

## การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance)



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่  
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

จำนวนหน่วยกิต: 2 หน่วยกิต

ผู้เขียน: ญ.วิมล สุวรรณเกษาวงษ์

### บทนำ

องค์การอนามัยโลก ให้นิยาม “การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance; PV) ว่า หมายถึง ศาสตร์หรือกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจจับ (detection) การประเมิน (assessment) การทำความเข้าใจและการป้องกัน อาการไม่พึงประสงค์หรือปัญหาอื่นที่เกี่ยวข้องกับยา (drug-related problem) <sup>(1)</sup> ในขณะที่ที่กฎหมายของสหภาพยุโรป ให้ความหมายเชิงปฏิบัติการที่ครอบคลุมกิจกรรมเพื่อป้องกันอันตรายที่เกิดกับมนุษย์ อันเป็นผลของอาการไม่พึงประสงค์จากยา ไม่ว่าจะยานั้นจะเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติหรือไม่ก็ตาม หรือเป็นอันตรายที่ได้รับจากการปฏิบัติงาน (occupational exposure) ทั้งนี้ ยังรวมถึงกิจกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกิจกรรมการให้ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาที่ทันเวลาแก่ผู้ป่วย บุคลากรทางการแพทย์และประชาชน <sup>(2)</sup>

การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา เดิมรู้จักกันภายใต้คำว่า “drug safety monitoring” <sup>(3)</sup> เป็นกิจกรรมที่มีการดำเนินการในประเทศที่พัฒนาแล้วหลายแห่ง แต่ยังไม่ใช้รูปแบบของความร่วมมือในระดับนานาชาติ จนกระทั่งเกิดโศกนาฏกรรมการเกิดภาวะทารกวิรูปในผู้ที่ใช้ยาทาลิดโดไมด์ (thalidomide) เป็นเหตุให้เกิดข้อเรียกร้องให้พัฒนาระบบการติดตามความปลอดภัยด้านยาระดับนานาชาติ ซึ่งต่อมาในปี ค.ศ. 1968 องค์การอนามัยโลกได้จัดตั้งระบบดังกล่าวขึ้นภายใต้ชื่อ “WHO Programme for International Drug Monitoring; PIDM” เพื่อให้เกิดร่วมมือกันในการติดตามและบ่งชี้อันตรายที่เกิดจากการใช้ยาของประเทศสมาชิกต่าง ๆ ทั่วโลก โดยมี Uppsala Monitoring Centre (UMC) ซึ่งเป็นศูนย์ประสานงานองค์การอนามัยโลกสำหรับเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยานานาชาติ (WHO Collaborating Centre for International Drug Safety Monitoring) ทำหน้าที่รับผิดชอบด้านวิชาการและบริหารจัดการการดำเนินงาน ซึ่งครอบคลุมการส่งเสริมพัฒนาระบบ การดูแลฐานข้อมูลรายงานที่ได้รับจากประเทศสมาชิก (WHO VigiBase) การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงอย่างรวดเร็วและส่งกลับ (feedback) ไปยังประเทศสมาชิก เพื่อพิจารณาดำเนินการจัดการความเสี่ยงต่อไป อันจะช่วยให้เกิดการใช้อย่างปลอดภัย เหมาะสม และมีประสิทธิภาพมากขึ้น ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1978 <sup>(4,5)</sup>

## ความสำคัญและความจำเป็น

การอนุมัติทะเบียนตำรับยาก่อนออกจำหน่ายเป็นการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงด้วยการอ้างอิงหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ด้านคุณภาพ (quality) ความปลอดภัย (safety) และประสิทธิภาพ (efficacy) ของผลิตภัณฑ์ ที่ได้จากการศึกษาวิจัยในขั้นตอนการพัฒนา หากผลการศึกษา (ณ เวลาที่ประเมิน) บ่งชี้ว่าประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจะได้รับการอนุมัติให้ออกจำหน่าย แต่ด้วยข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย ทำให้ข้อมูลดังกล่าวไม่เพียงพอที่จะประกันความปลอดภัยเมื่อยาออกสู่ตลาด เนื่องจากมีบริบทการใช้ยาที่แตกต่างจากการศึกษาวิจัย กล่าวคือ ผลการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองไม่สามารถยืนยันความปลอดภัยในมนุษย์ได้เสมอ การทดลองทางคลินิก (clinical trials) ระยะที่ 1-3 ที่ไม่สอดคล้องกับการใช้ยาในเวชปฏิบัติ (clinical practice) เช่น จำนวนตัวอย่างที่น้อยทำให้ไม่สามารถตรวจพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดขึ้นน้อยแต่ร้ายแรง (rare but serious ADR) คุณลักษณะผู้ป่วยที่ศึกษาและข้อบ่งชี้ที่ใช้มีความจำเพาะ มีการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อการศึกษา รวมถึงระยะเวลาการศึกษาที่สั้น ทำให้ไม่สามารถตรวจพบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) อันตรายในประชากรกลุ่มเสี่ยง และอาการไม่พึงประสงค์จากยาประเภทที่เกิดล่าช้า (late ADR) ดังนั้น จึงมีความจำเป็นต้องมีการติดตามรวบรวมข้อมูลรายงานการเกิดเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในเวชปฏิบัติ ทั้งนี้ เพื่อบ่งชี้ความเสี่ยงชนิดใหม่ๆ ที่ตรวจพบภายหลังยาออกสู่ตลาด<sup>(6)</sup> ดังรายงานการทบทวนวรรณกรรมที่พบว่า ในช่วงปี ค.ศ. 1953-2013 มียาจำนวน 462 ทะเบียนตำรับ ถูกเพิกถอนภายหลังยาออกสู่ตลาดด้วยสาเหตุจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ยา โดยสาเหตุที่พบมากที่สุด คือ การเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity)<sup>(7)</sup>

นอกจากนี้ เนื่องจากแต่ละประเทศมีบริบทที่แตกต่างกัน ไม่ว่าจะเป็นระบบสาธารณสุขการกำกับดูแลด้านยา โรคเฉพาะถิ่น เชื้อชาติ/พันธุกรรม หรือวิถีชีวิต (life style) ของประชาชน ปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลต่อความปลอดภัยจากการใช้ยาได้ ตัวอย่างเช่น อุบัติการณ์การเกิดภาวะผื่นผิวหนังรุนแรงกลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome (SJS) จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV<sup>(8)</sup> พันธุกรรมของผู้ป่วย (human leukocyte antigens; HLAs) มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น ภาวะผื่นผิวหนังรุนแรงจากยา allopurinol และ carbamazepine สัมพันธ์กับยีน HLA-B\*58:01 และยีน HLA-B\*15:02<sup>(9-13)</sup> ภาวะ pure red cell aplasia (PRCA) จาก Erythropoietin กับยีน HLA-DRB1\*09-DQB1\*0309<sup>(14)</sup> และการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา isoniazid กับรูปแบบพันธุกรรมของยีน N-acetyltransferase 2 (NAT2)<sup>(15)</sup> ด้วยเหตุนี้ ทุกประเทศจึงมีความจำเป็นต้องพัฒนาระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา เพื่อเพิ่มศักยภาพการบริบาลผู้ป่วย (patient care) และงานด้านสาธารณสุข (public health program) ปัจจุบัน WHO PIDM มีประเทศสมาชิกและสมาชิกสมทบ (associate member) ทั้งที่เป็นประเทศพัฒนาและกำลังพัฒนา รวมกว่า 150 ประเทศ WHO VigiBase มีรายงานสะสมรวมมากกว่า 20 ล้านฉบับ<sup>(5)</sup> ประเทศไทยได้สมัครเข้าร่วมเป็นประเทศสมาชิกลำดับที่ 26 ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 และส่งรายงานเฉลี่ยปีละ 3-4 หมื่นฉบับไปยังองค์การอนามัยโลก<sup>(16)</sup>

## เป้าหมายและขอบเขต

ในยุคแรกๆ การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาเน้นการค้นหาคำร้องใหม่ๆ ด้วยการรวบรวมข้อมูลความปลอดภัยวิธี spontaneous reporting โดยการร้องขอให้แพทย์รายงานประสบการณ์เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ส่งไปยังหน่วยงาน/ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของประเทศนั้นๆ<sup>(17,18)</sup> ต่อมาได้ขยายเป้าหมายกว้างขึ้น ไม่เพียงค้นหาความเสี่ยงใหม่ๆ หากแต่เพิ่มคุณภาพการบริการผู้ป่วยและความปลอดภัยการใช้จ่ายในงานด้านสาธารณสุข ขยายขอบข่ายการดำเนินงานด้านผลิตภัณฑ์ครอบคลุมถึงผลิตภัณฑ์สมุนไพร ยาแผนโบราณ ชีววัตถุ (biologicals) ผลิตภัณฑ์เลือด (blood product) วัคซีนและเครื่องมือแพทย์ ประเด็นความปลอดภัย นอกเหนือจากอาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ให้รวมถึงปัญหาอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย เช่น การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) การใช้ยาไม่ได้ผล (therapeutic ineffectiveness or lack of effect) การใช้อย่างนอกเหนือข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติ (off-labelled use) การใช้ในทางที่ผิด (abuse and misuse) ผลิตภัณฑ์ตกมาตรฐาน/ปลอม รวมถึงปัญหาการผลิตหรือการกระจายที่อาจส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของยา<sup>(1)</sup> นอกจากนี้ ยังมีการประยุกต์ใช้วิธีการทางระบาดวิทยาทางยา (pharmacoepidemiology) ในการดำเนินงาน ผนวกงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาเข้าเป็นส่วนหนึ่งของแผนการจัดการความเสี่ยงด้านยา<sup>(19,20)</sup> รวมถึงเชื่อมโยงกับงานเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) ในการค้นหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากับสารพันธุกรรม<sup>(9-15)</sup> และเพื่อให้ระบบงานในแต่ละประเทศเป็นไปอย่างเป็นมาตรฐานเดียวกัน องค์การอนามัยโลกได้พัฒนาตัวชี้วัดในการประเมินระบบประกอบด้วยตัวชี้วัดด้านโครงสร้าง กระบวนการและผลลัพธ์/ผลกระทบ (outcome/impact) การดำเนินงานของระบบ<sup>(21)</sup>

## การบริหารจัดการระบบ

ในแต่ละประเทศจะมีการมอบหมาย/แต่งตั้งหน่วยงานรับผิดชอบการบริหารจัดการระบบอย่างเป็นรูปธรรม เพื่อทำหน้าที่พัฒนาระบบให้มีประสิทธิภาพ กำหนดแบบรายงานที่เป็นมาตรฐาน รวบรวมและจัดการข้อมูลรายงานที่ได้รับ รวมถึงค้นหาและประเมินสัญญาณความเสี่ยง และจัดทำข้อเสนอแนะเพื่อการลดความเสี่ยงที่เกิดขึ้น โดยหน่วยงานที่จัดตั้งขึ้นอาจสังกัดหน่วยกำกับดูแลด้านยาของประเทศ เช่น ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ของประเทศไทย<sup>(16)</sup> หรืออาจเป็นหน่วยงานอิสระ เช่น The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb ของประเทศเนเธอร์แลนด์ หรือสังกัดมหาวิทยาลัย เช่น The National Centre of Drug Information and Adverse Drug Reaction, Hanoi University of Pharmacy ของประเทศเวียดนาม โดยหน่วยงานอิสระเหล่านี้มีการทำงานเชื่อมโยงกับหน่วยงานกำกับดูแลด้านยาในการจัดการสัญญาณความเสี่ยงที่พบ<sup>(17,18)</sup> สำหรับรูปแบบการบริหารจัดการระบบ พบว่า ในบางประเทศนอกจากจัดตั้งศูนย์ส่วนกลางแล้ว ยังมีการจัดตั้งศูนย์ในระดับภูมิภาคอีกด้วย เช่น ประเทศเกาหลีใต้<sup>(22)</sup>

## กระบวนการดำเนินงาน

กระบวนการดำเนินงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา ประกอบด้วย 3 กิจกรรมหลัก ได้แก่ การเก็บรวบรวมข้อมูล การจัดการสัญญาณ และการจัดการความเสี่ยง ซึ่งครอบคลุมการสื่อสารความเสี่ยง และประเมินผลลัพธ์หรือผลกระทบที่เกิดจากมาตรการที่กำหนด<sup>(23)</sup>

**1. การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection)** เป็นกิจกรรมการเก็บและจัดการข้อมูลความปลอดภัยด้านยาเพื่อใช้ในการค้นหาสัญญาณความเสี่ยงใหม่หรือความเสี่ยงที่มีการเปลี่ยนแปลง โดยการรวบรวมข้อมูลรายงานความปลอดภัยผู้ป่วยเฉพาะราย (individual case safety reports) จากแหล่งข้อมูลที่แตกต่างกัน ทั้งที่เป็นรายงานซึ่งไม่ได้กำหนดวิธีการเก็บอย่างเป็นระบบ (unsolicited report) ได้แก่ spontaneous report วรรณกรรมทางการแพทย์/ด้านสาธารณสุข เว็บไซต์ของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง หรือแหล่งข้อมูลอื่น ๆ เช่น การประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง/ราชวิทยาลัยทางการแพทย์ รวมถึงเว็บไซต์ต่าง ๆ และสื่อสังคมออนไลน์ หรือเป็นรายงานซึ่งมีการกำหนดวิธีการเก็บข้อมูลอย่างเป็นระบบ (solicited report) ได้แก่ รายงานที่ได้จากการศึกษาวิจัยต่าง ๆ เช่น การทดลองทางคลินิก การศึกษาระบาดวิทยาทางยา นอกจากนี้ อาจเป็นรายงานที่ได้จากข้อตกลงทางสัญญา (contractual agreement) ระหว่างกันของผู้ประกอบการในการแลกเปลี่ยนข้อมูล หรือรายงานที่ได้รับจากหน่วยกำกับดูแลด้านยา<sup>(24)</sup>

วิธีการเก็บข้อมูลในการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance methods) ภายหลังจากออกสู่ตลาดที่ใช้ในงานประจำทางปฏิบัติ (routine practice) ประกอบด้วย Spontaneous reporting เป็นวิธีการหลัก และเสริมด้วยวิธี intensified ADR reporting, targeted reporting หรือ cohort event monitoring ขึ้นกับปัจจัยด้านความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์นั้น ๆ แต่ละวิธีจะมีความแตกต่างกันทั้งด้านผลิตภัณฑ์ ประชากร และขอบเขตที่ต้องรายงาน ซึ่งสรุปได้ดังนี้

**1.1. Spontaneous reporting (SR)**<sup>(25,26)</sup> เป็นวิธีการพื้นฐานที่ทุกประเทศใช้ในการเก็บข้อมูล โดยการร้องขอให้บุคลากรทางการแพทย์ผู้ประกอบการหรือผู้ป่วยรายงานประสบการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาไปยังหน่วยงานที่รับผิดชอบ ข้อดี คือ สามารถดำเนินการได้ง่ายและต่อเนื่อง ครอบคลุมเหตุการณ์การไม่พึงประสงค์จากยาทุกชนิดและทุกกลุ่มประชากร เสียค่าใช้จ่ายน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการอื่น สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงใหม่ ๆ หรือที่เกิดขึ้นน้อย ข้อจำกัด คือ พบปัญหาการรายงานต่ำกว่าความเป็นจริง ข้อมูลไม่สมบูรณ์ มีอคติ (bias) ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) มักไม่แน่นอน ยากในการประเมิน ADRs ชนิดเกิดล่าช้ารวมถึงไม่สามารถประเมินความเสี่ยงในเชิงปริมาณได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ช้ยา

**1.2. Intensified (stimulated) ADR reporting**<sup>(27)</sup> เป็นวิธีที่มีรูปแบบเดียวกับ spontaneous reporting แต่มีการดำเนินกิจกรรมบางอย่างเพื่อกระตุ้น หรืออำนวยความสะดวกในการรายงาน มักใช้เฝ้าระวังที่ยา

ออกสู่ตลาดในช่วงแรก ๆ (early phase) ตัวอย่าง เช่น Black triangle scheme: Medicine under additional monitoring ของสหภาพยุโรปที่กำหนดให้แสดงเครื่องหมายสามเหลี่ยมหัวกลับสีดำเพื่อแสดงว่าเป็นยาที่อยู่ในช่วงเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด Japan-Early Post-Marketing Phase Vigilance (EPPV) ซึ่งเป็นวิธีการติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ในประเทศญี่ปุ่น<sup>(29)</sup> หรือ การติดตามความปลอดภัยของยา (Safety Monitoring Program: SMP) ที่เป็นเงื่อนไขของการขึ้นทะเบียนของผลิตภัณฑ์ยาใหม่และชีววัตถุใหม่ในประเทศไทย<sup>(30)</sup>

**1.3. Targeted spontaneous reporting (TSR)**<sup>(26)</sup> เป็นวิธีที่ประยุกต์จากวิธี spontaneous reporting ในประชากรกลุ่มเป้าหมาย เพื่อการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์บางชนิด หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยาบางชนิดที่สนใจ เพื่อช่วยลดข้อจำกัดของวิธี spontaneous reporting คือ สามารถประเมินความเสี่ยงในเชิงปริมาณได้ ด้วยการคำนวณอุบัติการณ์ (incidence) หรืออัตราการรายงาน (reporting rate) เพราะทราบจำนวนผู้ป่วยที่เข้ายา ประกอบด้วยขั้นตอนการกำหนดผลิตภัณฑ์และ/หรือความเสี่ยงที่สนใจ สร้างชุดคำถามที่ครอบคลุมประเด็นที่เกี่ยวข้อง ติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายโดยอาจเก็บข้อมูล ADR ทุกชนิดหรือเฉพาะที่สนใจ มีการใช้วิธีดังกล่าวสำหรับเฝ้าระวังการใช้ยาในงานสาธารณสุข (public health program) เช่น กลุ่มยาต้านไวรัส<sup>(31,32)</sup>

**1.4. Cohort event monitoring (CEM)**<sup>(25,26)</sup> เป็นวิธีที่ใช้เฝ้าระวังความปลอดภัยยาที่มีข้อมูลจำกัด ด้วยการศึกษาย้อนไปข้างหน้าโดยการสังเกตการณ์ผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายแบบ (prospective observational cohort study) ภายในระยะเวลาที่กำหนด เน้นเก็บข้อมูลเหตุการณ์ทั้งหมดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายทุกคน ด้วยการสัมภาษณ์หรือใช้แบบสอบถาม ข้อดี คือ ได้ข้อมูลที่ค่อนข้างสมบูรณ์ สามารถบ่งบอกคุณลักษณะและค้นหาสัญญาณความเสี่ยงใหม่ ๆ การเกิดอันตรกิริยา ปฏิกิริยาอื่น ๆ รวมถึงปัญหาการใช้ยาไม่ได้ผล (lack of effect) ได้แต่เนิ่น ๆ สามารถคำนวณอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ แต่ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ค่อนข้างยุ่งยาก ค่าใช้จ่ายสูงเมื่อเทียบกับวิธีอื่น อาจประสบปัญหาไม่สามารถติดตามผู้ป่วย ไม่สามารถตรวจพบปัญหาที่เกิดขึ้นน้อย (rare cases) ตัวอย่างการเฝ้าระวังด้วยวิธีนี้ เช่น Prescription Event Monitoring ในสหราชอาณาจักร The Intensive Medicines Monitoring Programme (the IMMP) ในประเทศนิวซีแลนด์<sup>(33,34)</sup> ช่วงเวลาต่อมาได้มีการประยุกต์ใช้วิธีนี้เป็นส่วนหนึ่งของมาตรการจัดการความเสี่ยงด้านยา<sup>(35)</sup>

นอกจากนี้ ด้วยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยี ปัจจุบันมีความพยายามที่จะใช้ประโยชน์จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic health records: EHR) ของโรงพยาบาล เพื่อสนับสนุนกิจกรรมงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพื่อการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงด้วยเทคนิคการทำเหมืองข้อมูล (data mining)<sup>(36)</sup>

**2. การจัดการสัญญาณ (Signal management)** เป็นชุดกิจกรรมของการบ่งชี้ความเสี่ยงใหม่ๆ ที่สัมพันธ์กับสารสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยา หรือความเสี่ยงที่ทราบอยู่ก่อนแต่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เช่น ความรุนแรงหรือความถี่การเกิดความเสี่ยงดังกล่าว จัดทำข้อเสนอแนะเพื่อป้องกัน ควบคุม/ลดความเสี่ยงดังกล่าวด้วย

มาตรการต่าง ๆ ทั้งที่เป็นมาตรการทางกฎหมาย การสื่อสารความเสี่ยงและ/หรือการเฝ้าระวังความเสี่ยงนั้น ๆ สรุปได้เป็น 3 ขั้นตอนหลัก ได้แก่ การตรวจจับสัญญาณ การจัดลำดับความสำคัญของสัญญาณ และการประเมินสัญญาณ<sup>(37)</sup>

**2.1. การตรวจจับสัญญาณ (signal detection)** เป็นขั้นตอนการค้นหายาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่บ่งชี้ว่าศักยภาพหรืออาจเป็นความเสี่ยง (potential risk) เป็นการตรวจสอบความสัมพันธ์เบื้องต้น สามารถแบ่งวิธีการตรวจจับสัญญาณเป็น 2 วิธี คือ

**(1) แบบดั้งเดิม (traditional pharmacovigilance method)**<sup>(38,39)</sup> เป็นการตรวจจับสัญญาณเชิงคุณภาพที่ใช้มาตั้งแต่ช่วงแรก (early phase) ของงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา เหมาะกับฐานข้อมูลที่มีรายงานจำนวนน้อย ข้อมูลมีคุณภาพดีและมีปริมาณเพียงพอต่อการประเมินหรือสามารถติดตามข้อมูลเพิ่มเติมได้ สามารถตรวจจับสัญญาณด้วยการประเมินรายงานผู้ป่วยเฉพาะรายหรือชุดข้อมูลรายงาน (individual cases or case series review) โดยผู้เชี่ยวชาญหรือผู้ที่ผ่านการฝึกอบรม เพื่อค้นหาความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ทราบมาก่อนจากรายงานที่มีลักษณะเด่นที่มีรูปแบบคล้ายกัน ประมาณ 3-9 ฉบับ หรือรายงาน 1 ฉบับที่มีคุณภาพดีเพียง 1 ฉบับ (index case) และ/หรือด้วยวิธีการวิเคราะห์ข้อมูลสะสมในภาพรวม (aggregated analysis) ด้วยสถิติอย่างง่าย เช่น จำนวนรายงาน (absolute number) สัดส่วน หรือ อัตราการรายงาน (reporting rate)

**(2) การทำเหมืองข้อมูล (data mining algorithm)**<sup>(40,41)</sup> เป็นการตรวจจับสัญญาณเชิงสถิติด้วยวิธีการทำเหมืองข้อมูลและวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วยสถิติขั้นสูงเพื่อเป็นเครื่องมือช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจจับสัญญาณ เนื่องจากจำนวนรายงานที่ได้รับมากขึ้นเกินกว่าที่จะใช้วิธีแบบดั้งเดิม เหมาะสำหรับฐานข้อมูลเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาขนาดใหญ่ มีข้อมูลที่หลากหลาย กระจัดกระจาย โดยวิธีการวิเคราะห์ค่าความไม่เป็นสัดส่วน (disproportionality analysis method) ของรายงาน ด้วยการวัดอัตราส่วน (ratio) ของสัดส่วนจำนวนรายงานที่ได้รับ (observed proportion) เทียบกับสัดส่วนจำนวนรายงานที่คาดหวัง (expected proportion) ที่คำนวณจากรายงานในฐานข้อมูลเดียวกันของยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สนใจ ด้วยกรอบแนวคิดของ case/non-case approach โดยมีวิธีและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์แตกต่างกัน แบ่งได้เป็น 2 วิธี ตามสถิติที่ใช้วิเคราะห์ คือ **(1) วิธีสถิติแบบดั้งเดิม (classical statistics method)** เช่น Proportional Reporting Ratio (PRR) หรือ Reporting Odds Ratio (ROR) และ **(2) วิธีสถิติแบบเบย์ (Bayesian statistics)** เช่น วิธี Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) และวิธี The Bayesian Propagation Neural Network analysis (BCPNN) อนึ่ง แม้จะมีวิธีการวิเคราะห์มากมายหลายวิธี แต่ก็ยังไม่มียูนิคัลที่ยอมรับเป็นมาตรฐานเทียบ (gold standard) เพราะแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อจำกัดที่แตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น ขนาดและคุณลักษณะของฐานข้อมูล กฎการยอมรับ (decision rule) ว่าสัญญาณ ได้แก่ ค่าความไม่เป็นสัดส่วนของการรายงาน (a signal of disproportionate reporting) ค่าประมาณความแม่นยำ (precision estimate) เช่น Chi squared

Test ( $\chi^2$ ), Standard error (SE) และเกณฑ์ระดับที่ยอมรับ (threshold) รวมถึงเงื่อนไขจำนวนรายงานขั้นต่ำ เช่น อย่างน้อยต้องมีรายงานที่สนใจตั้งแต่ 3 ฉบับขึ้นไป

**2.2. การจัดลำดับความสำคัญของสัญญาณ (signal prioritization)** <sup>(37,42,43)</sup> เป็นขั้นตอนการวิเคราะห์และจัดลำดับสัญญาณที่ได้จากขั้นตอนการตรวจจับสัญญาณว่า ในการนำเข้าสู่ขั้นตอนการประเมินสัญญาณสรุปได้เป็น 2 ขั้นตอน **ขั้นตอนแรก** เป็นการวิเคราะห์ความสำคัญจากผลกระทบของสัญญาณ ด้วยการพิจารณาปัจจัยความหนักแน่นของหลักฐาน (strength of evidence) ความสำคัญทางการแพทย์ (clinical importance) โอกาสของการป้องกัน (potential for prevention) และโอกาสกระทบต่อสาธารณสุข (potential impact on public health) **ขั้นตอนที่สอง** เป็นการจัดลำดับสัญญาณในการนำเข้าสู่ขั้นตอนการประเมิน โดยพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ ที่บ่งชี้ถึงความจำเป็นเร่งด่วนที่ต้องดำเนินการ เช่น เป็นสัญญาณที่เกิดกับประชากรกลุ่มเปราะบาง (vulnerable population) เป็นสัญญาณความเสี่ยงของยาใหม่หรือวัคซีน เป็นรายการที่อยู่ระหว่างการเฝ้าระวัง เป็นกรณีพิเศษ เป็นประเด็นที่อยู่ในความสนใจของสื่อหรือประชาชนส่วนใหญ่เข้าใจว่าเป็นความเสี่ยง มีการรายงานจากหลายประเทศ/พื้นที่ หรือเกี่ยวข้องกับกฎ ระเบียบ ข้อบังคับทางการเมือง (political obligation) โดยสามารถวิเคราะห์วิธีเชิงคุณภาพ ด้วยการตัดสินใจทางคลินิก (clinical judgment) จากการพิจารณาข้อมูลด้านความสำคัญทางคลินิก ระบาดวิทยาทางยาและเภสัชวิทยา หรือวิเคราะห์วิธีเชิงปริมาณ ด้วยการประเมินค่าน้ำหนักหรือปริมาณข้อมูลที่เกี่ยวข้อง เช่น ความถี่และปริมาณของการรายงาน ระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูล ความน่าจะเป็นของความสัมพันธ์ (เช่น ค่าความไม่แน่นอนสัดส่วนของการรายงาน) และช่วงเวลาของเหตุการณ์ (เช่น time to onset)

**2.3. การประเมินสัญญาณ (signal evaluation/assessment)** <sup>(37,39)</sup> เป็นขั้นตอนการประเมินในรายละเอียดถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากชุดข้อมูลรายงาน (case series) ที่ได้รับ ครอบคลุมประเด็นความหนักแน่นของความสัมพันธ์ (strength of association) ความสม่ำเสมอของข้อมูล (consistency of data) ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยากับผลที่เกิดขึ้น (exposure-response relationship) ความน่าเชื่อถือทางชีวภาพ (biological plausibility) หลักฐานผลการทดลอง (experiment finding) การเปรียบเทียบ (analogy) รวมถึงลักษณะและคุณภาพของข้อมูล (nature and quality of the data) ของรายงาน สามารถแบ่งผลการประเมินได้เป็น 3 ระดับ ตามหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนหรือโต้แย้ง ได้แก่ 1) สัญญาณที่ผ่านการประเมิน (verified signal) 2) สัญญาณที่ต้องติดตาม (monitor signal) และ 3) สัญญาณที่ถูกปฏิเสธ (refuted signal) <sup>(44)</sup> สัญญาณที่ผ่านการประเมิน (verified signal) ซึ่งสรุปได้ว่าสัญญาณที่ค้นพบเป็นความเสี่ยง (identified risk) หรืออาจเป็นความเสี่ยง (potential risk) ก็จะจัดทำข้อเสนอแนะการดำเนินการเพื่อการจัดการเสี่ยงต่อไป

**3. การจัดการความเสี่ยง** <sup>(20,22)</sup> เป็นชุดกิจกรรมที่ต่อเนื่องจากขั้นตอนการจัดการสัญญาณ เป็นการตัดสินใจกำหนดมาตรการเพื่อป้องกัน ควบคุม หรือลดโอกาสและความรุนแรงของสัญญาณที่เป็นความเสี่ยง

(identified risk) มาตรการที่ใช้ อาจเป็นมาตรการทางกฎหมาย เช่น การจำกัดการใช้ยา (จำกัดข้อบ่งใช้ ขนาดบรรจุ หรือการสั่งใช้/จ่าย) การเพิ่มข้อความคำเตือนตามกฎหมาย หรือการยกเลิกทะเบียนตำรับยา หรืออาจเป็น มาตรการสื่อสารความเสี่ยงให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียหรือสาธารณชน (public) ได้ทราบ เช่น การแก้ไขเอกสารกำกับยา ในหัวข้อ ข้อมูล อาการไม่พึงประสงค์จากยา ข้อควรระวัง คำเตือน หรือข้อห้ามใช้ หรือแจ้งเตือนข้อมูลความเสี่ยง ผ่านสื่อต่าง ๆ โดยการสื่อสารความเสี่ยงนั้น สามารถดำเนินการได้ในทุกขั้นตอนของงานเฝ้าระวังความปลอดภัย ด้านยา ด้วยรูปแบบและกลไกต่าง ๆ เป้าหมายเพื่อให้บุคลากรทางแพทย์และผู้ป่วยใช้ประกอบการตัดสินใจ เลือกรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสมและปลอดภัย ในกรณีเป็นสัญญาณที่อาจเป็นความเสี่ยง (potential risk) สามารถกำหนดให้เป็นรายการยาหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ต้องจับตามองหรือเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ กระบวนการจัดการความเสี่ยงยังครอบคลุมกิจกรรมการทบทวนความเสี่ยงโดยการประเมินประสิทธิผลการ ดำเนินการหรือผลลัพธ์ของมาตรการที่กำหนดอีกด้วย

## สรุป

การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา เป็นการดำเนินงานภายหลังผลิตภัณฑ์ยาออกสู่ตลาด ครอบคลุมชุด กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเก็บรวบรวมข้อมูลความเสี่ยง/อันตรายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในงานเวชปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับ การใช้ยา การจัดการสัญญาณเพื่อค้นหาอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่คาดหมาย (unexpected ADR) หรือที่มีการเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะไปจากเดิม และการจัดการความเสี่ยง เพื่อควบคุม/ลดความเสี่ยงที่พบให้อยู่ในระดับ ที่ยอมรับได้ รวมถึงกิจกรรมอื่น ๆ ที่ส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างปลอดภัยและเหมาะสม การดำเนินงานดังกล่าวนี้ ต้องได้รับความร่วมมือจากผู้มีส่วนได้ส่วนเสียทุกภาคส่วน ทั้งบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ป่วย ผู้ประกอบการและ หน่วยกำกับดูแลด้านยา นอกจากนี้ ยังต้องอาศัยองค์ความรู้ที่หลากหลายในการสนับสนุนการดำเนินงาน เช่น ความรู้ด้านเภสัชวิทยา พิษวิทยา ระบาดวิทยา รวมถึงทักษะในการสื่อสารความเสี่ยงที่เกิดความตระหนักแต่ไม่ ตระหนก

## อ้างอิง

- 1 World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. Geneva; 2002.
- 2 European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Annex I - Definitions (Rev 4); [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf).



- 3 Olsson S. The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts. *Drug Safety* 1998; 19 (1): 1-10
- 4 World Health Organization. The WHO Programme for International Drug Monitoring; [Available from:  
[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/National\\_PV\\_Centres\\_Map/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/)
- 5 Uppsala Monitoring Centre. The story of UMC and the WHO programme; [Available from:  
<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>
- 6 Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre. Sweden; 2000.
- 7 Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC medicine*. 2016;14(1):10.
- 8 Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM.: Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:1-9
- 9 Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:4134-9.
- 10 Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Sep; 19(9):704-9.
- 11 Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486.
- 12 Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Apr; 16(4):297-306.

- 13 Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH. Association between HLA- B\* 1502 and carbamazepine- induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010; 51:926-30.
- 14 Praditpornsilpa K, Kupatawintu P, Mongkonsritagoon W, Supasyndh O, Jootar S, Intarakumthornchai T, et al. The association of anti-r-HuEpo-associated pure red cell aplasia with HLA-DRB1\*09-DQB1\*0309. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 May; 24(5):1545-9.
- 15 Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukchinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, et al. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.2016 Oct; 20(10):1364-1369(6)
- 16 ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. แนะนำศูนย์:ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ; [Available from: <http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/Webpage/main.jsp>
- 17 Netherlands Pharmacovigilance Centre. About Lareb: The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb; [Available from: <https://www.lareb.nl/en/pages/about-lareb>
- 18 Chan CL, Ang PS, Li SC. A Survey on Pharmacovigilance Activities in ASEAN and Selected Non-ASEAN Countries, and the Use of Quantitative Signal Detection Algorithms. *Drug safety*. 2017;40(6):517-30. Epub 2017/03/02.
- 19 de Abajo FJ. Improving Pharmacovigilance Beyond Spontaneous Reporting. *International Journal of Pharmaceutical Medicine*. 2005;19(4):209-18.
- 20 European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2); [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf)
- 21 World Health Organization. WHO Pharmacovigilance indicators: A Practical Manual for the assessment of Pharmacovigilance System. Geneva; 2015.
- 22 Kang DY, Ahn KM, Kang HR, Cho SH. Past, present, and future of pharmacovigilance in Korea. *Asia Pac Allergy*. 2017 Jul;7(3):173-178; <https://doi.org/10.5415/apallergy.2017.7.3.173>

- 23 Pharmacovigilance activities: European Commission; [Available from:  
[https://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance_en).
- 24 Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards For Expedited Reporting E2D: ICH Harmonised Tripartite Guideline; Quality Assurance and Safety of Medicines Team. [Available from  
[https://database.ich.org/sites/default/files/E2D\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf)
- 25 Harmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. European journal of clinical pharmacology. 2008;64(8):743-52.
- 26 Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. Drug safety. 2013;36(2):75-81.
- 27 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmacovigilance Planning E2E: Annex - Pharmacovigilance Methods [Available from:  
[https://database.ich.org/sites/default/files/E2E\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2E_Guideline.pdf).
- 28 Medicines under additional monitoring: European Commission; [Available from:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>
- 29 Ministry of Health LaW. Implementation Methods, etc. of Early Post marketing Phase Vigilance for Prescription Drugs [Available from:  
<https://www.pmda.go.jp/files/000209204.pdf>.
- 30 วิมล สุวรรณเกษาวงษ์, พัทธิยา โภคะกุล. การพัฒนาหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาใหม่ตามลักษณะความเสี่ยงในประเทศไทย. วารสารอาหารและยา. 2562;26(3):11-25.
- 31 Ndagije H, Nambasa V, Namagala E, Nassali H, Kajungu D, Sematiko G, et al. Targeted spontaneous reporting of suspected renal toxicity in patients undergoing highly active anti-retroviral therapy in two public health facilities in Uganda. Drug safety. 2015;38(4):395-408.
- 32 Rachlis B, Karwa R, Chema C, Pastakia S, Olsson S, Wools-Kaloustian K, et al. Targeted Spontaneous Reporting: Assessing Opportunities to Conduct Routine Pharmacovigilance for Antiretroviral Treatment on an International Scale. Drug safety. 2016;39(10):959-76.
- 33 Mann RD. Prescription-event monitoring--recent progress and future horizons. British journal of clinical pharmacology. 1998;46(3):195-201.

- 34 Coulter DM. The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2000;9(4):273-80.
- 35 Layton D, Shakir SA. Specialist Cohort Event Monitoring studies: a new study method for risk management in pharmacovigilance. *Drug safety*. 2015;38(2):153-63.
- 36 Li Y, Ryan PB, Wei Y, Friedman C. A Method to Combine Signals from Spontaneous Reporting Systems and Observational Healthcare Data to Detect Adverse Drug Reactions. *Drug safety*. 2015;38(10):895-908.
- 37 Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance Geneva: CIOMS Working Group VIII, World Health Organization; 2010.
- 38 Venulet J, Helling-Borda M. WHO's international drug monitoring--the formative years, 1968-1975: preparatory, pilot and early operational phases. *Drug safety*. 2010;33(7):e1-e23.
- 39 Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug safety*. 2002;25(6):459-65.
- 40 Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18(6):427-36.
- 41 van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2002;11(1):3-10.
- 42 Seabroke S, Wise L, Waller P. Development of a Novel Regulatory Pharmacovigilance Prioritisation System: An Evaluation of Its Performance at the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *Drug safety*. 2013;36(10):1025-32.
- 43 Waller P, Heeley E, Moseley J. Impact analysis of signals detected from spontaneous adverse drug reaction reporting data. *Drug safety*. 2005;28(10):843-50.
- 44 European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1); [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf)