

### 我國流感抗病毒藥劑之儲備與使用策略初探

林美凌<sup>1\*</sup>、許麗卿<sup>1</sup>、周淑玫<sup>1</sup>、池宜倩<sup>1</sup>、楊靖慧<sup>2</sup>、陳昶勳<sup>1</sup>

#### 摘要

為因應流感大流行，衛生福利部疾病管制署依世界衛生組織(WHO)建議儲備公費流感抗病毒藥劑(以下簡稱公費藥劑)，並參依專家建議意見訂定藥劑之儲備與使用策略，另將藥劑之使用納入「防疫物資管理系統—流感抗病毒藥劑子系統」(Management Information System, MIS 系統)管理。本文分析 MIS 系統 2010–2013 年 4 個流感季公費藥劑用藥資料顯示，每個流感季公費藥劑用藥量約 20–40 萬人次，約占全人口數 1%–2%，藥劑之使用量與類流感流行趨勢有高度相關；藥劑之使用量以「伴隨危險徵兆之類流感患者(含持續高燒 48 小時)」及「家人/同事/同班同學有類流感發病者」等 2 類用藥對象最高，約占 95.5%；各年齡層之用藥比例以 12 歲以下兒童最高，占 32% 左右。目前公費藥劑之使用策略應能符合流感防治需要，另分年採購每年流感季使用之 1%–2% 藥劑，兼具公費藥劑之有效運用與推陳效果。

**關鍵字：**流感季、流感抗病毒藥劑、公費藥劑

#### 前言

流感抗病毒藥劑兼具治療及預防效果，可於流感大流行初期尚無疫苗可供使用時，用以延緩疫情傳播，降低流行高峰，爭取疫苗供應前的防治時效[1–6]，WHO 亦將流感抗病毒藥劑儲備列為因應流感大流行策略之一，並建議各國政府儲備。

我國為因應流感大流行，自 2003 年開始儲備抗病毒藥劑，以及將其列為我國因應流感大流行準備各計畫(以下簡稱準備計畫)之重點工作項目並奉行政院核定。目前我國依照 WHO 的多元儲備流感抗病毒藥劑建議，儲備包括 zanamivir

<sup>1</sup>衛生福利部疾病管制署新興傳染病整備組

通訊作者：林美凌<sup>1\*</sup>

<sup>2</sup>衛生福利部疾病管制署急性傳染病組

E-mail: wawamei@cdc.gov.tw

DOI: 10.6524/EB.20161122.32(22).001

投稿日期：2015 年 11 月 13 日

接受日期：2016 年 2 月 24 日

及 oseltamivir 2 種公費流感抗病毒藥劑（以下簡稱公費藥劑），且依行政院核定維持儲備量全人口數 10%–15%。有關公費藥劑之使用則是參考 WHO 與先進國家用藥指引，以及衛生福利部傳染病防治諮詢會—流感防治組專家建議，訂定公費藥劑用藥對象、用藥指引[7]，另自 2011 年 1 月起於每年流感流行高峰期實施擴大用藥策略，除平時用藥對象外，另擴大對於「高燒持續 48 小時」及「家人／同事／同班同學有類流感發病者」二類對象給予公費藥劑使用，除可降低流感疫情對民眾健康及社會安定的衝擊，亦有助公費藥劑的推陳，提升並發揮公費藥劑儲備效益。本文即分析 2010–2013 年各流感季公費藥劑使用情形，並檢討藥劑儲備與使用策略，作為未來規劃藥劑儲備策略與使用研訂之參考。

### 藥劑儲備

為因應國際間爆發禽流疫情，我國自 2003 年開始採購儲備公費藥劑，並依 WHO 建議採多元方式儲備神經胺酶抑制劑，以降低使用過程中抗藥性病毒株產生機會。目前儲備藥劑品項主要為口服劑型的 oseltamivir 與吸入劑型的 zanamivir，另為因應流感重症患者因昏迷等原因致無法口服或吸入抗病毒藥劑之防疫需求，亦儲備注射劑型藥劑 peramivir。

世界各國為因應流感大流行多依 WHO 建議儲備流感抗病毒藥劑[8]，惟各國儲備量不一且差異甚大，如英、美、法、澳洲及日本等先進國家之儲備量均達全人口的 25% 以上，其中英國的儲備量更高達全人口數 80%[9]。我國公費藥劑之儲備量則依衛生福利部傳染病防治諮詢會—流感防治組專家建議，維持適量儲備，並每年檢討調整，目前建議儲備量為全人口數 10% 以上。

### 藥劑管理與使用

為有效管理及使用公費藥劑，公費藥劑係透過與縣市衛生局簽約之合約院所（以下簡稱公費藥劑合約院所），提供予符合使用條件之民眾，並將所有公費藥劑及公費藥劑配置點納入防疫物資管理系統—流感抗病毒藥劑子系統（Management Information System, MIS 系統）管理，且訂定「公費流感抗病毒藥劑配置與管理規劃原則」（以下簡稱公費藥劑管理規劃原則），由各縣市衛生局視轄區民眾就醫特性及醫療資源的可近性，以及兼顧管理的有效性等因素，規劃轄區內公費藥劑合約院所。疾病管制署（以下簡稱疾管署）則依各縣市人口比例、藥劑使用情形、合約院所家數及轄區特性等情況，分配公費藥劑，且各合約院所於用藥後須將所有用藥資料回報至 MIS 系統，以利掌握公費藥劑使用情形，並妥善核估及調度分配公費藥劑。

目前全國現有公費藥劑合約院所約 3,200 多家，民眾可就近至合約院所就醫，經醫師評估符合公費藥劑使用對象任一條件者，均可依規定使用公費藥劑，若就醫之院所非屬合約院所時，可由醫師將病患轉介至合約院所就醫，或與當地縣市

衛生局聯繫提供藥劑。合約院所於用藥後，應於一週內至 MIS 系統登錄相關資料，俾利藥劑使用管理，而公費藥劑使用對象係參依流感諮詢會建議研訂，目前使用對象包括(1)符合「流感併發症」通報病例；(2)孕婦經評估需及時用藥者；(3)伴隨危險徵兆之類流感患者；(4)重大傷病、免疫不全或具心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等之類流感患者；(5)過度肥胖之類流感患者(body mass index, BMI  $\geq$  35)；(6)經傳染病防治醫療網正／副指揮官認可之類流感群聚事件；(7)符合 H5N1 流感調查病例定義者；(8)H5N1 流感「疑似病例」、「極可能病例」或「確定病例」之密切接觸者；(9)「H7N9 流感」通報病例（2013 年 4 月新增）；(10)H7N9 流感確定病例之密切接觸者（2013 年 4 月新增），另自 2011 年開始，於流感疫情高峰期間，除原適用對象外，於「伴隨危險徵兆之類流感患者」之危險徵兆中增列「高燒持續 48 小時」及新增「家人／同事／同班同學有類流感發病者」兩項用藥條件，並視疫情狀況調整／延長擴大適用期間，期能防止流感疫情的擴散及降低流行的幅度。

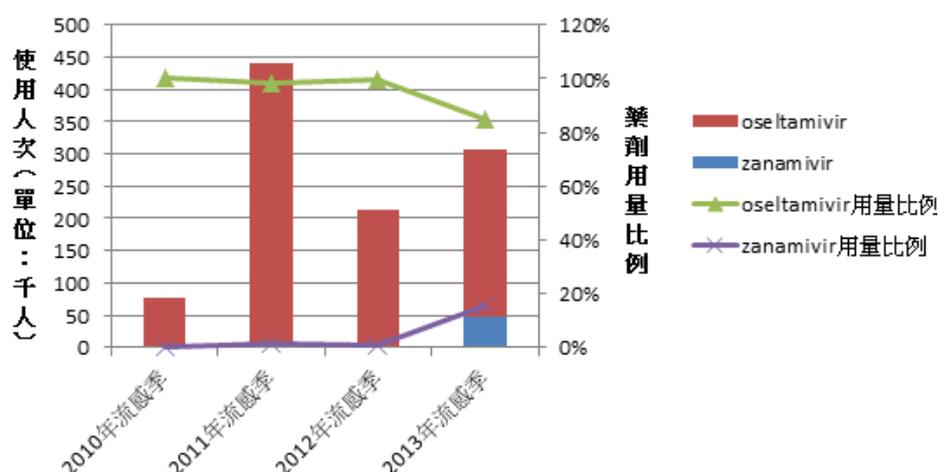
## 材料與方法

- 一、資料來源與擷取時間：擷取 MIS 系統自 2010 年 7 月 1 日至 2014 年 2 月 25 日期間，共 4 個流感流行季，各合約醫療院所回報之公費藥劑使用資料；以及疾管署「即時疫情監視及預警系統」(RODS)，自 2010 年 7 月 1 日（第 27 週）至 2014 年 2 月 25 日（第 9 週）期間，類流感門、急診就診人次。
- 二、分析方法：將公費藥劑使用及類流感門、急診就診人次等資料，以 EXCEL 進行統計分析。
- 三、計算公式：
  - (一)藥劑用量比例： $(\text{個別藥劑使用量} / \text{藥劑總使用量}) \times 100\%$
  - (二)就診用藥比例： $(\text{用藥總人數} / \text{類流感門急診就診人次}) \times 100\%$
  - (三)各年齡層藥劑使用率： $(\text{該年齡層用藥人數} / \text{該年齡層年中人口數}) \times 100\%$

## 結果

### 一、公費藥劑使用情形

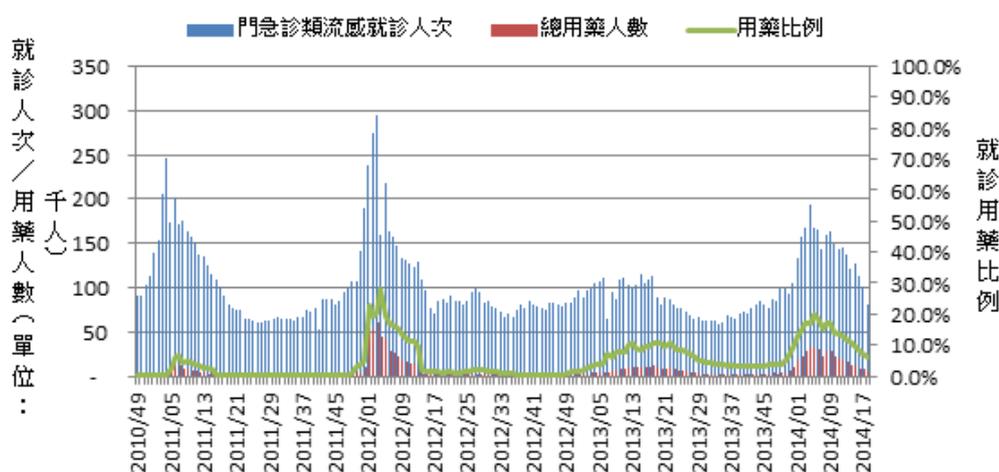
2010–2013 年流感季，公費藥劑總使用人次為 104 萬 416 人次，包括 oseltamivir 98 萬 4,712 人次(占 94.7%)、zanamivir 5 萬 5,575 人次(占 5.3%)，另有 129 人次使用 peramivir。自 2011 年擴大用藥策略實施後，公費藥劑使用量由 2010 年 5–7 萬人次，增加為 20–40 萬人次／年，其中以 2011 年的使用量最多，超過 40 萬人次（如圖一）。此外，考量藥劑儲備種類與藥物先進先出管理原則，以及因應未來大流行時，民眾及醫師需熟悉 zanamivir 使用方式以利疫情的控制等因素，因此於 2013 年採取優先配送 zanamivir 供合約醫療院所使用策略，zanamivir 的使用率由 2010 年的 0% 提升至 15.3%。



圖一、2010–2013 年流感季公費藥劑使用情形

## 二、類流感門、急診就診人次與用藥之關係

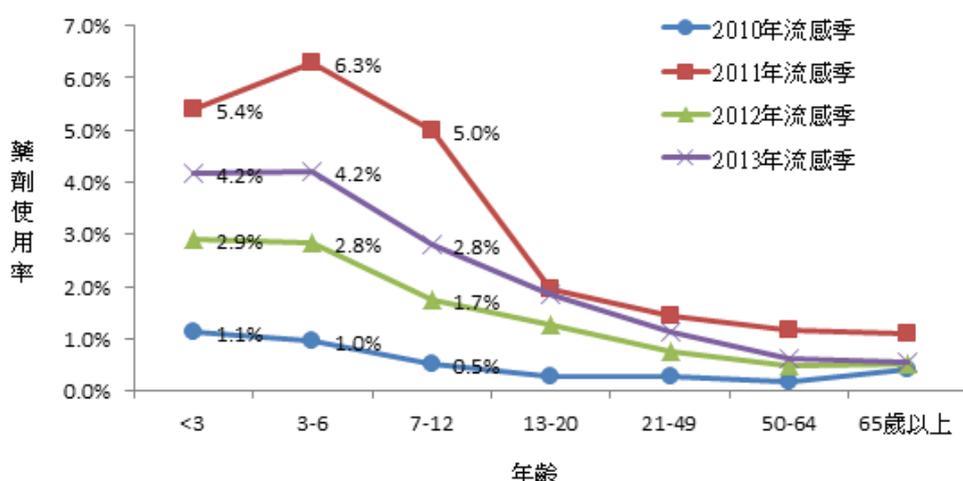
由 RODS 之全國類流感門、急診就診率資料顯示，類流感門、急診就診人數於每年年底開始攀升，至隔年第 6–7 週達最高峰後開始逐漸下降，而公費藥劑使用人次則在每年第 51 週開始上升，之後於隔年第 3–6 週達高峰後開始逐漸下降（如圖二），顯示公費藥劑的使用量與全國類流感門、急診就診人次的趨勢一致，類流感門急診的高峰也是公費藥劑使用的高峰。



圖二、2010–2013 年流感季類流感門、急診就診人次與用藥人數統計

## 三、各年齡層用藥情形

2010–2013 年流感季各年齡層公費藥劑的使用率，前三名依序為 3–6 歲幼童最高、未滿 3 歲幼童及 7–12 歲國小學童，顯示 12 歲以下兒童是主要使用公費抗病毒的對象，13 歲以上族群隨著年齡增加公費藥劑的使用率呈下降的趨勢，以 50–64 歲及 65 歲以上老人公費藥劑的使用率較低；另各個流感季公費藥劑的使用率，以 2011 年流感季最高，其次是 2013 年流感季（如圖三）。



圖三、2010-2013 年流感季不同年齡層藥劑使用率

#### 四、各對象年齡別公費藥劑使用情形

各類用藥對象各年齡層之用藥原因均以「伴隨危險徵兆之類流感患者(含持續高燒 48 小時)」及「家人/同事/同班同學有類流感發病者」最多，二者合計約占有藥量的 95.5%，顯示擴大用藥對象是主要的用藥族群，且以「伴隨危險徵兆之類流感患者(含持續高燒 48 小時)約占有藥量」的 60% 為最多，其中約有 80% 為持續高燒 48 小時之患者，另「家人/同事/同班同學有類流感發病者」約占有藥量的 35% (表一)。

表一、2010-2013 年不同年齡層、不同用藥對象公費藥劑之使用情形

| 年齡    | 流感併發重症/H5N1/H7N9 通報個案 |     | 孕婦/重大傷病/過度肥胖等高危險群 |      | 伴隨危險徵兆之類流感患者(含持續高燒 48 小時) |      | 家人/同事/同班同學有類流感發病者 |      | 類流感群聚事件 |      | 總計        |     |
|-------|-----------------------|-----|-------------------|------|---------------------------|------|-------------------|------|---------|------|-----------|-----|
|       | 用藥人次                  | %   | 用藥人次              | %    | 用藥人次                      | %    | 用藥人次              | %    | 用藥人次    | %    | 用藥人次      | %   |
| <3    | 152                   | 0.2 | 202               | 0.3  | 46,833                    | 59.2 | 30,682            | 38.8 | 1,175   | 1.5  | 79,044    | 100 |
| 3-6   | 114                   | 0.1 | 340               | 0.3  | 73,799                    | 64.2 | 40,740            | 35.4 | 15      | 0.0  | 115,008   | 100 |
| 7-12  | 116                   | 0.1 | 651               | 0.4  | 92,324                    | 62.1 | 55,553            | 37.4 | 57      | 0.0  | 148,701   | 100 |
| 13-20 | 153                   | 0.1 | 937               | 0.7  | 81,746                    | 60.9 | 51,242            | 38.2 | 108     | 0.1  | 134,186   | 100 |
| 21-49 | 1,384                 | 0.4 | 9,739             | 2.5  | 234,410                   | 61.0 | 137,254           | 35.7 | 1,238   | 0.3  | 384,025   | 100 |
| 50-64 | 1,164                 | 1.0 | 7,977             | 7.0  | 69,191                    | 61.0 | 34,232            | 30.2 | 787     | 0.7  | 113,351   | 100 |
| 65歲以上 | 1,815                 | 2.7 | 10,182            | 15.4 | 32,651                    | 49.4 | 13,776            | 20.8 | 7,677   | 11.6 | 66,101    | 100 |
| 總計    | 4,898                 | 0.5 | 30,028            | 2.9  | 630,954                   | 60.6 | 363,479           | 34.9 | 11,057  | 1.1  | 1,040,416 | 100 |

#### 討論

2010-2013 年流感季公費藥劑的使用主要以 12 歲以下兒童為主，且以 3-6 歲幼童使用率最高；13 歲以上族群隨著年齡增加公費藥劑的使用率呈下降的趨勢；50 歲以上中老年人的使用率則相對較低，顯示兒童是公費藥劑主要的使用者。在各類用藥對象中，以「伴隨危險徵兆之類流感患者(含持續高燒 48 小時)」及「家人

／同事／同班同學有類流感發病者」的用藥比例最高，約占所有用藥量的 95.5%，顯示擴大用藥對象是主要的用藥族群。

通常兒童本身健康狀況單純，一旦得到流感，其臨床症狀明顯，容易因為發燒或其他上呼吸道症狀而就醫，致公費藥劑的使用率也較其他族群高。一般認為學校是流感病毒高度傳播的地方，兒童因為在學校長時間且彼此親密的接觸而有較高的侵襲率[10]。另研究顯示 2009 年全球 H1N1 流行，兒童的侵襲率有比成人高的現象[11]；一項針對倫敦及紐約學校學童的研究顯示，校園流感的侵襲率高達 35%–60% 之間，其中密切接觸是主因[12]。臺灣相關的研究也顯示，兒童的接觸傳染率是成人的 4 倍，93% 的指標病例是兒童，其中有 60% 的感染源主要來自學校或日托中心[13]。由公費藥劑使用對象分析結果顯示，用藥年齡層主要以 12 歲以下兒童為主，與過去針對不同族群流感侵襲率的研究有一致性的結果。

雖然流感對老人的侵襲率並非最高，但卻是造成 65 歲以上老人住院及死亡的主因，老人大多因罹患一種以上慢性疾病或因免疫缺損問題，一旦感染，會因流感而增加其疾病的嚴重度或併發重症，所以在重症及高危險群用藥比例上，以 65 歲以上老人較高，但就全部用藥人數來看，因兒童流感侵襲率較高，且為社區中流感的主要傳播來源[14]，因此整體用藥比例 65 歲以上老人較兒童低。

在藥劑使用上，主要以 oseltamivir 為主約占 95%，zanamivir 則只有約 5%，為使醫師及民眾在未來大流行前，有使用其他劑型抗病毒藥物的經驗，以便一旦大流行發生時，可以迅速順利使用 zanamivir，同時考量藥劑儲備時效及藥物先進先出等管理原則，於 2013 年流感季籲請醫師優先開立 zanamivir 予 5 歲以上患者使用，之後 zanamivir 使用率提升至 15.3%。

目前我國公費藥劑的使用量每年約 20–40 萬人次，約為全人口數 1%–2%，由於流感病毒變異與疫情變化難以預測，且全球之流感抗病毒藥劑產能有限，再加儲備藥劑之效期平均約 6.5 年，為永續流感抗病毒藥劑儲備與使用策略，達成行政院核定維持儲備量達全人口數 10% 以上之目標，並分散大量藥劑同時屆效之風險，每年釋出效期最短之全人口數 1%–2% 藥劑於流感流行高峰使用，以及新採購全人口數 1%–2% 藥劑，將可使抗病毒藥劑獲得最有效益之運用，亦有助公費藥劑的推陳。

## 結語

目前我國採行之公費藥劑多元儲備儲備與用藥策略，符合 WHO 建議。目前公費藥劑儲備量維持全人口數 10% 以上，而公費藥劑使用量每年約 20–40 萬人份，約為全人口數 1%–2%，因此應積極爭取預算，每年採購補充使用之全人口數 1%–2% 藥劑，才能永續流感抗病毒藥劑儲備與使用策略。

## 誌謝

感謝各合約醫療院所、各縣市衛生局及疾病管制署各區管制中心，配合辦理疾病管制署之公費藥劑之使用與管理政策，妥善使用、管理與調度公費藥劑。

## 參考文獻

1. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral Therapy and Outcomes of Influenza Requiring Hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1568–75.
2. Stella G Muthuri, and Sudhir Venkatesan. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5): 395–404.
3. Tom Jefferson, Mark Jones, Peter Doshi, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2545.
4. Booy R, Lindley RI, Dwyer DE, et al. Treating and preventing influenza in aged care facilities: a cluster randomised controlled trial. *PLoS One* 2012; 7(10): e46509.
5. Kaitlin Rainwater-Lovett, Kevin Chun, and Justin Lessler. Influenza outbreak control practices and the effectiveness of interventions in long-term care facilities: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses* 2014; 8(1); 74–82.
6. Alicia M Fry, Doli Goswami, Kamrun Nahar, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(2): 109–18.
7. Anthony E. Fiore, Alicia Fry, David Shay, et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60(RR01): 1–24.
8. WHO. Pandemic influenza preparedness and mitigation in refugee and displaced populations: WHO guidelines for humanitarian agencies. Available at: [http://www.who.int/diseasecontrol\\_emergencies/HSE\\_EPR\\_DCE\\_2008\\_3rweb.pdf](http://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/HSE_EPR_DCE_2008_3rweb.pdf).
9. House of Commons Committee of Public Accounts. Access to clinical trial information and the stockpiling of Tamiflu. Available at: <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201314/cmselect/cmpubacc/295/295.pdf>.
10. Valerio Gemmetto, Alain Barrat, and Ciro Cattuto. Mitigation of infectious disease at school: targeted class closure vs school closure. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 695.
11. Aharon Glataman-Freedman, Ian Portelli, Susan K. Jacobs, et al. Attack Rates Assessment of the 2009 Pandemic H1N1 Influenza A in Children and Their Contacts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2012; 1(11); e50228.
12. Wen-Cheng Chao, Po-Yu Liu, and Chieh-Liang Wu. Control of an H1N1 outbreak in a correctional facility in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 1182–684.

13. Luan-Tin Chang, Wei-Hua Chen, Chun-Yi Lu, et al. Household Transmission of Pandemic(H1N1)2009 Virus, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(10); 1928–31.
14. CDC. Influenza Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>.