

Ⅱ：分担研究報告

研究 5

薬物使用のモニタリング調査に関する国際比較研究

薬物使用のモニタリング調査に関する国際比較研究

分担研究者：和田 清（埼玉県立精神医療センター 依存症治療研究部）

研究協力者：嶋根卓也（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部）

【研究要旨】

【目的・方法】台湾は日本統治下で、世界で初めて阿片乱用・依存問題を実質的に解決した国である¹⁾。その手法は、日本と台湾との共同による Harm Reduction 政策であった¹⁾。しかし、戦後、状況は変わり、台湾では 2005 年に薬物乱用者間での HIV 感染が爆発的に拡大し、2006 年からメサドン療法、注射器・針の配付政策といった Harm reduction 政策を実施している。その結果、静脈注射による薬物使用者の HIV 感染を劇的に阻止することに成功した。この種の Harm Reduction 政策は HIV 感染者の少ないわが国²⁾では導入されるべき政策ではないが、台湾での薬物使用者による HIV 感染の爆発は薬物乱用に付随しがちな HIV 感染の潜在的爆発力を象徴しており、その意味ではわが国も決して油断してはいけない問題である。一方、日本は NPS(New Psychoactive Substances)問題に苦しみながらも、何とかこの問題を克服した実績があるが、台湾は NPS 問題が社会問題化しており、その対策に苦慮している。そこで、わが国は台湾に対して、NPS 対策についての知見を提供し、台湾はわが国について HIV 感染対策としての Harm reduction 政策についての知見を提供するという相互に学ぶシンポジウムを開催した。

【結果・考察】薬物乱用・依存問題は世界的な問題でありながら、乱用・依存状況の背景には、それぞれの国毎の諸事情があり、世界一律の政策実施は事実上難しい。そのことは日本と台湾とでも同様であるが、他国で何が起きており、どのような対策を講じているのかを相互に理解することは、現状に対する点検の意味でも、また、将来に対する備えの意味でも大切なことと思われる。

以上のような趣旨から、今回のシンポジウムは意義の大きいものであったと考える。

A. 研究目的と研究方法

上記研究要旨に基づいて、2018 年 7 月 17 日、国立精神・神経医療研究センターにて、「薬物依存症について相互に学ぶ日台シンポジウム」を開催した。

シンポジウムのスケジュールは掲載資料の通りである。

参加者数 70 数名であり、関心を持たれた方が多いことを実感した。

(倫理面への配慮)

なお、本シンポジウムは埼玉県立精神医療センター倫理委員会にて、「埼玉県立精神医療セ

ンター倫理委員会設置要綱第 2 条 2(1)の研究には該当せず、倫理委員会では審査を要しない」と判断された。

B. 研究結果

各シンポジストの発表内容を掲載資料として、順に掲載したが、各演者の講演テーマは以下の通りである。

I. 薬物乱用・依存状況

■日本の薬物乱用・依存状況－“危険ドラッグ”問題を含めて

嶋根卓也

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 薬物依存研究部
心理社会研究室長

わが国の薬物乱用・依存状況の変遷と今日の状況を全国住民調査、全国中学生調査、全国精神科病院調査の結果から紹介し、特に、「危険ドラッグ」乱用問題について発表した。

■台湾の薬物乱用・依存状況－“危険ドラッグ”問題を含めて

李 志恒

高雄医学大学理事、薬学部教授
台湾薬学会理事長、台湾毒物学会理事長
台湾の薬物乱用・依存状況について、日本統治時代のあへんに対する Harm Reduction 政策から今日までについて紹介した。さらに、HIV 感染の爆発による Harm Reduction 政策の導入と最近の NPS(New Psychoactive Substances) 問題の状況を発表した。

II. “危険ドラッグ”問題への対応

■合成カンナビノイド検出技術の開発

船田正彦

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 薬物依存研究部
依存性薬物研究室長

乱用薬物に合成カンナビノイドが含まれているかを検出する新しい検出法について発表した。

III. 医療的対応の現状

■日本での医療・司法の対応関係と今日的取り組み－SMARRPの導入－

松本俊彦

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 薬物依存研究部 部長
わが国の NPS 乱用・依存状況について、全国精神科病院調査の結果を紹介するとともに、薬物依存症者に対する認知行動療法プログラム：SMARPP について発表した。

■台湾での医療・司法の対応関係と今日的取

り組み－Harm Reduction 政策のインパクト－
衛 漢庭
台北市立総合病院 昆明防治中心
精神科主治医師

2005 年からの薬物乱用者間での HIV 感染爆発に対して、2006 年から導入されたメサドン療法、注射器・針の配付政策といった Harm reduction 政策について発表した。

C. 考察 及び D. 結論

薬物乱用・依存問題は世界的な問題でありながら、乱用・依存状況の背景には、それぞれの国毎の諸事情があり、世界一律の政策実施は事実上難しい。そのことは日本と台湾とでも同様であるが、他国で何が起きており、どのような対策を講じているのかを相互に理解することは、現状に対する点検の意味でも、また、将来に対する備えの意味でも大切なことと思われる。

以上のような趣旨から、今回のシンポジウムは意義の大きいものであったと考える。

E. 参考文献

- 1) 劉 明修：台湾統治と阿片問題．山川出版．1983.
- 2) 和田 清、小堀栄子：薬物依存と HIV/HCV 感染－現状と対策－．日本エイズ学会誌 13(1): 1-7, 2011.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

薬物依存症について 相互に学ぶ日台シンポジウム

I. 薬物乱用・依存状況

- ・日本の薬物乱用・依存状況－“危険ドラッグ”問題を含めて
嶋根卓也

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 薬物依存研究部 心理社会研究室長

- ・台湾の薬物乱用・依存状況－“危険ドラッグ”問題を含めて
李 志恒

高雄医学大学理事、薬学部教授、台湾薬学会理事長、台湾毒物学会理事長

II. “危険ドラッグ”問題への対応

- ・合成カンナビノイド検出技術の開発
船田正彦

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 薬物依存研究部 依存性薬物研究室長

III. 医療的対応の現状

- ・日本での医療・司法の対応関係と今日的取り組み
－ SMARRP の導入 －

松本俊彦
国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 薬物依存研究部 部長

- ・台湾での医療・司法の対応関係と今日的取り組み
－ Harm Reduction 政策のインパクト －

衛 漢庭
台北市立総合病院 昆明防治中心
精神科主治医師

2018年7月17日 10:00～16:30

会場：国立精神・神経医療研究センター 研究所3号館1Fセミナー室

コーディネーター：和田 清（埼玉県立精神医療センター 依存症治療研究部長）
戴 伸峰（中正大学 准教授）

問い合わせ先：国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 薬物依存研究部
〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1

－ 通訳付き、参加費無料、事前登録不要 －

主催：厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
「薬物乱用・依存状況等のモニタリング調査と薬物依存症者・家族に対する回復支援に関する研究」

研究代表者：嶋根卓也 研究分担者：和田 清



日本藥物濫用・依賴狀況 -包括危險藥物引發的問題-

嶋根卓也

shimane@ncnp.go.jp

國立研究開發法人 國立精神・神經醫療研究中心
精神保健研究所 藥物依賴研究部 心理社會研究室長

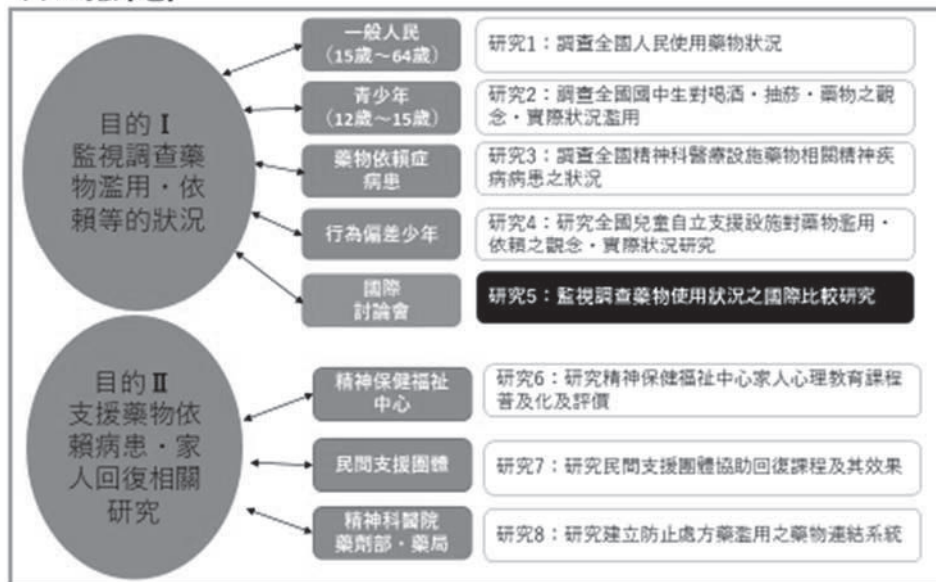


Copyright © 2017 National Center of Health and Psychiatry (NCNP) 1

【頁面 1】

我是剛才提到的嶋根卓也。請各位多多指教。我研究領域為公眾衛生，主要負責藥物使用相關免疫學研究。今天將談論日本藥物濫用・依賴的狀況。從台灣到日本的 Dr. Wei（衛先生），在今年 3 月在台北的醫院初次見面，之後在 4 月拜訪我們的研究所，並且一同策劃今天的討論會。有幸在短時間內和他見面 3 次，我真的覺得非常高興。

平成29年度(2017年) 厚生勞動科學研究費補助款
醫藥品・醫療機器等規範科學政策研究事業
監視調查藥物濫用・依賴狀況等及支援藥物依賴病患・家人回復相關研究 (研究代表人：嶋根卓也)



【頁面 2】本討論會由我擔任研究代表人的研究團隊舉辦。委託和田醫師進行「監視調查藥物使用相關國際比較研究」為主題的研究。託和田醫師和台灣各位醫師的福，才能在和日本關係密切的鄰近國家台灣，成功舉辦聯合討論會，謹在此感謝各位的幫忙。

第四次防止藥物濫用五年戰略 (2013-2018)

1. 加強教育青少年、家庭及地區社會，提升規範觀念，推動事先防止藥物濫用
2. 加強安排藥物濫用者接受治療・協助回歸社會，以及支援其家人，徹底防止再次濫用
3. 徹底消滅秘密販售藥物組織、取締末端濫用者，以及監視、指導日漸多樣化的濫用藥物案例
4. 徹底實施防堵對策，阻止藥物流入國內
5. 推動國際合作、協助，阻止偷渡藥物

減少供應 (Supply Reduction)
降低需求 (Demand Reduction)

3

【頁面 3】日本藥物政策稱為「防止藥物濫用五年戰略」。現今進行的是第四次五年戰略。如同各位看到的，除了取締藥物和防堵藥物對策外，也非常重視教育啟發青少年，以及防止藥物濫用者再次濫用。此處提到的防止再次濫用，提指安排藥物濫用者進行治療，以及協助其回歸社會、支援其家人等。日本的藥物政策以減少供應 (Supply Reduction) 和降低需求 (Demand Reduction) 為中心，減緩傷害 (Harm reduction) 並未包括在政策裡。這部分可能會和台灣的做法不同。

藥物濫用・依賴相關免疫學研究

- 一般人民 (15歲~64歲)
- 青少年 (12~15歲、中學生)
- 精神科醫療設施

在治療藥物濫用者・協助回歸社會及支援其家人，以防止再次濫用方面，最重要的莫過於持續掌握實際狀況以及適當給予指導。厚生勞動科學研究中，希望藉由探討調查藥物依賴性・精神毒性、濫用相關意識・實態，以及治療依賴症、提供支援之相關機關合作・對應和推出有效課程，來支援藥物依賴症的病患。
(引用自「第四次防止藥物濫用五年戰略」以及「根絕危險藥物濫用之緊急對策」，2017)

【頁面 4】我們藥物依賴研究部為了掌握日本國內濫用・依賴藥物實際情況，在全國進行 3 個調查。分別是以 15 歲至 64 歲一般人民為對象的家庭調查、12 歲至 15 歲國中生為對象的學校調查，以及全國精神病醫院病患為對象的醫院調查。

到底有多少人使用過藥物？

全國會使用過藥物的國民 超過200萬人



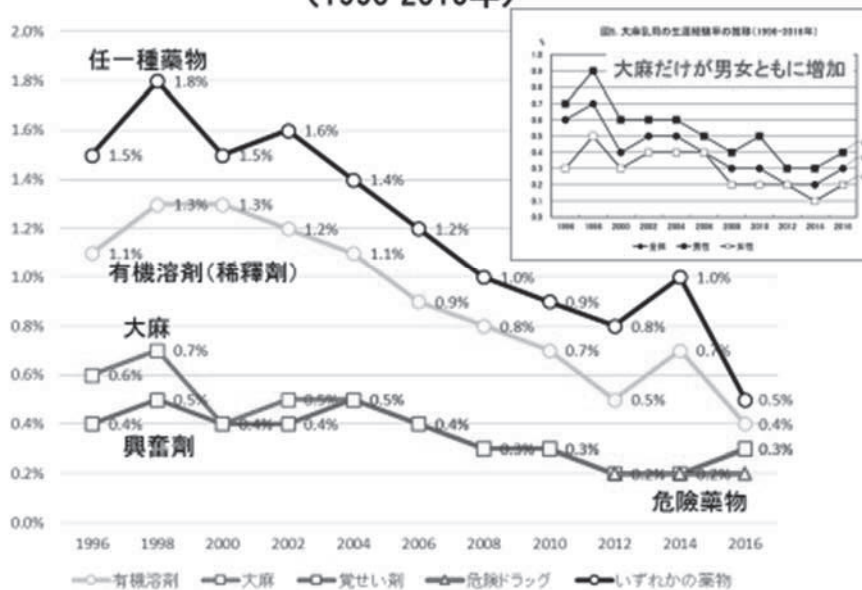
藥物濫用終生盛行率之變化(1995-2017)



在「大麻」濫用最嚴重的年代 藥物濫用歐美化

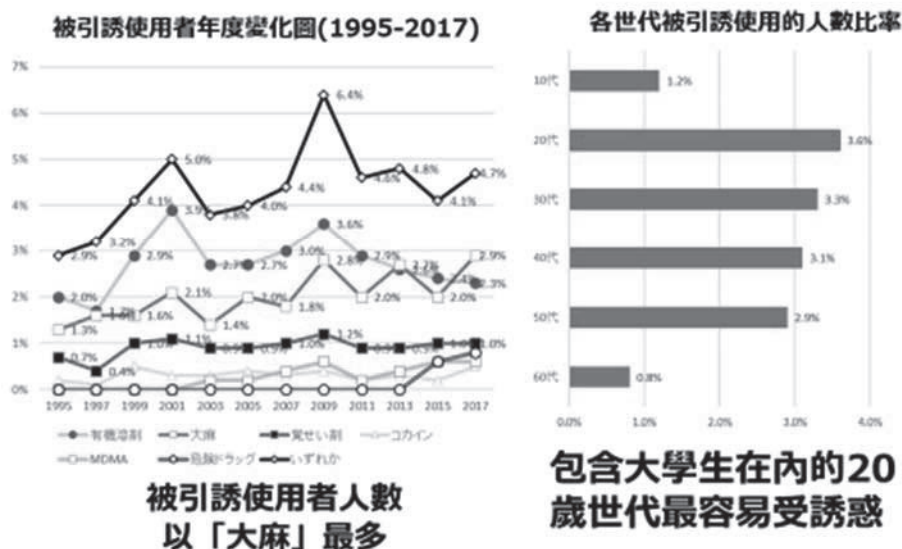
【頁面 5】首先，說明一般人民使用藥物的狀況。有使用過興奮劑、大麻、危險藥物等違法藥物的人民，日本全國約 200 萬人左右。其詳細內容依序為大麻（約 130 萬人）、有機溶劑（約 100 萬人）、興奮劑（約 50 萬人）。本調查自 1995 年開始隔年度實施，右側圖表是終生盛行率(lifetime prevalence)的演變。目前為止，稀釋劑等有機溶劑是濫用最普遍的藥物，但已逐漸減少。另一方面，持續增加的是大麻。在 2017 年調查中，有機溶劑和大麻的排名互換，大麻成為濫用最嚴重的藥物。危險藥物從 2013 年開始納入調查項目裡，一年比一年還要少。興奮劑和 MDMA 則是持平。

國中生(12~15歲)藥物使用終生盛行率變化 (1995-2016年)



【頁面 6】接著，是國中生成使用藥物的狀況。全體呈現減少趨勢，使用藥物的終生盛行率停留在 0.5%。但是，2014 年至 2016 年為止，大麻使用率持續上升中。

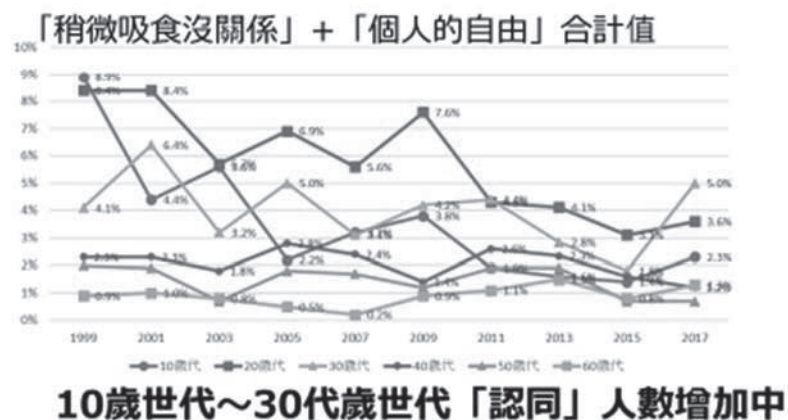
「有這種東西？」被引誘使用的人



【頁面 7】那麼，為何現在日本國內吸食大麻的人數不斷增加呢？第一個是被引誘吸食大麻的人年年增加。在長達 20 年的監視期間內逐漸成長，最後成為數值最高的藥物。尤其是 20 歲世代~30 歲世代的年輕人階層，被引誘吸食大麻的人數最高。

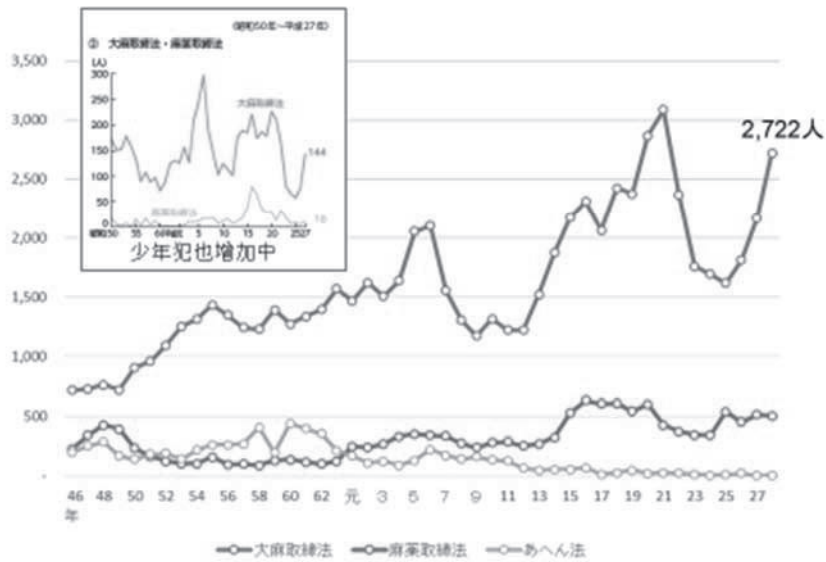
對於大麻受到法律規範一事

1. 法律規範以前，不管有什麼事都不應該吸食
2. 受到法律規範，所以不應該吸食
3. 受到法律規範，但稍微吸食沒關係
4. 不必受到法律規範，這是個人的自由
5. 不清楚・無法判斷



【頁面 8】而在年輕人階層中，可以看到對於吸食大麻的觀念已和以往不同。雖然大麻受到法律規範，例認為「稍微吸食沒關係」和「這是個人的自由」的年輕人愈來愈多。

違反大麻取締法等 遭到檢舉人數增加中 (平成29年版(2017年)犯罪白書)

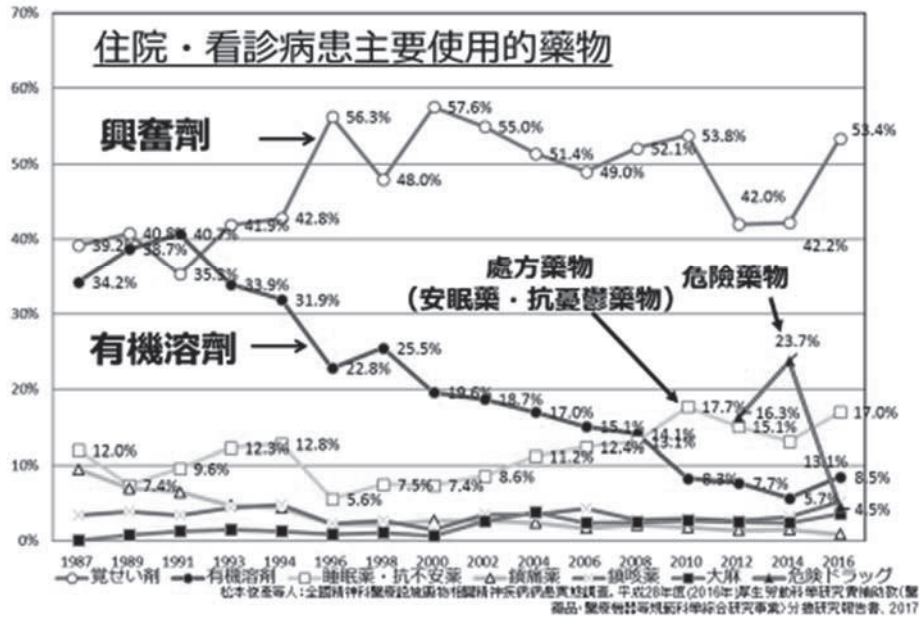


【頁面 9】再來，因為違反大麻取締法而遭到檢舉的人，以及大麻扣壓量也逐漸增加。整體看來，日本國內大麻流通量增加，容易取得大麻，且年輕人階層普遍認同吸食大麻，是造成大麻吸食者人數增加的原因。

危險藥物的盛行和減少

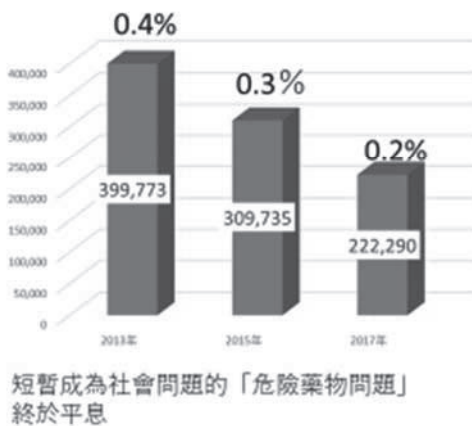
【頁面 10】接著要說明的，是日本國內危險藥物（NPS）使用狀況。

精神科醫療設施的藥物依賴病患



【頁面 11】這一頁是全國精神病醫院住院或就診的藥物使用障礙病患主要使用藥物。這是說到的「主要藥物」，是指現今臨床上，和精神科症狀關係最密切的藥物。2012 年出現使用危險藥物的病例，2014 年達到高峰，之後急遽減少。

危險藥物終生盛行率人數減少中 (2013年~2017年)



知道危險藥物害處的比率

82.5%

(和前次調查結果持平)

知道指定藥物制度的比率

50.1%

(和前次調查結果持平)



【頁面 12】危險藥物的病例有幾個特徵。第一個是年紀輕。相較於興奮劑病例（39 歲）和安眠藥病例（38 歲），NPS 病例平均年紀只有 28 歲，非常年輕。此外，男性比率偏高也是其特徵之一。危險藥物病例中有 90%為男性。興奮劑病例常看到的病患參與反社會集團現象，反而在危險藥物病例中不常見。



危險藥物(NPS)盛行背景

容易取得:透過專賣店、網路、自動販賣機販售,價格比興奮劑便宜

販售時強調合法性:日本僅制定法律規範單純持有、使用興奮劑等。販售時強調危險藥物「合法」。

專賣店



自動販賣機

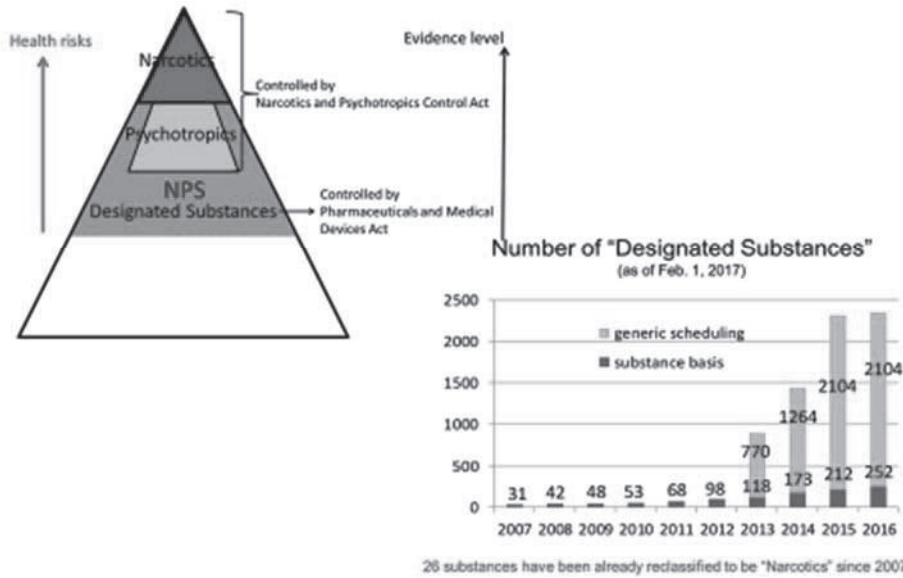


13
Pics from Ministry of Health, Labour and Welfare, JAPAN

【頁面 13】那麼,各位可以思考一下日本國內危險藥物流行的背景因素。首先,原因之一為容易取得。販售照片中危險藥物的店舖,在鬧區裡隨處可見。危險藥物和興奮劑相比價格便宜,甚至還出現販售危險藥物的自動販賣機。除了容易取得外,強調販售合法也是造成危險藥物流行的推手之一。

【頁面 14】然而，2014 年時發生危險藥物使用者在東京鬧區駕駛汽車，發生暴衝造成行人傷亡的事故。

作為危險藥物對策的指定藥物制度



Adapted from Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, JAPAN

【頁面 15】日本危險藥物對策是以指定藥物制度為中心，制定法律加以規範。指定藥物制度是不必經過指定為麻藥時，所必要的動物實驗，只要評估對中樞神經系統的影響是，是能在短時間內就將其規範的系統。登錄為指定藥物的物質，除了限制進口、製造、販售等之外，也禁止單純持有和使用。採用統一指定擁有類似構造的物質的統一規範（generic scheduling），現今已有超過 2000 種物質列入指定藥物。此一部分船田醫先生會再進一步詳細解說。

加強指定藥物制度(2014年~)

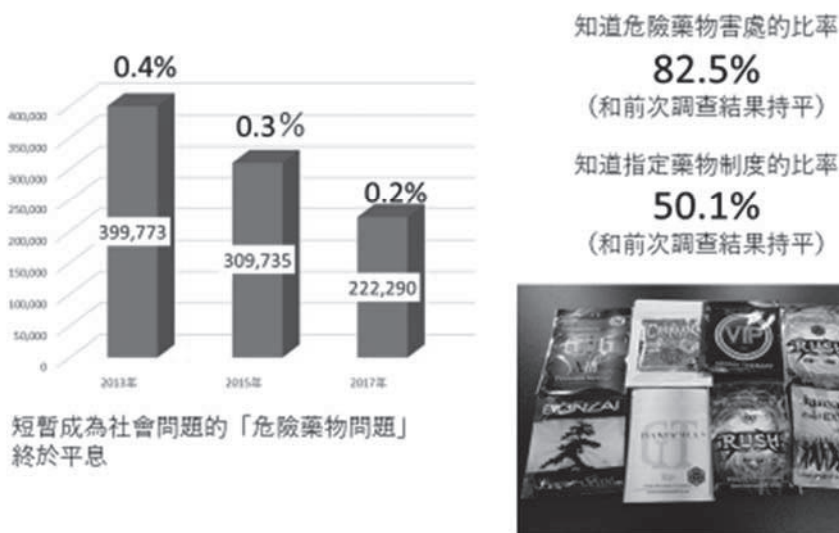
命令檢查
 能命令檢查疑似販售指定藥物等物品的店舖
 命令停止販售、命令停止廣告
 能命令被檢查疑似販售指定藥物等物品的店舖，停止製造、進口、販售、贈與、廣告該物品以及類似之物品



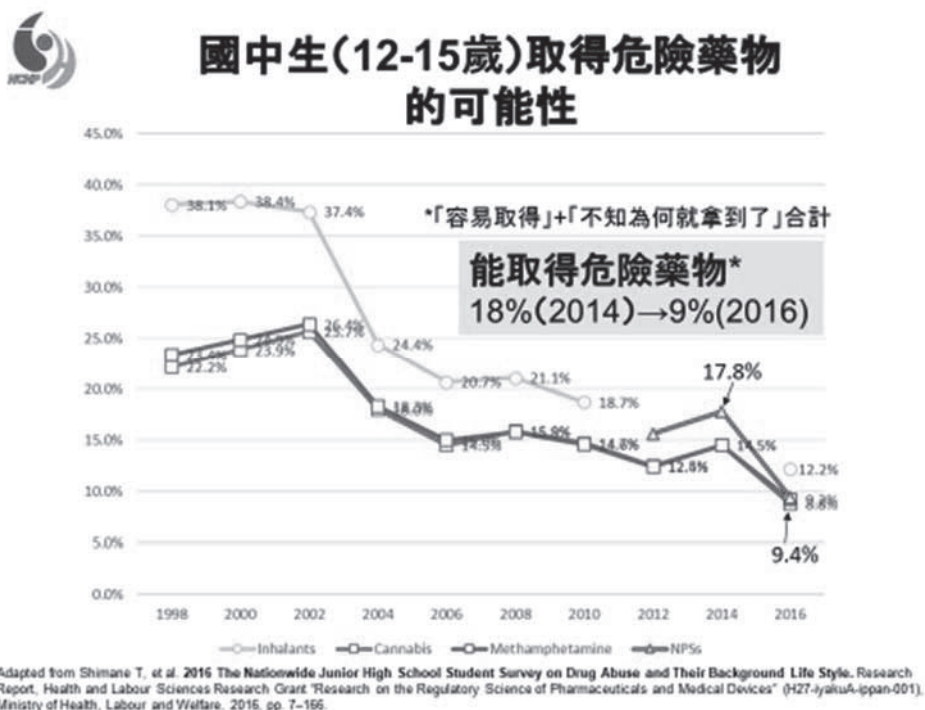
Adapted from Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, JAPAN

【頁面 16】並且，也發出檢查命令或停止銷售命令，限制銷售端。藉由加強指定藥物制度，全面清空銷售危險藥物的店舖。

危險藥物終生盛行率人數減少中 (2013年~2017年)



【頁面 17】結果，危險藥物的使用者一年比一年減少了。

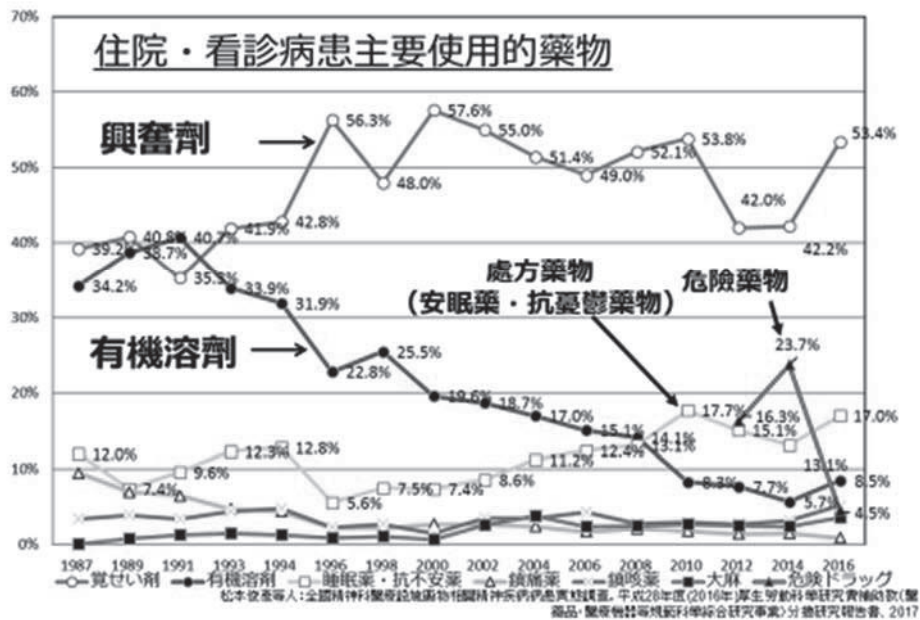


【頁面 18】 國中生取得危險藥品的機率也大幅度地減少了。(從 18%降低為 9%)

危險藥物之後再來是什麼？

【頁面 19】 目前危險藥物的問題已經平息，最後說明今後應關注的藥物使用。

精神科醫療設施的藥物依賴病患



【頁面 20】請參閱本圖表的黃線。安眠藥、抗焦慮劑，以及所謂的苯二氮平類藥物為中心的處方藥依賴病例逐漸增加。現在，此類藥物依賴症已超越危險藥物，病患人數僅次於第一名的興奮劑。

濫用醫藥品排名

精神科醫療設施物質使用障礙病患調查

安眠藥・抗憂鬱藥物

- Etizolam
- 氟硝西泮
- 三唑侖
- 唑吡坦
- Vegetamin®
- 硝甲西泮
- Brotizolam

鴉片類止痛藥

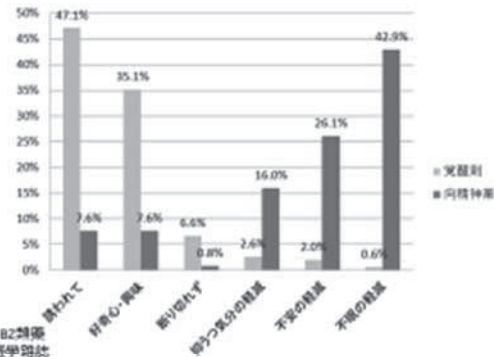
- 噴他佐辛
- 丁基原啡因
- 曲馬多
- 嗎啡
- Stadol
- 吩坦尼

松本俊彦, 伊藤翼, 高野步, 谷淵由布子, 船田大輔, 立森久照: 全國精神科醫療設施藥物相關精神疾病患者調查調查. 平成28年度(2016年)厚生労働科学研究費補助款 醫藥品・醫療機器等規制部政策研究事業 監視調査濫用・依賴含危險藥物之藥物濫用狀況及支援藥物依賴患者回歸社會相關研究(研究代表人: 嶋根卓也) 總整理: 分擔研究報告書, pp101-136, 2017.

【頁面 21】我們在此提出依替唑仑、氟硝西泮、三唑仑等短時間作用型藥劑的濫用報告。

安眠藥濫用者特徵

- 年輕女性居多
- 和暴力團體、行為偏差群體之間的關係薄弱
- 曾被逮捕・輔導的人少
- 開始濫用的動機不同
- (是否罹患導致濫用之疾病)
- 無法適當使用藥劑本身就是臨床上主要課題



資料來源: 松本俊彦, 尾崎茂, 小林櫻兒等人: 我國近期鎮靜劑(主要是BZ類藥物)相關障礙之實態及臨床科職 業與審判相關率之比較. 精神神経学雑誌 113(12): 1184-1198, 2011

安眠藥濫用之動機

抗憂鬱、降低不安感、失眠
(罹患會導致濫用・依賴的疾病)

精神科診所院外處方箋比率: 72.8%

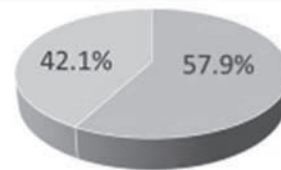
全體診所院外處方箋比率: 56.8%(平成19年(2007年)社會醫療診療行為調查結果之概況, 2007.)

【頁面 22】此外，跟興奮劑症案例相比，藥物依賴症病例以女性居多，跟反社會集團之間的相關性偏低，面臨憂鬱、不安、失眠等精神健康問題為此類病患的特徵之一。

處方藥濫用實際狀況



生前接受精神科治療的自殺病患中，有**57.9%**在自殺之前，已過量服用精神治療藥物



■ 過量服藥あり ■ 過量服藥なし

Hirokawa S, et al. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2012; 66: 292-302.

【頁面 23】亦指出過量服用精神病藥劑(一次服用)是推動自殺的兇手之一。近年來，已轉變為診療費用難以大量開立多種藥物處方箋的模式。另外，也要求藥劑師必須徹底確認藥物剩餘狀況。

【頁面 24】目前流行使用含咖啡因的藥劑，以及飲用相關能量飲料，因此我們也一併進行調查。五年內有超過 100 人因為咖啡因中毒而緊急送醫，其中包括一名因此死亡的病患。

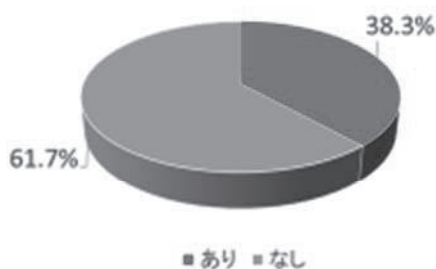
能量飲料和健康風險

- 美國San Diego外來急診病患2158名之中，有1298名曾喝過能量飲料。其中又有429名（33%）曾出現副作用¹
 - 主要副作用：焦躁不安、失眠、心悸、胃腸症狀、頭痛、胸痛、發作など。
 - 飲用能量飲料的動機：想回復精神（57%）、為了讀書/工作（9.5%）、長時間駕駛（2.4%）、提高運動能量（2%）
- 也有和酒精併用、和違法藥物（大麻、興奮劑等）併用的報告^{2,3}

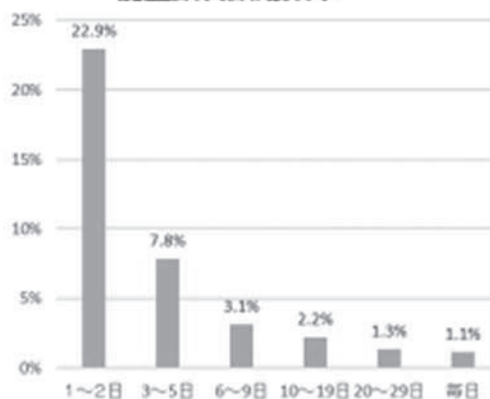
1. Nordt SP, Vika GM, Clark RF, Leo Cantrell F, Chan TC, Galinato M, Nguyen V, Castillo EM. Energy drink use and adverse effects among emergency department patients. J Community Health. 37(5):970-981. 2012.
 2. Nordt SP, Claudius I, Rangan C, Armijo E, Milano P, Yarger S, Tomaszewski C.: Reasons for Energy Drink Use and Reported Adverse Effects Among Adolescent Emergency Department Patients. Pediatr Emerg Care. 33(12):770-773. 2017.
 3. Bonar EE, Cunningham RM, Polshkova S, Chermack ST, Blow FC, Walton MA. Alcohol and energy drink use among adolescents seeking emergency department care. Addict Behav. 43:11-7. 2015.

【頁面 25】在美國，也有發表能量飲料副作用，以及同時吞服能量飲料和酒精、和違法藥物併用的報告。

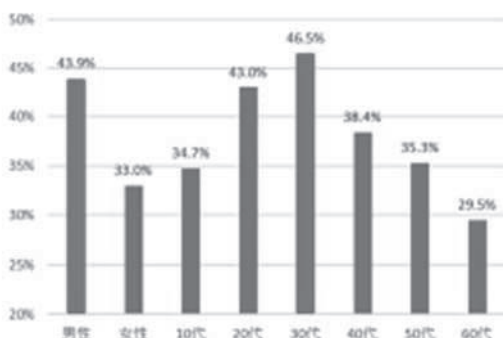
能量飲料飲用比率（過去30天）



能量飲料飲用頻率

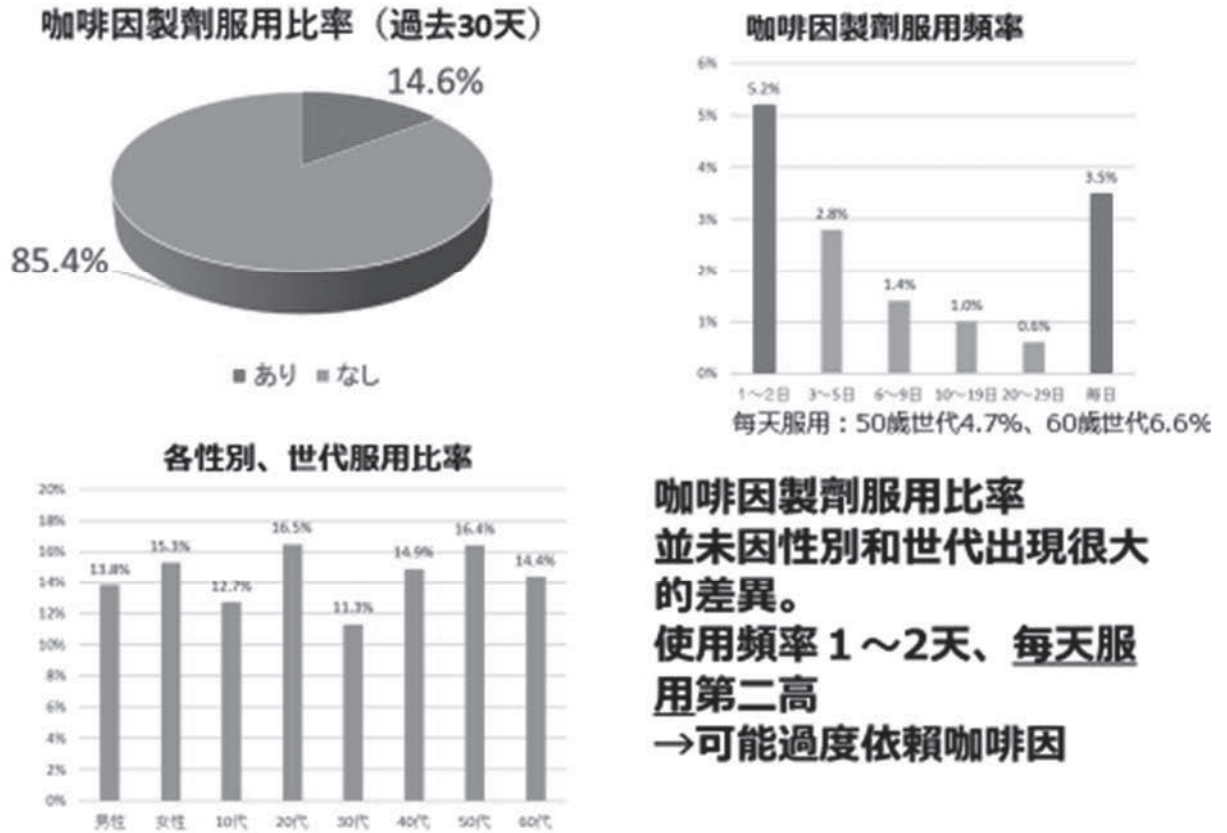


各性別、世代飲用比率



能量飲料飲用比率以男性、30歲世代最高。飲用頻率以1~2天最多，每天飲用者人數沒有想像中的多

【頁面 26】30 多歲的男性是能量飲料主要使用族群。



【頁面 27】調查發現，60 歲以上的銀髮族是咖啡因製劑使用頻率最高的族群。今後，也必須探討咖啡因製劑與能量飲料、藥物濫用之間的關聯性。

日本藥物濫用・依賴狀況 -總整理-

- 一般人民：大麻吸食人數增加，危險藥物使用人數因為加強指定藥物制度而逐漸減少
- 藥物依賴病患：依然以興奮劑病患最多，但BZ類藥劑為中心的安眠藥病患人數日漸增加
- 必須監視使用含咖啡因製品（能量飲料等）的使用狀況

【頁面 28】總結而之，對於一般人民，就是加強危險藥物的指定藥物系統，使危險藥物逐漸沉寂。另一方面，大麻吸食案例明顯增加。藥物依賴病患依然以興奮劑病患居多，但BZ類藥劑為中心的安眠藥、抗憂慮藥物病例逐漸增加。新健康課題將從監控含咖啡因製品使用狀況開始。

以上為在下簡報內容。感謝您專注聆聽。

Summarized paper for the presentation of

“Brief History and Current Situation of Drug Abuse/Dependence in Taiwan”

Jih-Heng Li*, Ling-Yi Feng

School of Pharmacy and Ph.D. Program in Toxicology, College of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

*Corresponding author:

Address: Kaohsiung Medical University, 100 Shih-Chuan 1st Road, San-Min District, Kaohsiung 80708, Taiwan.

E-mail: jhlitox@kmu.edu.tw

Tel: +886-7-3121101 ex 2583

Fax: +886-7-3210683

History is a mirror. Learning a mistake made in history could prevent us from relapsing into a similar one.

A. Brief History of Drug Abuse in Taiwan

In the Qing Dynasty in the late 19th century, opium, as a free-trade commodity, became accessible to the general public and opium smoking gradually evolved into pervasive social and health problems. Taiwan, still under the reign of Qing Dynasty at that time, suffered from the same problem. In 1895, Taiwan was ceded to Japan after the Qing Dynasty was defeated by Japan in the first Sino-Japanese War and became a Japanese colony for 50 years. Since then, Taiwan has witnessed three waves of drug epidemics. Each wave involved different types of drugs that caused different types of harm and problems.

1. First Wave of Drug Epidemic: Opium Smoking and Gradual Prohibition Policy in the Japanese Colonial Period

When the Japanese took over Taiwan in 1895, the colonial administration soon realized how serious the opium smoking situation was. Mr. Goto Shinpei, the head of civilian affairs in the colonial government, proposed the “gradual prohibition” policy in February 1896 and formally implemented the policy in January 1897. Under the “gradual prohibition” policy, an opium user who was diagnosed by a public physician with a dependency problem would be eligible for issuance of a license for an opium quota. The opium license system, which provided pharmaceutical-grade opium to opium users through a government monopoly, was similar to today's methadone maintenance program and could be the first harm reduction measure in the world. The opium license was classified into three grades: red (superior), green (second), and yellow (third). Unfortunately, the classification was not based on the doses of opium required for treating different levels of addiction (dependence) but rather on the amounts of tax that the licensees paid for the purity of opium. The gradual prohibition policy eventually ameliorated the situation of opium smoking. According to license issuance records, the number of opium

licensees decreased steadily from some 169,000 (or approximately 6.3% of the total population) in 1900 to 23,237 (0.5%) in 1930. At the same time, the opium monopoly also brought a fortune for the colonial government.

In 1929, the Taiwan People's Party (TPP), led by Mr. Chiang Wei-Shei, petitioned the League of Nations to investigate the continuous sale of opium by the Japanese colonial government which created new opium users. In response, the League of Nations dispatched an investigation team to look into the issue. Facing the accusation, the colonial government declared a new policy that swung back to strict abstinence for opium addiction in January 1930. As a result, professor Tsung-Ming Tu, the first Taiwanese MD/PhD in pharmacology and founder of Taiwan's first private medical school, Kaohsiung Medical College (now Kaohsiung Medical University), was appointed in the same year as the medical director of the newly established Taiwan Rehabilitation Center at the Government Center Hospital, to take charge of the treatment program for opium users. In the initial phase of treatment, Dr. Tu applied small amounts of morphine together with a variety of preparations, such as scopolamine extract (a parasympatholytic agent) and sedatives, to alleviate the withdrawal symptoms of the opium users. The amounts of morphine were gradually tapered off. Urine tests were also performed on the patients to ensure their compliance. By such a treatment regimen, the habit of opium smoking was eliminated in a few weeks with an abstinence rate of 46%. Thereafter, from 1930 till the end of World War II, the number of opium smokers gradually decreased to several thousand in Taiwan.

The opium licensing system for opium quota turned out very similar to today's methadone maintenance treatment program. The policy steadily reduced the number of opium users from about 169,000 (6.3% of the total population) in 1900 to 23,237 (0.5%) in 1930 (Min-Sheu Liu 1983d), indicating its effectiveness.

2. Second Wave of Drug Epidemic: Methamphetamine Use along with Heroin Use and Drug Law Reform in the 1990s

From 1950s to 1980s, drug use was not a major issue until the methamphetamine epidemic occurred in the early 1990s. The raising of martial law in 1987 and the flourishing economy fostered a liberal aura in the late 1980s. However, in the early 1990s, about 5000 illicit methamphetamine users were identified per month, according to the results of urine tests for court referrals.

Owing to the long-term isolation from the international community because of martial law and deprivation of United Nations membership since 1971, Taiwan was ignorant of the UN Convention on Psychotropic Substances that was enacted in 1971 and the subsequent UN Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances in 1988. As a result, the drug-related legislation stagnated at the obsolete "Act for Eradication of Illicit Narcotics" (for illicit narcotic control) and "Narcotics Control Act" (for medical narcotics control), which only abided by the 1961 Single Convention of Narcotic Drugs. As a result, a new "Act for Prevention and Control of Illicit Drug Hazard" was enacted in 1998. The new Act for Prevention and Control of Illicit Drug Hazard, encompassing the spirit of all three UN anti-drug Conventions and stressing both supply and demand sides, stated that smuggling, transportation, manufacturing and "illicit" use of Schedule I (such as opium, heroin and cocaine) and II drugs (such as amphetamines and cannabis) were all criminal offences. However, it is noteworthy that in this Act the status of an illicit drug user changed from a simple law offender to a "diseased offender." This means an illicit drug user who proactively seeks treatment in the government-designated hospitals now does not have to worry about being reported or indicted. But if a person is caught using an illicit schedule I or II drug outside a medical setting and diagnosed as having 'an

addiction tendency' by two psychiatrists, he/she will still be sentenced to jail for coercive treatment.

As a complementary law to the Act for Prevention and Control of Illicit Drug Hazard, the Narcotics Control Act was also revised as the Controlled Drugs Act in 1999 to provide and control the controlled drugs for medical and scientific use.

In less than a decade, the methamphetamine issue was brought under control in Taiwan after the epidemic was first observed in 1990.

3. Third Wave of Drug Epidemic: HIV Spread Due Among Heroin Intravenous Drug Users (IDUs) and the Rise of New Psychoactive Substances (NPS)

In the early 2000s, despite a steady decrease in the proportion of methamphetamine users observed in psychiatric admissions and urine drug testing for court referral, another wave of drug epidemics appeared, and the incidence of HIV/AIDS began to escalate due to needle/syringe sharing among IDUs, mainly heroin users. The percentage of IDUs among all addiction treatment admissions increased from 34.7% in 2000 to 63.9% in 2004, and the percentage of IDUs sharing needles increased from 4.0% in 2000 to 15% in 2004. In this wave, use of club drugs such as MDMA, ketamine, and flunitrazepam (Rohypnol, also known as FM2 in Taiwan) have also become popular in local rave parties and dance clubs. The club drugs are now more familiar to the public as new psychoactive substances (NPS).

On June 30, 2004, one of the authors, J-H. Li, on behalf of the National Bureau of Controlled Drugs (NBCD), presented the first alarming report on the brink of an HIV outbreak due to needle-sharing among IDUs at the weekly meeting of the Department of Health. After a thorough discussion, the Health Minister mandated Taiwan Centers for Disease Control (TCDC) to take appropriate action on the issue. In August 2005, after the approval of the Executive Yuan (the Cabinet), the TCDC in collaboration with other anti-drug related agencies initiated a national pilot harm reduction program (PHRP), with measures including mainly a needle/syringe exchange program, a methadone maintenance treatment program and HIV education and counseling, on 4 of 25 administrative areas in Taiwan. One year after the PHRP, the TCDC reported a dramatic 10% decrease in all new HIV seropositive cases, and a nationwide harm reduction program was subsequently implemented. In addition to the harm reduction policy, other measures including HIV education programs and HIV testing of drug users could also contribute to the effective control of HIV spread.

The National Harm Reduction Program, an expansion of the PHRP to all cities/counties, has been in place since 2006. This was indeed quite different from many other countries' harm reduction movements that were usually promoted from NGO's. In Taiwan, the harm reduction policy and programs were initiated by the NBCD, launched by TCDC and all local health departments, and even coordinated at the level of the Executive Yuan (Cabinet).

Recently, abuse of NPS is on the rise in Taiwan. Epidemiological studies suggest that NPS may play a role in increasing sexual risk behavior and some studies have shown an association between use of certain club drugs and HIV infection.

B. Current Situation of Drug Abuse in Taiwan

Since 1999, the NBCD (later incorporated as part of Taiwan FDA in 2011) has implemented a comprehensive substance abuse detection and reporting system to monitor the trend of substance abuse and identify the high-risk groups for preventive of substance abuse. According to the reporting system, the prevalence rates of drug abuse in Taiwan were 1.2%, 1.4% and 1.29% in 2005, 2009, and 2014, respectively. The main drugs of abuse have been methamphetamine, heroin

and ketamine. The abuse of NPS other than ketamine has also drawn the public's attention. To more effectively tackle the drug-associated problems, new tools such as big data analysis and geographic information system (GIS) monitoring have been established in both central and local governments.

C. NPS abuse in Taiwan

According to the UNODC, the term new psychoactive substances (NPS) is defined as “substances of abuse, either in a pure form or a preparation, that are not controlled by the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs or the 1971 Convention on Psychotropic Substances, but which may pose a public health threat”. The term “new” does not necessarily refer to new inventions — several NPS were first synthesized 40 years ago — but to substances that have recently become available on the market.

To objectively learn the NPS abuse situation in Taiwan, the drug abuse situation was compared between Taiwan and Korea. Taiwan and Korea are geographically adjacent and both countries have experienced the illegal use problems of methamphetamine. It was found that, from 2006 through 2014, while methamphetamine remained as a predominant drug in both Taiwan and Korea for decades, different illegal drug use patterns have been observed in these two countries. In Taiwan, the major illegal drugs were methamphetamine, heroin, and ketamine, whereas in Korea those were methamphetamine and cannabis. By comparison of per capita illicit drug seizures, the illegal drug use situation in Taiwan was at a higher stake than that in Korea. In terms of NPS use, ketamine has been a major drug in Taiwan, but it was seldom found in Korea. Besides ketamine, the major type of NPS was synthetic cathinones in Taiwan whereas it was synthetic cannabinoids and phenethylamines in Korea. The difference in the numbers of controlled NPS items between Taiwan (23) and Korea (93) may be due to the implementation of temporary control on NPS in Korea since 2011.

Besides synthetic NPS, some natural NPS, such as Salvia, have been found available through the internet in Taiwan.

D. Comparison of NPS control and legislative mechanism among Taiwan, Korea and Japan

Further study of NPS control on four Northeast Asian countries, including China, Japan, Korea and Taiwan, also showed that Taiwan controlled the least items of NPS while Japan topped on the control of NPS items from 2007 to 2015.

It was found that the difference in the item numbers of controlled NPS between Taiwan and Korea may be due to the implementation of temporary designation system and analogue control on NPS in Korea since 2011, while the surge of newly controlled NPS items in Japan was due to the promulgation of Designated Drug Regulation and subsequent control of “Dangerous Drug” by the revised Pharmaceutical Affairs Law.

E. Conclusion

Problems resulting from drug use are a global issue. Drug use, once it becomes a compulsive behavior, will turn the pleasure of use into misery no matter how resilient and strong a person is. In the drug abuse history, Taiwan has experienced three waves. Each wave had its own different drugs and associated problems, and the drug problems were solved with different drug policy and measures. The history clearly indicates that an effective drug policy is the one that can adjust and respond to the need of the specific times.

In Taiwan, currently, the major drugs of abuse are ketamine, methamphetamine, and heroin.

Evidence-based drug policy has gradually been adopted in Taiwan and extended from the central governments to the local governments.

The emerging NPS poses a new threat. Therefore, it is advised that:

1. New monitoring and detection tools are needed to face the new challenge. The legislative mechanisms of NPS control in Japan and Korea can be of useful reference.

2. In comparison with users of other drug types, most NPS users tend to be younger. Therefore, it is imperative to educate the youth the danger of NPS use.

Acknowledgements

While this summarized paper is based on the references shown below, it was based mainly from revision of (1) Li, J-H. "Chapter 13. From Gradual Prohibition to Harm Reduction: The Experience of Drug Policy and Law Reform in Taiwan" in "Drug Law Reform in East and Southeast Asia" (eds. Fafa Rahman and Nick Crofts), Lexington Books, 2013; and (2) Feng LY, Yu WJ, Chang W.T, Han E, Chung, H., Li, JH*.(2016). Comparison of illegal drug use pattern in Taiwan and Korea from 2006 to 2014. *Subs Abuse Treat Prev Policy*. 11:34, 13 pages.

References

Li, J.H. et al., (2011): To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. *Substance Abuse and Rehabilitation* 2: 10-20.

Li, J-H.* (2012): Evolution of the legislative and administrative system of controlled drugs in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis*, 20(4): 778-785.

Li, J-H. "Chapter 13. From Gradual Prohibition to Harm Reduction: The Experience of Drug Policy and Law Reform in Taiwan" in "Drug Law Reform in East and Southeast Asia" (eds. Fafa Rahman and Nick Crofts), Lexington Books, 2013.

Lee, H-Y., Li, J-H*, Wu, L-T., Wu, J-S., Yen, C-F., Tang, H-P. (2012): Survey of methadone-drug interactions among patients of methadone maintenance treatment program in Taiwan. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 7 (11):1-12.

Lee, H-Y., Yang, Y-H., Yu, W-J., Su, L-W., Lin, T-Y., Chiu, H-J., Tang, H-P., Lin, C-Y., Pan, R-N., Li, J-H.* (2012): Essentiality of HIV testing and education for effective HIV control in the national pilot harm reduction program: the Taiwan experience. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 28: 79-85.

Yu, W-J., Tsay, W-I., Li, J-H.* (2013): Current Status of Substance Abuse and HIV in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis* 21: s27- s32.

Lin, P-X., Li, J-H.* , S-H, Chen, H-C. Chang, R. McKetin (2014): Quantitative Determination of Salvinorin A, a Natural Hallucinogen with Abuse Liability, in Internet-Available *S. divinorum* and Endemic *Salvia* Plants in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis* 22: 370-378.

李志恒,蔡文瑛(主編)物質濫用 2014,食品藥物管理署.

Feng LY, Yu WJ, Chang W.T, Han E, Chung, H., Li, JH*.(2016). Comparison of illegal drug use pattern in Taiwan and Korea from 2006 to 2014. *Subs Abuse Treat Prev Policy*. 11:34, 13 pages.

Lee J, Yang S, Kang Y, Han E, Feng LY, Li JH*, Chung H* (2017) Prevalence of new psychoactive substances in Northeast Asia from 2007 to 2015. *Forensic Sci Int*. 272:1-9.

Feng, LY, Batulga A, Han, E, Chung, H*, Li, J-H.* (2017): New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *Journal of Food and Drug Analysis* 25: 461-471.

UNODC (2017): World Drug Report.



台灣藥物濫用簡史及目前藥物濫用/依賴情況
(Brief History and Current Situation of Drug
Abuse/Dependence in Taiwan)

李志恒 (Jih-Heng Li)*, 馮齡儀 (Ling-Yi Feng)

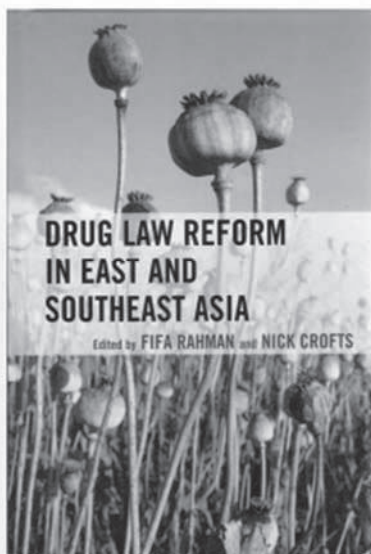
高雄醫學大學藥學系暨毒理學博士學位學程
School of Pharmacy and Ph.D. Program in Toxicology, College of Pharmacy,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan

The 2018 Japan-Taiwan Symposium on Drug Dependence, sponsored by National Center of
Neurology and Psychiatry, Japan
Tokyo, July 17, 2018

1

Outline

- ◆ Brief history of drug abuse in Taiwan
- ◆ Current situation of drug abuse in Taiwan
- ◆ Comparison of NPS control and legislative mechanism among Taiwan, Korea and Japan
- ◆ Conclusion



*With history as the mirror, the
rise or fall of a dynasty can be
learned*

-- Emperor Tang Tai Chung,
China

以古為鏡，可以知興替
-唐太宗

Jih-Heng Li: "Chapter 13. *From Gradual Prohibition to Harm Reduction: The Experience of Drug Policy and Law Reform in Taiwan*" in the book "Drug Law Reform in East and Southeast Asia" (eds. Fifi Rahman and Nick Crofts), Lexington Books in October 2013

4

Drug Abuse History in Taiwan: an experience for reference of drug-policy enactment

- ◆ **1st wave: opium smoking** and the “gradual prohibition” policy(漸禁政策) during the Japanese Colonial Period (1895 – 1945).
- ◆ **2nd wave: methamphetamine epidemic** along with heroin abuse: drug law reform in the 1990s.
- ◆ **3rd wave: HIV/AIDS spread associated with heroin injecting use** in the early 2000s. Harm reduction policy was adopted. Abuse of **new psychoactive substances**, esp. ketamine, has been on the rise.

Jih-Heng Li: "Chapter 13. *From Gradual Prohibition to Harm Reduction: The Experience of Drug Policy and Law Reform in Taiwan*" in the book "Drug Law Reform in East and Southeast Asia" (eds. Fifi Rahman and Nick Crofts), Lexington Books in October 2013

1st wave: opium smoking and the “gradual prohibition” policy (漸禁政策) 1895 – 1945: Japanese colonial rule

- ◆ Opium smoking was a serious problem in Taiwan in the late 19th Century under the reign of Qing Dynasty. A prevalence of 6.3% was estimated.



The “gradual prohibition” policy

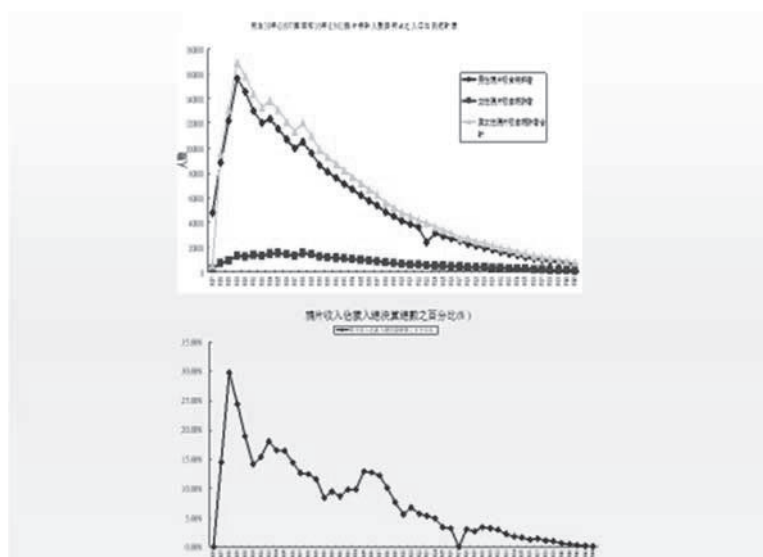
- ◆ Proposed by Mr. Goto Shinpei(後藤新平), the head of civilian affairs in the colonial government, and was implemented in 1897.
- ◆ An opium user who was certified by a physician as an addict could be granted a license for opium quota.
- ◆ Governmental monopoly for opium sale.



Number of licenses issued to opium addicts per year

年	領有執照的鴉片吸食者	占全台人口比	吸食鴉片者的死亡人數	年	領有執照的鴉片吸食者	占全台人口比	吸食鴉片者的死亡人數
1897	50,597	2.1	--	1914	76,995	2.3	5,133
1898	95,449	3.1	--	1915	71,715	2.1	5,308
1899	130,962	5.0	--	1916	66,847	2.0	4,868
1900	169,064	6.3	3,312	1917	62,317	1.8	4,530
1901	157,619	5.7	8,133	1918	55,772	1.6	6,546
1902	143,492	5.0	14,127	1919	52,063	1.5	3,709
1903	132,903	4.5	10,589	1920	48,102	1.3	4,052
1904	137,952	4.7	5,049	1921	44,922	1.3	3,089
1905	130,476	4.2	7,760	1922	42,108	1.2	2,814
1906	121,330	4.0	9,146	1923	39,463	1.1	2,654
1907	113,165	3.7	8,167	1924	36,627	1.1	2,836
1908	119,991	3.9	6,826	1925	33,755	0.9	2,873
1909	109,955	3.5	10,036	1926	31,434	0.8	2,706
1910	98,987	3.2	10,968	1927	29,043	0.7	2,391
1911	92,975	2.9	6,012	1928	26,942	0.6	2,101
1912	87,371	2.7	5,604	1929	24,626	0.6	2,316
1913	82,128	2.5	5,243	1930	23,237	0.6	1,389

註：摘自中央日報86.10.30第19版楊雅雯「假戒毒之名，行斂財之實—日本殖民政府的鴉片政策」。The opium addicts were issued licenses for an opium quota. The number of registered addicts declined gradually from 169,064 in 1900 to 23,237 in 1930.



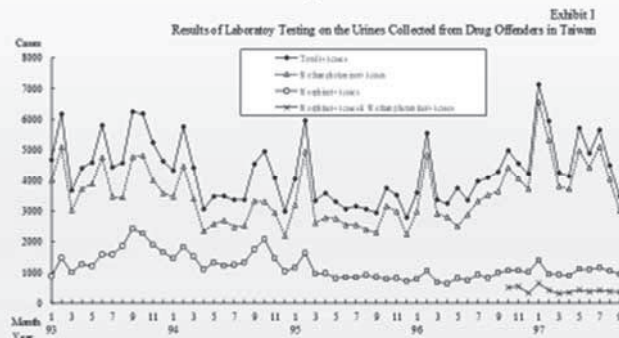
from “gradual prohibition” policy (漸禁政策) to abstinence policy (禁斷政策)

- 1929: A plea to the League of Nations (國際聯盟) by Mr. Chiang Wei-Shei (蔣渭水) forced the Japanese colonial government to switch from “gradual prohibition” policy to abstinence policy.
- 1930: Statute for correction of opium addiction (阿片癮矯正所章程) was enacted and Taipei Rehabilitation Center (台北更生院) was established.
- Headed by Dr. Tsung-Ming Tu (杜聰明博士): Detoxification program with morphine tapering-off together with a variety of preparations, such as scopolamine extract (a parasympatholytic agent) and sedatives
- Urine tests : Meconic acid, an organic acid present in opium, was used for color reaction in the urine.

(Please note there were no high-resolution instruments at that time)



2nd wave: methamphetamine epidemic along with heroin abuse
 The predominant drugs in the 1990s were heroin and methamphetamine



Source: Ministry of Justice, Investigation Bureau; Ministry of Interior, National Police Administration; Ministry of Defense, Headquarters of Military Police; Department of Health, National Laboratories of Foods and Drugs; and All Local Health Departments.
 Li, J.-H., Presented at the Asian Multicity Epidemiology Work Group (AMEWG), 17-21 November 1997, Penang, Malaysia.

The three UN Conventions: International Addictive Substances Control

- 1961 Single Convention on Narcotic Drugs**
 Morphine, heroin, cannabis, coca, --- narcotics
- 1971 Convention on Psychotropic Substances**
 Amphetamines, BZD, --- psychotropic substances
- 1988 Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances**
 Ephedrine, Safrole, --- Precursors

Taiwan has been excluded as a member of UN since 1971. As a result, the 1971 and 1988 Conventions were not implemented in 1990.

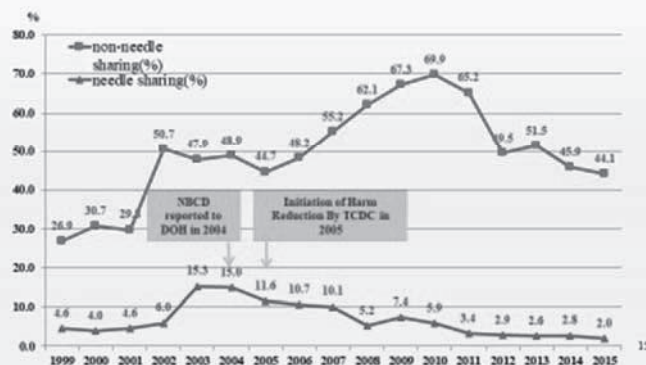
2nd wave: methamphetamine epidemic along with heroin abuse → Drug law reform in the 1990s.

- 1987: martial law was lifted.
- 1990s: Besides the persistent presence of heroin, abuse of newly emerged methamphetamine clearly indicated the defects of obsolete drug laws.
- With reference of the three UN Drug Conventions, the “Act for Prevention and Control of Illicit Drug Hazard and the “Controlled Drugs Act” were promulgated.
- Key issues in the new Acts:
 1. Control of addictive substances by 4 Schedules.
 2. License system established for legal possession and medical use.
 3. Illegal use of schedule I and II drugs: a criminal offense but should be diagnosed and treated as a patient.
 4. Flow Control of Precursors

3rd wave: HIV/AIDS spread associated with heroin injecting use in the early 2000s. Abuse of new psychoactive substances (NPS) has been on the rise.

- ◆ **Heroin injecting use and spread of HIV/AIDS** → Implementation of harm reduction policy
- ◆ **Abuse of club drugs such as MDMA, flunitrazepam (FM2, Rohypnol) and ketamine has gradually evolved into New or Novel Psychoactive Substances (NPS)** → Comprehensive policy for NPS control is still at large.

The ratios of needle sharing and non-needle sharing among treatment admissions in Hospitals from 1999 through 2015 in Taiwan

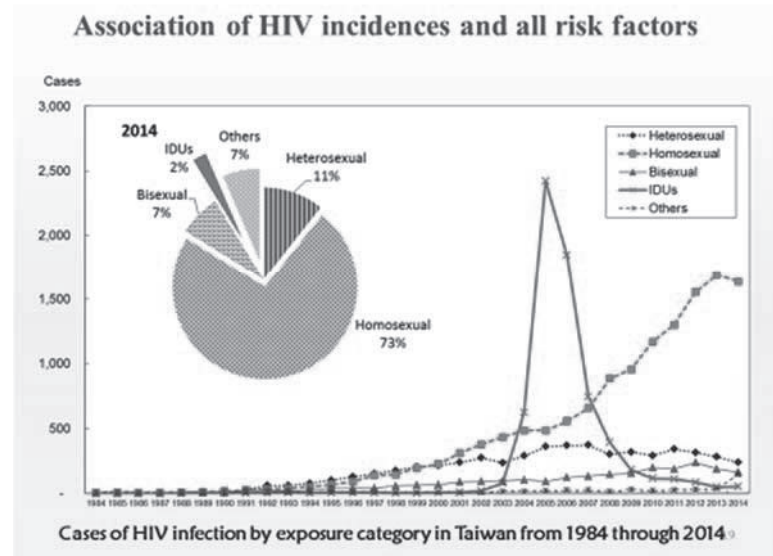
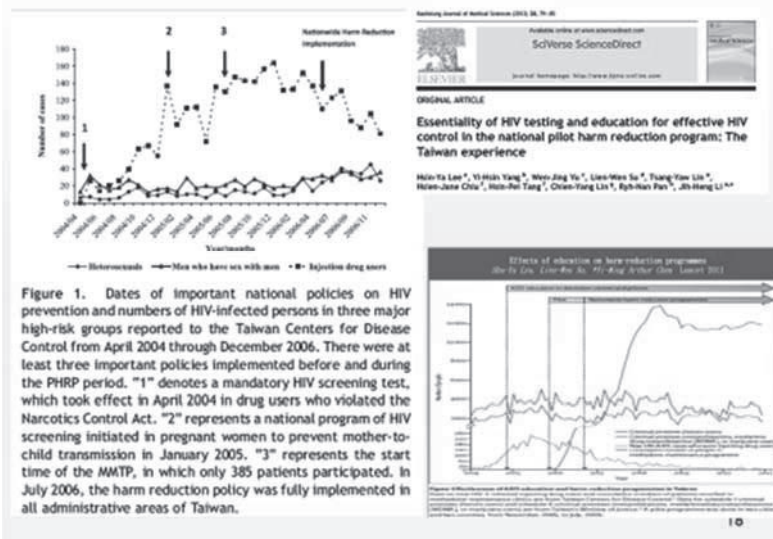
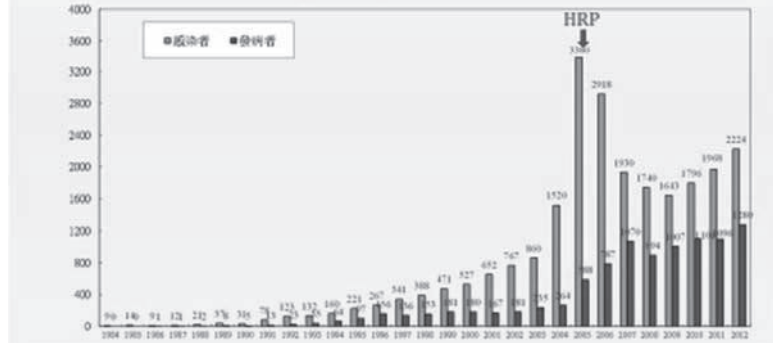


A shift of drug policy from 2R's to 3R's since 2005

- **Supply Reduction**
- **Demand Reduction**
- **Harm Reduction**

Heroin, methamphetamine, and NPS: 2000-

The Executive Yuan adopted a harm reduction policy (減害政策) in 2005 to curb the worsening situation of HIV spread by needle sharing among intravenous drug users. A drastic 10% decrease in HIV incidence was reported by Taiwan's CDC in 2006.



Genes and therapeutic effects of methadone

Research Article

Moving toward Personalized Medicine in the Methadone Maintenance Treatment Program: A Pilot Study on the Evaluation of Treatment Responses in Taiwan

Hsin-Yu Lin,¹ Hsi-Hung Li,^{1,2} Yuh-Ling Chen,¹ Hsin-Pei Tsang,¹ Mei-Chien Chang,¹ Tzu-Chen Tsang,¹ Yi-Chen Yeh,^{3,4} Meng-Yaw Wang,⁵ and Hsi-H. Liu¹

¹School of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, No. 107, Kaohsiung 813, Taiwan; ²Department of Health Law and General Pharmacy, Kaohsiung Medical University, No. 107, Kaohsiung 813, Taiwan; ³School of Pharmacy, National Kaohsiung Normal University, No. 1, Nanshan 1, Kaohsiung 811, Taiwan; ⁴School of Pharmacy, National Sun Yat-sen University, No. 1, Shifu 1, Kaohsiung 807, Taiwan; ⁵Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital, No. 107, Kaohsiung 813, Taiwan

Correspondence should be addressed to Hsi-Hung Li; lihh@kmu.edu.tw

Received October 20th, 2012; Accepted 29 November 2012

Academic Editor: Pragasim Sri

Copyright © 2013 Hsin-Yu Lin et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

This pilot study investigated the effects of various factors, including genetic variations of CYP2B6, CYP2C19, and ABCB1, on the methadone maintenance treatment program (MMP) in Taiwan. A total of 176 patients were recruited from two major hospitals that provided MMP services in medical centers, and information regarding demographic features and adverse events was collected from the National Health Insurance (NHI) program. The results demonstrated that the methadone maintenance dose (193.06 mg daily) and ABCB1 327T allele have positive effects on the methadone plasma concentration. In contrast, patients with CYP2B6 552T polymorphism and polymorphic genotype have a negative response to treatment. Thus, a comprehensive evaluation of treatment response in the MMP should include not only genetic polymorphisms in methadone metabolism and transport proteins but also comorbid diseases, NHI, and other substances use. The results also suggest that personalized medicine may be implemented for the better outcome of the MMP.

RESEARCH

Survey of methadone-drug interactions among patients of methadone maintenance treatment program in Taiwan

Hsin-Yu Lin¹, Hsi-Hung Li^{1,2}, Yuh-Ling Chen¹, Hsin-Pei Tsang¹, Mei-Chien Chang¹, Tzu-Chen Tsang¹, Yi-Chen Yeh^{3,4}, Meng-Yaw Wang⁵ and Hsi-H. Liu¹

Abstract

Background: Although methadone has been used for the maintenance treatment of opioid dependence for decades, it was not investigated in China or Taiwan until 2006. Methadone-drug interactions (MDI) have been shown to cause many adverse effects. However, such effects have not been investigated in the ethnic Chinese community.

Methods: The study was performed in two major hospitals in southern Taiwan. A total of 176 non-MSM patients aged 18–50 years who had participated in the Methadone Maintenance Treatment Program (MMP) in a hospital were recruited. An MDI is defined as concurrent use of drugs with methadone that may result in an increase or decrease of methadone levels or adverse effects of methadone. To determine the prevalence and clinical characteristics of MDI, various drug sources, including the National Health Insurance (NHI) database, literature reviews, medical records, and medication compliance databases, were listed for analysis. Sociodemographic and clinical factors associated with MDI and co-medications were also examined.

Results: Of 176 MMP patients took oral low medication. Clinically significant MDI included substituted amphetamines, which were found among MMP patients co-administered with topiramate or tramadol versus (vs) paroxetine effect, which might be associated with use of topiramate or tramadol and adverse CNS and respiratory responses, which could result from use of methadone in combination with disulfiram or tramadol. For paroxetine use, co-treatment with hepatitis C, and a longer duration in the MMP were associated with increased risk of co-medication. Among patients with co-medication, risk significant variations of MDI included the male gender and length of continuation in the MMP.

Conclusions: The study demonstrates clinical evidence of significant MDI among MMP patients. Clinicians should check the past medical history of MMP clients carefully before prescribing medicines because combination of methadone with other psychotropic or cardiometabolic oral drugs treatment outcomes is unpredictable without symptoms. Clinicians should be cautious when prescribing these medications to MMP patients and monitor the therapeutic effects and adverse drug reactions. Although it is difficult to measure medical use from different sources for the use of drug practices, the broader agency should identify pharmacological means to prevent the MDI from occurring. Physicians are also advised to check more carefully on the medication history of their MMP patients.

Keywords: Methadone maintenance program, Methadone-drug interactions, Benzodiazepines, CNS, paroxetine effect, adverse drug reactions, ADR

Current situation of drug abuse in Taiwan

Since 1990, the major abused drugs have been methamphetamine, heroin and ketamine according to the drug abuse reporting system in Taiwan. However, abuse of NPS has gradually become an issue.

Journal of Food and Drug Analysis, Vol. 20, No. 4, 2012, Pages 778-783 doi:10.6227/jfda.2012200306

Evolution of the Legislative and Administrative System of Controlled Drugs in Taiwan

JHI-HENG LI*

School of Pharmacy and Ph.D. Program in Toxicology, College of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, R.O.C.

(Received July 17, 2012; Accepted November 19, 2012)

ABSTRACT

Controlled drugs are psychoactive drugs with dependence (addiction) and abuse potentials. They evolved from free-trade goods to scheduled substances that are strictly regulated in the United Nations drug-related Conventions. This paper began with a brief review on the history of addictive substance abuse in Taiwan. Then the progress of controlled-drug-related law enactment and the functions of National Narcotics Bureau and its successor, National Bureau of Controlled Drugs, were succinctly depicted. The experiences of substance abuse prevention and control, which have been accumulated in the past two decades since the methamphetamine deluge, have evolved into a controlled-drug regulatory system that now conforms to the spirit of the three UN anti-drug Conventions in general and a comprehensive system for the surveillance and prevention of substance abuse. However, according to the present substance-abuse problems and future developing trend, it is advised that (1) the operation of scheduling system should be more expanded and the inspection should be further strengthened; (2) whether the narcotic manufacturing maintains the status quo as a monopoly or seeks privatization should be based on the benefits of the general public; (3) in addition to the law enforcement from the supply side, a thorough anti-drug strategy should be equipped with a monitoring and reporting system for early substance-abuse detection and surveillance, a proactive education program that touches the need of the risk groups and a cost-effective and humane treatment program.

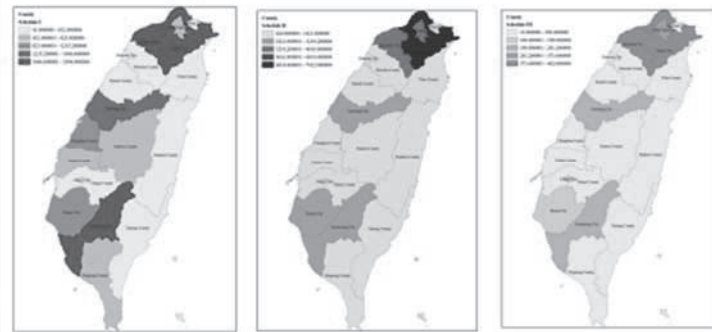


National Household Survey

- **1.2% in 2005 National Household Survey:**
 - The top three most popular illicit drugs were Amphetamine(s), MDMA, and Ketamine.
 - The first time drug use: Amphetamine(s) was most at home; MDMA and ketamine were in clubs or KTVs.
- **1.4% in 2009 National Household Survey:**
 - The top three most popular illicit drugs were Amphetamine(s), Ketamine, and MDMA.
 - The first time drug use was at home and clubs.
- **1.29% in 2014 National Household Survey:**
 - The top three most popular illicit drugs were Amphetamine(s), Ketamine, and Cannabis.

23

2016 Big Data Analysis Project in Taiwan Results of seizure cases in each city/county by schedules



Schedule 1 (mainly heroin)

Schedule 2 (mainly methamphetamine and MDMA)

Schedule 3 (mainly ketamine)

24

Even in the same city/county, drug problems in different districts may be different → localized drug policy in response to the needs of individual city/county has been launched.



25

Using GIS analysis to assess drug problems in each city/county in Taiwan

- Example: Schedule I drug problem from 100(2011)-103(2014) in Kaohsiung → An indicator for the effectiveness of drug policy and measures



Abuse of New Psychoactive Substances (NPS) in Taiwan

- Definition of NPS by UNODC

Definition of NPS (UNODC): “substances of abuse, either in a pure form or a preparation, that are not controlled by the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs or the 1971 Convention on Psychotropic Substances, but which may pose a public health threat”. The term “new” does not necessarily refer to new inventions — several NPS were first synthesized 40 years ago — but to substances that have recently become available on the market.

- The issues of NPS

NPS are proliferating at an unprecedented rate, posing a significant risk to public health and a challenge to drug policy. Little is often known about the adverse health effects and social harms of NPS, which pose a considerable challenge for prevention and treatment. Monitoring, information-sharing and risk awareness are needed to counter this new drug problem.

27

Feng et al. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* (2016) 11:34
 DOI 10.1186/s13111-016-0079-4

Substance Abuse Treatment,
 Prevention, and Policy

RESEARCH

Open Access

Comparison of illegal drug use pattern in Taiwan and Korea from 2006 to 2014

Ling-Yi Feng¹, Wen-Jing Yu¹, Wei-Ting Chang², Eunyoung Han³, Heesun Chung⁴ and Jih-Heng Li^{1*}

Abstract

Background: Illegal drug use has long been a global concern. Taiwan and Korea are geographically adjacent and both countries have experienced the illegal use problems of methamphetamine, a predominant prototype of New Psychoactive Substances (NPS). NPS, a term coined by the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) in recent years, have not been scrutinized for their safety and may become a new threat to public health and security worldwide. To conduct evidence-based drug policy, it is imperative to estimate the trend and pattern of illegal drug use. Therefore, this study aims to analyze and compare the current status of drug-related seizures, arrests and illegal drug use, with a focus on methamphetamine and NPS, between Taiwan and Korea.

Methods: Data of illegal drug (including NPS-related seizures and arrests) were collected via anti-drug related agencies of both countries from 2006 through 2014. Since listing of NPS as controlled substances was a result of NPS abuse liability through official evaluation, the items of controlled NPS were used as an indicator of emerging use. These data obtained from Taiwan and Korea was then compared.

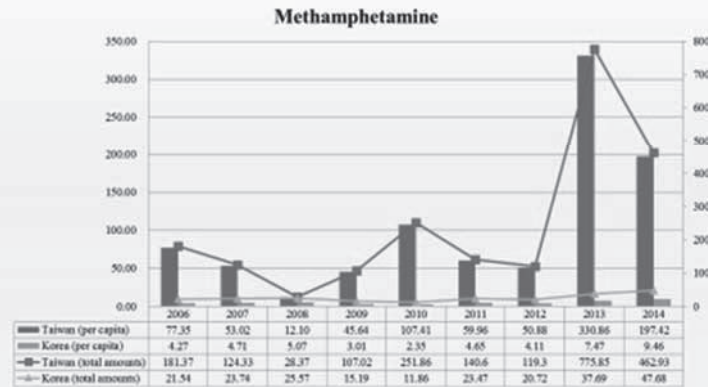
Results: The results showed that while methamphetamine remained as a predominant drug in both Taiwan and Korea for decades, different illegal drug use patterns have been observed in these two countries. In Taiwan, the major illegal drugs were methamphetamine, heroin, and ketamine, whereas in Korea those were methamphetamine and cannabis. By comparison of per capita illicit drug seizures, the illegal drug user situation in Taiwan was at a higher stake than that in Korea. In terms of NPS use, ketamine has been a major drug in Taiwan, but it was seldom found in Korea. Besides ketamine, the major type of NPS was synthetic cannabinoids in Taiwan whereas it was synthetic cannabinoids and phenethylamines in Korea. The difference in the numbers of controlled NPS items between Taiwan (23) and Korea (83) may be due to the implementation of temporary control on NPS in Korea since 2011.

Conclusions: While the problem of methamphetamine still lingers, NPS have emerged as a new issue in both countries. However, the NPS pattern was different between Taiwan and Korea. Although the controlled NPS items in Taiwan were far less than those in Korea, the quantity of total NPS seizures, especially with ketamine, was much larger in Taiwan than in Korea. Different NPS pattern may also imply they were from different sources. Factors other than geographical proximity, such as drug policy and availability and accessibility to drugs, should be taken into account for the current status of illegal drug use in Korea and Taiwan.

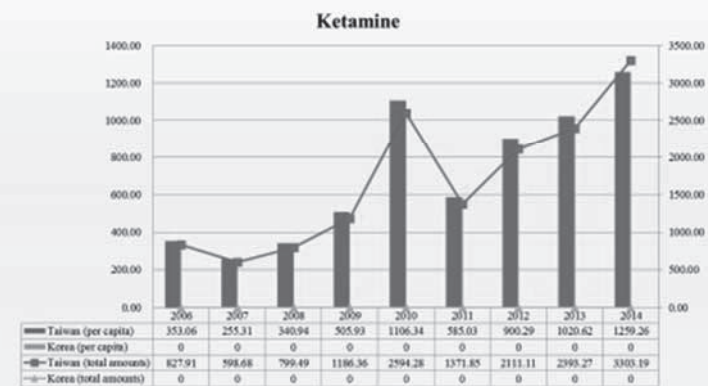
Keywords: New Psychoactive Substances (NPS), Drug seizures, Ketamine, Methamphetamine, Taiwan, Korea

28

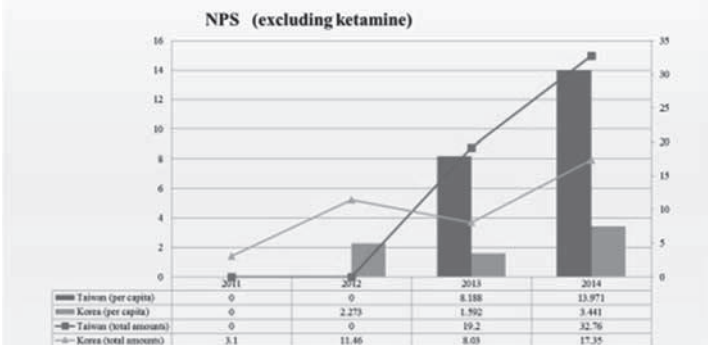
In terms of the amounts of methamphetamine seizure, the problem of methamphetamine has been more severe in Taiwan than in Korea



The amounts of ketamine seizure in Taiwan were far more than those in Korea



So was NPS seizure other than ketamine



However, from 2006-2014, the controlled items of NPS were much more in Korea than in Taiwan

No.	Name	Category(ies)	Key	Category(ies)
288	3,4-Dichlorophenylacetone (DACA) / 3,4-Dichlorophenylacetone, piperidinophenylacetone (PDA)	Phenethylamines (2)	3,4-DiClP	Psychedelics (1)
289	3,4-Difluorophenylacetone (DFDA)	Phenethylamines (1)	DFDA	Synthetic cathinone (3) Synthetic cathinone (1)
290	3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA)	Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1)	DFDA	Psychedelics (1)
291	3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA)	Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1)	DFDA	Psychedelics (1)
292	3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA)	Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1)	DFDA	Psychedelics (1)
293	3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA)	Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1)	DFDA	Psychedelics (1)
294	3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA) / 3,4-Difluorophenylacetone (DFDA)	Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1) Synthetic cathinone (1)	DFDA	Psychedelics (1)

Prevalence of new psychoactive substances in Northeast Asia from 2007 to 2015

Junhui Lee^a, Songhee Yang^a, Yujin Kang^a, Eunyoung Han^b, Ling-Yi Feng^c, Jih-Heng Li^{d,*}, Heesun Chung^{a,*}

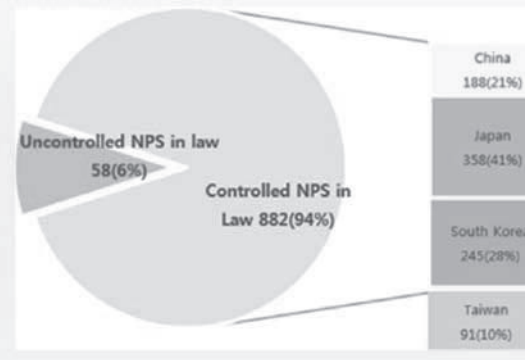
^a Graduate School of Analytical Science and Technology, Chonnam National University, Gwangju, Republic of Korea
^b College of Pharmacy, Daegu University, Daegu, Republic of Korea
^c School of Pharmacy and PhD Program in Toxicology, College of Pharmacy, Hankyong Medical University, Gyeongsang, Korea

ARTICLE INFO
Article history:
Received 5 August 2016
Received in revised form 11 October 2016
Accepted 12 October 2016
Available online 20 October 2016

Keywords:
New psychoactive substances (NPS)
Northeast Asia
China; Japan; Korea; Taiwan

ABSTRACT
The proliferation of new psychoactive substances (NPS) has been a global trend in drug abuse and its regulation has been a worldwide concern. There is no doubt that it is necessary to share information related to these emerging substances between countries and continents for the effective regulation of NPS. With efforts for the efficient regulation of NPS, many studies and information have been published for the prevalence of NPS in the United States and other countries in Europe and Oceania. However, there is lack of information available for the prevalence of NPS in Asian and African countries. Therefore, this research was focused on the investigation of legal status of certain NPS in Northeast Asian countries, including China, Japan, South Korea and Taiwan, in order to provide information on the prevalence and trend of emerging NPS in these countries. The results showed that a total of 983 NPS was reported in 4 Northeast Asian countries from 2007 to 2015. Among 940 NPS, 882 NPS are legally restricted in at least one country (94%) and 96 substances were not currently under control (10%) in these countries. The number of controlled NPS that are currently controlled in all 4 countries was only 25 (for 28%) out of 882 NPS. Each substance was categorized in 9 groups according to the classification proposed by the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) in Northeast Asia, the most commonly controlled NPS were synthetic cathinones, synthetic cathinones, and phenethylamines. It was found that Japan is the most proactive country in terms of the NPS regulation with 41% of the total number of controlled NPS in Northeast Asia, followed by South Korea (21%), China (28%), Taiwan (10%). Comparing the number of NPS newly regulated in each country every year, NPS has been broadly scheduled in 2011 and the number of scheduled NPS has dramatically increased from 2013 to 2015. It was shown that Northeast Asia is also in danger of these emerging NPS and the effective regulation across countries is important for the prevention of NPS. Also, this study will bring attention to local law enforcement in the construction of local drug crime prevention network sharing information for these controlled substances.
© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

From 2007-2015, the controlled NPS items in China, Japan and Korea were more than those in Taiwan. Japan controlled more NPS items than the other three Northeast Asian countries.



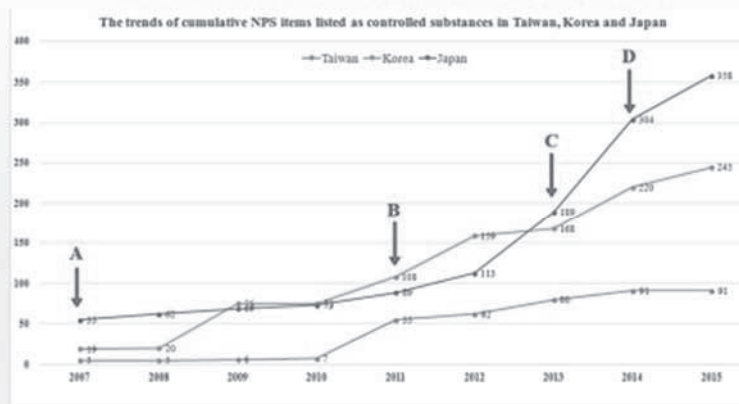
Relationship of drug-related laws among Taiwan, Korea and Japan with the United Nations Conventions

Country	Narcotic Drugs	Psychotropic Substances	Precessors	Status of illegal drug use
United Nations	Single Convention on Narcotic Drugs, 1954	Convention on Psychotropic Substances, 1971	Convention against the Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988	
Taiwan	<ol style="list-style-type: none"> For legal purposes: Statute of Controlled Drugs. For illegal purposes: Statute for the Prevention and Control of Illicit Drugs 	<ol style="list-style-type: none"> For legal purposes: Statute of Controlled Drugs. For illegal purposes: Statute for the Prevention and Control of Illicit Drugs 	<ol style="list-style-type: none"> For legal purposes: Statute of Controlled Drugs. For illegal purposes: Statute for the Prevention and Control of Illicit Drugs 	<ol style="list-style-type: none"> Illegal use of schedule I (such as heroin) and schedule II (such as methamphetamine, MDMA) is a criminal offense: Schedule I drugs: imprisonment for six months to five years. Schedule II drugs: imprisonment for not more than three years Illegal use of schedule III (such as ketamine, flunitrazepam) and Schedule IV (such as valium, zolpidem) is a civil offense.

Korea	Act on the Control of Narcotics	Act on the Control of Narcotics	Act on the Control of Narcotics	<ol style="list-style-type: none"> Illegal use of Narcotic drugs: imprisonment for not more than ten years Psychotropic Agents: imprisonment for not more than ten years Cannabis: imprisonment for not more than five years
Japan	<ol style="list-style-type: none"> Narcotic and Psychotropic Substances Control Law* Opium Control Act Cannabis Control Law 	<ol style="list-style-type: none"> Narcotic and Psychotropic Substances Control Law Amphetamine (Stimulant) Control Law** 	Narcotic and Psychotropic Substances Control Law	Illegal use of narcotic and psychotropic substances may result in a prison sentence of between one and ten years and a fine of up to 5,000,000 yen. Punishment for illegal use of heroin and amphetamines (stimulants) are the harshest.

Illegal use of addictive substances is regarded as a criminal offense in all three countries.

The trends of cumulative NPS items listed as controlled substances in Taiwan, South Korea, and Japan



A: Japan – Designated Drug Regulation promulgated and ketamine listed as narcotic in 2007
B: Korea – Temporary designation system and analogue control system implemented in 2011
C: Japan – JWH-018 analogue control enforced in 2013.
D: Japan – Dangerous Drug Regulation promulgated by the revised Pharmaceutical Affairs Law in 2014. Cathinone analogue control enforced in 2014, 2015.

Comparison of NPS control and legislative mechanism among Taiwan, Korea and Japan

- ◆ The difference in the item numbers of controlled NPS between Taiwan and Korea may be due to the implementation of temporary designation system (暫時指定列管,或稱緊急列管) and analogue control on NPS in Korea since 2011, while the surge of newly controlled NPS items in Japan was due to the promulgation of Designated Drug Regulation (指定藥物法) and subsequent control of “Dangerous Drug” (危險藥物法) by the revised Pharmaceutical Affairs Law.

New Psychoactive Substances of Natural Origin: NPS are not only synthetic.

JOURNAL OF FOOD AND DRUG ANALYSIS 13 (2015) 371–375

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.jfda-online.com

Review Article

New psychoactive substances of natural origin: A brief review

Ling-Yi Feng^a, Ahnsood Battage^a, Eunyoung Han^a, Hsuan Chang^{a,c}, Jih-Heng Li^{a,b,c,*}

^aPhD Program in Toxicology, College of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan
^bSchool of Pharmacy, College of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan
^cCollege of Pharmacy, DaYuan University, Seoul, South Korea
^dGraduate Institute of Traditional Chinese and Technology, Chungshan National University, Taichung, South Korea
^eDepartment of Medical Research, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 27 October 2014
 Received in revised form 16 March 2015
 Accepted 1 April 2015
 Available online 10 April 2015

Keywords:
 New psychoactive substances (NPS)
 Drug
 Salvia
 Magic mushrooms
 Herbalife

ABSTRACT

Plant-based drugs of abuse are as old as recorded human history. Although traditional, addictive substances, such as opium, nicotine and wine, have been controlled by the United States and drug commissions, many, if not most, natural plants with addictive or abuse liability remain illegal. Therefore, the United States Office of Drug and Crime (ODCCQ) has issued the emerging threat from new psychoactive substances (NPS), which are mostly derived or modified from the constituents of natural origin. For example, synthetic cannabinoids and synthetic cathinones are derived from the cannabidiol and amphetamine, respectively. In this review, we briefly discussed the chemistry, pharmacology and toxicity of the common NPS of natural origin, i.e. Salvia, Salvia, tobacco, magic mushrooms and marijuana. Through this review, we hope the professionals and general public alike can pay more attention to the potential problems caused by natural NPS, and suitable control measures will be taken.

Copyright © 2015, Food and Drug Administration, Taiwan. Published by Elsevier Taiwan. All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2015.03.001>

39

JOURNAL OF FOOD AND DRUG ANALYSIS 13 (2015) 376–378

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.jfda-online.com

Original Article

Quantitative determination of salvinorin A, a natural hallucinogen with abuse liability, in Internet-available *Salvia divinorum* and endemic species of *Salvia* in Taiwan

Po-Xiang Lin^a, Jih-Heng Li^{a,b,c,*}, Su-Hwei Chen^{a,b}, Hsien-Chang Chang^c, Rebecca McKein^d

^aSchool of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung 807, Taiwan
^bPhD Program in Toxicology, College of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung 807, Taiwan
^cGraduate Institute of Pharmacognosy, College of Pharmacy, Tzupei Medical University, Tzupui 110, Taiwan
^dCentre for Research on Aging Health and Well-being, The Australian National University, Australia

Fig. 1 – Dried leaves and related products of *Salvia divinorum* purchased from the Internet in Taiwan. (A) Dried leaves of *S. divinorum*; (B) *S. divinorum* 100%; (C) *S. divinorum* 30%.



Conclusion

- In the drug abuse history, Taiwan has experienced three waves. Each wave had its own different drugs and associated problems, and the drug problems were solved with different drug policy and measures. It clearly indicates that an effective drug policy is the one that can adjust and respond to the need of the specific times.
- Currently, the major drugs of abuse are Ketamine, Methamphetamine, Heroin in Taiwan.
- Evidence-based drug policy has gradually been adopted in Taiwan and extended from the central governments to the local governments.
- The emerging NPS poses a new threat. Therefore, it is advised that:
 1. New monitoring and detection tools are needed to face the new challenge. The legislative mechanisms of NPS control in Japan and Korea can be of useful reference.
 2. In comparison with users of other drug types, most NPS users tend to be younger. Therefore, it is imperative to educate the youth the danger of NPS use.

References

- Li, J.H. et al., (2011): To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. *Substance Abuse and Rehabilitation* 2: 10-20.
- Li, J-H.* (2012): Evolution of the legislative and administrative system of controlled drugs in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis*, 20(4): 778-785.
- Li, J-H. "Chapter 13. *From Gradual Prohibition to Harm Reduction: The Experience of Drug Policy and Law Reform in Taiwan*" in "Drug Law Reform in East and Southeast Asia" (eds. Fafa Rahman and Nick Crofts), Lexington Books, 2013.
- Lee, H-Y., Li, J-H*, Wu, L-T., Wu, J-S., Yen, C-F., Tang, H-P. (2012): Survey of methadone-drug interactions among patients of methadone maintenance treatment program in Taiwan. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 7 (11):1-12.
- Lee, H-Y., Yang, Y-H., Yu, W-J., Su, L-W., Lin, T-Y., Chiu, H-J., Tang, H-P., Lin, C-Y., Pan, R-N., Li, J-H.* (2012): Essentiality of HIV testing and education for effective HIV control in the national pilot harm reduction program: the Taiwan experience. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 28: 79-85.
- Yu, W-J., Tsay, W-L., Li, J-H.* (2013): Current Status of Substance Abuse and HIV in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis* 21: s27- s32.
- Lin, P-X., Li, J-H.*, S-H, Chen, H-C, Chang, R, McKetin (2014): Quantitative Determination of Salvinorin A, a Natural Hallucinogen with Abuse Liability, in Internet-Available *S. divinorum* and Endemic *Salvia* Plants in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis* 22: 370-378.
- 李志恒,蔡文瑛(主編)物質濫用2014,食品藥物管理署.
- Feng LY, Yu WJ, Chang WT, Han E, Chung, H., Li, JH* (2016). Comparison of illegal drug use pattern in Taiwan and Korea from 2006 to 2014. *Subs Abuse Treat Prev Policy*. 11:34, 13 pages.
- Lee J, Yang S, Kang Y, Han E, Feng LY, Li JH*, Chung H* (2017) Prevalence of new psychoactive substances in Northeast Asia from 2007 to 2015. *Forensic Sci Int*. 272:1-9.
- Feng, LY, Batulga A, Han, E, Chung, H*, Li, J-H.* (2017): New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *Journal of Food and Drug Analysis* 25: 461-471.
- UNODC (2017): World Drug Report.

42

Thank you for listening

43

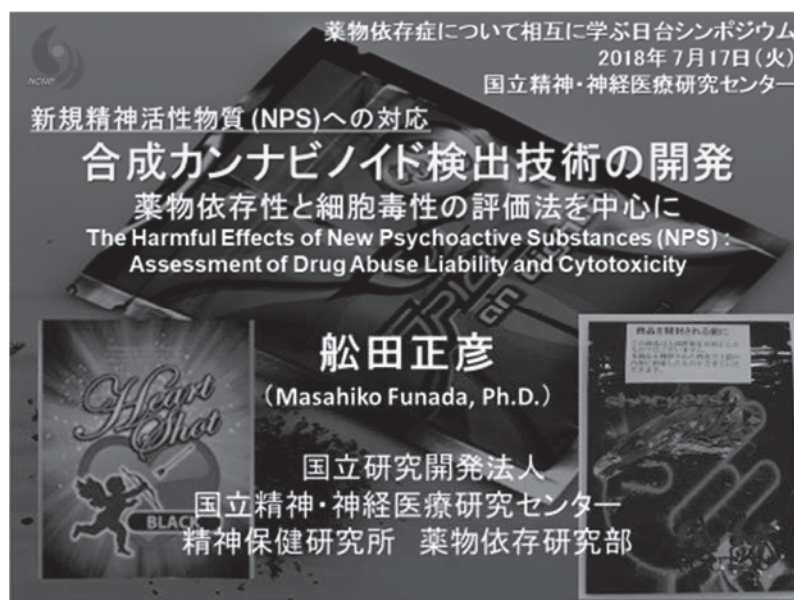
新規精神活性物質 (NPS) への対応
合成カンナビノイド検出技術の開発：
薬物依存性と細胞毒性の評価法を中心に

新興影響精神物質 (NPS) 相關對應
合成大麻素検出技術の開発：以薬物依存性及細胞毒性的評價法為中心

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 薬物依存研究部
船田正彦

【スライド1】

ただいまご紹介いただきました船田です。本日は、New Psychoactive Substances (NPS) の薬物依存性と細胞毒性を中心に、「薬物の有害作用をどのように評価しているか？」について、お話をさせていただきます。



(1) 我是剛才主持人所介紹的船田。今天我想以 NPS 藥物依存性及細胞毒性為討論中心，跟各位分享一下「我們該如何評斷藥物的危害作用？」這個問題。

【スライド2】

2012～2016年にかけて、日本では“脱法ハーブ”と呼ばれるハーブ製品の乱用が大きな社会問題となりました。写真で示しておりますが、このような、カラフルな製品です。脱法ハーブ乱用に基づく救急搬送、交通事故などが多発しました。脱法ハーブには、新規精神活性物質（NPS）が含まれており、本質はNPSの乱用問題であった訳です。日本では、NPSを危険ドラッグ(Kiken drugs)と呼んでいますが、NPSを規制するためには、NPSの薬物依存性および細胞毒性などの有害作用に関する科学的データが必要になります。当研究部では、規制のための科学的データを収集しております。

本シンポジウムでは、当研究部で実施しているNPSの薬物依存性や細胞毒性の評価方法について解説します。

緒言

2012～2016年にかけて、日本では“脱法ハーブ”と呼ばれるハーブ製品の乱用が大きな社会問題となった。脱法ハーブ乱用に基づく救急搬送、交通事故などが多発した。脱法ハーブには、新規精神活性物質（NPS）が含まれており、本質はNPSの乱用問題であった。日本では、NPSを危険ドラッグ(Kiken drugs)と呼んでいる。NPSを規制するためには、NPSの薬物依存性および細胞毒性などの有害作用に関する科学的データが必要である。本シンポジウムでは、当研究部で実施しているNPSの薬物依存性や細胞毒性の評価方法について解説する。



These products are known by names such as “K2” in the United States and as “Spice” in the EU. 2

(2)

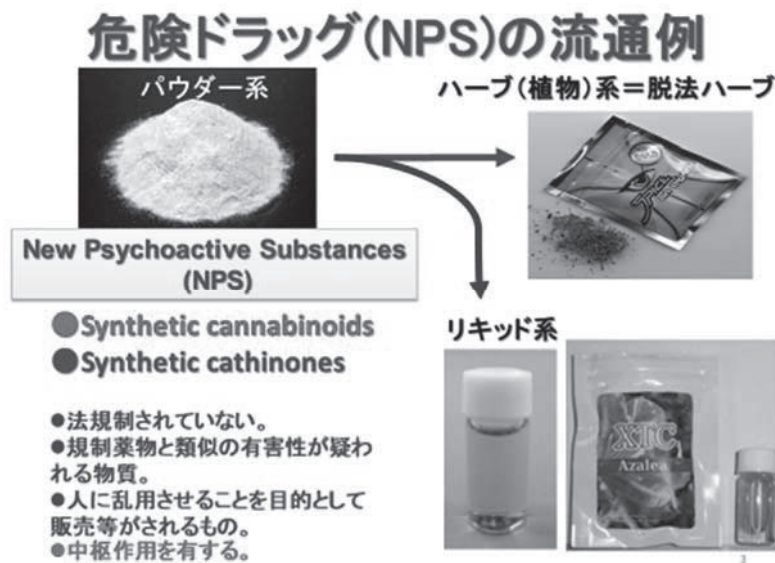
從 2012 至 2016 年，在日本「脱法植物系藥物」的濫用成為一個很嚴重的社會問題。如照片所示，這個藥物相當鮮豔。因為脱法植物系藥物的濫用，導致許多意外或交通事故的發生。脱法植物系藥物裡含有 NPS 物質，所以其實這問題的本質就是 NPS 濫用問題。在日本，NPS 又被稱為「危險藥物」，為了要管制 NPS，我們需要 NPS 藥物依存性及細胞毒性等危害作用相關的科學數據。在我的研究團隊內，也有進行相關的科學資料的收集工作。

在以下的發表，我將針對我們研究團隊所實施的 NPS 藥物依存性及細胞毒性的評價方法，進行解說。

【スライド3】

NPS は、NPS の原末自体、植物を混ぜた製品、液状の製品などとして流通しておりました。

この NPS の代表例は、Synthetic cannabinoids および Synthetic cathinones です。これらの NPS のほとんどが、未規制薬物でした。



(3) NPS 在市場上，主要是以未經加工的物质、混合植物後的製品、以及液體製品等形式流通於市面。

像 Synthetic cannabinoids 及 Synthetic cathinones 可算是 NPS 的代表物質。這些 NPS 幾乎都是非管制藥物。

【スライド4】

我が国では、ここに示すような薬物を規制する法律があります。NPS はこの法の網をかいくぐった薬物で、未規制の薬物です。規制するためには、薬物の精神依存性を含む科学的データが必要です。

Controlled substances in Japan

Law	Substances	Psychic dependence	Physical dependence	Psychosis
Narcotics and Psychotropics Control Law (1953)	Morphine Heroin	+++	+++	-
	Cocaine MDMA	+++	-	++
Stimulants Control Law (1951)	Amphetamine Methamphetamine	+++	-	+++
Cannabis Control Law (1948)	Cannabis Marijuana hashish	+	+/-	+

● New Psychoactive Substances (NPS) は法規制されていない。
NPSs (non-controlled, non-medical-use drugs) are abused, and these kinds of drugs are known as designer drugs.

(4) 在日本有一些管制藥物的法律，請各位參考投影片。而 NPS 是鑽法律漏洞的藥物，所以並不在管制藥物範圍內。因此，為了針對 NPS 進行管制，我們需要一些像藥物精神依存性等等的科學數據。

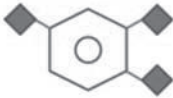
【スライド5】

では、なぜ、NPS が次々に登場するのでしょうか？

その理由は、特定のNPSが規制されると、化学構造がわずかに異なる「新規のNPS」が登場してきます。我が国の法律では、正確な化学構造による規制システムとなっています。すなわち、「新規のNPS」は規制対象となりません。販売する側は、規制されていないNPSを次々に合成し、販売するというイタチごっこが起こるわけです。未規制のNPSを規制するためには、NPSの薬物依存性や毒性などの有害作用を評価することが必須となります。


**Why are New Psychoactive Substances (NPS)
available ?**

**Controlled
substance**



➔

**Non-controlled
substance**



NPS

The chemical structures of New Psychoactive Substances (NPS) are similar to those of various controlled substances. These kinds of drug have chemical formulas that differ in only small ways from those of controlled substances.

In Japan, New Psychoactive Substances (NPS) are not controlled by law, even though they do show psychotropic effects.

Regulations are imposed on specific individual drugs, so drugs with structures that differ, even if only slightly, from those of the controlled drugs are not covered by the current laws.

5

(5) 那麼，為何NPS會一直出現呢？

那是因為，一旦特定的NPS被列入管制，與其化學構造稍有差異的「新NPS」就一定會出現在市面。在日本法律中，是針對特定的化學構造進行管制，換句話說，「新NPS」並不在管制範圍中。販賣NPS的人，只要利用未被管制的NPS進行化學合成，就可以再次進行販售。因此，為了管制那些尚未被列入管制範圍的NPS，我們必須要對NPS的藥物依存性或毒性等危害作用進行評價。

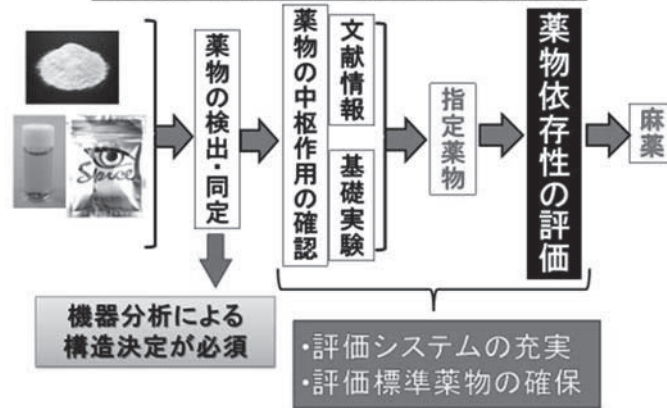
【スライド6】

このスライドは、わが国のNPSの規制の流れを示しています。

まず、製品に含まれているNPSを検出します。このNPSの標準品を使用して、NPSの中枢作用や細胞毒性を調査します。ここまでのデータで指定薬物として流通規制をかけることが可能となります。一方、指定薬物となっても流通が低下しないものや有害作用が強力なもの、重篤な健康被害が発生したもの、については薬物依存性を評価し、より重い罰則規定のある麻薬として規制されます。

基礎研究を通じて、NPSの中枢作用、毒性、薬物依存性などの有害作用を迅速に評価し、規制根拠となる科学的データを迅速に収集することが重要です。我々は、NPSに関する有害作用の評価システムを構築しましたので、ご紹介いたします。

危険ドラッグの検出から規制



(6) 在這張投影片中，大家可以看到日本對 NPS 管制的一個流程。

首先，我們會先檢測製品中所含的 NPS，並且使用 NPS 的標準品，調查這些 NPS 的中樞作用及細胞毒性。根據那些數據資料，將這些 NPS 視為指定藥物，並進行相關的流通管制。另一方面，如果這些 NPS 被視為指定藥物，但其市場流通仍不低減，或其危害作用太過強大，或嚴重影響健康，我們會評定其藥物依存性，將這些 NPS 分類為罰則較重的麻藥，進行相關管制。

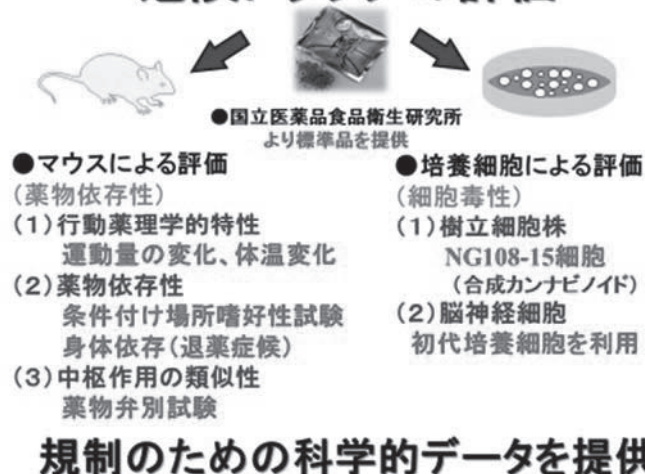
藉由這些基礎研究，我們可以迅速的評價藥物的毒性及依存性，這些科學數據也是重要的管制根據。我們針對 NPS，架構了危害作用的評價系統，我將利用以下的時間向各位報告。

【スライド 7】

NPS の有害作用の評価システムは、動物の行動薬理学的実験による薬物依存性に関する評価と、培養細胞を利用した細胞毒性の評価の 2 系統から構成されています。

薬物依存性につきましては、Conditioned Place Preference (CPP) method による評価、細胞毒性については、Primary cell culture による評価法が中心となり、NPS 規制のための科学的データが収集されています。

危険ドラッグの評価

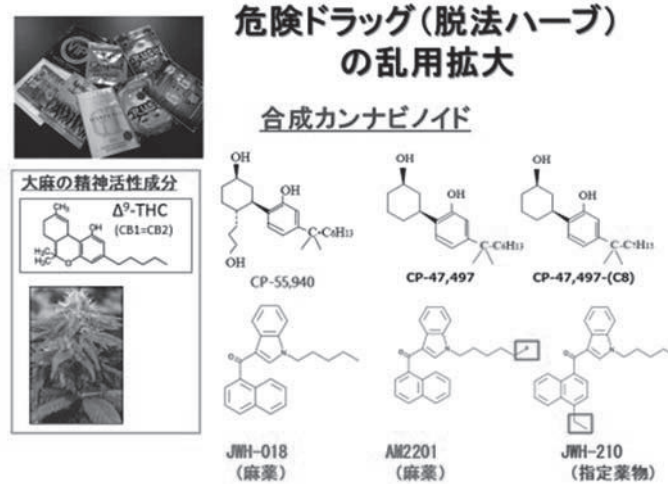


(7) NPS の危害作用評価系統，是由動物行動薬理学實驗所得知的藥物依存性評價，以及利用培養細胞的細胞毒性評價兩個系統所構成的。

有關藥物依存性，是以 CCP method 評價為中心；而細胞毒性，則是以 primary cell culture 評價法為中心。

【スライド8】

NPS については、合成カンナビノイドが数多く流通しています。代表的な合成カンナビノイドとしては、CP シリーズや JWH シリーズなど、化学構造が異なる薬物が存在しています。本日は、この合成カンナビノイドの有害作用の評価データを中心にお話をいたします。

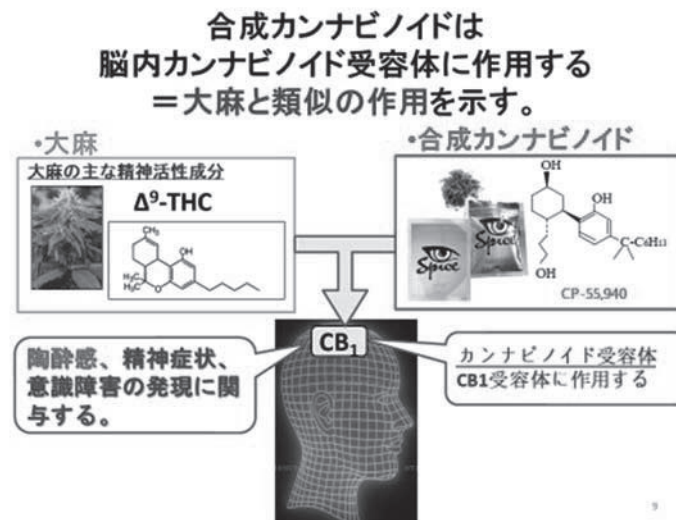


(8) 目前，有許多合成大麻素在市面流通。代表的合成大麻素裡，有些化學構造相異的藥物，比如像 CP 系列及 JWH 系列等。以下，我想以合成大麻素的危害作用評價資料，作為我報告的中心。

【スライド9】

合成カンナビノイドは、大麻成分である Δ^9 -THC と類似の作用を示します。合成カンナビノイドおよび大麻の精神作用の発現には、脳内の cannabinoid CB1 receptors が重要な役割をすることが明らかになっています。合成カンナビノイドおよび Δ^9 -THC とともに、CB1 receptors に作用するために、類似の効果が得られるわけです。言い換えれば、

NPS としての Synthetic cannabinoids” are agonists to cannabinoid receptors (CB1) と言えます。



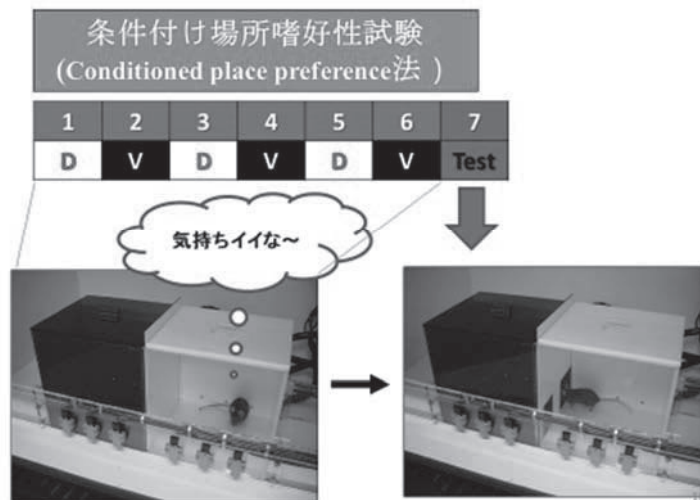
(9) 合成大麻素和大麻成分 Δ^9 -THC 有著類似的作用。合成大麻素及大麻精神影響作用中，我們發現腦內的 cannabinoid CB1 接收體扮演著重要的角色。合成大麻素及 Δ^9 -THC 都會對 CB1 接收體產生作用，也會得到類似的效果。換而言之，NPS としての Synthetic cannabinoids” are agonists to cannabinoid receptors (CB1) と言えます。

【スライド 10】

まず、薬物の依存性の評価です。我々は、マウスを使用して、Conditioned Place Preference (CPP) method による評価を行っています。

実験では、白黒2コンパートメントボックスを使用して、1～6日間の条件付けを行います。初日に薬物を投与して、“白”ボックスに30分間閉じ込めます。次の日は、溶媒を投与して、“黒”ボックスに30分間閉じ込めます。これを6日間行います。7日目はテストセッションとなり、テスト用の仕切り板を入れ、動物は薬物溶媒は処置せずに、白黒ボックスの滞在時間を測定します。動物は、薬物に好ましい効果があれば、薬物側のボックスを好むため、白側のボックスの滞在時間が延長するわけです。白ボックス滞在時間－黒ボックス滞在時間をCPPスコアとして、(+)の値の時、薬物依存性があると判断できます。

(1) 精神依存性評価(報酬効果)



(10) 首先，我想先介紹藥物依存性的評價方法。我們使用老鼠進行實驗，進行空間喜好度制約法(CPP) 評價。

實驗中，我們分一黑一白兩個實驗箱，進行一到六天的實驗操弄。第一天投入藥物，並將白箱封閉三十分鐘。隔天投入溶媒，並將黑箱封閉三十分鐘。以此類推進行六天的實驗。第七天是測試階段，我們放入測試用的隔板，動物不再被授予任何藥物。紀錄動物在白箱及黑箱的滯留時間。如果動物對藥物產生喜好的效果，就會留在白箱的時間比較長。接著將白箱滯留時間減去黑箱滯留時間：CPP 得分的方式分析，如果是「正」值，我們則可判定其產生了藥物依存性。

【スライド 11】

実際に条件付けをした結果を示します。

大麻の精神活性成分Δ9-THC および、NPS である CP-55 の条件付けにより、CPP が発現します。また、右の表にありますように、NPS として流通した合成カンナビノイドは、すべて CPP が発現しました。

したがって、大麻および合成カンナビノイド CP-55 は精神依存性があると考えられます。

一方、CPP は CB1 受容体アンタゴニストの前処置により、完全に抑制されました。これらの結果から、大麻及び合成カンナビノイド CP-55 は、CB1 receptors を介して、精神依存を形成することが明らかになりました。

(11) 實際上的結果如投影片所示。

大麻精神活性成分 Δ^9 -THC, 以及 NPS 的 CP-55 這兩項不同條件下, 我們得到了 CPP 結果。如右表所示, 合成大麻素中都可發現 CPP。

由上可知, 大麻及合成大麻素 CP-55 都含有心理依賴性。

另一方面, 在 CB1 接收體被事前處置的情況下, CPP 效果則被完全抑制。由此可知, 大麻及合成大麻素 CP-55 是藉由 CB1 接收體為媒介, 形成心理依賴性。

【スライド 12】

これらの結果から、Conditioned Place Preference (CPP) method による解析は、短期間での評価が可能であり、NPS の薬物依存性を効率よく評価できることから、規制のための科学的データ収集に役立つ評価手法であると考えられる。

危険ドラッグ(合成カンナビノイド)の評価

●条件付け場所嗜好性試験

精神依存性: 合成カンナビノイドの精神依存形成において、カンナビノイドCB1受容体が重要である。
→合成カンナビノイドは、精神依存形成能を有し、大麻よりも強力であることが判明した。

本評価システムは、危険ドラッグの薬物依存性を効率よく評価できることから、規制のための科学的データ収集に役立つと考えられる。



(12) 従以上結果發現, 使用 CPP 方式, 可以得到短期間的评价結果, 且能有效率的判定 NPS 的藥物依存性, 因此我們可將 CPP 方式用於藥物管制的科學數據分析。

【スライド 13】

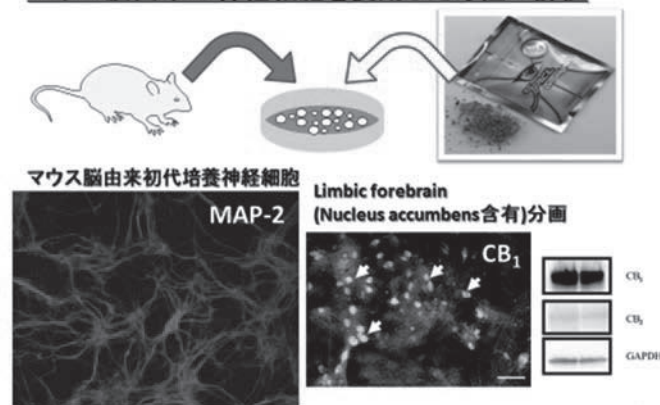
次に、合成カンナビノイドの細胞毒性の評価方法です。

我々は、マウス脳由来の神経細胞を使用した毒性の評価を実施しています。

まず、マウス胎児の脳サンプルから、初代培養神経細胞を作製します。写真で示しますように、作製した細胞の特性は、赤色の MAP2 陽性細胞および緑色の CB1 受容体の存在が確認されており、神経細胞に対する合成カンナビノイドの細胞毒性の評価に使用できることを確認しております。

(2) 合成カンナビノイドの細胞毒性評価

マウス脳由来の神経細胞を使用した毒性の評価



(13) 接下來，我們來看看合成大麻素細胞毒性的評價方法。

我們使用老鼠大腦神經細胞的毒性，進行毒性的評價實驗。

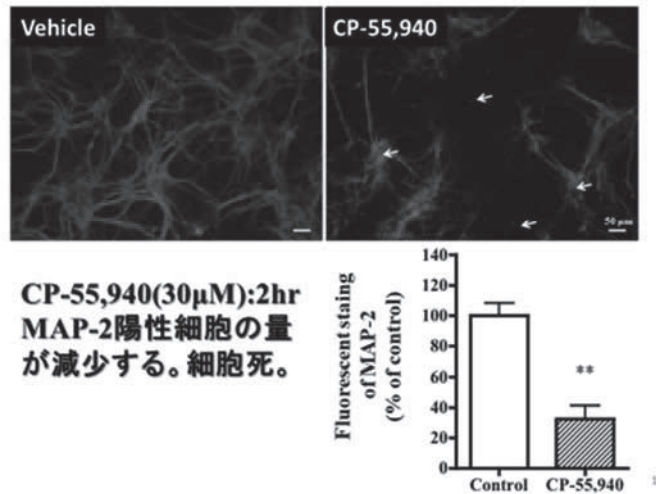
首先，利用老鼠胎兒的大腦樣本，製作第一代的培養神經細胞。如照片所示，製作出來的細胞特性中，我們確定了紅色 MAP2 陽性細胞及綠色的 CB1 接收體的存在。同時，也確定了這些細胞可利用於合成大麻素細胞毒性的評價分析。

【スライド 14】

このスライドは、MAP2 抗体により神経細胞を赤く染色した写真です。

マウス脳由来の初代培養神経細胞に、合成カンナビノイド CP-55 (30 μ M) を添加しますと、わずか 2 時間で MAP2 陽性細胞が減少しました。およそ 70% の神経細胞が死滅していることが判明しました。合成カンナビノイド CP-55 は、強力な細胞毒性を示すことが明らかになりました。

マウス脳由来初代培養神経細胞



(14) 在這張投影片，我們可以看到 MAP2 抗體將神經細胞染紅的照片。

如果我們將來自老鼠大腦的第一代培養神經細胞，添加入合成大麻素 CP55 (30 μ M) 的話，我們發現，只要兩小時，MAP2 陽性細胞就會減少。且，大約有 70% 的神經細胞會滅亡。可見合成大麻素 CP55 具有強而有力的細胞毒性。

【スライド 15】

同様に、死細胞由来のプロテアーゼを化学発光キットを使用して、解析したところ、合成カンナビノイド添加 2 時間以降で、有意な細胞毒性の発現が確認されました。右の表に示しましたすべての合成カンナビノイドで毒性の発現が確認されました。

マウス脳由来の初代培養神経細胞における化学発光キットを使用した解析法は、短時間で多数の薬物の毒性評価が可能であり、有用な毒性評価方法であると考えられます。

(15) 同様に、利用來自死細胞 Protease の化学発光體，進行解析，我們發現添加合成大麻素兩小時後，將出現細胞毒性。如右表所示，所有的合成大麻素都可發現毒性結果。

來自老鼠大腦的第一代培養神經細胞中的化學發光體，可以短時間得到大多數藥物的毒性評價，因此我認為，可將之視為一種有效的毒性評價方法。

マウス脳由来初代培養神経細胞

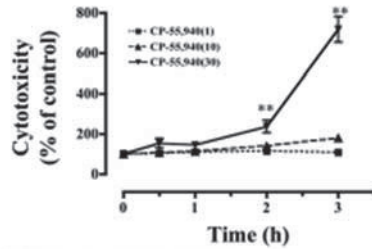


Table 1

	Synthetic cannabinoids (30μM)
	% Change
Control (Basal)	100 ± 3.2
JWH-210	419.2 ± 67.0**
CP-47,497	311.7 ± 24.6**
CP-55,940	191.0 ± 15.1*
JWH-203	255.4 ± 21.3**
JWH-018	169.1 ± 12.2*
CP-47,497-C8	233.2 ± 9.7**
AM2201	178.6 ± 7.9*
MAM2201	218.1 ± 21.3*
RCS-4	145.5 ± 2.5*

*P<0.05, **P<0.01 vs Control.

CytoTox-Glo Cytotoxicity assay

本分析法は、死細胞数を死細胞由来のプロテアーゼ活性化測定を原理とする。

Molecular imager (ChemiDoc-XRS, Bio-Rad)を用いて化学発光強度を解析した。

細胞はDMEM(-)に培養しCP55を濃度別に添加37°C/5%CO₂条件下で培養後解析を行った。

初代培養神経細胞を利用した毒性評価は有効

14

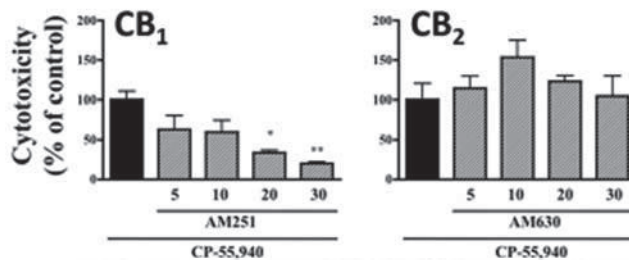
【スライド 16】

次に、合成カンナビノイドCP-55による細胞毒性につきまして、カンナビノイド受容体の役割について検討しました。合成カンナビノイドCP-55による毒性は、CB1受容体拮抗薬AM251の前処置により濃度依存的に抑制されました。一方、CB2受容体拮抗薬AM630の前処置では有意な影響が認められませんでした。

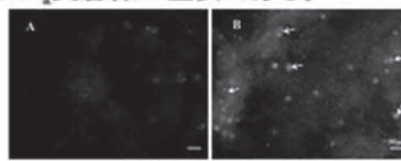
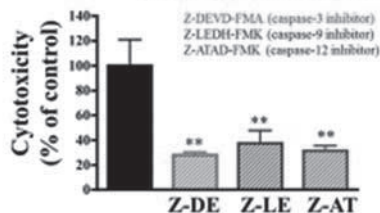
また、合成カンナビノイドCP-55による細胞毒性については、Annexin-V陽性細胞が確認され、caspase-3 inhibitor, caspase-9 inhibitor, caspase-12 inhibitorの前処置により、抑制されました。

以上の結果から、合成カンナビノイドCP-55の細胞毒性は、CB1受容体を介して発現しており、その発現メカニズムにはcaspase cascadeが関与していることが示唆されました。さらに、細胞死のメカニズムとしては、アポトーシスが誘発されていると考えられます。

マウス脳由来初代培養神経細胞



細胞毒性の発現にはCB₁受容体が重要である。



Annexin-V staining (green; arrows)

細胞毒性の発現にはカスパーゼ経路が重要である。15

(16) 接下來，有關合成大麻素 CP55 的細胞毒性，我們來看看大麻素接收體的功能。合成大麻素 CP55 的毒性，會因 CB1 接收體拮抗藥物 AM251 的事前投藥，濃度依存因而被抑制。另一方面，CB2 接收體拮抗藥物 AM630 的事前投藥則看不出有意的影響。有關合成大麻素 CP55 的細胞毒性，我們發現了 AnnexinV 陽性細胞，且因 caspase-3 inhibitor, caspase-9 inhibitor, caspase-12 inhibitor 的事前投藥，細胞毒性因而被抑制。

從以上結果我們發現，合成大麻素 CP55 的細胞毒性是以 CB1 接收體為媒介，且其發現機制是與 caspase cascade 有相關。同時也可能造成細胞死亡。

【スライド 17】

以上の結果から、合成カンナビノイドは CB1 受容体を介して精神依存が形成され、その強度は大麻より強力であることが示された。同様に、CB1 受容体を介して強力な細胞毒性を示すことから、NPS である合成カンナビノイドは乱用すると重篤な健康被害の発生が懸念されます。

危険ドラッグの乱用

●合成カンナビノイドの乱用により精神依存が形成されることが確認された。CB₁受容体
合成カンナビノイドは大麻の20倍強力な作用を示す。



●合成カンナビノイドは強力な細胞毒性を惹起する。CB₁受容体

合成カンナビノイド乱用は危険性が極めて高い！

16

(17) 由以上結果發現，合成大麻素是藉由 CB1 形成精神依存，其強度更勝於大麻。因此我們可以想像，如果濫用合成大麻素，將會對吸食者造成多麼嚴重的健康影響。

【スライド 18】

NPS などの薬物の有害作用の評価システムについてまとめます。

薬物の精神依存性については、Conditioned Place Preference (CPP) method による解析は、短期間での評価が可能であり、薬物依存性を効率よく評価できると考えられます。また、毒性の評価につきましても、マウス脳由来の初代培養神経細胞における化学発光キットを使用した解析法は、短時間で多数の薬物の毒性評価が可能であり、有用な毒性評価方法であると考えられます。

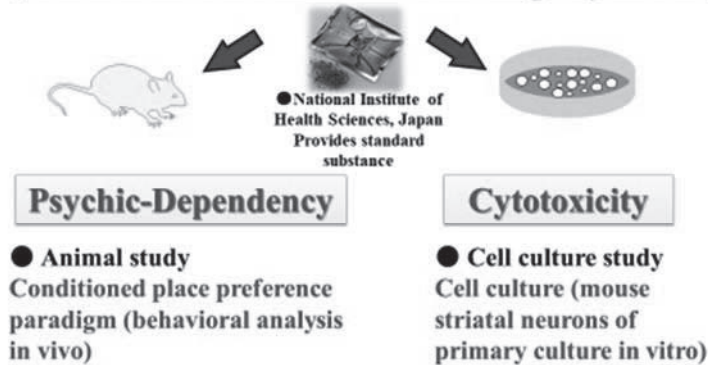
このように、動物実験と培養細胞による薬物の有害作用評価システムは、NPS などの薬物規制のための科学的データ収集に役立つ評価手法であると考えられる。

(18) 關 NPS 等藥物危害作用的評價系統，我們做出以下的結論。

有關藥物精神依存性，如果利用 CPP 的解析方法，可以有效率地評價藥物依存性。另外，有關毒性評價，來自老鼠大腦的第一代培養神經細胞中化學發光體的分析法，則可以短期間得到多數的藥物毒性評價，因此我們可視之為一種有效的毒性評價方法。

如以上所言，動物實驗及細胞培養所構成的藥物危害作用評價系統，對於 NPS 藥物的管制，應該是相當有幫助的評價手法。

Harmful-effects screening system

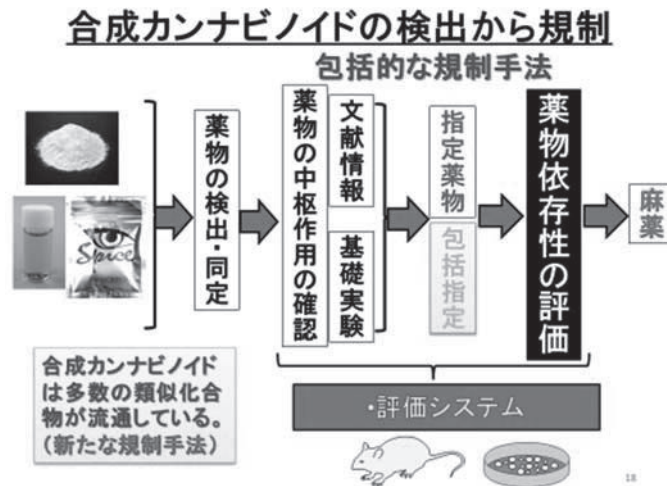


Provides scientific data for regulation

17

【スライド 19】

NPS である合成カンナビノイドは、基本の化学構造が類似している化合物が多いために、新たな規制手法を構築することが急務でした。そこで、動物実験と培養細胞による薬物の有害作用評価システムを応用して、化学構造が似ている合成カンナビノイドは一括で指定する包括指定の導入を検討しました。



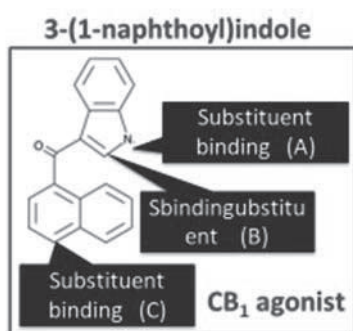
(19) 因為合成大麻素中有許多類似基本化學構造的化合物，因此我們的當務之急就是要建構一個新的管制手法。因此，我利用了動物實驗及細胞培養，將之應用於藥物危害作用評價系統裡，針對化學構造類似的合成大麻素，進行包括指定的導入。

【スライド 20】

現在までに個別で指定されてきた合成カンナビノイドの化学構造の例を示しております。これらの合成カンナビノイドの化学構造に着目しますと、3-(1-naphthoyl) indole を基本としたシリーズが存在することが判明しました。共通の特徴は、CB1 受容体に結合して、作用を示す点です。そこで、3-(1-naphthoyl) indole について、CB1 受容体への結合強度を検証してみますと、(A)、(B)、(C)それぞれの Substituent (置換部位)の構造が CB1 受容体への結合を制御する部位であることが判明しました。包括指定の導入のために、この3か所の構造と CB1 受容体結合強度を検証する手法について、検討しました。

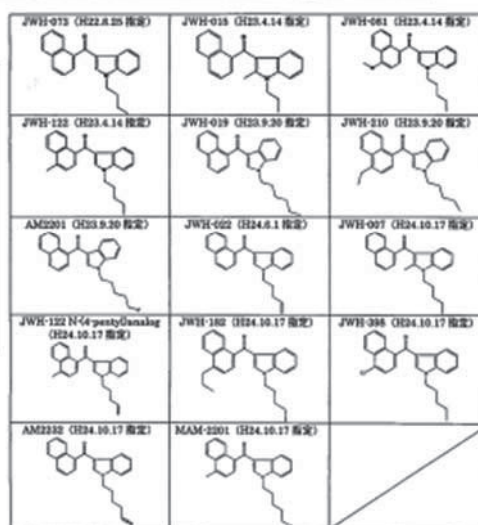
合成カンナビノイド
の「包括指定」

Comprehensive designation of
synthetic cannabinoid for legislation



We have focused on the chemical structure of 3-(1-naphthoyl)indole.

These three substituents have been reported as important for inducing CB₁ receptor agonist activities, so we investigated what substituents are central to the CB₁ receptor agonist activities.



19

(20) 目前為止，我們都是看個別指定的合成大麻素化學構造的例子。如果仔細看這些合成大麻素的化學構造，我們會發現 3-(1-naphthoyl)indole 為基本系列。其共通的特徵，在於他們會與 CB₁ 接收體結合，並產生作用。因此，我們檢證了 3-(1-naphthoyl)indole 對 CB₁ 接收體的結合強度，發現 (A) (B) (C) 各自的置換部位構造，就是制御 CB₁ 接收體結合的部位。為了導入藥物包括指定，我針對這三處構造與 CB₁ 接收體的結合強度，進行了以下的檢測方法。

【スライド 21】

合成カンナビノイドは、CB₁ 受容体を介して、依存性や毒性を示すことから、多くの薬物を検証するために、CB₁ 受容体発現細胞＝CHO-hCB₁ cell を作製しました。この細胞には、CB₁ 受容体が活性化すると蛍光発光する発光因子を遺伝子導入しました。

(21) 合成大麻素是藉由 CB₁ 接收體產生依存性及毒性，因此為了檢證大多數的藥物，我們製作了 CB₁ 接收體發現細胞 (CHO-hCB₁ cell)。在這個細胞裡，我們導入了一種發光因子，如果 CB₁ 接收體產生活性化，這個發光因子就會產生螢光發光。

【スライド 22】

CHO-hCB₁ cell を利用しますと、CB₁ 受容体作用薬である合成カンナビノイドはすべて、蛍光発光で検出が可能となり、蛍光の強さから、その有害作用の強度も推測可能となります。また、どのような化学構造であっても、CB₁ 受容体作用がある薬物については、網羅的に検出できるという利点があります。

(22) 利用 CHO-hCB₁ cell，我們發現 CB₁ 接收體作用藥物合成大麻素可以藉由螢光發光被檢測出來，且從螢光的強度，可以推測其危害作用的強度。另外，不管是哪種化學構造，有關 CB₁ 接收體有作用的藥物，皆可被檢測出來。

【スライド 23】

CHO-hCB1 cell に CP-55 を添加すると、このように緑色の蛍光発光が確認されます。また、この蛍光強度は、CP-55 の濃度依存的に増加しました。一方、CB2 受容体作用薬である JWH-015 では蛍光の増加は確認されませんでした。CHO-hCB1 cell を利用することで、合成カンナビノイドの CB1 受容体作用を解析できることが明らかになりました。

(23) 如果將 CHO-hCB1 cell 添加入 CP55 的話，可以發現出綠色的螢光發光。另外，這樣的螢光強度，會因對 CP55 的濃度依存度逐漸增加。另一方面，CB2 接收體作用藥物 JWH015 的實驗中，我們看不出來螢光增加的實驗結果。可見，如果利用 CHO-hCB1 cell 的話，我們可以解析出合成大麻素的 CB1 接收體作用。

【スライド 24】

合成カンナビノイドの包括指定につきましては、まず、3-(1-naphthoyl)indole=34 化合物について、既知の CB1 受容体活性値を利用して、QSAR 式を作製します。今回は、 $R=0.894$ という高い相関性が得られました。そこで、既知の CB1n 活性値を Table1 に記入し、空白の部分の予測値（赤字）を QSAR 式から計算します。この CB1 作用の推定値から、有害作用を示す危険性がある領域を決定しました。値を参考に新規の薬物を合成し、CHO-hCB1 cell を利用することで、合成カンナビノイドの CB1 受容体作用を検討しました。その結果、この赤い線で示す内側の領域が危険領域となりました。

(24) 有關合成大麻素的包括指定，首先，對於 3-(1-naphthoyl)indole=34 化合物，我們利用已知的 CB1 接收體活性值，設計了 QSAR 公式。結果，得到了 $R=0.894$ 的高相關性結果。因此，我們將已知的 CB1n 活性值記入 Table1，空白處的預測值（紅字）則以 QSAR 公式來計算。從 CB1 作用的推定值，來決定顯示危害作用的危險性領域。我們參考數值來合成新的藥物，並利用 CHO-hCB1 cell，檢測合成大麻素中 CB1 接收體的作用。其結果，我們以紅色的線來表示，紅線以內的區域屬於危險領域。

【スライド 25】

3-(1-naphthoyl)indole について、CB1 受容体への結合強度を検証してみますと、

(A) Substituent では 31 種類、(B) Substituent では 2 種類、(C) Substituent では 12 種類の置換基が有害作用を示すことが明確となりました。

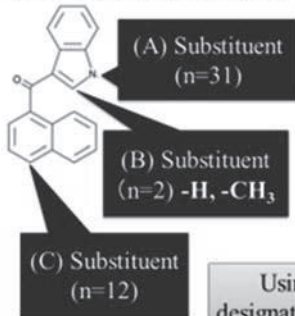
それぞれの組み合わせから、総計 775 種類の合成カンナビノイドが包括的に規制されるに至ったわけです。

(25) 有關 3-(1-naphthoyl)indole，我們檢測了其對於 CB1 接收體的結合強度，我們發現 (A) substituent 有 31 種，(B) Substituent 有兩種，(C) Substituent 有 12 種類の置換基會顯現出危害作用。

而從這些不同種類の相互組合，得到了共 775 種類の合成大麻素，我們可以針對這些合成大麻素進行包括性管制。

Range of Comprehensive designation

3-(1-naphthoyl)indole



(A) Substituent (n=31)
(B) Substituent (n=2) -H, -CH₃
(C) Substituent (n=12)

- Harmful screening system
- CHO-hCB₁ cells

We analyzed three substituents of 3-(1-naphthoyl)indole and evaluated the actions of 31 kinds of synthetic cannabinoid for A, two kinds for B, and 12 kinds for C.

The results suggested that all kinds of synthetic cannabinoids are CB₁ agents and carry a risk of abuse.

Using the combination of A, B, and C designations, we were able to regulate 775 kinds of synthetic cannabinoid.

【スライド 26】

最後に、NPSに関する現在の課題について、お話しします。NPSに関する問題としては、簡易検出手法が存在しない点が挙げられます。救急医療の現場や取締りの現場等でNPSの簡易検出は必須の技術であると考えられます。我々が着目している方法としては、先ほどもお示ししました細胞による解析です。

(26) 最後、我想簡單說明一下有關 NPS 今後的課題。目前對於 NPS 問題，並沒有簡易的檢測方法。然而，在急救醫療現場或取締現場，我認為 NPS 的簡易檢測方法是必須的技術。而經過以上的實驗，我們認為經由細胞解析的手法是有效的。

【スライド 27】

CHO-hCB₁ cell を利用しますと、CB₁ 受容体作用薬である合成カンナビノイドはすべて、蛍光発光で検出が可能となり、蛍光の強さから、その有害作用の強度も推測可能となります。また、どのような化学構造であっても、CB₁ 受容体作用がある薬物については、網羅的に検出できるという利点があります。

(27) 如果利用 CHO-hCB₁，我們發現 CB₁ 接收體作用藥物，即合成大麻素，皆可以藉著螢光發光被檢測出來。而從螢光的強度可以推測其危害作用的強度。另外，不管是哪種化學構造，對 CB₁ 接收體會產生作用的所有藥物，皆可以用這樣的方式檢測出來。

【スライド 28】

こちらに示します合成カンナビノイドについて、CHO-hCB₁ cell を利用して、蛍光発光の有無を検討しました。(A) (B) (C) (D) すべての合成カンナビノイドにおいて、蛍光発光が確認されました。合成カンナビノイドの化学構造に依存しない検出方法として有用であると考えられます。また、この蛍光強度は CB₁ 受容体結合強度と相関性がありました。

以上の結果から、合成カンナビノイドの化学構造に依存しない検出方法として CHO-hCB₁ cell を利用した検出法が有用であると考えております。

(28) 有關合成大麻素，我們利用 CHO-hCB1 cell，來檢測是否會產生螢光發光。結果發現 (A) (B) (C) (D) 所有的合成大麻素都會產生螢光發光的結果。因此我認為這樣的方法，可以作為不需依賴合成大麻素化學構造的一種有效檢測方法。另外，螢光強度也與 CB1 接收體結合強度有著相關性。

由以上結果發現，我認為利用 CHO-hCB1 cell 是一種有效的檢測方法，且可以不需要依賴合成大麻素的化學構造。

【スライド 29】

また、2014 年 4 月には、「指定薬物」の所持・使用に対しても、罰則をつけました。

しかし、これらの対策の効果が出る前に、2014 年 6 月、大事件が起きました。東京・池袋での「脱法ハーブ」使用者による自動車運転死傷事件です。7 人の死傷者を出しました。

この事件が契機となり、「脱法ハーブ」問題が国内最大の問題になりました。連日、新聞、テレビで報じられるとともに、国会でも大問題となりました。

政府が、「脱法ドラッグ」の危険性を喚起するために、「脱法ドラッグ」に変わる新呼称を国民から募ったのは、日本の歴史上、初めてのことだろうと思います。その結果、「脱法ドラッグ」は「危険ドラッグ」と呼ばれることになりました。

(27) 另外，在 2014 年四月，對於「指定藥物」的持有及使用，日本政府也定了罰則。然而，在這些對策發揮效果以前，2014 年的 6 月發生了一起大案件。在東京池袋，有人因為吸食了脫法植物系藥物，造成了交通傷亡事件。造成了七名死者傷患。因為這起事件，脫法植物系藥物成為國內最大的問題。接連好幾天媒體不斷播放，在國會也成為一個重大議題。

日本政府為了讓人民注意到這些「脫法藥物」的危險性，還向人民徵求新的藥物稱呼，這也算是一個創舉。最後才確定這些脫法藥物的新名稱為「危險藥物」。

【スライド 30】

まとめです。

新規精神活性物質 (NPS) の有害作用の評価方法について紹介いたしました。

(1) 薬物の依存性評価については、マウスによる CPP 法が有用であると考えられます。

(2) 細胞毒性の評価につきましても、マウス、脳由来の初代培養神経細胞による評価が有用であると考えられます。

(3) CHO-hCB1 細胞を利用した評価につきましても、有害作用の予測に利用できるとともに、合成カンナビノイドの高感度検出方法として期待できると考えられます。

(4) 包括指定は流通規制のために、極めて重要であると考えられます。

●簡易検出法との組み合わせ＝より効果的になるものと期待されます。

特定の NPS が規制されると、構造が異なる別の NPS が流通する状況が続いています。NPS の標的分子を利用した評価法は、NPS の化学構造に依存しない検出法として、応用可能であると考えられます。

また、簡易キットは危険性予測の指標として有用であり、NPS 流通と規制の「たちごっこ」を打破するための検査方法として期待しています。

(30) 以下為總結。

在以上的報告，我介紹了 NPS 危害作用的評價方法。


1. 有關藥物依存性評價，我認為利用老鼠的反應所得到的 CPP 方法是有效的方法。
2. 有關細胞毒性評價，我認為利用老鼠及其大腦的第一代培養神經細胞的評價方法是有效的。
3. 有關利用 CHO-hCB1 細胞的評價方法，除了可以用於預測對身體的危害作用，也可以作為合成大麻素高感度的檢測方法。
4. 有關藥物的流通管制，包括指定是相當重要的。與簡易檢測法的組合，將會是更有效果的方法。


如果只管制特定的 NPS，那麼構造有些許差異的 NPS 將會繼續在市面流通。如果採用 NPS 標的分子的評價法，則不需依賴 NPS 的化學構造，這樣的檢測方法在實際應用上應該是更為有效的。

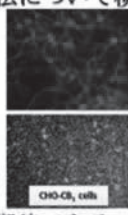
另外，簡易的化學發光體可作為危險性預測指標。同時也可解決目前 NPS 流通與管制方面的不足。

総括

新規精神活性物質 (NPS) の有害作用の評価方法について検討した。

(1) 依存性評価
CPP法：精神依存性 

(2) 細胞毒性
細胞毒性に初代培養神経細胞は有用 

(3) CHO-hCB1細胞を利用した評価
合成カンナビノイドの高感度検出方法として期待できる。 

(4) 包括指定は流通規制のために、極めて重要である。
●簡易検出法との組み合わせ＝より効果的になるものと期待される。

特定のNPSが規制されると、構造が異なる別のNPSが流通する状況である。NPSの標的分子を利用した評価法は、NPSの化学構造に依存しない検出法として、応用可能である。
簡易キットは危険性予測の指標として有用であり、NPS流通と規制の「いたちごっこ」を打破するための検査方法として期待できる。 22

最後に、本研究に携わった共同研究者の先生方に感謝申し上げます。

本日は、貴重な機会を与えていただき、感謝しております。どうもありがとうございました。



謝辞

栗原正明

(国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部)

富山健一、大澤美佳、岩野さやか、庄司淑子

(国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)

遠藤伸昭、梶田敬太

(ナード研究所)

加藤重城、橋本美保

(プリマム 基礎研究所)

最後、我想在此向攜手合作本研究的老師們，致上我的感謝之意。

最後也非常感謝在場各位的聆聽，謝謝大家。

(特許申請中につき、一部のスライドは公開できないことをご理解下さい。)

日本での医療・司法の対応関係と今日的取り組み—SMARPP の導入

松本俊彦

国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所 薬物依存研究部 部長

薬物依存症治療センター センター長

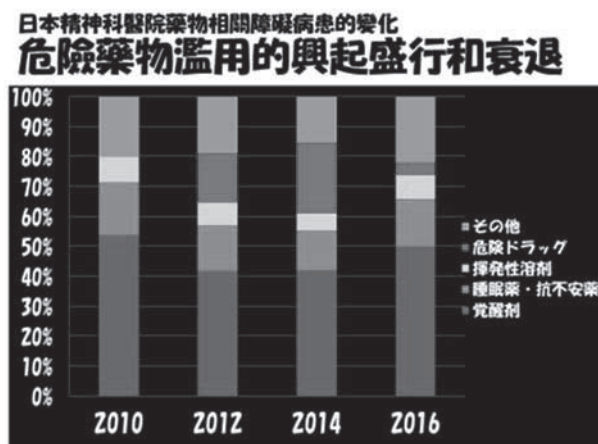
- ・ スライド1
- ・ ただいま紹介していただきました松本です。私は、最近、10年あまり前より、薬物依存症に対する集団認知行動療法プログラムの開発と普及に尽力してきました。私は、日本における薬物依存症の治療という観点から話をさせていただこうと思います。



大家好，我是剛才介紹到的松本。我從10年前開始，投入開發促進藥物依賴症認知行為團體治療課程，以及致力於該課程普及。我將從日本治療藥物依賴症的觀點來為大家說明。

- ・ スライド2
- ・ 本日、嶋根先生、和田先生、嶋根先生より、わが国における危険ドラッグ、すなわちNPSの問題に関して話題が提供されておりました。
- ・ そこで、私もまずはこのNPSから話を始めたいと思います。
- ・ スライドに示したグラフは、私ども薬物依存研究部が、ほぼ隔年で実施している薬物関連障害患者の実態調査の結果です。この調査は、国内で約1600ある日本国内の精神科病院で治療を受けている薬物関連障害の実態を、毎回調査対象とする時期を定めて、経年的にモニタリングするものです。このグラフは、調査で収集された薬物関連障害患者を、主乱用薬物ごとに分類し、それぞれの比率の推移を示したものです。
- ・ グラフの赤い部分が、本日話題になっているNPSです。このNPSは、2012年調査で忽然と出現し、様々な規制にもかかわらず、2014年調査ではさらにその比率を高めました。しかし、様々な規制強化などの取り組みの結果、NPSの流通は激減しました。そして、それに伴って、精神

科病院で治療を受ける患者数も急激に減少しました。そうした状況は、2016年調査におけるNPS乱用患者の比率低下として反映されています。



今天感謝嶋根醫師、和田醫師、嶋根醫師，說明了我國危險藥物，也就是NPS方面產生的問題。所以，我也打算從這個NPS開始說起。

投影片裡的圖表，是我們藥物依賴研究部隔一年實施一次的藥物相關障礙病患的實態調查結果。本調查是以在日本國內約1600間精神科醫院，接受治療的藥物相關障礙病患為對象，在規定的期間內，長時間監視調查對象。這個圖表依主要濫用藥物，分類調查蒐集到的藥物相關障礙病患資料，並畫出各類別佔有比率的變化。

圖表紅色部分就是今天的主題NPS。NPS在2012年調查中忽然出現，雖然制定了各種規範去限制它，其比率仍然在2014年調查時大幅度增加。然而，經由加強執行各種規範後，NPS流通率急遽降低。隨之而來，在精神科醫院接受治療的病患者數也迅速減少。2016年調查結果中，NPS濫用病患比率變低，正是反映了剛才說的狀況。

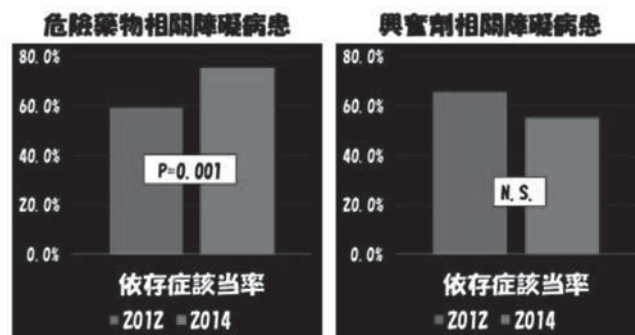
- ・ スライド3
- ・ さて、このグラフは、前に示したグラフから2012年調査と2014年調査の結果を取り出したものです。
- ・ 2012年から2014年にかけての2年間は、日本では2回の包括指定をはじめ、様々な規制強化が進められた時期と一致します。
- ・ 少なくとも2014年調査の時点では、こうした規制強化の取り組みにもかかわらず、NPS関連障害患者の比率は依然として増加傾向にありました。



這個圖表取自於前面圖表中，2012 年調查和 2014 年調查的結果。
 2012 年至 2014 年為止的 2 年，剛好和日本實施 2 次統一指定，加強各種規範的時期一致。
 2014 年進行調查時，雖然政府已經加強規範，但 NPS 相關障礙病患的比率依然持續增加。

- ・ スライド 4
- ・ この、2012 年と 2014 年の 2 つの調査年のあいだで、NPS 関連障害患者における、ICD-10 の「依存症候群」に該当する者の割合がどう変化したのかを検討してみました。比較対照として、同じ時期における覚せい剤関連障害患者における「依存症候群」該当者の割合の変化を示しています。
- ・ その結果はスライドのグラフから明らかなように、覚せい剤関連障害患者における依存症該当率は、この 2 年間で有意な変化を示していなかったにもかかわらず、NPS 関連障害患者における依存症該当率は有意に上昇していたのです。
- ・ この 2 年間、覚せい剤に関しては特に規制強化はなされていませんが、一方の NPS については、すでに述べた通り包括指定をはじめ、規制強化が行われています。それにもかかわらず、自分の意志ではもはや薬物使用を制御できない依存症該当者が増えているのです。この人たちは、NPS が規制によって違法薬物となっても薬物使用を続け、もしも NPS が入手困難となれば、別の依存性薬物の乱用へと向かうのではないのでしょうか？

2012~2014年 危険薬物「**依存症**」人数増加 (Matsumoto et al, PCN, 2016)



在 2012 年和 2014 年這 2 個調查年度之間，有試著去探討 NPS 相關障礙病患中，符合 ICD-10 「**依存症候群**」的人數佔有比率如何變化。對照組則是同一個時期裡，興奮劑相關障礙病患中，符合「**依存症候群**」病患佔有比率的變化。

從投影片的圖表可以非常清楚地看到結果，興奮劑相關障礙病患符合**依存症**的比率，在這 2 年裡並未出現明顯變化，但 NPS 相關障礙病患出現**依存症**比率，卻明顯上升。

雖然這 2 年裡並未特別加強規範興奮劑，不過 NPS 如同前面說到的，從統一指定開始，全面加強規範。但即使如此，無法依靠自己的意志，控制藥物使用的**依存症**病患仍不斷增加。這些人就算 NPS 被法律規範為違法藥物，一樣會繼續使用藥物，如果 NPS 難以取得，是否會轉而濫用其他會產生**依賴性**的藥物呢？

- ・ スライド 5
- ・ 実は、まさにこの点にこそ日本の薬物対策の重要な課題があるのです。
- ・ ご承知のように、国が薬物対策にとりくむ際には、車の両輪となるべき 2 つの対策の柱

があります。1つは、供給の低減、すなわち危険な薬物がコミュニティに流通しないように、厳しく取り締まる対策です。そして、もう一つは、需要の低減です。これは、「薬物を欲しがる人を減らす」対策を意味し、要するに、依存症の治療および回復支援です。

・ 日本の課題はまさにこの需要の低減対策が深刻に不足した状況がつづいておりました。薬物依存症に対する医療的資源は乏しく、薬物依存症に特化した構造化された治療プログラムもありません。そして、一般の精神科医療関係者は薬物依存症患者に対して強い忌避的感情を抱いています。



其實，這一點是日本藥物對策上，非常重要的課題。

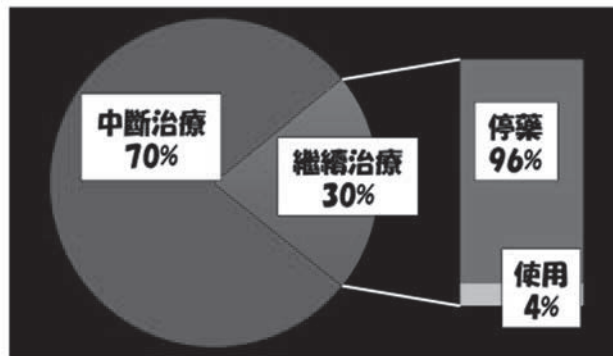
正如大家所知道的，國家在制定藥物對策時，以2個能夠相輔相成的對策為中心。1個是減少供應對策，也就是嚴格取締危險藥物，防止其流通至社區。另一個則是降低需求。這個對策是「減少想要服用藥物的人」，總而言之，就是治療依賴症並協助病患回復。

不過，日本執行降低需求對策的能力嚴重不足。不但欠缺治療藥物依賴症的醫療資源，同時也沒有針對藥物依賴症，制定一連串的治療計劃。而且，一般精神科醫療相關人員對於藥物依賴症病患，仍抱持著避之唯恐不及的態度。

- ・ スライド6
- ・ それでも、少数ながら薬物依存症の専門病院は存在し、専門的な医療サービスを提供してきました。
- ・ しかし、そこにも課題がありました。それは、治療からのドロップアウトが非常に多いということです。
- ・ グラフに示したのは、以前、私が勤務していた薬物依存症専門病院で行った調査結果の一部です。その病院に初診した覚せい剤依存症の、初診から三ヶ月後における治療継続状況を調べてみると、なんと70%が治療から離脱していました。たった3ヶ月で70%も、です。
- ・ さらに、3ヶ月後にも長を継続していた30%の患者について、初診から3ヶ月間、1回も覚せい剤を使わなかった者を調べてみました。すると、なんと96%が1回も覚せい剤を使っていなかったのです。たった3か月とはいえ、不気味なほどすぐれた治療成績です。
- ・ おそらくわずか3か月も薬物を我慢できずに、薬物に手を出してしまった患者は、医師からの叱責が嫌で、あるいは、医師から警察に通報されるのが怖くて治療から離れたのでしょうか。
- ・ しかし、より濃厚な支援が必要なのは、この治療早期にドロップアウトしてしまった70%の患者の方ではないでしょうか？ 事実、様々な学術的な研究は、依存症治療で最も重要なのは、地域における治療の継続性であることを明らかにしています。

藥物依賴症治療容易中斷

藥物依賴症專科外來病患初診3個月後的治療狀況



幸好還是有幾間藥物依賴症專科醫院，提供專業的醫療服務。

但是依然還是有問題必須解決。那就是開始治療之後，有很多病患會中途而廢。

圖表資料是以前在我任職的藥物依賴症專科醫院，進行調查後的一部分結果。調查到該醫院初診的興奮劑依賴症病患，從初診開始三個月後持續接受治療的狀況，結果想不到竟然有 70% 病患中斷治療。短短 3 個月的時間就多達 70%。

接著，調查 3 個月後仍持續接受治療的 30% 病患，從初診開始的 3 個月內，完全未使用興奮劑的狀況。後來結果揭曉，有 96% 那段期間裡完全未使用興奮劑。只不過 3 個月就擁有令人驚訝的優秀治療成績。

至於短短 3 個月無法忍受不服用藥物，受不了拿出藥物服用的病患，或許是不想被醫師責罵，或者害怕醫師向警察通報，所以才會中斷治療吧。

但是，需要更多協助的，不正是這批治療初期階段，就中斷治療的 70% 病患嗎？事實上，各種學術研究也都指出治療依賴症時，最重要的就是讓病患在地區持續接受治療。

- ・ スライド 7
- ・ このした状況を打破すべく、私が 2006 年から取り組んできた、薬物依存症に対する治療プログラムが、「SMARPP (スマープ)」と呼ばれる依存症集団療法です。この治療法は、米国で広く実施されている Matrix Model という、覚せい剤・コカインなどの中枢神経興奮薬の依存症に対する、統合的外来治療プログラムを大幅に改変したものです。



我從 2006 年開始投入研究，並推出能打破前面所提到的困境，且採取團體治療方式來醫治依賴症的藥物依賴症治療課程「SMARPP」。該治療法大幅度變更美國已廣泛實施的 Matrix Model 中，針對興奮劑・古柯鹼等中樞神經興奮藥物依賴症，所採取的統合外來病患治療課程內容。

- スライド 8
- SMARPP のコンセプトは、再乱用防止スキルトレーニングのかたちをとっています。薬物の欲求を刺激するトリガーを同定し、できるだけトリガーへの曝露を酒、万一トリガーに遭遇した場合には、それへの対処スキルを修得するというものです。たとえば、覚せい剤依存症患者の場合、覚せい剤を溶解する際に用いる 500ml のペットボトルの水、あるいは、外出先で覚せい剤を注射するために立てこもるコンビニのトイレや、デパートの障害者用トイレは、覚せい剤の欲求を思い出させるトリガーとなる人がいます。トリガーは人によって様々に異なりますが、グループ療法の場で話しあうことで、自分でも気づかなかったトリガーを発見したり、自分でも思いつかなかった対処スキルを知ることでも少なくありません。SMARPP のグループ療法においては、こうした発見や学びを、参加者が楽しみながら体験出来るように工夫をしています。

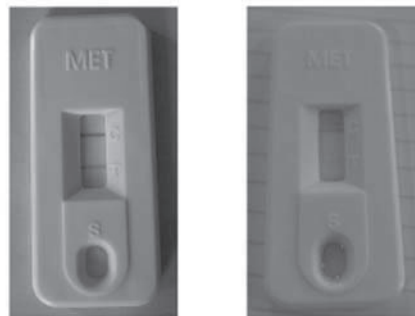


SMARPP の概念，是採取訓練技能的方式來防止再次濫用。找出會造成病患興起服用藥物念頭的刺激因子，儘可能讓病患學會不慎曝露、遇到該刺激因子，如何對應的能力。例如，刺激興奮劑依賴症病患，讓他們想要使用興奮劑的因素，有溶解興奮劑時會使用到的 500ml 瓶裝水，或是外出時為了注射興奮劑，而霸佔的便利商店廁所或百貨公司身障者專用廁所等。刺激因子每個人都不同，但團體治

療會讓大家互相討論，有不少人因此找出自己也未察覺到的刺激因子，或是知道自己未曾想到過的處理技巧。在 SMARPP 的團體療法中，特別花費心思讓參加者在遊玩之中，體驗到剛才所說的發現和學習。

- ・ スライド 9
- ・ 毎回のセッション終了時には、尿検査で覚せい剤使用の有無も調べます。ただし、覚せい剤の陽性反応が認められた場合にも、決して司法的な対応には用いず、あくまでも今後の治療のすすめ方について話し合うための題材とします。当然ですが、覚せい剤使用を叱責することはありません。むしろ陽性反応が出ることを知っていながら、セッションの場にやってきたことを称讃されます。

監視薬物使用 「Oh, 尿液～！」



每次討論會結束時都會檢查尿液，確認是否使用興奮劑。但是，即使興奮劑檢查呈現陽性，也絕對不會採取司法手段，最多也只會將它當作今後和建議治療者討論的話題。當然，也不會責罵使用興奮劑的人，反而會在他出現陽性反應後，仍然出席討論會時給予讚美。

- ・ スライド 10
- ・ SMARPP では、行動療法的なかわりが多用されています。その際、「望ましくない行動」に「罰」を与えるのではなく、「望ましい行動」に「報酬」を与えることが重視されます。そのような観点から、セッションに参加した者は全員飲み物やお菓子が提供されますし、プログラム 1 クール終了時には、参加状況に応じて表彰状を発行したりします。

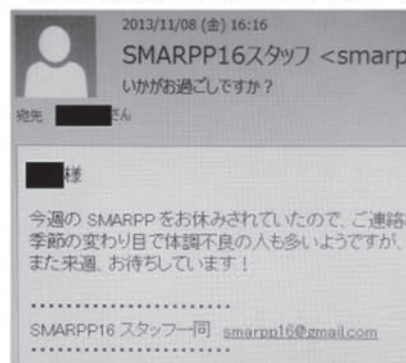
比起責罵，更應該「讚美」！



SMARPP 大量採用行動療法的概念。不是「處罰」他做出「不希望他做的行動」，而是重視在做出「希望他做的行動」時給予「嘉獎」。從此觀點出發，提供飲料和點心給所有參加討論會的人，並且在課程完成 1 個週期時，根據參加狀況頒發獎狀。

- ・ スライド 11
- ・ また、セッションを無断で欠席した人には、あらかじめ本人から教えてもらったメールアドレスにメールを出します。そのメールの内容は、決して欠席を咎めたり、叱責したり、直面化するものとはならないように注意している。むしろメールの文面は、現状を心配し、次回のセッションを待っていることを温かく励ますものとするように心がけています。

經由**官方**電子信件給予提醒

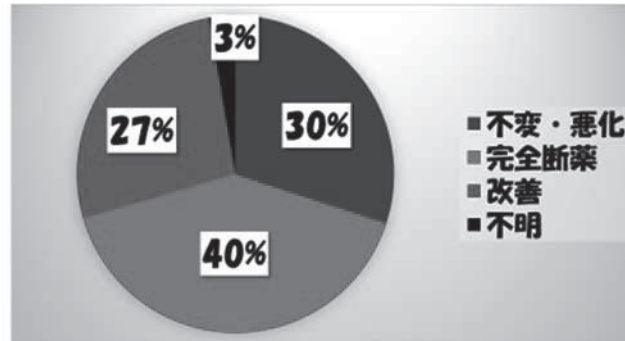


至於無故缺席討論會的人，會寄信到缺席者本人事先給我的電子信箱。編輯電子信件內容時，會特別注意不要責罵缺席、斥責或和其對質。內容主要是擔心他現階段的狀況、期待他參加下一次的討論會等，儘量溫馨、鼓勵他。

- ・ スライド 12
- ・ 私たちは、SMARPP1 クール修了後 1 年経過時点における転帰調査を行っています。それによれば、国立精神・神経医療研究センター病院薬物依存症外来初診後ただちに SMARPP に参加した覚せい剤使用障害患者のうち、1 クール修了から 1 年経過後の薬物使用状況は、初参加時よりも改善した者が 67%、1 年間完全断薬していた者が 40%でした。
- ・ 対象物質や治療環境の違いから単純な比較はあまり意味はありませんが、久里浜方式による 3 ヶ月間の入院治療プログラムを修了したアルコール使用障害患者の、「退院 1 年後の完全断酒率 27%」という数値と比べて高いといえます。
- ・ とはいえ、このような転帰調査をもって「SMARPP は効果がある」と断定するわけにはいきません。というのも、この調査で SMARPP 修了後 1 年間完全断薬していた患者のなかには、その後、覚せい剤を再使用して現在服役中の者がおり、その一方で、修了後 1 年経過時点で薬物乱用がむしろ悪化していた者でも、その後、5 年間以上の断薬を達成し、現在、民間リハビリ施設の職員となっている者もいるからです。
- ・ その意味では、薬物使用障害患者の予後や治療プログラムの効果を評価するうえで、わずか 1 年間という短いスパンでは判断できないといえるでしょう。

SMARPP 結束1年後、7成獲得改善

～SMARPP 討論會 7成以上參加者才是重點～
(谷淵等八、日本酒精・藥物醫學會誌、2016)



我們在參加者完成 SMARPP 1 個週期經過 1 年後，追蹤調查其後續狀況。根據調查結果，前往國立精神・神經醫療研究中心醫院，治藥物依賴症，且初診結束就馬上參加 SMARPP 的興奮劑使用障礙病患之中，完成課程 1 個週期經過 1 年後，藥物使用狀況較初次參加時改善的人有 67%，1 年裡完全戒斷藥物的人則有 40%。

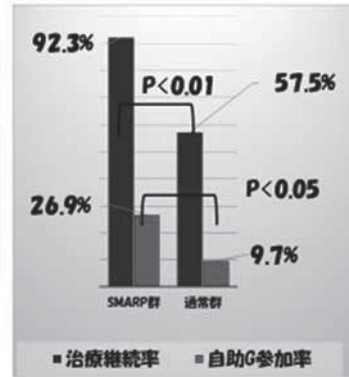
由於藥物種類和治療環境不同，若只是單純比較也沒有什麼意義，但仍然比採用久里濱方式，完成 3 個月住院治療課程的酒精使用障礙病患「出院 1 年後完全戒酒的比率 27%」還高出許多。

雖說如此，也無法憑藉後續追蹤調查結果，就斷定「SMARPP 有效」。這是因為完成 SMARPP 課程後 1 年裡，完全戒除藥物的病患之中，有的人再次使用興奮劑，現今正在服刑中，不過，也有人雖然完成課程後經過 1 年，藥物濫用更加嚴重，但之後花費 5 年以上的時間成功戒除，目前在民間復健設施任職。

可以藉此成績評價藥物使用障礙病患預後狀況，以及治療課程的效果，但不應該憑藉那短短的 1 年，就果斷做出結論。

- ・ スライド 13
- ・ それよりも私たちが強調したいのは、SMARPP の治療継続性の高さと、他の社会資源の利用率の高さです。
- ・ 私たちは、薬物依存症外来を受診した薬物使用障害患者を、重症度を一致させて、「通常治療群」と「SMARPP 群」との 2 群に分け、治療開始半年間における通院継続率、ならびに自助グループや民間リハビリ施設の利用率を比較しています。
- ・ この症例対照研究では、SMARPP 群では、通常治療群よりも治療継続性が高く、自助グループや民間リハビリ施設といった非医療的な社会資源の利用率が高いことが明らかにされています。
- ・ 一般に、薬物使用障害からの回復は、どの治療法を選択するかではなく、どのくらい長く治療を継続しているかに強く影響されるといわれています。そしてまた、より多くの社会資源にアクセスすることが治療継続性を担保するともいわれています。いいかえれば、薬物使用障害は糖尿病と同じような慢性疾患モデルで捉えられるべきであり、その治療の目標は、1～2 年といった短期的断薬ではなく、地域でのケアの継続性に置かれる必要があるのです。
- ・ その意味で、脱落率が低く、他の社会資源と出会う機会が多い SMARPP は、薬物使用障害の治療プログラムとして必須の要素を備えているといえるでしょう。

提高「持續性」 和更加長時間給予更多幫助息息相關 (松本班: H24年度(2012年) 厚生勞動科學研究報告書)



我們想要強調的是 SMARPP 治療持續性高，且利用其他社會資源的比率也高。

我們找了同樣接受藥物依賴症治療，且病症程度一致的藥物使用障礙病患，將他們分類為「一般治療組」和「SMARPP 組」2 大組，比較 2 組開始治療起半年裡持續就診率，以及利用自助團體和民間復健設施的比率。

在該病例對照研究中，SMARPP 組治療持續性比一般治療組高，利用自助團體和民間復健設施等非醫療性質社會資源的比率，也比一般治療組高。

一般而言，擺脫藥物使用障礙、順利康復，和採用哪種治療法無關，而是深深受到治療能持續多久所影響。當然，可以利用到更多社會資源，也能夠確保治療持續性。換句話說，應該將藥物使用障礙，視為和糖尿病一樣屬於慢性疾病的一種，其治療目標並不是 1~2 年短期戒除，而是必須將重點放在能否在地區內持續受到照護。

這代表者中斷比率低、遇到其他社會資源機會高的 SMARPP，具備了作為治療藥物使用障礙相關課程所必備的要件。

- ・ スライド 14
- ・ SMARPP は、藥物使用障害を抱える当事者だけでなく、援助者に対する効果もあります。
- ・ 私たちの研究では、このプログラムの運営に関与することで、医療機関スタッフの藥物使用障害に対する知識や対応への自信が高まり、藥物使用障害患者に対する陰性感情が低減されることも明らかにされています。

協助者發生變化

(高野等人, 日本酒精・藥物醫學會誌, 2014)

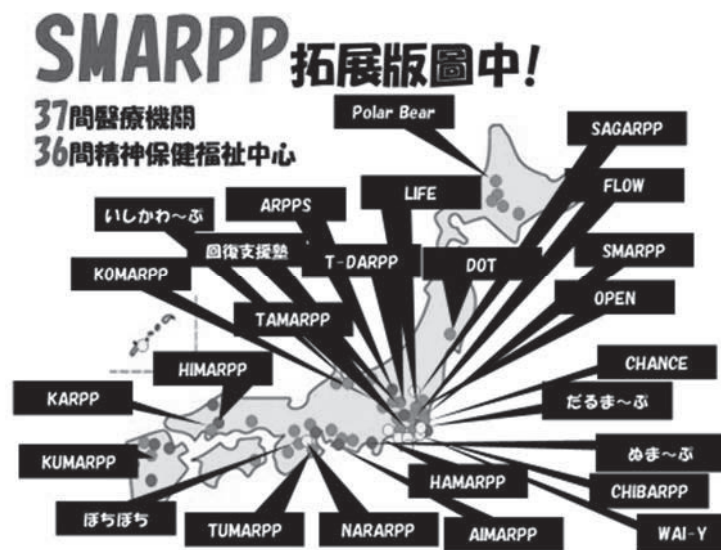


使用 Drug and Drug Problems Perception Questionnaire: (測試對藥物依賴病患的態度 and 知識) 日語版本, 分成「SMARPP 參加組」和「未參加組」, 比較半年裡態度有什麼變化 → 參加課程組對藥物依賴者的態度漸趨正面。

SMARPP 除了出現藥物使用障礙的當事人之外，對於從旁協助者亦有一定的效果。

根據我們的研究，醫療機關人員參與經營課程，能提高自己對藥物使用障礙的認知，以及處理事情的自信，同時也降低其對藥物使用障礙病患負面的情緒。

- ・ スライド 15
- ・ 2018 年 6 月末時点で、SMARPP もしくは SMARPP をベースにしたプログラムを用いて薬物使用障害の治療を行っている施設は、全国の医療機関 37 箇所、保健・行政機関 36 箇所にまで広がっています。この数は、いまだ不十分とはいえ、2006 年以前には想像できなかった水準です。
- ・ また、SMARPP を範とする「依存症集団療法」は、2016 年に医療保険の給付対象となりました。日本の医療保険の歴史のなかで、薬物使用障害に特化した医療技術が医療保険給付の対象となるのは、これが初めてのことでした。



採用 SMARPP，或是以 SMARPP 為基礎編排課程，來治療藥物使用障礙的設施，到 2018 年 6 月底為止，全國有 37 間醫療機關、36 間保健・行政機關。我知道這樣的數量仍然偏低，但已經達到 2006 年以前完全無法想像的水準。

另外，以 SMARPP 為範本的「依賴症團體治療」，2016 年起適用醫療保險給付。這是日本醫療保險發展至今，第一次將針對藥物使用障礙的醫療技術，納入醫療保險給付適用範圍裡。

- ・ スライド 16
- ・ くりかえしになりますが、薬物対策は、供給断絶と需要低減の 2 つの対策が車の両輪となって機能することが重要です。
- ・ わが国は取り締まりに関しては国際的にもトップクラスの水準にありますが、問題は治療や回復支援です。これについては、先進国でも最低水準といわざるを得ません。しかし、SMARPP の登場により、ようやくわが国は公式なかたちで「需要の低減」対策に着手しはじめたこととなります。
- ・ いずれにしても、薬物依存症には、糖尿病と同じく慢性疾患としての特徴があります。どこかである時期、すばらしい治療を受けたとしても、その治療は継続されなければ意味がない病气、すなわち、薬物依存症は、「治療の貯金ができない病气」です。現在、保護観察所や少年院で実施されている薬物再乱用防止プログラムも、私たちが監修して SMARPP をベースにしたものに改変されています。このようにして、司法機関、医療機関、地域の支援機関で一貫したケアが提供される状況が国内のすみずみに浸透させていくことが必要であると考えています。
- ・ 私からの発表は以上です。ご静聴どうもありがとうございます。



**依賴症治療效果是無法儲存的
不讓病患孤立一人、
持續接受治療才是最重要的。**

這邊在重說一次，藥物對策最重要的，就是阻斷供應和降低需求這 2 個對策，必須要相輔相成。

我國取締藥物的水準已經是國際頂尖，問題在於治療和協助回復。老實說，這一部分連已開發國家的最低水準都達不到。但 SMARPP 登場後，我國終於正式開始實施「降低需求」對策。

無論如何，藥物依賴症特徵之一，就是和糖尿病一樣屬於慢性疾病。即使在某個時期前往某個地方，接受非常棒的治療，只要該治療無法持續下去就完全沒有意義，這代表藥物依賴症是「無法儲存治療效果的疾病」。現在保護觀察所和少年院實施的防止再次濫用藥物課程，也是由我們負責監修，根據 SMARPP 修訂課程內容。我認為必須讓司法機關、醫療機關、地區性支援機關提供相同照護的情況，滲透至全國各個角落才行。

以上是我發表的內容。感謝各位的聆聽。

A Merry Mind on Methadone Maintenance!

Treatment of heroin use disorder in Taiwan

Wei, Han-Ting MD.

Taipei City Hospital, Linsen, Chinese Medicine, and Kunming Branch and

Kunming Prevention and Control Center

July 17th, 2018

Abstract:

Heroin dependence is a brain disorder that requires proper bio-psycho-social treatments. Methadone or buprenorphine along with behavioral changes are critical in the recovery process.

In 2005, an outbreak of HIV infection among injecting drug users were noted in Taiwan. Therefore, the Ministry of Health and Welfare started to promote the harm reduction program along with the introduction of methadone substitution therapy.

The number of new HIV/AIDS cases among drug addicts has dropped from 2,420 cases (71.6% of HIV infections) in 2005 to 82 cases (3.5%) in 2015 years. Substitution treatments have achieved remarkable results in controlling the epidemic of AIDS and the abuse of heroin. Annual seizures of the first-class drug users have also declined from 65.8% from 47,580 in 1996 to 16,285 in 2015.

However, there are still misconceptions over methadone maintenance treatment (MMT) which include: MMT is intended primarily for detoxification, one could be completely detoxified and quit using methadone after using it for 2-3months, MMT is not a long-term or even lifetime treatment, and one should attempt to reduce its treatment dosage as methadone is harmful to one's health

Therefore, future perspectives of MMT quality improvement may include: guest dosing services, providing mental health services among patients under MMT, empowerment of self-efficacy of the patients under MMT, public Education and de-stigmatization of substance use disorders and treatment services such as MMT services, strengthening the professional capability of MMT caregivers, strengthening the service care for treating comorbid medical illnesses, prevention of accidents such as traffic accidents or falls, collaboration of professions, such as collaboration of Tradition Chinese Medication professionals, and provide treatment services such as MMTs provided in prisons.



A Merry Mind on Methadone Maintenance!

Treatment of heroin use
disorder in Taiwan

Wei, Han-Ting MD.

Taipei City Hospital

Linsen, Chinese Medicine, and Kunming Branch

Kunming Prevention and Control Center

July 17th, 2018

1

- **Taipei City Hospital**
- **Linsen, Chinese Medicine, and Kunming Branch (Clinical)**
- **Kunming Prevention and Control Center, KPCC (Public Health)**
- First specialized STD clinic (1968) and HIV/STD clinic (1988) in Taipei
- Located in the Ximen area (Downtown Taipei, Kunming street)



2

Methadone Clinic of Taipei City Hospital, Linsen, Chinese Medicine, and Kunming Branch



持續治療 遠離危害 穩定進步

臺北市立聯合醫院 林森中醫昆明院區 / 昆明防治中心

- *This logo is a symbol of stabilization and serenity under the treatment of the medicinal liquid: methadone. It is designed to encourage the patients to maintain treatment and stay away from harm of heroin!*

3

A fast glance on Methadone Maintenance Treatment(1/2)

- Heroin use disorder (Heroin dependence) is a brain disorder that requires proper bio-psycho-social treatments.
- Methadone or buprenorphine along with behavioral changes are critical in the recovery process.
- The use of methadone is not only for the means of relieving opioid withdrawal symptoms or detoxification.
- Methadone maintenance treatment must be maintained in a long-term or even life-long schedule. The major treatment goal is to maintain heroin abstinence.
- The dose of Methadone need to be maintained appropriately. The higher the dose (>60mg per day), the more effective it is to control opioid craving.



Wei, Han-Ting MD.

A fast glance on Methadone Maintenance Treatment(2/2)

- Appropriate methadone maintenance treatment with clinical follow-ups is safe! Pregnant women can take methadone if under intensive clinical monitoring.
- Dosage fluctuation may lead to an interruption of treatment and risk of heroin relapse.
- Abrupt dosage reduction is not a success. An indicated dosage increase is not a failure.
- Methadone significantly decrease mortality rate and is a life-saving and life quality improving treatment.



Wei, Han-Ting MD.

Outline

1. 10-year experience of Methadone Maintenance Treatment in Taiwan
2. Clinical considerations of Methadone Maintenance Treatment
3. Future perspectives



Wei, Han-Ting MD.

伴你，找回人生主控權
【替代治療十週年特輯】



**The 10th Anniversary of
Taiwan Methadone
Maintenance Treatment:
Finding back the control
of your life
(A memorial report from
the Global Views
Magazine)**



7

Wei, Han-Ting MD.

To toast on Methadone Maintenance Treatment in Taiwan for 10 years

替代治療 十年有成
10 years of success!

新北精神科醫師

陳時中

用人道矯治
解救被毒品綁架的人
To save those who were
kidnapped by drugs

新北精神科心理及口腔醫學科可親

譚玉中

跨部會合作的成功一仗
A collaboration of the
government system.

輔仁大學附設醫院精神科

侯勝茂

建立多元配套
對抗多樣化藥物

高雄醫學大學藥學研究所

李志恆

To provide a variety of
treatment models



8

Wei, Han-Ting MD.

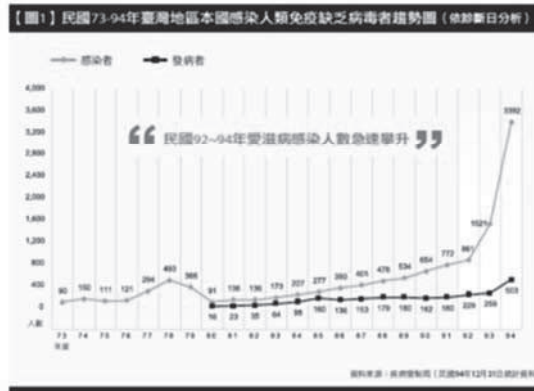
Methadone Maintenance Treatment in Taiwan for 10 years



- In 2005, An outbreak of HIV infection among injecting drug users were noted in Taiwan. Therefore, the Ministry of Health and Welfare started to promote the harm reduction program along with the introduction of methadone substitution therapy
- The number of new HIV/AIDS cases among drug addicts has dropped from 2,420 cases (71.6% of HIV infections) in 2005 to 82 cases (3.5%) in 2015 years. Substitution treatments have achieved remarkable results in controlling the epidemic of AIDS and the abuse of heroin.
- Annual seizures of the first-class drug users have also declined from 65.8% from 47,580 in 1996 to 16,285 in 2015.

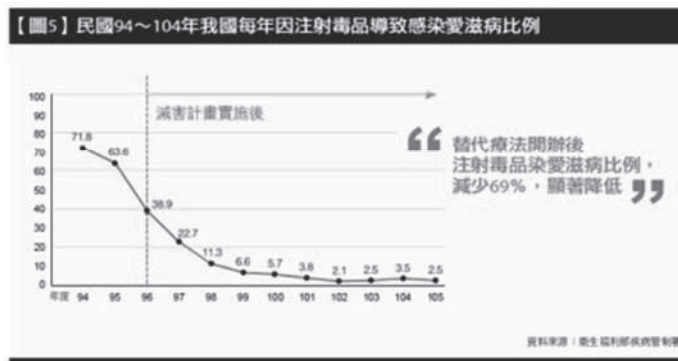
9

The outbreak of HIV among Intravenous drug users in 2005



10

The outbreak of HIV among IDUs had been controlled after MMT was introduced



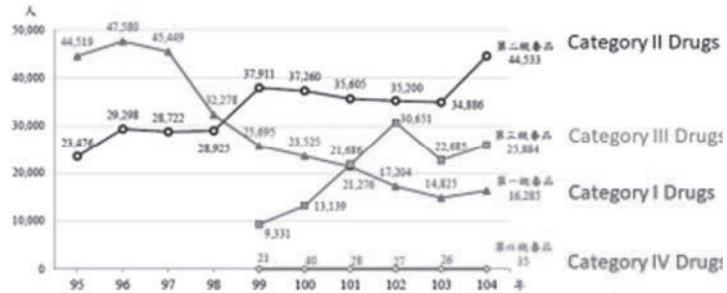
11

Drug Categories in Taiwan

Category	narcotics
I	Cocaine, Heroin, Morphine, Opium...
II	Cannabis, Codeine($\geq 5.0\text{gm}/100\text{ml}$ or 100gm), LSD, GHB, Methadone, (Meth)Amphetamine, MDMA
III	Buprenorphine, Brotizolam, Codeine($\geq 1<5\text{gm}/100\text{ml}$ or 100gm), FM2, Ketamine, Triazolam
IV	Alprazolam, Codeine ($<1\text{gm}/100\text{ml}$), Ephedrine, Lorazepam, Nitrazepam, Zolpidem

Drug Trends in Taiwan

圖 4、查獲毒品施用偵查新收人數



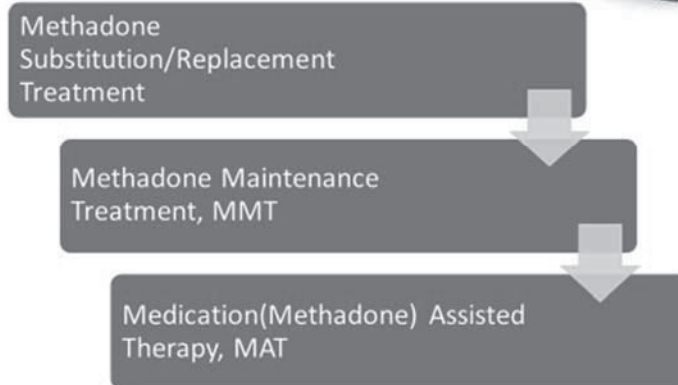
說明：1. 第一、二級毒品施用查獲人數為地方法院檢察署偵查新收人數，第三、四級毒品施用則為警察機關查獲施用或持有未滿 20 公克人數。
 2. 98 年 5 月 20 日修正公布(同年 11 月 20 日施行)毒品危害防制條例第 11 條之 1，對施用或持有第三、四級毒品未滿 20 公克者裁處行政罰鍰，並命其參加毒品危害講習之規定。

Analysis of drug situation in 2016.06 in Taiwan

13

Quality Improvement among treatment of opioid use disorder

Wei, Han-Ting MD.



14

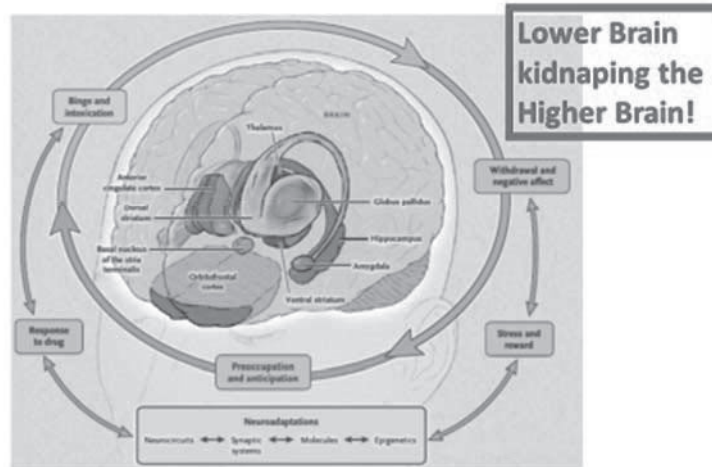
Wei, Han-Ting MD.

Outline

1. 10-year experience of Methadone Maintenance Treatment in Taiwan
2. Clinical considerations of Methadone Maintenance Treatment
3. Future perspectives



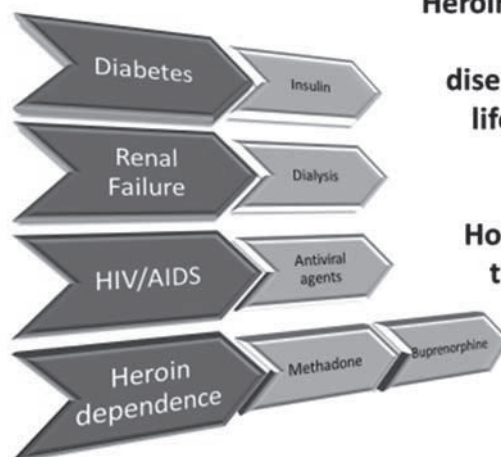
Addiction is a brain disease



N ENGL J MED 374:4 NEJM.ORG JANUARY 28, 2016

Appropriate strategies on treating heroin use disorder

- **Heroin use disorder is a chronic brain disease that may last lifelong with high mortality!**
- Chronic heroin use may result in brain damages that cause dysfunction over cognition, emotions, personality, judgment, and impulse control.
- In order to maintain heroin-abstinence, appropriate strategies such as methadone or buprenorphine treatment are indicated.
- A relapse of heroin use is not just a weakness of mind and will! It is a symptom of poor disease control over heroin use disorder.

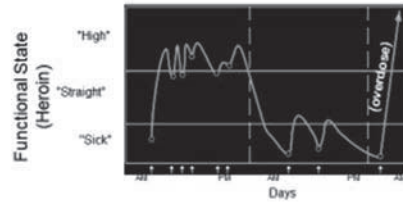


Heroin use disorder is a chronic brain disease that may be lifelong and cause high mortality!

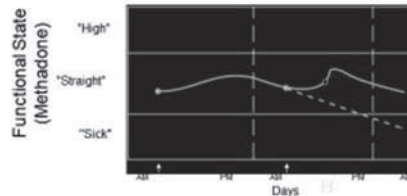
However, It can be treated! And the treatments are effective!

Heroin and Methadone differ greatly in drug properties

Heroin cause physical and mental instability



Methadone, instead of heroin, tend to stabilize the body and mind



Dole, Nyawander and Kreek, 1966; Kreek et al., 1973; 1976; 1977; 1979; 1982; Inturrisi et al, 1973; 1984

Taipei City Hospital Methadone Outpatient Clinic

- Opens 365 days per year
- Opens in holidays and in typhoons
- Close to the needs of patients
- Independent elevator and exits
- Morning and afternoon services
07 : 30 ~ 08 : 30
12 : 30 ~ 20 : 00

- Taipei City Government Service Quality Award in 2013
- SNQ National Quality Award in 2017



20

Iris Recognition technology



(1) Patient enters the station



(2) Using the iris recognition technology for patient identification



(3) Confirming the dosages



(4) Confirming that the patient takes the drug at the station



(5) Discard the cup to the recycling bin



(6) Confirming that the drug has been swallowed



(7) Signature on prescription paper



(8) The patient leaves the station



21

Harm Reduction: Needle-Syringe Program

The Sharps Collectors of the NSP↓



The educational package of the NSP↓



Syringe vending machine

4 Common misconceptions of MMT

1. MMT is intended primarily for detoxification
2. One could be completely detoxified and quit using methadone after using it for 2-3months
3. MMT is not a long-term or even lifetime treatment
4. One should attempt to reduce its treatment dosage as methadone is harmful to one's health

- These misconceptions are common!

Addictive Behaviors 37 (2012) 657–662

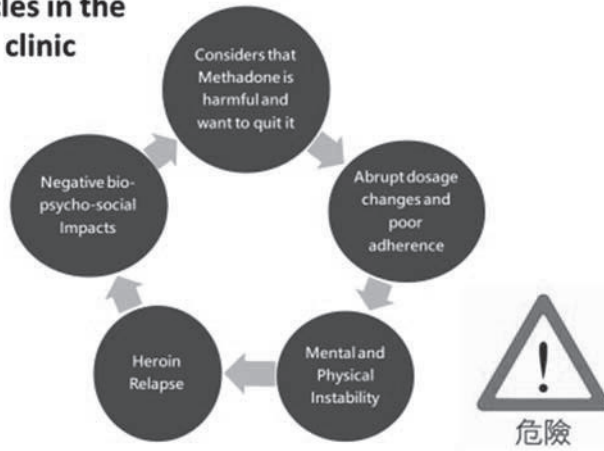


Misconceptions from the patients

- *"Methadone is addictive! It is really annoying to go too the station and take methadone every day. It really sucks!"*
- *"I want to cut the dose of methadone as fast as I can in order to quit it!"*
- *"Methadone is too toxic and it harms my body. How can this small cup of medication easily ease my heroin craving! It must be extremely harmful!"*
- *"I want to stop both heroin and methadone!"*



Common Vicious Cycles in the clinic

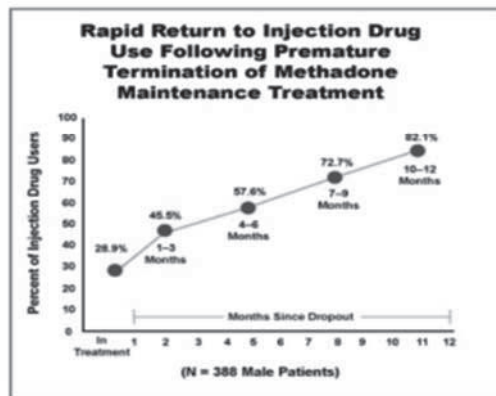


Long-term effects of MMT

- A meta-analysis in China (N=30239) revealed that arrest rate, rate of drug selling, rate of selling sex for drugs and drug-related crime decreased after 6 and 12 months of MMT intervention
- The rate of employment of clients and the proportion of clients having a good relationship with their family increased.
- MMT has significantly reduced criminal activity, and improved employment rate and social well-being.

Sun H-M, et al. BMJ Open BMJ Open. 2015 Jan 8;5(1):e005997.

Premature Termination of MMT may result in relapse of heroin use



Dosage considerations among MMT

- When the dosage of Methadone exceeds 60 mg, the positive rates for urine drug tests among IDUs is significantly lowered.
- The higher the dose of Methadone, the better the treatment effectiveness will be which include negative rate of drug urine, lower mortality, higher participation rate and employment rate
- Common side effects of methadone may include constipation, insomnia, and drowsiness, while excessive dosage with concurrent heroin use may result in respiratory failure
- Appropriate dosage for MMT (60-120 mg/day) within 10-14 year follow-ups does not cause severe organ damage

S.G. Sullivan et al. / Drug and Alcohol Dependence 133 (2013) 427-432

28

Wei, Han-Ting MD.

Experiences from the Central Taiwan

- Patients with higher methadone dosages maintain in longer treatment periods
- Older patients and patients with a longer history of heroin dependence maintain in longer treatment periods
- Dosage fluctuations are important precursors to the interruption of MMT, while intense dosage changes often lead to termination of MMT
- (N=1944)

Taiwanese Journal of Psychiatry (Taipei) Vol. 29 No. 4 2015

29

Wei, Han-Ting MD.

The mean dosage of Methadone is about 50mg/day

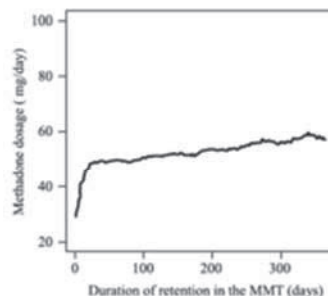


Figure 3. The average daily dosage of methadone in the duration of the methadone maintenance treatment. The average daily dosage of methadone was 49.97 ± 25.8 mg in the whole cohort. The average daily dosage was gradually increased with methadone duration.

Taiwanese Journal of Psychiatry (Taipei) Vol. 29 No. 4 2015

30

Intense dosage fluctuations may result in MMT discontinuation

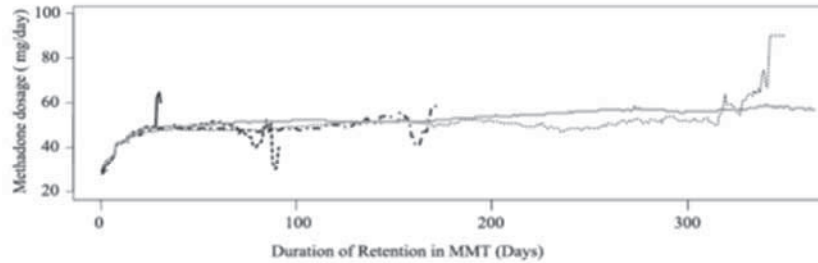


Figure 4. Methadone dosage change and methadone duration in each group. The curve of methadone dosage of each group showed unstable dosage before the termination of the MMT. The unstable dosage of methadone of each group before withdrawal was clearly seen. — the < 30-day group; ----, the 31-90-day group; - · - ·, the 91-180-day group; ····, the 181-360-day group; and — — —, > 361-day group.

Empowerment of patients under MMT

- **Stability is the greatest progress! Abrupt dosage fluctuations may result in heroin relapse!**
- When there is a relapse, discuss with your doctor or case manager!
- Schedule methadone into a part of your life:
Take methadone while you walk your dogs
Take methadone while you go to the market
Take methadone after your work
- Affirm and reward yourself for your efforts!
- MMT is not a secret that you can't tell!



Methadone Man Buprenorphine Babe



Challenges among Buprenorphine use

- Buprenorphine may be convenient and improves life quality, however, clinical challenges are still noted:
 1. Inappropriate drug induction may cause adverse effects such as precipitated withdrawal symptoms
 2. Inadequate dosage may lead to a failure of maintenance treatment and heroin relapse
 3. Lacking of medication assisted treatments may lead to a failure of drug maintenance
 4. Higher costs



Wei, Han-Ting MD.

Outline

1. 10-year experience of Methadone Maintenance Treatment in Taiwan
2. Clinical considerations of Methadone Maintenance Treatment
3. Future perspectives



Wei, Han-Ting MD.

Future perspectives (1/2)

1. Guest dosing (Cross-regional methadone services) in Taiwan (Starting in 2016)
2. Mental health services among patients under MMT (Treatment of insomnia, depressive disorders, anxiety disorder, suicide prevention, etc.)
3. Empowerment of self efficacy of the patients under MMT
4. Public Education and De-stigmatization of substance use disorders and treatment services such as MMT services



Wei, Han-Ting MD.

Methadone Guest Dosing services has been launched in 2016 in Taiwan, which enables patients to work, travel, and visit family or friends around the country without MMT discontinuation

37



Wei, Han-Ting MD.

With **Methadone Guest Dosing** services, You can travel all around Taiwan without discontinuation of MMT!

38

Wei, Han-Ting MD.

Future perspectives (2/2)

5. Strengthen the professional capability of MMT caregivers
6. Strengthen the service care for treating comorbid medical illnesses such as hepatitis B/C, HIV/AIDS, soft tissue infection, chronic pain, etc.
7. Prevention of accidents such as traffic accidents or falls
8. Collaboration of professions, such as collaboration of Tradition Chinese Medication professionals
9. Treatment services such as MMTs provided in prisons

39

Innovative Services Combination of TCM/MMT

- The Merry Mind Treatment (MMT) Special Clinic is a combination of Tradition Chinese Medication and MMT every Friday evening since 2016
- TCM provides treatment for comorbid illnesses such as chronic constipation, pain, anxiety, insomnia, liver disease and is highly appreciated by the patients
- Acupuncture and ear acupuncture was also introduced
- TCM improve the quality of the patients under MMT and had won the 2017 SNQ National Quality Award

40



Wei, Han-Ting MD.

BMJ

CASE REPORT

Traditional Chinese medicine-facilitated treatments may relieve anxiety symptoms during drug switching from methadone to buprenorphine/naloxone for treating opioid dependence

Kai-Chiang Yu,^{1,2} Han-Ting Wei,³ Yuh-Hsiang Yeh,¹ Chung-Hua Hsu^{1,2}



Yu K-C, et al. *BMJ Case Rep* 2017. doi:10.1136/bcr-2017-220815

42

Wei, Han-Ting MD.

Keys indicators for MMT Quality Improvement

To improve the quality of the MMT services, the key indicators may be :

1. Performance of Medication Assisted Therapy
2. Regular urine drug tests
3. Regular hepatitis and HIV/AIDS tests
4. Treatment of comorbid medical/mental illnesses
5. Hepatitis C treatment and referral
6. Promotion of MMT attendance



Wei, Han-Ting MD.



A Merry Mind for Methadone Maintenance

Thank you very much!

Wei, Han-Ting MD.
daw91@tpech.gov.tw

