

出國報告(出國類別：進修)

英國曼徹斯特大學臨床藥學及藥物流行病 學研究返國心得報告

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：林欣德、臨床藥劑學官

派赴國家：英國

出國期間：106年9月29日至107年3月28日

報告日期：107年3月29日

摘要

英國曼徹斯特大學位處世界前50名之頂尖大學，其臨床藥學教育亦為英國之首，在該校藥學暨驗光學系進行6個月短期進修期間，學習藥物流行病學、健康經濟評估、醫療科技評估方法學以及臨床藥學教育學等，包括以系統性文獻回顧(systematic review)方式進行鴉片類藥物測量因子量化分析，學習meta-analysis及trial sequential analysis等統計學方法，參與跨國性鴉片類藥物利用率研究，另以助教身分輔導藥學系四年級學生完成專題研究-「病房專責藥師對於提升病人出院流程及各醫療層面之評估」。此外，分別參觀布萊克本及曼徹斯特兩家區域醫院，以及英國阿斯特捷利康藥廠，實際觀摩英國醫院藥局醫療服務及藥廠藥品製成流程，期能為三軍總醫院與我國臨床藥學相關領域提供心得及建議。

目次

壹、	目的.....	4
貳、	過程.....	5
參、	心得與建議.....	9

第一章 目的

職出國前於國防醫學院三軍總醫院基隆分院擔任藥劑科主任一職，亦為該院藥品審查委員會執行秘書，執行藥審會業務時須運用藥物經濟學，評估新進品項與現行臨床使用品項之療效及成本效益比較，除能有效控管本院藥品品項不超出軍醫局之規範，亦能滿足臨床使用需求，並使醫院藥品支出成本效益最大化。世界各地在健康預算有限的情況下，政府醫療部門及機構皆不斷研究並評估如何在有限的預算之內提供患者最有效及最適當的治療，台灣各醫院也不例外，而在英國，其全民健保制度與近九成之公立醫院的特性，讓該國對於健康預算的分配更加謹慎小心，cost-effectiveness 亦成為 NICE (National Institute of Health and Care Excellence) 的最高原則。此次有幸獲得進修機會，在三軍總醫院臨床藥學部主任謝政智上校及國際藥物經濟暨效果研究學會亞洲區主席譚延輝博士引薦下，促成此次在英國曼徹斯特大學藥學暨驗光學系進行為期 6 個月的短期進修。此次進修目的為學習學習藥物流行病學、健康經濟評估、醫療科技評估方法學以及臨床藥學教育學等知識，以期歸國後能配合三軍總醫院之醫療特點結合在英國學習之經驗，將臨床藥事服務質與量再向上提升，藥品採購預算分配能以更實證科學、專業的方法應用分析，提供決策者最完整精準的建議；另因應藥學教育由四年改為六年制，預期能夠帶給藥學實習生更多的國外臨床藥學知識與實地應用。

第二章 過程

在曼徹斯特大學藥學暨驗光學系進修的 6 個月期間，學習指導老師為 Li-Chia Chen 副教授，Li-Chia 副教授目前為該系藥物流行病學及藥品安全中心 (Health Economics and Health Technology Assessment) 成員，並為國際藥物流行病學學會 (International Society of Pharmacoepidemiology) 跨國性鴉片類藥物利用率研究 (Global Opioid Utilisation Research) 計畫總召集人，專長研究領域為藥物流行病學及健康經濟學，包括系統性文獻回顧、隨機臨床試驗統計資料分析及健康經濟評估。短修期間適逢大學第一學期 (2017 年 9 月至 12 月) 與第二學期 (2018 年 1 月至 4 月)，在與指導老師討論後，此進修期間除進行指導老師研究團隊主要計畫鴉片類藥物測量因子量化分析之系統性文獻回顧，擔任博士班學生畢業論文統計學部分之第二校閱者，協助跨國性鴉片類藥物利用率研究線上會議及問卷製作等研究，另以助教身分參與該系大學部四年級學生專題研究-「病房專責藥師對於提升病人出院流程及各醫療層面之評估」以及擔任該系大四課程-健康經濟學工作坊之工作人員。並積極參與校內外相關學術講座、研討會及教育訓練課程，此外指導老師並安排職在該系部門會議進行專題報告與各教授與研究員分享這 6 個月研究成果與所學。

職並於短修期間觀摩布萊克本及曼徹斯特兩家 NHS (National Health Service) 區域醫院，以及英國阿斯特捷利康 (AstraZeneca) 藥廠，瞭解英國公立醫院藥局醫療服務及藥廠藥品製成流程，以下分別就主要研究及學術參與活動，分為四節詳述報告：

第一節 系統性文獻回顧

系統性文獻回顧是針對問題內的既有文獻進行的評價，使用嚴謹、可複性高且造成最低誤差的方法，有系統地搜索、分辨、選擇、評價和綜合與研究主題有關的資料。系統性文獻被認為是最好的研究文獻來源，對以實際證據為準的醫學來說是關鍵性的存在，此方法在其他領域也相當被推薦。系統性文獻回顧比文獻回顧更為詳細，包含已發表和未發表的文獻，又稱灰色文獻 (**grey literature**)，灰色文獻是系統性文獻中很重要的一部分，能為文獻大大加分，這是因為灰色文獻通常多於已發表文獻，而且比較不會有抽屜問題。灰色文獻包含了未發表的研究、報告、學位論文、會議論文與摘要、政府研究和進行中的臨床試驗。系統性文獻回顧可分為三個方向：質化 (**qualitative**)：質化的系統性文獻會總結相關研究的結果，不結合統計。量化 (**quantitative**)：量化的系統性文獻會使用統計方法結合 2 個或以上的研究結果。**meta** 分析 (**meta-analysis**)：meta 分析使用統計方法整合相關研究中各自獨立但相似的因子，然後進行總結。

而職此次短期進修所執行之系統性文獻回顧研究為嗎啡類藥物測量因子量化分析，研究族群為慢性非癌症疼痛患者，意即持續疼痛三個月以上之病患，選擇此研究主題源於在流行病學研究中，發現了多種測量因子來量化長期使用鴉片類藥物並推斷慢性非癌症疼痛患者的相關臨床結果，但是皆缺乏對選擇測量因子的系統性評估。而本系統性研究旨在鑑別和評估用於慢性非癌症疼痛患者觀察性研究中的鴉片類藥物測量指標。方法學部分在 PubMed (1975-2017)，MEDLINE (1946-2017) 和 EMBASE (1974-2017) 等線上電子資料庫採用結構化搜索策略，收納觀察性研究文獻報告用於慢性非癌症疼痛患者的鴉片類藥物使用情況。收錄的文獻質量則由 Newcastle-Ottawa 量表評估，而後提取，評估和報告關於研

究目標，設計，比較，暴露和結果測量的數據。

結果部分最終收錄 28 篇文獻使用各層級資料庫並用於不同的研究目的。在 17 篇文獻中，測量了鴉片類藥物暴露及相關臨床結果（疼痛緩解程度，醫療服務使用和成本，鴉片類藥物濫用，藥物依賴性，過量使用和藥物不良反應），當中有 4 篇研究設計為橫斷性研究文獻，測量了暴露發生率，其定義為病患領有 ≥ 1 筆鴉片類藥物處方，在 3 個月期間內使用鴉片類藥物大於 70 天，在 1 年內使用鴉片類藥物大於 9 個月，研究期間為 10 個月至 9 年。同樣，其餘 13 項回顧性隊列研究文獻在 6 個月至 5 年的研究期間內測量暴露的發生率定義為病患領有 ≥ 1 或 ≥ 2 筆鴉片類藥物處方或每日持續接受鴉片類藥物治療至少 12 週。而在僅測量鴉片類藥物暴露的 11 項研究文獻中，計有 6 項橫斷性研究測定了 DDD; $n = 4$ ，OMEQ; $n = 4$ ，接受鴉片類藥物處方數量 ($n = 3$)，接受鴉片類藥物使用者的數量 ($n = 2$) 和鴉片類藥物使用的持續時間 ($n = 2$)，研究期間為 1 至 11 年。同樣，其餘 5 項隊列研究也測量了鴉片類藥物使用的持續時間 ($n = 3$)，接受鴉片類藥物處方數量 ($n = 2$)，OMEQ; $n = 2$ ，DDD; $n = 1$ 和總劑量毫克數 ($n = 1$)，其文獻研究期間為 1 至 15 年。儘管 OMEQ 等劑量是衡量鴉片類藥物利用率的常用測量因子，但長期使用鴉片類藥物處方發生的各種測量因子的推斷結果的適當性仍然存在爭議。需要進一步的研究來驗證長期鴉片類藥物暴露相關臨床結果的測量因子之適當性。

第二節 meta-analysis 及 trial sequential analysis 等統計學

Meta-analysis 是一個在實證醫學領域常用的統計技術，用以整合知識。在醫學、工業與基礎科學的領域，嘗試自各種資訊中加以歸納。在過去的許多研究論文，研究者經常使用的文獻是這些文獻的結論合乎他們自己的研究。新的數據與新的敘述都是作者在現有的期刊加以表現用以更新其研究領域。這些方法也可稱為「部份 Meta-analysis」。因為有過去的文獻歸納知識，增加他們自己對於新數據、新的發現，而藉以更新新的知識。但是這些新的數據研究並未以確實的統計方法整合過去的數據。只是採用過去的數據以判斷比對現有的研究。而 Meta-analysis 則是將有的知識背景加以組合。不管是已出版的論文或是原始未處理的數據，以統計技術合成所有的知識。所得到的結論是基於這些資料在過去的貢獻。Glass 對 Meta-analysis 的定義如下：「Meta-analysis 是對分析對象進行分析，以統計技術對於各個體所得到的大量資料進行分析。其目的就是整合所有的發現」。在許多學門，統計分析的結果可能是平均值影響，反應比例，風險比例，相關性等。

Trial sequential analysis (TSA)，其原理就是將綜合分析視為一個多重檢定，每加入一個研究就等於再做一次綜合分析，因此，TSA 可以校正因多重檢定所造成的膨脹 P 值，降低犯第一型誤差 (type I error) 的風險，同時也可以像期中分析一樣建立一個邊界，確保結果不是因為過度膨脹而達顯著差異。TSA 的另一個功能是，可以用於判斷"逆轉勝"的可能性有多少，就像 P 值 (第一型誤差) 一樣，不犯第二型誤差的能力被稱為統計力量，第一型誤差的定義為明明沒有差異，誤認為有顯著差異；第二型誤差為明明有差異，但誤認為沒有差異。同樣的，多次檢定也會有一樣的問題，因此同樣可以畫出一個無效地帶 (futility area)，若 Z 值曲線若在該區域內，則可以聲稱這項介入是無效的。

為了學習這幾項統計學的概念與實作，職參與了倫敦大學學院 (University of College London) 的基礎 (2天) 與約克大學 (University of York) 的進階 (3天) 課程。在UCL為期2天的

基礎課程先從各項統計方法的定義開始介紹，如何搜尋並篩選欲研究的文章，接著進行文章質量分析，如何實際執行統計方法及執行過程中所需注意的相關事項，每節課程輔以練習題進行搭配，最後實際上線進行統計軟體R的操作，課程一致而連貫，讓學生可以清楚的了解核心理念的全貌。而在約克大學3天的進階課程中，參加學員有在大學念博士班的學生，研究員；政府部門衛生主管機關或業界如藥廠、生技公司從事相關工作人員等。而課程安排一開始也是方法簡介與核心概念的介紹，而後帶入經濟學與健康科技評估中統計學所扮演的角色，再接著論述了在以單一個體為層級的資料中成本效益比該如何分析，最後為課程中林林總總的統計議題做總結。同樣的課程均有相對應的練習題，而統計軟體實作的部分則是以STATA為範本進行教學，相對於免費統計軟體R，STATA的介面與語法又是一個嶄新的學習。

相關課程結束之後，指導老師提供博士班學生研究論文-「評估神經性疼痛病人藥品療效與副作用」作為範例進行實際練習，除了再度加深所學印象之外，更可藉由比較雙方統計結果得知自身學習成效，更獲得了校閱學生論文此一難得的經驗。

第三節 跨國性鴉片類藥物利用率研究

本研究起因於在過去的二十年中，隨著慢性疼痛的蔓延，美國的鴉片類藥物濫用情形不斷惡化，包括與鴉片類藥物濫用有關的死亡事件不斷增加。因此，該國已經實施了各種干預措施來解決作為公共衛生緊急事件的全國鴉片類藥物濫用危機，而加拿大和澳大利亞也觀察到了類似的趨勢。由於許多國家使用鴉片類藥物的情況日益增多，長期鴉片類處方藥物的適當性受到越來越嚴格的審查，因為依賴和濫用的風險增加，可能導致藥物過量甚至死亡。國際藥物流行病學學會（ISPE）藥物利用特別專案小組（DU/SIG）於2015年提出了一項關於跨國性鴉片類藥物利用率研究（GOUR）的倡議，以確定相關關鍵因素，如疾病流行程度，臨床指南，衛生政策以及藥品價格會如何影響藥物使用，認為此一研究將有助於開發干預措施以改進適當的處方。目前已經提出了三個關鍵的優先研究領域，包括（1）建立評估鴉片類藥物使用和副作用的方法，（2）確定與鴉片類藥物相關的臨床結果，以及（3）評估政策/法規對鴉片類藥物使用的影響和相關的問題。

指導老師身為此一研究計畫總召集人，職亦負責協助老師進行研究前文獻搜尋及整合視訊跨國會議資料，如建立各國聯絡窗口資訊，調查開會時間等；爾後於一月初召開第一次視訊跨國會議，出席國家計有美國、加拿大、瑞典、英國、南非以及台灣。會議中除交流各國現行鴉片類藥物、政策及資料庫狀況外，亦決議了後續問卷制作及研究的方向。一月份會議之後，職隨即著手製作調查問卷的內容。問卷分為三大部分：藥品部分欲了解各國現行管制藥品及鴉片類藥物之劑型、劑量，何種藥物被使用於進行鴉片成癮之替代療法，常見鴉片類藥物在接受問卷調查國家是否列入管制，各國最常被使用的管制藥品等，資料庫部分欲了解各國資料庫現況，如資料庫層級、資料收集時間、資料涵蓋區域（因部分國家不同省份有其獨立之資料庫）及其餘變項，而法規部分欲了解各國對於管制藥品及鴉片類藥物的法令以及相關作業規定。問卷製作完成後於三月初以電子郵件方式寄送，截至短修期間結束為止，已回收加拿大之問卷。

第四節 指導大學部學生專題研究與學術參訪

非常榮幸，指導老師亦同意讓職擔任藥學系大學部四年級學生專題研究的助教，與學生一同進行專題研究，題目為-「病房專責藥師對於提升病人出院流程及各醫療層面之評估」。會選擇這個題目是因為在英國，典型的住院流程將包括五個主要構面：入院，評估，治療，監測和出院。患者端在住院期間會遇到許多醫療保健專業人員，他們一同組成了不同專業的團隊。而決定是否出院通常由專業顧問人員所領導，這當中涉及許多臨床和社會資訊的整理，由於獲取這些資訊的延遲，或是出院前臨床數據以及隨後的出院病歷的變化，許多患者的出院過程可能會更為冗長。然而，研究表明，藥師的參與提高了出院程序的即時性，因為他們可以在完成出院病歷之前解決相關臨床問題。因此本研究將探討影響出院程序的即時性，臨床適當性和安全性等因素，特別是在完成出院前可能出現的任何問題。

本專題研究則選定東蘭卡夏郡 NHS 信託醫院所屬之皇家布萊克本醫院作為研究地點，該院擁有 1000 張病床以及約 70 名藥師。藥師團隊當中約有半數藥師在病房執行相關臨床藥學業務，如：檢視住院病人藥歷與處方，和其他醫療專業人員討論病人用藥及相關問題。該院理解到藥師團隊的潛力，或許可以減少患者面對漫長的出院流程。而實際上，該院病房專責藥師團隊(dedicated ward pharmacy) 研究的第一階段實施亦表明，患者再入院率下降，可相對減少醫院的成本。在研究方法部分，在為期 12 周(2017 年 11 月至 2018 年 3 月)的研究觀察期中，我們將該院的病房分為兩種類型：有/無病房專責藥師，根據不同類型的病房，採用了目標時間抽樣方案。即為在研究觀察期內，學生每週一次至病房進行 6 小時的觀察研究。在開始觀察之前，藥師會收到通知該周其所屬病房將有學生進行觀察研究。觀察結果將被記錄到學生設計好的收集表格中，該表格由三個主要部分組成：病房一般和出院過程資訊（第 1 部分），藥師病房工作事項（第 2 部分）以及學生特定感興趣有關的問題（第 3 部分）。而第 1 部分收集有關病房類型和正在觀察的藥師的資訊，包括：身為藥師年數以及在皇家布萊克本醫院擔任病房專責藥師的月數，有關每個病房出院程序的資訊也記錄在這個部分，這包括出院流程的順序以及負責每個出院階段的相關人員。第 2 部分記錄藥師在病房完成工作的次數，工作清單是根據一名醫院藥師的工作描述進行的，但記錄內容在先期研究後進行了改進，每個工作內容都分配一個號碼，有些工作可能與第 3 節中的一個特定小節有關，而且這些工作是通過編寫相關小節的字母作為鍵結（如抗生素以 A 作為鍵結字母）。第 3 部分則專門針對學生感興趣的領域，分為四個小節：藥歷紀錄（A），醫療錯誤（B），藥物相關問題（C）和抗生素管理（D），各小節的每個條目都與第 2 部分的鍵結字母以及每份問卷的問卷號碼相對應。每周學生紀錄完成的問卷統一集中後交由職保存。而觀察到的資訊則輸入至 Microsoft Access 數據庫中。在輸入過程中，輸入學生對資訊進行了交叉檢查及輸入（例：由 A 觀察，B 進行輸入），以確保資訊收集的一致性並顯示缺失的資訊。

雖然在離開英國前學生的研究尚未完成，但職在本項專題當中學習到了與學生的互動，以及藉由指導學生資料庫的設計與觀察資料的收集，更加深自己對於相關知識的熟悉度，可謂教學相長，相輔相成。亦了解到了英國藥學教育與台灣之差別之處，英國著重於教導學生獨立思考學習，理論與實作並重，藥學系學生畢業之前皆須完成專題研究並在系上進行口頭報告。台灣藥學教育已轉為六年制，在課程設計上亦可仿效歐美，加入專題課程培養學生團體組織與獨立研究之能力。

第三章 心得與建議

藥物流行病學方法學及醫療科技評估應用範圍相當廣泛，本次短期進修單位為學術機構-曼徹斯特大學藥學與驗光學系，主要向指導老師學習此一領域的方法學及其應用。以台灣為例，站在宏觀角度如衛生福利部健保署的藥品給付及支付標準共同擬訂會議、財團法人醫藥品查驗中心的醫療科技評估報告以及各學會的治療指引訂定或是修正；在軍陣醫學角度如各國軍醫院的藥審會、衛審會及裝審會的新進藥品、衛材及醫療裝備的投資評估、處方集編纂或修正。在心得感想方面，首先是我國醫療科技評估領域正處於積極發展階段，在國際各大研討會議也常常看見台灣政府官員及學者的參與，並即將成立專責的評估機構，但相關專業人才仍需培養，雖然英國 NICE 的制度相當完備透明，值得學習，但若國內如果沒有足夠的人才及知識作為後盾，實務上亦難以執行，近程方面，可以邀請國外專家學者蒞台進行學術講演或是出國短期交流，但就中長期的角度，加強人才培育（如攻讀博士、或是一年以上長期進修等）應為首要重點。第二是審查會議的透明及專業度，目前衛生福利部健保署的藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議已經將委員名單、利益揭露書、歷次會議紀錄、錄音檔及醫療科技評估報告等公開上網，朝公開透明的方向努力，但未來若能開放民眾報名以觀察員身份與會，並事前公布即將審查新藥項目，讓有興趣的民眾或相關社福團體機關代表有選擇報名與會的機會，相信可以更提高公眾參與和決策透明程度。而審查委員會的委員組成，除了現行的主管機關、勞資雙方代表、不同等級醫院代表及醫事團體代表外，若能讓部份專業導向委員參與，如衛生經濟背景專家學者、相關專業的學會或病友團體與會，職相信亦能提升民眾的信心程度。第三針對軍醫部分，在國軍醫院設置藥審會、衛審會及裝審會進行新進藥品、衛材及醫療裝備投資作業已行之有年，各委員會持續精進並以藥事經濟學及醫療科技評估方法進行審查。在現行的審查作業中，特別是一次性投入大量金額的醫療裝備（以三總為例，每年投資醫療裝備金額約數億元），成本分析除了固定成本外（如裝備購置金額、折舊金額及其他耗用成本如水、電、員工薪水等），變動成本中最重要的參數—每月儀器使用量通常還是來自於申請單位的預估值，然而此一預估值的不確定性太大，可能跟使用的臨床醫師意願、同儕醫院的競爭、新醫療科技的研發上市時間等因素有關，因此可以利用衛生經濟學的決策分析模型方法學處理不確定因素，針對該項投資未來可能影響的主要參數進行敏感度分析，在事前建立較精準的評估報告，提供上級長官與決策者更完整的資訊。

最後，要誠摯感謝國防部及醫院各級長官支持鼓勵，讓職有此機會進行這次為期 6 個月的短期進修，特別是在藥物流行病學、臨床藥學與醫療科技評估方面的知識，前者在國內是屬於一門較為新興的學問，而後二者是國內相關衛生主管機關相當重視且應用甚廣的領域，亦與職未來工作有重要的關係，有幸在曼徹斯特大學承蒙指導老師 Li-Chia Chen 細心教導並與其他研究同仁密切交流，深感獲益良多，未來仍將在此一領域繼續鑽研學習，並積極貢獻所學，期能在職場及社會相關領域奉獻並與各先進交流討論。