

計畫編號：MOHW103-CDC-C-315-000107

衛生福利部疾病管制署 103 年署內科技研究計畫

因應季節性和流感大流行之疫苗與抗病毒藥劑儲備、  
使用策略之模式建構與評估

年度研究報告

執行單位：新興傳染病整備組

計畫主持人：楊靖慧

共同主持人：王大為

研究人員：池宜倩、張嘉琨

執行期間：103 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

## 目錄

中文摘要	3
英文摘要	5
前言	7
材料與方法	11
結果	19
討論與結論	25
參考文獻	30
圖、表	32
103 年度計畫重要研究成果及具體建議	48

計畫編號：MOHW103-CDC-C-315-000107

摘要：

為因應流感大流行或面臨物資缺乏時防疫之需求，須了解如何最佳化物資的佈局與分配，又由於抗病毒藥物有其效期特性，因此長期的大規模儲備抗病毒藥物將耗費可觀的成本；另外，防疫實務上有時會因為供貨時程/供貨量之不確定性而導致須延後部分接種對象之接種時程，間接形成了延遲接種(delay vaccination)的效應；我國目前的抗病毒藥物儲備量目標訂為全人口的 10-15%，此一儲備量是否合宜又防疫效力為何，如修訂為其他儲備量是否影響其效力；另外，針對因應大流行所需的儲備量最大值和針對每年季節性流感的最小消耗量各為何，所需的成本以及每年流感季後半部的擴大族群給藥之防疫效力為何，或延遲接種是否影響流感整體防治效力，國內目前尚缺乏實際可印證之科學證據。

本研究使用中央研究院資訊科學研究所與疾病管制署合作開發的流感大流行疫情模擬系統，模擬季節性流感疫情和流感大流行兩種模式；並透過疫苗、抗病毒藥物資料庫資訊設計疫苗接種和抗病毒藥物使用之參數，建構多種防疫策略模式（如抗病毒藥物的儲備量、使用及流感疫苗的接種率、治療性給藥或預防性投藥等策略），以探討在不同疫情模式下符合成本效益的防疫策略。

研究結果發現在季節性流感模式中，與實際現實中使用一樣策略：風險族群接種加預防性投藥策略且當抗病毒藥劑儲備量為 0.8% 全人口時，疫情資訊與實際季節性流感監測相近，經估算藥劑儲備量下限為全人口 0.2%；在流感大流行模式中，風險族群接種配合預防性投藥策略且當抗病毒藥劑儲備量為 10% 全人口時，可有效降低

疫情嚴重度，根據成本效益分析結果發現，若以我國人口組成為背景，當發生  $R_0 = 1.60$  等級的流感大流行，相比於國際常用儲備全人口 25% 的建議值，儲備全人口 10% 的抗病毒藥劑量仍為具成本效益之選擇，風險族群接種配合預防性投藥相比於風險族群接種配合治療型給藥為具成本效益策略。

關鍵詞：流行性感冒、疫苗、抗病毒藥劑、動態模擬、成本效益、  
數理模型、台灣

Project Number: MOHW103-CDC-C-315-000107

Abstract:

For preparedness of response Influenza pandemic or face with lacking supplies, it's crucial to know how to optimize the distribution of supplies. Anti-viral drug (AVD) has expiration date, thus large-scale and long-term AVD stockpile will cost considerable cost. In addition, uncertainty of delivery schedule/shipments could cause the postponed of part of the vaccination schedule and lead to delay vaccination. The overall AVD stockpile in our country is 10-15% of population. It is currently lack of scientific evidences that support the stockpile amount is appropriate and efficacious. Furthermore, maximum and minimum stockpile threshold for preparing the pandemic and seasonal epidemic needed estimation. Also the cost-benefit and the effectiveness of expand-risk population AVD strategy needed estimation too.

This research use an individual-based stochastic disease simulation system to produce different level of epidemic that similar to the country, the system was established by Taiwan Centers for Disease Control (C.D.C.) and Institute of Information Science, Academia Sinica. In addition, we use vaccination and anti-viral drug (AVD) usage data and compare to other research references to set-up strategy parameters which used in the simulation system. Thus we estimate the effectiveness and cost-benefit of AVD and vaccine stockpile and usage strategies within seasonal and pandemic influenza simulation. The study period is 270 days.

From the results, we found strategy combined Target Prevaccination

(TV) plus Targeted Prophylaxis (TAP) with AVD stockpiling 0.8% of population is best cost-effectiveness strategy while seasonal influenza happened, the lower stockpile threshold is 0.2% of population. For Pandemic influenza, Target Pre vaccination (TV) plus Targeted Prophylaxis (TAP) with AVD stockpiling 10% of population is best cost-effectiveness strategy, the lower stockpile threshold is 10% of population, compared stockpiling 25% of population, 10% is more cost-effectiveness strategy.

Keywords : Influenza, Vaccine, Anti-viral drug, Simulation, Cost-Effectiveness, Mathematical, Taiwan

## 前言

流行性感冒簡稱流感 (Influenza)，是一種由流感病毒引起並傳播於鳥類和哺乳動物之間的急性呼吸道傳染性疾病，根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 資料統計顯示，全球各地每年都有流感疫情流行，按照流行的程度又可分為四種級別，世界大流行 (pandemics)、地區流行 (epidemics)、局部地方流行 (localized outbreaks) 以及零星病例 (sporadic)。目前全球社區主要流行之流感病毒有三種，分別為 H1N1、H3N2 及 B 型流感病毒，加上流感病毒容易產生變異的特性，除每年會出現的季節性流感以外，當人群不具備當夏流行新型或變腫瘤感病毒的抗體時，疫情即可能演變成流感大流行 (Influenza Pandemics)，歷史上也曾數次發生流感大流行事件。流感疫情的防治效力大部分往往取決於該年度流感疫苗病毒是否預測成功，而當大流行事件發生時即代表流感季前的疫苗策略失效而需要抗病毒藥劑及其他非藥物性介入措施 (NPI) 來協助防治，因此，流感抗病毒藥劑與流感疫苗為我們因應季節性流感與流感大流行所不可或缺的防疫武器，惟考量國家整體經濟環境，無上限或巨量儲備抗病毒藥劑與疫苗為不可行且不實際之行為，故我們需針對國內環境每年流行情況，了解並建構適當的儲備量和使用策略。

公共衛生政策如急性傳染病的防疫往往需比對並評量不同情況和不同防疫措施所得之結果，故無法經由傳統研究設計(如世代追蹤)或實驗室來評估，因為將耗費巨大的時間、金錢與社會健康成本；數理模型的建構提供了極佳的解決辦法，模型讓我們可以在不

同的流行病學假說下模擬防疫措施以了解不同狀況下不同策略的效力和預期結果[3, 5, 10]，國外亦有不少文獻利用傳染病數理模型了解抗病毒藥物以及流感疫苗的防疫效力[4, 6, 9, 14]。

根據美國 CDC 的研究，其以數理模式推估 2009 年使用流感抗病毒藥物可減少約 8,427-12,641 住院人次，並減少 4 千 2 百萬至 8 千 8 百萬美元的支出[2]；以色列一篇研究將抗病毒藥劑用藥策略進一步細分，發現治療性給藥和暴露後預防性給藥可達到最佳的成本效益，相較於無介入措施，其成本效益可提升 2.44-3.68 倍[8]。另亦有研究指出全面針對高危險群預防性投藥(Full targeted antiviral prophylaxis, FTAP)，可以最少花費(每人 127 美元)並使侵襲率下降 54%，符合經濟效益，預防接種為第二成本效益之策略，每人 140 美元，如再搭配關閉學校措施可讓侵襲率下降 88%，但須增加額外成本，而僅治療性給藥策略僅能降低侵襲率約 2%[1]。2011 年 AAPS 期刊的一篇研究利用模型推估大流行時使用疫苗與抗病毒藥物的成效，結果支持兩者並用除能延後還能降低疫情的高峰，只使用抗病毒藥物則僅能達到延後之效果[14]。

國外也有研究結果針對不同儲備量，評估如何彈性分配抗病毒藥物，並透過模型獲得精確的儲備量數值，當儲備量小於全人口 11% 時，應針對高風險族群，當儲備量介於 11-17% 時，應針對幼年及老年族群，而儲備量達 20-25% 時，則針對全部族群[9]。而英國 HPA 以決策分析模型探討儲備抗病毒藥物及檢驗後再給藥策略之成本效益，交叉比對不同給藥及檢驗策略後，結果發現儲備足夠抗病毒藥物於大流行時，無需檢驗後給藥而是針對類流感病患施以治療性給藥，是最符合成本效益之措施[7]。荷蘭之研究則發現，當 30



年內發生大流行且侵襲率為 37% 儲備流感抗病毒藥劑，符合成本效益，若少於 60% 人口用藥或侵襲率達 50%，則不符成本效益；新加坡則有研究建立不同儲備比例及使用策略之成本效益結果，且量化了不同情況下策略可達到的成本效益，研究結果指出抗病毒藥劑最適儲備量為 40%-60%，治療性給藥策略相較於預防性投藥儘管效力較低但花費也較低，而在高風險候補族群中，預防性投藥則是唯一符合成本效益的給藥策略[16]。

本署為因應季節性流感疫情，陸續增列公費抗病毒藥劑使用對象，並於 99-100 年、100-101 年及 101-102 年流感季高峰期期間彈性轉換擴大用藥策略，惟此用藥策略對於流感防疫之成效尚無實際數據支持。回顧已知成效部分，抗病毒藥劑對流感之治療效果包括：發病後 2 天內儘速使用可縮短病程(如發燒減少 1 天)、使用於健康成人可降低其併發症(如肺炎、氣管炎、中耳炎等)風險、早期使用抗病毒藥劑可有效預防併發症及降低疾病嚴重度，美國 CDC 流感抗病毒藥劑使用指引中，亦提及「住院患者或者具有併發症風險之病患，即使發病超過 2 天仍可儘速投藥」，惟依據 Cochrane 團隊之觀點，認為該藥物可以大約縮短流感症狀 1 天左右，卻無法確定該藥物是否可減少流感併發症，與過去研究克流感可減少流感病患住院，及嚴重併發症之風險持相反意見。至於流感抗病毒藥劑對流感之防治效果包括：在用藥後第 2 天及和第 4 天，病患仍具有散播病毒能力的人數顯著下降、可降低散播病毒能力、從退燒至檢測不出病毒約為 3 天；台灣於 98 年 H1N1 流感大流行之經驗，病毒量於投藥後大約 4~5 天才檢測不到，依前 100 例住院重症調查報告，健保給付快速篩檢與抗病毒藥物後雖已顯著改善 H1N1 新型流感病患之診斷與治療，但似仍有改善的空間，以減少重症患者甚至降低

死亡人數等。綜上所述，使用流感抗病毒藥劑對於流感防治之成效並無定論，尚需更多研究支持相關儲備及用藥策略，故藉此研究瞭解及評估我國公費流感抗病毒藥劑以及流感疫苗的儲備和使用，以更精準評估疫情防治策略之使用成效。

本研究計畫目標為利用疫情動態模擬系統，提供國內季節性流感及大流行期不同流感疫苗與抗病毒藥劑使用策略與儲備量之效益估計，以作為不同情況下之策略使用參考，為達成上述目標，本研究將執行之工作項目如下：

- (一)、回顧國內外探討抗病毒藥劑儲備量、使用策略和流感疫苗使用策略之成效評估的相關研究。
- (二)、透過流感疫情動態模擬系統，模擬不同層級流感疫情(如流感大流行和季節性流感)並評估不同防疫策略(如抗病毒藥物的各種儲備量、使用及搭配流感疫苗的接種等)之成效。
- (三)、考量季節性流感及大流行之情況下，評估符合成本效益的防疫措施，並建立我國流感抗病毒藥劑儲備評估模式。
- (四)、依本計畫之研究結果結合國內外相關文獻，對我國流感抗病毒藥劑和疫苗使用策略進行討論。

# 材料與方法

## 研究設計

本研究為傳染病傳播數理模型模擬研究，以實務上政策與文獻所蒐集之參數資訊，配合動態模擬系統進行分析，模擬期間設定於未來一年以符合現實情況，一般傳統研究設計，無論世代研究或病例對照研究皆受限於研究模式及成本所需，而無法進行多項策略之比較與分析，故本研究選擇利用模型（Modeling）模擬，已達到估計不同情況下使用不同策略的結果（Outcome）之研究目的。研究結果主要估量不同流感防疫策略之防疫效力與成本效益兩部份；防疫效力部份，估算使用策略後之疾病趨勢波峰大小、疾病趨勢規模、達高峰所需時間及疾病侵襲率；成本效益部份，由儲備物資成本、就醫及住院次數，估算醫療成本耗費。

## 模擬系統

中央研究院與疾病管制署合作開發之流感疫情動態模擬系統[12]所使用之流感大流行數理模式，是以台灣於 2000 年所進行的戶口及住宅普查的人口統計資料為基礎（包括年齡、家庭人口組成、舊業者之工作地與居住地分布等），流感疫情傳播之相關參數（如潛伏期、從暴露到具傳染力的時間、有症狀感染者的比例等）則參照 Dr.Longini 於 PNAS 期刊發表之論文資料[11, 17]。

此系統包括二個模組（圖一），分別為起始模組、模擬模型：

1. 起始模組：根據 2000 年人口普查之年齡、地理分布、於一分

鐘內隨機產生 2,300 萬人之資料分佈於 7,756 里（每里人口數約為 2,000 人），所有人依年齡分為五組，0-4 歲、5-18 歲、19-29 歲、30-64 歲和 65 歲以上。

2. 模擬模型：假設於首日隨機產生約 20 位感染者散佈於隨機地點，連續發生 270 天。該模組模擬每 12 小時計算每個人因接觸到感染者而得病之機率（ $p$ ），最後再產生一亂數機率（ $q$ ），若  $p$  大於  $q$ ，則決定該個案受到感染開始進入潛伏期，每模擬 24 小時，模組會產出新感染人數。

基本參數定義：

1. 基本再生數（Reproduction Number,  $R_0$ ）：

世界衛生組織明訂基本再生數範圍為 1.2 至 1.7，本計畫採用的基本再生數為 1.2 和 1.6。

2. 流行性病毒自然史（Nature History）：

H1N1 為新型流感對於病毒的潛伏期（Latent Period）、繁殖期（Incubation Period）和感染期（Infectious Period）尚未有實際的統計資料輔助定義病毒週期之時間長短，故系統參考 1957 年和 1968 年流行性病毒自然史：潛伏期為 1 至 3 天，取其中間值為 1.9 天；感染期從發病第一天開始可持續 3 到 6 天，取中間值為 4.1 天。

3. 被感染者且具傳染力下，有無症狀的比例：

感染者有三分之二的機率會發展成有症狀且具感染力之病例，其餘沒症狀的病例有一半者仍具有傳染的能力。

## 資料組成

透過流感疫情動態模擬系統，動態生成類本國人群分布（Mock Population）之環境，依不同 R0 值模擬不同層級流感疫情之時空環境（Temporo-Spatial）資料。

本研究主旨在了解不同防疫策略與物資儲備量組合情況下，因應季節性流感或流感大流行疫情時的效力與成本效益，所以本研究針對原先模擬系統加入防疫策略元件，在模擬模組進行疫情模擬時，加入不同防疫策略介入，透過不同策略效力、執行時間等參數設定，藉由模擬結果疫情結果、個案數等資訊估計策略組合之效力（圖二）；防疫策略元件的相關參數除從文獻蒐集外，另從本署下列資料庫中擷取相關資訊以作為參數建構的參考：（一）利用流感疫苗管理系統（IVIS）以便獲得特定時間區間的流感疫苗接種率、（二）利用防疫物資管理資訊系統（MIS）中的抗病毒藥劑儲備量，使用量等資訊，詳細模擬時所用到的參數如表一。

## 流感疫苗效力

本研究設定個案接種疫苗後，依 0-6（接種第 1 劑）、0-6（接種第 2 劑）、7-12、13-64 和 65 歲以上五個群組：

- 於季節性流感疫情時，可降低易感者（Susceptible）50%、70%、50%、60%、40% 感染率，降低感染者（Infectives）40%、60%、40%、50%、30% 傳染率；
- 於流感大流行時，可降低易感者（Susceptible）40%、50%、40%、20%、40% 感染率，降低感染者（Infectives）30%、40%、30%、30%、30% 傳染率。

## 抗病毒藥劑效力

本研究設定個案使用藥劑後，依 0-5、6-18、19-29、30-64 和 65 歲以上五個年齡族群，分別可減少 1.5、1.5、1.38、1.38 和 0.5 個病程天數。

- 於季節性流感疫情時，可降低易感者 (Susceptible) 50% 感染率和感染者 (Infectives) 50% 傳染率。
- 於流感大流行時效力打折，可降低易感者 (Susceptible) 30% 感染率和感染者 (Infectives) 40% 傳染率。

## 模擬與資料分析

依模擬出的季節性流感和流感大流行兩種疫情資料（疫情長度=270 天）之感染個案數、住院和死亡數，與實際 RODS 監測資料比較以判斷模擬結果的代表性。年齡分析依 0-4, 5-18, 19-29, 30-64, 65-五組年齡分層；預防性投藥族群依不同接觸族群分七組，分別為：社區、鄰居、家戶群聚、家戶、工作場合、工作鄰近同事和工作夥伴。

防疫策略元件主要分（一）效力和（二）策略兩種；依流感疫苗和抗病毒藥劑細分共四種元件如下（所使用參數資訊如表一和前述）：

1. **流感疫苗效力元件設定**（1）使用年齡上下限（2）使用劑數（3）接種後感染個案可減少的傳染率（4）接種後易感個案可減少的感染率；

2. **流感疫苗策略元件設定** (1) 施行日期 (2) 施行年齡上下限 (3) 施行劑數 (4) 施行族群的接受度 (5) 施行日程發放疫苗數量；
3. **抗病毒藥劑效力元件設定** (1) 0-5、6-18、19-29、30-64、65-年齡族群使用藥劑後減少的病程天數；
4. **抗病毒藥劑策略元件設定** (1) 預防性投藥接觸族群給藥開關 (2) 施行日期 (3) 接受藥物機率 (4) 使用藥物後感染個案可減少的傳染率 (5) 使用藥物後易感個案可減少的感染率 (6) 施行日程發放疫苗數量。

使用上述建構好之防疫策略元件，配合不同抗病毒藥劑和疫苗使用設定和組合，估量防疫策略之防疫效益（如表十二）和成本效益分析。並以侵襲率、住院率、死亡率、到達高峰時間和個案數等指標評估各種策略組合的實際效力。另外本研究擷取本署即時疫情監測及預警系統（RODS）資料庫進行模擬資料與實際資料比對以估計模擬代表性。

## 防疫策略設定

### 無介入 (No Intervention, Non)

本策略組於疫情模擬期間並無設定任何疫苗和藥物介入，為對照組 (reference)。

### 隨機疫苗接種 (Random Mass Vaccination, RMD)

RMD 假設全人口不分年齡層和風險族群，接種機率皆為 70%，季節性流感使用量為 3,000,000 劑 (依每年季節性流感季公費留感疫苗採購估算)，流感大流行使用量為 15,000,000 劑 (依 2009 年 H1N1 流感大流行我國採購大流行疫苗數量)，執行天數為 90 日。

### 風險族群接種 (Targeted Pre-Vaccination, TV)

TV 的參數設定參考自流感疫苗管理系統 (IVIS) 所擷取 2013 年季節性流感疫苗之接種數據，經由該數據我們可以獲得風險族群應接種數和實際接種率，藉此本研究依不同風險族群設定其配以疫苗數和接種機率。TV 設定起始日為疫情開始第 30 日，執行天數分為 0、30、60、90、120 和 150 日六種狀況做模擬分析，0 日代表沒有進行疫苗接種。

### 治療性給藥 (Treatment Only, TAV)

自防疫物資管理資訊系統 (MIS) 擷取 99 – 102 等 4 個年度季節性流感季的抗病毒藥劑儲備量，使用量等數據，經由該數據獲得各年度平均抗病毒藥劑使用量 (表四)，藉此設定季節性流感疫情期



間所使用藥劑之總量。TAV 設定起始日為疫情開始第 30 日，執行天數分為 240 日（至疫情結束日），給藥標準為有症狀個案類流感即給藥，有症狀個案給藥機率為 40% 為主，另有進行給藥機率 80% 之策略敏感度分析，無開放接觸族群預防性給藥。

### **預防性投藥（Target Prophylaxis, TAP）**

TAP 參數設定如 TAV。TAP 設定起始日為疫情開始第 30 日，執行天數分為 240 日（至疫情結束日），給藥標準為有症狀個案類流感即給藥，有症狀個案給藥機率為 40% 為主，另有進行給藥機率 80% 之策略敏感度分析，另針對有症狀個案之接觸族群（Contact population）進行預防性投藥，本研究以家戶（Household）和工作夥伴（Workgroup）兩接觸族群為主，接觸族群會有 60% – 80% 的機率獲得預防性給藥。

### **風險族群接種加治療性給藥（TV & TAV）**

本組合於疫情模擬期間同時開放 TV 和 TAV。相關參數設定與單一策略相同。

### **風險族群接種加預防性給藥（TV & TAP）**

本組合於疫情模擬期間同時開放 TV 和 TAP。相關參數設定與單一策略相同。

## 成本效益分析

本研究使用增加成本效果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER) 作為經濟效益評估指標，比較不同策略組合、藥劑儲備量等介入措施相較於無介入措施，每增加一個單位療效評估指標所需要額外花費的成本 ( $ICER_{Intervention}$ )，公式如下：

$$ICER_{Intervention} = \frac{Cost_{Intervention} - Cost_{Non-Intervention}}{Effectiveness_{Intervention} - Effectiveness_{Non-Intervention}}$$

ICER 值的成本效益閾值 (Threshold) 採用 WHO 建議的 1-3 倍 GDP 作為每 QALY 的 ICER 閾值。

一般成本效益研究常見之折現 (Discount) 率為 3% 或 5%，本研究採用 3% 作為折現率。

成本估算以直接成本做估算；直接成本包括流感疫苗、抗病毒藥劑費用和類流感個案治療成本 (住院、門診/每個個案) 估計；季節性流感疫苗成本以 1 劑計價 (單位:新台幣)，因我國每年向不只一家國內外廠商購買季節性流感疫苗且歷年價格存有變動，故疫苗價格採不同廠商之歷年平均價，並分為 0.5c.c. 和 0.25c.c. 劑型兩種均價，另大流行流感疫苗價格則使用我國 2009 年與國外廠牌及國內廠牌所採購大流行疫苗之兩種價格；流感抗病毒藥劑成本以 1 盒計價 (單位:新台幣)，使用我國歷年採購抗病毒藥劑之費用且該費用已含倉儲費用；病患因感染流感而就診、住院之費用則參考國內研究使用健保資料庫分析所得之費用資訊[18]。

## 結果

### 不同層級疫情模擬

依據 R0 值 1.27 至 2.13 模擬不同層級疫情，根據文獻和結果選定 1.27 為模擬季節性流感疫情 R0 值，選定 1.42 和 1.60 為模擬流感大流行 R0 值（表二），此一模擬結果為假設沒有疫苗、抗病毒藥劑和非藥物性介入措施（Nonpharmaceutical interventions）介入，但實際情況上我們所監測到的疫情資訊皆已受到各式介入措施所影響，故為了更準確了解模擬解果與實際監測資料之差異，我們加入風險族群流感疫苗接種和預防性給藥（季節性流感疫情儲備抗病毒藥劑約 0.8%，流感大流行疫情儲備抗病毒藥劑約 10%）介入措施，模擬結果如表三；季節性流感部份，模擬結果與實際監測資料相比較，感染個案數相差 19,092（人次）、住院數相差 3,725（人次）、死亡數相差 455（人次）；流感大流行部份，模擬結果與實際監測資料相比較，感染個案數相差 141,076（人次）、住院數相差 4,131（人次）、死亡數相差 988（人次）。

### 季節性流感疫情

根據歷年流感抗病毒藥劑使用量（表四），可見當該年度出現疫情高峰時，會使用較多的流感抗病毒藥劑，約使用 1.6% 全人口儲備量的藥量，當疫情未出現高峰時，使用量大約為 1% 或更少；因此我們依此數據設定不同藥劑儲備量並模擬風險族群流感疫苗接種

和預防性給藥介入後的疫情趨勢（表五），模擬結果發現儲備約 0.8% 藥量的疫情資訊與實際季節性流感監測最為接近，當儲備量提升至 1.5%，有症狀個案數降為 3,387 人，侵襲率為 0.02%，當儲備量繼續往上提高，有症狀個案數並無持續下降趨勢，而約收斂在 3,000 至 4,000 人次已內。

依前述不同抗病毒藥劑模擬結果發現使用全人口 0.8% 藥量所得疫情模式與實際情況最為相近，所以我們使用 0.8% 做基準線，往下估算藥劑使用量的下限（圖五），當藥劑儲備量調降到 0.2% 時，抗病毒藥劑會在 270 天的疫情結束前用罄，故得全人口 0.2% 為季節性流感疫情時抗病毒藥劑使用量的下限值。

在比較不同介入策略分析部分（表六），總共比較（一）無介入、（二）隨機接種、（三）風險族群接種、（四）治療性給藥、（五）預防性給藥、（六）風險族群接種和治療性給藥（抗病毒藥劑儲備量 0.8%）、（七）風險族群接種和預防性給藥（抗病毒藥劑儲備量 0.8%）、（八）風險族群接種和預防性給藥（抗病毒藥劑儲備量 0.2%）共八種組合；結果發現相比無介入措施模式，僅引入隨機接種流感疫苗措施並無法有效降低感染個案，風險族群接種可降低 1,996,213 感染個案和 17,927 住院個案數，但疫情整體個案數仍達百萬以上，並不符實際疫情可容忍限度；引入治療性給藥或預防性投藥措施分別可降低 3,477,882、4,939,776 感染個案和 31,306、35,175 住院個案，整體疫情感染個案為 2,224,357、762,463；如果在流感季引入風險族群接種和治療性給藥（抗病毒藥劑儲備量 0.8%）措施，可降低 4,682,808 感染個案和 47,871 住院個案，整體意情感染個案為 1,019,431；引入風險族群接種和預防性給藥（抗病毒藥劑儲備量 0.8%）措施，可降低 5,177,429 感染個案和

45,296 住院個案數，整體疫情感染個案為 524,810，當抗病毒藥劑全人口儲備量從既有的 0.8%調降為下限全人口 0.2%時，配合引入風險族群接種和預防性給藥措施，僅能降低 1,937,954 感染個案和 17,552 住院個案數，整體疫情感染個案超出百萬，該策略組合效能僅能達到只進行風險族群接種的防疫效能。

成本效益分析部分，使用量為全人口 0.8%抗病毒藥劑量配合風險族群接種所需疫苗量之成本共 428,981,580 元（新台幣），加上直接醫療成本後之總成本為 1,298,224,733 元（334,311,136 – 1,350,408,252），獲得效益為 178012.1，ICER 值相比於無介入措施為 Dominant（絕對優勢），為相當符合成本效益之策略；如將儲備量從 0.8%調降至儲備量下限 0.2%時，所需藥劑和疫苗成本共 350,765,580 元，總成本為 6,658,022,720 元（2,324,624,635 – 9,248,587,005），獲得效益為 64867.3，ICER 值相比於無介入措施為 Dominant（絕對優勢），為相當符合成本效益之策略；分析結果另外發現，如僅引入隨機接種流感疫苗，為不符合成本效益策略選擇，每一個生命年須額外花費 643,505 元（新台幣）。

如果以較接近實務上季節性流感疫情使用的全人口 0.8%藥量並配合預防性投藥和風險族群接種為比較基準（表七），分析結果發現使用量降低至下限 0.2%時，成本相差 5,359,797,987 元，獲得效益為 -113,144.8，ICER 值相比於比較基準為 Dominant（絕對劣勢），相當不符合成本效益。

## 流感大流行疫情

根據 2009 年 H1N1 流感大流行經驗，該年度採購大流行疫苗共 1,500,000 劑，抗病毒藥劑儲備量為 10% 全人口量，從模擬結果（表八）中也可發現從季節性流感模式所估算出的 0.8% 儲備量不足應付  $R_0=1.60$  的流感大流行模式，當將藥劑儲備量調升實際目前我國所設定儲備的全人口 10% 藥量時，所估算出的疫情結果亦並無出現顯著降低的趨勢，侵襲率相比於儲備全人口 0.8% 藥量僅降低約 1%；為進一步準確找出最適策略組合並檢驗其是否符合實際現實社會情況，我們交叉組合治療性給藥、預防性投藥、隨機接種流感疫苗和風險族群接種流感疫苗四種策略，當組合有進行治療性給藥或預防性投藥時調整不同給藥機率、當有進行風險族群接種時調整不同疫苗接種日數、以及當有進行隨機接種時調整不同疫苗接種率等三種參數並進行多種策略組合的敏感度分析，經結果（圖四）發現，在同樣藥劑儲備量模式下，相比於預防性投藥，提高治療性給藥機率的策略較能有效降低感染個案和住院個案且越早打完疫苗越好，如果提高治療性給藥機率並配合隨機接種流感疫苗策略，發現接種率為 0.1% 且提高治療性給藥機率達 0.8% 時整體效果較佳。

本研究依全人口 10% 做流感大流行模式之基準線估算藥劑使用量之下限（圖五），分別評估使用量為全人口 0.8%（175,000 份）、10%（2,100,000 份）、15%（3,450,000 份）、以及 25%（5,750,000 份）的藥劑使用趨勢，由估計結果可見使用量為 0.8% 時，抗病毒藥劑總量於疫情開始後第 65 天用罄；藥劑使用量為 10% 時，抗病毒藥劑總量剛好於疫情結束時用罄；由結果得知全人口的 10% 為流感大流行 ( $R_0=1.6$ ) 疫情模式時使用抗病毒藥劑使用量的下限值，繼續往下調降則藥劑總量將在疫情結束前用罄，進一步我們估算不同

使用量的策略效益。

在比較不同介入策略分析部分（表九），總共比較（一）無介入、（二）隨機接種、（三）風險族群接種、（四）治療性給藥、（五）預防性給藥、（六）提高治療性給藥機率（80%）、（七）風險族群接種和治療性給藥（藥劑儲備量全人口 10%）、（八）風險族群接種和預防性給藥（藥劑儲備量全人口 0.8%）、（九）風險族群接種和預防性給藥（藥劑儲備量全人口 10%）、（十）風險族群接種和預防性給藥（藥劑儲備量全人口 25%）共十種組合，結果發現相比無介入措施模式，僅引入隨機接種流感疫苗措施或風險族群接種並無法有效降低感染個案，分別僅能降低 2,645,052、1,193,806 感染個案和 850,246、498,773 住院個案數，疫情整體個案數仍達百萬以上，不符實際疫情可容忍限度；僅引入治療性給藥或預防性投藥措施反增加 62,833、512,849 感染個案和 45,820、16,512 住院個案數，如果在流感大流行季引入風險族群接種和治療性給藥，使用量從 10%、15%、20% 到 25% 分別可降低 6,080,821、6,087,251、6,137,073、6,064,306 感染個案和 58,187、58,249、58,661、58,037 住院個案數，整體疫情感染個案為 2,557,715、2,551,285、2,501,463、2,574,230；如改為風險族群接種和治療性給藥，當抗病毒藥劑儲備量從既有的季節性 0.8% 儲備量調高至 10%、15%、20% 和 25% 時，分別能降低 8,050,451、8,549,395、8,524,393、8,551,259 感染個案和 74,853、79,136、78,918、79,154 住院個案數，整體疫情感染個案為 588,085、89,141、114,143、87,277。

成本效益部分，引入治療性給藥（全人口 10% 抗病毒藥劑）並配合風險族群接種所需疫苗量之成本共 1,667,280,000 元（新台幣），加上直接醫療成本後之總成本為 4,123,486,405 元

(1,567,594,205 – 6,212,992,475)，獲得效益為 229,453.8，ICER 值相比於無介入措施為 Dominant (絕對優勢)，為相當符合成本效益策略；如將治療性給藥改為預防性投藥 (全人口 10% 抗病毒藥劑)，總成本為 2,626,801,900 元 (361,567,539 – 1,435,315,493)，獲得效益為 291,963.3，ICER 值相比於無介入措施為 Dominant (絕對優勢)，為相當符合成本效益策略。

如果以國際上常見的 25% 全人口使用量配合治療性給藥和風險族群接種為比較基準 (表十)，分析結果發現使用量降低至 20%、15% 或 10% 依然為相當符合成本效益，如將治療性給藥改為預防性投藥策略，並配合使用量 10%、15%、20% 或 25% 皆為相當符合成本效益之策略；當使用量調降為季節性流感疫情模式的使用量全人口 0.8% 時，則相當不符合成本效益，ICER 值為 Dominant (絕對劣勢)。

如以預防性投藥 (全人口 10% 抗病毒藥劑) 配合風險族群接種做比較基準組 (表十一)，無論使用量為全人口 10%、15%、20% 或 25% 的抗病毒藥量，治療性給藥配合風險族群接種策略 ICER 值均為 Dominant (絕對劣勢)，相當不符合成本效益策略之選擇。



## 討論與結論

季節性流感疫情的流行每年在全球皆會發生，另一方面因為流感病毒容易產生變異的特性，同時也是具有世界大流行潛力的傳染性疾病，如 2009 年全球爆發 H1N1 流感大流行；也由於大流行的發生往往始於新的流感病毒，故既有因應季節性流感疫情的疫苗策略理論上將失去其應有的效用，在防疫片刻不容延誤的情況下，抗病毒藥劑在大流行發生時可發揮治療與暴露後預防之功效，以圍堵病毒擴散或降低罹病率和死亡率。我國常規儲備有全人口 10%-15% 的流感抗病毒藥劑以備大流行發生時所用，此儲備量為各國視該國國情和歷年防疫經驗所訂定，一般常見有英國、美國、香港的 25% 全人口儲備量，另法國儲備有 50% 而日本則為 20% 等不同藥量，我國自 100 年則從過往的 25% 修正為 10%-15% 儲備量；然大流行發生頻率不如季節性流感頻繁，且抗病毒藥劑有其效期，在季節性流感流行期釋出部份數量藥劑且可間接提升防疫效能便成了防疫策略上可行之方法，另一方面，大流行疫苗無論採購國產或國外廠牌，價格皆比季節性流感疫苗貴，如 2009 年我國共採購了 1,500,000 劑大流行疫苗，其中國產和國外廠牌價格分別為 199 和 380 元，比一般季節性流感疫苗均價 110 貴 89-270 元，所以考量國家整體預算和資源，如何有效儲備和配置疫苗與藥劑之效力，為本研究主要探討課題。

本研究主要探討議題之一為我國因考量流感大流行疫情嚴重度與成本預算，自 100 年起將流感抗病毒藥劑儲備量自國際上常用的全人口 25% 向下修正自 10%-15%，此一策略是否符合成本效益並需

要科學數據支持。根據本研究估算，如依據全人口 25% 抗病毒藥劑儲備量儲備我國因應流感大流行的抗病毒藥劑，約需 37 億 4,785 萬元，反之若根據我們成本效益結果儲備全人口 10% 藥量僅需 13 億 6878 萬元；另外根據 2009 年 H1N1 新流感經驗，採購 150 萬劑流感大流行疫苗，若全部採購國產疫苗需 2 億 9850 萬元，如全經國外進口則需 5 億 7000 萬元。而根據成本效益分析結果發現，若以我國人口組成背景，當發生  $RO = 1.60$  等級的流感大流行，相比於儲備全人口 25% 的儲備建議，僅儲備全人口 10% 的抗病毒藥劑量仍為具成本效益之選擇。

本研究主要利用中央研究院與本署合作開發之流感疫情動態模擬系統[12]生成類本國人群分布之環境，以及不同層級疫情模式；參考實務上疫苗與藥物使用監測系統，設定類本國流感疫苗與抗病毒藥劑使用策略之參數，模擬不同策略與儲備量因應不同層級之流感疫情的成本效益，旨在探討什麼模式下使用預防性投藥、治療性給藥和配合何種流感疫苗接種為較佳策略。

根據分析結果顯示於**季節性流感模式**中：(一) 相比於無介入措施，無論治療性給藥或預防性投藥皆符合成本效益，其中 (a) 針對風險族群接種並配合治療性給藥和 (b) 針對風險族群接種並配合預防性投藥為最適策略組合，最適藥劑使用量為全人口 0.8%，使用量之下限為全人口 0.2%；(二) 若將使用量從 0.8% 下修至 0.2% 下限時，即便使用風險族群接種流感疫苗配合預防性投藥，仍不符合成本效益；(三) 相較於預防性投藥配合流感疫苗接種，僅進行預防性投藥或配合流感疫苗接種相當不符合成本效益，ICER 值顯示策略為絕對劣勢。

根據分析結果顯示於**流感大流行模式**中：(一) 相比無介入措施，無論預防性投藥或治療性給藥均需配合流感疫苗接種策略（風險族群接種）才符合成本效益，且抗病毒藥劑最低使用量為全人口 10%；(二) 相比於儲備量為全人口 25%，在儲備量 10% 的情況下，無論預防性投藥或治療性給藥均符合成本效益；(三) 如以儲備 10% 抗病毒藥劑配合預防性投藥為比較基準時，可發現配合治療性給藥相較之下相當不符合成本效益，ICER 值顯示策略為絕對劣勢。

本研究為使用數理模式建構之大型資訊系統所進行模擬分析研究，系統歷年皆進行模擬精準度和參數調校等改版作業，故模擬精準度多少受其影響，本次研究多次模擬結果皆比實際監測資料高，經研究討論我們歸納出以下兩點可能導致高估之原因：(一) 本研究所使用流感疫情動態模擬系統是以流感大流行背景為基底和模擬大流行為目的所開發出來之系統，所參考之參數設定皆已流感大流行為主，故如果要模擬季節性流感疫情則可能產生嚴重度高估之情形；(二) 系統進行給藥策略時並無法模擬出實際狀況中的「調貨機制」，舉例如下：如果在疫情期間第 60 天有 9,000 個案須拿到抗病毒藥劑，如果超出當天當地所配給或儲備的藥量時，則會透過從其他地區調藥劑或從倉儲加配送更多藥劑；反之模擬系統並無法模擬這樣的行為，假設研究設定藥劑儲備量為全人口 10% 共 2,100,000 份，執行給藥期共 240 天，則系統每天配發 8,750 份 ( $2,100,000 / 240$ ) 且從起始日開始發藥，如第 1 天僅使用 2,000 份則剩於 6,750 份累加至第 2 天繼續使用，第 2 天將有 15,500 份 ( $8,750 + 6,750$ ) 可用，依此原則假設第 60 天總藥量共 8,750 ( $8,750 +$  第 59 天剩餘 0 份)，而該天共 10,000 感染個案須拿藥，此時藥劑

需求大於供給，但系統仍只會發出 8,750 份，因此當天會有 1,250 感染個案無法獲得藥劑而需往後等候直至有足夠的藥劑，同時這些個案依然保有傳染、住院、死亡等機率，故可能因此導致疫情嚴重度的高估。另與中研院開發人員討論，發現過往版本之系統模擬所得之數據的確也有高估趨勢，今年該系統有進行一次改版作業，模擬結果高估的情況已部分被校正，只是本研究目前使用的系統尚為舊版本且給藥機制尚待詳加探討和修正，如需要增加此塊模擬精準度則需待新版本穩定和給藥機制修正後可進一步做分析探討。除前述系統高估之問題，本研究有以下四點研究限制，(一) 本研究所用之模擬系統並無法模擬 1 種以上抗病毒藥劑，與現實狀況有所出入，該系統僅能模擬疫情中使用 1 種效力之藥劑，且由於疫情模擬模組以模擬一個疫情波段為主，故無法藉模擬了解多年度常規儲備藥劑趨勢並探討其儲備量變化；(二) 系統模擬防疫策略介入時，僅能設定好一種策略情境，無法探討擴大用藥策略或其他於疫情期間彈性變更策略之模式的效力；(三) 本研究僅考慮直接成本，假設間接成本（如就醫或不良反應所衍伸的交通費或生產力損失）影響可忽略，如前提不成立則本研究分析高估 ICER 值；(四) 由於系統尚未有敏感度分析之功能，故我們進行儲備量下限估算時，是藉由動態模擬出之疫情模式，再透過每日藥劑使用的趨勢與數量，調整不同儲備量總值來檢測藥劑是否於疫情結束前用罄，此法較偏向靜態估算，我們推測捨棄動態模式可能使本研究之藥量估計有所偏差。

綜合前述討論，本研究提出以下四點建議與結論：

1. 季節性流感：使用約 1% 藥量且配合流感疫苗接種和預防性投藥策略符合成本效益。

2. 流感大流行：儲備 10% 藥量且配合流感疫苗接種和預防性投藥為最符合成本效益策略。
3. 實務上，因藥劑有 7 年效期且有常規儲備的機制，故在每年釋出約 1% 藥劑情況下，當大流行發生實際藥劑採購成本應更低。
  - a. 採購全人口 1% 藥劑所需花費：1 億 4991 萬 4,000 元。
  - b. 採購全人口 10% 藥劑所需花費：13 億 6878 萬元。
4. 除進一步調整且增進模擬系統之準確度，亦可考慮透過其他模型建構類似成本效益分析模型，以達多方驗證提供政策上更準確之建議。

## 參考文獻

1. Beate Sander, et al. (2008). Economic Evaluation of Influenza Pandemic Mitigation Strategies in the United States Using a Stochastic Microsimulation Transmission Model. *Value In Health*, 1098-3015.
2. Charisma Y. Atkins, et al. (2011). Estimating Effect of Antiviral Drug Use during Pandemic (H1N1) 2009 Outbreak, United States. *EID*, 17(9).
3. Ferguson NM, et al. (2005). Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 437, 209-214.
4. Glasser J, Taneri D, Feng Z, Chuang J-H, Tüll P, et al. (2010) Evaluation of Targeted Influenza Vaccination Strategies via Population Modeling. *PLoS ONE* 5(9).
5. Ira M. Longini, et al. (2004). Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. *Am J Epidemiology*, 159:623–633.
6. Jan Medlock and Alison P. Galvani. (2009) Optimizing Influenza Vaccine Distribution. *Science*, 325.
7. M. Ruby Siddiqui and W. John Edmunds. (2008). Cost-effectiveness of Antiviral Stockpiling and Near-Patient Testing for Potential Influenza Pandemic. *EID*, 14(2).
8. Ran D. Balicer, et al. (2005). Cost-Benefit of Stockpiling Drugs for Influenza Pandemic. *EID*, 11(8).
9. Raymond Gani, et al. (2005). Potential Impact of Antiviral Drug Use during Influenza Pandemic. *EID*, 11(9).
10. Seyed M. Moghadas, et al. (2008). Population-Wide Emergence of Antiviral Resistance during Pandemic Influenza. *PLoS ONE*, 3(3).

11. Timothy C. Germann, et al. (2006). Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. PNAS, 103(15): 5935–5940.
12. Tsai M-T, et al. (2010) Efficient Simulation of the Spatial Transmission Dynamics of Influenza. PLoS ONE, 5(11).
13. Vernon J. Lee, et al. (2006). Economics of Neuraminidase Inhibitor Stockpiling for Pandemic Influenza, Singapore. EID, 12(1).
14. Zhilan Feng, et al. (2011). Modeling the Effects of Vaccination and Treatment on Pandemic Influenza. The AAPS Journal, 13(3).
15. 蘇家彬、陳如欣、蔡筱芸、池宜倩、陳昶勳 (2010)。2009 年台灣 H1N1 新型流感使用抗病毒藥物之策略與分析。疫情報導，26(15)，216-221。
16. 郭宗文、莊人祥 (2009)。H1N1 2009 流感大流行期間使用快速篩檢與否之成本分析。疫情報導，25(11)，705-714。
17. 莊人祥、王大為、劉宇倫 (2009)。流感大流行疫情模擬介面建置。行政院衛生署疾病管制局 98 年度科技研究發展計畫研究報告。
18. 吳慧敏、蒲若芳 (2013)。四價流感疫苗導入經濟效益評估。衛生福利部疾病管制署 102 年度委託辦理採購案。
19. 疾病管制局 第四組 (2011)。我國公費流感抗病毒藥劑合理儲備量規劃報告資料。
20. Pandemic influenza preparedness and response (2009). World Health Organization.
21. 內政部統計處。102 年國民生命表。

## 圖、表

表一、模擬研究參數設定值

參數	定義	數值	參考資料
基本再生數 (R0)	根據傳播機率計算 R0 數值設定欲模擬疫情之嚴重度	[ 1.27 - 2.32 ]	19-20
模擬天數	疫情模擬時間總長度(單位: 天)	270	-
顯性感染率	被感染者且具傳染力下，有症狀的比例(%)	0.67	11
模擬人口總數	模擬系統進行實驗前產生一定數量的模擬人口 (Mock Population)	22,117,339	2000 年人口普查
模擬次數		[10-100]	-
模擬模型	代理人 SIR 模型		-
指標個案數	疫情起始指標個案數，本模擬設定指標個案出現於第 1 天	20	-
指標個案發生地區	疫情起始指標個案出現地區，系統模擬以亂數決定個案出現地區	Varied	-
<b>流行性病毒自然史</b>			
潛伏期	參考 1957 年和 1968 年流行性病毒自然史：潛伏期為 1 至 3 天，取其中間值	1.9	11
感染期	參考 1957 年和 1968 年流行性病毒自然史：感染期從發病第一天開始可持續 3 到 6 天，取中間值	4.1	11
<b>策略效力</b>			
流感疫苗	使用疫苗後易感者可降低多少感染率 使用疫苗後感染者可降低多少傳染率： [季節性流感]、[流感大流行]	[ (50%, 40%), (70%, 60%), (50%, 40%), (60%, 50%),(40%, 30%) ]  [ (40%, 30%), (50%, 40%), (40%, 30%), (20%, 30%),(40%, 30%) ]	
抗病毒藥劑	0-5, 6-18, 19-29, 30-64, 65-族群接受藥物後減少病程天數	( 1.5, 1.5, 1.38, 1.38, 0.5 )	-



預防投藥	接受給藥後易感者可降低多少感染率 接受給藥後感染者可降低多少傳染率: [季節性流感]、[流感大流行]	[ (50%, 50%), (30%, 40%) ]	
<b>策略族群接受度</b>			
流感疫苗	符合條件的個體會該機率會接受施打疫苗	[ 0, 1 ]	
抗病毒藥劑	符合條件的個體會該機率會接受藥物	[ 0, 1 ]	
<b>策略執行時間</b>			
流感疫苗	開放流感疫苗接種策略總時間長度(單位:天)	(0, 30, 60, 90, 120, 150)	-
抗病毒藥劑	開放個案接受治療性給藥或預防性投藥之時間總長度(單位:天)	240	-
<b>成本</b>			
季節性流感疫苗	以 1 劑計價(單位:新台幣), 價格為不同廠商之平均價, 分別為 0.5 和 0.25c.c.劑型	[110, 118]	-
大流行疫苗	以 1 劑計價(單位:新台幣), 分別為國產價格和國外品牌價格	[199, 380]	-
抗病毒藥劑	以 1 盒計價(單位:新台幣), 含倉儲費用	651.8	-
<b>醫療成本</b>			
門診	(國小學童、中間年齡層、>65 歲老人)	(441, 1000, 1403)	經健保資料庫分析
住院	(國小學童、中間年齡層、>65 歲老人)	(20246, 120000, 120862)	經健保資料庫分析
<b>平均餘命</b>			
65 歲以上	平均 74.4 歲, 平均餘命為 12.31 年, 本研究採 3% 折現	8.93	21
20 – 64 歲	平均 42 歲, 平均餘命為 39.54 年, 本研究採 3% 折現	22.84	21
國小學童	平均 9.7 歲, 平均餘命為 69.96 年, 本研究採 3% 折現	29.29	21

表二、不同層級流感疫情模擬資訊

疫情等級	R0 1.27	R0 1.42	R0 1.60	R0 1.88	R0 2.03	R0 2.19	R0 2.13
人口數				22,117,339			
高風險人口(%)				3,170,049 (14.33%)			
最高峰日	166	123	101	77	69	63	59
最高峰個案數	93,812	166,137	246,720	410,567	488,444	569,431	634,673
侵襲率	5,701,135 (25.78%)	7,319,916 (33.1%)	8,632,508 (39.03%)	10,531,372 (47.62%)	11,213,014 (50.70%)	11,765,784 (53.20%)	12,218,534 (55.24%)
門診率	2,580,327 (11.67%)	3,287,394 (14.86%)	3,856,875 (17.44%)	4,676,517 (21.14%)	4,969,941 (22.47%)	5,207,703 (23.55%)	5,402,381 (24.43%)
住院率	50,377 (0.88%)	66,399 (0.91%)	79,840 (0.92%)	100,056 (0.95%)	107,595 (0.96%)	113,844 (0.97%)	119,074 (0.97%)
死亡率	10,526 (0.05%)	14,190 (0.064%)	17,333 (0.08%)	22,175 (0.10%)	24,021 (0.11%)	25,568 (0.12%)	26,877 (0.12%)

表三、季節性與流感大流行模擬結果與實際疫情監測資料比對

	季節性流感(R0=1.28)		流感大流行(R0=1.60)	
	RODS	Simulation	RODS	Simulation
感染個案數	543,902 <sup>1</sup>	524,810	729,161 <sup>1</sup>	588,085
住院個案數	1,356 <sup>2</sup>	5,081	918 <sup>3</sup>	5,049
死亡個案數	91 <sup>2</sup>	546	41 <sup>3</sup>	1,029

<sup>1</sup> 季節性流感感染個案數為 2007, 2008, 2010 年之 3 年平均個案數; 流感大流行感染個案數為 2009 年 H1N1 新流感疫情個案數

<sup>2</sup> 疫情報導 2012 年第 12 週

<sup>3</sup> 疫情報導 2010 年第 17 週

表四、歷年流感抗病毒藥劑使用量

流感抗病毒藥劑使用量	克流感膠囊		
	使用數	使用人次	占全人口比率(%)
99/12/1-100/4/10 (99 年流感季)	62,893.8 盒	71,355 人	0.3%
100/12/1-101/3/31 (100 年流感季)	329,268.3 盒	377,988 人	1.6%
101/12/1-102/11/30 (101 年流感季)	211,892.6 盒	247,691 人	1%
102/12/1~103/4/30 (102 年流感季)	207,285.6 盒	249,711 人	1%

表五、R0 = 1.28 季節性流感疫情與不同抗病毒藥劑儲備量模擬結果

<b>R0</b>	<b>1.28</b>				
<b>介入措施</b>	<b>TV+TAP</b>	<b>TV+TAP</b>	<b>TV+TAP</b>	<b>TV+TAP</b>	<b>TV+TAP</b>
<b>藥劑儲備量</b>	175,000	350,000	700,000	1,050,000	1,400,000
<b>全人口儲備量(%)</b>	0.80	1.50	3.00	4.50	6.00
<b>高峰日</b>	200	35	33	34	33
<b>高峰日個案數</b>	6,126.07	49.47	57.8	55.8	64
<b>有症狀個案數</b>	524,810	3,387	3,767	3,085	3,949
<b>侵襲率(%)</b>	2.37%	0.02%	0.02%	0.01%	0.02%
<b>住院個案數</b>	5,081	39	51	52	56
<b>死亡個案數</b>	546	6	7	7	8

TV+TAP:風險族群接種配合預防性性給藥

表六、季節性流感疫情與不同介入策略和無介入策略模式比較

	Non	RMD	TV	TAV	TAP	TV+TAV(0.8%)	TV + TAP(0.8%)	TV + TAP(0.2%)
感染個案	5,702,239	5,700,315	3,706,026	2,224,357	762,463	1,019,431	524,810	3,764,285
住院個案	50,377	50,368	32,450	19,071	15,202	8,506	5,081	32,825
死亡個案	10,530	10,524	6,742	3,876	19	1,686	546	6,794
感染(差)	-	-1,924	-1,996,213	-3,477,882	-4,939,776	-4,682,808	-5,177,429	-1,937,954
住院(差)	-	-9	-17,927	-31,306	-35,175	-41,871	-45,296	-17,552
死亡(差)	-	-6	-3,788	-6,654	-10,511	-8,844	-9,984	-3,736
疫苗費用	0	165,954,164	314,916,580	0	0	314,916,580	314,916,580	314,916,580
藥劑費用	0	0	0	114,065,000	114,065,000	114,065,000	114,065,000	35,849,000
直接成本	9,600,597,172	9,588,582,136	6,242,864,371	19,607,014	1,849,645,953	2,458,313,865	869,243,153	6,307,257,140
總成本	9,600,597,172	9,754,536,300	6,557,780,951	133,672,014	1,963,710,953	2,887,295,445	1,298,224,733	6,658,022,720
成本差	-	153,939,128	-3,042,816,221	-9,466,925,158	-7,636,886,219	-6,713,301,727	-8,302,372,439	-2,942,574,452
獲得效益	0	239.22	65,963.96	190,873.22	146,557.27	259,040.76	178,012.12	64,867.3
ICER	-	643,504.4227	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant

Non: 無介入措施; RMD: 隨機接種流感疫苗; TV: 風險族群接種流感疫苗; TAV: 治療性給藥; TAP: 預防性投藥;

TV+TAV(0.8%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 0.8%;

TV+TAP(0.8%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 0.8%;

TV+TAP(0.2%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 0.2%;

ICER: 增加成本效果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio)

表七、季節性流感模式風險族群接種+預防性投藥儲備量 0.8%與儲備量下限 0.2%、治療性給藥、預防性投藥和組合策略比較成本效益

	TV + TAP(0.8%)	TV + TAP(0.2%)	TAV	TAP	TV+TAV
感染(差)	-	3,239,475	1,699,547	237,653	494,621
住院(差)	-	27,744	13,990	10,121	3,425
死亡(差)	-	6,248	3,330	- 527	1,140
疫苗費用	31,491,680	314,916,580	0	0	314,916,580
藥劑費用	114,065,000	35,849,000	11,4065,000	114,065,000	114,065,000
直接成本	869,243,153	6,307,257,140	19,607,014	1,849,645,953	2,458,313,865
總成本	1,298,224,733	6,658,022,720	133,672,014	1,963,710,953	2,458,313,865
成本差	-	5,359,797,987	- 1,164,552,719	665,486,220	1,107,905,613
獲得效益	-	- 113,144.82	12,861.1	- 31,454.85	- 33,390.6
ICER	-	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant

TV+TAP(0.8%):風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 0.8%;

TV+TAP(0.2%):風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 0.2%;

TAV: 治療性給藥; TAP: 預防性投藥;

TV+TAV: 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 0.8%;

ICER: 增加成本效果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio)

表八、R01.60 流感大流行疫情與抗病毒藥劑儲備量(0.8%、10%)模擬結果

R0	1.6	
藥劑儲備量	175,000	2,100,000
全人口儲備量(%)	0.8	10
高峰日	100	127
高峰日個案數	223,151	197,644
有症狀個案數	8,338,035	8,051,222
侵襲率(%)	37.70%	36.40%
住院個案數	76,014 (0.911651 %)	73,117 (0.908149 %)
死亡個案數	16,343 (0.196007 %)	15,679 (0.194739 %)

表九、流感大流行疫情模式不同介入策略和無介入策略模式比較成本效益

	Non	RMD	TV	TAV	TAP	TAV + 0.8	TV + TAV(10%)	TV + TAP(0.8%)	TV + TAP(10%)	TV + TAP(25%)
感染個案	8,638,536	5,993,484	7,444,730	8,701,369	9,151,385	42,573	2,557,715	8,069,458	588,085	87,277
住院個案	79,902	54,750	67,563	80,290	84,837	368	21,715	73,238	5,049	748
死亡個案	17,347	11,765	14,483	17,397	18,452	76	4,382	15,699	1,029	152
疫苗費用	0	298,500,000	298,500,000	0	0	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000
藥劑費用	0	0	0	1,368,780,000	1,368,780,000	1,368,780,000	1,368,780,000	114,065,000	1,368,780,000	3,747,850,000
直接成本	15,377,556,786	10,496,445,379	13,147,527,930	15,441,474,322	16,334,090,659	69,804,166	4,123,486,405	14,246,651,280	959,521,900	142,632,623
總成本	15,377,556,786	10,794,945,379	13,446,027,930	16,810,254,322	17,702,870,659	1,737,084,166	5,790,766,405	14,659,216,280	2,626,801,900	4,188,982,623
成本差	-	-4,582,611,407	-1,931,528,856	1,432,697,536	2,325,313,873	-13,640,472,620	-9,586,790,381	-718,340,506	-12,750,754,886	-11,188,574,163
獲得效益	-	99,728.73	43,341.8	-1,020.54	-19,536.07	309,576.76	229,453.84	21,056.78	29,1963.3	30,8111.48
ICER	-	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant

Non: 無介入措施; RMD: 隨機接種流感疫苗; TV: 風險族群接種流感疫苗; TAV: 治療性給藥; TAP: 預防性投藥; TAV+0.8: 治療性給藥且給藥機率從 40% 提升至 80%; TV+TAV(10%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 10%; TV+TAP(0.8%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 0.8%; TV+TAP(10%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 10%; TV+TAP(25%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 25%; ICER: 增加成本效果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio)



表十、流感大流行疫情模式不同介入策略和風險族群接種+治療性給藥（儲備全人口 25% 藥劑）策略模式比較成本效益

	TV + TAV(25%)	TV + TAV(10%)	TV + TAV(15%)	TV + TAV(20%)	TV + TAP(0.8%)	TV + TAP(10%)	TV + TAP(15%)	TV + TAP(20%)	TV + TAP(25%)
感染(差)	-	-16,515	-22,945	-72,767	5,495,228	-1,986,145	-2,485,089	-2,460,087	-2,486,953
住院(差)	-	-150	-212	-624	51,373	-16,816	-21,099	-20,881	-21,117
死亡(差)	-	-31	-45	-127	11,286	-3,384	-4,257	-4,212	-4,261
疫苗費用	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000
藥劑費用	3,747,850,000	1,368,780,000	2,248,710,000	2,998,280,000	114,065,000	1,368,780,000	2,248,710,000	2,998,280,000	3,747,850,000
直接成本	4,151,487,739	4,123,486,405	4,110,843,239	4,032,657,807	14,246,651,280	959,521,900	145,829,285	187,334,632	142,632,623
總成本	8,197,837,739	5,790,766,405	6,658,053,239	7,329,437,807	14,659,216,280	2,626,801,900	2,693,039,285	3,484,114,632	4,188,982,623
成本差	-	-2,407,071,334	-1,539,784,500	-868,399,932	6,461,378,541	-5,571,035,839	-5,504,798,454	-4,713,723,107	-4,008,855,116
獲得效益	-	550.05	805.24	2,363.21	-20,7847.01	63,059.51	79,166.99	78,341.53	79,207.69
ICER	-	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant

TV+TAV(25%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 25%; TV+TAV(10%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 10%;  
 TV+TAV(15%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 15%; TV+TAV(20%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 20%;  
 TV+TAP(0.8%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 0.8%; TV+TAP(10%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 10%;  
 TV+TAP(15%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 15%; TV+TAP(20%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 20%;  
 TV+TAP(25%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 25%; ICER: 增加成本效果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio)

表十一、流感大流行疫情模式不同儲備量之風險族群接種+治療性投藥策略和風險族群接種+預防性投藥（儲備全人口 10% 藥劑）

策略模式比較成本效益

	TV + TAP(10%)	TV + TAV(10%)	TV + TAV(15%)	TV + TAV(20%)	TV + TAV(25%)
感染(差)	-	1,969,630	1,963,200	1,913,378	1,986,145
住院(差)	-	16,666	16,604	16,192	16,816
死亡(差)	-	3,353	3,339	3,257	3,384
疫苗費用	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000	298,500,000
藥劑費用	1,368,780,000	1,368,780,000	2,248,710,000	2,998,280,000	3,747,850,000
直接成本	959,521,900	4,123,486,405	4,110,843,239	4,032,657,807	4,151,487,739
總成本	2,626,801,900	5,790,766,405	6,658,053,239	7,329,437,807	8,197,837,739
成本差	-	3,163,964,505	4,031,251,339	4,702,635,907	5,571,035,839
獲得效益	0	- 62,509.46	-62,254.27	-60,696.3	-63,059.51
ICER	-	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant

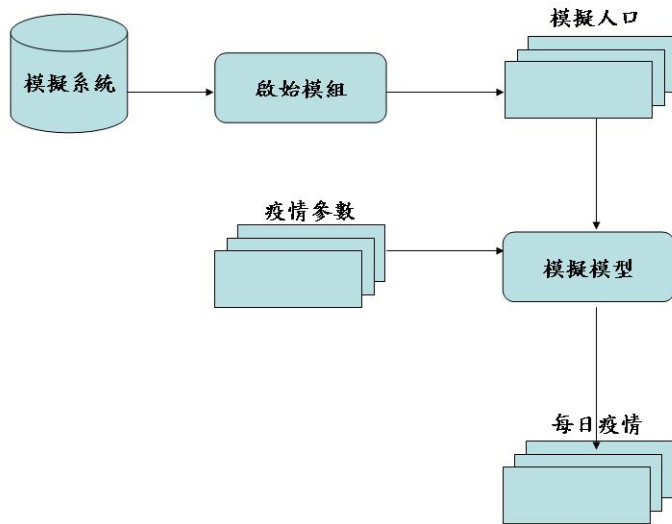
TV+TAP(10%): 風險族群接種配合預防性性給藥且藥劑儲備量為全人口 10%; TV+TAV(10%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 10%;  
 TV+TAV(15%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 15%; TV+TAV(20%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 20%;  
 TV+TAV(25%): 風險族群接種配合治療性給藥且藥劑儲備量為全人口 25%; ICER: 增加成本效果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio)

表十二、防疫策略設定

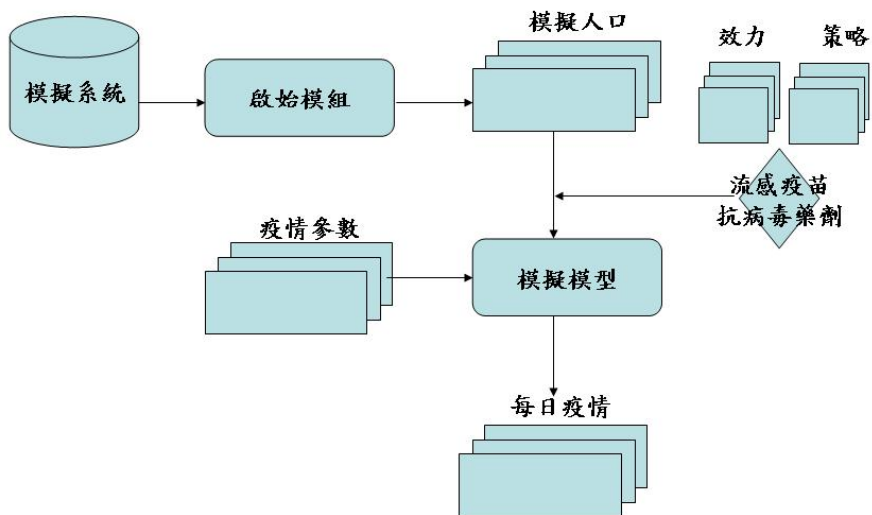
策略		說明
<b>疫苗類</b>		
1	無介入(No intervention, Non)	無疫苗和藥物介入，作為比較基準(baseline)
2	隨機疫苗接種(Random Mass Vaccination, RMD)	年齡族群：0-100 接種機率：70% 接種劑數：1 疫苗使用量： 季節性：3,000,000 劑 大流行：15,000,000 劑
	風險族群接種(Targeted Prevaccination, TV)	年齡族群：[0-2, 3-6, 7-12, 13-64, 65-] 接種劑數：[(1 曾接種, 1 未曾接種, 2), (1 曾接種, 1 未曾接種, 2), 1, 1, 1] 接種機率：[(61%, 23%, 15%), (43%, 8%, 3%), 72%, 4%, 42%] 疫苗使用量： 季節性：[(64736, 95467, 65847), (127286, 19572, 8414), 971477, 372737, 1124588] 大流行：以季節性使用量比例成上總量 15,000,000 劑作換算
<b>抗病毒藥劑類</b>		
4	治療性給藥(Treatment, TAV)	類流感個案即給藥，有症狀個案給藥機率=[60, 80%]，無開放接觸族群給藥
5	預防性給藥(Targeted Prophylaxis, TAP)	針對指標個案接觸族群預防性投藥（包括家戶和工作夥伴），有症狀個案給藥機率=[60, 80%]

合併策略		
6	風險族群接種加治療性給藥(TV&TAV)	
7	風險族群接種加預防性給藥(TV&TAP)	

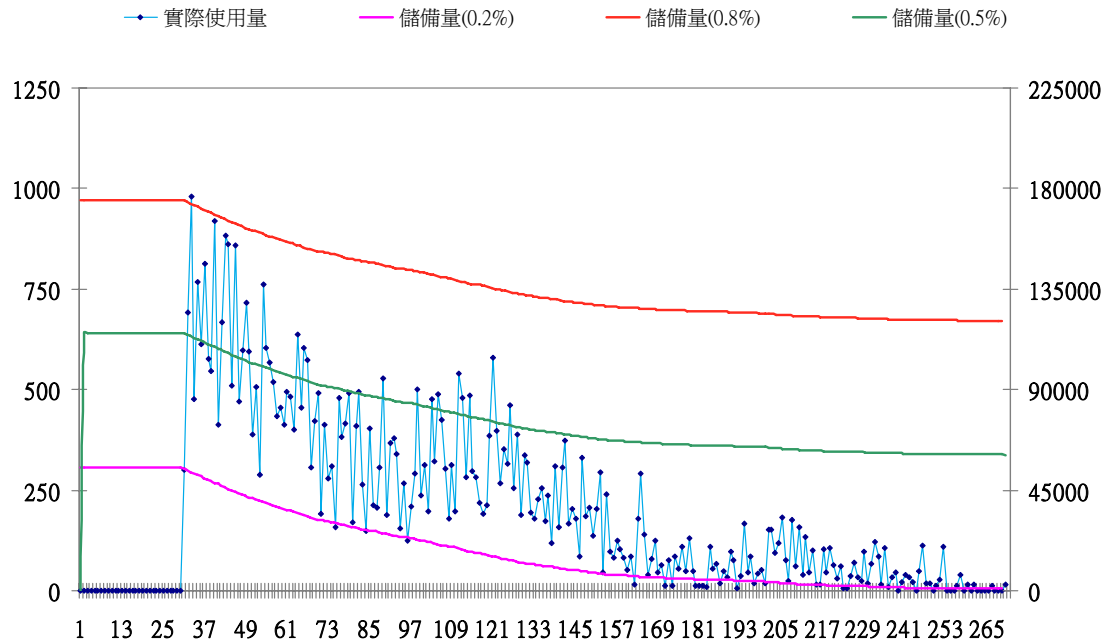
圖一、模擬系統架構圖



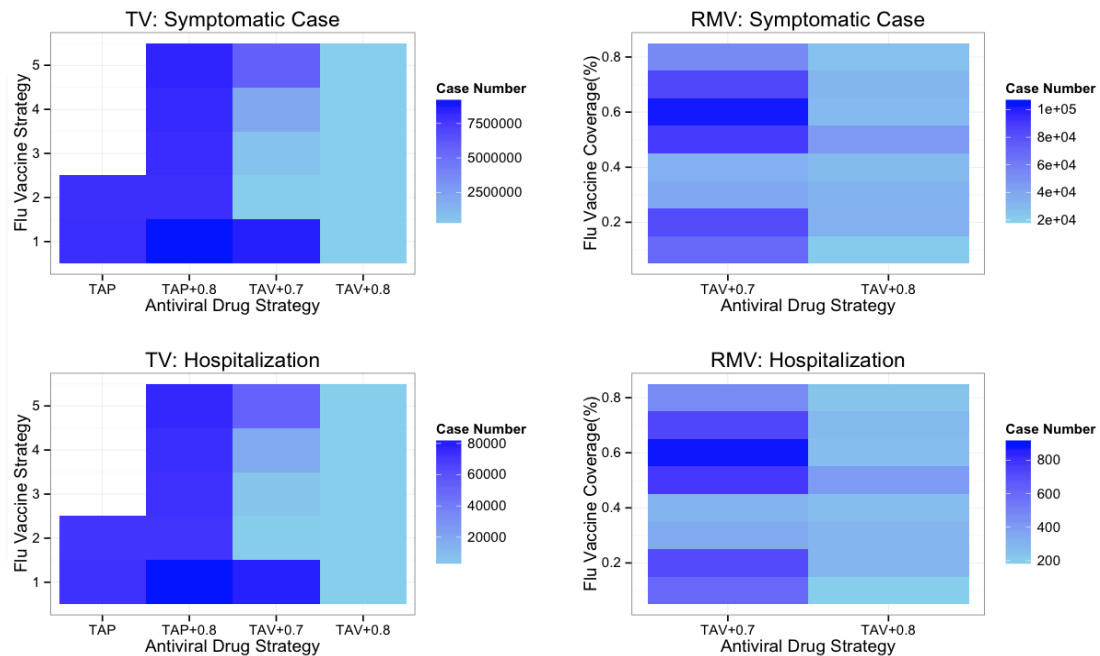
圖二、模擬系統加入防疫策略元件架構圖



圖三、R0=1.27 流感大流行模式之抗病毒藥劑儲備量值分析

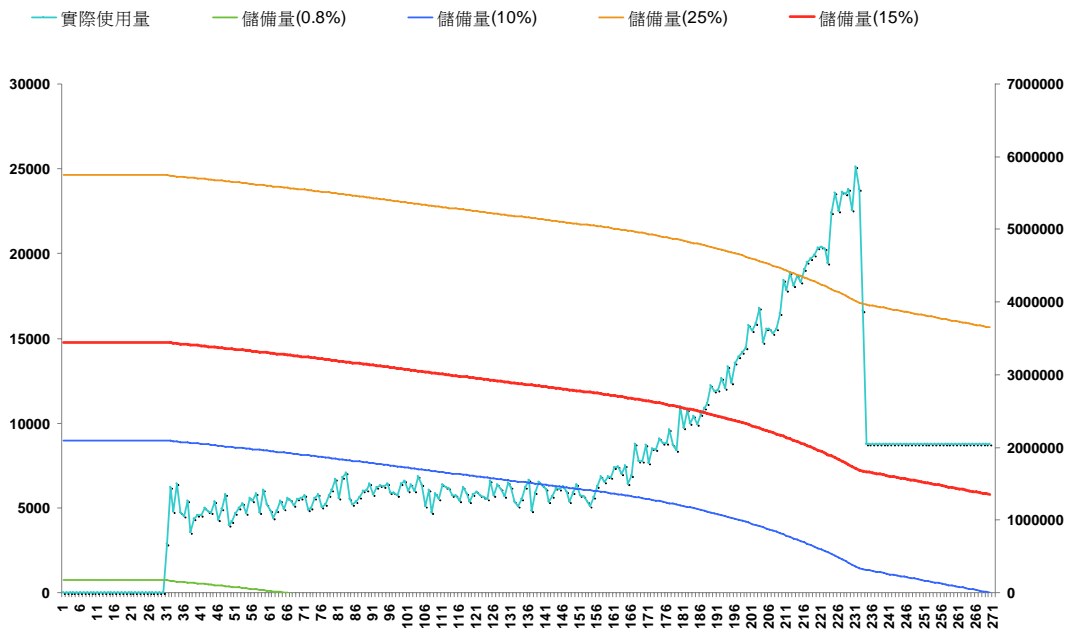


圖四、流感大流行模式下，交叉組合分析治療性給藥、預防性投藥、隨機接種和風險族群接種



TV: Targeted Prevaccination(風險族群接種); RMD: Random Mass Vaccination(隨機疫苗接種); TAP: Targeted Prophylaxis(預防性給藥); TAV: Treatment(治療性給藥); TAV+0.7: 提升給藥機率至 70%; TAV+0.8: 提升給藥機率至 80%; TAP+0.8: 提升預防性給藥族群機率至 80%; Flu Vaccine Strategy(疫苗策略設定): TV 時疫苗策略設定 1-5 代表(疫苗沒打, 30 天, 90 天, 120 天, 150 天)打完; RMV 時 0.1-0.8 代表隨機疫苗接種率為 10%-80%

圖五、R0=1.60 流感大流行模式之抗病毒藥劑儲備量值分析



行政院衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫  
103 年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：因應季節性和流感大流行之疫苗與抗病毒藥劑儲備、使用策略之模式建構與評估

主持人：楊靖慧

計畫編號：MOHW103-CDC-C-315-000107

1. 計畫之新發現或新發明

研究結果發現在季節性流感模式中，與實際現實中使用一樣策略：風險族群接種加預防性投藥策略且當抗病毒藥劑儲備量為 0.8% 全人口時，疫情資訊與實際季節性流感監測相近，經估算藥劑儲備量下限為全人口 0.2%；在流感大流行模式中，風險族群接種配合預防性投藥策略且當抗病毒藥劑儲備量為 10% 全人口時，可有效降低疫情嚴重度，根據成本效益分析結果發現，若以我國人口組成背景，當發生  $R_0 = 1.60$  等級的流感大流行，相比於國際常用儲備全人口 25% 的建議值，儲備全人口 10% 的抗病毒藥劑量仍為具成本效益之選擇，風險族群接種配合預防性投藥相比於風險族群接種配合治療型給藥為具成本效益策略。

2. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

自 100 年起將流感抗病毒藥劑儲備量自國際上常用的全人口 25% 向下修正自 10%-15%，根據本研究估算，如依據全人口 25% 抗病毒藥劑儲備量儲備我國因應流感大流行的抗病毒藥劑，約需 37 億 4,785 萬元，反之若根據我們成本效益結果儲備全人口 10% 藥量僅需 13 億 6878 萬元；另外根據 2009 年 H1N1 新流感經驗，採購 150 萬劑流感大流行疫苗，若全部採購國產疫苗需 2 億 9850 萬元，如全經國外進口則需 5 億 7000 萬元。而根據成本效益分析結果發現，若以我國人口組成背景，當發生  $R_0 = 1.60$  等級的流感大流行，相比於



儲備全人口 25%的儲備建議，僅儲備全人口 10%的抗病毒藥劑量仍為具成本效益之選擇。

季節性流感模式中：(一) 相比於無介入措施，無論治療性給藥或預防性投藥皆符合成本效益，其中 (a) 針對風險族群接種並配合治療性給藥和 (b) 針對風險族群接種並配合預防性投藥為最適策略組合，最適藥劑使用量為全人口 0.8%，使用量之下限為全人口 0.2%；(二) 若將使用量從 0.8%下修至 0.2%下限時，即便使用風險族群接種流感疫苗配合預防性投藥，仍不符合成本效益；(三) 相較於預防性投藥配合流感疫苗接種，僅進行預防性投藥或配合流感疫苗接種相當不符合成本效益，ICER 值顯示策略為絕對劣勢。

流感大流行模式中：(一) 相比無介入措施，無論預防性投藥或治療性給藥均需配合流感疫苗接種策略（風險族群接種）才符合成本效益，且抗病毒藥劑最低使用量為全人口 10%；(二) 相比於儲備量為全人口 25%，在儲備量 10%的情況下，無論預防性投藥或治療性給藥均符合成本效益；(三) 如以儲備 10%抗病毒藥劑配合預防性投藥為比較基準時，可發現配合治療性給藥相較之下相當不符合成本效益，ICER 值顯示策略為絕對劣勢。

1. 季節性流感：使用約 1% 藥量且配合流感疫苗接種和預防性投藥策略符合成本效益。
2. 流感大流行：儲備 10% 藥量且配合流感疫苗接種和預防性投藥為最符合成本效益策略。
3. 實務上，因藥劑有 7 年效期且有常規儲備的機制，故在每年釋出約 1% 藥劑情況下，當大流行發生實際藥劑採購成本應更低。
  - a. 採購全人口 1% 藥劑所需花費：1 億 4991 萬 4,000 元。
  - b. 採購全人口 10% 藥劑所需花費：13 億 6878 萬元。
4. 除進一步調整且增進模擬系統之準確度，亦可考慮透過其他模型建構類似成本效益分析模型，以達多方驗證提供政策上更準確之建議。