

上市後藥品療效相等性監控機制之現況與展望

詹孟儒 楊博文 陳可欣 戴雪詠 鄒玫君

食品藥物管理局藥品及新興生技藥品組

摘 要

學名藥品於上市前雖經審查及確認其生體可用率及生體相等性情形，惟部分醫療人員或病患仍對於學名藥品之療效存有疑慮，因此，衛生署自98年起逐步建立藥品療效不等評估機制，包括建立藥品療效不等通報系統，並透過專家會議協助通報案件之評估，必要時針對疑似療效不等之藥品採取風險管控措施，以確保民眾用藥安全。自98至100年總計接獲疑似藥品療效不等之通報案件共計124件，通報藥品以中樞神經系統類藥品(約46%)及內分泌及代謝系統用藥(約19%)為主，藥品更換情形大部分為原廠藥品更換為學名藥品(約47%)。經評估該等通報案件，其中僅1項藥品因屬治療指數狹小藥品，少部分病患於更換藥品後有較明顯之臨床治療差異，對此已採取相關風險管控措施。有鑑於大部分通報案件多為零星通報個案，且常常缺乏臨床數據，尚難評估是否確實有療效不等之情形，因此未來除持續鼓勵醫療人員通報外，將與醫療機構合作，配合院內換藥之系統性分析機制，鼓勵其提供分析結果資料，以利政府有效掌握藥品療效相等性之情形，以確保民眾用藥安全。

關鍵詞：藥品療效不等、學名藥、藥品生體可用率及生體相等性試驗基準

前 言

隨著人口老化的趨勢，醫藥先進各國為解決醫療費用增加的問題，促進學名藥產業發展，以減少藥費支出，日益受到重視。所謂「學名藥」，依據衛生署藥品查驗登記審查準則第四條第二款之定義，係指與國內已核准之藥品具有同成分、同劑型、同劑量、同療效之製劑，所以理論上學名藥應該與原廠藥品具有相同之療效、品質及安全性。然而原廠藥品及各個不同廠牌之學名藥品，由於其配方、製程等差異，皆有可能發生療效不一致之情形。因此，在學名藥品於上市前審查及上市後管理過程，如何有效確保其療效相等性情形，實屬重要之藥政管理課題。

一、藥品上市前療效相等性之審查

學名藥依其劑型及藥效成分之特性，而有不

同生體相等性執行方式之考量，其中注射劑、口服溶液劑、耳用/眼用/鼻用製劑、皮膚外用製劑等劑型，因為吸收、分布途徑不受腸胃道之影響，或僅為局部作用之劑型，通常不需要執行生體相等性試驗。此外，水溶性及穿透性極佳之藥品成分亦毋須執行生體相等性試驗。

衛生署為確保學名藥品與原廠藥品具有相同之療效，自76年11月27日公告「藥品生體可用率及生體相等性試驗基準」⁽¹⁾，要求72年1月28日起列入新藥監視成分之學名藥品，如屬非經血管內給藥且能發生全身性作用者，在上市前，必須檢附生體相等性之人體研究報告，證明其以相同條件投與同一組人體時，其有效成分進入全身血液循環或作用部位之量與速率，無統計學上顯著差異，以證明其藥效與作用時間與原廠藥品相同。另基於風險管理考量，對72年1月28日前已上市之療效濃度範圍狹窄或可能有生體可用率疑慮之藥

品(例如：Digoxin、Carbamazepine、Rifampin、Nifedipine、Atenolol、Isosorbide dinitrate、Furosemide、Glyburide、Diltiazem HCl等品項)，回溯要求執行生體相等性試驗，以確保民眾用藥安全。衛生署並於98年4月2日發布施行「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」⁽²⁾，以與國際同步明確規範BA/BE試驗之品質。

二、藥品上市後療效相等性之管理

藥品於上市後因製程變更、配方變更等因素影響，可能進而影響既有生體可用率或生體相等性情形，因此，衛生署為強化藥品上市後變更之管理，參考美國「上市後配方製程改變管理規範」(Scale-up and Post-Approval Changes；SUPAC)⁽³⁾，制定藥品於上市後變更登記過程須執行生體可用率及生體相等性試驗之相關規定，要求藥品如有配方、批量、製造機器、製程或製造場所變更時，須依規定重新執行生體相等性試驗報告或溶離率曲線比對資料，以確保變更前後之藥效與品質之一致性。

三、藥品上市後療效相等性之監控

因部分醫療人員或病患對於學名藥品之療效存有疑慮，衛生署於98年起逐步建立藥品療效不等評估機制，包括於98年建置藥品療效不等通報機制，並建立通報格式及通報案件之作業程序，以受理醫療人員及民眾發現疑似藥品療效不等之通報，同時參考美國食品藥物管理局之療效不等評估委員會(Therapeutic Inequivalence Action Coordinating Committee)運作機制，邀請相關專家學者定期召開會議，協助通報案件之評估，必要時並採取風險管理措施，以保障民眾用藥安全。於99年建立線上通報系統，以方便民眾或醫療人員進行通報。並有鑑於藥品發生疑似療效不等之情形，亦可能與其品質缺失有關，因此於100年將藥品療效不等評估機制計畫與藥品不良品通報計畫結合，整合相關專家資源，同時探討藥品品質及療效相等性之問題。此外，每年並透過辦理宣導說明會，鼓勵醫療人員發現藥品疑似療效不等時進行通報。

材料與方法

一、資料來源

本研究之資料來源為自98至100年間所接獲之疑似藥品療效不等之通報個案，其中包括醫療人員或民眾透過「全國藥品療效不等通報系統」通報案件，以及主動自全國藥物不良反應通報系統所截取之疑似療效不等之通報案件。

二、評估流程

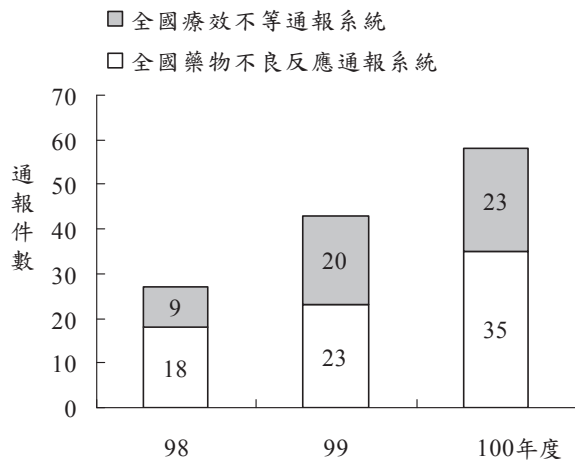
- (一)專業藥師初步評估：由專業藥師依據通報資料，針對所發生之疑似療效不等或不良反應情形，初步評估其與更換藥品間之相關性，必要時並詢問國內大型醫療機構是否發現類似之情形。
- (二)提會討論：具有相關性之通報個案，進一步提專家會議討論，評估是否須進一步採取後續調查及處理措施，例如請廠商提供藥品品質相關資料、查閱藥品上市前生體相等性文件等。

結果與討論

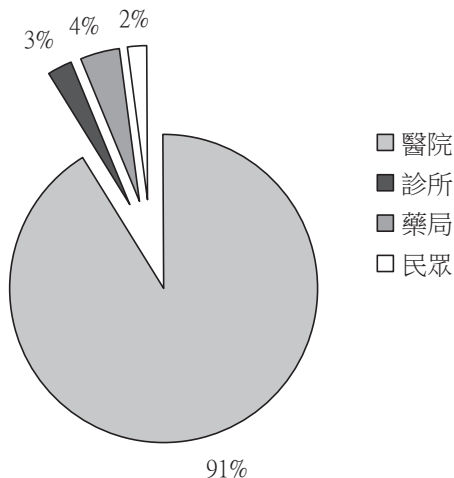
一、通報情形分析

自98至100年總計接獲124件疑似藥品療效不等通報案件(圖一)，其中76件為透過藥品療效不等通報系統所通報之案件，此外並主動自全國藥物不良反應通報系統截取疑似案件，共計48件。進一步分析通報案件來源，以健保局之醫事機構特約類別區分(圖二)，扣除資料來源不詳者，以醫院通報佔絕大多數(91%)，其餘通報來源如社區藥局、診所、廠商與民眾，其通報案件皆屬不多(少於9%)。

目前通報案件數似乎偏低，歸納可能之原因，包括醫事人員對於此通報機制仍屬陌生、無通報之法源依據、院方考量院內用藥政策而無法提供案例、病患流動至他院導致無法得知療效不等情形等。因此未來除須持續加強對醫事人員之宣導外，如何提升醫療機構對於此通報機制之重視亦甚為重要。



圖一、療效不等通報來源(依系統別)



圖二、療效不等通報來源(依特約別)

二、被通報藥品之藥理分類分析

分析通報藥品之藥理分類(表一)，依據MIMS之藥理分類⁽⁴⁾，其中「中樞神經系統用藥」共計57件(46%)，佔絕大多數；其次分別為「內分泌及代謝系統用藥」有32件(25.8%)及「心血管和造血系統用藥」有23件(18.5%)，而其餘藥理類別則皆少於4件。並以藥理細項分類進行分析，其中「抗焦慮、鎮靜安眠」(23件，18.5%)、「抗糖尿病藥物」(22件，17.7%)及「甲狀腺製劑」(10件，8.0%)通報案件皆達10件，且皆屬須長期使用之藥品。

表一、通報案件藥品之藥理分類

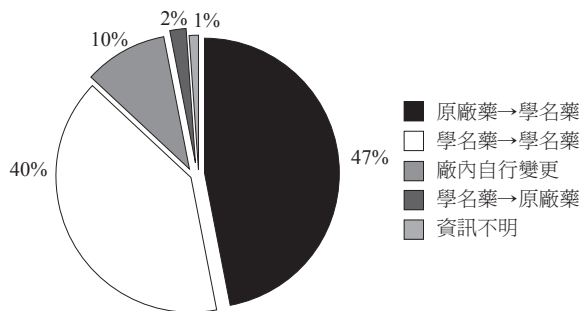
藥理分類	分類細項	小計	件數
中樞神經系統	抗帕金森氏症製劑	3	
	抗精神病	7	
	抗焦慮、鎮靜安眠	23	
	抗癲癇	6	
	抗憂鬱	6	57
	鴉片類鎮痛劑	7	
	麻醉鎮痛	2	
	解熱鎮痛劑(非鴉片類)	1	
	改善智力及神經強壯劑	2	
心血管和造血系統	β-阻斷劑	1	
	鈣離子拮抗劑	8	
	利尿劑	1	
	周邊血管擴張劑和腦激活劑	2	23
	脂質代謝異常用藥	2	
	抗凝血劑，抗血小板製劑和纖維蛋白溶解劑(血栓溶解劑)	9	
生殖泌尿系統	膀胱及攝護腺疾病藥物	1	1
內分泌和代謝系統	抗糖尿病藥物	22	32
	甲狀腺製劑	10	
胃腸道和肝膽系統	緩瀉劑，瀉劑	1	1
抗感染製劑	抗生素類	2	3
	抗病毒藥	1	
荷爾蒙製劑	雌性激素，黃體素和相關的合成藥物	1	1
維生素和礦物質	治療貧血藥	3	3

三、藥品更換情形分析

分析通報案件之藥品廠牌更換情形(表二)，總計有56種更換情形，其中僅被通報1件者有33種，被通報2件者有12種，而被通報3件或3件以上者僅11種，顯示大部分被通報之藥品更換情形多為零星通報案件。進一步分析其廠牌轉換情形(圖三)，其中半數為原廠藥品更換為學名藥，有59件(47.6%)，學名藥更換為其他學名藥者則有49件(40%)，廠內變更者則有13件(10.5%)，學名藥更

表二、藥品廠牌更換情形

累積通報數	分類	更換情形(%)	通報件數(%)
1件		33 (59)	33 (27)
2件		12 (21)	24 (19)
3件或3件以上		11 (20)	67 (54)
總計		56 (100)	124 (100)



圖三、通報案件之藥品變更情形

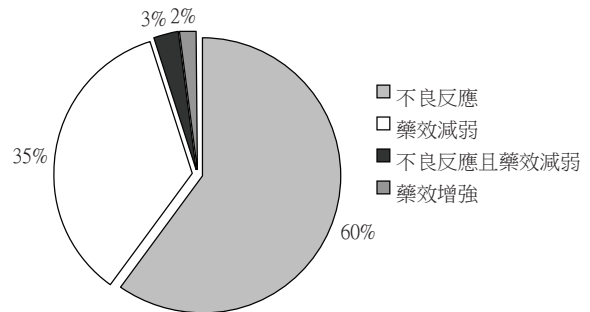
換為原廠藥有2件，1件資訊不明。

四、通報不良事件情形分析

藥品療效不等時，可能發生的影響，如藥效增加或減弱，而可能須進行病患藥品使用劑量之調整，此外亦有可能造成病患發生不良反應，其不良反應之發生原因，除包括與藥品劑量相關之藥品副作用或伴隨著疾病控制不佳所產生之不良反應外，亦有可能產生與藥品劑量無關之不良反應(如過敏)，此通常與藥品品質相關。經分析通報案件之不良事件情形(圖四)，其中主要為疑似替換藥品後產生不良反應(74件，59.7%)或藥效減弱(43件，34.7%)，其他如疑似藥效增強，或同時發生不良反應及藥效減弱等案件則皆少於5%。

五、通報案件之評估情形

多數之疑似療效不等通報案件，因多屬零星通報個案(即僅被通報1或2件者)或通報資料不完整，在缺乏系統性分析資料之情形下，經評估，皆難以認定有療效不相等之情形，但將持續追蹤未來是否有類似之通報案件。



圖四、通報案件之不良事件情形

而相同之藥品更換情形被通報3件或3件以上者共計有11種，其中大部分之情形，經評估，因可能與病患心理因素或藥品成癮有關(如安眠藥品)、通報資料不完整缺乏臨床數據、藥品製劑本身性質所造成之不良反應(如貼布製劑發生紅疹之不良反應)或更換非屬療效相等性之藥品等，皆初步排除與藥品療效不等之相關性，但將持續進行追蹤。惟其中有1項為甲狀腺機能減退症治療藥品，為原廠藥品，原委託國內製造廠製造，後改由國外製造廠製造，且使用不同配方，因屬治療指數狹小藥品，少部分病患於更換藥品後有較明顯之臨床治療差異，對此已要求廠商於藥品仿單加刊相關警語，並針對醫療人員傳遞用藥須知，以提醒醫療人員監控病患更換藥品後之療效相等性及不良反應情形。另有1項為含Metformin成分降血糖藥品，疑似更換藥品後產生腸胃不適(如腹痛)不良反應之通報案件，經評估後，由於腸胃不適為Metformin藥品常見之副作用，且該等通報案件之臨床數據缺乏或不完整，因此尚無法認定有療效不等之情形，惟考量Metformin為常用之降血糖藥品，未來擬將含該成分藥品列為後市場品質監測項目，主動抽驗市售品，以全面調查含該成分藥品品質。

六、展望

(一)加強醫療人員通報之宣導

雖然目前已建立全國藥品療效不等通報系統，惟目前通報數仍偏低，未來除持續加強對醫事人員通報之宣導外，並將透過與醫療

機構之藥劑部主管進行溝通，以強化醫療機構內主動通報之認知及意願。

(二)結合醫療機構內換藥之系統性分析機制

因目前通報個案多為零星通報案件，故僅就零星病患之疑似藥品療效不等或不良反應情形進行評估時，由於病患體質、病程、心生理因素、其他藥品併用情形等諸多因素，尚難以確認藥品是否確實有療效不等之情形。為有效取得藥品療效相等性之系統性分析資料，於100年與醫院試行合作建立醫療機構內更換藥品之系統性分析模式，進行Thyroxin及Pioglitazone成分藥品之療效相等性分析，利用客觀之檢驗數值做為評估之指標，回溯比較多位病患換藥前後之檢驗值差異，以利評估藥品療效相等性情形。此外，許多醫院皆積極建立院內更換藥品後療效相等性之評估機制⁽⁵⁾，未來將進一步健全療效相等性之評估模式以供醫療機構參考，並將建立獎勵機制，鼓勵醫療機構主動提供院內更換藥品後之系統性分析資料，以利政府掌握藥品療效相等性之情形。此外，有鑑於三高(高血壓、高血糖及高血脂)之治療藥品為國人主要之使用藥品，若發生藥品療效不等之情形，可能造成嚴重之不良反應，且其具有臨床檢驗數值可作為評估之參考，因此未來將以三高藥品作為主要監控品項。

(三)完善通報案件後續評估及調查機制

病患使用藥品後發生療效不等或不良反應，

亦可能與藥品品質發生缺失有關，例如藥品安定性結果偏離原核准規格、藥品保存不當等，因此未來將強化藥品療效不等評估與藥品品質監控機制進行連結，針對高度疑慮案件，要求廠商啟動品質調查及說明，如提供安定性試驗結果、相關變更紀錄等，以確實瞭解藥品品質情形，此外針對常被通報之藥品成分，並透過市售品品質監測計畫，全面調查含該成分藥品之市售品質，必要時採取後續風險管控措施，以確保民眾用藥安全。

參考文獻

1. 行政院衛生署。1987。藥品生體可用率及生體相等性試驗基準。76.11.27衛署藥字第700917號公告。
2. 行政院衛生署。2009。藥品生體可用率及生體相等性試驗準則。98.04.02衛署藥字第0980316265號令。
3. 美國「上市後配方製程改變管理規範」(Scale-up and Post-Approval Changes；SUPAC)。[<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070636.pdf>]。
4. MIMS藥物分類索引。[<http://www.mims.com/Taiwan/Browse/Classification/A>]。
5. 黃靖雅、何露菁。2011。某醫學中心評估藥品療效不等案例方法探討。藥物安全簡訊，35: 12-17。

The Current Status and Prospect of Therapeutic Equivalence Surveillance of Post-Marketing Pharmaceutical Products

MENG-JU CHAN, PO-WEN YANG, KE-HSIN CHEN, HSUEH-YUNG TAI AND MEIR-CHYUN TZOU

Division of Drug and New Biotechnology Products, FDA

ABSTRACT

Although TFDA has already reviewed and confirmed the bioavailability and bioequivalence data at the pre-marketing stage, some health providers or patients may still doubt about the efficacy of generic drugs. Therefore, TFDA has established the therapeutic equivalence surveillance mechanism of post-marketing pharmaceutical products since 2009, including founding the “National Drug Therapeutic Inequivalence Reporting System” and organizing the therapeutic equivalence assessment expert committee. From 2009 to 2011, TFDA received 124 cases via the “National Drug Therapeutic Inequivalence Reporting System”. Among those reported cases, more than half were central nervous system drugs (approximately 46%) and endocrine/metabolic system drugs (approximately 19%). Besides, most of the cases (47%) were due to replacement of brand name drugs to generic drugs. After assessing all the reported cases, only one case was found related to the drug with narrow therapeutic index. In this case, a small number of the patients had obvious difference in clinical outcome after drug replacement, and TFDA has already taken the corresponding risk managements. Reviewing those reported cases, most of them were single cases and lack of clinical data to support the therapeutic inequivalence status. In order to effectively control the situation of therapeutic equivalence of pharmaceutical products and ensure public health, TFDA will not only keep working to enhance the number of reported cases but also encourage medical institutions to provide their analytical data for reference.

Key words: therapeutic equivalence of pharmaceutical products, generic drug, bioavailability and bioequivalence trail of pharmaceutical products act