

藥物經濟學簡介

文 / 王繼娟

隨著醫療科技的進步與人口老化，醫療支出的上升為一必然趨勢。自全民健保開辦以來，健保支出金額由民國85年的2,284億元逐年成長，至民國101年，健保總支出已達4,859億元，其中藥品支出已逾1,200億元，約占總額的25%。^{1,2}因此，如何有效運用健保資源並合理控制支出，已成為健保的一項重要課題。而藥物經濟學(Pharmacoeconomics)即為一項探討健保資源分配與成本控制的重要工具。

何謂藥物經濟學？

藥物經濟學的定義為「描述與分析藥物治療對於醫療體系以及社會造成的成本」(The description and analysis of the costs of drug therapy to health care systems and society)。³⁻⁵藥物經濟學研究需以科學方法定義、測量、並比較各種不同治療方式的成本及治療效果。由於醫藥科技評估包含了許多不同的面向，如臨床療效、財務影響、人道考量等，藥物經濟學研究往往需整合經濟學、流行病學、醫學、藥學、及社會科學等多種不同領域的研究方法，為一跨領域(multidiscipline)研究學門。藥物經濟學的研究結果將提供臨床工作者與健保決策者各種藥物治療之間相關的成本效益(cost-effectiveness)，以期在有限的臨床與健保資源下，提供最佳的醫療服務。

藥物經濟學的研究方法³⁻⁶

評估藥物經濟的方法主要有四種：最低成本分析(Cost-Minimization Analysis)，成本

效益分析(Cost-Effectiveness Analysis)，成本效用分析(Cost-Utility Analysis)，以及成本收益分析(Cost-Benefit Analysis)。

以下分別簡介這四種藥物經濟學的研究方法，以及進行藥物經濟學研究時的幾個主要變項。

◎ 最低成本分析

(Cost-Minimization Analysis)：

此種研究方法假設要進行比較的幾種治療選項皆有相同的治療效果，因此療效的部分不需比較，只需考慮各種不同治療選項間的成本，並以成本最低的治療為優先考量。常見的例子為同成分的處方藥與學名藥比較(或是學名藥間相比較)。

假設處方藥與學名藥的治療效果相同，則

我們會選擇成本較低的藥品進行治療。然而，由於大部分的藥物有不同的治療效果及副作用(如：抗生素或降血壓藥品)，並不符合相同療效的假設，因此不適用於最低成本分析方法。

◎ 成本效益分析(Cost-Effectiveness Analysis)：

不同於最低成本分析，成本果效(效益)分析同時考量不同治療選項的成本以及治療效果，並以臨床上的自然單位(natural units)來呈現藥物的療效(如：存活天數的延長、血糖控制程度、住院天數的減少等)。因此，即使要比較的藥物療效不同，只要可以將療效以同樣的自然單位測量，便可以進行成本效益分析。常見的一個例子為proton pump inhibitors與H2 blockers對於胃食道逆流(gastroesophageal reflux disease, GERD)症狀緩解的比較。利用成本效果分析方法，我們可以計算出病人使



用 proton pump inhibitors 或 H2 blockers 達到 GRED 症狀緩解的平均成本，進而比較兩種治療達到相同療效時所需的成本。雖然成本效果分析已突破了最低成本分析所要求相同療效的限制，但是此種分析方法仍然要求治療選項的效果需以同樣的自然單位測量。

◎ **成本效用分析 (Cost-Utility Analysis)**：雖然成本效益分析以自然單位（如：存活年限的延長）作療效評估，但是對於某些患者（如癌症病人），雖然生命年限被延長，但生活品質卻可能十分低落。因此，成本效用分析進一步將病患的生活品質納入考量，以效用 (utility) 來評估不同藥品間的治療效果。不同於成本效益分析以自然單位（如：存活年限的延長）作療效評估，成本效用分析將病患罹病的時間換算為健康的時間 (quality-adjusted life-year, QALY) 來測量療效，而“效用”則是用來轉換罹病時間與健康時間的一個加權指數，以 0 代表死亡，1 表示完全健康。例如某癌症治療可以延長患者兩年壽命，但病患的生活品質（即“效用”）測量後為 0.3，則在成本效用分析中，此治療的生命延長效果為 $2 \times 0.3 = 0.6$ 年，而不是以兩年來計算。然而成本效用分析最大的困難也在於效用的測量，因為生活品質目前尚未有標準的量化方法。

◎ **成本收益分析 (Cost-Benefit Analysis)**：成本收益分析將成本與治療效果皆以金錢單位來表示，因此可以清楚顯示不同療程的成本以及所帶來收益之變化。此外，由於療效以金錢單位表示，因此成本收益分析可用於比較不同類別的藥品或治療計畫，如：成本應投資在疫苗注射？或是糖尿病衛教？而此類研究方法最大的限制則是在於如何以金錢來衡量生命的價值（如：一年的生命值多少錢？）。

由以上四種藥物經濟學的研究方法可知，在進行藥物經濟學研究時，療效的測量方式與研究方法有著密切的關係。除了療效外，藥物經濟學研究的另一個重要面向為成本 (cost) 的評估。成本大致上可分為三大類：直接成本 (direct costs)、間接成本 (indirect costs)、與無形成本 (intangible costs)。顧名思義，直接成本包含與藥物治療直接相關的費用，如：藥品

價格、看診費用、藥物治療所需的人力與耗材成本等；間接成本則是病患或是社會因為藥物治療所需付出的相關成本，如個人或社會的生產力下降；無形成本則包含由疾病或是藥物治療所帶來的疼痛、焦慮等身心症狀。而成本的估計，與藥物經濟學研究的觀點 (perspective) 有著密切的關聯。舉例來說，若是以健保局的觀點進行藥物經濟學評估，則藥品的給付價格以及藥物治療所產生的相關醫療給付（如：藥師調劑費、藥物可能產生的副作用及其相關治療）就必需納入考量；若是由病患的觀點進行研究，則藥品自付額的高低、治療所衍生的其他醫療花費（如：住院費用）、以及因疾病治療而減少的薪水收入等就必須納入分析。

藥物經濟學的應用³⁻⁶

藥物經濟學可以應用的範圍相當廣泛，除了可以比較不同藥品間的成本效益外，藥物經濟學的概念也可應用於非藥物治療的選項（如：手術或復健治療），以及其他醫療相關的服務（如：高診次居家藥事照護、護理之家病患用藥評估）。此外、藥物經濟學的知識與研究方法往往被應用於醫療決策制定上 (medical decision making)。近年來，藥物經濟評估已被納入健保藥品給付的參考資訊⁷。對於醫療機構來說，藥物經濟學研究可提供醫療院所藥品的成本效益評估，以作為引進新藥時的參考。藥物經濟學資訊也可協助患者以及臨床工作者選擇最符合成本效益的治療。

結語

隨著醫療成本的上升，在資源有限的情況下，藥物經濟學評估的重要性也與日俱增。目前藥物經濟學不僅應用在健保給付決策與臨床治療選擇上，越來越多藥廠也將藥物經濟學研究納入早期臨床試驗中，以顯示產品的成本效益特性。雖然藥物經濟學研究提供了許多在醫療決策上有用的資訊，藥物經濟學的研究方法仍有許多限制，如成本的評估、研究觀點的選擇、生活品質的測量等，因此，醫師與醫療決策者在參考藥物經濟學研究時，也應當多方參考其他證據，以更全面的角度來評估藥品的成本與療效。

(本篇轉載景福醫訊第 31 卷第 6 期)

編按：作者為台大藥學系助理教授，請參見 63 期臺大藥刊第 19 頁之「新任教師介紹」

參考資料

1. 衛生福利部中央健康保險署．衛生福利部全民健康保險會 第 1 屆 103 年第 1 次委員會議 - 102 年 12 月份 全民健康保險業務執行報告．2014.
2. 衛生福利部統計處．民國 101 年國民醫療保健支出 (NHE). http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4534. Accessed March, 5, 2014.
3. Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF. Principles of Pharmacoeconomics. 3rd ed. Cincinnati: Harvet Whitney Books Company; 2005.
4. Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
5. 譚延輝．藥事經濟學入門．台北市：九州圖書；民 89.
6. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharm - acoeconimics. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
7. 財團法人醫藥品查驗中心．醫藥科技評估 Q&A. <http://www2.cde.org.tw/FAQ/HTA/Pages/%E9%86%AB%E8%97%A5%E7%A7%91%E6%8A%80%E8%A9%95%E4%BC%B0.aspx>. Accessed March 10, 2014.

喹唑啉 -4- 酮衍生物作為第六亞型組蛋白去乙酰酶 (HDAC6) 抑制劑及其對於阿滋海默症之治療

文 / 余兆武

組蛋白去乙酰酶 (Histone Deacetylase, HDAC) 為表觀遺傳學 (epigenetics) 中一類熱門的研究標的，此類酵素可以將組蛋白中離胺酸 (lysine) 上的乙酰基切除，使組蛋白與 DNA 骨架緊密結合，進而達到抑制特定基因表現的效果，且不需改變 DNA 原有的序列。然而在此類酵素中，雖然其活性中心的序列皆高度相似，但其第六亞型，HDAC6 的主要受質為 α -tubulin, HSP90 等等，而非一般所知的組蛋白；且 HDAC6 也被發現與細胞中異常蛋白質的代謝有關，而許多神經退化性疾病正是因為特定的異常蛋白質累積所造成，因此 HDAC6 抑制劑也成為研究神經退化性疾病的一個有利工具。

為了發展治療退化性神經疾病如阿茲海默症的藥物，本研究設計了一系列的組蛋白去乙酰酶第六亞型 (HDAC6) 的選擇性抑制劑，經由四至五步的化學反應合成了喹唑啉 -4- 酮 (quinazolin-4-one) 的衍生物，並在其上加入該

酵素表面作用官能基及鋅離子螯合基團。根據酵素抑制實驗結果，此系列化合物對於 HDAC6 可達到一至二位數 nM 的抑制活性，而對於其他亞型也有 60 至 500 倍以上的選擇性；同時這些化合物也具有抑制 β 類澱粉蛋白 (beta amyloid, A β) 聚合及促進神經生長的活性，並能提高神經間的突觸活性；在 A β 病變的小鼠動物上也有明顯的改善效果。在毒性方面，此系列化合物在高濃度時，對於神經細胞沒有明顯的毒性；對於 CYP450 與 hERG 等藥物交互作用與心毒性相關的蛋白質也沒有明顯的抑制活性。因此，此類化合物具有進一步優化成為候選藥物的潛力。

註：本論文發表於 *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 56, (17), 6775-6791，作者為本系博士班畢業生。本篇同時獲 102 學年度臺大醫學院研究生優秀著作獎佳作。

半乳糖標靶微脂粒點鼻疫苗之黏膜免疫研究

博班 / 王筱雯

癌症免疫療法之癌症疫苗，是期望用自身免疫系統清除癌化細胞，將癌細胞表面之特殊抗原片段，運用載體包覆送至抗原呈現細胞，並引發後續免疫活化，一旦免疫系統辨識產生效應後，即會針對性的攻擊癌細胞，為一安全、低副作用、及高效益的治療方式；若能誘導體內防禦系統清除癌化細胞，使之辨識、抵抗，最後保留其記憶性，比起藥物治療更為專一性且有效。為了發展此研究，對於正確的送入抗原呈現細胞，必須要有良好的標靶系統輔助，以及載體輸送系統也需具有保護抗原不被體內酵素分解的能力，才能引發足夠的免疫效力。目前，表面修飾專一性配體之微脂粒，已被證實可提高標靶特定細胞之效率，而醣基修飾可被具有 C 型凝集素受體之抗原呈現細胞辨識，並幫助細胞進行胞吞作用，提高疫苗活性和增加後端免疫的效力。抗原呈現細胞表面上的 Macrophage galactose binding lectin (MGL) 受體是 C 型凝集素受體家族中可以辨識 Galactose 和 N-Acetylgalactosamine 結構的受體，可以增進抗原呈現細胞胞吞外來物質之能力。

本篇論文研究目的是在小鼠動物模式上建立鼻黏膜巨噬細胞標靶疫苗，以半乳糖標靶微脂粒作為載體，利用微脂粒包覆抗原 OVA，同時於表面修飾半乳糖結構以標靶巨噬細胞膜上 C 型凝集素受體，評估不同載體疫苗之免疫力。

在細胞實驗中顯示，巨噬細胞能吞噬最多的半乳糖標靶微脂粒。半乳糖標靶微脂粒亦能誘導釋放較多的細胞激素 tumor necrosis factor- α 和 IL-6。動物實驗顯示，由鼻黏膜途徑給予兩次半乳糖標靶微脂粒免疫後之老鼠，在鼻沖洗液和肺沖洗液中發現能誘導產生較高的 OVA 專一性 s-IgA 抗體和血清 OVA 專一性 IgG 抗體。因此認為，利用半乳糖修飾微脂粒當作抗原運輸載體，能有效誘發巨噬細胞吞噬，進一步提升抗原專一性之體液免疫反應和細胞免疫反應，具有做為癌症免疫相關治療之潛力。

註：本論文發表於 *Acta Biomaterialia*, 2013, 9 (3), 5681-5688，作者為本系博士班學生。本篇同時獲 102 學年度臺大醫學院研究生優秀著作獎佳作。

