

我國第一級、第二級管制藥品2008-2017年銷售及使用趨勢分析

趙必暉¹ 林芝琬^{1,3} 邱郁淳¹ 蔡雅芸² 鄧書芳²
吳孟修² 許蓓文² 陳文雯¹ 蕭斐元³ 謝右文^{1,4}

¹財團法人藥害救濟基金會 ²食品藥物管理署管制藥品製藥工廠
³國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所 ⁴中國醫藥大學附設醫院藥劑部

摘 要

我國第一級、第二級管制藥品常做為癌症疼痛與非癌症的慢性疼痛治療，隨著國人對於積極疼痛治療觀念的增進，其使用量也逐年上升；臨床上，醫師對於處方管制藥品的多樣性需求也持續增加。本研究之目的為藉由分析製藥工廠的銷售資料及全民健康保險資料庫使用資料，以了解第一級、第二級管制藥品最新的銷售及使用趨勢。結果顯示，整體銷售量從2008年515.5 S-DDD/m/d (每百萬人口每日定義劑量)成長至2017年1,375.6 S-DDD/m/d，約增加167%；整體健保使用量從2008年446.2 S-DDD/m/d至2016年568.1 S-DDD/m/d，約增加27.3%。近年新引進的藥品如oxycodone口服劑型使用量成長快速，應持續監測其使用趨勢、成癮與濫用情形、以及藥品不良反應發生風險等，以持續提供符合臨床需求的藥品及維護病人用藥安全。

關鍵詞：管制藥品、使用趨勢、管制藥品製藥工廠

前 言

類鴉片(opioid)藥品常用於癌症疼痛的控制，其使用量也被認為是我國癌症疼痛緩解治療的一個進步指標⁽¹⁾，良好的控制可有效改善病人的生活品質⁽²⁾，部分研究也顯示積極的疼痛控制可以提升病人的存活率⁽³⁾。此外，近年來類鴉片藥品也廣泛使用在非癌症病人的慢性疼痛治療⁽⁴⁾。根據國際麻醉藥品管制局(International Narcotics Control Board, INCB)的年度報告指出⁽⁵⁾，全球類鴉片製劑的耗用量，在2008年至2012年間呈現上升趨勢，而在2013年至2017年呈現波段下滑的趨勢。然而，

以嗎啡為例，85%以上的使用量仍集中於前12%的高所得國家；在亞洲地區，平均每人每日的類鴉片藥物耗用量僅佔北美地區的百分之一。Kim⁽⁶⁾針對亞洲地區的調查研究指出，此種現象不僅是醫療資源不足或管制藥品取得受限的問題，另外還包含處方醫師或病人對於開立及使用此類藥品的態度，包括害怕成癮、擔心不良反應及缺乏健全的疼痛治療與評估等因素。

我國將類鴉片麻醉藥品依管制藥品管理條例列管為第一級、第二級管制藥品，因其具有較高的成癮性及危害性，僅少數准許用於醫療用途，並規範其輸入、輸出、製造及販賣

僅能由衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥工廠(簡稱製藥工廠)為之。隨著製藥技術的日新月異,為滿足醫療使用需求,管制藥品管理條例於2017年增修相關條文,授權製藥工廠委外製造生產第一級、第二級管制藥品。根據Kang⁽⁷⁾的研究,我國於2002年至2014年間,類鴉片止痛藥品的使用量均逐年增加,其耗用量接近鄰近的日本,雖然對比其他亞洲國家為多,但比起美國與加拿大等仍有很大的差距;其中以morphine和fentanyl為目前在醫療使用最多。自2014年起,製藥工廠陸續引進新成分或新劑型的管制藥品,包含hydromorphone長效錠劑、fentanyl口頰劑型及oxycodone口服劑型,提供國內醫師及病人更多元化的選擇。

隨著國人對於積極性疼痛治療觀念的增進,第一級、第二級管制藥品的使用量逐年上升;臨床上,醫師對於處方管制藥品的多樣性需求也持續增加。本研究藉由分析製藥工廠的銷售資料及全民健康保險資料庫使用資料,以了解最新第一級、第二級管制藥品的銷售及使用趨勢。

材料與方法

一、資料來源

(一)製藥工廠銷售資料庫

2008年至2017年之歷年銷售資料,其銷售量代表製藥工廠實際出貨量,可包含健保給付及未給付須自費的醫療項目。

(二)衛生福利資料科學中心資料庫

2007年至2016年之全民健保處方及治療明細檔、全民健保處方及治療醫令明細檔,及全民健保特約醫事機構基本資料檔。歷年健保使用量為僅含有健保給付之藥品與醫療項目,未涵蓋如病患自控式止痛(PCA)等需自費之使用量。

二、研究藥品

領有國內許可證並由製藥工廠銷售之第一級、第二級管制藥品,包括含有morphine、fentanyl、alfentanil、codeine、meperidine、hydromorphone及oxycodone成分之各類製劑;另納入亦由製藥工廠銷售,屬於第三級管制藥品的codeine針劑,及用於藥癮戒治之methadone口服溶液劑。

三、統計量指標定義

(1)銷售量與健保使用量計量單位(表一)

1. 每百萬人口每日定義劑量(S-DDD/m/d)
以INCB定義的麻醉藥品每日單位劑量S-DDD (Defined Daily Doses for Statistical Purposes)作為標準劑量單位⁽⁵⁾,將年度藥品使用毫克數(mg)除以S-DDD,再除以該年年中人口數及356天,再乘以100萬人,可得S-DDD/m/d。S-DDD本身未考量使用途徑、藥效強度與臨床適應症的差異,故僅作為INCB統計之用,可作為各年度間或跨

表一、INCB每日定義單位劑量及口服嗎啡當量轉換

成份	劑型	S-DDD (mg)	OME轉換參數 ^b (mg)
Alfentanil	注射	0.6	-
Codeine	口服	240	0.1
	注射		0.3
Fentanyl	口頰溶片	0.6	100
	注射		112.5
	貼片 ^a	0.6	0.1
Hydromorphone	口服	20	5.0
Meperidine	口服	400	0.1
	注射		0.4
Morphine	口服	100	1.0
	注射		3.0
Oxycodone	口服	75	1.5

^a 單片總量以每小時釋出劑量*72小時計算;

^b mg 轉換為 mg

國的比較。

2. 每百萬人人口每日口服嗎啡當量(OME/m/d)

口服嗎啡當量(oral morphine equivalents, OME)⁽⁸⁾是臨床上用於類鴉片藥品間劑量轉換的參數，可以標示不同類鴉片藥品的強度，並予以標準化，使不同強度的類鴉片產品可以互相比較。將年度藥品使用毫克數(mg)除以OME，再除以該年年中人口數及356天，再乘以100萬人，可得OME/m/d，即以表一中的OME轉換參數乘以年度藥品使用毫克數。

(二)健保處方張數與使用人數

處方張數計算以相同健保代碼之同次申報視為同一張處方；使用人數以年度處方數

歸人計算，即當年度接受多次處方者，每位病人每年僅計算一次。

(三)健保處方有癌症診斷

健保使用量依據處方當次就醫紀錄是否有癌症診斷碼(ICD-9-CM code 140-208 或 ICD-10 code C00-C97)進行分層分析。

本研究為處方型態分析研究，透過描述性統計的方式，概述國內各項第一級、第二級管制藥品成分的歷年使用趨勢及處方分布情形，利用Microsoft Excel及SAS 9.4版軟體進行資料處理與統計分析。

研究結果

一、2008年至2017年製藥工廠銷售量

管制藥品總體銷售情形如表二，從2008年

表二、製藥工廠管制藥品歷年銷售量

單位：S-DDD/m/d

成分劑型/年度	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Alfentanil針劑	17.1	19.5	20.9	23.4	28.4	31.7	35.1	37.7	39.3	43.3
Codeine	54.2	50.2	49.8	51	51.1	47.8	47.6	46.5	44.4	44.8
針劑	1.2	1.3	1.4	1.4	1.4	1.3	1.4	1.5	1.5	1.4
錠劑	53	48.9	48.4	49.6	49.7	46.5	46.2	45	42.9	43.4
Fentanyl	286.2	318	305.6	322.3	328.8	342.7	355.9	342.4	352.3	394.2
口頰溶片								5.3	11.4	16.3
針劑	42.6	47.4	53.7	62.8	65.3	67.9	78	83.7	89.7	88.8
貼片	243.6	270.6	251.9	259.5	263.5	274.8	277.9	253.4	251.2	289.1
Hydromorphone錠劑							2.6	15	16.2	16.3
Methadone口服液		673.4	754.8	814.6	927.7	816.6	698.1	685.6	636.7	649.8
Morphine	131.8	137.5	145.3	155.8	158.8	166.1	164.2	191.6	187.2	178
口服液					1.4	3.7	4.5	6.3	7.3	6.4
針劑	30.8	33.6	33.8	34.6	36.1	36.4	35.9	39	37.8	38.3
錠劑/膠囊劑	101	103.9	111.5	121.2	121.3	126	123.8	146.3	142.1	133.3
Oxycodone錠劑/膠囊劑									14.3	37.8
Meperidine	26.2	25.2	25.4	22	19.7	19	16.8	15.3	12.9	11.5
針劑	24.9	24.2	24	20.9	18.6	18	16	14.4	12.2	11.2
錠劑	1.3	1	1.4	1.1	1.1	1	0.8	0.9	0.7	0.3
總計	515.5	1223.8	1301.8	1389.1	1514.5	1423.9	1320.3	1334.1	1303.3	1375.7

515.5 S-DDD/m/d到2017年1,375.6 S-DDD/m/d，約增加167%；前述銷售量急遽的成長，主要源自製藥工廠配合前衛生署(現衛生福利部)的「毒品減害計畫」引進美沙冬替代療法，自2009年起輸入或製造methadone口服溶液。若僅觀察非methadone的管制藥品銷售量(圖一)，整體呈現緩步成長，從2008年515.5 S-DDD/m/d到2017年725.8S-DDD/m/d，約增加41%，以morphine及fentanyl佔最多。近10年間，各項成分的成長率以alfentanil為最高，約154%；其次為morphine及fentanyl，分別成長35%及38%；codeine及meperidine則呈現下滑趨勢，分別衰退17%及56%，惟codeine針劑呈現小幅成長。Hydromorphone於2014年引進，銷售量歷經首年的高度成長後，近三年呈現持平；oxycodone於2016年引進，銷售量持續快速成長中。

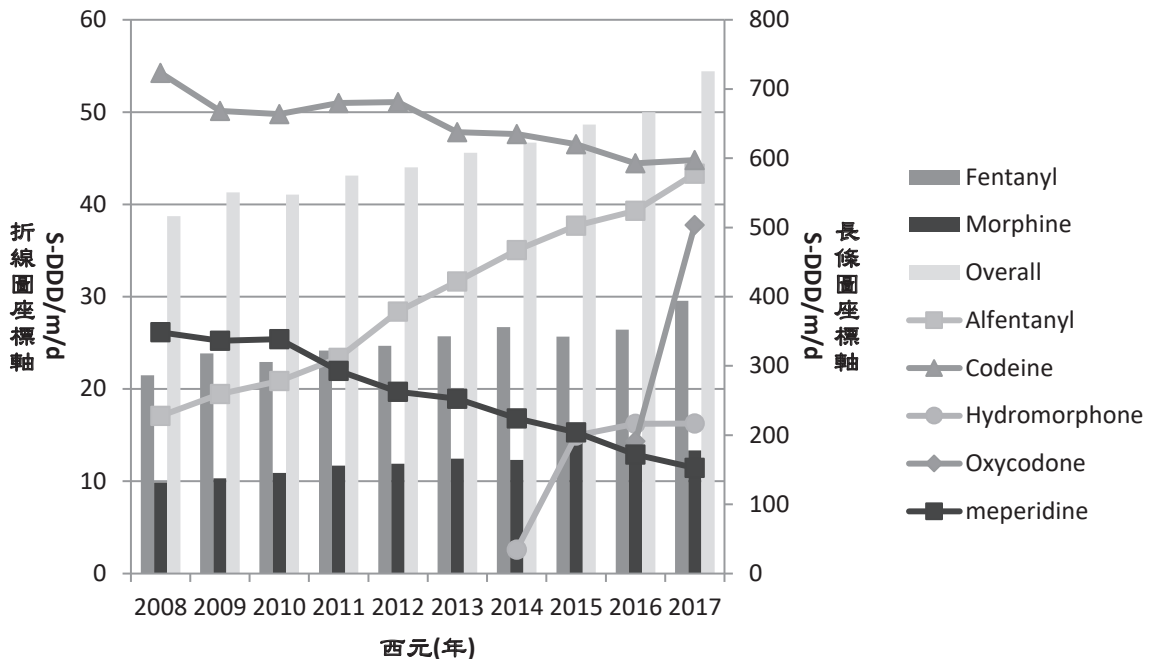
進一步分析個別項目，morphine針劑類產品銷售量在近三年內沒有顯著的成長；口服類

產品則在2015年有明顯的增長，約成長18%，主要為膠囊劑型的大量使用，但於2017年略為下滑。Fentanyl針劑類產品銷售量呈現穩定的上升；貼片類則有波動上升，在2015-2016年呈現較明顯下滑；口頰溶片則是呈現快速上升，進入市場三年內的成長幅度達到207%。

二、2008年至2016年管制藥品健保使用量

(一)歷年趨勢使用趨勢

管制藥品歷年健保使用量分別以S-DDD與OME兩種單位呈現(表三)。管制藥品整體之使用量逐年上升，由2008年446.2 S-DDD/m/d至2016年568.1 S-DDD/m/d，增加27.3%。其中，使用量成長幅度以fentanyl注射劑最高(+ 179.2%)，其次為morphine口服製劑(+ 54.1%)、morphine注射劑(+ 22.7%)及codeine注射劑(+ 21.4%)，fentanyl貼片之使用量則相對持



圖一、製藥工廠管制藥品歷年銷售量(不含methadone)

表三、管制藥品各成分劑型之歷年健保使用量

成分劑型/年度	2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	S-DDD ^a	OME ^b	S-DDD ^a	OME ^b	S-DDD ^a	OME ^b	S-DDD ^a	OME ^b	S-DDD ^a	OME ^b	S-DDD ^a	OME ^b
Codeine 注射	1.2	86.6	1.3	90.5	1.3	94.8	1.4	101.9	1.4	98.7	1.3	93.8
Codeine 口服	49.5	1186.8	47.5	1139	46.9	1126.1	48	1152.2	48.6	1165.3	45.6	1093.9
Fentanyl 貼片	233.8	15783.5	267.1	18027.6	255.3	17234.3	256.6	17322.5	265.3	17909.9	271.3	18312.9
Fentanyl 注射	20	2395.4	22.9	2751.9	29.2	3503.8	34.6	4149.6	37.2	4460.9	40	4803.6
Fentanyl 口類溶片	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Meperidine 注射	21	3366.2	20.9	3341.3	19.9	3187	17.7	2830.2	15.8	2530.2	14.4	2298.1
Meperidine 口服	1.2	48.3	1	40.3	1.1	44	1.1	43.7	1.1	42.4	0.9	37.4
Morphine 注射	22.4	6721.2	24.3	7276.3	25.4	7612.6	25.4	7612.6	27.4	8220.5	27.5	8249.9
Morphine 口服	97.1	9711.4	103.4	10336.4	108.4	10844	116	11598.5	120.9	12093.1	127.8	12778.5
Hydromorphone 口服	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Oxycodone 口服	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
總計	446.2	39299.4	488.2	43003.3	487.6	43646.5	500.8	44811.1	517.6	46520.9	528.8	47667.9

成分劑型/年度	2014		2015		2016		2008 vs. 2016 ^c		2008 vs. 2016 ^d	
	S-DDD ^a	OME ^b	S-DDD ^a	OME ^b	S-DDD ^a	OME ^b	S-DDD/OME (%)	S-DDD/OME (%)	S-DDD/OME (%)	S-DDD/OME (%)
Codeine 注射	1.4	99	1.4	103.2	1.5	105.1	21.40	24.50	24.50	24.50
Codeine 口服	45.3	1086.1	44.4	1066.4	42.8	1026.4	-13.50	-19.00	-19.00	-19.00
Fentanyl 貼片	275.4	18587.9	261.2	17629.1	245.3	16556.6	4.90	3.10	3.10	3.10
Fentanyl 注射	47.4	5685	52	6233.5	55.7	6687.2	179.20	110.40	110.40	110.40
Fentanyl 口類溶片	--	--	3.6	214.3	10.1	603.5	--	--	--	--
Meperidine 注射	12.7	2026.6	11	1758.9	9.1	1460.9	-56.60	-50.90	-50.90	-50.90
Meperidine 口服	0.7	29.6	0.9	34.3	0.6	25.2	-48.00	-45.60	-45.60	-45.60
Morphine 注射	27.9	8365.5	29.1	8723.5	27.5	8247.3	22.70	22.60	22.60	22.60
Morphine 口服	128	12802.6	141.8	14180.9	149.6	14960.7	54.10	47.80	47.80	47.80
Hydromorphone 口服	1.4	135.6	11.6	1163.1	16.2	1615.7	--	--	--	--
Oxycodone 口服	--	--	--	--	9.8	1106.3	--	--	--	--
總計	540.1	48817.9	556.9	51107.2	568.1	52394.9	27.30%/33.30%	25.70%/31.80%	25.70%/31.80%	25.70%/31.80%

^a使用量 (S-DDD/m/d) ; ^b使用量 (OME/m/d) ; ^c2008 vs. 2016; [(2016年 - 2008年) / (2008年)] × 100% ; ^d銷售量2008 vs. 2016; [(2016年 - 2008年) / (2008年)] × 100%

平(+4.9%)。反之，使用量減少幅度以meperidine注射劑最大(-56.6%)，其次為meperidine口服製劑(-48.0%)、codeine口服製劑(-13.5%)。

觀察藥品使用量歷年之改變(圖二)，多數呈現一致趨勢，少部分藥品則出現波動：如fentanyl貼片使用量於2014年達到高峰後開始下降；morphine注射劑使用量則自2008年起使用量便逐年上升，於2016年下降；codeine口服製劑與注射劑則呈現相反趨勢。

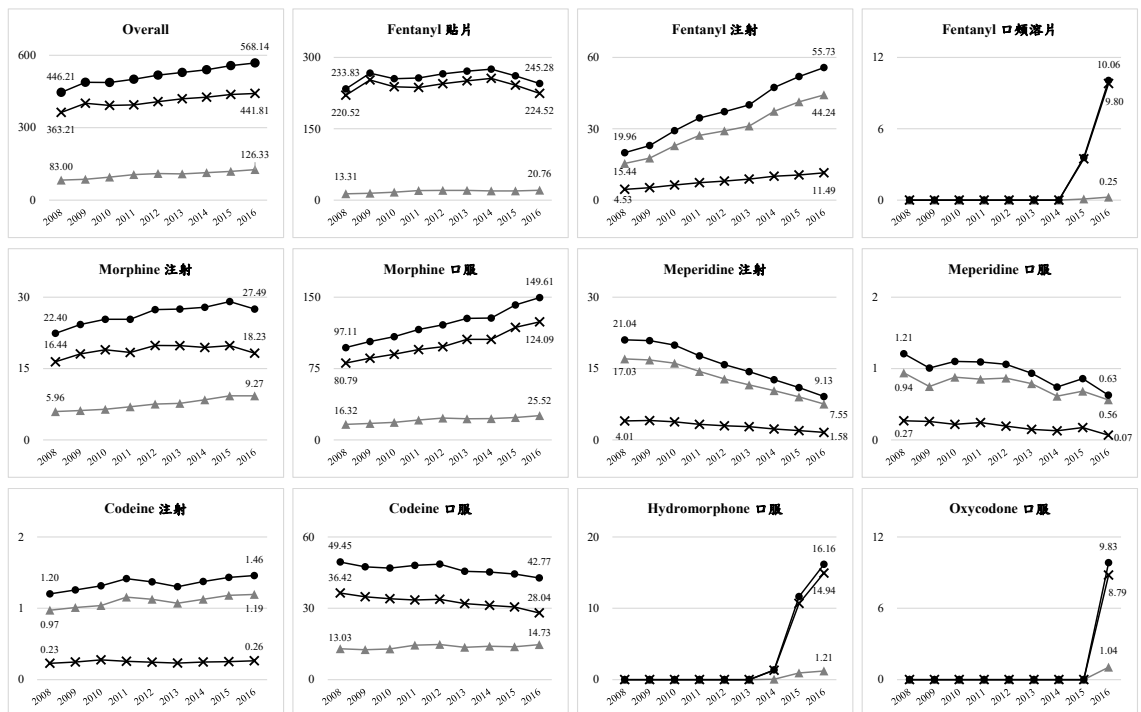
(二)歷年處方張數與使用人數趨勢

歷年處方張數與使用人數之改變幅度與使用量之改變幅度略有差異(表四)。整體管制藥品之處方張數逐年上升，由2008年121萬張處方增至2016年138萬張處方，但增加幅度不如使用量(使用量+27.3%，處

方張數+14.0%)。處方張數之成長幅度仍以fentanyl注射劑最高(+139.0%)，其次依序為codeine注射劑(+79.3%)、morphine注射劑(+73.8%)、morphine口服製劑(+43.0%)；其中，codeine口服製劑之使用量雖減少，但處方張數微幅增加(+6.6%)。反之，僅meperidine之處方張數減少，口服製劑與注射劑分別降低77.7%與40.6%。歷年使用人數隨時間變化之趨與處方張數相似，但與使用量趨勢相比則部分藥品有所不同：如morphine注射劑2016年僅使用量降低，但處方張數與使用人數仍維持上升趨勢；codeine口服製劑則是2013年以後使用量下降，但處方張數與使用人數仍持續上升。

(三)歷年癌症與非癌症健保使用量趨勢

根據病人當次診斷是否有癌症進行分層



圖二、管制藥品各成分劑型之歷年健保使用量(縱軸單位：S-DDD/m/d；●全部 X 癌症 ▲ 非癌症)

表四、管制藥品各成分劑型之歷年處方張數與使用人數^a

管制藥品	2008		2009		2010		2011		2012	
	張數	人數	張數	人數	張數	人數	張數	人數	張數	人數
Codeine 注射	32,835	28,414	34,567	29,842	37,043	31,297	43,799	36,796	44,423	37,091
Codeine 口服	129,756	63,374	127,930	64,572	126,521	63,361	140,053	73,361	141,529	72,211
Fentanyl 貼片	89,799	20,864	96,802	21,451	93,661	21,205	109,433	23,514	116,900	24,282
Fentanyl 注射	49,863	45,657	50,541	45,825	56,099	50,048	64,209	56,479	71,867	62,902
Fentanyl 口頰溶片	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Meperidine 注射	556,220	448,300	565,312	455,619	548,294	440,268	500,835	404,993	470,753	380,134
Meperidine 口服	3,162	1,681	2,527	1,394	2,645	1,253	2,229	1,060	1,786	803
Morphine 注射	236,383	176,962	254,291	189,064	279,644	206,943	315,599	237,270	343,762	259,454
Morphine 口服	110,596	25,187	117,688	26,661	123,942	28,047	131,237	29,802	141,763	31,617
Hydromorphone 口服	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Oxycodone 口服	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

管制藥品	2013		2014		2015		2016		2008 vs. 2016 ^b	
	張數	人數	張數	人數	張數	人數	張數	人數	張數 (%)	人數 (%)
Codeine 注射	43,074	36,513	46,436	39,203	52,192	43,519	58,872	48,572	79.30	70.90
Codeine 口服	130,322	65,379	134,124	68,467	134,180	68,472	138,286	74,747	6.60	17.90
Fentanyl 貼片	121,057	25,085	122,549	25,474	118,242	24,910	113,002	24,518	25.80	17.50
Fentanyl 注射	78,661	68,770	89,062	77,694	103,499	89,229	119,168	103,181	139.00	126.00
Fentanyl 口頰溶片	--	--	--	--	3,252	1,348	8,407	2,889	--	--
Meperidine 注射	435,950	355,827	407,023	334,449	377,706	310,561	330,214	275,245	-40.60	-38.60
Meperidine 口服	1,556	736	1,070	439	1,042	382	706	281	-77.70	-83.30
Morphine 注射	358,277	271,801	386,935	294,085	408,511	309,645	410,921	316,543	73.80	78.90
Morphine 口服	151,014	33,824	156,814	35,943	167,772	37,612	158,119	36,534	43.00	45.10
Hydromorphone 口服	--	--	1,290	575	11,537	3,041	16,118	3,938	--	--
Oxycodone 口服	--	--	--	--	--	--	23,725	7,502	--	--

^a使用人數：當年度接受多次處方者，每位病人每年僅計算一次；^b2008 vs. 2016: [(2016年-2008年) / (2008年)] × 100%

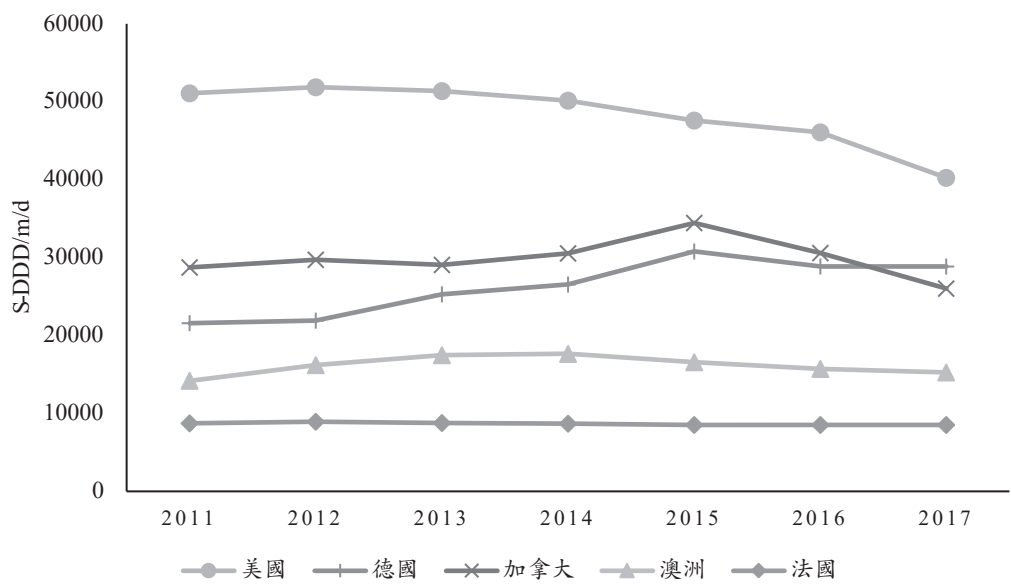
分析(圖二)。觀察2016年分布，整體管制藥品使用量中無癌症診斷占22%、有癌症診斷占78%。偏向非癌症使用之藥品包含meperidine口服製劑(89%)、meperidine注射劑(83%)、codeine注射劑(82%)、fentanyl注射劑(79%)；偏向癌症使用之藥品則包含fentanyl口頰溶片(97%)、hydromorphone口服製劑(92%)、fentanyl貼片(92%)、oxycodone口服製劑(89%)、morphine口服製劑(83%)等。觀察歷年趨勢變化，多數藥品非癌症與癌症處方同時增加或同時減少，僅codeine口服製劑之非癌症使用量增加(+13.1%)，但癌症使用量減少(-23.0%)。

討 論

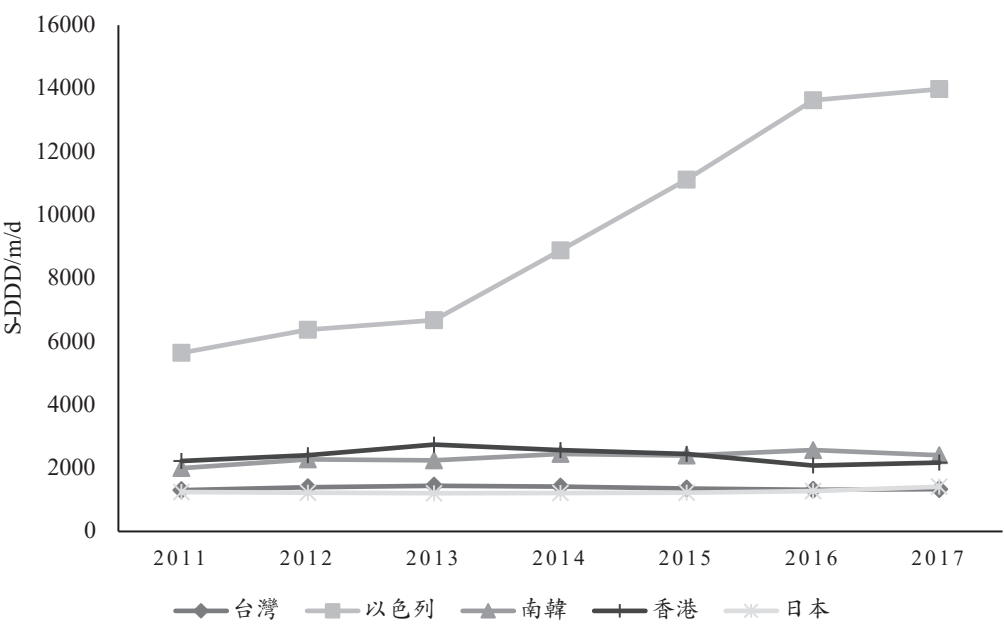
本研究結果顯示，整體第一、第二級管制藥品之銷售量在2008-2017年呈現逐年上升之趨勢，除methadone未納入健保給付及alfentanil健保使用量極低可忽略外，銷售量與健保使用量在2008-2016年的成長趨勢雷同，約成長25%；此結果與Pna⁽⁹⁾等人研究2002-2007年及Kang⁽⁷⁾等人研究2002-2014年的使用趨勢相似，均呈現類鴉片藥品使用量逐年成長的情形，且於2014年引進hydromorphone、2015年引進fentanyl口頰溶片及2016年引進oxycodone後有更快速的成長。過去我國普遍對於使用類鴉片止痛藥物之態度較保守⁽¹⁰⁾，但隨著國際癌症照護指引對於疼痛控制之推動，我國醫療人員與病人對於類鴉片止痛藥物之接受度逐漸增加。再者，近年來國際間對於類鴉片止痛藥物的選擇也出現新的觀念，過去普遍採用世界衛生組織(WHO)提出之三階段止痛方式⁽²⁾，但隨著臨床使用時發現弱效類鴉片藥物之止痛效果不佳且副作用與強效藥物相當⁽¹¹⁾，國際疼痛控制指引開始提出第二階段時可以低劑量之強效類鴉片止痛藥物取代弱效類鴉

片止痛藥物⁽¹²⁾。這些變革也可能使得第一、第二級管制藥品使用量之上升。Fischer等人的研究⁽¹³⁾利用IMS Quintiles資料，分析加拿大社區藥局(約涵蓋約80%加拿大的調劑量) 2005年至2016年期間強效類鴉片藥品及弱效類鴉片藥品(codeine)處方量的消長趨勢，結果顯示弱效類鴉片藥品維持穩定消耗量，而強效類鴉片藥品於半數省分呈持續的上升趨勢。Karanges等人則研究⁽¹⁴⁾澳洲於2006年至2015年期間類鴉片藥品的消耗趨勢，結果亦顯示類鴉片藥品亦呈現逐年增加趨勢，成長率約有51%；弱效類鴉片藥品使用量持平或下降，強效類鴉片藥品則相反，總使用量增加的主要原因為越來越多的人使用低劑量的強效類鴉片藥品。

我國第一級、第二級管制藥品在2015-2017年的平均銷售量約為1,338 S-DDD/m/d，仍遠低於歐美先進國家。根據INCB的2018年度報告⁽⁵⁾顯示，類鴉片藥品總耗用量世界排行前三名分別為美國、德國及加拿大(分別為40,240、28,862及26,029 S-DDD/m/d)，排行前十名國家集中分布於北美洲、歐洲與澳洲。而亞洲地區則是以色列(世界第十二，13,980 S-DDD/m/d)居冠、韓國居次(世界第三十七，2,409 S-DDD/m/d)；我國的銷售量則與日本相似(世界第五十五，1,418 S-DDD/m/d)，然若扣除methadone的用量，我國在2015-2017年的平均銷售量約為680 S-DDD/m/d，僅為日本的一半用量，顯示我國的類鴉片藥品使用相較鄰近的亞洲國家，仍然是相對保守。另外觀察個別的藥品使用，我國銷售以fentanyl及morphine(363與186 S-DDD/m/d)為主，歐美或日韓近年則是以fentanyl、oxycodone或hydrocodone為大宗，morphine用量占比都相對較少；我國於2016年才開始引進oxycodone，前兩年的用量也成長相當迅速，可持續觀察未來的使用趨勢。比較各國歷年的趨勢變化(圖三、圖四)，美國及加拿大近年積極針對鴉片藥品濫用的問題^(15,16)，提出各種的解決方



圖三、各國歷年管制藥品耗用量



圖四、亞洲各國歷年管制藥品耗用量

案⁽¹⁷⁾，初見其成效，從2014-2015年平均耗用量開始下滑；亞洲的以色列則持續的成長，日韓則是持平或緩慢上升。

在我國第一級、第二級管制藥品(除methadone之外)中，Fentanyl之每日單位劑量(S-DDD)使用佔比最高，其中以貼片劑型佔最

多，佔2016年整體健保使用量之43%，若以OME計算佔31%；約有92%的fentanyl貼片用於癌症疼痛治療，為我國癌症疼痛控制最主要使用之藥品，於2014年前其使用量呈現增加之趨勢，但於2015後逐年下降。Fentanyl貼片主用於控制持續的背景性疼痛(background pain)，而我國於2014年與2016年分別新引進同樣用途的hydromorphone及oxycodone長效劑型；此外，長效之morphine口服製劑使用量亦於2008至2016年間成長50%，特別是2011年新引進之持續性藥效膠囊，由於其使用便利性更高，每日服用一次且可用於管灌病人，因此使用量快速增加，已占2016年所有口服morphine使用量之24%。故Fentanyl貼片使用量之下降並非表示我國疼痛控制品質下降，反而顯示新引進藥品於使用上有其優勢，多元化的選擇對於提升病人照護品質有其必要性。

Meperidine無論是注射劑或口服製劑之使用量於2008-2016年皆持續下降，主要原因來自於其止痛效果並未優於其他類鴉片止痛藥物，並且其活性代謝產物有產生中樞神經不良反應之風險，長期使用的成癮性亦高，因此不建議meperidine於第一線之使用⁽¹⁸⁾。而我國食品藥物管理署也於2011年第一版及2017年第二版的臨床使用指引中明訂，除限制meperidine僅得於二線使用外，亦規範不得長期使用超過48小時；有鑑於此，國內許多醫療院所也針對meperidine採管控措施。由本研究結果可發現，我國對於meperidine使用之宣導與管控有相當之成效，由2008年至2016年，注射劑與口服製劑之健保使用量分別降低56.6%與48.0%，且口服製劑使用量於2016年僅有281人使用，八成用量來自雲嘉南及高屏地區，且多用於麻醉科、神經科及外科；注射劑2016年使用量為9.13 S-DDD/m/d，多用於外科、骨科及內科。

Codeine口服製劑為本研究中唯一在各統計量的改變方向不一致的藥品。自2012年起，

銷售量與健保使用量即呈現下降趨勢；然使用人數與處方張數於2011年起有明顯降低，復於2013年後又有增加之趨勢。其使用量降低之主要原因可能為弱效類鴉片藥物之使用逐漸被低劑量強效類鴉片藥物取代，從圖二也可發現，其癌症的使用量逐年減少，非癌症的使用量則是緩慢增加。而我國針對codeine之安全管理措施可能也帶來影響。2006年食品藥物管理署公告修改codeine之仿單，將2歲以下列為codeine使用禁忌症且2-12歲之兒童也建議降低劑量使用；2007年健保署也隨後公告醫療院所2歲以下幼兒使用codeine製劑比率過高時，超過比率案件之醫療費用全額核減。歐盟EMA與美國FDA於2013年至2015年間亦持續發布codeine相關呼吸抑制的風險；我國則於2017年再次修改仿單，建議未滿12歲兒童，除非無其他適當替代藥品且臨床效益大於風險時，方可依年齡減量使用，12至18歲具呼吸功能不全之兒童應謹慎使用。

Codeine注射劑的使用量則是於2013年後逐年上升，且其使用型態與其它管制藥品有相當大的差異。大多數的研究藥品於急診使用的比例都低於5%，但codeine注射劑2016年時於急診使用的比例達29%，與2008年相比，急診使用量增加215%；此外，codeine注射劑也是少數以區域醫院使用量最高、雲嘉南地區使用量最高之藥品，其使用量最高之科別也非其他藥品較常見之開方科別（如內科），而是以神經外科與急診醫學科占最大宗，且約8成的處方量用於非癌症適應症，有鑑於弱效類鴉片止痛藥的角色逐漸式微，但codeine注射劑之使用量卻仍然維持上升，其原因仍須進一步的研究。

為提供臨床疼痛控制更多元的選擇，製藥工廠近年來致力於引進更多新劑型或新成分的管制藥品，包含hydromorphone緩釋錠、fentanyl口頰溶片、oxycodone速效膠囊與持續藥效錠。從本研究結果可發現，此三類藥品於引進後使用量與使用人數皆快速上升，

但三者之間成長速度仍略有差異，若同樣以引進之第一年進行比較，無論是健保使用量或使用人數，oxycodone之成長皆最高、其次為fentanyl口頰溶片、而hydromorphone之成長皆最低。2016年的oxycodone使用人數已有7,502人，已達morphine口服使用人數的1/5。Hydromorphone與oxycodone同為強效類鴉片止痛藥物，但國內hydromorphone僅有引進緩釋劑型，oxycodone則同時有長、短效劑型，臨床上搭配使用較為便利，故hydromorphone使用量的成長不及oxycodone。Fentanyl口頰溶片則為我國首個可治療突發性癌痛的產品，故上市後用量即快速成長，惟僅限用於18歲(含)以上正在使用類鴉片藥物治療其潛在持續性癌疼痛並對類鴉片藥物具耐受性者。雖然目前此三類新引進藥品占整體管制藥品使用量或使用人數的比例尚不高，但依照此上升趨勢，未來使用量預期將相當可觀，因此須持續追蹤這些藥品的使用情況及使用合理性，避免不當的使用。

本研究接續國內先前針對類鴉片藥品使用趨勢之追蹤，納入分析自2014年後，新引進hydromorphone、fentanyl口頰溶片及oxycodone的使用趨勢變化與整體使用情形。我國第一級、第二級管制藥品整體使用量自2008年以來呈現緩步上升的趨勢，然使用量仍遠不及歐美或亞洲先進國家。製藥工廠近年持續引進新成分或新劑型的藥品，提供臨床使用更多元與合適的治療選項，造福深受疼痛之苦的病人，而新品項的使用量也快速的成長，應持續監測其使用趨勢、成癮與濫用情形、以及藥品不良反應發生風險。

誌 謝

本研究為食品藥物管理署之「國內醫療使用第一級、第二級管制藥品趨勢及風險」計畫，謹此致謝。

參考文獻

1. World Health Organization. 1996. Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability, 2nd ed. [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896>].
2. Rau, K.M., Chen, J.S., Wu, H.B. and *et al.* 2015. The impact of pain control on physical and psychiatric functions of cancer patients: a nation-wide survey in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol.* 45(11): 1042-1049.
3. Lin, C.P., Hsu, C.H., Fu, W.M and *et al.* 2016. Key opioid prescription concerns in cancer patients: A nationwide study. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 54(2): 51-56.
4. Chou, R., Fanciullo, G.J., Fine, P.G. and *et al.* 2009. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 10(2): 113-130.
5. International Narcotics Control Board. 2018. Narcotic Drugs. Estimated World Requirements for 2019 - Statistics for 2017. [https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2018/INCB-Narcotics_Drugs_Technical_Publication_2018.pdf].
6. Kim, Y.C., Ahn, J.S., Calimag, M.M.P. and *et al.* 2015. Current practices in cancer pain management in Asia: a survey of patients and physicians across 10 countries. *Cancer Med.* 4(8): 1196-1204.
7. Kang, K.H., Kuo, L.F., Cheng, I.C. and *et al.* 2017. Trends in major opioid analgesic consumption in Taiwan, 2002-2014. *J Formos Med Assoc.* 116(7): 529-535.
8. Nielsen, S., Degenhardt, L., Hoban, B. and *et al.* 2016. A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies.

- Pharmacoepidemiol Drug Saf. 25(6): 733-7.
9. Pan, H.H., Ho, S.T., Lu, C.C. and *et al.* 2013. Trends in the consumption of opioid analgesics in Taiwan from 2002 to 2007: a population-based study. *J Pain Symptom Manage.* 45(2): 272-278.
 10. Ger, L.P., Ho, S.T., Wang, J.J. 2000. Physicians' knowledge and attitudes toward the use of analgesics for cancer pain management: a survey of two medical centers in Taiwan. *J Pain Symptom Manage.* 20(5): 335-344.
 11. Bandieri, E., Romero, M., Ripamonti, C.I. and *et al.* 2016. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol.* 34(5): 436-442.
 12. Fallon, M., Giusti, R., Aielli, F. and *et al.* 2018. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 29(Supplement_4): iv149-iv174.
 13. Fischer, B., Jones, W., Vojtila, L. and *et al.* Patterns, Changes, and Trends in Prescription Opioid Dispensing in Canada, 2005-2016. 2018. *Pain Physician.* 21(3): 219-228.
 14. Karanges, E.A., Buckley, N.A., Brett, J. and *et al.* 2018. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 27(5): 504-512.
 15. The Lancet. 2017. The opioid crisis in the USA: a public health emergency. *Lancet* (London, England). 390(10107): 2016.
 16. Morin, K.A., Eibl, J.K., Franklyn, A.M. and *et al.* 2017. The opioid crisis: past, present and future policy climate in Ontario, Canada. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 12(1): 45.
 17. Volkow, N.D., Collins, F.S. 2017. The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. *N Engl J Med.* 377(4): 391-394.
 18. Latta, K.S., Ginsberg, B., Barkin, R.L. 2002. Meperidine: a critical review. *Am J Ther.* 9(1): 53-68.

Trends in the Consumption of Schedule I and Schedule II Controlled Drugs in Taiwan from 2008 to 2017

PI-HUI CHAO¹, CHIH-WAN LIN^{1,3}, YU-CHUN CHIU¹, YA-YUN TSAI², SHU-FANG TENG², MENG-HSIU WU², CHIEN-WEN HSU², WEN-WEN CHEN¹, FEI-YUAN HSIAO³ AND YOW-WEN HSIEH⁴

¹ Taiwan Drug Relief Foundation ² Factory for Controlled Drugs, TFDA

³ Graduate Institute of Clinical Pharmacy, NTU

⁴ Department of Pharmacy, CMUH

ABSTRACT

Only a few Schedule I and Schedule II controlled drugs are approved for medical use in the management of cancer pain and chronic non-cancer pain in Taiwan. As people are better educated in the area of pain management, the consumption of schedule I and II controlled drugs have increased over the past years, and there are more diverse requirements by physicians for clinical use in Taiwan. The aims of this study is to investigate the latest trend in the consumption and utilization pattern of schedule I and II controlled drugs by analyzing the data from sales database of the pharmaceutical plant of TFDA and the National Health Insurance Research Database. Our study shows that the overall sales increased by 167% from 515.5 S-DDD/m/d (Defined Daily Dose for Statistical Purposes per million person per day) to 1,375.6 S-DDD/m/d between 2008 and 2017. The drug consumption of those drugs which were reimbursed by National Health Insurance increased by 27.3% from 446.2 S-DDD/m/d to 568.1 S-DDD/m/d during 2008 to 2016. Particularly, the use of newly introduced drugs such as oxycodone has grown rapidly in recent years. It is recommended that the trend of opioid consumption, addiction, abuse, and the risk of side effects should be continuously monitored.

Key words: controlled drugs, trend of consumption, pharmaceutical plant of TFDA