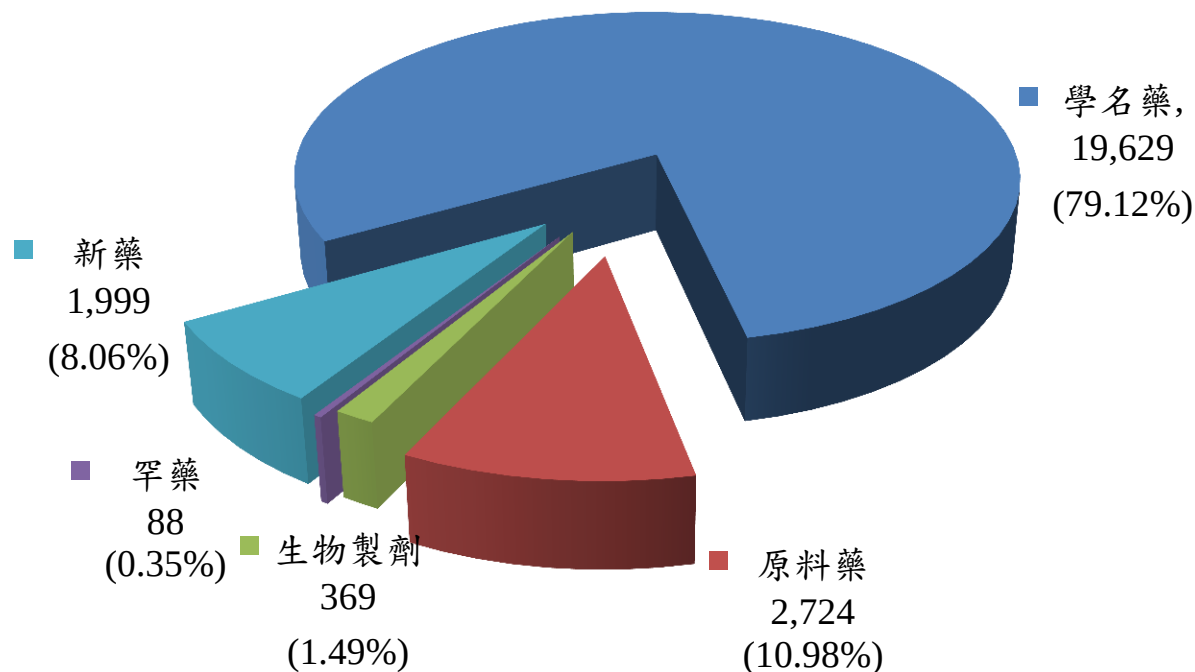
製造規範

- 藥品優良製造規範
- 藥品優良製造確效作業基準
- 藥物委託製造及檢驗作業準則
- 藥物製造業者檢查辦法
- 藥物製造工廠設廠標準
- 藥物優良製造證明書申請辦法

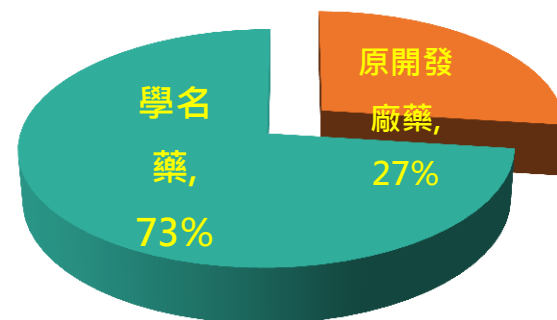


藥品許可證及健保用量

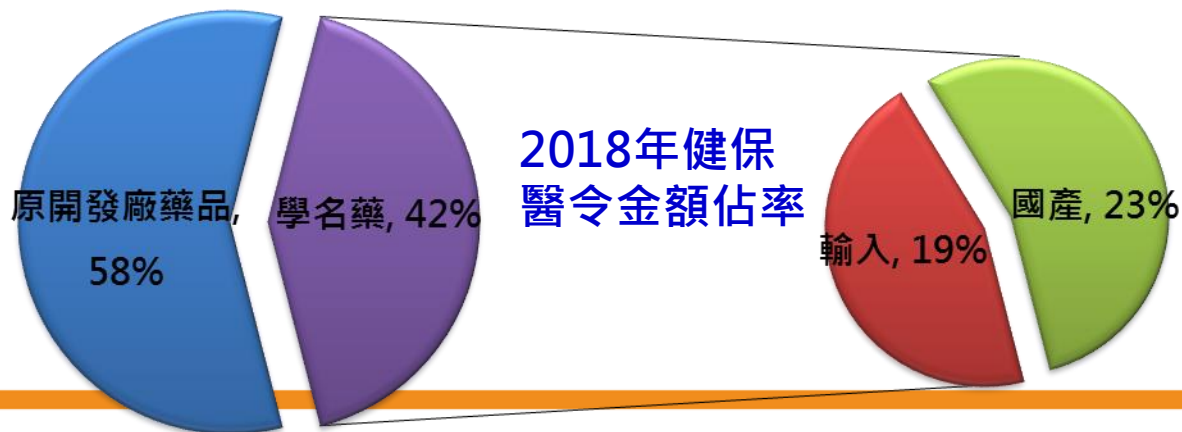
至2019年2月底
(共24,809張許可證)



2018年健保醫令數量



2018年健保醫令金額佔率



上市前管理

藥求安全，食在安心



衛 生 福 利 部
食 品 藥 物 管 理 署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

藥品上市前在審什麼、查什麼

審查 稽查	新藥	學名藥
安全性 有效性	● 藥理/毒理試驗 ● 藥動(PK/PD/BA/BE) ● 臨床試驗	● 以生體相等性試驗 (bioequivalence, BE) 取代非臨床及臨床試驗
品質	● 化學製造管制 (Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC) ● GLP, GCP, PIC/S GMP	
仿單	● Labeling (direction of use)	

學名藥：指與國內已核准之藥品具同成分、同劑型、同劑量、同療效之製劑。

多元新藥審查機制

新藥審查機制

一般新藥

滿足醫療迫切需求新藥

標準審查

新成分
-精簡審查

優先+精簡

優先審查

加速核准機制AA

對於嚴重威脅生命的疾病，在科學證據支持下，得以選擇替代療效指標方式之臨床試驗結果，使藥品提早上市，惟上市後須再執行療效確認性之臨床試驗。

精簡: EMA、FDA、MHLW/PMDA 其中兩個地區核准者
優先: (藥品) 符合迫切醫療需求(unmet medical need)

1970

標準

2011

優先
精簡

2013

加速核准
AA

2014

擴大
優先、AA
適用範圍

2016

擴大
精簡審查
適用範圍



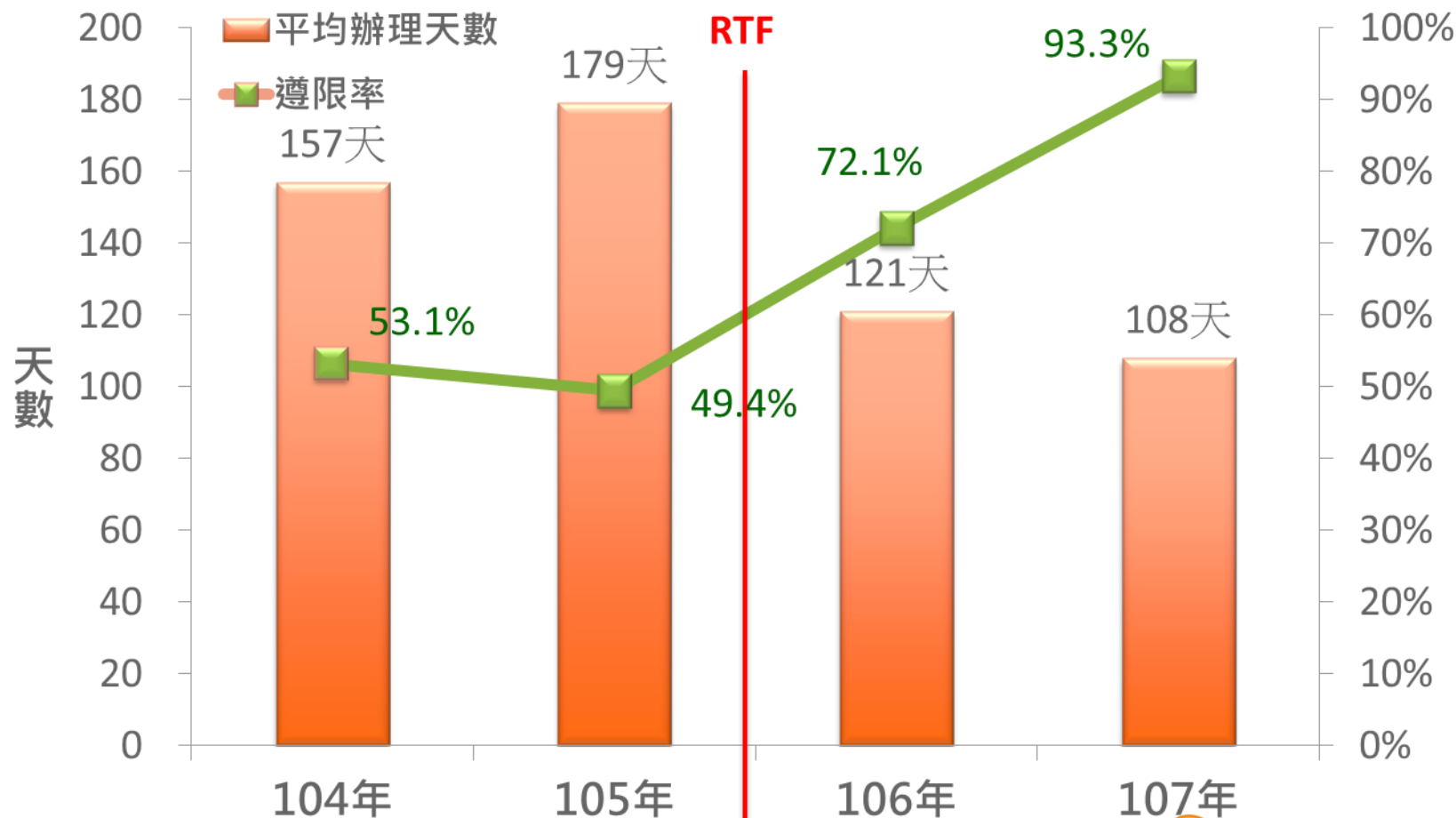
衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

建構新興生技藥品管理法規 提供民眾多元用藥選擇



學名藥查驗登記審查推展成果

為增進學名藥審查品質與效率，自2017年1月1日起實施學名藥查驗登記退件及部分退費機制(RTF)，至2018年底已達90%以上如期完成。



製劑用原料藥 (源頭管理)



2016.1.1原料藥許可證全面符合GMP

原料藥GMP製造

GMP來源登錄：2016.1.1起製劑產品(含國產及輸入)全面使用GMP原料藥並登錄來源，輸入自用原料藥應檢附原料藥GMP證明文件

原料藥品質審查

查驗登記：2017年7月1日新查驗登記案，新增/變更原料藥來源應檢附原料藥技術文件。原料藥上市後變更審查管理。

原料藥流向稽查

地方衛生局年度查核藥廠自用原料藥輸入及使用現況



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

輸入原料藥邊境查驗(源頭管理)

2018.08.22公告修正「輸入藥物
邊境抽查檢驗辦法」部分條文



至2019年5月20日止，原料藥邊境查驗共4,328批，抽中477批，抽驗率為11.02%，查驗結果均符合規定。

上市前藥品品質把關機制

確認製造廠能力、確保產品製造品質一致性

產品



確認產品品質管制標準 (CMC管理)

- 審查藥品管制標準，如成品及原料檢驗規格方法、確效、安定性試驗..等
- 藥品上市後變更規範
- 源頭管理，掌握藥品原物料資訊，推動
- 推動原料藥來源登錄制度

製造廠



確認製造廠製造及品管能力(GMP稽查)

涵蓋生產、人事、廠房設施與設備、文件（規格、操作指令、SOP、紀錄）、品質管制、申訴和產品回收、委/受託製造與委/受託檢驗等

上市後管理

- 藥品品質管理
 - 藥品安全管理
-



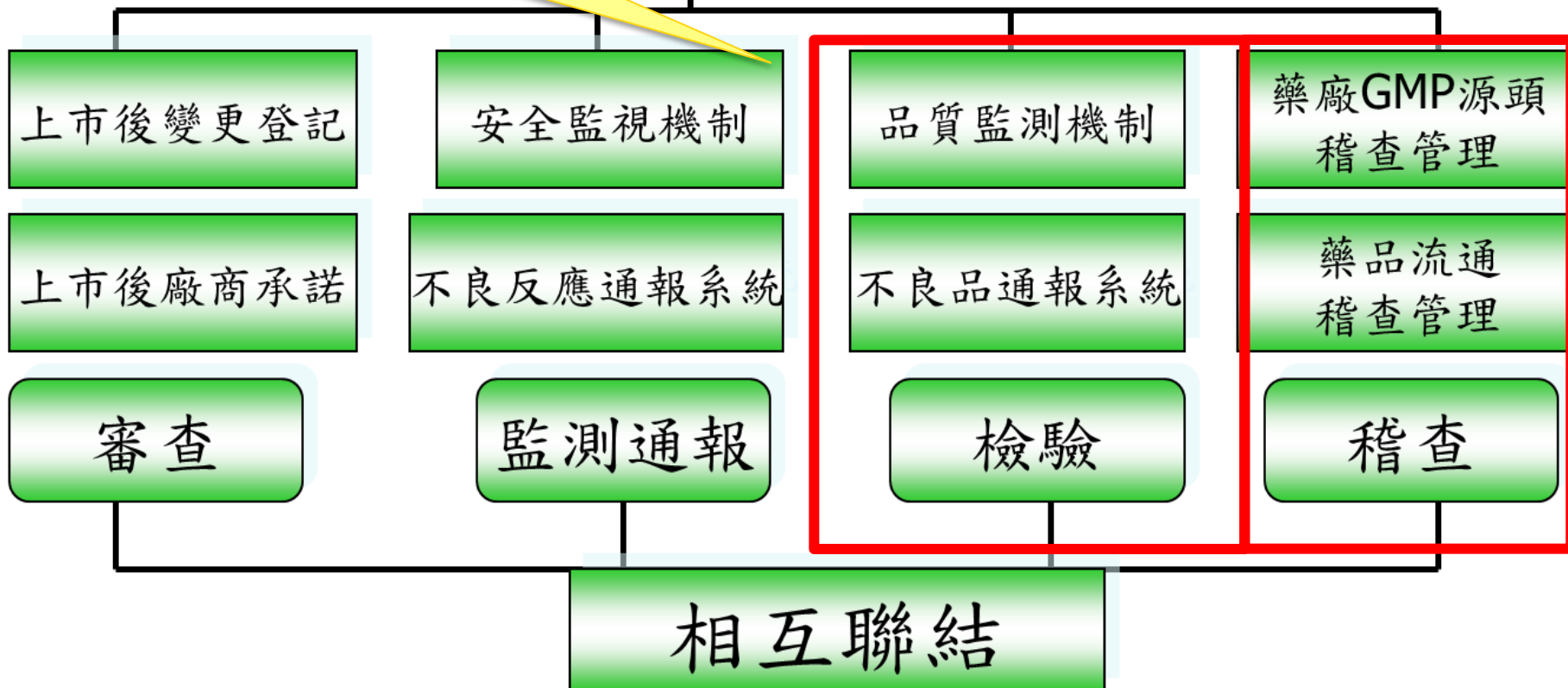
衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

藥品上市後管理

上市後藥品
品質管理

藥品上市後管理



上市後藥品品質監控-跨單位合作機制

TFDA/不良品通報中心 (委託藥技中心)

- 品質監控政策
- 品質異常案件之監控、調查及處理，例如國外警訊監控、通報案件處理、查廠、檢驗、限期改善、回收。

地方衛生局

- 協助抽驗及查處。
- 督導回收作業

藥物製造或輸入業者

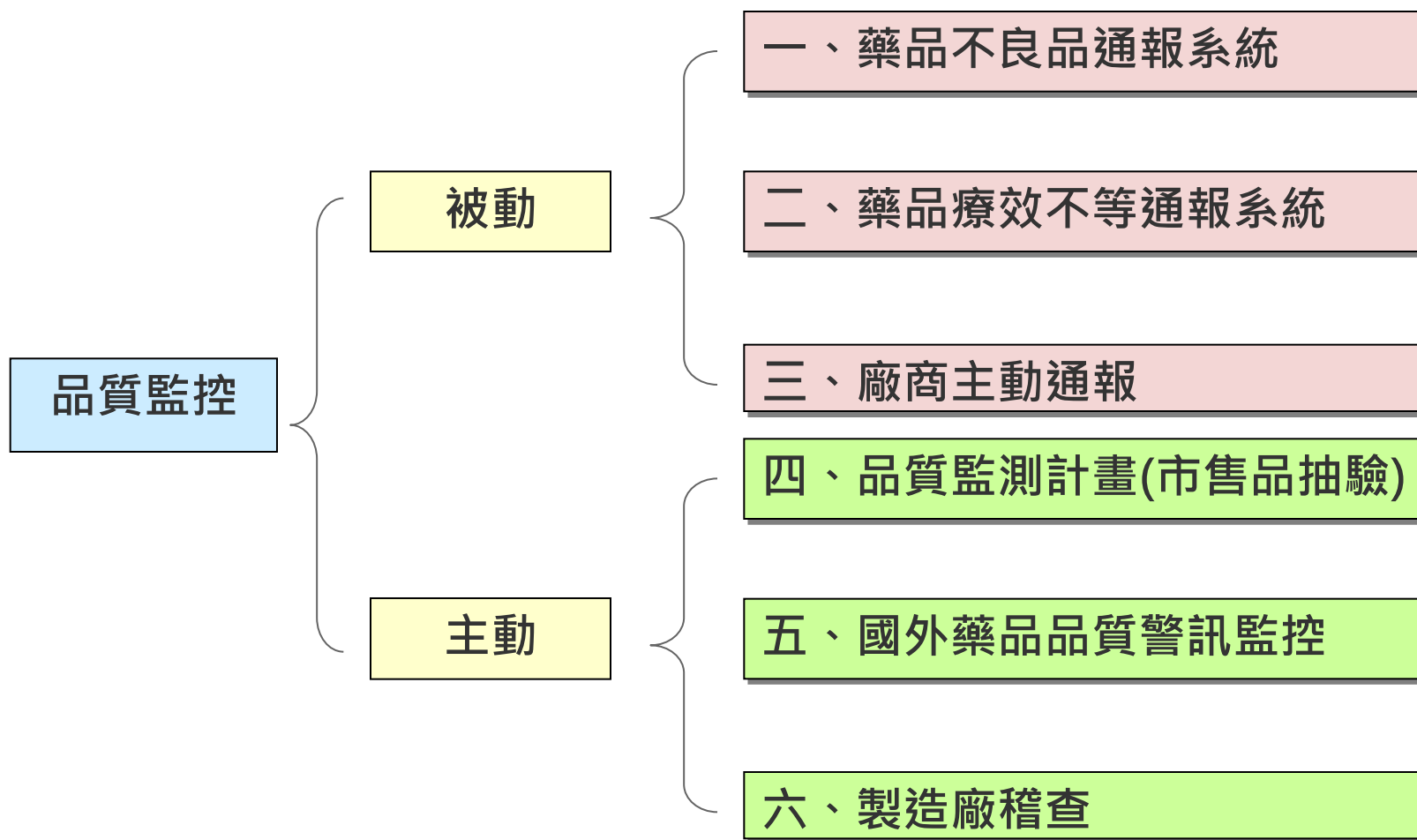
- 品質異常之通報、調查及改善。
- 執行藥品回收作業。

醫療機構、藥局、藥商

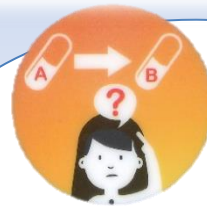
- 疑似藥品不良品之通報。
- 配合藥品回收作業



上市後藥品品質監控機制



發現藥品不良品 / 療效不等 請上網通報



藥品不良品(含療效不等)通報

藥物食品化粧品上市後品質管理系統

<https://qms.fda.gov.tw>



通報專線 02-66251166 轉 6401



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

廠商主動通報

依據西藥藥品優良製造規範

8.8 藥廠若由於可能有製造瑕疵、產品變質、發現仿冒品或任何其他嚴重的產品品質問題，而考慮採取行動時，應通知主管機關。

藥品品質監測計畫

- 自1982年起每年透過風險評估機制選擇特定品項。
- 經由各醫院、診所或社區之藥局、藥房等藥品通路，亦或廠商之留樣品或庫存品，進行市售產品之品質抽檢。
- 主動監控上市後產品之品質。
- 產品倘經抽驗不合格：
 1. 要求廠商回收，並全面調查其他批號藥品是否有不合格之情形。
 2. 要求廠商調查不合格之原因並執行改善措施，未改善前不得製造。

2018年國外藥品品質監控情形

◎ 2018年監控國外藥品品質警訊共計973則。

美國FDA, 513則,
53%

香港, 203則, 21%

日本PMDA, 77則, 8%

中國CFDA, 54則, 5%

加拿大HC, 39則, 4%

澳洲TGA/ACCC, 29則, 3%

瑞士SwissMedic, 27則, 3%

英國MHRA, 25則, 3%

澳門衛生局, 4則, 0%

新加坡HSA, 1則, 0%

歐盟EMA, 1則, 0%



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

製造廠稽查

- 定期進行製造廠稽查。
- 針對藥品重大品質疑慮事件，啟動專案查廠。

上市後藥品品質監控流程

品質監控

不良品(含療效不等)
通報/廠商主動通報

市售品品質
監測/國外警訊監控

製造廠
稽查

啟動調查及風險評估

透過相關機制(如請廠商調查、抽驗、查廠)，
釐清不良品之發生原因，及其危害程度及範圍

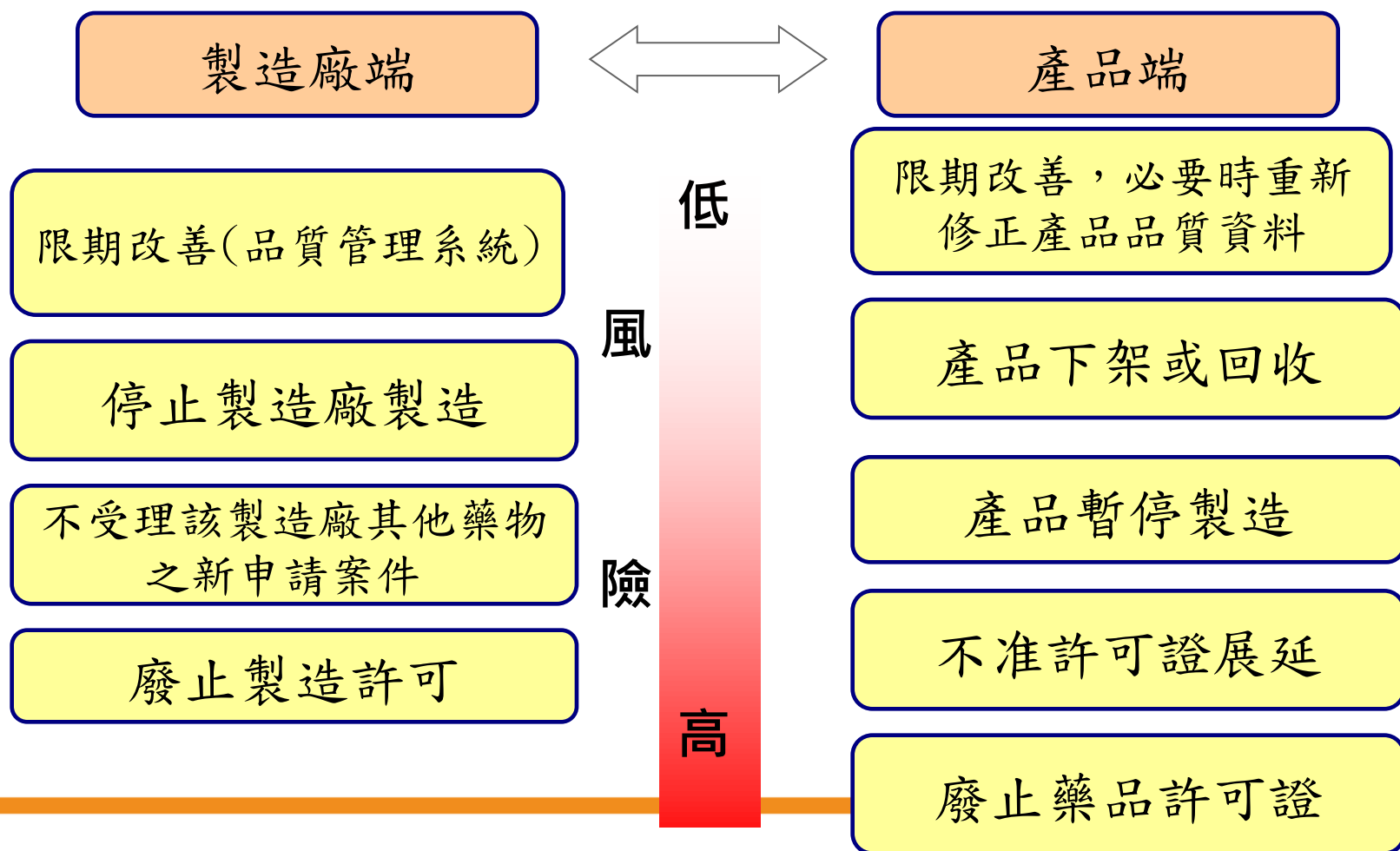
風險管控

要求廠商進行預防矯正措施，必要時由政府採取
進一步風險管控措施(如要求產品回收、暫停販售...)



藥品上市後品質管控

- ❑ 減少市售具品質疑慮藥品影響範圍 → 藥品回收
- ❑ 避免風險再發生 → 執行預防矯正措施、暫停販售



上市藥品追溯追蹤 (藥品從哪來，到哪去)

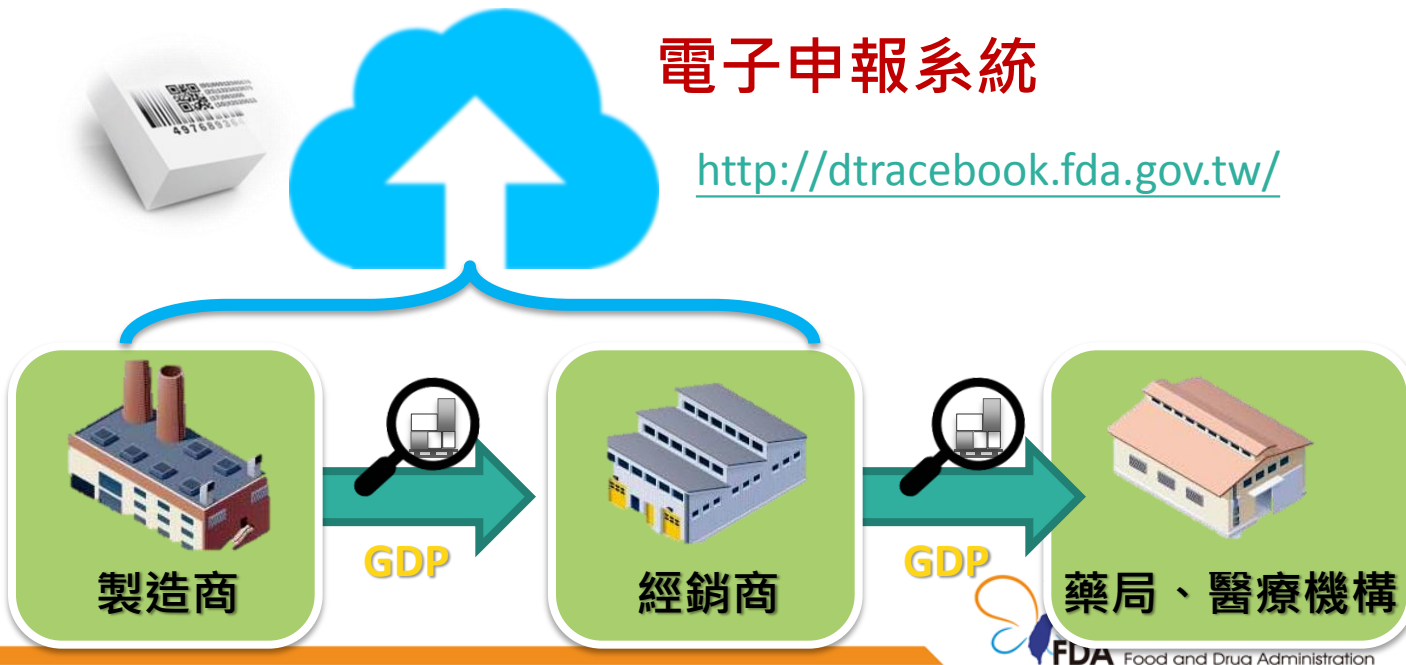
- 2016年9月6日依藥事法第6-1第3項授權訂定「藥品追溯或追蹤系統申報及管理辦法」
- 中央衛生主管機關公告類別之藥品，其**製造或輸入許可證持有藥商**及**從事批發業務之藥商**須依規定內容，建立藥品來源及流向之追蹤系統。
 - 三大類藥品(血液製劑、疫苗和肉毒桿菌毒素)：2017/07/01正式實施
 - 高關注類別20品項：2018/01/01正式實施
 - 高關注類別30品項：2018/02/08正式實施

電子申報系統

<http://dtracebook.fda.gov.tw/>

高關注品項

- 健保高使用量、高金額
- 排除管制藥品
- 排除罕病用藥
- 排除技術門檻高或仿冒風險低之藥品品項



藥局、醫療機構

FDA Food and Drug Administration

從GMP到GDP，品質管理覆蓋整個供應鏈



製造

儲存、運輸

醫療機構、藥局

病人

GMP

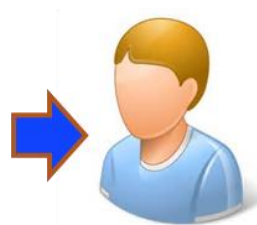
(Good Manufacturing Practices)優良製造規範

GDP

(Good Distribution Practices)優良運銷規範

GDP (Good

Dispensing Practices)
優良調劑作業準則



藥品品質延續



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

上市後管理

- 藥品品質管理
 - 藥品安全管理
-



衛 生 福 利 部
食 品 藥 物 管 理 署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

藥品上市後之風險效益評估

- 因時因地而異

風

險

- ✓ 罕見不良反應
- ✓ 長期使用之潛在風險
- ✓ 藥物交互作用
- ✓ Off-label use
- ✓ 濫用、誤用
- ✓ 特殊族群，如孕婦、兒童、老人、肝腎功能不全
- ✓ 人種差異

效
益

- ✓ 臨床試驗未涵蓋之族群？
- ✓ 病人順從度及耐受度？
- ✓ 與其他藥物之比較

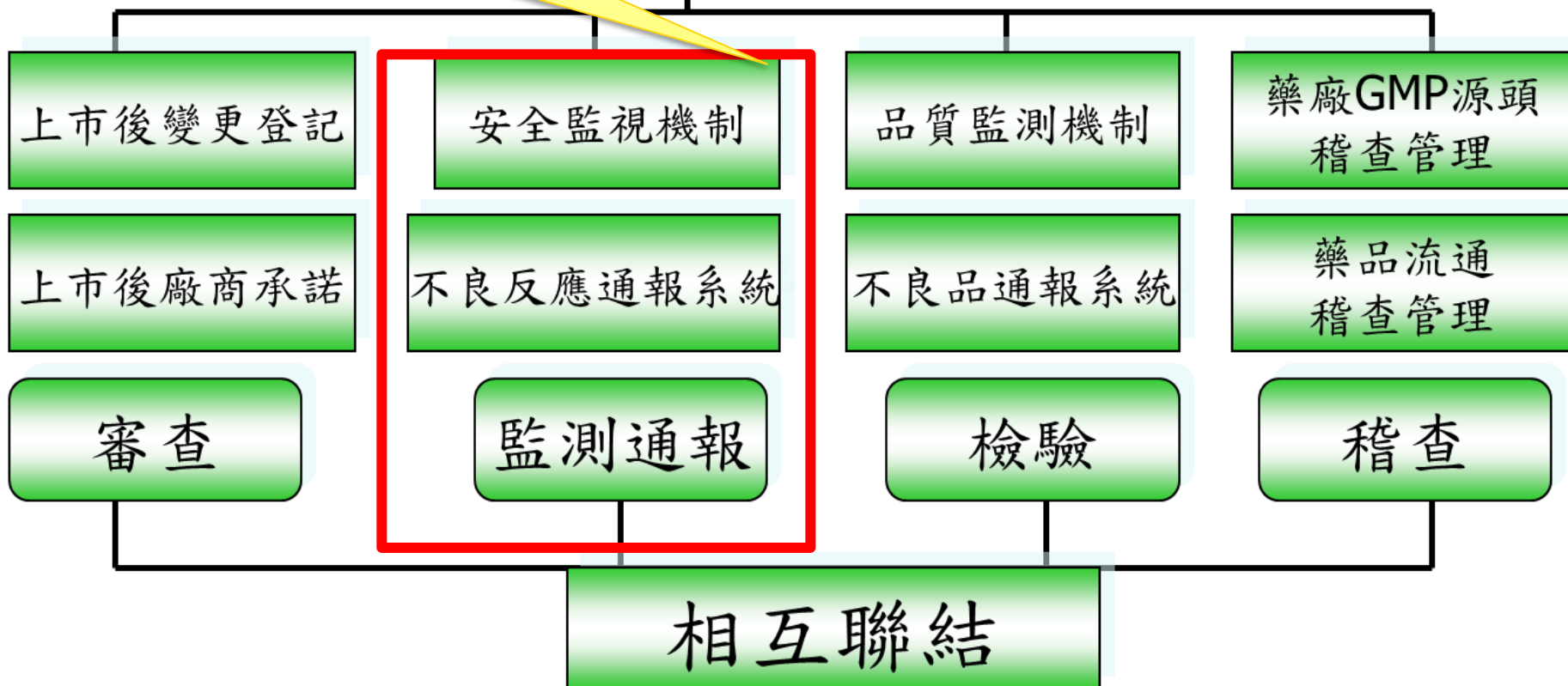


衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

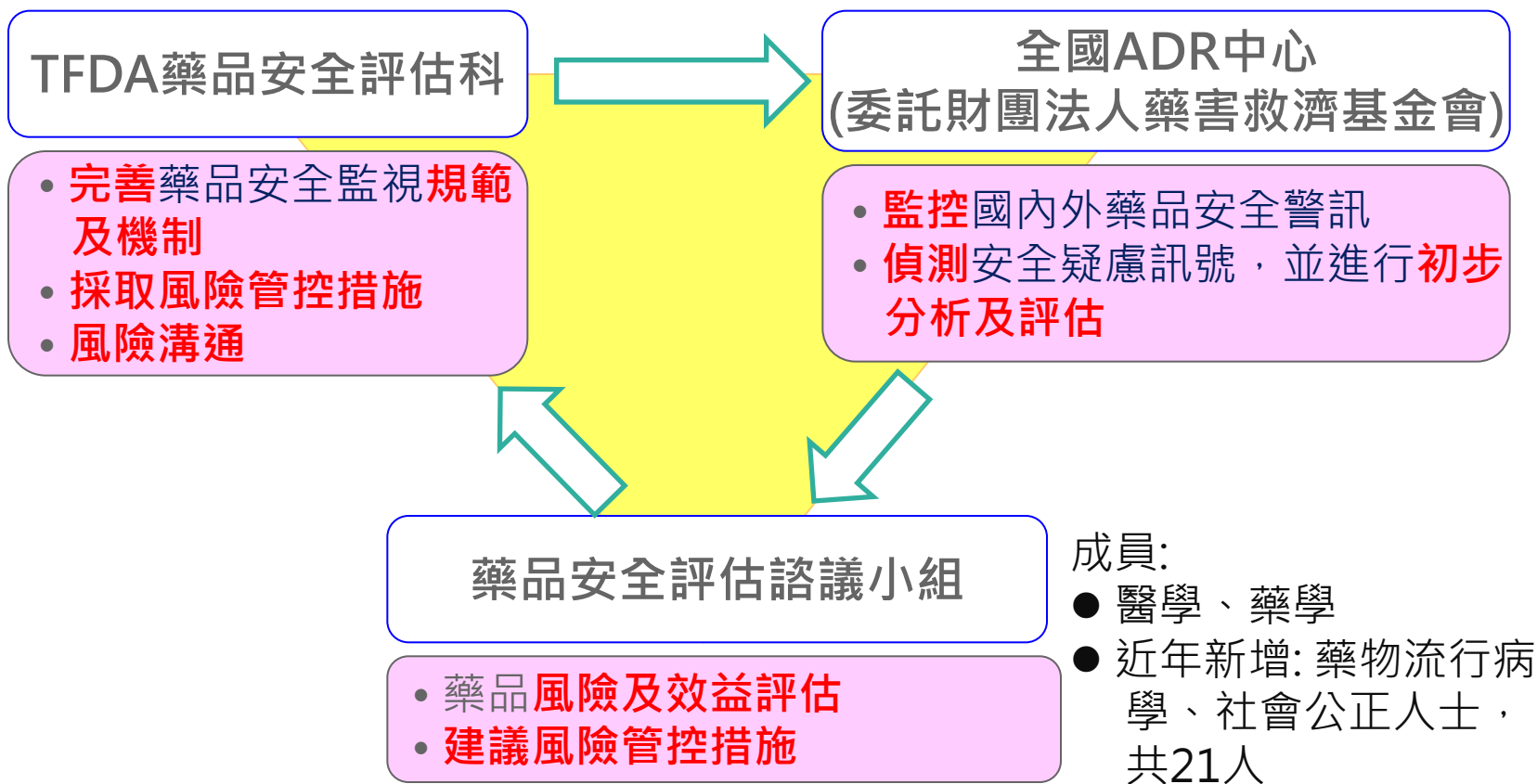
藥品上市後管理

上市後藥品
安全管理

藥品上市後管理



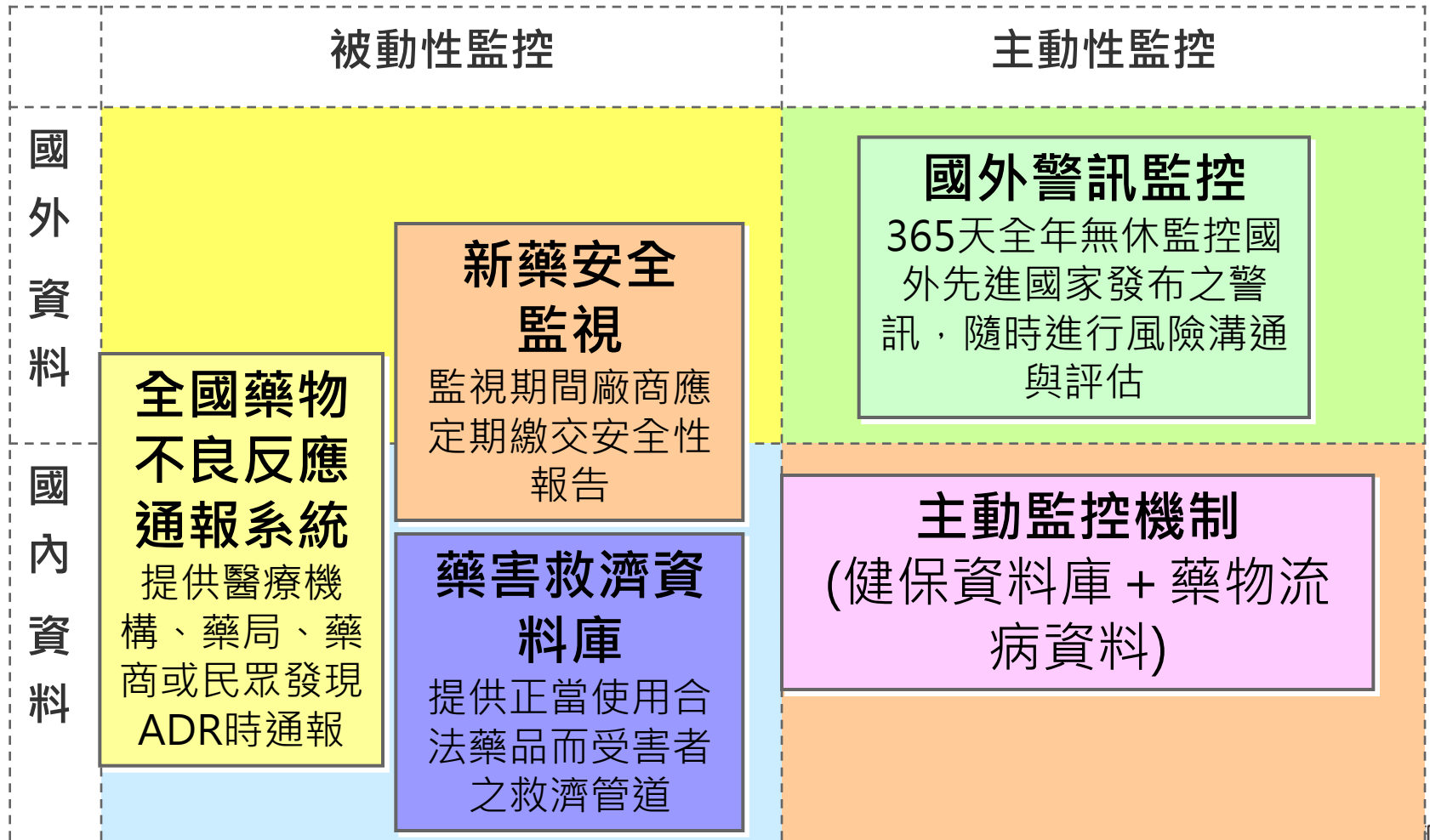
政府端藥品安全監視之分工



安全監控

監控屬性

資料屬性



藥品不良反應通報系統

國內藥品不良反應通報個案

來源: 醫療機構、藥局、許可證持有藥商、民眾



- ✓ 線上通報
- ✓ 傳真, Email

全國藥物不良反應通報中心

- **譯碼** (藥品以ATC code及不良反應症狀以 MedDRA code)
- **相關性評估** (依據WHO規範)
- **訊號偵測** (個案評估、資料探勘)



偵測藥品安全疑慮訊號

[illegible]

藥品不良反應自主性通報之優缺點

優點

- 大規模(全國性、全球性)使用
- 低成本高效益
- 可持續監測
- 可快速偵測安全疑慮訊號
- 可偵測較罕見嚴重之不良反應

限制

- 低度通報
- 缺乏藥品實際使用量、無確實發生率
- 通報資料不完整
- 受通報者之主觀考量影響
- 受外界因素影響(如媒體)，短期間產生刺激性通報案件

➡ 可偵測可能潛在風險(優點)，但無法確認因果關係(限制)



新藥安全監視 - 藥品定期安全性報告

- 法源依據：

- ✓ 藥事法第45條 (1993年制定)
- ✓ 藥物安全監視管理辦法 (配合藥事法2004年4月21日之修正，於93年9月9日制定)

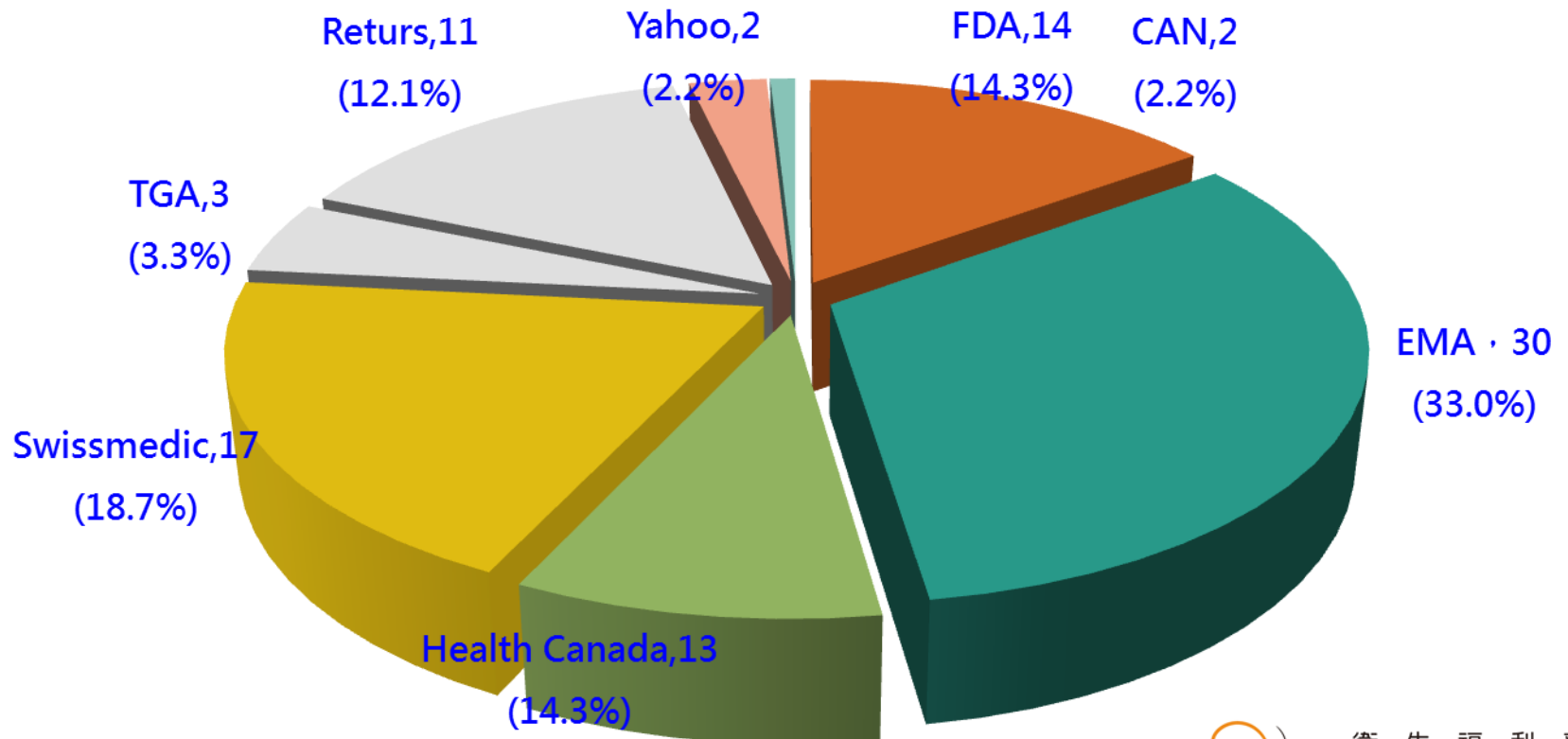
- 新藥(包括新成分、新療效複方、新使用途經)許可證持有廠商於監視期間(5年)應定期交付定期安全性報告

- ✓ 更新藥品於全球使用之安全性情形資料。
- ✓ 根據新獲知或有改變之藥品安全或療效資料，評估藥品之臨床效益及風險平衡情形。

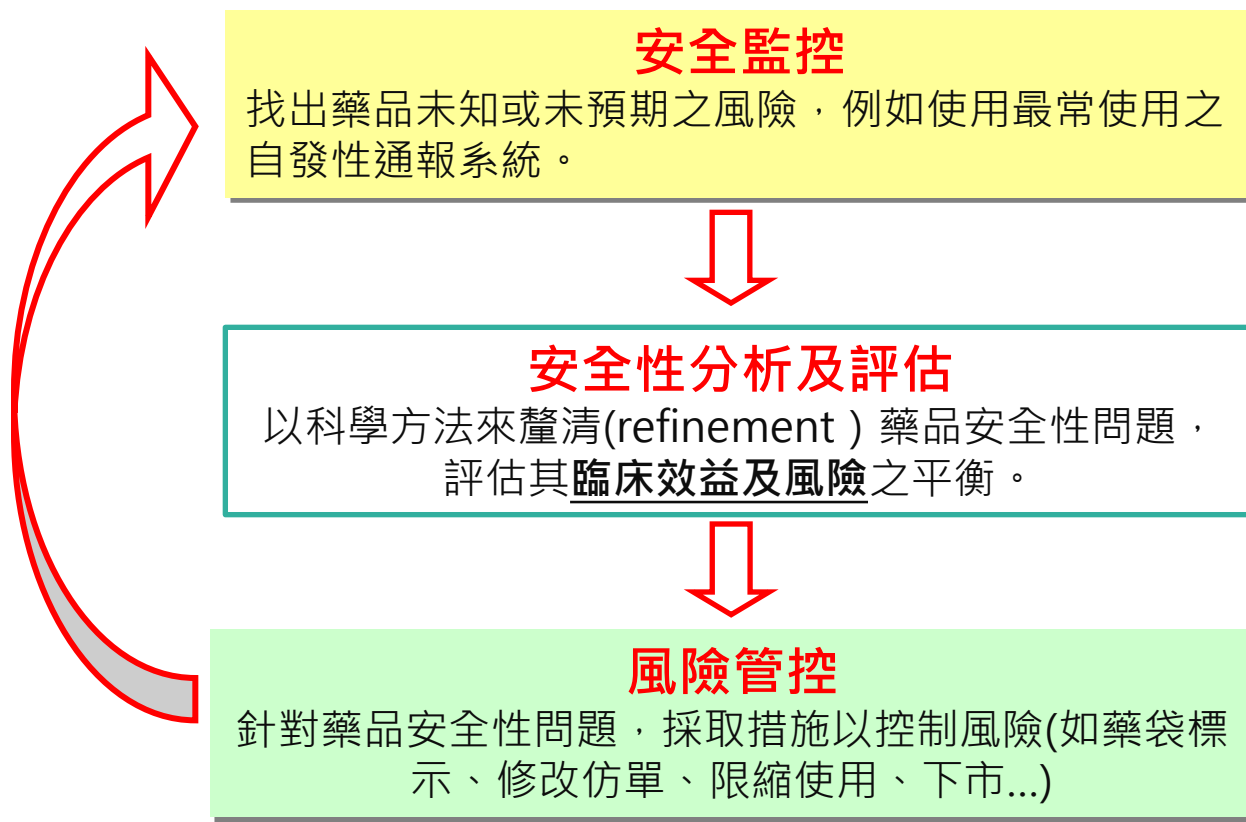
- 2016.3.1後核准之新成分藥品，採用ICH E2C(R2)PBRER格式

每日國外藥品安全警訊來源

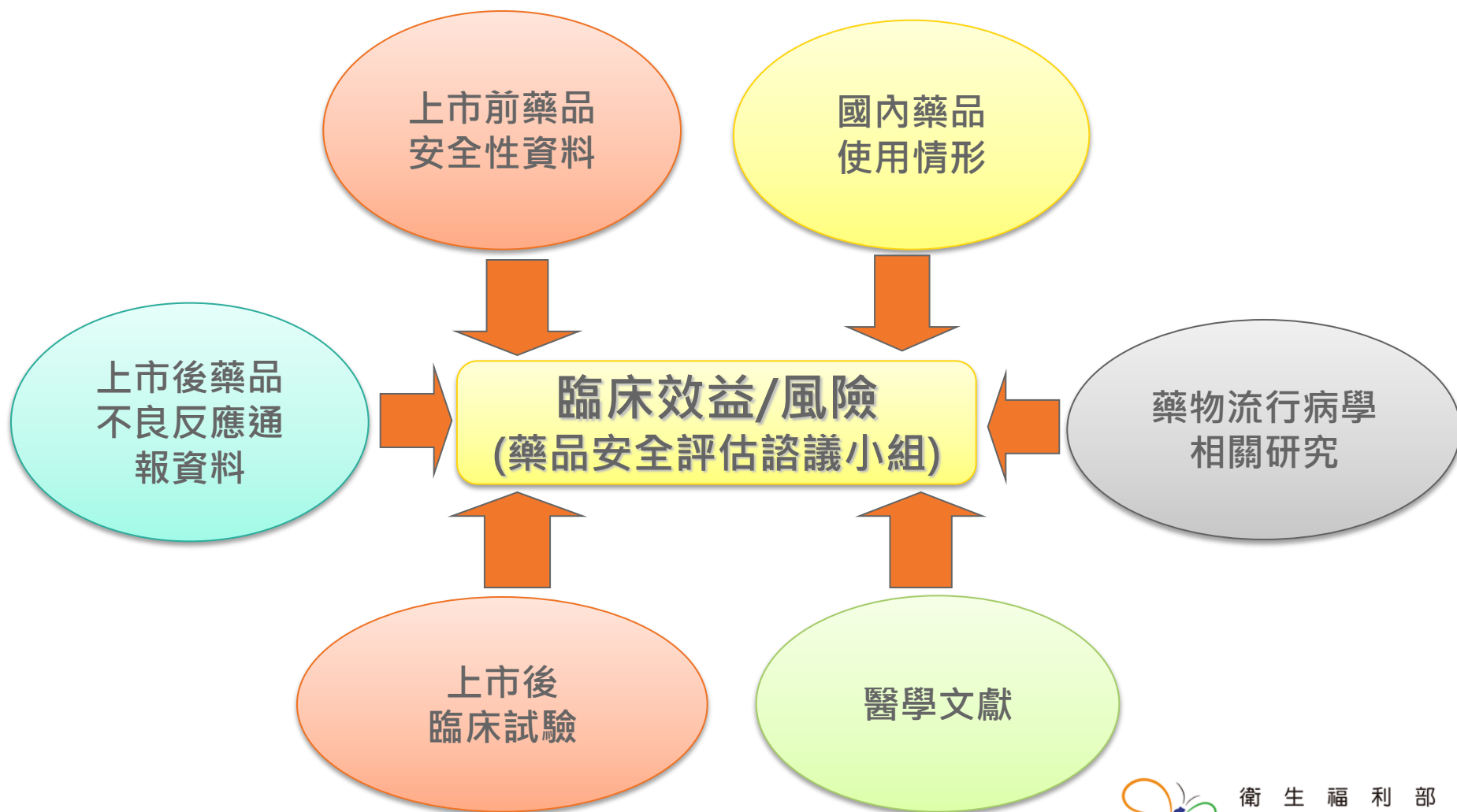
- 2018年共計監控107則警訊



藥品安全監視流程



藥品安全分析及評估



風險溝通之三階段

- 安全監控- 風險預告：
 - 先行發布新聞稿或風險溝通表，以提醒民眾及醫療人員注意。
- 風險分析及評估- 廣納意見：
 - 重要藥品安全議題
 - 公告藥品再評估，各界可提供資料及意見。
 - 邀請**醫學會**參與藥品安全評估諮詢小組會議
 - 給予**廠商當面陳述**之機會
- 風險控管- 政策說明及溝通：
 - 公告再評估結果
 - 涉及下市案件-召集藥商，討論下市相關處理原則，減少衝擊。

風險控制策略

風
險

低

- 發布警訊、加強藥袋標示

- 修改仿單：如加框警語、警語或注意事項

- 限縮使用：如加列禁忌、限縮適應症、列為後線使用藥品..等

- 執行藥品風險管理計畫

高

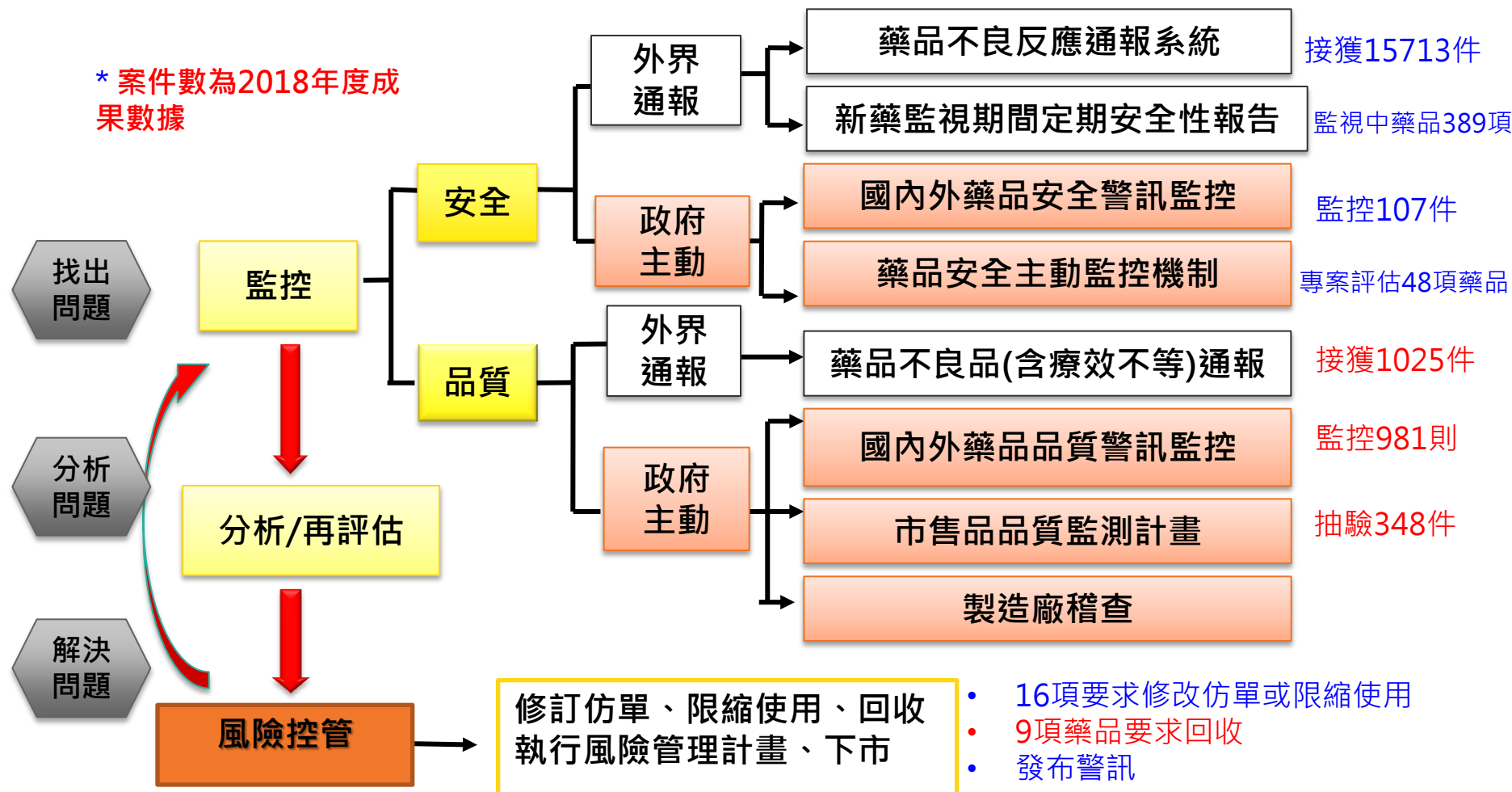
- 下市(廢止藥品許可證)



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

精實上市後藥品品質安全防護網

* 案件數為2018年度成果數據



未來展望

藥求安全，食在安心



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

參與國際組織藥品管理獲肯定

國際醫藥法規協和會 (ICH)	國際醫藥品稽查協約 組織(PIC/S)	亞太經濟合作會議 (APEC)
		
Established in 1990	Established in 1995	Established in 1989
成立國為美日歐三國及其協會。	成立於歐盟，相當於歐盟GMP。	澳洲總理霍克 (Robert Hawke) 倡議而成立
現有16個成員(28個觀察員)，其中亞太區成員包含台灣(2018年)、日本、新加坡、南韓及中國。	現有54成員，其中亞太區成員包含台灣(2013年)、香港、日本、南韓、馬來西亞、新加坡、泰國及印尼。	現有21成員亞太區域成員，包括台灣
Safety、Efficacy、Quality、Multi-disciplinary	GMP，藥品警訊	推動貿易暨投資自由、商業便捷化、經濟技術合作等領域，包含衛生醫藥

未來展望

- 針對重要藥品安全議題，建立藥商、政府及臨床(包括醫院及醫學會)之合作模式，共同進行藥品於本土使用之分析研究。
- 請宣導：
 - 應建立內部通報機制及專責單位(或人員)，並定期教育內部醫療人員對於藥品各項通報之認知。
 - 透過適當活動或方式，宣導民眾對於藥品各項通報之認知。
 - 請於所辦理與民眾相關之活動，增加宣導藥品各項通報管道。

藥品AI新世代



就是藥

good



ACCESSIBILITY



INTELLIGENCE

תודה
Dankie Gracias شكراً
Спасибо Merci Takk
Köszönjük Terima kasih
Grazie Dziękujemy Dėkojame
Ďakujeme Vielen Dank Paldies
Kiitos Täname teid 谢谢
Thank You Tak
感謝您 Obrigado Teşekkür Ederiz
Σας ευχαριστούμε 감사합니다
Bedankt Děkujeme vám
ありがとうございます
Tack



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>