

การพัฒนาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง
กรณีศึกษารักษาเบาหวานกลุ่ม DPP-๔ inhibitors

โดย

นางสาวพัทริยา โภคะกุล

ตำแหน่ง เกสัชกรชำนาญการ ตำแหน่งเลขที่ ๖๐๐

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ

กองแผนงานและวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คำนำ

รายงานการศึกษาเรื่อง การพัฒนาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง กรณีศึกษา ยารักษาเบาหวานกลุ่ม dipeptidyl peptidase ๔ (DDP-๔) inhibitors ฉบับนี้ จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงจากฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของประเทศไทยที่เฉพาะเจาะจง สะดวก และเหมาะสมกับบริบทของหน่วยงาน

ผู้จัดทำใคร่ขอขอบคุณคณะกรรมการตรวจจับสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาสำหรับมนุษย์ที่ได้ให้ข้อเสนอแนะและแนวทางในการศึกษาครั้งนี้ และหวังเป็นอย่างยิ่งว่า รายงานฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและคณะทำงานที่เกี่ยวข้องนำไปใช้ในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง สามารถค้นหาสัญญาณความเสี่ยงของยาได้รวดเร็วขึ้น นำไปสู่การกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงอย่างเหมาะสม ทันต่อสถานการณ์และคุ้มครองผู้บริโภคได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยาต่อไป

ผู้จัดทำ

นางสาวพัทริยา โภคะกุล

มีนาคม ๒๕๖๒

ก

bib 18473

ศูนย์วิทยบริการ
กองยุทธศาสตร์และแผนงาน อย.
เลขหมู่..... 201091
เลขทะเบียน.....
วันที่..... 8/10/63

บทสรุปผู้บริหาร

การศึกษาเรื่อง การพัฒนาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง กรณีศึกษา ยารักษาเบาหวานกลุ่ม dipeptidyl peptidase α (DPP- α) inhibitors มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงของยาในฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของประเทศไทย (Thai Vigibase) ที่เฉพาะเจาะจง สะดวก และเหมาะสมกับบริบทของหน่วยงานที่มีทรัพยากรบุคคลจำกัด ทำการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงตามเกณฑ์ของคณะทำงานตรวจจับสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาสำหรับมนุษย์ โดยใช้จำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดในฐานข้อมูล Thai Vigibase เป็นวิธีมาตรฐาน (วิธีที่ ๑) และเปลี่ยนแปลงจำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือใช้จำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยารักษาเบาหวานตามระดับ ATC code level ๒ (วิธีที่ ๒) และจำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เฉพาะกลุ่มยา DPP- α inhibitors ตามระดับ ATC code level α (วิธีที่ ๓) วัดผลจากสัญญาณความเสี่ยงที่ตรวจจับได้

ผลการศึกษาพบว่า วิธีที่ ๑ (วิธีมาตรฐาน) สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงตามเกณฑ์ได้ ๑ คู่ ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis วิธีที่ ๒ สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงตามเกณฑ์ได้ ๑ คู่เหมือนกับวิธีที่ ๑ ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis ส่วนวิธีที่ ๓ ไม่สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้ สรุปผลการศึกษาคือการศึกษาครั้งนี้สามารถหาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้เพิ่มเติม ๑ วิธี คือการใช้จำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยารักษาเบาหวานตามระดับ ATC code level ๒

ข้อเสนอแนะสำหรับการนำผลการศึกษานี้ไปใช้ประโยชน์คือ ควรนำวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงใหม่ที่ค้นพบใช้เป็นทางเลือกในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงด้านยาโดยบุคลากรดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลแทนโปรแกรมตรวจจับสัญญาณอัตโนมัติที่อยู่ระหว่างการปรับปรุงและยังไม่สามารถใช้งานได้ เนื่องจากวิธีใหม่ใช้จำนวนรายงานน้อยกว่าวิธีเดิม ทำให้ลดความยุ่งยากและระยะเวลาในการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีจำนวนมาก โดยสามารถประยุกต์ใช้กับยากุ่มอื่น ๆ ในฐานข้อมูล Thai Vigibase โดยไม่ต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากใช้หลักการและเกณฑ์เดียวกัน สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้ครอบคลุมทุกกลุ่มยาในฐานข้อมูลของประเทศไทย อีกทั้งยังสามารถเพิ่มความถี่ในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงด้านยาจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ส่งผลให้การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของประเทศไทยมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ควรสื่อสารและประชาสัมพันธ์ให้ผู้รายงานให้ความสำคัญในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบและรายงานตามเกณฑ์ที่กำหนด เพื่อให้รายงานมีคุณภาพสามารถนำไปใช้ประโยชน์เป็นข้อมูลความปลอดภัยระดับประเทศได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
บทสรุปผู้บริหาร	ข
สารบัญ	ค
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	จ
บทที่ ๑	บทนำ
	ที่มาและความสำคัญ
	คำถามการศึกษา
	วัตถุประสงค์ของการศึกษา
	คำนิยาม
	ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ
บทที่ ๒	ทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
	ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม DPP-๔ inhibitors
บทที่ ๓	วิธีการศึกษา
	รูปแบบการศึกษา
	ระเบียบวิธีการวิจัย
	การรวบรวมข้อมูล
	การวิเคราะห์ข้อมูล
บทที่ ๔	ผลการศึกษา
	ข้อมูลปีที่พบรายงานฉบับแรก
	ข้อมูลจำนวนคู่ยา-AEs ของแต่ละวิธี
	ผลการตรวจจับหาคู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์การตรวจจับ สัญญาณความเสี่ยง
	สรุป

บทที่ ๕	อภิปราย สรุปและข้อเสนอแนะ	๑๘
	อภิปรายผลการศึกษา	๑๘
	สรุปผลการศึกษา	๑๘
	ข้อเสนอแนะ	๑๙
เอกสารอ้างอิง		๒๐
ภาคผนวก		๒๑
ภาคผนวก ๑	เกณฑ์พิจารณาประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา	๒๒
ภาคผนวก ๒	ระบบจำแนกยาตามการรักษาทางกายวิภาคศาสตร์ (Anatomical Therapeutic Classification (ATC) System)	๒๓

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ ๑	ตัวอย่างการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงเชิงปริมาณโดยการค้นหา ROR และเชิงคุณภาพโดยประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	๖
ตารางที่ ๒	ตัวอย่างการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงเชิงคุณภาพโดยประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	๘
ตารางที่ ๓	ปีที่พบรายงานฉบับแรกและจำนวนรายงานที่พบของยาแต่ละตัว	๑๓
ตารางที่ ๔	ข้อมูลเปรียบเทียบจำนวนรายงาน จำนวนคู่ยา-AEs ระหว่างวิธีที่ ๑ วิธีที่ ๒ และวิธีที่ ๓	๑๔
ตารางที่ ๕	ยา sitagliptin มี ๑๒ ประเภทเหตุการณ์	๑๕
ตารางที่ ๖	ยา vildagliptin มี ๑ ประเภทเหตุการณ์	๑๕
ตารางที่ ๗	ยา linagliptin มี ๔ ประเภทเหตุการณ์	๑๕
ตารางที่ ๘	ผลการวิเคราะห์หาคู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์การค้นหา signal ตามเกณฑ์ข้อที่ ๒ และข้อที่ ๓	๑๖

สารบัญรูป

		หน้า
รูปที่ ๑	การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงจาก Thai Vigibase	๕
รูปที่ ๒	แสดงจำนวนรายงานของคู่ยาและ AEs	๑๑

บทที่ ๑

บทนำ

๑. ที่มาและความสำคัญ

สัญญาณความเสี่ยง (signal) ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก หมายถึง รายงานความสัมพันธ์ที่อาจเป็นไปได้ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Events; AEs) กับยา ซึ่งเป็นการสัมพันธ์ที่ไม่เคยทราบหรือเป็นรายงานที่ยังไม่สมบูรณ์มาก่อน การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) เป็นหนึ่งในกิจกรรมหลักของการเฝ้าระวังความปลอดภัยภายหลังจากการใช้ยา มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่เคยทราบมาก่อน เนื่องจากในขั้นตอนการทดลองก่อนยาออกสู่ตลาดได้ทำการศึกษากับกลุ่มประชากรจำนวนน้อย ระยะเวลาการทดสอบสั้นทำให้พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้เพียงส่วนหนึ่ง แต่ภายหลังจากที่ได้รับอนุมัติทะเบียนและออกจำหน่ายสู่ตลาด เป็นการใช้ยาตามความเป็นจริง คือมีการใช้ยากับกลุ่มประชากรจำนวนมากขึ้น ผู้ใช้ยาอาจมีภาวะโรคร่วม ใช้ยาอื่นร่วมและอาจใช้กับผู้ที่มีอายุสูงกว่าหรือต่ำกว่าที่ทำการศึกษาในขั้นตอนทางคลินิก ดังนั้นจึงควรมีการเฝ้าระวังความปลอดภัยภายหลังยาออกสู่ตลาด โดยการรวบรวมรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ยาและนำข้อมูลที่ได้อาวิเคราะห์เพื่อค้นหาและประเมินสัญญาณความเสี่ยงของยา จากนั้นนำไปกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสมต่อไป

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงจากฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ประเทศไทย (Thai Vigibase) พบว่ากลุ่มอาการ anaphylactic reaction เป็นสัญญาณความเสี่ยงของยา eperisone และได้กำหนดมาตรการเพื่อลดความเสี่ยงโดยจัดทำจดหมายข่าวเผยแพร่ข้อมูลแก่บุคลากรทางการแพทย์และประสานผู้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาให้ปรับปรุงข้อมูลในเอกสารกำกับยาว่ายาที่มีความสัมพันธ์กับอาการ anaphylactic shock เพื่อให้ผู้ที่เกี่ยวข้องรวมทั้งประชาชนรับทราบใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจและระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าวอย่างปลอดภัย^๑

ระบบการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงจากฐานข้อมูล Thai Vigibase สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพได้มีการพัฒนาโปรแกรมการตรวจจับสัญญาณอัตโนมัติ โดยใช้หลักการทางระบาดวิทยาในการคำนวณ แสดงผลโดยค่า Reporting Odd Ratio (ROR) ร่วมกับขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ ๙๕ คัดกรองคู่ยา-AEs ที่เข้าเกณฑ์คัดกรองทางสถิติ และนำคู่ยา-AEs ที่ได้ประเมินต่อโดยพิจารณาข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้องทั้งหมดของรายงานแต่ละฉบับและติดตามเพิ่มเติมจากแหล่งที่รายงานในกรณีจำเป็น^๒

ผลการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงที่ผ่านมาใช้ข้อมูลจากจำนวนรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอยู่ทั้งหมดในฐาน Thai Vigibase ซึ่งได้คู่ยา-AEs ที่มีโอกาสเป็นสัญญาณความเสี่ยง (potential signal) จำนวนมาก เช่น ปี พ.ศ. ๒๕๕๘ ตรวจจับ potential signal ได้จำนวน ๑,๔๔๓ คู่ และปี พ.ศ. ๒๕๕๙ ตรวจจับ potential signal ได้ ๑,๘๘๕ คู่ ทำให้ต้องใช้เวลาและบุคลากรต้องมีความรู้

ความสามารถเฉพาะในการประเมินเชิงคุณภาพและทางคลินิกเพื่อค้นหา AEs ที่เป็นสัญญาณความเสี่ยงของยาจริง แต่เนื่องจากปัจจุบันศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพได้ขยายขอบข่ายการเฝ้าระวังความปลอดภัยไปยังผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น ๆ เช่น เครื่องมือแพทย์ ยาสัตว์ ทำให้มีการรายงานจำนวนมากและบุคลากรมีจำกัด จึงมีแนวคิดพัฒนาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงที่เฉพาะเจาะจง สะดวกและเหมาะสมกับบริบท เพื่อนำไปกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยง (risk management) ที่เหมาะสมและคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยาต่อไป

๒. คำถามการศึกษา

มีวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงอื่นนอกจากใช้จำนวนรายงาน AEs ทั้งหมดหรือไม่

๓. วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อพัฒนาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงที่เฉพาะเจาะจง สะดวก และเหมาะสมกับบริบทของหน่วยงาน

โดยเปรียบเทียบ ๓ วิธี ใช้ยารักษาเบาหวานกลุ่ม dipeptidyl peptidase ๔ (DPP-๔) inhibitors เป็นกรณีศึกษา วิธีทั้ง ๓ ได้แก่

วิธีที่ ๑ ใช้จำนวนรายงาน AEs ทั้งหมดในฐาน (วิธีมาตรฐาน)

วิธีที่ ๒ ใช้จำนวนรายงาน AEs เฉพาะกลุ่มหลักตามการรักษาตามระดับ ATC code level ๒ (ภาคผนวก ๒) ในการศึกษาี้เลือกกลุ่มยารักษาเบาหวาน (drugs used in diabetes)

วิธีที่ ๓ ใช้จำนวนรายงาน AEs เฉพาะยารักษาเบาหวานกลุ่มย่อยตามระดับ ATC code level ๔ (ภาคผนวก ๒) ในการศึกษาี้เลือกกลุ่ม DPP-๔ inhibitors เป็นกรณีศึกษา

๔. คำนิยาม

สัญญาณความเสี่ยง (signal) ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก หมายถึง รายงานความสัมพันธ์ที่อาจเป็นไปได้ระหว่าง AEs กับยา ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ที่ไม่เคยทราบหรือเป็นรายงานที่ยังไม่สมบูรณ์มาก่อน

สัญญาณที่อาจเป็นความเสี่ยง (potential signal) หมายถึง คู่ยา-อาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเป็นสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event : AE) หมายถึง อาการหรือผลที่เกิดที่เป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์โดยเกิดขึ้นระหว่างการใช้ผลิตภัณฑ์ ซึ่งไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์นั้น

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction : ADR) หมายถึง ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์โดยเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย โดยไม่รวมปฏิกริยาที่เกิดจากการใช้ยาเกินขนาด โดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจ ตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิดและผิดวิธี

Critical term / WHO critical term หมายถึง ADR ที่ถูกกำหนดโดยองค์การอนามัยโลกว่า เป็น ADR ที่มีความสำคัญเป็นอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตเป็นอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต

Known ADR หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ได้ระบุในเอกสารกำกับยาในส่วน ADR หรือ Post marketing experience ของประเทศไทย สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ออสเตรเลีย อยู่ในฐานข้อมูล CCIS และอยู่ในหนังสืออ้างอิงที่น่าเชื่อถือ เช่น Drug Fact and Comparison, Drug Information Handbook เป็นต้น

Reporting Odd Ratio (ROR) หมายถึง อัตราส่วนระหว่าง odds ของ AE ที่สนใจในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาที่สงสัย กับ odds ของ AE นั้น ๆ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาอื่น ๆ

๕. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

มีวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) เพิ่มขึ้น เพิ่มทางเลือกในการค้นหาสัญญาณความเสี่ยงของยาตัวอื่น ๆ ได้รวดเร็วขึ้น เหมาะสมกับบริบทที่มีทรัพยากรด้านบุคลากรจำกัด นำไปสู่การกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงอย่างเหมาะสม ทันต่อสถานการณ์และคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยา

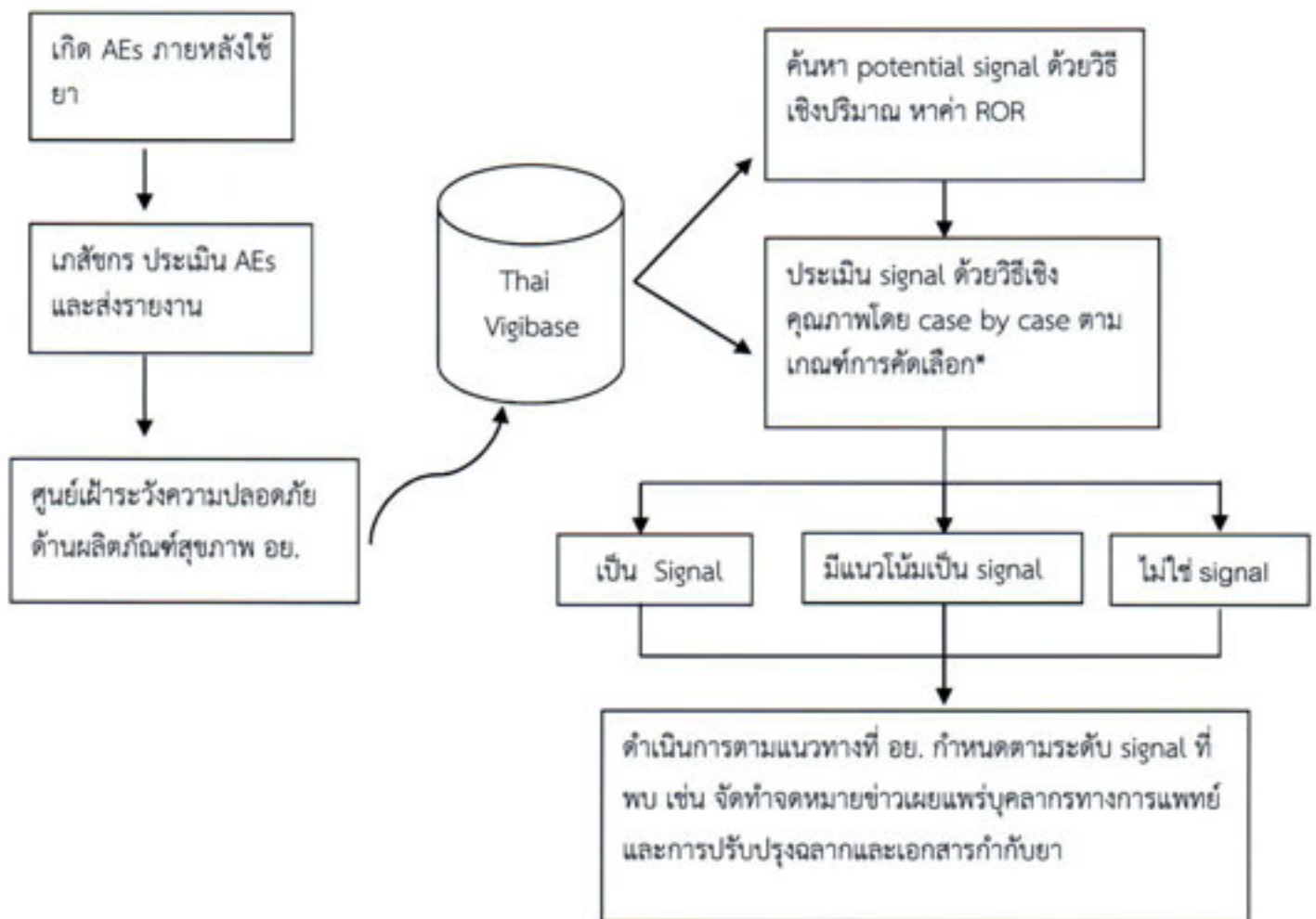
บทที่ ๒

ทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สัญญาณความเสี่ยง (signal) ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก หมายถึง รายงานความสัมพันธ์ที่อาจเป็นไปได้ระหว่าง AEs กับยา ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ที่ไม่เคยทราบหรือเป็นรายงานที่ยังไม่สมบูรณ์มาก่อน การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง (signal detection) คือการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่เคยทราบมาก่อน (unknown adverse events) จากรายงานที่ได้รับในฐานข้อมูล (database)

การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงมี ๒ วิธีหลัก วิธีแรกคือการค้นหาเชิงปริมาณ (quantitative method) เหมาะกับฐานข้อมูลขนาดใหญ่ที่มีรายงานจำนวนมาก ค้นหาความเสี่ยงโดยการวัดค่าสัดส่วนที่ผิดปกติ (disproportionality) ทางสถิติระหว่างคู่ยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events; AEs) ที่สนใจเปรียบเทียบกับ AEs อื่น ๆ ในฐานข้อมูล คู่ของยากับ AEs ที่สัดส่วนผิดปกติจากคู่อื่น ๆ อาจเป็นสัญญาณความเสี่ยงที่สำคัญ โดยใช้มาตรวัดต่าง ๆ เช่น proportional reporting ratio (PRR) และ reporting odds ratio (ROR) หรือ proportional odds ratio (POR), proportional ADR reporting ratio (PRR) ร่วมกับ Chi-square test หรือ ขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ ๙๕ (lower limits of the ๙๕% confidence intervals; CI) วิธีที่สองได้แก่ วิธีเชิงคุณภาพ (qualitative method) เหมาะกับฐานข้อมูลขนาดเล็ก วิธีนี้ประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุจากรายงานที่ได้รับทุกฉบับ (case by case) โดยผู้เชี่ยวชาญ เช่น แพทย์ เกษัชกรเฉพาะสาขาหรือคณะทำงาน^๖

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ค้นหาสัญญาณความเสี่ยงของยาโดยใช้ทั้ง ๒ วิธีดังกล่าวร่วมกัน โดยได้พัฒนาระบบที่ชื่อว่าโปรแกรมการตรวจสัญญาณอัตโนมัติตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๔๗ เป็นวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงเชิงปริมาณโดยใช้จำนวนรายงานทั้งหมดในฐานข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้ค่า ROR เป็นตัวชี้วัด หลังจากนั้นนำมาประเมินเชิงคุณภาพเพื่อหาความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของทุกรายงาน (case by case) ผลการประเมินมีได้ ๓ แบบ คือเป็นสัญญาณความเสี่ยงจริง (signal) มีแนวโน้มเป็นสัญญาณความเสี่ยง (weak signal) และไม่เป็นสัญญาณความเสี่ยง (false signal) ตามเกณฑ์พิจารณาประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาที่พัฒนาโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (ภาคผนวก ๑) หลังจากนั้นดำเนินการตามผลการประเมินที่ได้ เช่น การจัดทำจดหมายข่าวเพื่อแจ้งข้อมูลแก่บุคลากรทางการแพทย์ และปรับปรุงคำเตือนตามกฎหมาย การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงจากฐานข้อมูล Thai Vigibase แสดงตามรูปที่ ๑



*หมายเหตุ เกณฑ์การคัดเลือกพิจารณา คือ รายงานที่เป็น potential signal รายงานผู้ป่วยเสียชีวิต รายงานร้ายแรงหรือไม่เคยทราบ (serious/unexpected) จากยาสมุนไพร และรายงานจากกลุ่มยาหรือเหตุการณ์ที่สนใจ

รูปที่ ๑ การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงจาก Thai Vigibase

ตัวอย่างผลการดำเนินงานการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงเชิงปริมาณโดยหาค่า ROR และนำคู่ยา-เหตุการณ์ที่ตรวจจับได้นำไปประเมินเชิงคุณภาพเพื่อหาความสัมพันธ์เชิงสาเหตุต่อจำนวน ๑๗ คู่ยา-เหตุการณ์ รายละเอียดแสดงตามตารางที่ ๑ และตัวอย่างของการนำคู่ยา-เหตุการณ์ (ตามเกณฑ์การคัดเลือกที่แสดงในรูปที่ ๑) นำไปประเมินเชิงคุณภาพเพื่อหาความสัมพันธ์เชิงสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญ (case by case review) จำนวน ๑๒ คู่ยา-เหตุการณ์ รายละเอียดแสดงตามตารางที่ ๒

ตารางที่ ๑ ตัวอย่างการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงเชิงปริมาณโดยการค้นหา ROR และเชิงคุณภาพโดยประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ

ลำดับ	คูยา - AE	ROR (๙๕% CI)	ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	การดำเนินการ
๑	Simvastatin - dermatitis exfoliative	๑.๕๑ (๑.๑๓-๒.๐๒)	เป็น known ADR	ยุติเรื่อง
๒	Streptomycin - Stevens-Johnson syndrome (SJS)	๓.๘๕ (๒.๘๗-๔.๙๓)	เป็น known ADR	นำไปสู่การทบทวนคำเตือนตามกฎหมายยาในกลุ่ม aminoglycoside และมีประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและข้อความคำเตือนฉบับที่ ๕๓
๓	Amitriptyline - SJS	๒.๓๑ (๑.๙๔-๒.๖๙)	ไม่เป็น signal เนื่องจากจำนวนและเหตุการณ์ไม่สัมพันธ์กับยา	ยุติเรื่อง
๔	Glibenclamide - dermatitis exfoliative	๒.๔๖ (๑.๓๕-๔.๔๗)	เป็น known ADR	๑.นำไปสู่การปรับปรุงคำเตือนตามกฎหมายยาในกลุ่ม sulfonylurea ๒. จัดทำจดหมายข่าว
๕	Erlotinib - death	๕๑๖.๖๗ (๓๙๒.๓๘-๖๘๐.๓๓)	เหตุการณ์ดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับยา (was not related)	ยุติเรื่อง
๖	Bevacizumab -death	๖๙๒.๘๙ (๔๗๘.๘๑-๑๐๐๒.๖๘)	เหตุการณ์ดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับยา (was not related)	ยุติเรื่อง
๗	Rituximab - death	๒๒๐.๘๓ (๑๓๘.๘๕-๓๕๑.๒๐)	เหตุการณ์ดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับยา (was not related)	ยุติเรื่อง

ลำดับ	คู่ยา - AE	ROR (๙๕% CI)	ผลการประเมิน ความสัมพันธ์เชิง สาเหตุ	การดำเนินการ
๘	Cetuximab - anaphylactic reaction	๖.๑๑ (๒.๖๘-๑๓.๙๓)	มีคำเตือนใน black boxed warning แล้ว	เผื่อระวังต่อ
๙	Gelatin agents - anaphylactic shock	๑๕.๙๗ (๕.๖๕-๔๕.๑๘)	Known ADR	ยุติเรื่อง
๑๐	Ferrous fumarate - rhabdomyolysis	๔.๗๗ (๑.๗๘-๑๒.๗๕)	เป็น known ADR ของ ยาที่ให้ร่วม	ยุติเรื่อง
๑๑	Ferrous fumarate - dermatitis exfoliative	๑.๘๒ (๑.๐๕-๓.๑๔)	เป็น known ADR ของ ยาที่ให้ร่วม	ยุติเรื่อง
๑๒	Bromhexine - respiratory depression	๒.๐๔ (๑.๐๑-๔.๑๑)	เป็น known ADR ของ ยาที่ให้ร่วม	ยุติเรื่อง
๑๓	PCEC-bronchospasm	๒.๐๓ (๑.๐๕-๓.๙๒)	เป็น known ADR ของ ยาที่ให้ร่วม	ยุติเรื่อง
๑๔	Ranitidine - face edema	๑.๑๓ (๑.๐๑-๑.๒๗)	Known ADR	เผื่อระวังและติดตาม แนวโน้มคู่ยา-AE
๑๕	Bromocriptine - angioedema	๒.๓๔ (๑.๐๑-๕.๓๙)	ไม่เป็นsignal เนื่องจาก หลักฐานสนับสนุนยังไม่ เพียงพอ	ยุติเรื่อง
๑๖	Simvastatin - prothrombin decreased	๒.๔๘ (๑.๐๑-๕.๐๕)	ไม่เป็นsignal เนื่องจาก หลักฐานสนับสนุนยังไม่ เพียงพอ	ยุติเรื่อง
๑๗	Losartan - prothrombin decreased	๑๑.๑๕ (๔.๑๖-๒๙.๙๐)	ไม่เป็นsignal เนื่องจาก หลักฐานสนับสนุนยังไม่ เพียงพอ	ยุติเรื่อง

ที่มา: รายงานการประชุมคณะกรรมการประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาทางคลินิก ครั้งที่ ๒/๒๕๕๖ วันที่ ๓ มิถุนายน ๒๕๕๖ และครั้งที่ ๑/๒๕๕๘ วันที่ ๓๐ มกราคม ๒๕๕๘

รายงานการประชุมคณะกรรมการตรวจจับสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาสำหรับมนุษย์ ครั้งที่ ๓/๒๕๕๙ วันที่ ๑๖ กันยายน ๒๕๕๙ ครั้งที่ ๑/๒๕๖๐ วันที่ ๑๐ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๐ และครั้งที่ ๑/๒๕๖๑ วันที่ ๗ มิถุนายน ๒๕๖๑

ตารางที่ ๒ ตัวอย่างการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงเชิงคุณภาพโดยประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ

ลำดับ	คู่ยา-AE	ผลการประเมิน ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	การดำเนินการ
เกณฑ์การคัดเลือกคู่ยา-AE ที่เป็นยาสมุนไพรและเป็น serious and/or unexpected AE			
๑	สมุนไพรฟ้าทะลายโจร - กลุ่มอาการ hypersensitivity	เป็น signal เป็น certain ๑ ฉบับ เป็น probable ๑๑ ฉบับ	๑. เสนอคณะกรรมการยาเพิ่มคำ เตือน ๒. จัดทำจดหมายข่าว ๓. เผยแพร่ข้อมูลในวารสารข่าวสาร ด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ๔. ขอความร่วมมือผู้ประกอบการ เพิ่มคำเตือนในเอกสารกำกับยา
เกณฑ์การคัดเลือกคู่ยา-AE ที่เป็นรายงานที่ผู้ป่วยเสียชีวิต			
๒	Benzbromarone - severe cutaneous adverse reaction	ไม่เป็น signal เนื่องจากมีการใช้ค่อนข้าง น้อย และ หลักฐาน สนับสนุนความสัมพันธ์ ของคู่ยา-AE ดังกล่าวยังไม่ เพียงพอ	ยุติเรื่อง
๓	Eperisone - กลุ่มอาการ anaphylactic reaction	เป็น signal	๑. จัดทำจดหมายข่าว ๒. ขอความร่วมมือผู้ประกอบการ เพิ่มข้อมูลว่ายามีความสัมพันธ์กับ อาการ anaphylactic reaction
๔	Dimenhydrinate - SJS/TEN	มีโอกาสเป็น signal	๑. เสนอคณะกรรมการที่เกี่ยวข้อง ๒. จัดทำจดหมายข่าว ๓. ติดตามข้อมูลอย่างใกล้ชิดเป็น เวลา ๑ ปีและหากพบรายงานให้ทำ investigation form
๕	Colchicine - SJS/TEN	ไม่เป็น signal	๑. เผยแพร่ข้อมูลรายงานการเกิด SJS/TEN ในวารสารข่าวสารด้านยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพ ๒. เฝ้าระวังและติดตามแนวโน้มคู่ ยา-AE
๖	Etoricoxib - myocardial infarction	เป็น known ADR	เนื่องจากมีคำเตือนตามกฎหมาย แล้วจึงให้ติดตามดูแนวโน้มของ เหตุการณ์ต่อไปเนื่องจากเป็น เหตุการณ์ที่ร้ายแรง มีการใช้ยามาก ขึ้นและสามารถซื้อได้ตามร้านขายยา

ลำดับ	คู่ยา-AE	ผลการประเมิน ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ	การดำเนินการ
เกณฑ์การคัดเลือกคู่ยา – AE ที่เสนอโดยคณะทำงานและมีรายงานในฐานข้อมูลมากกว่า ๓ ฉบับจากต่างแหล่งรายงาน			
๗	Anapril 5 MiniTab [®] กับ รายงาน AE ๑๐ ฉบับ (ปวด ศีรษะ ผื่น ท้องเสีย ผื่นขึ้น หายใจลำบาก บวม คันที่ ปาก หายใจลำบาก หลอดลมตีบ)	ไม่เป็น signal เนื่องจาก เป็น known ADR	ยุติเรื่อง
๘	น้ำสมุนไพรพุลูควา - lactic acidosis	ไม่เป็น signal เนื่องจาก ได้รับร่วมกับ metformin และผู้ป่วยมีภาวะ acute renal failure	ยุติเรื่อง
๙	Ceftriaxone - SJS/TEN	เป็น known ADR	๑. นำไปสู่การจัดทำคำเตือนตาม กฎหมายของยากลุ่ม cephalosporin ๒. จัดทำจดหมายข่าว
๑๐	Dimenhydrinate - fixed drug eruption	เป็น known ADR	จัดทำจดหมายข่าว
๑๑	Dimenhydrinate - erythema multiforme	ไม่เป็น signal อาการส่วนใหญ่เป็น fixed drug eruption	ประสานแหล่งรายงานกรณีพบการ เกิด SJS/TEN/EM จากยา dimenhydrinate ให้รายงานตาม แบบ investigation form เป็นเวลา ๑ ปี
๑๒	Phenylbutazone - SJS/TEN	ข้อมูลสนับสนุนการเกิด SJS/TEN ไม่ชัดเจน	ความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ นำไป สู่การเสนอคณะกรรมการยาเพิก ถอนทะเบียนตำรับยาสำหรับมนุษย์

ที่มา : รายงานการประชุมคณะทำงานประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยาทางคลินิกครั้งที่ ๑/๒๕๕๖ วันที่ ๓๑ มกราคม ๒๕๕๖ ครั้งที่ ๗/๒๕๕๖ วันที่ ๑๔ มิถุนายน ๒๕๕๖ ครั้งที่ ๗/๒๕๕๗ วันที่ ๔ สิงหาคม ๒๕๕๗ ครั้งที่ ๒/๒๕๕๘ วันที่ ๘ พฤษภาคม ๒๕๕๘ ครั้งที่ ๑/๒๕๕๙ วันที่ ๒๗ มกราคม ๒๕๕๙ และครั้งที่ ๒/๒๕๕๙ วันที่ ๒๗ เมษายน ๒๕๕๙

ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม DPP-๔ inhibitors

ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม dipeptidyl peptidase ๔ (DPP-๔) inhibitors ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ dipeptidyl peptidase ๔ ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายฮอร์โมนที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินและยับยั้งกลูคาگون ได้แก่ glucagon-like peptide ๑ (GLP-๑) และ glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) ทำให้ GLP-๑ และ GIP อยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้นส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาล A๑C ร้อยละ ๐.๖-๑.๐^๕

เหตุผลที่เลือกยาในกลุ่มนี้เป็นกรณีศึกษา เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทยครั้งแรกในปี พ.ศ. ๒๕๕๐ มีจำนวนรายงานในฐานข้อมูลจำนวนเพียงพอในการศึกษา ไม่มีจำนวนรายงานในฐานข้อมูลมากเกินไปที่ทำให้การคำนวณลำบาก โดยในปี พ.ศ. ๒๕๖๐ มียาที่ได้รับอนุมัติทั้งยาเดี่ยวและยาผสมทั้งหมด ๔ ตำรับ ได้แก่ sitagliptin, sitagliptin/metformin, vildagliptin, vildagliptin/metformin, saxagliptin, saxagliptin/metformin, linagliptin, linagliptin/metformin และ alogliptin/pioglitazone ยาเหล่านี้จัดเป็น ATC code level ๕ (ภาคผนวก ๒) ยากลุ่มนี้มีประเด็นที่ต้องเฝ้าระวังความปลอดภัยคือ ความเสี่ยงจากการเจ็บข้ออย่างรุนแรง (severe joint pain) และความเสี่ยงการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากยา saxagliptin และ alogliptin โดยอาการไม่พึงประสงค์ของแต่ละตัวยาที่เป็นยาเดี่ยวมีรายละเอียดดังนี้

๑. Sitagliptin มีอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจล้มเหลว ตุ่มน้ำพองเพมฟิกอยด์ (bullous pemphigoid) ผิวน้ำลอกเป็นขุยทั่วตัว (generalized exfoliative dermatitis) ผื่นสตีเวนจอห์นสันซินโดรม ลมพิษ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ มะเร็งตับอ่อน ตับอ่อนอักเสบ เอ็นไขว้ระดับสูง แพ้อาหารรุนแรง (anaphylaxis) แองจิโออีดีมา ปฏิกริยาภาวะภูมิไวเกิน ปวดข้อ กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ปวดศีรษะ ไตทำงานผิดปกติ ไตวายเฉียบพลัน การสร้างสเปิร์มผิดปกติ คอหอยอักเสบ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน

๒. Saxagliptin มีอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจล้มเหลว บวมส่วนปลาย ตุ่มน้ำพองเพมฟิกอยด์ (bullous pemphigoid) ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ มะเร็งตับอ่อน ตับอ่อนอักเสบ ภาวะภูมิไวเกิน วัณโรค ปวดข้อ กระดูกหัก ปวดศีรษะ ไตวายเฉียบพลัน การกรองของ glomerular ผิดปกติ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน

๓. Linagliptin มีอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ คอหอยอักเสบ หัวใจล้มเหลว มะเร็งตับอ่อน ตับอ่อนอักเสบ แพ้อาหารรุนแรง (anaphylaxis) ปฏิกริยาภาวะภูมิไวเกิน ปวดข้อ แองจิโออีดีมา

๔. Vildagliptin มีอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ มึนงง ปวดศีรษะ คอหอยอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ ปวดข้อ

บทที่ ๓ วิธีการศึกษา

๑. รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการสังเกตเชิงวิเคราะห์ (observational analytic study) เก็บข้อมูลย้อนหลังจากรายงาน AEs ในฐานข้อมูล Thai Vigibase โดยยารักษาเบาหวานกลุ่ม dipeptidyl peptidase ๔ (DPP-๔) inhibitors เป็นกรณีศึกษา

๒. ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากร คือรายงาน AEs ที่รายงานไปยังฐานข้อมูล Thai Vigibase ตั้งแต่ปีที่มีรายงานฉบับแรกของยาแต่ละตัวในฐานข้อมูลถึงปี พ.ศ. ๒๕๖๐ รายงานหนึ่งฉบับสามารถระบุ AEs ได้มากกว่าหนึ่งชนิด และสามารถระบุยาที่สงสัยว่ามีความสัมพันธ์กับ AEs ได้มากกว่าหนึ่งรายการ

เกณฑ์คัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria) คือรายงาน AEs ของยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม DPP-๔ inhibitors ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาและที่เป็นยาเดี่ยว ได้แก่ linagliptin, saxagliptin, sitagliptin และ vildagliptin

เกณฑ์ตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria) คือรายงานซ้ำ (double report)

๓. การรวบรวมข้อมูล

ดึงข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล Thai Vigibase รวบรวมข้อมูลในลักษณะแถว (line listing) ใน excel sheet

๔. การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำใน excel sheet โดยมีขั้นตอนดังนี้

- ๑) หาปีที่ได้รับรายงาน AEs ฉบับแรกของยาที่สนใจแต่ละตัวในฐานข้อมูล Thai Vigibase
- ๒) หาจำนวนรายงานทั้งหมดของยาแต่ละตัวตามปีที่ได้รับรายงานฉบับแรกของยานั้น ๆ
- ๓) ค้นหาคู่ยา-AEs ที่สนใจจากรายงานแต่ละแถวใน excel sheet (line listing) หลังจากนั้นหาจำนวนคู่ยา-AEs ของแต่ละเซลล์ในตาราง ๒x๒ ดังแสดงในรูปที่ ๒ โดย

เซลล์ a คือจำนวนคู่ยา-AEs ในรายงานที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและเกิด AEs ที่สนใจ

เซลล์ b คือจำนวนคู่ยา-AEs ในรายงานที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจแต่ไม่เกิด AEs ที่สนใจ

เซลล์ c คือจำนวนคู่ยา-AEs ในรายงานที่ไม่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจแต่เกิด AEs ที่สนใจ

เซลล์ d คือจำนวนคู่ยา-AEs ในรายงานที่ไม่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและไม่เกิด AEs ที่สนใจ

	เกิด AEs ที่สนใจ	ไม่เกิด AEs ที่สนใจ
ยาที่สนใจ	a	b
ไม่ใช่ยาที่สนใจ	c	d

รูปที่ ๒ แสดงจำนวนรายงานของคู่ยาและ AEs

๔) ใช้หลักการทางสถิติวิเคราะห์หาค่าสัดส่วนที่ผิดไป (disproportionality) ระหว่างคู่ยา-AEs ที่สนใจ เปรียบเทียบกับ AEs อื่น ๆ ในฐานข้อมูล (case/non-case) แสดงผลด้วยค่า reporting odds ratio (ROR) = (a/b)/(c/d) = ad/bc และ ๙๕% confidence interval (CI)

เกณฑ์พิจารณาเป็นสัญญาณความเสี่ยงพัฒนาโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา^๖ ต้องมีลักษณะครบทั้ง ๓ ข้อได้แก่

(๑) จำนวนรายงานที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและเกิด AEs ที่สนใจ (เซลล์ a) มีมากกว่า ๓ ฉบับขึ้นไป

(๒) ค่า ROR มากกว่า ๑ และ lower ๙๕% CI มากกว่า ๑ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่น ๙๕% (confidence interval) ใช้สูตร^๗ คือ

$$๙๕\% \text{ CI} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm ๑.๙๖ \sqrt{\frac{๑}{a} + \frac{๑}{b} + \frac{๑}{c} + \frac{๑}{d}}}$$

(๓) AEs ที่เกิดขึ้นเป็น AEs ที่องค์การอนามัยโลกกำหนดว่ามีความสำคัญโดยเป็นอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต (World Health Organization Critical Term)

๕) เปรียบเทียบวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงโดยเปลี่ยนแปลงค่าเซลล์ c และเซลล์ d ทั้งหมด ๓ วิธี ได้แก่

(๑) วิธีที่ ๑ ใช้เซลล์ c และเซลล์ d เป็นจำนวนรายงาน AEs ทั้งหมดในฐาน (วิธีมาตรฐาน)

(๒) วิธีที่ ๒ ใช้เซลล์ c และเซลล์ d เป็นจำนวนรายงาน AEs ตามระดับ ATC code level ๒ คือรหัส A๑๐ ได้แก่ยารักษาโรคเบาหวานทั้งหมด (drugs used in diabetes)

(๓) วิธีที่ ๓ ใช้เซลล์ c และเซลล์ d เป็นจำนวนรายงาน AEs ตามระดับ ATC code level ๔ คือรหัส A๑๐BH ได้แก่ยาในกลุ่ม dipeptidyl peptidase ๔ inhibitors

วัดผลการศึกษาโดยเปรียบเทียบสัญญาณความเสี่ยงที่ตรวจจับได้ทั้ง ๓ วิธี

บทที่ ๔ ผลการศึกษา

ผลการศึกษาแสดงเป็น ๓ ส่วน ได้แก่

๑. ข้อมูลปีที่พบรายงานฉบับแรก
๒. ข้อมูลจำนวนคู่ยา-AEs ของแต่ละวิธี
๓. ผลการตรวจจับหาคู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง

๑. ข้อมูลปีที่พบรายงานฉบับแรก

ผลการวิเคราะห์พบรายงานฉบับแรกของยากลุ่ม DPP-๔ inhibitors ในฐานข้อมูล Thai Vigibase ปี พ.ศ. ๒๕๕๑ มีรายงาน AEs ในฐานข้อมูลตั้งแต่ ปี พ.ศ. ๒๕๕๑ ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. ๒๕๖๐ จำนวนทั้งสิ้น ๕๑๗,๐๙๙ ฉบับ โดยยา sitagliptin เป็นยาตัวแรกของกลุ่มที่พบรายงานในฐาน ยา vildagliptin พบรายงานฉบับแรกในปี พ.ศ. ๒๕๕๓ มีรายงานในฐานถึงเดือนตุลาคม พ.ศ.๒๕๖๐ จำนวน ๔๑๒,๙๔๙ ฉบับ ส่วนยา saxagliptin และ linagliptin มีรายงานฉบับแรกในปี พ.ศ. ๒๕๕๔ และ พ.ศ. ๒๕๕๖ ตามลำดับ โดยมีจำนวนรายงานถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. ๒๕๖๐ จำนวน ๓๔๗,๔๔๙ และ ๒๓๒,๑๖๖ ฉบับตามลำดับปีที่พบ รายละเอียดแสดงดังตารางที่ ๓

ตารางที่ ๓ ปีที่พบรายงานฉบับแรกและจำนวนรายงานที่พบของยาแต่ละตัว

ยา	ปีที่พบรายงาน AEs ฉบับแรกในฐาน (พ.ศ.)	จำนวนรายงาน AEs ทั้งหมด (ฉบับ)
sitagliptin	๒๕๕๑	๕๑๗,๐๙๙
vildagliptin	๒๕๕๓	๔๑๒,๙๔๙
saxagliptin	๒๕๕๔	๓๔๗,๔๔๙
linagliptin	๒๕๕๖	๒๓๒,๑๖๖

ที่มา : ฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ เดือนกันยายน พ.ศ. ๒๕๖๑)

๒. ข้อมูลจำนวนคู่ยา-AEs ของแต่ละวิธี

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทั้ง ๓ วิธี พบว่าวิธีที่ ๑ มีจำนวนรายงาน และจำนวนคู่ยา-อาการมากที่สุด จำนวน ๑,๐๗๙,๖๘๕ คู่ โดยวิธีที่ ๓ มีจำนวนรายงานและจำนวนคู่ยา-อาการน้อยที่สุด จำนวน ๕๖๖ คู่ โดยทั้ง ๓ วิธีมีจำนวนคู่ยา-AEs ที่มีเซล $a \geq 3$ ฉบับ และจำนวนคู่ยา-AEsจากรายงานที่ได้รับยาจากยาที่สนใจ (a+b) เท่ากันในแต่ละตัวยา ส่วนจำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ไม่ระบุว่าได้รับยาที่สนใจ (c+d) มีจำนวนแตกต่างกันในแต่ละตัวยา รายละเอียดจำนวนของแต่ละวิธีแสดงดังตารางที่ ๔

ตารางที่ ๔ ข้อมูลเปรียบเทียบจำนวนรายงาน จำนวนคู่ยา-AEs ระหว่างวิธีที่ ๑ วิธีที่ ๒ และวิธีที่ ๓			
จำนวนรายงานของยา	วิธีที่ ๑ (จำนวนรายงาน ทั้งหมดในฐานะ)	วิธีที่ ๒ (จำนวนรายงาน เฉพาะยาในกลุ่ม เบาหวาน)	วิธีที่ ๓ (จำนวนรายงาน เฉพาะยาในกลุ่ม DPP-๔ inh.)
จำนวนรายงาน (ฉบับ)	๕๑๗,๐๙๙	๗,๗๘๘	๒๑๒
จำนวนคู่ยา-อาการ (คู่)	๑,๐๗๙,๖๘๕	๓๔,๗๘๔	๕๖๖
sitagliptin			
จำนวนคู่ยา-AEs ที่มีเซต a≥๓ฉบับ	๑๒	๑๒	๑๒
จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ ได้รับยาจากยาที่สนใจ (a+b)*	๑๑๖	๑๑๖	๑๑๖
จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ไม่ ระบุว่าได้รับยาที่สนใจ (c+d)**	๑,๐๗๖,๙๘๕	๓๔,๗๕๘	๕๖๖
vildagliptin			
จำนวนคู่ยา-AEs ที่มีเซต a≥๓ฉบับ	๑	๑	๑
จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ ได้รับยาจากยาที่สนใจ (a+b)*	๒๔	๒๔	๒๔
จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ไม่ ระบุว่าได้รับยาที่สนใจ (c+d)**	๗๕๒,๗๑๖	๒๓,๑๓๔	๖๐๐
saxagliptin			
จำนวนคู่ยา-AEs ที่มีเซต a≥๓ฉบับ	-	-	-
จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ ได้รับยาจากยาที่สนใจ (a+b)*	๗	๗	๗
จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ไม่ ระบุว่าได้รับยาที่สนใจ (c+d)**	๕๑๙,๔๕๘	๑๘,๐๖๗	๕๕๕
linagliptin			
จำนวนคู่ยา-AEs ที่มีเซต a≥๓ฉบับ	๔	๔	๔
จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ ได้รับยาจากยาที่สนใจ (a+b)*	๔๒	๔๒	๔๒
จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ไม่ ระบุว่าได้รับยาที่สนใจ (c+d)**	๕๔๙,๗๔๗	๑๑,๖๐๗	๓๘๔

ที่มา : ฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ เดือนกันยายน พ.ศ. ๒๕๖๑)

หมายเหตุ ยา saxagliptin ไม่มี AEs ไตที่มีรายงานตั้งแต่ ๓ ฉบับขึ้นไป

* หมายถึง จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ได้รับยาที่สนใจ เท่ากับผลรวมของเซต a กับเซต b

** หมายถึง จำนวนคู่ยา-AEs จากรายงานที่ไม่ระบุว่าได้รับยาที่สนใจ เท่ากับผลรวมของเซต c กับเซต d

๓. ผลการตรวจจับหาคู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง แสดงตามลำดับเกณฑ์การหาสัญญาณความเสี่ยง ดังนี้

- ๑) จำนวนรายงานที่ระบุได้ว่าได้รับยาที่สนใจและเกิด AEs ที่สนใจ (เซลล์ a) มีมากกว่า ๓ ฉบับขึ้นไป
- ๒) ค่า ROR มากกว่า ๑ และ lower ๙๕% CI มากกว่า ๑
- ๓) AEs ที่เกิดขึ้นเป็น AEs ที่มีความสำคัญตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลก (WHO critical term)

รายละเอียดการวิเคราะห์แต่ละข้อมีดังนี้

๑) ผลการวิเคราะห์ตามเกณฑ์ข้อที่ ๑ คือ จำนวนคู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีเซลล์ a ตั้งแต่ ๓ ฉบับขึ้นไปเมื่อเปรียบเทียบทั้ง ๓ วิธี พบว่าทุกวิธีของยาแต่ละตัวได้ค่าเท่ากัน รายละเอียดตามตารางที่ ๕-๗ โดยยา saxagliptin ไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานตั้งแต่ ๓ ฉบับขึ้นไป

ตารางที่ ๕ ยา sitagliptin มี ๑๒ ประเภทเหตุการณ์

ลำดับ	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวนเหตุการณ์
๑	ผื่นแบบ maculo-papular	๘
๒	ผื่น	๗
๓	มีนงง	๗
๔	อาเจียน	๕
๕	คลื่นไส้	๕
๖	บวมหน้า	๔
๗	กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)	๓
๘	ผื่นแบบ erythematous	๓
๙	คัน (pruritus)	๓
๑๐	ชาบวม	๓
๑๑	คัน (itching)	๓
๑๒	บวมใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema)	๓

ที่มา : ฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ เดือนกันยายน พ.ศ. ๒๕๖๑)

ตารางที่ ๖ ยา vildagliptin มี ๑ ประเภทเหตุการณ์

ลำดับ	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวนเหตุการณ์
๑	อาเจียน	๓

ที่มา : ฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ เดือนกันยายน พ.ศ. ๒๕๖๑)

ตารางที่ ๗ ยา linagliptin มี ๔ ประเภทเหตุการณ์

ลำดับ	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวนเหตุการณ์
๑	ผื่นแบบ maculo-papular	๕
๒	ผื่น	๔
๓	คัน (pruritus)	๓
๔	บวมใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema)	๓

ที่มา : ฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ เดือนกันยายน พ.ศ. ๒๕๖๑)

๒) ผลการวิเคราะห์ตามเกณฑ์การหาสัญญาณความเสี่ยงข้อที่ ๒ คือ ค่า ROR มากกว่า ๑ และ lower ๙๕% CI มากกว่า ๑ เมื่อเปรียบเทียบทั้ง ๓ วิธี พบว่า

วิธีที่ ๑ ได้ คู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน ๘ คู่ แบ่งเป็นยา sitagliptin ๖ คู่ ยา vildagliptin และ linagliptin พบอย่างละ ๑ คู่

วิธีที่ ๒ ได้ คู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน ๔ คู่ แบ่งเป็นยา sitagliptin ๓ คู่ และยา vildagliptin ๑ คู่

วิธีที่ ๓ ได้ คู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จำนวน ๑ คู่ ได้แก่ยา sitagliptin รายละเอียดการหาตามเกณฑ์ตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงข้อที่ ๒ แสดงดังตารางที่ ๘

ตารางที่ ๘ ผลการตรวจจับหาคู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามเกณฑ์การค้นหา signal ตามเกณฑ์ข้อที่ ๒

คู่ยา-เหตุการณ์ไม่ พึงประสงค์	จำนวนรายงานทั้งหมด ในฐาน(วิธีที่ ๑)	จำนวนรายงานเฉพาะ ยากลุ่มเบาหวาน (วิธีที่ ๒)	จำนวนรายงานเฉพาะ ยากลุ่ม DPP-๔ inh. (วิธีที่ ๓)
	ROR (๙๕%CI)	ROR (๙๕%CI)	ROR (๙๕%CI)
sitagliptin			
มีนง	๖.๑๘ (๒.๘๘-๑๓.๒๘)	๒.๔๓ (๑.๑๓-๕.๒๓)	๒.๗๓ (๑.๐๗-๗.๐)
คลื่นไส้	๓.๓๒ (๑.๓๕๘.๑๓)	-	-
อาเจียน	๓.๘๘ (๑.๕๘-๙.๕๑)	๒.๔๖ (๑.๐๑-๖.๐๕)	-
บวมหน้า	๔.๘๒ (๑.๗๘๑๓.๐๘)	-	-
ชาบวม	๓.๔๓ (๑.๐๙-๑๐.๗๙)	-	-
กล้ามเนื้อลายสลาย* (rhabdomyolysis)	๓๐.๗๕ (๙.๗๕-๙๖.๙๖)	๕.๓๘ (๑.๖๙-๑๗.๐๘)	-
vildagliptin			
อาเจียน	๑๒.๑๙ (๓.๖๔-๔๐.๘๘)	๖.๕๒ (๑.๙๔-๒๑.๙๓)	-
linagliptin			
คัน	๑.๑๖ (๐.๓๖-๓.๗๕)	-	-

ที่มา : ฐานข้อมูล Thai Vigibase (ข้อมูล ณ เดือนกันยายน พ.ศ. ๒๕๖๑)

หมายเหตุ * คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญเป็นอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต (ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก WHO critical term)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ WHO critical term ไม่เข้าเกณฑ์ที่กำหนดจึงไม่มีการดำเนินการใด ๆ ต่อ

๓) ผลการวิเคราะห์ตามเกณฑ์การหาสัญญาณความเสี่ยงข้อที่ ๓ คือ AEs ที่เกิดขึ้นเป็น AEs ที่มีความสำคัญตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลก (WHO critical term) เมื่อเปรียบเทียบทั้ง ๓ วิธี พบว่า

วิธีที่ ๑ ได้คู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน ๑ คู่ ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis

ROR = ๓๐.๗๕ ๙๕% CI ๙.๗๕-๙๖.๙๖

วิธีที่ ๒ ได้คู่ยา-เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน ๑ คู่ ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis

ROR = ๕.๓๘ ๙๕% CI ๑.๖๙-๑๗.๐๘

วิธีที่ ๓ ไม่สามารถหาตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงใด ๆ ได้

สรุป

วิธีที่ ๑ (วิธีมาตรฐาน) สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงตามเกณฑ์ได้ ๑ คู่ ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis

วิธีที่ ๒ สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงตามเกณฑ์ได้ ๑ คู่เหมือนกับวิธีที่ ๑ ได้แก่ sitagliptin-rhabdomyolysis

วิธีที่ ๓ ไม่สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้

บทที่ ๕

อภิปราย สรุปและข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการศึกษา

ผลการศึกษาครั้งนี้พบ rhabdomyolysis เป็นสัญญาณความเสี่ยงจากยา sitagliptin (ROR = ๓๐.๗๕, ๙๕%CI ๙.๗๕-๙๖.๙๖) โดยไม่พบสัญญาณความเสี่ยงจากยาตัวอื่นในกลุ่ม DPP-๔ inhibitors อาจเนื่องจากยา sitagliptin เป็นยาตัวแรกที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาและได้รับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เป็นตัวแรกของยาในกลุ่มนี้ ทำให้มีจำนวนรายงานทั้งหมดในฐานข้อมูลมากพอที่จะค้นหาสัญญาณความเสี่ยงได้ ทั้งนี้อาการ rhabdomyolysis เป็น known ADR ของยา sitagliptin มีการระบุเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของยา sitagliptin ในฐานข้อมูล Micromedex^๕ แต่คำเตือนตามกฎหมายของยากลุ่มนี้ยังไม่มีข้อความคำเตือนที่เกี่ยวกับ rhabdomyolysis ถึงอย่างไรก็ตามสัญญาณความเสี่ยงที่ตรวจจับได้ในการศึกษานี้ได้จากการตรวจจับเชิงปริมาณ ควรมีการประเมินเชิงคุณภาพต่อโดยประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างคู่ยา-AEs เพื่อยืนยันว่าสัญญาณความเสี่ยงที่พบเป็นความเสี่ยงจริง ก่อนนำไปกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงที่เหมาะสม

วิธีที่ ๒ คือการนำจำนวนรายงาน AEs เฉพาะยากลุ่มเบาหวานตามระดับ ATC code level ๒ A๑๐ drugs used in diabetes มาใช้คำนวณสามารถหา potential signal ได้เหมือนกับวิธีที่ ๑ ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน แต่วิธีที่ ๓ ไม่สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้ อาจเนื่องจากการคำนวณค่า ROR ประยุกต์จากหลักการทางระบาดวิทยา case/non-case โดยหลักการกลุ่ม non-case ไม่ควรแตกต่างกับ case แต่การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงเป็นการค้นหาเหตุการณ์ที่สนใจซึ่งไม่ได้เฉพาะเจาะจงจากยาเฉพาะกลุ่ม อาจมียาอื่น ๆ ที่สามารถเกิดเหตุการณ์ที่สนใจได้เช่นเดียวกัน การใช้เซลล์ d เฉพาะกลุ่มมากเกินไป เช่น level ๔ (DPP-๔ inhibitors) ทำให้มีเหตุการณ์ที่สนใจน้อยลง (dilute) ทำให้โอกาสในการตรวจจับสัญญาณน้อยลง

เนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์หาปัจจัยที่เป็นสาเหตุการเกิดสัญญาณความเสี่ยงดังกล่าวได้ และเป็นการเฝ้าระวังแบบ spontaneous reporting ทำให้พบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ต่ำกว่าความเป็นจริง (under reporting)

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้สามารถหาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้เพิ่ม ๑ วิธี คือการใช้จำนวนรายงาน AEs เฉพาะยากลุ่มเบาหวานตามระดับ ATC code level ๒ A๑๐ drugs used in diabetes โดยสามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้คู่ยาและจำนวนเหมือนกับวิธีมาตรฐานที่ใช้จำนวนรายงาน AEs ทั้งหมดในฐานข้อมูล โดยสัญญาณความเสี่ยงที่ตรวจจับได้คือ rhabdomyolysis จากยา sitagliptin

ข้อเสนอแนะ

๑. ผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้เป็นการพัฒนาวิธีการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงด้านยาของประเทศไทยได้เพิ่มหนึ่งวิธี ควรนำไปใช้เป็นทางเลือกในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง โดยบุคลากรเป็นผู้ดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลแทนโปรแกรมตรวจจับสัญญาณอัตโนมัติที่อยู่ระหว่างการปรับปรุงและไม่สามารถใช้งานได้ตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๖๐ จนถึงปัจจุบัน เนื่องจากผลการศึกษาครั้งนี้ค้นพบวิธีตรวจจับสัญญาณใหม่โดยใช้จำนวนรายงานน้อยกว่าวิธีเดิม ทำให้ลดความยุ่งยากและระยะเวลาในการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีจำนวนมหาศาล ส่งผลให้ไม่ต้องใช้จำนวนบุคลากรและเวลามากในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงซึ่งเหมาะสมกับบริบทของหน่วยงานที่มีทรัพยากรด้านบุคลากรอย่างจำกัด

๒. ควรนำผลการศึกษาที่ได้ไปประยุกต์ใช้กับยากลุ่มอื่น ๆ ในฐานข้อมูล Thai Vigibase โดยไม่ต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากใช้หลักการและเกณฑ์เดียวกันในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยง ทำให้สามารถตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงด้านยาในฐานข้อมูลของประเทศไทยได้ครอบคลุมและรวดเร็วขึ้น และสามารถเพิ่มความถี่ในการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้ ส่งผลให้การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาของประเทศไทยมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น นำไปสู่การคุ้มครองผู้บริโภคได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยาและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้บริโภค

๓. ควรเร่งรัดการปรับปรุงโปรแกรมตรวจจับสัญญาณอัตโนมัติเพื่อให้ใช้งานได้โดยเร็ว พร้อมทั้งนำวิธีใหม่ที่ได้ใช้เป็นแนวทางในการปรับปรุงโปรแกรมตรวจจับสัญญาณอัตโนมัติด้วย เพื่อให้รูปแบบการตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงระหว่างบุคคลกับโปรแกรมอัตโนมัติสอดคล้องเป็นไปในทิศทางเดียวกัน

๔. การตรวจจับสัญญาณความเสี่ยงได้ผลเป็นคู่ยา-AEs ที่มีโอกาสเป็นสัญญาณความเสี่ยง (potential signal) ในการทำงานระยะต่อไปควรมีการรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติมเพื่อประเมินเชิงคุณภาพว่า AEs ที่พบมีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับยานั้นหรือไม่ หากพบว่า AEs นั้นมีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับยาและเป็น AEs ชนิดร้ายแรง ควรเสนอคณะกรรมการยาเพื่อกำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องแสดงข้อความคำเตือนเกี่ยวกับ AEs นั้นบนฉลากและเอกสารกำกับยา เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์และผู้ใช้ยารับทราบใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจและระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าวอย่างปลอดภัย

๕. การศึกษาครั้งนี้ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล Thai Vigibase ซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่ได้จากการเฝ้าระวังแบบ spontaneous reporting ซึ่งมีลักษณะเฉพาะคือพบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่ำกว่าความเป็นจริง (under reporting) ทำให้ข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์มีข้อมูลบางส่วนไม่สมบูรณ์และมีจำนวนรายงานน้อยกว่าความเป็นจริง ดังนั้นควรมีการสื่อสารและประชาสัมพันธ์อย่างต่อเนื่องให้ผู้รายงานทั้งในส่วนบุคคลทางการแพทย์และผู้ประกอบการให้ความสำคัญในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบและรายงานข้อมูลตามเกณฑ์ที่กำหนดเพื่อให้รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มีคุณภาพ สามารถนำไปใช้ประโยชน์เป็นข้อมูลความปลอดภัยด้านยาระดับประเทศได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

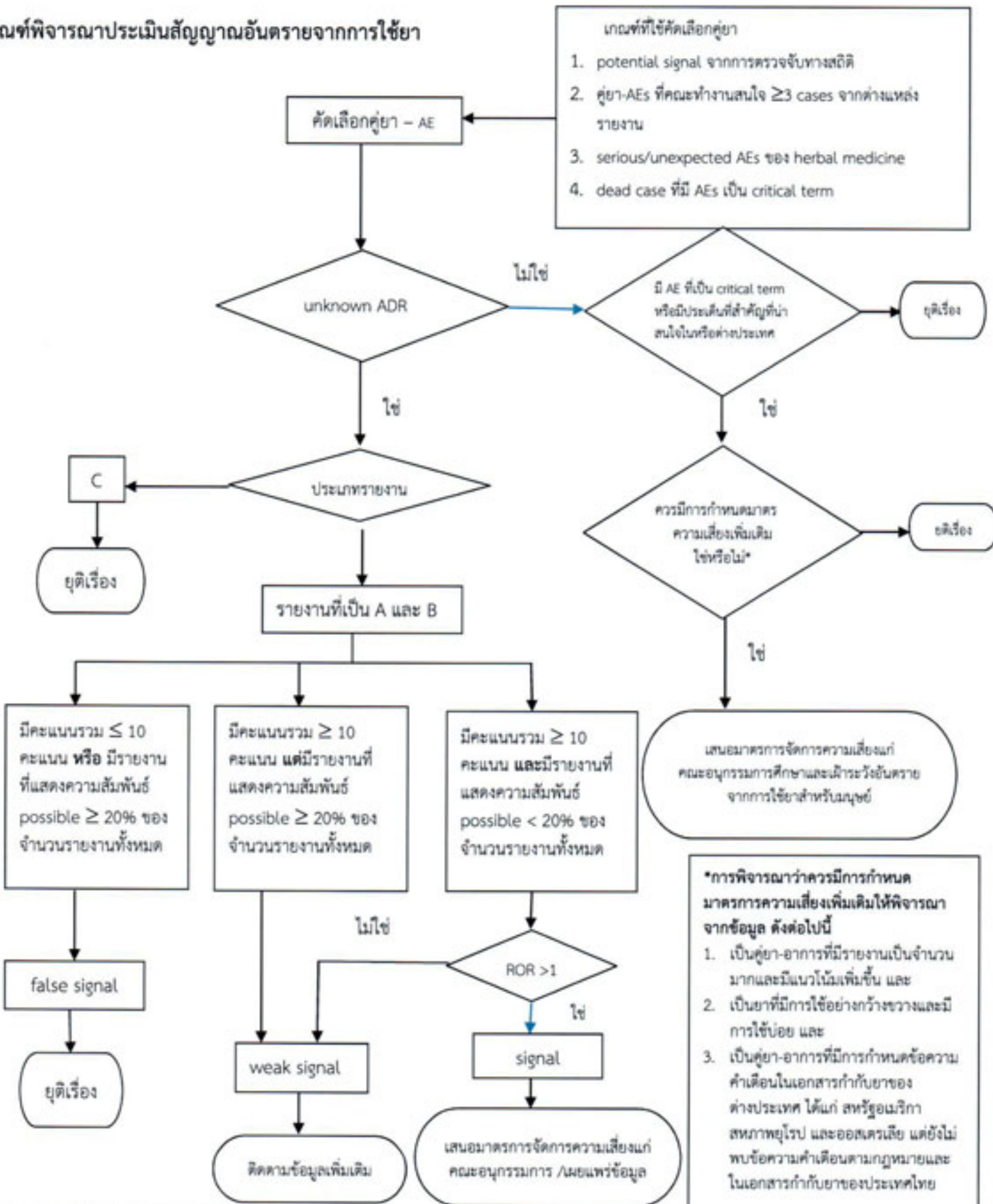
เอกสารอ้างอิง

๑. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. HPVC safety news: eperisone with anaphylactic reaction symptoms. [อินเทอร์เน็ต]. ๒๕๕๗ [เข้าถึงเมื่อ ๑๕ ตุลาคม ๒๕๖๐]. เข้าถึงได้จาก: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_๒_๕_๐_๑๐๐๔๓๘.pdf
๒. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์ และคณะ. การพัฒนาเครื่องมืออัตโนมัติเพื่อการตรวจจับสัญญาณเตือนภัย. วารสารอาหารและยา. ๒๕๕๙; ๑๓(๑):๕๖-๖๕.
๓. ปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ, วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพประเทศไทย Health Product Vigilance System in Thailand. พิมพ์ครั้งที่ ๑. นนทบุรี: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; ๒๕๕๙.
๔. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. ๒๕๖๐. พิมพ์ครั้งที่ ๒. กรุงเทพฯ: รมเย็นมีเดีย จำกัด. ๒๕๖๐.
๕. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); ©๒๐๑๗ Truven Health Analytics LLC. DRUGDEX® System, DPP-๔ inhibitors; [cited ๒๐๑๗ Oct ๒๗]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. Subscription required to view.
๖. พัทธิยา โภคะกุล, วิมล สุวรรณเกษาวงษ์, วัชรวิ รุ่งอภิรมย์นันท์. การประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา จาก Thai Vigibase สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ. ๒๕๕๗; ๑๗: ๖๑-๖.
๗. Wechwithan S, Suwankesawong W, Sornsrivichai V, McNeil EB, Jiraphongsa C, Chongsuivatwong V. Signal detection for Thai traditional medicine: Examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk. Regul Toxicol Pharmacol. ๒๐๑๔ Oct; ๗๐ (๑) ๔๐๗-๔๑๒.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ๑

เกณฑ์พิจารณาประเมินสัญญาณอันตรายจากการใช้ยา



หมายเหตุ การพิจารณาข้อมูลรายงานคู่ยา-อาการแบ่งออกเป็น 3 ประเภทตามความครบถ้วนของข้อมูล น้ำหนักของความสัมพันธ์ของคู่ยา-อาการ ความสำคัญทางคลินิกและผลกระทบต่อสุขภาพ ดังนี้

ประเภท A คือข้อมูลคู่ยา-อาการ ที่มีน้ำหนักความสัมพันธ์ในระดับสูง โดยไม่มีที่สงสัยเข้าร่วม ควรจะมีการประเมินในรายละเอียดต่อไป

ประเภท B คือข้อมูลคู่ยา-อาการ ที่มีน้ำหนักความสัมพันธ์ในระดับปานกลาง เพราะมีที่สงสัยเข้าร่วม แต่เป็นอาการที่มีความสำคัญทางคลินิก หรือมีผลกระทบต่อสุขภาพ เช่น มีผลทำให้เสียชีวิต เป็นต้น อาจมีการประเมินในรายละเอียดต่อไป

ประเภท C คือข้อมูลคู่ยา-อาการ ที่มีน้ำหนักความสัมพันธ์ในระดับต่ำ เนื่องจากอาจเกิดจากมีที่สงสัยหรือสาเหตุอื่นร่วม ซึ่งมีน้ำหนักความสัมพันธ์ในระดับที่สูงกว่ามาก ไม่น่าจะต้องการประเมินในรายละเอียดต่อไป

ให้น้ำหนัก certain = 4, probable = 3, possible = 2 and unlikely = 1

ภาคผนวก ๒

ระบบจำแนกยาตามการรักษาทางกายวิภาคศาสตร์ (Anatomical Therapeutic Classification (ATC) System)

เป็นการจัดรหัสยาหรือแบ่งประเภทของยาตามการรักษาทางกายวิภาคศาสตร์ สนับสนุนโดยองค์การอนามัยโลก โครงสร้างของรหัสประกอบด้วยตัวอักษรพิมพ์ใหญ่และตัวเลขขนาดสูงสุด ๗ หลัก และแบ่งได้ ๕ ระดับ ดังนี้

ระดับที่ ๑ (ATC code level ๑) คือ

การจัดรหัสยาตามกลุ่มหลักตามกายวิภาคศาสตร์ของร่างกาย (anatomic system) ประกอบด้วยตัวอักษรตัวพิมพ์ใหญ่ ๑ ตัวในหลักแรกของรหัส ATC ตัวอย่างเช่น รหัส A คือ กลุ่มทางเดินอาหารและเมแทบอลิซึม (alimentary tract and metabolism)

ระดับที่ ๒ (ATC code level ๒) คือ

การจัดรหัสยาตามกลุ่มหลักตามการรักษา (therapeutic group) ประกอบด้วยตัวเลข ๒ ตัวในหลักที่ ๒-๓ ของรหัส ATC ตัวอย่างเช่น A๑๐ คือยาสำหรับรักษาโรคเบาหวาน (drugs used in diabetes)

ระดับที่ ๓ (ATC code level ๓) คือ

การจัดรหัสยาตามกลุ่มย่อยตามการรักษา/เภสัชวิทยา (therapeutic or pharmacological subgroup) เป็นตัวอักษรหลักที่ ๔ ของรหัส ATC ตัวอย่างเช่น A๑๐B คือยาลดระดับน้ำตาลในเลือดยกเว้นอินซูลิน (blood glucose lowering drugs, exclude insulins)

ระดับที่ ๔ (ATC code level ๔) คือ

การจัดรหัสยาตามกลุ่มย่อยเคมี/การรักษา/เภสัชวิทยา (chemical, therapeutic or pharmacological subgroup) ประกอบด้วยตัวอักษร ๑ ตัวเป็นตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ในหลักที่ ๕ ของรหัส ATC ตัวอย่างเช่น A๑๐BH คือยาในกลุ่ม Dipeptidyl peptidase ๔ (DPP-๔) inhibitors

ระดับที่ ๕ (ATC code level ๕) คือ

การจัดรหัสยาตามชื่อยา (unique chemical substance/generic name) ประกอบด้วยตัวเลข ๒ ตัวในหลักที่ ๖-๗ ตัวอย่างเช่น A๑๐BH๐๑ คือยา sitagliptin และ A๑๐BH๐๒ คือยา vildagliptin

ตัวอย่าง แสดงรหัสยาตาม ATC ของยารักษาเบาหวานกลุ่ม DPP- α inhibitors ตั้งแต่ระดับ ๑ ถึง
ระดับ ๕

- ระดับที่ ๑ A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM
- ระดับที่ ๒ A๑๐ DRUGS USED IN DIABETES
- ระดับที่ ๓ A๑๐B BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, Exclude INSULINS
- ระดับที่ ๔
 - A๑๐BA Biguanides
 - A๑๐BB Sulfonylureas
 - A๑๐BF Alpha glucosidase inhibitors
 - A๑๐BG Thiazolidinediones
 - A๑๐BH Dipeptidyl peptidase α (DPP- α) inhibitors
- ระดับที่ ๕
 - A๑๐BH๐๑ sitagliptin
 - A๑๐BH๐๒ vildagliptin
 - A๑๐BH๐๓ saxagliptin
 - A๑๐BH๐๔ alogliptin
 - A๑๐BH๐๕ linagliptin
 - A๑๐BH๐๖ gemigliptin
 - A๑๐BH๐๗ evogliptin
 - A๑๐BH๕๑ sitagliptin and simvastatin
 - A๑๐BH๕๒ gemigliptin and rosuvastatin
 - A๑๐BJ Glucagon-like peptide-๑ (GLP-๑) analogues
 - A๑๐BK Sodium-glucose co-transporter ๒ (SGLT๒) inhibitors
 - A๑๐BX Other blood glucose lowering drugs, exclude insulins