

出國報告 (出國類別：參加會議)

參加第 31 屆國際藥物流行病學暨
療效風險管理會議報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

出國人 職稱：組長

姓名：蔡文瑛

出國地點：美國麻薩諸塞州波士頓

出國期間：104 年 8 月 20 日至 104 年 8 月 28 日

報告日期：民國 104 年 10 月 15 日

摘 要

第 31 屆國際藥物流行病學暨療效風險管理會議(The 31st International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management ; ICPE)，於 104 年 8 月 24 日至 26 日在美國麻薩諸塞州波士頓國際會議中心舉辦。會議主題有生物製劑、比較性藥效、資料庫之運用、藥物使用及健康服務、妊娠用藥、分子流行病學/藥物基因學、療效風險管理等。會議於 22 至 23 日即展開相關議題之教育訓練課程；作者於 8 月 24 日發表壁報論文「Trends in the Medical Consumption of Strong Opioid Analgesics in Taiwan during Years 2007 to 2011 (2007 至 2011 年台灣強效類鴉片止痛藥醫療使用趨勢分析)」。會議有多單元探討藥物流行病學、藥物利用之於健康政策，Opioids 處方藥濫用、誤用、流用。會議心得建議：一、加強類鴉片類 (Opioids) 藥品正確使用之多元化教育；二、以資訊強化管制藥品流向安全監視；三、持續關注非癌慢性頑固性疼痛病人使用 Opioids。

參加第 31 屆國際藥物流行病學暨 療效風險管理會議報告

目 錄

第一章	目 的	1
第二章	過 程	2
第三章	心 得	5
第四章	建議事項.....	23
附 件	壁報論文.....	25

第一章 目 的

本次參加ICPE會議，主要在發表論文Trends in the Medical Consumption of Strong Opioid Analgesics in Taiwan during Years 2007 to 2011 (2007至2011年台灣強效類鴉片止痛藥醫療使用趨勢分析)，交流分享公共衛生經驗與心得，蒐集具成癮性管制藥品opioids最新藥物流行病學及監視相關資訊；增進國際間藥物安全經驗交流及聯繫管道。另一目的在瞭解美國及世界各國藥物流行病學及藥物安全監視進展，汲取其經驗，期藉此加強國際交流並攜回管制藥品風險管理最新趨勢做為政策參考，健全管制藥品管理制度與國際接軌。

第二章 過 程

第 31 屆國際藥物流行病學暨療效風險管理會議

<u>日 期</u>	<u>行 程 內 容</u>
8 月 20-21 日	啟程 搭乘長榮航空班機自桃園機場經美國舊金山 轉機前往麻薩諸塞州波士頓 辦理報到
8 月 22-23 日	參加訓練課程
8 月 24 日	年會（議程詳次頁）
至	壁報論文報告
8 月 26 日	
8 月 27-28 日	返程 搭乘長榮航空班機自美國麻薩諸塞州波士頓 經洛杉磯轉機返回桃園機場

31ST ICPE SESSION TRACKS

SPECIAL INTEREST GROUPS

Sessions at the 31st ICPE have been categorized into tracks to assist you in meeting planning; allowing you to focus on your area of interest or expand your knowledge in a targeted fashion. While an effort has been made to match sessions with the most relevant SIGs, some session content relevant to a SIG may not be reflected in the table.

	Adherence	ASPEN	BRACE	Biologics	CER	Databases	DUR	Devices	Pregnancy	Molecular EPV/ Biomarkers/ Pharmacogenetics	Pediatrics	Vaccines	Methods	Pharmacovigilance/ Regulatory	Special Topics	Treatment and Outcomes
SATURDAY, 8/22 COURSES																
8:00-6:00pm										✓						
8:30-12:30pm											✓		✓			
2:00-6:00pm					✓			✓								
SUNDAY, 8/23 COURSES																
8:30-12:30pm																
2:00-6:00pm			✓				✓									
MONDAY, 8/24																
10:30-noon																✓
12:15-1:15pm																
1:30-3:00pm			✓							✓						
5:00-6:30pm																

第三章 心得

第 31 屆國際藥物流行病學暨療效風險管理會議(The 31st International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management ; ICPE)由國際藥物流行病學學會(International Society for Pharmacoepidemiology ; ISPE)主辦。會議於 104 年 8 月 22 日至 26 日在美國麻薩諸塞州 (Massachusetts) 波士頓 Hynes Convention Center 舉行，年會議題涵蓋依附性 (Adherence)、生物製劑、藥效比較效益研究 (Comparative Effectiveness)、資料庫之運用、藥物利用研究、妊娠用藥、分子流行病學/生物標識/藥品基因學、療效風險評估暨管控、兒科 (Pediatrics)、疫苗、醫療器材等。本次會議有近 1,500 人與會，涵括 5 大洲；北美、加拿大占 66%、歐洲 24%、亞州 7%有近百人出席。依職業類別分類，來自產業/服務提供者占 40%，學生 26%，學術界 25%，政府及法規制定者 8%。

該會於 22 至 23 日即展開藥物流行病學、藥物利用、效益比較研究、妊娠藥物流行病學等共計 22 場相關議題之系列教育訓練課程。會議活動包括專題演講、研討會、工作坊、口頭及壁報論文發表、展覽會等。作者於會場發表壁報論文「Trends in the Medical Consumption of Strong Opioid Analgesics in Taiwan during Years 2007 to 2011」(詳附件)。該年會結合國際間相關領域學者、專家、政府、民間團體，共同進行相關議題研討，提供科技新資訊，

經驗交流。多項議題在同一時間不同會場展開，優先就業務相關議題參加，謹就參與議題作心得報告。

一、大會專題演講

大會有數場專題演講，其中一場有關巨量數據（Computer and Big Healthcare Data），面對全球數據量倍增，利用數據資料所產生的資訊，刺激新的思維，是重要新議題。資料是整個巨量資料產業應用的核心，如何在資料爆炸的時代，找到有效率且經濟的方式，蒐集資料是相當重要的課題，在分析中詢問正確問題。資料的再利用，從大量的資料分析尋找有用的資訊再利用。藥物流行病學透過健保資料等醫療巨量資料的紀錄與分析，提供更安全的醫療照護，更多創新的醫療應用。會議強調高通量自動化的方法與精心打造製作的解決方案（High Throughput Automated Approach vs Carefully Crafted Custom Solution），良好的實踐路徑（Good Practice Roadmap）要件為可以從數據中，明確定義出具關切科學問題（Clearly Define Scientific Question of Interest That Can Be a From Data）；獲取切合所需的數據（Obtain Data That Are Fit for Purpose）；採用適當的方法分析數據（Analyze Data Using Appropriate Methods）；繪製統計結論（Draw Statistical Conclusion）；繪製實質性結論（Draw Substantive Conclusion）；考慮採取適當的行動（Take Considered Appropriate Action）。強調在醫學研究之前先看看數據來源、研究設計方式、研究的重要性、可應用的程度等。

大會預告 2016 ISPE 年中會議，將在馬里蘭州 Baltimore 舉行，第 32 屆 ICPE 將於 2016 至 8 月 25-28 日在 Ireland Dublin 舉行。

二、運用藥物流行病學研究數據提供藥物衛生政策建言

1. 藥物流行病學

藥物流行病學研究涵蓋藥品安全監視 (Pharmacovigilance)、藥物利用之研究、藥效比較效益研究及療效風險管理等均為其範疇，其為研究群眾對藥品使用及作用的學問，結合公共衛生監視及主動對標的事件監控的方法。運用藥物流行病學研究探討關於藥物利用、效益和風險，這些研究數據可作為綜合類藥物評論之重要實證研究數據，協助健康藥物相關政策之考量。

加拿大 Dr.Sandva Knowles 報告加拿大安大略省 (Ontario) 藥物政策研究網絡框架，結合了多種類型的證據以評價藥物，提供安大略省政府相關政策建議。該模型運用藥物流行病學研究作為工具，來量化和描述藥物的用途、附著性和安全性。其以 Triptans 及睾酮替代療法 (Testosterone Replacement Therapy; TRT) 兩個藥物進行公共藥物評論的藥物流行病學研究。介接的數據資料庫，包括處方記錄和醫生的數據、研究衛生資源的利用率和病人的特性，其結合 6 個省進行分析。藉由 IMS 地理處方監視系統提供相關資料分析全國所有的處方和省的趨勢。

Triptans 藥物用於治療偏頭痛，安大略省的藥品利用率數據顯示其有一潛在安全問題，有部分使用 Triptans 治療偏頭痛者是藥物濫用所致，對止痛藥已產生成癮須靠藥物控制病情，其風險占 10

%。此研究結提供 Triptans 藥物每月使用量限制，及使用範圍政策建議。

另一案例以回顧研究法發現 65 歲以上男性使用睾酮替代療法 (TRT) 7 年增加 29 倍。研究發現約有 1/3 新睾酮使用者，在第一次處方 TRT 前，儘管政策規定需要進行符合基準測試，但實務上並未檢測 Testosterone 含量，這些研究結果顯示於老年男性使用 TRT 的效益及安全性問題，提供管理者對 TRT 採取更嚴格的規範政策建議。

2. 運用實證數據改變藥物利用 (Drug Utilization)

澳洲 Dr. Lisa G .Pont 以護理機構的老人居民中患有癡呆行為和精神症狀精神病 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia ; BPSD) 為對象，設計開發以實證數據為基礎之介入評估。

相關抗精神病藥物定性數據是經由焦點族群 (Focus Groups) 收集和學術專業分析，以確認潛在阻礙，針對每個環節進行改革。2014 年 2 月在該組織開始針對在 26 個養老保健機構，有將近 1,800 位居民，實施一套以證據為基礎的多學科介入措施，相關策略涵括機構、組織、個人衛生進行專業開發，其中包括審查、反饋、教育、支持、技能培訓和政策改變。探討養護機構供應之用藥治療數據，進行稽查、反饋機制並作評價。以 Cochran's Q 分析抗精神病藥患者人數之變化，以線性混合模型分析用藥頻率的數量變化 (DDD)。在 26 個養護機構，平均設施為 45 張病床，由 21 家

藥局提供治療藥物。定性分析結果指出，在老年護理機構未使用抗精神病藥物管理住民的行為之相關風險，及欠缺對抗精神病風險認知。經過逾 6 個月的介入，結果使用抗精神病藥住民總數從 9.5% 下降到 4.5%。對於給藥，較上年同期用藥頻率從 0.342 下降到 0.194。

抗精神病藥物用於 BPSD 呈現顯著降低，根基於採行以實證數據為基礎方法，用數據資料解決施行的障礙，進而執行改變和介入，在現實世界中改善藥物使用和藥物利用的品質。

三、風險評估及管控

1、降低風險之評估計畫

風險評估及管控計畫 (Evaluating Risk Evaluation and Mitigation Strategies; REMS) 主要在於減少發病率等不良事件，確保效益是大於風險的，REMS 策略包括病患用藥說明書 (Medication Guide) 醫療人員通知 (Communication plan) 特殊風險預防措施 (Element to Assure Safety Use)。任何 REMS 的一部分均為確保 REMS 是有效的評估。研討會在評價 REMS，聚焦在 Opioid 藥使用評價研究的討論。會議邀請民眾、工業和數據合作夥伴參與監管評估 REMS 分享案例經驗。主持人 Dr. Caitlin Knox 提供會議目標概述，並引入 REMS 議題，Dr. Gerald Dal Pan 討論在美國 Opioids 類鎮痛藥 REMS 方案的範圍，使用藥物流行病學作為工具，REMS 介入後評估其測量和結果，藉此學習汲取經驗。Dr. Paul Coplan 描述其實施和評價 Opioids 類鎮痛藥 REMS

方案的目標和考慮相關因素，提供使用電子藥局調查患者對於 REMS 評價。

2、用藥安全監視

隨著科技進步，資訊迅速發展，網路無遠弗屆，利用新媒體瞭解分析後市場用藥安全監視的效用，「Turning into the Future of Pharmacovigilance」單元探討網路新媒體監視作法及發展，具挑戰及發展性，演講時段吸引聽眾，座無虛席。

無論是社交媒體用藥貼文的相關研究，其在一段期間的調查研究，隨著時間的推移能夠區分產品之間和變化的主題。或者是透過 APP 連繫網線上的社區患者，快速和詳細提交個案安全報告（Individual Case Safety Reports, ICSR）的效果。再者，許多患者沒有向監管單位或廠商報告不良事件，因為他們不知道可以報告或應該要提報。然而，患者常在社交媒體上討論不良事件，傾聽社會對藥物監視機制的脈動，是非常必需且重要的。惟對於新網路媒體通報對藥物警訊操作相異處、分析了解安全監督的效用或新興領域在藥物警戒報告的偏差，值得再進一步探討。

來自美國的 Dr. Michele Thomas 分享使用社交媒體瞭解患者和醫護人員對健康和用藥相關安全、福利訊息。其利用個人通信軟體 Twitter 和 Facebook 聚焦在利用社交媒體探討 15 個 GSK 藥品的安全性。在一年期的研究（2013 年 9 月至 2014 年 8 月），15 個 GSK 藥品使用社群媒體貼文（Twitter 占 94%，Facebook 6%）。未標明身分的貼文被歸類為言語類似的潛在不良事件

(Potential Adverse Events ; ProtoAEs) 或使用從 MedWatcher 中專有的自然語言處理。貼文使用 R 分析, 通過應用 K-means Clustering 算法, 加權文檔矩陣其逐次被提到術語的頻率。針對感興趣的藥物主題, 檢查由分組識別潛在的差異和時間趨勢。結果在 15 GSK 藥品中總貼文為 9,839 件, 其中含有至少一種藥物 (提及) 的記載占 74.6%。患者貼文 45.0%, 貼文表示不確定 39.9%, 非患者占 15.6%。同時確認集群社會媒體用藥的討論, 與主題安全性的相關和其他感興趣的話題的代表性。大多數 Twitter 用藥討論, 具有顯著的時間性高峰 (71%) 和包含的指示用語 (43%)。Twitter 患者討論集中在缺乏療效的主題 (47%)、藥物福利 (35%)、產品投訴 (12%), 和計量相關的主題 (6%)。

美國 Dr.Chi Y Bahk 透過 APP 連繫網路線上的社區患者, 再加上一個易於使用的移動 APP, 有效的提高效率, 快速和詳細提交個案安全報告 (Individual Case Safety Reports, ICSR)。經由雙向的溝通和敘述, 使公眾有參與的動機, 同時激勵參與。

一般主動提交給 FDA 的不良事件 (AE) 的報告需要 40 分鐘。移動應用和社交媒體 APP 推廣可能會提高效率。2011 年, FDA Center for Devices and Radiologic Health (CDRH) 推出一個免費 AE 報告的 APP。在 2013 年, Facebook 患者社區使用者通過 APP 進行子宮腔鏡消毒設備上「Essure」的報告。該報告主要分析使用 APP 社交媒體推廣不良事件通報的效果。約有 15,000 位成員病人間的聯繫推廣到「Essure Problems」Facebook 小組, 經由管理員

收集個案安全報告。應用半結構式 MedWatch 通報系統 3500 部分表格，在 APP 發布的 ICSRs 是經由電子途徑發送至 CDRH，其為匿名通報。2013 年 5 月至 2014 年 12 月間進行編碼(MedDRA V17)和描述性指標，包括 VigiGrade 完整性的分析。結果指出完成 Essure 報告平均花費 8.5 分鐘。提報資料婦女共有 1,349 位，平均年齡 34 歲，包含有嚴重不良反應，如住院、殘疾並造成永久性損壞等，報告共蒐集女性 1,047 位 (77.6%)。13,135 事件報告，高頻率項目：疲勞、背痛、骨盆痛和腹痛。重要的醫療行為通報女性 598 人占 44.3%，包括精神障礙、器件錯位、輸卵管切除術和後續出血。VigiGrade 完整性得分 $0.80 \pm 0.15\%$ ，報告提交率為 63.6%。

Dr.Chi Y Bahk 另一研究探討確定不良事件發生率與消費者直接收視更高的廣告頻率相關性。確定每日時間模式與社交媒體廣告相關性。其利用社群網路的直接對消費者廣告引導刺激不良事件通報效能。自 2013 年 9 月至 2015 年 1 月間，美國 Direct-to-consumer (DTC) 廣告分析批准的 60 個藥品，並與 60 普通處方藥作比較。使用自然語言處理演算法來檢測 Twitter 和 Facebook 的不良事件。Vernacular-to-MedDRA Dictionary 為編碼首選，以 Bayesian 機器學習算法除去垃圾郵件，以自動方式確定英語文章貼出與 AEs(Proto-AEs)有相似之處。結果在 Facebook 和 Twitter 上留言提到 60 DTC 藥物 1,881,714 篇。刪除垃圾郵件後，仍有留言 435,460 篇和原-AES 留言 23,892 篇。對於非 DTC 藥物，留言有 1,587,197 篇，篩選後有 724,042 篇，原-AES 有 26,048 篇。Chantix、Lyrica

和 Cymbalta 有較高的 Proto-AEs。Copaxone、Daliresp 和 Humira 三種藥品的比例最高。在下午的肥皂劇時段與黃金時段電視藥品廣告，與不良事件通報時間相對應的增加有關，顯示 DTC 藥物可能在社交媒體中提高 Proto-AEs。尤其有尖峰播出的電視廣告立即反應顯示增高。

四、與 Opioids 管制藥品處方用藥之相關議題

近年由於 Opioids 藥物廣泛使用，造成成癮、濫用、誤用或過量使用死亡之風險逐年增加，據相關統計指出，美國於 2010 年，有超過 38,300 的人民死因為藥物過量使用，其中大多數涉及處方藥的使用，超過 16,600 的死亡個案與 Opioids 藥物（包括 Oxycodone、Hydrocodone 及 Methadone）中毒有關，平均每日 Opioids 藥物中毒死亡者約 45 人，此數目相當於 2000 年的 4 倍，CDC 提出其主要的嚴重性在處方藥過量使用。

回顧美國政府在此 10 年間針對 Opioid 所採取之行動策略，2001 年 1 月，美國 FDA 與 SAMHSA（Substance Abuse and Mental Health Service Administration）、CSAT（the Center for Substance Abuse Treatment）及 NIDA（National Institute on Drug Abuse）等跨部門攜手合作對一般民眾宣導教育處方藥濫用之危害。2007 年 9 月 FDA 通過 FDAAA 法案（Food and Drug Administration Amendments Act），針對特定藥品要求藥商執行藥品風險管理計畫（REMS），進行不同程度的安全管控。2009 年 3 月，FDA 與藥

商討論執行Opioids藥物的共通風險管理，2012年7月核准緩釋型鴉片疼痛治療藥品的風險管理計畫（Extended-release(ER) and Long-acting (LA)Opioid Analgesics Risk Evaluation and Mitigation Strategies-REMS），以提高安全使用Opioids類藥品。2013年1月FDA發布Guidance for Industry:Abuse–Deterrent Opioids –Evaluation and Labeling 基準草案，主要內容為協助產業界研發防止濫用劑型的Opioids藥物，2015年4月美國FDA正式發布此新規範，承諾全力支持產業界發展防止濫用劑型的Opioids藥物。在在顯示 Opioids在治療疼痛陣痛之重要性，對濫用、誤用或過量使用，提出監視及宣導預防作為。

相對應於美國所採取行動，我國於2012年公告藥品風險管理計畫及格式內容參考指引。

會議中「Opioids Use & Abuse」、 「 A International Working Collaborative to Examine Global Drug Utilization-Opioid Use and Misuse 」等多單元多篇論文針對Opioids藥品之使用、濫用、誤用進行流行病學研討。

首先界定濫用（Abuse）、誤用（Misuse）及流用（Drug Diversion）。該三種型式均非醫療用途之物質使用。Abuse指非以治療為目的，是為了獲得特定之藥效，而使用藥物。在此情況下，將造成個人健康及能力功能上的傷害與障礙。Misuse指為了藥物預防或治療的目的使用藥物，但劑量、使用頻率或施用途徑不適當。上述二者，簡而言之，非基於醫療上需要而使用藥物，或雖

基於醫療上需要但未依醫師處方而過量使用藥物，用藥程度到達傷害個人健康或社區安全程度。至於藥物流用（Drug Diversion）指任何將處方藥移作犯罪用途，或非將其使用於指定用途的方式，皆稱為藥物流用，包括偷竊藥物以及各種詐欺行為，如透過醫生大量購買藥品、偽造處方箋、仿冒藥品與國際走私等。

探討之Opioids包括澳洲處方用藥Buprenorphine、Codeine、Dextropropoxyphene、Fentanyl、Hydromorphone、Methadone、Morphine、Oxycodone、Tapentadol、Tramadol等之利用率。美國利用監控系統查驗Opioid藥物處方箋調劑量之誤用過量使用情況，主要Opioid藥物有Immediate-release Oxycodone、Extended-release Oxycodone、ER Fentanyl、ER Morphine等。利用National Poison Data System數據比較Buprenorphine Patch及其他長效性Opioid止痛藥之濫用及自殺率，結果顯示Buprenorphine Patch相較於Fentanyl Patch、ER Oxycodone、ER Oxymorphone、Methadone並未有較高的濫用及自殺率。

Oxycodone被改組成分，以包括一個防修改之劑型（a Tamper-resistant Ingredient），唯有在正確用藥途徑時，才會緩慢釋放出內含的Oxycodone，否則即無法達到其效力（Potent），藉以避免被誤用或濫用。美國賓州大學Dr. Paul M Coplan即針對患者對於防止藥物濫用劑型（Abuse-Deterrent Properties；ADPs）評估比較Opioids成癮之風險。其利用商業保險數據資料庫（MarketScan）進行每100人/年Opioid的使用成癮的發生率分析。

成癮是根據ICD-9304.0x和304.7x診斷碼確診。其在DSM-IV分類Addiction意即Dependence。比較1年前（2009年8月至2010年7月）與1年後（2010年11月至2011年10月）之變化，評估處方ER Oxycodone或3種其他的Opioid成癮之風險。

評估ER Oxycodone ADPs劑型之年使用情況，結果指出在單獨處方ER Oxycodone的患者確診成癮率降低27%，在3個比較模式Immediate-release (IR) Single-entity (SE) Oxycodone、ER Oxymorphone、ER Morphine分別增加15%、22%、1%。處方ER Oxycodone與其他Opioid併用成癮比率下降9%，相較於其他比較模式IR SE oxycodone 增加4%，ER oxymorphone 下降7%，ER morphine下降11%。總而言之在ER Oxycodone ADPs劑型與3種Opioid比較，其單獨使用確診成癮率比另一種Opioid下降更顯著。

處方藥是合法地由醫師處方取得；民眾認知其為安全，不會傷害身體。處方藥濫用，主要原因為使用者覺得使用處方藥比使用毒品有正當、安全性；民眾濫用處方藥的來源主要為Doctor Shopping（看多位醫生以獲得處方），從不同醫師或不同醫療院所取得有違常規使用的大量處方藥；或未經醫師看診開藥，由朋友或家人互相提供處方藥給彼此使用。

2011年4月，美國政府發布全面的處方藥物濫用防治計畫（Comprehensive Prescription Drug Abuse Prevention Plan），減少處方藥的流用和濫用。該計畫的重點在提高教育病人和醫療機構；支持以州為基點之處方藥監測方案（Prescription Drug

Monitoring Programs ; PDMPs) ; 開發更方便，更環保方法處置家裡未使用或不用的藥物；加強執法以降低Pill Mill流行和處方藥的流用。在擴大PDMPs和促進全國PDMPs系統連結、電子健康記錄，PDMPs可以詳實的監測處方藥和安全的處方行為，同時也適當的保護隱私，對患者，醫療機構，公共衛生專業人員和執法機構均有益處。加強PDMPs，監測處方和調劑處方藥品安全管理的數據庫，可以協助醫生和藥師確定病人藥物濫用的風險，藥物過量，或其他處方藥顯著的濫用。國家監管和執法機構也可以使用這些信息來識別和阻止不安全的處方、Doctor Shopping，和非法流用管制藥品。2006年，全美實施PDMPs只有20州。如今，法律授權PDMPs有49州，執行該項計畫有48州。

來自美國馬里蘭來州Baltimore Dr. Caleb Alexander報告「Impact of Texas's 2010 Pill Mill Law on Opioid Prescribing and Utilization」，德州2010年通過Pill Mill法，對整體高風險的Opioid藥物處方和使用的影響。政府對Opioid處方止痛藥濫用轉移的方法之一，就是通過加強疼痛管理診所的規範管理，然而這些措施的效果尚不清楚。

使用IMS Health LRx LifeLink數據資料庫，分析2009年9月至2011年8月間在德州，以匿名方式檢查個人Opioid處方藥物使用情形。結果顯示，以每月患者藥局調劑的平均嗎啡等效劑量（Morphine Equivalent Dose ; MED），包括每次取得量、Opioid數量、Opioid處方號碼和Opioid藥物調劑量，分析比較發現與預先

估計平均數量和趨勢間的數值並不一致。進一步以透過靈敏度分析，改變觀察期間及進行開放世代研究（Open Cohort Study），在最終世代研究病人有830萬人、提供者73.7萬人、藥局2,829間。在24個月的觀察期間內，有7.24億處方交易，其中為Opioid藥物占10.5%。總體而言，德州實施pill mill法管制與嗎啡等效劑量控管，促使無論在藥使用量、處方及調劑用量均減少。這些下降情形集中在提供最高的Opioid藥物處方劑量的患者和醫師部分，敏感度分析亦支持研究的主要結果。

經統計分析顯示，德州在2010年實施Pill Mill法後，具有高風險的使用者呈現顯著減少使用的情形，其無論在Opioid劑量、嗎啡使用的平均等效劑量、Opioid藥物量、處方數以及德州在美國Opioid藥物用量所占的比例。

許多國家處方使用Opioid藥物不斷增加，由於Opioid本身藥理特性易產生依賴和濫用的危險性，增加可能導致過量甚至死亡情形，對長期使用藥物者會更嚴格的審查，探討全球Opioid藥物在特定的患者包括癌症、非癌慢性疼痛和老年人Opioid藥物使用及利用率以確保最合適的疼痛管理策略，是公共衛生重要議題，惟面臨的挑戰是缺乏臨床慢性疼痛和疼痛管理的標準診斷和評估工具，疼痛是出了名的難以量化，另在其他方面，如身體、心理、社交、功能數據和藥物相關的不良反應也很重要。在「Opioid Use and Misuse」單元，分別探討包括1、訂明的規定、指南；2、處方和病人的態度；3、衛生政策和評價、運用可用的數據並利用潛在的

方法學使用的整體概述，以促進與防措施的發展，改善適當處方情形。

五、管制藥品相關議題

注意力不足過動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) 是兒童期最常見的精神疾病之一，估計影響3-6%的兒童，被視為有延伸到成年潛力的一種疾病。在過去20年，世界各地使用興奮劑治療ADHD倍數增加。了解常用於治療ADHD的藥物致畸危險是很重要的，該議題會中有多篇研究探討不同興奮劑使用效益及風險。

美國 Dr. Brian T Bateman 針對 2000 至 2010 年參加醫療補助活產嬰兒的婦女共 1,356,514 位進行世代研究，探討懷孕早期前三個月接觸常用治療 ADHD 藥物 Amphetamine-dextroamphetamine 和 Methylphenidate 與先天性心臟畸型之關聯性。對照組為懷孕婦女前三個月期間沒有接觸到這些藥物。以 Propensity Score Stratification 控制潛在干擾因素，包括孕婦人口數、產科、醫療條件以及是否暴露於其他藥物。結果有服用 Amphetamine-dextroamphetamine 占 0.2%，Methylphenidate 占 0.1%。暴露心臟畸形的危險性 Amphetamine-dextroamphetamine 及 Methylphenidate 分別為 1.92%和 2.78%，未暴露者為 1.53%。在控制了干擾因素後，Amphetamine-dextroamphetamine 的心臟畸形的相對危險度為 0.81，Methylphenidate 為 2.08。結果指出，獨立

測量的干擾因素相關性，初步分析在前三個月母體若有使用 Methylphenidate，增加約 2 倍的心臟畸形風險。

挪威 Dr. Kari Furu 採用北歐五國（丹麥，芬蘭，冰島，挪威和瑞典）處方數據庫，檢查在兒童和青少年期個人使用 ADHD 藥物的情形。數據資料為從藥局調劑 ADHD 藥物，涵蓋全國所有居民的處方藥物使用情形。時間為 2008 至 2012 年間，對象為年齡在 6 至 17 歲整個北歐兒童人口之 350 萬人。ADHD 藥物包括 Amphetamine、Atomoxetine、Dexamphetamine 及 Methylphenidate。盛行率定義為 ADHD 的藥物每年使用者數量，發病率為每年新使用者數。分母是性別和年齡同一年的每個國家的特定人群。

結果指出 2008 年 47,226 人（占 6-17 歲北歐兒童的 1.3%）至少一次被開立興奮劑，2012 年 76,363 人（2.1%），在研究期間年發病率男性從 1.9% 增加到 3.1%，女性從 0.6% 增加到 1.1%。在調查的所有年份中 Methylphenidate 皆被當作主要興奮劑使用。在研究期間使用 Methylphenidate 延長釋放製劑比例增加。2008 年的發生率男女性分別為 0.21% 和 0.55%，在 2012 年分別提高到 0.69% 和 0.33%。該報告說明在 5 年的調查研究時間，北歐 ADHD 盛行及發生率皆有升高的情形，男女比之盛行率呈略下降。

現代人生活步調快，壓力遽增，因睡眠障礙導致自殺及精神問題時有所聞，統計我國鎮靜安眠類管制藥品用量前 10 名，2013 年總計為 3 億 2,692 萬粒，約為 2002 年之 2.6 倍；除了傳統鎮靜安

眠類管制藥品(Benzodiazepines ; BZD)，新一代的非 BZD 鎮靜安眠藥(如 Zolpidem 及 Zopiclone ; Z-drug)使用量更是逐年大幅成長。Z-drug 包含 Zopiclone/Eszopiclone and Zolpidem 越來越多被用於治療短期約 2-4 週失眠，但臨床治療持續時間通常更長。

在「高齡者與其 CNS 用藥」單元，來自挪威 Dr. Solveig Sakshaug 探討「Long-Term Users of Z-hypnotics-High Level of Co-medication with Other Addictive Drugs」。研究對象為長期使用 Z 安眠藥的新使用者，以及合併 BZD 和 Opioid 藥物。其依據 2007-2013 年間，挪威處方數據庫核發到所有 18 歲及以上成年門診病人，患者第一次記錄的處方在 2009 年的 730 天之前，此段期間沒有 Z drug 的記錄被定義為新使用者。隨後追蹤從第一次處方之四年。在每一個時期的處理強度進行測量所用的定義為每日劑量數(DDDs)。結果在 2009 年 Z-drug 新使用者為 92,911 人，男性 2.2%，女性 3.4%。主要藥物為 Zopiclone 占 85%，Zolpidem 15%。新使用者在第一年即未再使用者占 55%。新使用者 13,996 位 (17%) 變成長期使用者 (男性 15%，女性 18%)。長期使用者的比例在開始與新使用者相似，另性別使用比例均隨著年齡增加。長期使用者，年用量在四年的追蹤期間從 120 DDDs 到第二年增加 160 DDDs，在每年的追蹤有 1/3 的長期使用者同時使用 BZD 或 Opioid 藥物。有鑑於 Z-drug 新使用者，有將近 20% 成為長期使用者，BZD 和 Opioid 藥物亦經常處方予長期使用者。因此，作者

不建議在使用 Z-drug 治療失眠時，與其他成癮性藥物長時間合併用藥。

第四章 建議事項

一、加強類鴉片類 (Opioids) 藥品正確使用之多元化教育

為提供醫師在臨床治療上更多選擇，符合病人需求，提升醫療照護品質，評估引進及發展更多樣多元劑型 Opioids 止痛藥，提供臨床治療疼痛需求及選擇，是持續努力的方向。近 3 年引進 Hydromorphone 及 Oxycodone 等成分，也引進 Buprenorphine 穿皮貼片劑型。為確保 Opioids 之治療利益大於風險，提高國人用藥安全與品質，有必要結合新製劑、新劑型、新成分藥物查驗登記資料時，要求申請者提供病患用藥說明書、醫療人員通知、特殊風險預防措施等實施計畫，藉由風險管控措施減低，確保安全用藥。

二、以資訊強化管制藥品流向安全監視

美國經歷 Pill Mill 事件，除加強 Pill Mill 處方藥查緝管理，同時倡議全面的處方藥物濫用監測系統 (Comprehensive Prescription Drug Abuse Prevention Plan)，減少處方藥的流用和濫用。借鑑該國經驗，發展醫療照護健康經濟，運用國內醫療使用管制藥品長期資料庫，結合相關臨床研究與政府跨部門資料庫，主動監控藥品流向，提升醫療照護品質及風險管理環境。

三、持續關注非癌慢性頑固性疼痛病人使用 Opioids

非癌慢性頑固性疼痛管理必須被視為一個國家和全球公共衛生的優先事項。Opioids 是有效的止痛劑，一直用於控制手術後疼痛和癌症疼痛，在非癌慢性頑固性疼痛治療亦常被使用，其長期療效及管理十分重要。綜觀安寧照護、長期照護、癌症末期、非癌症頑固性疼痛等病人之疼痛控制均需使用管制藥品，對於使用合理性之評估，可持續加重醫院督導醫師合理使用管制藥品之責任，增加院內使用管制藥品之相關管制措施、監測或檢核機制。醫院「管制藥品管理委員會」主要負責長期使用成癮性麻醉藥品合宜性之審核，透過該委員會對於院內疼痛治療更積極介入，使用病例之評估、審查及追蹤，促使醫師能合理處方，解決病人病痛問題。



Trends in the Medical Consumption of Strong Opioid Analgesics in Taiwan during Years 2007 to 2011 [264]

Li-Fen Kuo, Wen-Ing Tsay. (Taiwan)

Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare

BACKGROUND

Pain has been a worldwide and important medical concern. Narcotic drugs are mainly used for pain relief, and morphine consumption has been proposed by World Health Organization (WHO) as an important indicator of a country's progress in cancer pain relief.

OBJECTIVES

This study explored the medical consumption trends of three strong opioids (morphine, fentanyl and pethidine) in Taiwan during years 2007 to 2011.

METHODS

The three most commonly prescribed strong opioid analgesics, morphine, fentanyl, and pethidine in Taiwan were analyzed in this study. The medical consumption of the investigated opioids 2007-2011 were extracted from the databases of the controlled drug management system of Taiwan's Food and Drug Administration. The data were converted into defined daily doses for statistical purposes per million inhabitants per day (S-DDD/m/d) using Taiwan the Ministry of Interior Statistics population data. Further, the study made the multi-country comparisons with the official data (S-DDD/m/d) from the International Narcotics Control Board (INCB).

RESULTS

During years 2007-2009, 2008-2010, and 2009-2011, the S-DDD/m/d of morphine in Taiwan was 173, 182, 191, respectively. It was lower than USA (2,060/2,045/2,092), Canada (2,080/1,918/2,061), UK (1,114/1,449/1,511) and Australia (1,381/1,355/1,339), but higher than Japan (76/72/70). The S-DDD/m/d of fentanyl in Taiwan (421/509/538) was less than Germany (12,772/12,642/12,717), USA (9,904/9,262/8,380), Canada (9,432/9,718/11,288), France (5,055/5,477/5,624), and Japan (805/935/1,009). The S-DDD/m/d of pethidine fell in Taiwan (23/22/21), USA (88/80/66), Australia (31/26/22), Germany (14/11/10), and it was stable in France (1/1/1) and Japan (3/3/3).

CONCLUSIONS

In years 2007-2011, strong opioid consumption increased moderately in Taiwan. It was much lower than in major developed countries, suggesting there is room for growth in the consumption of opioids in Taiwan. In addition, the fall in pethidine consumption in Taiwan is very minor (8.7%) and much smaller than the decline in other countries.

SDDD=defined daily dose for statistical purposes

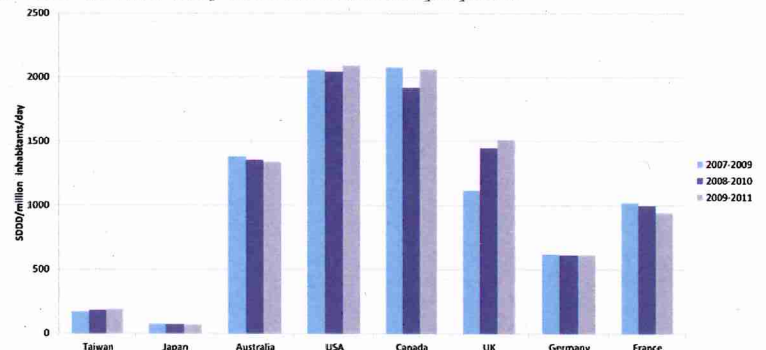


Fig 1. Multi-country comparisons on the S-DDD/m/d of morphine

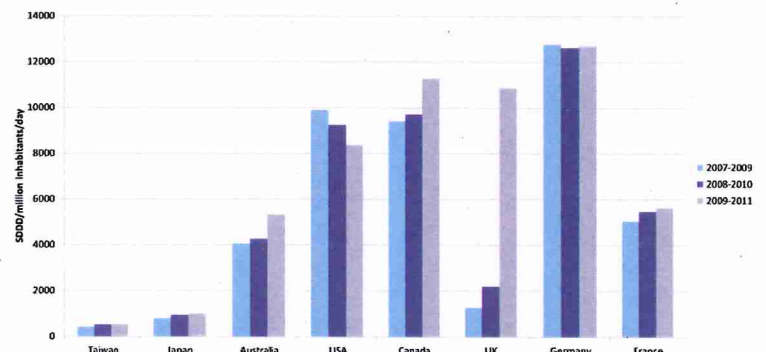


Fig 2. Multi-country comparisons on the S-DDD/m/d of fentanyl

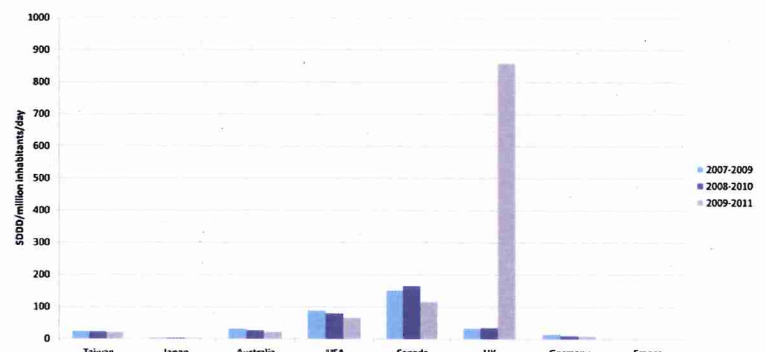


Fig 3. Multi-country comparisons on the S-DDD/m/d of pethidine

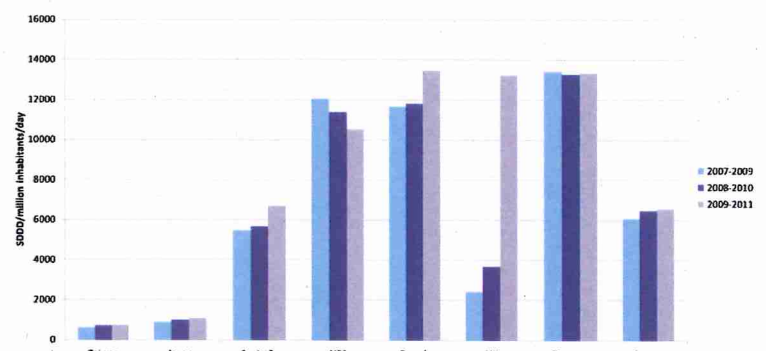


Fig 4. Multi-country comparisons on the S-DDD/m/d of strong opioids. Strong opioids included morphine, fentanyl and pethidine