



絲每妥錠 3 毫克 (Stromectol tablets 3mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Stromectol tablets 3mg	成分	Ivermectin
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	3mg/錠劑		
主管機關許可適應症	暫擬訂 ^a ：「疥瘡。適用於治療已在臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡。未經確診時，不應給予搔癢個案治療。」		
建議健保給付之適應症內容	給付於臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物(如藥膏，藥水)治療後失敗之病患。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，於臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物(如藥膏，藥水)治療後失敗之病患		
建議療程	單一療程分 2 次劑量(第 1 劑在第一天、另 1 劑在第八天至第 15 天之間) 給予 200 毫克/每公斤體重		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本案藥品之 ATC 分類碼為 P02CF01，考量與本案藥品具有相似適應症、直接比較試驗的外用治療如：lindane、benzyl benzoate 及 crotamiton 等皆為可能的療效比較品；但若依建議者所提出之給付限制條件「於臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物(如藥膏，藥水)治療後失敗之病患」，本報告針對此限制條件下，查無相關直接或間接比較試驗，因此，在此限制條件下，本報告認為無合適之療效比較品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

^a已獲得主管機關核定之許可證字號(衛授食字第 1061404100 號)，但尚未領證。

三、相對療效與安全性（人體健康）：此部分主針對治療「疥瘡」之相對療效整理

(1) 口服 ivermectin 與 lindane lotion 1% 直接比較

由 Mohebbipour 等人於 2013 年所發表之單盲設計、隨機分派試驗。病人納入條件為：感染疥瘡病人。排除條件為：<2 歲病人、懷孕或正哺乳中婦女、痙攣病史、嚴重疾病或免疫缺乏病人、結痂型疥瘡以及在試驗開始前一個月接受疥瘡治療之病人。

共納入 148 位病人，隨機分派成 2 組，1 組接受口服 ivermectin 200µg/Kg，另 1 組則接受兩次外用塗抹 lindane 1% 乳液。治療後相隔 2 週以及 4 週追蹤治療效果，如第 2 週已發現治療失敗，則會重新再次給予治療。在結果部分，在第 2 週追蹤時發現，於 ivermectin 組約 45 位病人(60.8%)以及 lindane 組約 37 位病人(47.2%)達到治癒標準，但於統計上無統計上顯著差異($P = 0.38$)；而接受再次治療的病人共 68 位，ivermectin 組佔 29 位以及 37 位 lindane 組。而在第 2 次追蹤時，ivermectin 8 位以及 lindane 組 20 位病人病情仍持續。整體治癒率為 ivermectin 組 89.1%相較於 lindane 組 72.9% ($P < 0.05$)；被視為治療失敗的病人最後於開放期給予 permethrin 外用藥膏治療後也於 2 至 3 週後達到痊癒。並無病人被納入重新感染族群。

(2) 間接比較

由 Dressler 等人於 2016 年所發表目前針對疥瘡治療之系統性文獻回顧。作者於 MEDLINE、MEDLINE In-Process、EMBASE、Cochrane Library 先挑選出 596 篇文獻，以納入及排除條件篩選至最後 16 篇隨機分派試驗分析。在德國，可用於疥瘡的治療為 permethrin 5%、benzyl benzoate 10% 及 25%、crotamiton 5% 及 10% 外用治療以及 ivermectin 口服治療。本案藥品 ivermectin 於 2016 年於德國上市，因為是口服藥所以病人可近性較高。在結果部分，根據納入的 16 項試驗分析結果顯示，permethrin 與 crotamiton 療效相似，同時 permethrin 與口服 ivermectin 效果也相似，但須注意是 ivermectin 的劑量須為 2 劑量才能達到外用 permethrin 的相近效果。

四、醫療倫理：無系統性資料可供參考。

五、成本效益：

建議者並未提出國內藥物經濟學研究。主要國家僅有澳洲提出報告，澳洲 PBAC 之成本後果分析 (cost-consequence analysis) 顯示，ivermectin 及其比較品的每位治療成功個案之成本均小於 500 澳幣。

六、財務衝擊：

建議者主要根據其公司 2014 年至 2016 年 Stromectol® 進口量資料進行推估，認為本品納入健保給付後，應可以有效控制疥瘡感染，因此不會增加過多年度使用量，預估本品未來五年之年度使用量皆為 4,000 盒，年度藥費每年皆約為 339 萬元，對

健保整體之財務影響每年皆增加約 350 萬元。本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰但是過於簡略，因此本報告以健保資料庫之門住診資料重新估算本品使用量，推估在本品在納入健保給付後，年度使用量第一年為 4,456 盒至第五年為 4,769 盒，年度藥費第一年約 378 萬元至第五年約 404 萬元。因本品之臨床使用地位為新增關係(可和現有其他藥物併用)，因此對健保之財務影響等於年度藥費支出。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品(參考品)之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	絲每妥錠		
主成分/含量	Ivermectin/3 mg		
劑型/包裝	錠劑，每一盒含 4 錠		
WHO/ATC 碼	P02CF01		
主管機關許可適應症	暫擬訂 ^b 「疥瘡。適用於治療已在臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡。未經確診時，不應給予搔癢個案治療。」		
健保給付條件	擬訂中		
健保給付價	擬訂中 廠商申請價：		
仿單建議劑量與用法	200 毫克/每公斤體重		
療程	單一療程分 2 次劑量		

^b已獲得主管機關核定之許可證字號(衛授食字第 1061404100 號)，但尚未領證。

	(第 1 劑在第 1 天、另 1 劑在第 8 天至第 15 天之間)		
每療程 花費	擬訂中		
參考品建議理由 (請打勾"✓")			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)			
具間接比較 (indirect comparison)			
近年來,最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素,請說明:			

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 106 年 6 月 26 日止，查無與本申請藥品 ivermectin 相關之評估報告。而於 2010 年 CADTH The Health Technology Inquiry Service (HTIS) 發表對於蝨蟲 (lice) 與疥瘡臨床效果與安全性之實證整理。本報告僅摘要針對疥瘡以及本案藥品相關內容，重點摘要：1. 相較於 lindane、crotamiton 亦或 ivermectin，permethrin 具較低的治療失敗率；2. 相較於 lindane 或安慰劑，ivermectin 具較低的治療失敗率。
PBAC (澳洲)	於民國 103 年 3 月發布評估報告，建議口服 ivermectin 可使用於「已接受過外用藥膏治療無效或具禁忌症患者，以及可與外用藥膏合併治療於結痂型疥瘡」。 PBAC 委員會認為在正確塗抹外用藥膏的情形之下，ivermectin 在相對療效比較下並不優於 permethrin 亦或 benzyl benzoate。委員會認為，現有的臨床實證可能低估 (underestimate) 了 ivermectin 的療效，因為，臨床試驗中只使用 ivermectin 1 次的劑量非 2 次劑量，考量到 ivermectin 非殺

	卵藥品，委員會認為在治療開始後 1 至 2 週服用第 2 劑可達到更好的治癒率。
NICE (英國)	<p>至民國 106 年 6 月 26 日止，查無與本申請藥品 ivermectin 相關之評估報告。NICE 於民國 103 年 3 月發表實證整理 (ESUOM29)，針對頑固型疥瘡以及 ivermectin 的使用之相關實證整理，在典型疥瘡中 ivermectin 治療皆以 1 劑(200 mg/Kg)治療，摘要如後：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ivermectin 療效優於安慰劑 (1 RCT, n=55)。 2. Ivermectin 療效優於 benzyl benzoate (1 RCT, n=58)；無統計上差異(3 RCTs, total n=176)；劣於 benzyl benzoate (1 RCT, n=162)。 3. Ivermectin 療效劣於 permethrin (3 RCTs, total n=339)；無統計上顯著差異(3 RCTs, total n=479, 4 comparisons)。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【絲每妥錠 3 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 106 年 7 月 31 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

疥瘡是因疥蟲感染而引起的傳染性皮膚病。疥蟲是一種肉眼看不到的皮膚寄生蟲，成蟲的大小約為 0.3mm，寄生在人體皮膚的角質層，在寄生時會挖掘皮下隧道，且在此留下卵和糞便而引起皮膚的劇癢。其傳染途徑主要是經由接觸感染，包括人與人的直接接觸或共用毛巾、床單、棉被、內衣褲等，由於疥蟲在離開人體後約兩個星期才會死亡，因此受疥蟲感染潛伏的衣物在兩個星期內還會傳染他人[1]。通常同一家人共同生活，最易傳染，如家中一人因外宿或其他群體生活受感染，而後傳染到全家，或幼兒由褸母傳染或小孩與小孩間互相傳染而帶到家中。此外，學校、軍隊、安養院、監獄等群居生活場所更是疥瘡好發的場所。流行病學研究調查顯示 25% 的長期照護機構在一年內曾有疥瘡的感染。一篇台灣本土研究更顯示疥瘡在南台灣養護之家住民罹患皮膚病(包含疥瘡)的比例佔 3.3%[2]，長期照護機構員工罹患皮膚病則約 2.4%[3]，因此瞭解疥瘡的處理和預防，對於照顧老年人是非常重要的[4]。

感染疥瘡病人的潛伏期(incubation period): 第 1 次感染，約 2 至 6 週才會出現症狀；若為 2 次感染，症狀約 1 至 4 天就會出現。在傳染期(period of

communicability)即使症狀尚未出現也可傳染，在疥蟎與卵全部清除前，皆具傳染力[1]。

疥瘡典型症狀為皮膚劇癢難耐，尤其至夜間時更為嚴重。感染疥蟎後，由於對疥蟎及其排泄物產生的延遲 IV 型過敏反應，延遲 IV 型的過敏是一種細胞媒介反應，是由蟎糞便和蟎卵中抗原引起的結果，這種過敏反應發病緩慢，一般於接觸抗原 24 小時後或數日後出現症狀[5]。因此皮膚上會出現紅斑、丘疹、水皰等症狀，有時因劇癢抓傷引起疼痛並導致細菌感染[1]。大多數免疫健康的患者，疥瘡感染一般帶有的疥蟲數約 12 至 15 隻，不超過一百；主要是宿主細胞免疫功能的發揮。而結痂性疥瘡(俗稱挪威疥)可以發生在愛滋病，麻風病，淋巴瘤的人身上。這些人因免疫力下降，身上任何區域都可能受到影響，但在頭皮，手，和腳特別容易受到影響。如果不及時治療，病情持續蔓延下去，最終可能會導致全身成為疣狀，尤其是在骨突起處。痂皮、脫屑和裂縫出現。病變出現異味。全身充滿了蟎，數目可達幾十萬甚至上百萬[5]。

在診斷上著重以病史以及病灶的外貌和分布來確診。診斷方法可分為:刮皮膚、皮膚鏡、膠帶試驗等。而疥瘡最常見的鑑別診斷為濕疹、癬、異位性皮膚炎、全身性紅斑狼瘡、類皰瘡、丘疹性蕁麻疹以及脂漏性皮膚炎[5]。

治療上台灣衛生福利部疾病管制署建議使用滅疥藥品，必須從脖子塗抹到腳底，全身都需塗到，如背部、屁股縫、陰部、肚臍、手指間、腳趾縫、指甲縫等較不易塗敷部位須均徹底塗遍，不應只塗抹發癢部位；並遵守藥品標示及注意事項[1]：

1. 使用硫磺藥膏或 benzyl benzoate 全身塗抹，24 小時後清洗全身，連續治療 3 天。
2. 或使用 Crotamiton 成份的藥品，全身塗抹，24 小時後塗抹第 2 次，再經 48 小時後洗去。
3. 或使用 Lindane 成份的藥品，單次塗抹，停留在皮膚 8 至 12 小時後洗去。一星期後可重複治療。

此外，在國外也有其他藥品建議，且將其放在第一線治療。Permethrin，此藥目前尚未收載於我國健保中，相關研究指出其療效與 1% 六氯苯臨床治癒率類似[6]，但相對安全，適用於兒童，因此是優先選擇。而 Ivermectin (本案藥品)其半衰期約 36 個小時，相關研究指出其療效與 1% 六氯苯相似或更好[7, 8]，但仍小於 permethrin 的單次治療成效[5, 8]。

疥蟎離開身體 2 至 4 天後即會死亡，故治療開始前 3 天內，患者使用的床被單、衣服均須用 60°C 以上的熱水清洗並以高熱乾燥，無法清洗或乾洗的衣物，密封於塑膠袋兩週。患者衣物要與未患病者分開處理，並持續高溫處理至患者藥

物停止使用為止。

除去疥蟎及卵後，皮膚發癢及疹子約需一個月才會全部消失，此時可使用止癢的外用及口服藥物，以緩和症狀。若治療後 2~4 週皮膚仍會發癢或疹子再度出現，可能需要再次治療[1, 6]。除此以外，如因劇癢而造成傷口感染也需積極治療以免惡化[6]。

由於疥瘡對於免疫功能低下以及長期臥床病人容易造成感染，故因此各國對此都發展了相關指引。歐洲於 2016 年及今年(2017 年)的更新臨床疥瘡指引[9, 10] 以及美國 CDC 針對典型疥瘡指引[6]均建議治療藥品為：

1. Permethrin 5% 藥膏全身塗抹，在 8-12 小時後洗淨；此療程需在 7-14 天再重複一次(evidence Ib；grade A recommendation)；
2. 口服 Ivermectin 200mg/Kg 分成 2 劑，相隔一星期給予(evidence Ib；grade A recommendation)；
3. Benzyl benzoate 25% 乳液晚上全身塗抹，連續兩天，之後隔 3 天後再塗抹一次(evidence IV；grade C recommendation)。

其他治療選項如下：

1. Malathion 0.5% 水乳液；
2. Ivermectin 1% 乳液，其療效與 permethrin 5% 藥膏相當 (evidence Ib；grade A recommendation)；
3. Sulfur 6 至 33% (硫磺類) 藥品為最早用治療疥瘡藥物，必須連續三天全身塗抹治療(evidence Ib；grade A recommendation)；
4. Synergized pyrethrins 藥皂在某些國家販賣，其療效與 permethrin 5% 藥膏接近(evidence IIa；grade B recommendation)；
5. Lindane 因導致神經毒性已不被 EMA 許可。

而對於結痂型疥瘡(crusted/Norwegian scabies)，其建議治療則為：

1. 外用塗抹(permethrin 5% 藥膏或 benzyl benzoate 25% 乳液)連續 7 天之後每週兩次直至出院或痊癒為止；以及
2. 口服 ivermectin 200 mg/Kg 第 1、2 以及第 8 天給予。對嚴重的案例，可另外於第 9 和第 15 天給予，亦或第 9、15、22 以及 29 天給予口服 ivermectin (evidence IV；grade C recommendation)。

由日本皮膚科協會(The Japanese Dermatological Association)於今年所發表之疥瘡治療更新指引(third edition, 2017)[11]建議第一線治療用藥為口服 ivermectin 以及 phenothrin 乳液(recommendation level A，強烈建議使用)。而 permethrin 雖

然有許多系統性文獻回顧以及網絡統合分析顯示其效果比 ivermectin 較佳，但由於此藥並未經日本給付，因此被納入 recommendation level C1 (雖可考慮以此藥品治療，但需更多實證佐證)。而第二線用藥則為含 sulfur、crotamiton 亦或 benzyl benzoate 之藥膏或乳液以外部塗抹全身治療(大部分皆為 recommendation level C: 尚需較多試驗結果佐證)。而 γ -Benzene hexachloride 則已不在臨床治療上使用。

本案藥品 Ivermectin (Stromectol®)可通過刺激突觸前神經末梢的抑制性神經遞質， γ -氨基丁酸(GABA)的釋放，抑制從腹側中間神經元到線蟲中的興奮性運動神經元的信號傳遞。在節肢動物中，類似抑制神經肌肉接合處的信號傳遞的機制。Ivermectin 因不容易滲透哺乳動物的中樞神經，因此不干擾動物 GABA 依賴性神經傳遞[12]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Ivermectin (Stromectol®) 已獲得主管機關核定之許可證字號 (衛授食字第 1061404100 號)，但尚未領證，適應症暫為「疥瘡。適用於治療已在臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡。未經確診時，不應給予搔癢個案治療」。此次建議者申請納入健保建議給付條件為「給付於臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物(如藥膏，藥水)治療後失敗之病患」。

經由世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 頁面中[13]查證，本案藥品之 ATC 分類碼為 P02CF01，屬 ANTIPATASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS/ ANTIHELMINTICS/ ANTINEMATODAL AGENTS/Avermectines。

此外於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證頁面[14]查詢，於適應症 (藥品) 欄位以「疥瘡」關鍵字查詢，與本案藥品具有相近治療地位，於我國上市且獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
P03AB02 LINDANE	疥瘡、陰蝨、頭蝨及其蟲卵之感染	乳膏劑	已收載
P03AX BENZYL BENZOATE SAPONATED TRIETHANOLAMINE	疥瘡、蝨病	外用液劑 軟膏劑	已收載

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
D04AX CROTAMITON	濕疹、皮膚炎群（包括進行性指掌角皮症、單純性苔癬、放射線皮膚炎、日光皮膚炎、皮膚搔癢症、凍傷、乾癬、寄生性蟲體感染症（疥瘡）及昆蟲刺傷）或溼疹、神經性皮膚炎、蕁麻疹、蚊蟲咬螫、皮膚搔癢症、疥瘡及其他寄生性皮膚感染	乳膏劑 軟膏劑 洗劑	已收載
MESULPHEN	皮膚搔癢、疥瘡、陰蝨及皮膚寄生蟲病	軟膏劑	已收載
P03AC04 PERMETHRIN	疥瘡	外用液劑	尚未收載
P02CF01 IVERMECTIN (本案藥品)	暫擬為 ^a ：疥瘡。適用於治療已在臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡。未經確診時，不應給予搔癢個案治療。	錠劑	建議收載中

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2017 年 6 月 26 日止查無相關評估報告。CADTH 僅於 2010 年發表對於虱蟲與疥瘡臨床實證整理。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 3 月發布評估報告結果，建議口服 Ivermectin 可納入治療外用藥膏無法有效治療疥瘡或具禁忌症，以及與外用藥膏合併治療結痂型疥瘡。

^a已獲得主管機關核定之許可證字號（衛授食字第 1061404100 號），但尚未領證。

NICE (英國)	至 2017 年 6 月 26 日止查無相關評估報告。NICE 於 2014 年 3 月發表實證整理(ESUOM29)，針對頑固型疥瘡以及 ivermectin 的使用之相關實證整理。本案藥品在英國當時尚未拿到許可證。
其他實證資料 SMC (蘇格蘭)	至 2017 年 06 月 26 日查無相關評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

至 2017 年 06 月 26 日查無相關評估報告。而於 2010 年 CADTH The Health Technology Inquiry Service (HTIS) 發表對於蝨蟲 (lice) 與疥瘡臨床效果與安全性之實證整理[15]。本報告僅摘要針對疥瘡以及本案藥品相關內容，重點摘要：

1. 相較於 lindane、crotamiton 亦或 ivermectin、permethrin 具較低的治療失敗率。
2. 相較於 lindane 或安慰劑，ivermectin 具較低的治療失敗率。
3. 在納入的試驗中，benzyl benzoate 相較於 ivermectin、permethrin 相較於合成除蟲菊酯(natural synergized pyrethrins)、crotamiton 相較於 lindane、benzyl benzoate 相較於 sulfur 以及 benzyl benzoate 相較於合成除蟲菊酯均無統計分析上的顯著差異。
4. 全部試驗中皆無嚴重不良事件通報。只有一些試驗通報輕度不良事件發生如頭痛、腹痛、腹瀉、嘔吐以及低血壓。
5. 查無實證足以說明 malathion 或藥草於治療疥瘡之臨床效果。

結論

在全部的治療中，局部使用 permethrin 為最有效治療，其次為本案藥品 ivermectin，於療效上雖差於 permethrin 但仍為治療次要選項。而此份報告同時提到，由於納入評估之試驗所納入病人條件及數量不一，各試驗的治療的劑量不一，試驗的時間也不一樣，所以在評估這些治療結果時具有不確定性，且在嬰幼兒之療效與安全性部分，尚須更多實證來佐證。

(二)PBAC (澳洲) [16]

PBAC 於 2014 年 3 月發布評估報告，建議口服 ivermectin 可使用於「已接

受過外用藥膏治療無效或具禁忌症患者，以及可與外用藥膏合併治療於結痂型疥瘡」。

PBAC 之前已通過 ivermectin 用於治療盤尾絲蟲病 (onchocerciasis) 以及糞小桿線蟲病 (strongyloidiasis)。因此邀請建議者前來提案^b，委員發現建議者在提案條件中提到臨床醫師必須先確定外用藥膏治療無效為非不當塗抹所導致治療失效方可使用本藥；另，口服 ivermectin 用於第一線治療時並不會被給付。

委員在評估時認為真正對於外用藥膏治療無效的病人可能並非如此，反而是再度感染亦或不當塗抹所導致失效的可能性比較高；所以委員認為在接受口服 ivermectin 治療前，病人需已接受過當前在澳洲通過之 2 種外用藥膏治療無效時方可使用。

委員因應皮膚科治療指引，認為疥瘡治療症狀改善需長達 3 週，因此口服治療的藥品應在局部治療 3 周後再評估，然後若判定治療失效才改用第 2 線口服治療。同時，委員從 ivermectin 的藥效中發現此藥並無殺卵效果 (ovicidal)，故須完全完成 2 個劑量才可達到其真正消除疥瘡感染，此舉將可減少疥蟎對本案藥品的抗藥性。

PBAC 委員認為對於結痂型疥瘡，安慰劑為合適的比較品；對於典型疥瘡且經過局部 permethrin 治療後無效的病人，委員認為合適比較品應為 benzyl benzoate；而從本案藥品的臨床地位來考量的話，委員認為對於「接受過 permethrin 以及 benzyl benzoate 治療無效之典型疥瘡病人」，安慰劑為適當的比較品。

在臨床實證上，當時尚無本案藥品用於「接受外用藥膏治療無效之典型疥瘡亦或結痂型疥瘡」之隨機分派試驗。建議者僅提供一項安慰劑對照試驗(n=55, Macotela-Ruiz, 1993)。委員檢視此試驗發現：病人皆罹患典型疥瘡且未有結痂型疥瘡病人、病人非接受過外用治療無效亦或具禁忌症者、澳洲罹患疥瘡的病人年齡均超過試驗中納入的病人年齡層、病人僅接受一劑 ivermectin 治療而非建議的 2 劑治療；建議者提供其他非隨機分派試驗結果供委員參考，其中有 5 項試驗與 benzyl benzoate 比較。委員整理結果如後：(詳見表五)

表五、PBAC 委員整理各試驗摘要結果

試驗	Ivermectin (event/N) (%)	主要比較品 (event/N) (%)	Relative difference RR (95%CI)
----	-----------------------------	------------------------	-----------------------------------

^b當時建議者申請通過許可證之適應症為：

1. 盤尾絲蟲病以及糞小桿線蟲病
2. 與外用藥膏合併治療結痂型疥瘡
3. 外用藥膏無法有效治療或具禁忌症之疥瘡

試驗	Ivermectin	主要比較品	Relative difference
	(event/N) (%)	(event/N) (%)	RR (95%CI)
		安慰劑	
Macotela–Ruiz	23/29 (79.3%)	4/26 (15.4%)	5.16[2.05,12.94]
結痂型疥瘡			
Total ivermectin use	162/182(86.8%)	N/A	N/A
Ivermectin 合併外用治療	82/102 (80.4%)	N/A	N/A
Ivermectin 合併 permethrin	37/52 (71.2%)	N/A	N/A
Ivermectin vs benzyl benzoate (failure rate)			
		Benzyl benzoate	
Pooled (5 trials)	80/176 (45.5%)	88/220 (40.0%)	1.13 [0.9,1.42]

委員會認為在正確塗抹外用藥膏的情形之下，ivermectin 在相對療效比較下並不優於 permethrin 亦或 benzyl benzoate。委員會認為，現有的臨床實證可能低估(underestimate)了 ivermectin 的療效，因為，臨床試驗中只使用 ivermectin 1 次的劑量非 2 次劑量，考量到 ivermectin 非殺卵藥品，委員會認為在治療開始後 1 至 2 週服用第 2 劑可達到更好的治癒率。

至於藥品安全性上，以建議者所提供之試驗 (Macotela–Ruiz) 並無紀錄不良事件的發生。而 Cochrane Review 中提到之不良事件發生，皆為輕度且暫時性，約占全部的 4.94%；常見不良事件為症狀加重(0.78%)、頭痛(0.52%)、低血壓(0.26%)、腹痛(1.56%)、嘔吐(0.26%)、膿皰疹(0.78%)、蜂窩性組織炎(0.26%)及輕度腹瀉(0.52%) (詳見表六及表七)。

表六、Benefit/harm 結果摘要 (與安慰劑相比)

預後	N	RR(95%CI)	Event rate/100 patients/ treatment		增加
			Ivermectin	安慰劑	
Benefits					
治癒 (Day 7)	55	5.16 (2.05 to 12.94)	79.3	15.4	63.9 (44 to 84)
Harms					
腹痛/嘔吐/輕度腹瀉	385		2.3	Assume 0.0	2.3

表七、Benefit/harm 結果摘要 (與 benzyl benzoate 相比)

預後	N	RR(95%CI)	Event rate/100 patients/ treatment		增加
			Ivermectin	Benzyl benzoate	
Benefits					
治療失敗	396	1.13 (0.91 to 1.42)	45.5	40.0	5.5
Harms					
腹痛/嘔吐/輕度 腹瀉	208		10.8	0.0	10.8
皮膚炎/瘙癢和 刺激/灼熱或刺 痛	208		0.0	26.6	26.6

從這些試驗結果，委員總結：在每 100 位典型疥瘡病人接受一劑 ivermectin 治療相較於其他治療結果顯示：54 至 63 位病人可痊癒，而使用 benzyl benzoate 則約 60 位病人可治癒；2 至 10 位病人在接受本案藥品治療時通報過不良事件發生，而 benzyl benzoate 的病人則約 27 位病人通報過不良事件發生；而在結痂型疥瘡在每 100 位病人接受本案藥品與其他比較品結果顯示，使用本案藥品約 71 至 87 位病人可痊癒。

另，委員同意針對使用 permethrin 治療無效之典型疥瘡病人，本案藥品比 benzyl benzoate 較安全；同時指出因這些試驗均以 1 劑 ivermectin 治療，所以其療效可能被低估。

因此決議 ivermectin 可用於接受過外用治療且無效以及對外用藥品治療具禁忌症病人；亦可與外用藥膏合併治療結痂型疥瘡。委員同意此為高度臨床需求用藥且對 PBS 財務影響不大，故建議納入給付。

(三)NICE (英國) [17]

英國於 2014 年 3 月發表實證整理(ESUOM29)，針對頑固型疥瘡以及 ivermectin 的使用之相關實證整理。本案藥品在英國當時尚未拿到許可證。

實證整理中評估各試驗結果，在典型疥瘡中 ivermectin 治療皆以 1 劑(200 mg/Kg)治療，摘要如後：

1. Ivermectin 療效優於安慰劑(1 RCT, n=55)。
2. Ivermectin 療效優於 benzyl benzoate (1 RCT, n=58)；無統計上差異(3 RCTs, total n=176)；劣於 benzyl benzoate (1 RCT, n=162)。
3. Ivermectin 療效劣於 permethrin (3 RCTs, total n=339)；無統計上差異(3 RCTs, total n=479, 4 comparisons)。
4. 未找到 Ivermectin 與 Malathion 的直接比較對照試驗。
5. 關於 ivermectin 之治療無效比率 (treatment failure rates) 範圍廣泛，從 7% 至 70% 都有。
6. 在安全性評估，本案藥品尚無在體重小於 15 公斤之兒童病人的安全性評估。Ivermectin 已廣泛用於治療盤尾絲蟲病，且極少通報嚴重不良事件發生。
7. 從病人觀點闡述，ivermectin 為口服劑型與其他外用治療不同，無論是一劑亦或是數劑均可以口服給予。

而對於結痂型疥瘡治療所整理之實證如後：

1. 未找到以 ivermectin 治療結痂型疥瘡相關之隨機分派試驗。只找到 5 項非隨機試驗以及其他臨床病例分享，其結果均以治癒率或治療失敗率呈現。
2. 相關研究指出，給予數劑 ivermectin 合併外用藥膏治療將可達到更高的治癒率；失敗率的比例差距甚大 (0 至 100%)。

針對疥瘡的治療，NICE 臨床知識彙整(NICE Clinical Knowledge Summaries, CKS) 建議每個與罹患疥瘡病人接觸過的醫護人員、養護中心人員皆應同時接受治療以避免交互感染，就算是疥瘡病人正在接受口服 ivermectin 這些接觸人員仍可以外用藥品治療。

同時 CKS 建議以 permethrin 作為疥瘡的第一線治療藥品，而 malathion 5% 水乳劑則使用於 permethrin 藥膏無法塗抹時使用，但 malathion 於英國尚未引進。使用外用藥品時應全身塗抹且於指間以及指甲下均應塗抹，之後停留一段時間 (permethrin 8 至 12 小時，malathion 24 小時) 之後才能沖洗掉。Benzyl benzoate 為另一外用藥品，但並不優於 permethrin 亦或 malathion，且因較易產生刺激感故不建議使用於小孩，所以目前已很少使用。

相對療效

此份報告 (ESUOM29) 檢視 2007 年所發表之 Cochrane Review 針對疥瘡治療[18]，其中納入 22 篇隨機分派試驗分析，病人從小孩到成人，罹患疥瘡亦或疥瘡病人之接觸者。大部分的試驗國家與英國的醫療制度都不同(如印度)。試驗的主要評估指標大多為治療失敗，而次要指標則為病人通報持續搔癢狀況。在這篇文獻當中，共有 9 篇與 ivermectin 相關，其中一篇為安慰劑對照試驗、5 篇與 benzyl benzoate 比較且其中一篇與另一篇文獻則比較本案藥品與 permethrin、

另兩篇則與 lindane 比較，但由於 lindane 已於 1996 年於英國下架，因此不列入討論。

表八、Cochrane Review (2007) 中與 ivermectin 相關試驗摘要整理

試驗	N	年齡	比較品	治療失敗	RR(95%CI)
Macotella-Ruíz	55	>5y	安慰劑	21% ivermectin vs. 85% placebo	0.24 (0.12 to 0.51)
Brooks-Grace	110	6m-14y	Benzyl benzoate ^{\$}	44% ivermectin vs. 49% benzyl benzoate	0.91 (0.57 to 1.46)
Glaziou et al.	44	5-56y	Benzyl benzoate ^{\$}	30% ivermectin vs. 52% benzyl benzoate	0.58 (0.28 to 1.22)
Bachewar et. al [#]	69	-	Benzyl benzoate	52% ivermectin vs. 24% benzyl benzoate	2.16 (0.98 to 4.74)
Nnoruka-Agu	58	5-63y	Benzyl benzoate [#]	7% ivermectin vs. 52% benzyl benzoate	0.13 (0.03 to 0.53)
Ly et al.	181	5-65y	Benzyl benzoate [*]	70% ivermectin vs. 35% benzyl benzoate	2.00 (1.47 to 2.72)
Usha-Gopalakrishnan Nair	88	>5y	permethrin	30% ivermectin vs. 2% permethrin	13.50 (1.84 to 99.26)
Bachewar et. al [#]	69	-	permethrin	52% ivermectin vs. 18% permethrin	2.90 (1.21 to 6.96)

[#]此為同一試驗，在 69 位病人中隨機分派給予 ivermectin 和 2 劑 25% 的 benzyl benzoate，另外有 34 位病人隨機分派接受 1 劑 permethrin 治療，共 103 位病人。^{\$}10% benzyl benzoate; ^{*}12.5% benzyl benzoate。

繼 Cochrane Review 2007 年發表後，此份報告 (ESUOM29) 共搜尋到另 4 篇文獻，比較 ivermectin 與 permethrin：

1. Chhaiya et.al (2012)：為一項於印度進行之開放式隨機分派試驗，共納入 315 位病人(5 至 80 歲)隨機分派給予口服 ivermectin (200mg/Kg)、5% permethrin 藥膏以及 1% ivermectin 乳液。在第 1 星期後，治癒率為口服 ivermectin 之 30% 對照 permethrin 之 75% 以及外用 ivermectin 之 69%；第 2 週治癒率為口

服 ivermectin 之 63%、permethrin 之 99% 以及外用 ivermectin 100%；第 3 週治癒率為口服 ivermectin 之 99%、permethrin 之 100% 以及外用 ivermectin 之 100%；第 4 週追蹤結果與前週一樣。對於搔癢改善的部分，於第 2 以及第 3 週追蹤時，外用治療皆比口服治療效果較佳，但於第 4 週，痊癒結果 3 組並無差異。

2. Goldust et.al (2012)：於伊朗所進行之單盲性隨機分派試驗，共納入 272 位病人(2 至 84 歲) 給予外用 permethrin 以及口服 ivermectin。於第 2 週追蹤，口服 ivermectin 效果不劣於 permethrin，而後追蹤的 242 位病人中，治癒率為 permethrin 之 93% 對照口服 ivermectin 之 86%；換言之，治療失敗率為 permethrin 之 7% 對照口服 ivermectin 之 14%。
3. Saqib et.al (2012)：於巴基斯坦所進行之開放式隨機分派試驗，共納入 120 位病人隨機分派給予 permethrin 以及 ivermectin。在試驗開始後第 1 週，permethrin 之治癒率為 73% 相較於 ivermectin 之 68%；而後 2 週追蹤結果，兩組結果相似，皆為 67%。亦即，治療失敗率為第 1 週 permethrin 之 27% vs. ivermectin 之 32%；而 2 週後追蹤結果 2 組各約 33% 失敗率。
4. Sharma and Singal (2011)：於印度進行之雙盲隨機分派試驗，納入 120 位病人隨機分派給予口服 ivermectin、外用 permethrin 以及外用 ivermectin；在使用外用治療皆會給予安慰口服藥錠，而口服治療則給予安慰外用藥膏。但這項試驗在 4 週後宣告失敗，4 週後病人搔癢以及傷口無改善現象且從顯微檢查看到新的疥蟲以及新傷口出現。

針對結痂型疥瘡治療並無隨機分派試驗，只有幾項小型試驗。一篇 (Larralde et al, 1999) 提到以 ivermectin 治療 4 位結痂型疥瘡且接受過 permethrin 治療無效之病人，最後 4 位病人全部痊癒。一篇由 Alberici et al (2000) 發表之回溯性文獻，39 位 HIV 合併疥瘡病人中有 8 位罹患結痂型疥瘡，各別給予 benzyl benzoate、ivermectin 亦或 合併療法 (benzyl benzoate, ivermectin)。結果顯示，合併療法比單一療法效果較好，8 位病人中 4 位接受合併療法皆痊癒，其他接受單一療法皆失敗。另一篇由 Paaschand and Haustein 等人所發表之文獻裡 252 位病人以及接觸者分析，其中有 12 位被診斷為結痂型疥瘡，接受 1 劑(n=5)或 2 劑(n=7) ivermectin 後均痊癒，但此試驗並無敘述是否合併外用藥膏亦或追蹤時間，只知其餘 240 位試驗者均接受外用治療。一篇由 Nofal 等人所發表之文獻中 8 位被診斷出結痂型疥瘡，這些病人均接受一劑 ivermectin，之後第 2、4、6、8 週追蹤，在第 2 週結束後，如搔癢以及傷口未加改善，將改予第 2 劑 ivermectin。如至第 4 週病情仍持續則給予第 3 劑 ivermectin 合併 permethrin 藥膏和 salicylic acid。這 8 位病人中 2 位於第 2 週痊癒 (只接受 1 劑 ivermectin)，4 位病人於第 4 週痊癒(接受 2 劑 ivermectin)；剩下的 2 位病人則於第 6 週痊癒(合併第 3 劑 ivermectin, permethrin, salicylic acid)。

安全性

在安全性上，ivermectin 大致安全，只有一些輕度不良事件發生，如症狀加重(搔癢)、刺激感、頭痛、噁心、膿皰疹、蜂窩性組織炎、腹痛以及輕微腹瀉。甚至有一些試驗無通報不良事件(Macotela-Ruiz、Bachewar et.al、Saqib et.al)；其他則有試驗通報與比較品相關不良事件(Ly et.al、Brooks and Grace、Glaziou et.al 等)。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2017 年 06 月 26 日止，查無相關評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：scabies
Intervention	ivermectin
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	納入條件：RCT、SR、meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 6 月 30 日，以「scabies」、「ivermectin」、「treatment failure」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 6 月 30 日，以「scabies」、「ivermectin」以及「treatment failure」搜尋策略各

別進行。如以用於臨床上經外用藥品失敗後才使用本案藥品之條件搜尋，其實無法搜尋到相關文獻；因此放寬搜尋條件，合併「scabies」、「ivermectin」以及「treatment failure」於 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，共得到 34 篇文獻，進一步從中篩選其中為 randomized controlled trial (7 篇)、systematic review 以及 meta-analysis (共 1 篇)；於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字之相關文獻，共找到 85 篇文獻；而於 Cochrane Library 共搜尋到 2 篇 Cochrane Review 以及英國約克大學之 CRD 題庫中搜尋針對「scabies」、「ivermectin」以及「treatment failure」之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型，搜尋到 3 篇相關文獻。再針對以上文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻後共納入 8 篇文獻，6 篇為臨床試驗以及 2 篇系統性文獻回顧。

系統性文獻回顧

1. The Treatment of Scabies. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials[19]

由 Dressler 等人於 2016 年所發表目前針對疥瘡治療之系統性文獻回顧。作者於 MEDLINE、MEDLINE In-Process、EMBASE、Cochrane Library 先挑選出 596 篇文獻，以納入及排出條件篩選至最後 16 篇隨機分派試驗分析。在德國，可用於疥瘡的治療為 permethrin 5%、benzyl benzoate 10% 及 25%、crotamiton 5% 及 10% 外用治療以及 ivermectin 口服治療。本案藥品 ivermectin 於 2016 年於德國上市，因為是口服藥所以病人可近性較高，且已於 2006 年德國疥瘡治療指引納入治療結痂型疥瘡。以下整理如表九。

表九、各治療比較之整理

治療	2 週後結果:RR[95%CI]	4 週後結果: RR[95%CI]
外用治療(topical treatment)		
Permethrin vs. crotamiton	2.33 [0.98 to 5.55]	1.11 [1.00 to 1.24] and 1.50 [1.16 to 1.94] 2 RCTs
Ivermectin vs. permethrin	-	0.99 [0.96; 1.02]
Sulfur vs. benzyl benzoate	1.07 [0.99 to 1.15]	-
Sulfur vs. sulfur (8%/10% as single dose, 3 天及 3 夜)	1.72 [1.24 to 2.38] to 1.78 [1.29 to 2.44] 1 RCT, 3 arms	2.14 [1.41 to 3.23] to 2.28 [1.53 to 3.41] 1 RCT, 3 arms
Benzyl benzoate vs. permethrin	0.95 [0.83 to 1.09]	-

治療	2 週後結果:RR[95%CI]	4 週後結果: RR[95%CI]
外用治療(topical treatment)對照全身治療(systemic treatment)		
Topical permethrin vs. systemic ivermectin	0.80 [0.52 to 1.21] to 1.40 [1.13 to 1.72] 5 RCTs	1.01 [0.98 to 1.04] to 1.11 [0.92 to 1.33] 4 RCTs
Topical ivermectin vs. systemic ivermectin	-	1.01 [0.98 to 1.04]
Systemic ivermectin vs. benzyl benzoate	0.36 [0.22 to 0.57] to 2.43 [0.74; 7.99] 4 RCTs	0.45 [0.34 to 0.60] to 1.93 [1.31 to 2.85] 4 RCTs
全身治療(Systemic treatment)		
Systemic ivermectin vs. systemic ivermectin (1 vs. 2 劑)	-	0.97 [0.85 to 1.12]

Pooled data ; 95%CI: 95% confidence interval ; RR: relative risk ; RCT: randomized controlled trial ; -: not applicable.

對於這些試驗，作者提到須注意的是，各試驗所納入及排除試驗的條件些許不同，因此也會形成解讀結果上的偏差。而針對本案藥品之比較結果彙整如後：

Permethrin 5% vs. 口服 Ivermectin 0.2mg/Kg

有 6 篇比較 permethrin 5% 與 ivermectin 0.2 mg/Kg。2 週後比較結果中有一試驗顯示 permethrin 優於 ivermectin 且達到統計上意義[8]。其他四項試驗並無達到統計上意義。而這些試驗中的差異來自於各試驗評估預後的差別(完全痊癒/無新傷口/傷口減少/傷口嚴重度的改善)。Bachewar 等人與 Chhaiya 等人於 1 週後病人症狀未改善時多給予一劑治療，但並無敘述相關的治療結果。而 Usha and Gopalakrishnan Nair [8]以及 Mushtaq[20]在第 2 週對那些沒有痊癒的病人多給予 1 劑治療。在第 4 週後，兩組治療優劣皆無統計上差異。

對於安全性評估上，共 5 項試驗提報相關不良事件發生。於兩項試驗中分別 1 位以及 3 位病人曾通報灼熱感，以及 1 位和 4 位通報過頭痛和搔癢，另 2 位通報暈眩。在另一項試驗中共 7 位病人通報頭痛、搔癢以及細菌感染，另 1 位病人則通報紅疹。

Ivermectin 0.2 mg/Kg 單 1 劑量 vs. 2 劑量

- I. 由 Sharma and Singal [21]所發表之試驗，於 4 週後追蹤結果兩組並無達到統計上意義，而相對療效比較為 $\geq 50\%$ 以上傷口的改善(RR : 0.97; 95% CI: [0.85

to 1.12))。

II. 外用 permethrin 5% vs. 外用 ivermectin 1% vs. 口服 ivermectin 0.2mg/Kg (IVER)

Chhaiya 等人[22]之試驗中於第 4 週追蹤結果顯示病人全部達到痊癒，且並無統計上偏於 permethrin 亦或口服 ivermectin 治療(IVER 1% versus PER 5%: RR: 0.99; 95% CI: [0.96; 1.02])；而外用 ivermectin 對照口服 ivermectin 結果為 RR: 1.01; 95% CI: [0.98;1.04]，每位病人均於第一、第二、第三、第四週回診追蹤。如果追蹤時發現無反應，則重新給予同樣治療。如於第三週仍無法痊癒，病人則轉至接受 permethrin 5% 治療(但並無陳述總共接受的治療數目)。

III. Ivermectin 0.15 至 0.2 mg/Kg 對照 benzyl benzoate (BB)10%/12.5%/25%

共納入 5 項試驗評估 ivermectin 對照 BB 之相對療效與安全性。Ly 等人[23]比較 1 與 2 劑的 BB 12.5% 相較於口服 ivermectin 0.5-0.2 mg/Kg 之療效與安全性。追蹤 2 週與 4 週後，BB 的療效優於 ivermectin。但兩組 BB 中有 17% 以及 37% 的病人通報皮膚刺激感。另一項由 Nnoruka and Agu 等人[24]所發表之試驗，比較單一劑量之 ivermectin 0.2mg/Kg 與 BB 25%，追蹤 2 週以及 4 週後結果顯示 ivermectin 優於 BB，且於 BB 組中有 7 位病人通報皮膚刺激感以及搔癢增加；而於 ivermectin 組無不良事件通報。

Brooks and Grace 等人[25]所發表之試驗中，同樣比較單一劑量之 BB 與 ivermectin，試驗者皆為兒童，在 3 週追蹤結果顯示兩組治療均無統計上差異。而 Glaziou 等人[26]試驗結果未發現統計上差異而 BB 組的病人較容易通報搔癢之症狀而 ivermectin 則無通報案例。Bachewar 等人[27]在 2 週後追蹤發現 BB 與 ivermectin 並無統計上差異，但於兩組中約 24% 以及 44.4% 的病人需要再度接受治療，並無不良事件通報。

小結

根據納入的 16 項試驗分析結果顯示，permethrin 與 crotamiton 療效相似，同時 permethrin 與口服 ivermectin 效果也相似，但須注意是 ivermectin 的劑量須為 2 劑量才能達到外用 permethrin 的相近效果。

本文獻回顧無法解答是否需要再次治療的問題，原因是沒有足夠的文獻提到相關議題，且對於再次治療的定義且時間皆不同，因此無法達到結論。在某些狀況下，再次給予治療為確保治療有效的一步；如結痂型疥瘡、嚴重疥瘡感染、亦或免疫系統降低的病人、以及確保照護中心的人不再被感染。如有大量病人感染疥瘡，這時口服的 ivermectin 將提高有效治療的機率；因為口

服會比外用治療增進可近性。治療照顧者以及其他醫護人員也將降低感染擴增以及預防後續感染。而治療後追蹤建議最好是治療後 2 週，接著 4 週或 6 週回診追蹤即可。如發現再次感染，建議再次給藥治療。

2. Interventions for treating scabies (Review)

此由 Strong 等人於 2007 年所發表之系統性文獻回顧，作者以關鍵字於 MEDLINE、Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register、Cochrane Central Register for Clinical Trials、LILACS、EMBASE 以及 INDMED 搜尋相關隨機分派試驗。病人需罹患疥瘡且年齡不拘，最後共納入 22 篇文獻。

主要評估指標為治療失敗率(臨床證實亦或寄生蟲學證實)而次要評估指標為病人通報之皮膚持續搔癢。

因此份文獻比較許多疥瘡相關治療，因此在本報告中僅呈現與本案藥品 (ivermectin) 相關的文獻，其相關治療彙整如下：

表十、Ivermectin 相關臨床試驗與結果

Ivermectin 之 比較品	臨床試驗 (N of patients)	療效	安全性
與安慰劑比較	Macotella-Ruiz 1993 (55)	7 天追蹤結果 ivermectin 達到較低 的治療失敗率 (RR 0.24, 95% CI 0.12 to 0.51)	兩組均無通報案例
與 permethrin 5% 比較	Usha 2000 (85)	兩週追蹤結果 ivermectin 達到較高 的治療失敗率 (RR 13.50, 95% CI 1.84 to 99.26)	3 位病人通報疾病 加重
	Bachewar 2009 (55)	一週追蹤結果 ivermectin 達到較高 的治療失敗率 (RR 4.61, 95%CI 2.07 to 10.26)	無通報案例
與 lindane 比較	Chouela 1999 (43)	15 天後無統計上差異	Ivermectin 組中有 4 位病人通報頭痛、 腹痛以及嘔吐) 而 lindane 組有 1 位病

Ivermectin 之 比較品	臨床試驗 (N of patients)	療效	安全性
對照 benzyl benzoate (BB)	Madan 2001 (193)	4 週追蹤後 ivermectin 具較低治療失敗率 (RR 0.31, 95% CI 0.18 to 0.54)	人通報頭痛； Ivermectin 組有 1 位病人通報頭痛而 lindane 組則無通報案例
	Brooks 2002 (80)	在 3 週追蹤後無統計上差異	Ivermectin 有 4 位通報膿皰疹和蜂窩性組織炎，BB 組中 12 位通報灼熱或刺痛感
	Glaziou 1993 (44)	在 30 天追蹤後 2 組無統計上顯著差異	BB 組有 5 位通報搔癢感增加
	Bachewar 2009 (52) Ly 2009 (162)	在 1 週追蹤後無統計上差異	無通報案例
	Nnoruka 2001 (58)	14 天追蹤發現 BB 治療達到較低的治療失敗率 ((RR 2.00, 95% CI 1.47 to 2.72)	BB 組有 30 位通報事件以及 7 位 ivermectin 病人通報腹痛及腹瀉
		30 天追蹤發現 ivermectin 達到較低的治療失敗率 (RR 0.13, 95% CI 0.03 to 0.53)	BB 組有 7 位通報搔癢感及刺激感增加

小結

I. 本次文獻回顧結果顯示 permethrin 外用治療仍是最有效治療。Permethrin 5% 相較於 crotamiton、lindane 以及口服 ivermectin 於療效均優於這後三者。而次族群分析結果也顯示 permethrin 優於 lindane 和 crotamiton。

II. 只有 ivermectin 有口服劑型，分析結果顯示，口服 ivermectin 在療效上優於安慰劑以及 lindane，但相較於 permethrin 則效果較差。與 benzyl benzoate 比較的 5 項試驗，具高度異質性，可能因為追蹤時間不一且療程也不一樣所導致，再分層分析後顯示 ivermectin 可能比 benzyl benzoate 較慢達到治癒，而這些數據也佐證此結論。但口服藥物可被用於治療群聚感染，以及治療小孩疥瘡，但 ivermectin 並沒在每個國家上市，且 ivermectin 用於群聚感染的成本效益也須更大型研究來佐證。同時，外用 ivermectin 也在臨床試驗中顯現其療效，未來也可考慮用於治

療疥瘡。

臨床試驗

本報告共納入 6 篇為臨床試驗，摘要如後，相關整理表格如表十一至表十三。

1. Comparative Study of Efficacy of Oral Ivermectin Versus Some Topical Anti-scabies Drugs in the Treatment of Scabies[28]

此為一項於印度由 Manjhi 等人執行之試驗，此試驗結果於 2014 年發表。共納入 240 位於印度 Patna 醫學院附屬醫院皮膚科門診病人，病人納入條件為：>5 歲到<60 歲病人、可接受口服或外用治療、可以在治療後第 1 週以及第 6 週回診追蹤亦或如治療中發生不良事件時可以回診複查。而排除條件為<5 歲以及>60 歲病人、懷孕以及正哺乳中婦女、無法回診追蹤病人以及合併其他嚴重疾病皆被排除在外。

240 位病人被分成 4 組，分別接受不同治療：

第一組：單一劑量口服 ivermectin (IVER)200µg/Kg

第二組：Permethrin 5% 外用藥膏

第三組：Gamma benzene hexachloride 1% (GBHC)乳液

第四組：Benzyl benzoate 25% (BB)乳液

四組病人皆於治療後第 1 週以及第 6 週結束時追蹤結果。主要評估指標為：1.搔癢的嚴重度；2.疾病嚴重度。搔癢的嚴重程度以 VAS score 來評分：輕度搔癢(1-3)、中度搔癢(4-6)、重度搔癢(7-10)。而疾病嚴重程度則以目擊的傷口數目為主，共分為：輕度：<10 個傷口、中度：11 至 49 個傷口、嚴重：>50 個傷口。四組結果整理如表十一：

表十一、四組治療追蹤結果彙整

藥物	皮膚搔癢改善比例		疾病嚴重程度改善	
	第 1 週追蹤 N (%)	第 6 週追蹤 N (%)	第 1 週追蹤 N (%)	第 6 週追蹤 N (%)
IVER	31(51.66)	20(33.34)	32 (53.34)	16 (26.6)
Permethrin	38 (63.34)	16 (26.66)	43 (71.66)	10 (16.66)
GBHC	26 (43.33)	19 (31.66)	28 (46.66)	15 (25)
BB	30 (50)	11 (18.33)	29 (48.33)	10 (16.66)

IVER: Oral Ivermectin single dose 200µg/kg body wt.; Permethrin: Topical Permethrin 5% cream single application; GBHC: Topical Gamma benzene hexachloride 1% lotion single application; BB: Topical Benzyl benzoate 25% lotion single application

第 1 組在接受治療後於第 6 週追蹤時顯示皮膚搔癢改善 85% 以及疾病嚴重程度改善 80%，且治癒率大於 80%；第 2 組於第 6 週追蹤時顯示皮膚搔癢改善 90% 以及疾病嚴重程度改善 88.32%，治癒率達 90%；第 3 組於第 6 週追蹤時顯示皮膚搔癢改善 75% 以及疾病嚴重程度改善 71.66%，治癒率為 75%；第 4 組之皮膚搔癢改善為 68.33% 以及疾病嚴重程度改善 65%，治癒率為 64.99%。

結果顯示，第 1 組之 ivermectin 與 permethrin 以及 GBHC 於結果並未達到統計上差異^c，但與 BB 相較下則達到明顯差異；意即，ivermectin 與 permethrin 和 GBHC 療效接近，但優於 BB 治療。而第 2 組相較於第 3、第 4 組於療效結果上皆達到統計上顯著差異；而第 3 組與第 4 組之比較則未達到統計上顯著差異。

小結

雖然在試驗中結果顯示，ivermectin 效果略低於 permethrin，但整體來說，口服 ivermectin 與外用 permethrin 療效相當，可為病人提供治療時增加另一種選擇。Ivermectin 是一種安全且不影響中樞神經藥物，因為為口服藥物，未來將能用於群聚感染時，以快速降低感染源；也將提供無法接受外用藥品治療病人另一種治療選項。

2. Treatment of scabies: Comparison of permethrin 5% versus ivermectin[29]

Goldust 等人於 2011 年所發表之臨床試驗，共納入 242 位病人，年齡從 3 歲到 78 歲 (中位數 36.24±12.6)；這些病人在納入試驗前一個月皆未接受過任何疥瘡相關治療。<2 歲、懷孕以及正哺乳中婦女、痙攣病史以及合併其他嚴重疾病病人皆被排除在外。

病人被隨機分派為 2 組，一組接受 permethrin 5% (以下簡稱 permethrin 組)，另一組接受口服 ivermectin(以下簡稱 ivermectin 組)治療。

本文獻中“治癒”的定義為完全看不到新傷口以及舊傷口的癒合。“治療失敗”為於一個月後以顯微鏡發現新傷口以及在 2 週追蹤時並未痊癒。“重新感染”為第 2 週追蹤時發現痊癒，但於 1 個月追蹤以顯微鏡診斷出新傷口。當出現治療失敗，病人將被轉至另一組接受治療。病人於第 4 週結束後會再次追蹤。

在第 2 週追蹤時，permethrin 組有 92.5%(n=112)以及 ivermectin 組有 85.9% 達到預期效果，但這並沒有達到統計上意義($P = 0.42$)。剩下的 26 位病人則

^c各組之療效於統計上差異(以 Chi-Square Test, $p < 0.05 = \text{Significant}$ [統計上有意義]以及 D.F.=Degree of freedom, $p > 0.05 = \text{not significant}$ 統計上無差異)

交叉轉至另一組接受治療。在第 4 週追蹤結果時，permethrin 組中的 7 位病人在第一次治療後無反應且之後換到接受 ivermectin 組仍具持續皮膚搔癢的情形，反觀 ivermectin 組之 17 位病人在轉換接受 permethrin 治療時則症狀全部改善。全部只有 9 位病人(6 位接受 permethrin、3 位接受 ivermectin 治療病人)在接受治療後出現刺激感，但無過敏反應。

小結

雖然近 50 年來在伊朗 lindane 為疥瘡首選治療，但由於 permethrin 的引進漸漸取代 lindane。但仍有一些病人無法使用外用藥品治療(如傷口尚未癒合亦或結痂)，所以口服 ivermectin 或許為治療這些病人的首選藥品，對於群聚感染的病人更加方便服用也較能控制疫情，此外 ivermectin 相較於其他外用治療(如 permethrin、lindane、benzyl benzoate)也相對安全。

3. Comparative efficacy and safety of topical permethrin, topical ivermectin and oral ivermectin in patients of uncomplicated scabies [22]

由 Chhaiya 等人於 2012 年所發表之開放式、隨機分派、平行設計試驗；病人納入條件為：5 到 80 歲罹患疥瘡病人、據臨床症狀且經由顯微鏡診斷以及有意願參加試驗且簽署病人同意書。排除條件為：試驗前 1 個月如已接受過疥瘡治療、在試驗前 1 個星期皆受過抗生素治療、結痂型疥瘡亦或傷口感染、血壓<100/60 mmHg、懷孕以及正哺乳中婦女。

共納入 315 位病人，隨機分派分成 3 組：第 1 組給予單次 permethrin 5% 外部塗抹治療(以下簡稱 permethrin 組)、第 2 組給予單次口服 ivermectin 200µg/Kg (以下簡稱 IVER 組)、第 3 組給予單次 ivermectin 外部塗抹(以下簡稱 iver.top.組)。每位病人更額外給予抗組織胺藥物以減緩搔癢的情形。每位病人均於第 1、第 2、第 3、第 4 週回診追蹤。如果追蹤時發現無反應，則重新給予同樣治療。如於第 3 週仍無法痊癒，病人則轉至接受 permethrin 5% 治療，主要評估為治癒率而次要評估則為搔癢的改善。

於第 1 週結束時，permethrin 組達到 74.8%、IVER 組則以 30% 以及 iver.top.組 69.3% 的治癒率($P<0.05$)；而在第 2 週追蹤時，permethrin 組達到 99%、IVER 組達到 63% 以及 iver.top.組達到 100% 的治癒率($P<0.05$)；而第 3 週結束時，permethrin 組以及 iver.top.組達到 100%、而 IVER 組則達到 99% ($P=0.367$)。對於搔癢改善的部分，三組在第 2 週以及第 3 週症狀改善結果顯示，permethrin 組以及外用 ivermectin 組皆比口服 ivermectin 達到更有效的搔癢症狀改善程度。

三組中皆無通報嚴重不良事件發生；1 位於 permethrin 組病人覺得塗抹後有

灼熱感，但幾分鐘後就消失；而口服 ivermectin 組病人則通報吃藥後有輕微頭痛以及搔癢更加嚴重，但之後這些症狀在沒有給藥的情形下就改善。

小結

無論是 permethrin 亦或外用 ivermectin 皆能有效達到治癒率以及改善搔癢症狀，而口服 ivermectin 則較緩慢達到療效；未來或許也可考慮使用外用 ivermectin 來替代 permethrin 治療。

4. Comparison of oral ivermectin vs. lindane lotion 1% for the treatment of scabies[30]

由 Mohebbipour 等人於 2013 年所發表之單盲設計、隨機分派試驗。病人納入條件為：感染疥瘡病人。排除條件為：<2 歲病人、懷孕或正哺乳中婦女、痙攣病史、嚴重疾病或免疫缺乏病人、結痂型疥瘡以及在試驗開始前一個月接受疥瘡治療之病人。

共納入 148 位病人，隨機分派成 2 組，1 組接受口服 ivermectin 200µg/Kg，另 1 組則接受兩次外用塗抹 lindane 1% 乳液。治療後相隔 2 週以及 4 週追蹤治療效果，如在第 2 週已發現治療失敗，則會重新再次給予治療。

本文獻中“治癒”的定義為完全看不到新傷口以及舊傷口的癒合；“治療失敗”則在 2 週追蹤後發現新傷口，因此必須重新治療且於第 4 週再次追蹤；“重新感染”為第 2 週追蹤時發現痊癒，但於 1 個月追蹤以顯微鏡診斷出新傷口。

在第 2 週追蹤時發現，於 ivermectin 組約 45 位病人(60.8%)以及 lindane 組約 37 位病人(47.2%)達到治癒標準，但於統計上無統計上顯著差異($P = 0.38$)；而接受再次治療的病人共 68 位，ivermectin 組佔 29 位以及 37 位 lindane 組。而在第 2 次追蹤時，ivermectin 8 位以及 lindane 組 20 位病人病情仍持續。整體治癒率為 ivermectin 組 89.1% 相較於 lindane 組 72.9% ($P < 0.05$)；被視為治療失敗的病人最後於開放期給予 permethrin 外用藥膏治療後也於 2 至 3 週後達到痊癒。並無病人被納入重新感染族群。

在藥物安全評估上，並無病人出現不良事件，僅出現幾例 (ivermectin 組 8 位、lindane 組 4 位病人) 有陳述過用藥後出現刺激感，但並無影響藥品的繼續使用。而且在治療後，並沒有病人出現疾病惡化情形，就算是治療失敗病人其病情也比納入試驗之前更加改善。

小結

過去幾年來 lindane 一直被當作治療疥瘡的首選之一，其用法為連續 2 夜使

用以確保消除疥蟲以及殺卵功能；但其安全性卻常被質疑，曾有文獻指出使用 lindane 可能造成痙攣；而 ivermectin 的出現，其療效與 lindane 相較之下，於第 2 週具相似的治癒率但第 4 週追蹤結果則優於 lindane。

5. Comparison of safety, efficacy, and cost effectiveness of benzyl benzoate, permethrin, and ivermectin in patients of scabies[27]

此為 Bachewar 等人於 2009 年所發表之文獻，為一項前瞻性、隨機分派臨床試驗。病人納入條件為：新診斷疥瘡病人、大於 12 歲。排除條件為：懷孕或正哺乳中婦女、肝腎功能異常、合併高血壓、糖尿病、甲狀腺、神經系統以及精神異常病人、抽菸或酗酒等。

共納入 103 位病人被隨機分派至 3 組；第 1 組接受 benzyl benzoate 25% 乳液(以下簡稱 BB 組)、第 2 組接受 permethrin 5% 乳膏(以下簡稱 P 組)、第 3 組接受口服 ivermectin 200µg/Kg(以下簡稱 IVER 組)。病人於接受治療後第 1 週回診追蹤，如果沒有痊癒則重複給予治療，之後無論痊癒與否，皆於第 2 週回診追蹤。

在第 1 週追蹤時，BB 組有 76%、P 組有 82.14% 以及 IVER 組有 55.56% 達到治癒率；第 2 週追蹤時，BB 組共 92%、P 組共 96.43% 以及 IVER 組共 100% 達到治癒率；三組在第 2 週回診人數為 25、28 以及 27 位病人，而在搔癢的部分，在第 1 週追蹤時，只有 permethrin 於搔癢症狀相較於 ivermectin 更具改善效果($P < 0.05$)；而在第二週，這些症狀則於 ivermectin 更加改善，因為此組達到 100% 的痊癒。

小結

作者建議在診斷疥瘡後，前 2 週可先給予 BB 外用塗抹，其次如果療效不佳，再給予口服 ivermectin，每週 1 次共 2 週。作者發現這樣可以更有效地杜絕再次感染以及疾病擴散。

6. Comparison of oral ivermectin versus crotamiton 10% cream in the treatment of scabies.[31](本報告僅參考摘要，無權限下載全文)

此為 Goldust 等人於 2014 年所發表之臨床試驗，因無法搜尋到全文但又是比較本案藥品與 crotamiton 之相關研究，故節錄其摘要以納入討論。本試驗共納入 320 位病人；病人被隨機分派至接受單次口服 ivermectin 200µg/Kg(以下簡稱 IVER 組)以及接受 10% crotamiton 外部塗抹藥膏(以下簡稱 crotamiton 組)，一天塗抹 2 次，共 5 天。病人皆於第 2 週以及第 4 週再次追蹤。如於第 2 週仍出現症狀以及新傷口，則再次給予治療。

第2週的追蹤結果顯示, IVER 組共 62.5% 及 crotamiton 組則有 46.8% 達到治癒率。再次治療後, 兩組於第4週再次追蹤結果顯示, IVER 組有 87.5% 以及 crotamiton 組有 62.5% 達到治癒率。

小結

第2週追蹤結果 ivermectin 與 crotamiton 所達到的療效相當, 但於第4週結果看來, ivermectin 療效優於 crotamiton。Ivermectin 在臨床上反應較慢結果可能將導致無法於每個階段皆能有效消除疥蟎, 病人需追蹤更長時間以確保其效果。

表十二、臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者/ 年代	試驗 設計	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收 納 病人 總數	試驗組治療 對照組治療	實際治療 /收納 實際治療 /收納	納入	排除
Manjhi 2014	隨 機 分 派 臨 床 試 驗	240	Ivermectin 200 µg/Kg	60	>5 歲到 <60 歲病人、可接受口服或外用治療、可以在治療後第 1 週以及第 6 週回診追蹤亦或如治療中發生不良事件時可以回診複查。	<5 歲以及 >60 歲病人、懷孕以及正哺乳中婦女、無法回診追蹤病人以及合併其他嚴重疾病皆被排除在外。
			Permethrin 5% cream	60		
			Gamma benzene hexachloride 1% lotion	60		
			Benzyl benzoate 25% lotion	60		
Goldust 2011	臨 床 試 驗	242	Permethrin 5 % cream	121	年齡從 3 歲到 78 歲 (中位數 36.24±12.6); 這些病人在納入試驗前一個月皆未接受過任何疥瘡相關治療	<2 歲、懷孕以及正哺乳中婦女、癩瘰病史以及合併其他嚴重疾病病人皆被排除在外。
			Ivermectin 200 µg/Kg	121		
Chhaiya 2012	前 瞻 性、 隨 機 分 派 臨 床 試 驗	315	Permethrin 5% cream	99	5 到 80 歲罹患疥瘡病人、據臨床症狀且經由顯微鏡診斷以及有意願參加試驗且簽署病人同意書。	試驗前一個月如已接受過疥瘡治療、在試驗前一個星期皆受過抗生素治療、結痂型疥瘡亦或傷口感染、血壓 <100/60 mmHg、懷孕以及正哺乳中婦女
			Ivermectin 200 µg/Kg	100		
			Ivermectin 1% lotion	101		
Mohebbipour 2013	單 盲 設		Ivermectin 200 µg/Kg	74	感染疥瘡病人	<2 歲病人、懷孕或正哺乳中
			Lindane 1% lotion	74		

	計、隨機分派試驗	168				婦女、癩瘰病史、嚴重疾病或免疫缺乏病人、結痂型疥瘡以及在試驗開始前一個月接受治療之病人
Bachewar 2009	前瞻性隨機臨床試驗	103	Benzyl benzoate 25% lotion	35	新診斷疥瘡病人、>12 歲、據參與試驗意願且簽署病人同意書	懷孕或正哺乳中婦女、肝腎功能異常、合併高血壓、糖尿病、甲狀腺、神經系統以及精神異常病人、抽菸或酗酒皆被排除在外。
			Permethrin 5% cream	34		
			Ivermectin 200 µg/Kg	34		
Goldust 2014 (abstract)	臨床試驗	320	Crotamiton 10% cream	160	-	-
			Ivermectin 200 µg/Kg	160		

表十三、研究結果療效之比較資訊

作者 年代	主要療效與數值 (95% CI)	不良事件及發生率	附註
Manjhi 2014	第一組在接受治療後於第六週追蹤時顯示皮膚搔癢改善 85% 以及疾病嚴重程度改善 80%，且治癒率大於 80%。第二組於第六週追蹤時顯示皮膚搔癢改善 90% 以及疾病嚴重程度改善 88.32%，治癒率達 90%。第三組於第六週追蹤時顯示皮膚搔癢改善 75% 以及疾病嚴重程度改善 71.66%，治癒率為 75%。第四組之皮膚搔癢改善為 68.33% 以及疾病嚴重程度改善 65%，治癒率為 64.99%。	無	第一組之 ivermectin 與 permethrin 以及 GBHC 於結果並未達到統計上差異，但與 BB 相較下則達到明顯差異；意即，ivermectin 與 permethrin 和 GBHC 療效接近，但優於 BB 治療。而第二組相較於第三、第四組於療效結果上皆達到統計上差異；而第三組與第四組之比較則未達到統計上差異。
Goldust 2011	在第 2 週追蹤時，permethrin 組有 92.5% (n=112) 以及 ivermectin 組有 85.9% 達到預期效果，但這並沒有達到統計上意義 (P=0.42)。剩下的 26 位病人則交叉轉至另一組接受治療。在第 4 週追蹤結果時，permethrin 組中的 7 位病人在第一次治療後無反應且之後換到接受 ivermectin 組仍具持續皮膚搔癢的情	全部只有 9 位病人 (6 位接受 permethrin、3 位接受 ivermectin 治療病人) 在接受治療後出現刺激感，但無過敏反應。	

	形，反觀 ivermectin 組之 17 位病人在轉換接受 permethrin 治療時則症狀全部改善。		
Chhaiya 2012	於第一週結束時，permethrin 組達到 74.8%、IVER 組則以 30% 以及 iver.top.組 69.3% 的治癒率(P<0.05)。而在第二週追蹤時，permethrin 組達到 99%、IVER 組達到 63% 以及 iver.top.組達到 100% 的治癒率(P<0.05)。而第三週結束時，permethrin 組以及 iver.top.組達到 100%、而 IVER 組則達到 99% (P=0.367)。對於搔癢改善的部分，三組在第二週以及第三週症狀改善結果顯示，permethrin 組以及外用 ivermectin 組皆比口服 ivermectin 達到更有效的搔癢症狀改善程度。	三組中皆無通報嚴重不良事件發生；1 位於 permethrin 組病人覺得塗抹後有灼熱感，但幾分鐘後就消失；而口服 ivermectin 組病人則通報吃藥後有輕微頭痛以及搔癢更加嚴重，但之後這些症狀在沒有給藥的情形下就改善。	無論是 permethrin 亦或外用 ivermectin 皆能有效達到治癒率以及改善搔癢症狀，而口服 ivermectin 則較緩慢達到療效
Mohebbipour 2013	在第二週追蹤時發現，於 ivermectin 組約 45 位病人 (60.8%) 以及 lindane 組約 37 位病人 (47.2%) 達到治癒標準，但於統計上無差異(P = 0.38)。而接受再次治療的病人共 68 位，ivermectin 組佔 29 位以及 37 位 lindane 組。而在第二次追蹤時，ivermectin 8 位以及 lindane 組 20 位病人病情仍持續。整體治癒率為 ivermectin 組 89.1% 相較於 lindane 組 72.9% (P<0.05)。剩下被視為治療失敗的病人最後於開放期給予 permethrin 外用藥膏治療後也於 2 至 3 週後達到痊癒。並無病人被納入重新感染族群。	在藥物安全評估上，並無病人出現不良事件，僅出現幾例(ivermectin 組 8 位、lindane 組 4 位病人)有陳述過用藥後出現刺激感，但並無影響藥物的繼續使用。而且在治療後，並沒有病人出現疾病惡化情形，就算是治療失敗病人其病情也比納入試驗之前更加改善。	過去幾年來 lindane 一直被當作治療疥瘡的首選之一，其用法為連續兩夜使用以確保消除活蟎以及殺卵功能。但其安全性卻常被質疑，曾有文獻指出使用 lindane 可能造成痙攣。而 ivermectin 的出現，其療效與 lindane 相較之下，於第 2 週具相似的治癒率但第 4 週追蹤結果則優於其。且此藥具經濟效益，因此未來在一些無法使用外用治療病人時，可考慮使用此藥。
Bachewar 2009	在第一週追蹤時，BB 組有 76%、P 組有 82.14% 以及 IVER 組有 55.56% 達到治癒率。第二週追蹤時，BB 組共 92%、P 組共 96.43% 以及 IVER 組共 100% 達到治癒率。三組在第二週回診人數為 25、28 以及 27 位病人。而在搔癢的部分，在第一週追蹤時，只有 permethrin 於搔癢症狀相較於 ivermectin 更具改善效果(P<0.05)。而在	在安全性評估上並無不良事件發生	建議在診斷疥瘡後，前兩週可先給予 BB 外用塗抹，其次如果療效不佳，再給予口服 ivermectin，每週一次共兩週。作者發現這樣可以更有效地杜絕再次感染以及疾病擴散。

	第二週，這些症狀則於 ivermectin 更加改善，因為此組達到 100%的痊癒。		
Goldust 2014 (abstract)	第二週的追蹤結果顯示，IVER 組共 62.5%及 crotamiton 組則有 46.8%達到治癒率。再次治療後，兩組於第四週再次追蹤結果顯示，IVER 組有 87.5%以及 crotamiton 組有 62.5%達到治癒率。	無	第二週追蹤結果 ivermectin 與 crotamiton 所達到的療效相當，但於第四週結果看來，ivermectin 療效優於 crotamiton。Ivermectin 在臨床上反應較慢結果可能將導致無法於每個階段皆能有效消除疥蟎，病人需追蹤更長時間以確保其效果。

7. 建議者提供之資料

建議者所提供之文獻中有一些為我國以及其他在治療疥瘡上的經驗，幾篇已納入前文中敘述，因此不再此段落贅述。此外建議者亦提供疥瘡治療相關文獻回顧[32, 33]，其中建議 ivermectin 為疥瘡治療以及其他國家治療經驗 [34, 35]。

建議者提供 1 篇由 Ahmad 等人[36]所發表比較外用 ivermectin 與口服 ivermectin 之文獻。共納入 62 位病人，分成兩組：第 1 組接受外用 ivermectin 治療 (n=32)，第 2 組接受口服 ivermectin 治療 (n=30)。兩組皆於第 1 週、第 2 週及第 4 週追蹤，若於第 1 週回診時發現新傷口則可再次治療病人。在第 1 週回診時 2 組治療組病人大部分皆已痊癒，第 1 組共 87.5%以及第 1 組 73.5%達到治癒率；2 組中各有 4 位以及 8 位病人接受再次治療；而於第 4 週追蹤時，全部的病人皆痊癒。由此可見，外用 ivermectin 的療效並不劣於口服 ivermectin。另 1 篇則比較外用 ivermectin 與 crotamiton[37]；以及 1 篇比較 lindane 與 ivermectin [38] 結果皆顯示 ivermectin 效果較佳。

在嬰幼兒的研究上，建議者也提供 1 篇回溯性研究[39]，其中納入 15 位病人(中位數年齡 10 個月)先前已接受治療卻無效。這些病人均接受 2 次(相隔 14 天)口服 ivermectin 200 µg/Kg，結果顯示嬰幼兒對於 ivermectin 耐受良好，最後在 1 個月後只追蹤到 14 位病人，其中 12 位達到痊癒，剩下 2 位病人接受再次治療 (ivermectin 及 benzyl benzoate) 之後追蹤也完全痊癒。因此作者總結對於先前使用過治療 2 種治療且無效之病人，ivermectin 可達到 80%的治癒率且具安全以及耐受性。

四、療效評估結論

1. 相對療效與安全性

依據 2 篇系統性文獻回顧結果指出，相較於目前常見的藥品治療，在療效部

分，本申請藥品 ivermectin 劣於 permethrin 5%；ivermectin 優於其他治療；如 lindane、benzyl benzoate、crotamiton。

在安全性評估上，本案藥品並無嚴重不良事件發生；僅幾件輕度不良事件通報，如頭痛、腹瀉、腹痛、膿皰疹等，有些試驗無通報不良事件。大致上病人對本案藥品反應良好。

2. 主要醫療科技評估組織報告之整理

- (1) CADTH/pCODR (加拿大): 至 2017 年 6 月 26 日止查無相關評估報告。
- (2) PBAC (澳洲): 於 2014 年 3 月發布評估報告，建議口服 ivermectin 可使用於「已接受過外用藥膏治療無效或具禁忌症患者，以及可與外用藥膏合併治療於結痂型疥瘡」。
- (3) NICE (英國): 至 2017 年 6 月 26 日止查無相關評估報告。NICE 僅於 2014 年 3 月發表實證整理(ESUOM29)，針對頑固型疥瘡以及 ivermectin 的使用之相關實證整理。本案藥品在英國當時尚未拿到許可證。
- (4) SMC (蘇格蘭): 至 2017 年 06 月 26 日查無相關評估報告。

3. 療效參考品

- (1) 本案藥品之 ATC 分類碼為 P02CF01，屬 ANTIPATASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS/ ANTIHELMINTICS/ ANTINEMATODAL AGENTS/ Avermectines 之下。
- (2) 本案藥品 Ivermectin (Stromectol®) 已獲得主管機關核定之許可證字號 (衛授食字第 1061404100 號)，但尚未領證，適應症暫擬為「疥瘡。適用於治療已在臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡。未經確診時，不應給予搔癢個案治療」。
- (3) 此次建議者申請納入健保建議給付條件為「給付於臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物(如藥膏，藥水)治療後失敗之病患」。如以用於臨床上經外用藥品失敗後才使用本案藥品之條件搜尋，本報告無法搜尋到相關文獻。
- (4) 此外於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證頁面查詢，於適應症 (藥品) 欄位以「疥瘡」關鍵字查詢，與本案藥品具有相近治療地位的外用治療如 lindane、permethrin、benzyl benzoate、crotamiton 等為可能的比較品。
- (5) 本報告整理各臨床試驗以及系統性文獻回顧時，發現這些試驗多數來自開發中國家(印度、埃及、伊朗等)以及未開發國家(非洲)，這些國家的醫療環境、醫療制度、民情以及生活習慣與我國大不相同，但其結果仍可供我們參考。如 ivermectin 被建議用於群聚感染以及治療反覆感染病人，

以及用於與病人接觸的醫護人員；在我國可考慮因本藥的方便性而給予(如照護中心群聚感染亦或其他可能因群聚而造成感染之院所)病人與照護者治療，以避免疾病擴散或反覆感染。但須注意的是 ivermectin 並無殺卵效果，因此相關研究建議完成 2 個劑量才可達到其療效，將減少疥蟎對本案藥品的抗藥性。

4. 各國最新疥瘡治療指引中皆建議給予 permethrin 5% 塗抹，亦或給予口服 ivermectin 200 µg/Kg，亦或給予 benzyl benzoate 不同比例劑量外部塗抹。而根據我國 CDC 建議，因目前 permethrin 以及本案藥品尚未納入健保，因此建議給予硫磺藥膏或 benzyl benzoate，或使用 Crotamiton 成份的藥品，亦或使用 Lindane 成份的藥品全身塗抹。
5. 醫療倫理

無系統性資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2017 年 6 月 20 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 3 月公告一份醫療科技評估報告。
NICE (英國)	於 2014 年 3 月 18 日公告一份醫療科技評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2017 年 6 月 20 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者針對本次給付建議摘述 5 篇相關經濟效益評估文獻。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2017 年 6 月 20 日止，未尋獲加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 針對 ivermectin 用於治療「疥瘡 (scabies)」之成本效益評估的醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲) [16]

澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2014 年 3 月時公布 Stromectol®

(ivermectin) 用於治療疥瘡的醫療科技評估報告，建議本品用於已使用局部治療無效，或是對於局部治療有禁忌症的疥瘡患者，且可以與局部治療合併用於結痂型疥瘡 (crusted scabies) 患者。本部分將會把重點放在經濟分析的部分，報告之內容摘要如下：

建議者提交了一個成本後果分析 (cost-consequence analysis)，是比較治療與不治療疥瘡的成本後果。PBAC 認為此分析方法合適且與臨床資料一致。提交的資料中呈現每一個成功治療所需要的成本，此成本是基於合併 ivermectin、permethrin 和 benzyl benzonate 的治療組合。

PBAC 考量到在沒有接受疥瘡治療的後果上的資料非常有限，且提交的資料中沒有對於治療的潛在利益進行量化，例如蟎蟲感染 (mite infection) 可以得到立即治療的益處、減少因疥瘡而引起的細菌感染、因治療「核心傳染者 (core transmitters)」(結痂型疥瘡患者) 而避免其他人受到感染。

PBAC 認為所提出的 ivermectin 價格對於用在結痂型疥瘡是合理的。PBAC 表示疥瘡與急性鏈球菌感染後腎小球腎炎 (acute post-streptococcal glomerulonephritis, APSGN) 的關係在流行病學研究與臨床試驗都顯示其相關性，但是在急性風濕熱 (acute rheumatic fever, ARF) 和風濕性心臟病 (rheumatic heart disease, RHD) 的關聯性上目前還尚未被證實。因此基於目前可用的證據，PBAC 同意使用較為保守的方法評估治療疥瘡的直接健康效益。但 PBAC 也說明疥瘡是否與 ARF/RHD 有關聯性，對於 ivermectin 和其他疥瘡治療的成本效益比較上有很大的影響。分析的結果顯示不論在結痂型疥瘡或是經局部治療失敗後的典型疥瘡，ivermectin 比上 permethrin 或是 benzyl benzoate，ivermectin 每個治療成功的成本都小於 500 澳幣。

此外提交的報告中估算每年使用的包裝數在第五年為每年 10,000 至 50,000，預估在第五年政府每年的淨支出為少於 1 千萬澳幣。PBAC 認為建議者提交的估計中可能有高估的狀況，因為在提交中預估聯邦將會給付 100% 的藥品費用，且並沒有將會抵消的費用計入，亦沒有計算自付額 (co-payment) 的部分。

3. NICE (英國) [17]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2014 年 3 月 18 日時公布針對口服 ivermectin 用於典型或結痂型疥瘡的實證摘要報告 (evidence summary)。

NICE 並沒有搜尋到口服 ivermectin 成本效益的相關研究。因為口服 ivermectin 在報告公布時並未取得藥品許可證，是以「特殊訂單 (special order)」

的方式取得，因此 NICE 也無法從已公布的來源中估算其成本。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2017 年 6 月 20 日止，未尋獲蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 針對 ivermectin 用於治療「疥瘡 (scabies)」之成本效益評估的醫療科技評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	Scabies
Intervention	Ivermectin
Comparator	不設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 7 月 6 日，搜尋關鍵字與記錄請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述策略搜尋於 PubMed、Cochrane 及 Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻及無法調閱全文的文

獻後，沒有查獲與本品此次申請的建議給付條件相關之經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 5 篇成本效益研究之文獻，但在經本報告確認後，這些文獻皆非針對此次申請的建議給付條件相關的經濟評估研究。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

疥瘡是由人疥蟎 (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*) 所引起，疥蟎會寄生在皮膚表層，特別在皮膚皺摺處及柔軟的地方。典型症狀為皮膚劇癢難耐，尤其至夜間時更為嚴重。感染疥蟎後，由於對疥蟎及其排泄物產生過敏反應，因此皮膚上會出現紅斑、丘疹、水皰等症狀，有時因劇癢抓傷引起疼痛，並導致細菌感染。傳播方式通常是長時間直接接觸患者的皮膚而感染，尤其是性伴侶及家人或同住者等親密接觸者。由於患者身上的疥蟎可能會掉落在衣服、床鋪及傢俱上，因此接觸患者使用過的衣物、毛巾或床鋪也可能間接感染疥瘡，尤其是挪威疥的傳染力較強，較容易發生間接傳染[6]。

疥瘡是最常見的皮膚疾病之一，佔發展中國家皮膚病的很大一部分。此疾病影響了全球約 1.3 億人。近期的研究文獻顯示疥瘡的發生率範圍為 0.3% 到 46%。

在已開發國家，疫情在衛生機構和弱勢社區的爆發往往導致了整個國家衛生服務可觀的經濟成本。而在資源匱乏的熱帶地區中，疥瘡感染及其併發症所造成的負擔更是會對其衛生保健系統造成非常重大代價。據 2010 年的估計，光是疥瘡感染對皮膚直接的影響就導致超過 1.5 百萬的失能人年數 (years lived with disability, YLDS)，此外對腎臟和心血管功能造成的間接影響則是更大[40]。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 編碼為 P02CF01，屬「P02C: antinematodal agents」的「P02CF: avermectines」類[13]，目前並沒有同屬於 P02CF 分類下的藥品。

查詢「衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統」及「健保用藥品項網路查詢服務系統」，目前核准適應症用於「疥瘡」的藥品有以下幾項：lindane、benzyl benzoate saponated、mesulphen、crotamiton

與 permethrin，但此 4 個品項皆為外用製劑。目前可以用於疥瘡治療的口服藥品僅有本品，且建議納入健保給付的條件為「臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物（如藥膏，藥水）治療後失敗之病患」，因此本報告認為就此狀況下可能沒有合適之核價參考品。

(三)財務影響

建議者欲將本品 Stromectol[®] (ivermectin) 申請納入健保給付，用於「臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物（如藥膏，藥水）治療後失敗之病患」，建議者認為本品收載健保後將會取代局部殺疥蟲藥的用量。依據建議者提供之財務影響分析，預估未來五年每年本品之使用量皆為 4,000 盒，新藥藥費成本每年皆約為 339 萬元，若將可能會一起併用的局部殺疥蟲藥每年約 10 萬元的成本計入，則本品納入給付後，對於未來五年健保之財務影響，每年將增加約 350 萬元的支出。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為本品 Stromectol[®] (ivermectin) 的臨床使用地位為「新增關係」，因為係用於「臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物（如藥膏，藥水）治療後失敗之病患」。
2. 使用量推估：建議者根據其公司內部進口資料顯示，2014 年至 2016 年 Stromectol[®] 進口量呈現增長趨勢，直到 2016 年進口量為 4,307 盒，而建議者估計本品納入健保給付後，應可以有效控制疥瘡感染，因此不會再增加過多使用量，進而推估本品納入健保給付後第一年至第五年，每年使用量約為 4,000 盒。
3. 可能併用的現有醫療科技：建議者根據本品仿單之用法用量說明，治療標準型疥瘡可單獨使用本品或併用局部殺疥蟲藥，治療結痂型疥瘡則須併用局部殺疥蟲藥。因此建議者在此認為本品納入健保給付後，仍有機會併用現有的局部殺疥蟲藥，惟考量現有的局部殺疥蟲藥價格低且使用量少，亦無其他相關醫療費用，其對整體財務預算影響甚小，每年約 10 萬元，但在後續財務影響估算時還是有放入計算。建議者是根據 Stromectol[®] 仿單之用法用量，以平均 1 位患者使用 2 盒，推估每年約有 4,000 盒使用量，因此約有 2,000 人，又假設局部殺疥蟲藥平均每位患者使用 1 條，因此現有藥品使用量為 2,000 條，且進一步假設局部殺疥蟲藥的市佔率皆相同。
4. 新醫療科技之年度藥費：建議者依照其所提出之建議價格計算，預估本未來五年之新藥年度藥費皆約為每年 339 萬元。
5. 財務影響：建議者將本品之年度藥費與可能會併用的局部殺疥蟲藥的藥費相加後，得出對於 2018 年至 2022 年之健保財務影響將約增加每年約

350 萬元的支出。

6. 敏感度分析：建議者亦對使用量進行高推估及低推估的敏感度分析。當高推估使用量為 5,000 盒時，每年之本品藥費約為 424 萬元；當低推估使用量為 3,000 盒時，每年之本品藥費約為 254 萬元。

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰但是過於簡略，在使用量的估計上應該提供更為詳細的資料，本報告之評論如下：

1. 臨床使用地位：本報告認為依建議者所提出之建議給付條件，將本品的臨床使用地位定位為新增關係應屬合理。
2. 使用量推估：本報告認為建議者計算之方式過於簡略，但又因建議者未提供其內部進口資料的詳細內容，亦無其他來源或研究文獻可以幫助以其他方式進行計算，因此本報告最後以健保資料庫之門住診資料，計算出每年疥瘡患者的成長率，並且以建議者唯一提供之 2016 年進口量數據進行未來可能之使用量估算。經本報告修正後，2018 年至 2022 年本品的使用量為 4,456 盒至 4,769 盒。
3. 可能併用的現有醫療科技：如建議者所說明，現有的局部殺疥蟲藥價格低且使用量少，亦無其他相關醫療費用，其對整體財務預算影響甚小，且此部分之不確定性高，並非所有患者使用本品都需要併用局部殺疥蟲藥，因此本報告就不將此部分納入估算當中。
4. 新醫療科技之年度藥費：經本報告的使用量修正，以及依照建議者其所提出之建議價格計算後，預估本未來五年之新藥年度藥費約為第一年的 378 萬元至第五年的 404 萬元。
5. 財務影響：本報告因為不計入可能併用的局部殺疥蟲藥的費用，因此財務影響即為本品之年度藥費，亦即對於 2018 年至 2022 年之健保財務影響將約增加第一年的 378 萬元至第五年的 404 萬元的支出。
6. 敏感度分析：本報告亦對使用量進行高推估及低推估的敏感度分析，採用建議者使用之方式，增減使用量之 25% 進行推估。當增加 25% 使用量時，未來五年的使用量為第一年的 5,570 盒至 5,962 盒，每年之本品藥費約為第一年的 472 萬元至第五年的 506 萬元；當減少 25% 使用量時，未來五年的使用量為第一年的 3,342 盒至 3,577 盒，每年之本品藥費約為第一年的 283 萬元至第五年的 303 萬元。

七、經濟評估結論

僅有澳洲藥品給付諮詢委員會對 Stromectol[®] (ivermectin) 用於疥瘡治療提出報告，建議本品用於已使用局部治療無效，或是對於局部治療有禁忌症的疥瘡患者，且可以與局部治療合併用於結痂型疥瘡 (crusted scabies) 患

者。

在財務影響方面，本報告認為建議者提出之財務影響分析架構雖然清晰但是過於簡略，在使用量的估計上應該提供更為詳細的資料。經過本報告修正並重新分析後，估計若 Stromectol[®] 於 2018 年至 2022 年納入健保給付，使用量為第一年的 4,456 盒至第五年的 4,769 盒，因本品之臨床使用地位為新增關係，其年度總藥費即為新增的財務影響，故對健保財務影響約增加第一年 378 萬元至第五年 404 萬元的支出。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署專業版. 疥瘡感染症. 衛生福利部疾病管制署. Published 2016. Accessed 06.12, 2017.
2. Smith DR, Sheu HM, Hsieh FS, Lee YL, Chang SJ, Guo YL. Prevalence of skin disease among nursing home patients in southern Taiwan. *Int J Dermatol* 2002; 41(11): 754-759.
3. Smith DR, Choi JW, Yu DS, Ki M, Oh CH, Yamagata Z. Skin disease among staff in a large Korean nursing home. *Tohoku J Exp Med* 2002; 198(3): 175-180.
4. 蒲秀瑾. 長期照護機構的疥瘡. *Taiwan Geriatric Gerontology* 2005; 1(2): 60-63.
5. 王美麗 王王陳陳. 疥瘡. *感控雜誌* 2016; 26(1): 13-20.
6. Prevention CfDca. CDC parasites: scabies. CDC. Published 2016. Accessed 06.13, 2017.
7. Chouela EN, Abeldano AM, Pellerano G, et al. Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies. *Arch Dermatol* 1999; 135(6): 651-655.
8. Usha V, Gopalakrishnan Nair TV. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2 Pt 1): 236-240.
9. Infections IUaST. European guidelines for the management of scabies. In: Infections IUaST, ed. <http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>; 2016.
10. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017.
11. Guideline for the diagnosis and treatment of scabies in Japan (third edition): Executive Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Scabies. *J Dermatol* 2017.
12. MSD. TABLETS STROMECTOL® (IVERMECTIN). In: MSD, ed. <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=6378476cce290894&tid=A098D1AA70C52241>; 2009.
13. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index. Published 2017. Accessed 06.23, 2017.
14. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證. Published 2017. Accessed 06.23, 2017.
15. CADTH. Lindane and Other Treatments for Lice and Scabies: A Review of Clinical Effectiveness and Safety. Published 2010. Accessed 06.26, 2017.

16. PBAC. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: IVERMECTIN, 3 mg tablet, Stromectol® . Published 2014. Accessed 06.26, 2017.
17. NICE. Difficult-to-treat scabies: oral ivermectin (ESUOM29). In: NICE, ed. <https://www.nice.org.uk/advice/esuom29/chapter/Key-points-from-the-evidence; 2014>.
18. Strong M, Johnstone P. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): Cd000320.
19. Dressler C, Rosumeck S, Sunderkotter C, Werner RN, Nast A. The Treatment of Scabies. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(45): 757-762.
20. Mushtaq A KK, Suhail Pal S. Comparison of efficacy and safety of oral ivermectin with topical permethrin in treatment of scabies. *J Pak Assoc Derma* 2010; 20: 227-231.
21. Sharma R, Singal A. Topical permethrin and oral ivermectin in the management of scabies: a prospective, randomized, double blind, controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77(5): 581-586.
22. Chhaiya SB, Patel VJ, Dave JN, Mehta DS, Shah HA. Comparative efficacy and safety of topical permethrin, topical ivermectin, and oral ivermectin in patients of uncomplicated scabies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(5): 605-610.
23. Ly F, Caumes E, Ndaw CA, Ndiaye B, Mahe A. Ivermectin versus benzyl benzoate applied once or twice to treat human scabies in Dakar, Senegal: a randomized controlled trial. *Bull World Health Organ* 2009; 87(6): 424-430.
24. Nnoruka EN, Agu CE. Successful treatment of scabies with oral ivermectin in Nigeria. *Trop Doct* 2001; 31(1): 15-18.
25. Brooks PA, Grace RF. Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries. *J Paediatr Child Health* 2002; 38(4): 401-404.
26. Glaziou P, Cartel JL, Alzieu P, Briot C, Moulia-Pelat JP, Martin PM. Comparison of ivermectin and benzyl benzoate for treatment of scabies. *Trop Med Parasitol* 1993; 44(4): 331-332.
27. Bachewar NP, Thawani VR, Mali SN, Gharpure KJ, Shingade VP, Dakhale GN. Comparison of safety, efficacy, and cost effectiveness of benzyl benzoate, permethrin, and ivermectin in patients of scabies. *Indian J Pharmacol* 2009; 41(1): 9-14.
28. Manjhi PK, Sinha RI, Kumar M, Sinha KI. Comparative study of efficacy of oral ivermectin versus some topical antiscabies drugs in the treatment of scabies. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(9): Hc01-04.
29. Goldust M, Rezaee E, Hemayat S. Treatment of scabies: Comparison of

- permethrin 5% versus ivermectin. *J Dermatol* 2012; 39(6): 545-547.
30. Mohebbipour A, Saleh P, Goldust M, et al. Comparison of oral ivermectin vs. lindane lotion 1% for the treatment of scabies. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(7): 719-723.
 31. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R. Comparison of oral ivermectin versus crotamiton 10% cream in the treatment of scabies. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(4): 333-336.
 32. Heukelbach J, Feldmeier H. Scabies. *Lancet* 2006; 367(9524): 1767-1774.
 33. Mounsey KE, McCarthy JS. Treatment and control of scabies. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26(2): 133-139.
 34. Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 717-725.
 35. Gonzalez P, Gonzalez FA, Ueno K. Ivermectin in human medicine, an overview of the current status of its clinical applications. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(6): 1103-1109.
 36. Ahmad HM, Abdel-Aziz ES, Abdel-Aziz RT. Clinical efficacy and safety of topical versus oral ivermectin in treatment of uncomplicated scabies. *Dermatol Ther* 2016; 29(1): 58-63.
 37. Goldust M, Rezaee E, Raghiafar R. Topical ivermectin versus crotamiton cream 10% for the treatment of scabies. *Int J Dermatol* 2014; 53(7): 904-908.
 38. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, Naghavi-Behzad M. Ivermectin vs. lindane in the treatment of scabies. *Ann Parasitol* 2013; 59(1): 37-41.
 39. Becourt C, Marguet C, Balguerie X, Joly P. Treatment of scabies with oral ivermectin in 15 infants: a retrospective study on tolerance and efficacy. *Br J Dermatol* 2013; 169(4): 931-933.
 40. (WHO) WHO. Scabies: Epidemiology. http://www.who.int/lymphatic_filariasis/epidemiology/scabies/en/. Accessed 6 July, 2017.

附錄

附錄一、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2017.06.30	#1	MESH TERM ('ivermectin') AND ('scabies')	479
		#2	#1 AND ('treatment failure')	34
		#3	#2 AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	1
		#4	#2 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	7
		#5	selected	5
Embase	2017.06.30	#1	'ivermectin'/exp OR ivermectin AND ('scabies'/exp OR scabies)	908
		#2	#1 AND treatment AND failure	85
		#3	#2 AND ('meta-analysis'/de OR 'systematic review'/de)	2
		#4	#2 AND 'randomized controlled trial'/de	12
		#5	selected	2
Cochrane Library	2017.06.30	#1	Ivermectin AND scabies	9
		#2	#1 AND health technology assessment AND review	2
		#3	selected	1
CRD York University	2017.06.30	#1	Ivermectin AND scabies	3
		#2	selected	0

附錄二、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2017	20170706	" ivermectin " Limited to "economic evaluation"	4
PubMed 1950-2017	20170706	("scabies"[MeSH Terms] AND ("ivermectin"[MeSH Terms] OR "ivermectin"[All Fields])) AND "economics"[MeSH Terms]	5
Embase 1950-2017	20170706	ivermectin AND scabies AND 'cost effectiveness analysis'	12

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Stromectol tablets 3mg

學名：Ivermectin

事由：本案經衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱為健保署）於民國 106 年 9 月藥品專家諮詢會議審議，美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱為建議者）依據修訂之藥品給付規定及初核價格，重新檢送旨揭藥品納入收載 5 年之財務影響分析資料。因此，健保署於民國 107 年 2 月 27 日再次委請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱為查驗中心）重新進行財務影響分析。

完成時間：民國 107 年 3 月 22 日

評估結論

本報告基於建議者的財務影響架構，並對於本品的使用地位，以及疥瘡患者數的部分進行修正後，預估在 2019 年至 2023 年，本品的年度藥費約為第一年的 1 千 3 百萬元至第五年的 2 千 2 百萬元，扣除可取代的治療藥品費用後，在財務影響方面則約會增加健保第一年的 823 萬元至第五年的 1 千 5 百萬元的支出。但因本品納入健保給付後，仍有機會併用現有的藥品，再加上現有治療藥品為局部殺疥瘡藥，在使用量的估計上不確定性較高，因此財務影響會存在比本次分析的金額更大的可能性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

建議者所建議之治療疥瘡藥品 Stromectol® tablets 3 mg (ivermectin) 納入健保給付案，查驗中心於民國 106 年 6 月 7 日接受健保署委託，針對本品用於「臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡且經外用藥物（如藥膏，藥水）治療後失敗之病患」進行醫療科技評估作業，並於民國 106 年 7 月 31 日完成評估報告一份。該案業經健保署民國 106 年 9 月藥品專家諮詢會議審議後，建議者依據健保署專家會議修訂之給付規定及初核價格，重新檢送本品納入收載後 5 年之財務分析影響資料。因此，健保署於民國 107 年 2 月 27 日再次委請查驗中心針對本品用於「第一線疥瘡治療」的給付規定，以及會議後的初核價格，重新進行財務影響分析。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

本次建議者再次送件，將本品的建議給付條件更改為可作為第一線治療疥瘡的用藥，亦重新提交新的財務影響分析。建議者預估未來五年每年符合治療條件的使用者為第一年的12,500位至第五年22,500位，新情境下的新藥藥費成本約為第一年的712萬元至第五年的1千3百萬元，因是新增關係，藥費成本即為財務影響。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為Stromectol[®] (ivermectin) 用於第一線疥瘡治療的臨床使用地位為「新增關係」。
2. 病人數推估：建議者以一項在台灣進行為期14年的人口研究做為參考依據推估疥瘡病人數[1]，但提到惟本品會因疥瘡型態不同而有不同使用量，因此以使用量推估較符合實際情況。研究中[1]以2000年到2013年百萬隨機抽樣共有14,883例疥瘡病患，因此推估台灣平均一年約有24,451例，故建議者取25,000名作為計算，並假設未來五年之患者數均相同。
3. 使用人數推估：建議者預期未來五年接受本品治療的患者比例為50%到90%，亦即為本品之市佔率，估計將有第一年12,500位至第五年22,500位患者使用本品治療。
4. 新藥使用量推估：疥瘡因疾病型態的不同而有不同的治療方式，根據仿單，預期每位結痂型疥瘡病患平均使用量為2盒，每位標準型疥瘡病患平均使用量為1盒，一盒含有4顆本品。建議者引用文獻中的數據[2]，說明有結痂型疥瘡與無結痂型疥瘡比例約為17%、83%。因此建議者推估未來本品的使用量為第一年的14,590盒至第五年的26,263盒，本品的年度藥費約為第一年的712萬元至第五年的1千3百萬元。
5. 現有藥品使用量推估：建議者雖有針對現有藥品在原情境下的狀況進行描述，亦針對未來五年的現有藥品市佔率有所呈現，但在最後結果的計算上，卻是將本品的臨床使用地位當作新增關係來做計算，因此現有藥品組合的費用不論在新情境或原情境中皆相同。
6. 財務影響：因為建議者將本品的臨床使用定位「新增關係」，因此本品未來五年之財務影響即為本品之年度藥費，亦即第一年的958萬元至第五年的1千7百萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品Stromectol® (ivermectin) 的財務影響架構雖然較為單純，但建議者在人數的估算上較為粗略，且在臨床使用地位的定義上有前後不一致的狀況。本報告之評論如下：

1. 臨床使用地位：本品本次是申請建議給付用於第一線疥瘡的治療，在疥瘡的治療上，目前已存在現有治療的藥品，當本品納入給付後的臨床使用地位應為「取代關係」較為合理，且建議者於檢附的資料中的敘述，亦將本品當作為取代的角色，也進一步推估本品的市佔率，因此本報告將本品的臨床使用地位進行修正。
2. 病人數推估：建議者在患者數的計算上，是採用一篇使用健保資料庫百萬抽樣檔的研究[1]，進一步回推可能的患者數，但建議者假設五年的患者數皆相同，但使用抽樣檔回推的方式有其誤差，且患者數亦不可能五年持平。因此本報告改以健保資料庫全人口檔得到2011年至2015年有疥瘡診斷並且用藥治療的患者數，接著以五年平移法的方式得到2019年至2023年之未來五年的患者數約為第一年的43,991人至第五年的43,565人。
3. 使用人數推估：本報告沿用建議者預估的本品市佔率，估計將約有第一年21,996位至第五年39,208位患者使用本品治療。
4. 新藥使用量推估：本報告採用建議者說明的仿單用法用量，因結痂型患者與無結痂型患者的比例數本報告亦只能找到與建議者相同的研究[2]，因此亦採用此比例計算，本報告估計，未來五年本品的使用量為第一年的25,735盒至第五年的45,874盒，本品的年度藥費約為第一年的1千3百萬元至第五年的2千2百萬元。
5. 現有藥品使用量推估：建議者雖有針對現有藥品在原情境下的狀況進行描述，亦針對未來五年的現有藥品市佔率有所呈現，但在最後結果的計算上，卻是將本品的臨床使用地位當作新增關係來做計算，但本報告認為本品的臨床使用地位應為取代關係較為合理，因此本報告於此亦將現有藥品的費用納入計算當中。本報告沿用建議者對於現有藥品的市佔率進行計算，估計原情境下，現有藥品的總藥費約為第一年的865萬元至第五年的857萬元。而在新情境中，現有藥品的總藥費約為第一年的433萬元至第五年的86萬元，將新藥的年度藥費一併考慮進去，未來五年新情境下的年度總藥費約為第一年的1千7百萬元至第五年的2千3百萬元。
6. 財務影響：本報告將本品的使用地位，以及疥瘡患者數的部分修正後，預估本品的財務影響約為第一年的823萬元至第五年的1千5百萬元。

本次建議者欲將Stromectol® (ivermectin) 用於疥瘡第一線治療申請納入健保給付，本報告基於建議者的財務影響架構，並對於本品的使用地位，以及疥瘡患者數的部分進行修正後，預估在2019年至2023年，本品的年度藥費約為第一年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的1千3百萬元至第五年的2千2百萬元，扣除可取代的治療藥品費用後，在財務影響方面則約會增加健保第一年的823萬元至第五年的1千5百萬元的支出。不過因本品納入健保給付後，仍有機會併用現有的藥品，再加上現有治療藥品為局部殺疥瘡藥，在使用量的估計上不確定性較高，因此財務影響會存在比本次分析的金額更大的可能性。

參考資料

1. LIU, Jui-Ming, et al. The effects of climate factors on scabies. A 14-year population-based study in Taiwan. *Parasite*, 2016, 23.
2. MAKIGAMI, Kuniko, et al. Risk factors of scabies in psychiatric and long-term care hospitals: A nationwide mail-in survey in Japan. *The Journal of dermatology*, 2009, 36.9: 491-498.