



嬰兒瀉必寧 10 毫克/30 毫克懸浮液用顆粒劑 (Hidrasec Infant 10mg Granules for Oral Suspension 及 Hidrasec Children 30mg Granules for Oral Suspension 等 2 品項)

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	Hidrasec Infant 10mg Granules for Oral Suspension 及 Hidrasec Children 30mg Granules for Oral Suspension 等 2 品項	成分	Racecadotril
建議者	美商亞培股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商亞培股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	10 mg、30 mg/16 包一盒		
主管機關許可適應症	適用於嬰兒(3 個月以上)及兒童當口服補充液及一般支持性療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療		
建議健保給付之適應症內容	適用於嬰兒(3 個月以上)及兒童當口服補充液及一般支持性療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	依體重調整， In infants less than 9kg: one 10mg sachet three times daily In infants from 9kg to 13kg: two 10mg sachet three times daily In children from 13kg to 27kg: one 30mg sachet three times daily In children of more than 27kg: two 30mg sachet three times daily		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" 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：

本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。本報告另依一般療效參考品選擇原則檢視本品之可能之療效參考品，在考量ATC分類及臨床治療地位後，本案藥品racecadotril所屬之ATC碼為A07XA04，於我國已上市且獲健保收載之藥品，如：loperamide HCL (A07DA03)、albumin tannate (A07XA01)、albumin tannate combinations (A07XA51)、diosmectite (A07BC05)、bismuth subcarbonate (A07BB) 等藥品，皆為可能的療效參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

Racecadotril 與 loperamide 之直接比較試驗

由 Turck 等人於 1999 年發表之多中心、平行設計、雙盲以及雙安慰劑對照試驗。試驗主旨在於比較 racecadotril 與 loperamide 之療效與安全性。納入從 2 至 10 歲且罹患急性胃腸炎的病人(平均年齡為 4.7 ± 0.3 歲)。病人被隨機分派至給予 racecadotril 1.5 mg/Kg (n=52)和 loperamide 0.03 mg/Kg(n=50)一天 3 次以及相對應之安慰劑組。在結果部分，兩組接受治療時間：racecadotril 組 1.9 ± 0.2 天相較於 loperamide 組之 1.8 ± 0.2 天。作者認為，該試驗結果說明 racecadotril 在療效並不劣於 loperamide，但 racecadotril 於安全性比 loperamide 更加安全且耐受性較高。但值得注意的是，NICE 在「小於 5 歲兒童之腹瀉及嘔吐治療指引」特別提到，對於小於 5 歲兒童之腹瀉應盡量避免給予止瀉藥品，因為這類藥品通常在兒童身上治療效果有限且具併發症。

間接比較試驗

2011 年由 Lehert 等人所發表之統合分析(其中也包括建議者所提供之臨床試驗)，主要比較 racecadotril 合併口服電解質補充液對照安慰劑合併口服電解質補充液組之相對療效及安全性結果，在結果部分，作者認為 racecadotril 合併口服電解質補充液組於臨床上可有效減緩腹瀉(無論是次數或質量)，且不受其他因素影響，例如：輪狀病毒感染、脫水程度、住院與否或不同國家所涉不同文化。而在兒科急性胃腸炎的治療上，預防脫水仍為一大考量，故口服低滲透壓電解質補充液應為治療基石。

四、 醫療倫理：至 2016 年 8 月 18 日止，無系統性相關資料可供參考。

五、 成本效益：建議者此次並未提出國內藥物經濟學報告。

六、 財務衝擊：

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估本品收載於健保後，將用於嬰兒（3 個月以上）及兒童當口服補充液體及一般支持療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療，取代 smectite 部分市場。預期在第一年至第五年將使用本品治療約 30 萬~190 萬包，本品藥費為 1,000 萬元~6,500 萬之間，若考量取代

現有治療藥物費用，則每年對健保可取代 190 萬元~1,200 萬元，淨影響為 850 萬元~5,300 萬元。

本報告認為建議者提供之財務影響分析架構大致清楚，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證。經調整使用人次和使用量計算方法後，本報告重新估算本品收載於健保後，第一年至第五年約有 67 萬~450 萬人次使用本品治療，本品藥費支出約 2,200 萬~1 億 3,000 萬元，扣除取代 loperamide、smectite、bismuth subcarbonate 和 tannalbin 成份藥品費用後，整體財務淨影響約 2,000 萬~1 億 1,700 萬。

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
商品名	Hidrasec Infants 10mg Granules for Oral Suspension 及 Hidrasec Children 30mg Granules for Oral Suspension	無
主成分/含量	racecadotril	
劑型/包裝	10mg、30 mg/16 包一盒	
WHO/ATC 碼	A07XA04	
主管機關許可適應症	適用於嬰兒(3 個月以上)及兒童當口服補充液及一般支持性療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療	
健保給付 條件	擬訂中	
健保給付價	擬訂中	
仿單建議 劑量與用法	1.5 mg/Kg 一天三次	
療程	不應超過 5 天	
每療程 花費	擬訂中	
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 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。
NICE (英國)	至 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。NICE 僅於 2013 年 3 月發表一份新藥實證整理。

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。

【嬰兒瀉必寧 10 毫克/30 毫克懸浮液用顆粒劑】

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 105 年 9 月 2 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

急性胃腸炎為兒科常見疾病，至今在全球仍佔兒科主要發病及死亡原因之一，而小於 5 歲的兒童更是容易發生嚴重胃腸炎以及脫水症狀。根據統計，在歐洲小於 3 歲兒童平均每年發生 0.5 至 2 次的胃腸炎，也為此年齡層最常見之住院原因[1]。而依據美國疾病管制局(CDC)以及 Walker 等人所發表的文獻顯示，2010 年全球 0 至 4 歲的小孩平均每年罹患 2.7 次急性胃腸炎；且於 2011 年的資料亦發現，因急性胃腸炎而死亡的兒童高達 700,000 人[2, 3]。依據世界衛生組織(World Health Organization, WHO) 所統計，於 2015 年每 1000 個活產兒便有 3.8 因急性胃腸炎之死亡率[4]。在台灣，根據衛生福利部從 2002 至 2005 年的統計顯示，每年約 46,000 小於 5 歲兒童因急性腹瀉住院；而輪狀病毒感染佔住院兒童之 45.9%[5]。

急性胃腸炎最常見的病原為病毒(輪狀病毒、諾羅病毒、腺病毒等)、細菌(沙門氏菌、大腸桿菌、志賀式桿菌、曲狀桿菌等)、寄生蟲等。其中最常見的病因

為輪狀病毒感染，但隨著 2006 年輪狀病毒疫苗出現，因輪狀病毒感染之急性胃腸炎比例逐年下降，反觀之因諾羅病毒感染之急性胃腸炎之比例則有上升的趨勢[6]。在台灣，輪狀病毒與諾羅病毒仍為我國兒科常見急性胃腸炎病因[7]。

在兒科急性胃腸炎的定義為增加排泄次數(如：在 24 小時內排泄大於等於 3 次)和/或糞便的稠度下降，可合併或無合併發燒或嘔吐。根據聯合國兒童基金會(United Nations Children's Fund, UNICEF)以及世界衛生組織(World Health Organization, WHO)於 2009 年所共同發表「腹瀉：為什麼兒童持續因腹瀉而死亡？我們可以採取哪些行動 (Diarrhoea: Why Children Are Still Dying and What Can Be Done)」顯示，針對小於 5 歲的兒童所發生的急性胃腸炎而導致死亡發表之相關分析[8]，每年約 2.5 億小於 5 歲以下的兒童罹患急性腹瀉，而全球每年約有 150 萬名兒童死於腹瀉（特別是急性腹瀉）。大部分在非洲以及南亞地區的兒童，較容易因腹瀉而造成死亡，且與年齡有關，以 2004 年的相關資料顯示，全世界小於 5 歲兒童的死亡原因比例，除了新生兒死亡佔 37%(其中腹瀉於新生兒死亡率中佔 3%)其他大於 1 個月以上小於 5 歲以下兒童死亡原因腹瀉就佔 16%。而在南亞地區以及非洲地區因腹瀉而死亡的小於 5 歲兒童約 38%和 46%，兩個地方加起來就大於 80%的死亡率。

根據 NICE 於 2009 年所發表之「小於 5 歲兒童之腹瀉及嘔吐治療指引 (Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management)」中[9]，兒童罹患急性胃腸炎常見症狀為噁心、嘔吐、腹絞痛、腹瀉、以及其他全身症狀如發燒、倦怠、哭鬧不安、頸部僵硬、畏光甚至紅疹等。

兒童腹瀉的預防與治療

依據 WHO 及 UNICEF 於 2009 年 10 月所共同出版之文獻，共列出 7 項可以預防與治療兒童腹瀉的計畫，鼓勵各國政府及基金會伙伴們將這些計畫化為行動。指引中提到輪狀病毒疫苗可以有效預防腹瀉，而新發展的口服補液療法(oral rehydration therapy)及低滲透壓電解質補液鹽(oral rehydration salts, ORS)可用於治療腹瀉脫水問題，但是大多數貧窮的開發中國家卻無力提供給兒童，因此改善環境衛生與提供乾淨飲水便成為減少腹瀉的首要工作。

而治療上，主要以預防脫水為主，脫水症狀可參考附錄一。歐洲兒童胃腸、肝臟以及營養學會(European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN)以及歐洲兒童感染科學會(European Society of Pediatric Infectious Diseases, ESPID)於 2008 年發表之兒童胃腸炎治療指引，在 2014 年後蒐集更多實證後更新指引[1]。在指引中提出對於住院的常見原因，但指引也提到直至目前仍無標準訂定住院條件，因為社會條件可能影響住院的準則。對於兒童須住院的原因如後：休克、嚴重脫水(>體重之 9%)、神經系統異常(倦怠或是

痙攣等)、無法停息的嘔吐、嘗試口服補水但無效、懷疑任何須外科介入疾病以及在居家無法照顧及追蹤者(強烈建議,證據微薄)。

對於無法餵食電解質補充液之嬰幼兒給予鼻胃管餵食,指引中建議應在考慮靜脈注射前先嘗試以鼻胃管餵食(強烈建議,中度證據)。胃腸道餵食帶來較低併發症且縮短住院時間(強烈建議,中度證據)。雖臨床照護者以及家長都對靜脈注射比較熟悉,但仍建議靜脈輸液需保留至以下幾種條件使用(強烈建議,低度證據): 休克、脫水至意識模糊或酸血症、口服電解質補充液或鼻胃管餵食後脫水症狀仍無改善且繼續惡化、上述補充水分後仍持續嘔吐者、發生嚴重腹脹或腸阻塞等。

另外在治療方面,歐洲兒童胃腸、肝臟以及營養學會(European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN)以及歐洲兒童感染科學會(European Society of Pediatric Infectious Diseases, ESPID)所發表之指引中也提到於住院中兒童可給予益生菌(probiotic),可減少住院天數(強烈建議、低度證據)。

在藥品治療部分,相關指引建議,針對一些藥品如 racecadotril 可降低腹瀉(微弱建議,中度證據)、不建議給予 loperamide(強烈建議,低度證據)、diosmectite 類藥品如 smectite 可減緩急性胃腸炎症狀(微弱建議,低度證據)、不建議給予兒童 bismuth 類藥品(強烈建議,低度證據)。另外對於開發中國家罹患急性胃腸炎兒童可給予鋅治療,但對於一些無鋅缺乏症問題之國家,即不必給予(強烈建議,中度證據)。而抗生素的給予需在以證實為細菌性感染時依據感染之病原(如 *Shigella*, *Salmonella* 等)(強烈建議,中度證據)。

美國家醫科醫學會(American Academy of Family Physicians, 2012)[10]以及美國兒科醫學會(American Academy of Pediatrics, 1996)[11]建議在罹患急性胃腸炎兒童須注意預防脫水,對於輕度或中度脫水兒童,建議應盡量給予水分或以低滲透壓電解質補充鹽(ORS)補充流失的電解質。其他如 ondansetron, 雖可減少嘔吐但因促進腸胃蠕動而導致腹瀉次數增加。美國於 2006 年引進兩種輪狀病毒疫苗後即明顯減少輪狀病毒感染之急性胃腸炎。

而對於其他藥品的給予,各學會均不建議給予任何止瀉藥品以避免發生腸阻塞。如 racecadotril, 雖然於歐洲一些國家已上市因具止瀉效果且行之有年,但於美國卻未上市。Loperamide 雖可用於年紀較大兒童,但不建議用於小於 2 歲兒童,且對於年紀較大兒童容易產生便秘、中樞神經抑制而發生類似麻醉或噁心的情形。

美國家醫科學會也整理出 CDC[12]、美國兒科醫學會以及 WHO 共同對於急性胃腸炎建議指引：

- 對於脫水兒童建議給予市上低滲透壓電解質補充鹽。
- 兒童於發生脫水症狀時，應立即補充水分以及電解質(在症狀出現後之 3 至 4 小時內)
- 對於尚在哺餵母乳之嬰兒，需繼續哺餵母乳。
- 而對於正在喝配方奶的嬰幼兒，不建議稀釋配方奶也不建議更換特殊奶粉。
- 當脫水症狀改善時，應回復至正當飲食
- 對於腹瀉次數過多兒童，應適當給予低滲透壓電解質補充鹽以補充其流失。
- 應避免不必要藥品及多餘檢查。
- 應勤洗手以阻斷感染源。
- 對於嬰兒建議給予輪狀病毒疫苗(於 2、4、6 個月大時給予)。

二、評估之新醫療科技簡介[13]

本案藥品 racecadotril 為 thiorphan 之二肽衍生物兼前驅藥品；而 thiorphan 則是腦啡肽酶 (enkephalinase) 此種酵素為強效、專一性抑制劑 ($K_i = 2nM$)。腦啡肽酶廣泛分布於腸胃系統和其他組織，為負責終止腦啡肽的生物作用；抑制此一酵素可延長並強化腦啡肽的作用。Racecadotril 在體內可由血漿內的非專一性酯酶迅速且完全轉化成活性單元 thiorphan。雖然 racecadotril (是一種親脂性分子) 可輕易穿過血腦障壁，但以口服途徑給藥時，其轉化成親水性 thiorphan 的作用相當迅速且完全，故可消弭藥品進入腦部、進而產生中樞神經系統不良反應的可能性。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

依據世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[14]查詢本案藥品 racecadotril 所屬之 ATC 碼為 A07XA04，屬 alimentary tract and metabolism/antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/antiinfective agents/other antidiarrheals。本藥屬於 other antidiarrheals A07XA 層級下，共有 5 項不同的藥品包括 albumin tannate、ceratonia、calcium compounds、本案藥品 racecadotril 以及複方 albumin tannate combinations；經逐一查核，除本案申請藥品外，已經獲得我國上市許可且未註銷者藥品為：albumin tannate、複方 albumin tannate 等項且於我國獲得用於治療「急性胃腸炎」之相關適應症。

查詢我國現有與急性胃腸炎相關治療，以「腸胃炎」為關鍵字查詢衛生福利部食品藥品管理局之西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢資料庫[15]，經過逐一篩選，共查到以下藥品成分：loperamide HCL、diosmectite、bismuth subcarbonate、

kaolin-pectin combinations 等。而與本案申請藥品具有相近治療地位，於我國已上市且獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如下(請參照表三)。

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/含量	健保現行給付條件
A07DA03 Loperamide HCL	腸胃炎、急慢性腹瀉	2 mg/錠劑	已收載
A07XA01 Albumin tannate	緩解輕微或中度急性腹瀉	500mg/ 錠劑	已收載
A07XA04 Racecadotril (本案藥品)	適用於嬰兒(3 個月以上)及兒童當口服補充液體及一般支持療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療	10mg 、 30mg/ 懸浮液用顆粒劑	建議收載中
A07XA51 Albumin tannate combinations	腸炎、腹瀉、潰瘍性結腸炎、過敏性腸炎	膠囊、錠劑	已收載
A07BB Bismuth subcarbonate	胃酸過多、腹瀉	324mg/ 錠劑	已收載
A07BC30 Kaolin-pectin combinations	緩解輕微或中度急性腹瀉	散劑/水劑	已註銷
A07BC05 Diosmectite	急性和慢性腹瀉的治療。	口服懸液用粉劑	已收載

四、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 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。

PBAC (澳洲)	至 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。
NICE (英國)	至 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。NICE 僅於 2013 年 3 月發表一份新藥實證整理。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 建議者於 2012 年送件但因臨床以及經濟證據不足而不建議納入給付。而於 2014 年 7 月建議者再次申請納入給付，委員會仍因臨床證據以及經濟效益不足，而不建議納入給付。
	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 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。

(二)PBAC (澳洲)

至 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。

(三)NICE (英國) [16]

NICE 評估 racecadotril 後認為並不符合 NICE 醫藥科技評估條件，故不列入審查會議。僅於 2013 年 3 月發表一份新藥實證整理^a，摘要如後：

Racecadotril 於 2011 年拿到英國藥物許可證且於 2012 年上市，此藥在歐洲已有多年歷史，如在法國已上市 20 年以上。

Racecadotril 的適應症為適用於嬰兒(大於 3 個月以上)及幼兒當口服電解質補充液(ORS)以及一般支持性療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療。此藥也申請用於治療成人之急性胃腸炎，但不在此被納入討論。

與此藥相關的一項統合分析中，共納入 9 項試驗(n=1384)分析嬰幼兒(中位數年齡 12 個月)罹患急性胃腸炎相關治療比較，在分析結果中顯示相較於單獨使用

^a新藥實證整理 (Evidence summary: new medicine): 針對重要的新藥藥品或者是現存藥品之新適應症，新藥實證整理提供重要的實證資料以供 NHS 是否收載相關藥品之參考。新藥實證整理會蒐集相關實證資料並評估其證據力強弱，但此份資料並非 NICE 治療指引。

ORS 或安慰劑組，racecadotril 合併口服電解質補充液(oral rehydration salt, ORS) 在統計上有意義減少腹瀉次數以及糞便形狀，且增加病人於 2 天內治癒的比例。腹瀉持續時間（中位數）於 racecadotril 組為 1.75 天，而對照組則為 2.81 天。但在這統合分析中無法看出 racecadotril 是否減少住院比例或是門診量，抑或是否需要靜脈注射液。在安全性比較上，無論是治療組或是對照組發生不良事件的比例相當，11.6%於 racecadotril 組相較於對照組之 10.1%。

Relevance to NICE guidance programmes

NICE 科技評估組並不認為 racecadotril 需要再進行 NICE technology appraisal，故並無建立相關指引計畫。NICE 治療指引發展小組(Guidance Development Group) 參考了兩項隨機分派試驗結果，一項於祕魯一家中心試驗結果發表(Salazar-Lindo et al. 2000, n=135)，另一項則納入法國 13 家中心試驗結果(Cézard et al. 2001, n=172)。這兩項試驗均納入小於 4 歲的兒童，給予 racecadotril 1.5mg/Kg/一天 3 次合併 ORS 治療，相較於安慰劑組，給予 racecadotril 組在 48 小時內可有效簡短腹瀉持續時間以及症狀改善。而 NICE 治療指引發展小組認為這只代表 racecadotril 證明其止瀉療效但仍需更多的證據佐證其臨床以及經濟效益。

引言

英國保健局(Health Protection Agency)對於急性腹瀉的定義為一天之內大於 3 次以上未成形糞便或是水便，且持續此症狀少於 14 天以內。而感染性胃腸炎在小兒科更是常見原因，其中以病毒性感染最多。每年在歐洲小於 5 歲兒童約 10% 因胃腸炎而到醫療院所診治，而輪狀病毒感染就佔其 28 至 52%，故 2013 年於英國即納入輪狀病毒疫苗於兒童預防接種時程中。於英國的一項研究指出在兒科急診常見原因中急性腹瀉即佔 16%[17]。

而 NICE 在「小於 5 歲兒童之腹瀉及嘔吐治療指引」[9]中提到大部分兒童的急性腹瀉症狀持續約 5 至 7 天，且在 2 周內停止；反觀嘔吐大部分約持續 1 至 2 天不超過 3 天即改善。而對於治療指引上建議應於病人發生脫水症狀甚至休克或是症狀持續超過應有時間積極介入治療。而指引對於具脫水症狀之兒童(脫水症狀評估詳見附錄一)治療建議為每公斤每 4 小時給予 50ml 低滲透電解質補充液 (ORS: 240-250 mOsm/l)，搭配平時水分的攝取。對於因為嘔吐而無法進食之兒童，指引建議以鼻胃管餵食 ORS 來達到補充水分的攝取。指引中也建議只有於兒童發生休克情形或是口服或鼻胃管餵食 ORS 後嘔吐情形仍然持續才考慮給予靜脈補給。

指引中特別提到應盡量避免給予止瀉藥品，包括吸附劑(如 kaolin、smectite 或是活性碳)、bismuth salicylate、抑制分泌藥品 (如 racecadotril，當指引發表時尚未在英國取得許可證)以及抑制胃腸蠕動藥品等。雖然一些抑制胃腸蠕動藥品

如 loperamide 糖漿以及 co-phenotrope (地芬諾酯 + 阿托品)類藥品如 lomotil 等可治療 4 歲以上兒童，但英國國家兒童藥典(British National Formulary for Children)卻警告此類藥不宜給予小於 12 歲兒童。同時也警告對於罹患急性胃腸炎兒童不宜給予止吐以及解痙攣的藥品，因為這類藥品通常在兒童身上治療效果有限且具併發症。

藥品概述

Racecadotril 是一胃腸抑制分泌藥品，主要是抑制腦啡肽酶以減少分泌過多水分以及電解質至胃腸道。與抑制胃腸蠕動藥品的差別在於不會延長胃腸道蠕動時間。

Evidence review

對於 racecadotril 相關的實證是來自於一篇由 Lehert 等人於 2011 年發表之統合分析，其中對於罹患急性胃腸炎之兒童比較 racecadotril 合併電解質補充液對照單獨使用電解質補充液或合併安慰劑組以評估其療效。在統合分析中雖然對於安全性分析提到有相關不良事件發生的比例，但作者強調統合分析的主旨不在於評估 racecadotril 之安全性。以下為整理之統合分析之簡表(表四)

表四、Lehert 等人之統合分析簡表

	Racecadotril + ORS	ORS alone or with placebo	Analysis*
隨機分派	N=692	N=692	
療效評估	N=692	N=692	
主要療效指標:腹瀉持續時間 (中位數)	1.75 天	2.81 天	HR: 2.04(95% CI 1.85-2.32) P< 0.001
次要療效指標	N=692	N=692	
在校正基期脫水及輪狀病毒感染因素後之反應率(48 小時內持續腹瀉%)	50.3%	25.8%	RR 1.98 (95% CI 1.71 to 2.28) p value not stated NNT: 4
在前 24 小時內排便量(只納入住院病人 n=637) (平均 racecadotril/ placebo 病人排便量比例)			GMR 0.59 (95% CI 0.51 to 0.74) p<0.001

	Racecadotril + ORS	ORS alone or with placebo	Analysis*
腹瀉次數直至完全康復(只 納入非住院病人 n=695) (平均 racecadotril/ placebo 病人腹瀉次數比例)			RR 0.63 (95% CI 0.51 to 0.74) p<0.001
安全性**	N=698	N=695	
兒童發生不良事件反應之 比例	11.6% (81/698)	10.1% (70/695)	No significant difference (p value not stated)

CI, confidence interval; GMR, geometric mean ratio; HR, hazard ratio; NNT, number needed to treat; ORS, oral rehydration salt; RR, relative risk.

*Analysis was carried out on the intention to treat population of all children randomised. In 2 studies, some children were lost to follow-up: these were included assuming that therapy had been ineffective.

**It is unclear why the number of children in the safety population is higher than the number of children randomised.

臨床效果與安全性上，此統合分析指出在 4 項住院病人試驗中有 41% 的比例服用 racecadotril 後減少排便量，而同樣的在 5 項以非住院病人之試驗中服用 racecadotril 可減少 37% 之腹瀉次數。而 racecadotril 並不受脫水程度以及是否受輪狀病毒感染而影響其療效。

在安全性上，雖然治療組與對照組之不良反應比例相當，但在 racecadotril 組有較多的扁桃腺炎、紅疹以及紅斑的比例，其原因仍不明。

對於英國國民醫療保健系統(NHS)的衝擊

Racecadotril 在英國之適應症為適用於嬰兒(大於 3 個月以上)及幼兒當口服電解質補充液(ORS)以及一般支持性療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療。雖然 racecadotril 合併 ORS 比一般單獨使用 ORS 或合併安慰劑相比之下可改善治癒率以及縮短腹瀉時間。但此藥在英國臨床使用上之效益仍未明，因為大部分的兒童可自行痊癒或是單獨給予 ORS 即可，故很難定義輔助性症狀治療的介入點，更何況對於 racecadotril 是否真具臨床重要性以納入 NHS 而增加經濟負擔仍待評估。

在 2009 年 NICE 所發表的指引中認為 racecadotril 在臨床上具止瀉的療效但仍需更多證據以佐證其臨床以及經濟效益。而蘇格蘭 SMC 於 2012 年所發表之評估報告也不建議納入蘇格蘭國民醫療保健系統給付。

其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [18, 19]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 分別於 2012 年 11 月和 2014 年 7 月公告兒童瀉必寧 30 毫克懸浮液用顆粒劑 (Hidrasec®, racecadotril) 之相關醫療科技評估報告 (SMC No.(818/12))。

建議者於 2012 年送件但因臨床以及經濟證據不足而不建議納入給付。而於 2014 年 7 月建議者再次申請納入給付而再次評估過後，委員會仍因臨床證據以及經濟效益不足，而不建議納入給付。委員評估如後：

Racecadotril 所申請的適應症為「適用於嬰兒(大於 3 個月以上)及幼兒當口服水電解質補充液 (oral rehydration therapy, 以下簡稱 ORT) 以及一般支持性療法無法控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療」。其建議劑量為 1.5 mg/kg per dose^b，在臨床試驗中治療時間為 5 天，藥品的使用需持續至 2 次以上成形的糞便為止，但治療時間不可超過 7 天。尚無臨床試驗使用此藥品於小於 3 個月大嬰兒。此藥可加入食物，或加入牛奶或水即可溶解食用。

療效評估

腹瀉為蘇格蘭兒童罹患急性胃腸炎常見的症狀之一，大部分為輕微且在家休息即可痊癒，每年約 10% 小於 5 歲兒童須至醫療院所診治。Racecadotril 是第一項藥品可藉由抑制腦啡肽酶而減少胃腸道電解質以及水分的分泌，且不會增加腸道通過時間。當一般療法不足以控制臨床症狀時，racecadotril 與 ORT 合併使用可當作輔助性症狀治療。

而建議者所提出的臨床證據主要來自於一篇統合分析，共納入 9 篇試驗，且病人為大於 3 個月至 5 歲兒童。其中比較的是 racecadotril 合併 ORT 對照單獨使用 ORT 或合併安慰劑治療於罹患急性胃腸炎之嬰幼兒。此統合分析共納入 1,394 為病人，且試驗來自於不同國家(法國 2 篇、西班牙 2 篇、瓜地馬拉 1 篇、印度 1 篇、墨西哥 2 篇以及秘魯 1 篇)；其中 4 篇為住院病人，5 篇為門診病人相關試驗。

主要療效指標為腹瀉持續時間，而痊癒的定義為在 12 小時內排出 2 次成形糞便或是無排便的情形。而治療組相對於對照組的腹瀉持續時間明顯減少 (1.75

^b Racecadotril dosage:

In infants less than 9kg: one 10mg sachet three times daily

In infants from 9kg to 13kg: two 10mg sachet three times daily

In children from 13kg to 27kg: one 30mg sachet three times daily

In children of more than 27kg: two 30mg sachet three times daily

天 vs. 2.81 天)。另一項評估指標為排便次數(在住院病人中評估)以及腹瀉次數評估(在門診病人中評估)。使用 racecadotril 組，在達到「痊癒標準」指標部分，相較於對照組，為 2 倍，hazard ratio 2.04 (95% confidence interval [CI]: 1.85 to 2.32)。兩組病人中均有效減少排便次數。

建議者也提出一份未發表且更新的統合分析數據，增加了兩項試驗(分別來自於玻利維亞以及義大利)，共納入 1,506 人。在結果部分，腹瀉持續時間的中位數：治療組 1.75 天相較於對照組之 2.67 天(HR: 2.08；95% CI:1.86 to 2.32)。對於排便次數之 geometric mean ratio 為 0.60 (95% CI:0.42 to 0.83)；而腹瀉次數之 mean ratio 為 0.59 (95%CI: 0.46 to 0.76)。於反應率部分，racecadotril 組為 52%相較於對照組之 26%，risk ratio 1.91(95%CI 1.61 to 2.25)。

雖然統合分析納入 9 項試驗研究結果，但只有 3 項於歐洲執行，分別為 2 項法國發表研究以及 1 項西班牙發表研究。而在更新資料中納入了另一項於義大利發表之試驗研究。

安全性評估

在已發表之統合分析顯示，治療組與對照組所發生的不良事件發生比例相當 (12% [81/698] vs. 10% [70/695])。

小結

雖然統合分析結論認為 racecadotril 可有效減少腹瀉持續時間，在住院病人減少排便次數以及門診病人之腹瀉次數比例。但對於蘇格蘭臨床醫師來說，這項益處似乎效益不大，這些被納入的試驗來自於開發中和已開發國家的試驗，所以造成急性胃腸炎之病因應為不同。統合分析結論認為國家並不會影響腹瀉持續的時間，在更新的統合分析之敏感度分析顯示 racecadotril 在非歐洲國家的效果更好。

在英國並沒有任何試驗是以 racecadotril 為主。臨床專家認為於嬰幼兒腹瀉情形只要治療脫水症狀即可改善大部分病人的狀況，而 racecadotril 在臨床上仍需更多證據以佐證其定位。

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：children AND infants AND acute gastroenteritis
Intervention	racecadotril
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT, systematic review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/EMBASE 等文獻資料庫，於 2016 年 8 月 18 日，以「racecadotril」、「children」、「infants」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，合併「racecadotril」、「acute gastroenteritis」及「children」搜尋共得到 48 篇文獻；於 EMBASE 資料庫中搜尋上述相同關鍵字之相關文獻，共找到 49 篇文獻；再針對以上兩文獻資料庫搜尋之結果，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，篩選其中為 randomized controlled trial (共 5 篇) 及 meta-analysis (共 3 篇)。於 Cochrane Library 中搜尋是否有針對使用 racecadotril 藥品之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型，共找到 0 篇相關文獻。另外於英國約克大學之 CRD 題庫中搜尋是否針對 racecadotril 之 Technology Assessments，共找到 1 篇英國威爾斯地區藥物策略組所做之醫藥科技評估。搜尋策略請參考附錄二。

醫療科技評估[20, 21]

- AWMSG SECRETARIAT ASSESSMENT REPORT: Racecadotril (Hidrasec®) 10 mg and 30 mg granules for oral suspension[20, 21]

英國威爾斯地區藥物策略組(All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG)委託班戈大學(Bangor University)進行醫藥科技評估，於 2013 年發表評估結果，不建議 racecadotril 納入英國威爾斯國民醫療保健服務系統(NHS)。

腹瀉以及嘔吐為急性胃腸炎常見症狀，而兒童因輪狀病毒感染之胃腸道發炎為常見原因。造成在一些偏遠地區或資源匱乏的國家於非洲或是東南亞小於5歲兒童因嚴重腹瀉導致脫水及死亡。在英國10%小於5歲兒童因腹瀉而須至醫療院所診治。而在急性腹瀉的治療中，其首要任務為避免或降低水分以及電解質的流失。有些減緩胃腸道蠕動的藥品如 loperamide (不建議用於小於4歲兒童)以及 codeine (不建議用於小於12歲兒童)。NICE 也發表對於小於5歲兒童急性腹瀉及嘔吐的相關治療指引。指引上建議以口服低滲透壓電解質補充液預防因急性腹瀉或嘔吐所造成之脫水，但不建議給予任何止瀉藥物。

Racecadotril 可有效減緩水分以及電解質的過多分泌，不用影響胃腸道蠕動而達到止瀉的效果。

商品資訊

Racecadotril 所申請的適應症為適用於嬰兒(大於3個月以上)及幼兒當口服電解質補充液(ORS)以及一般支持性療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療。

比較品

英國威爾斯藥物及毒物學中心(All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, AW TTC)認為比較品須為低滲透電解質補充液(ORS)、codeine 以及 loperamide。

而建議者所提供的臨床以及經濟效益比較品為低滲透電解質補充液(ORS)，其他如 codeine 或 loperamide 均未附比較結果。而建議者針對此項解釋因 loperamide 以及 codeine 不適用於小於4歲及12歲以下，且 NICE 指引不建議使用止瀉藥品，所以並未附相關比較報告。

臨床效益實證

建議者提供了9項於不同國家所發表之臨床試驗結果，以及1篇網絡統合分析。在網絡統合分析中，建議者在罹患急性胃腸炎兒童中比較 racecadotril 合併 ORS，相較於安慰劑和/或 ORS。共納入1,384位病人，年齡從1到71個月，中位數年齡為12個月。

輪狀病毒以及其他致病原均被納入檢驗，除了一項試驗除外，只針對解血便的病人做檢查。兩組病人的基礎腹瀉持續時間為對照組 40 ± 57 hrs. 相較於 racecadotril 之 42 ± 39 hrs.。

主要療效指標評估為腹瀉持續時間，而次要療效指標為 48 小時住院病人直至痊癒之排便量以及門診病人至痊癒之腹瀉次數。

中位數腹瀉持續時間為 racecadotril 組 1.75 天對照安慰劑組之 2.81 天。而 racecadotril vs. placebo 之排便量(只在住院病人, n=637)平均值比(mean ratio)為 0.59 (CI: 0.51; 0.74; p < 0.001)；而 racecadotril vs. placebo 之腹瀉次數(門診病人, n= 695)平均值比為 0.63 (CI: 0.47 to 0.85; p < 0.001)。其中一篇文章(由 Santos 等人發表)發現 racecadotril 合併 ORS 相較於單獨使用 ORS 於 48 小時內並無法改善腹瀉次數(參考表五)。

表五、腹瀉持續時間、排便次數以及脫水程度、和輪狀病毒感染

脫水情形		Rotavirus negative			Rotavirus positive		
		輕微	中度	嚴重	輕微	中度	嚴重
腹瀉持續時間 (天, ±SD)	Racecadotril +ORS	0.9±0.5	1.7±1.3	1.4±0.4	0.9±0.9	1.9±1.1	2.4±0.8
	ORS ±placebo	1.2±0.7	2.1±1.0	2.2±0.7	2.1±1.0	2.8±1.3	3.7±0.8
腹瀉次數(門診病人) (±SD)	Racecadotril +ORS	6.5±4.0	5.5±4.5	13.0±6.1	8.9±5.9	5.7±4.3	8.4±7.3
	ORS ±placebo	8.8±4.4	9.2±4.0	10.1±3.0	10.7±5.4	11.8±5.3	11.0±4.9
排便量 (住院病人) (Kg±SD)	Racecadotril +ORS	0.35±	0.48±	0.62±	0.48±	0.81±	0.75±
	ORS ±placebo	0.21	0.44	0.45	0.49	0.61	0.53
	ORS ±placebo	0.35±	0.81±	1.02±	0.95±	1.34±	1.64±
		0.31	0.63	0.54	0.59	0.88	1.36

SD: standard deviation; ORS: oral rehydration solution

安全性比較

建議者並無法拿到全部試驗中的數據，所以安全性評估是以發表的文獻以及贊助者所提供，共納入 5 篇做安全性分析。嘔吐是不良事件發生之一。而在分析 96 篇試驗中所呈現的不良事件發生，治療組與對照組並無呈現差異性(11.6% vs. 10.6%)。

AWTTC(All Wales Therapeutics and Toxicology Centre)的結論如後：

- ✓ NICE 臨床指引並不建議對於小於 5 歲兒童使用止瀉藥品。因此建議者以此為依據而不呈現 racecadotril 與 loperamide 或 codeine 的實證文獻。但 NICE 的指引只針對小於 5 歲以下兒童之治療建議，而 racecadotril

在其許可適應症並無明確限制最高使用年齡，況且建議者所提供之經濟效益評估所納入的病人年齡從 3 個月至 11 歲大，明顯與指引中年齡不相符。

- ✓ 雖然 NICE 在發表指引時 racecadotril 尚未在英國上市，但建議者認為年限過久，應可更新指引。直至此報告發表為止，相關委員仍在檢視文獻的實證效益，故更新指引時間尚未確定。
- ✓ 建議者並無提供 racecadotril 對照 codeine 相關實證。因為建議者認為 codeine 因為其年齡限制(不可使用於小於 12 歲之兒童) 並非適當比較品。
- ✓ 建議者提出臨床實證，以 racecadotril 合併 ORS 對照安慰劑和/或 ORS 用於罹患急性胃腸炎之兒童病人。兩項試驗中的兒童平均年齡較年長，其中一項試驗納入的病人年齡從 3 個月至 12 歲，另一項試驗則納入 2 歲至 10 歲病人比較 racecadotril 與 loperamide。而建議者並未陳送最後這項試驗，因這試驗中所使用 loperamide 的病人年齡小於英國法定可用 loperamide 的年齡。在建議者所呈現的統合分析結果顯示，racecadotril 並不會因年齡或體重而影響其療效，但對於是否此療效可延伸至更年長的病人仍無確切證明。
- ✓ 而對於大部分的試驗都以急診病人為研究對象而不是一般醫療院所診治之病人，建議者提出解釋在這些試驗進行時，大部分歐洲的急診醫學與一般的醫療院所都遵循同治療指引。

系統性文獻回顧以及網絡分析 [22-24]

■ Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses[22]

這是一篇由 Gordon 等人於 2016 年發表之系統性文獻回顧及統合分析。作者於 MEDLINE、EMBASE 以及 Cochrane Central Register of Controlled Trials 中搜尋，在排除不符合研究主題之 PICOS 後，共 7 篇文獻符合共納入 5 篇文獻進行統合分析。

7 篇文獻共納入 1112 位病人，年齡為 1 個月大至 10 歲。其中共 5 篇比較 racecadotril 與安慰劑，其中一篇把病人區分為住院病人以及門診病人。一篇比較 racecadotril 與 loperamide，而另一篇比較 racecadotril 與 kaolin。結果如下：

Racecadotril vs. placebo

療效：3 篇文獻中共納入 642 位病人，主要療效指標為腹瀉持續時間。統合分析結果顯示使用 racecadotril 相較於安慰劑組或無治療組能縮短腹瀉持續

時間(Mean Difference, MD: -53.48 小時., 95%CI -65.64 to -41.33), 以敏感度分析固定效應組合並無發現差異性。

在分析次要療效指標時, 共分析了 2 篇試驗(n=405)住院病人, 均顯示 racecadotril 相較於安慰劑組或無治療組於前 48 個小時可有效減少排便量 (MD: -150 g/kg, 95% CI -291 to -8.9), 雖然為固定效應仍出現異質性。如納入 3 篇文獻(n=422)做統合分析, 還是發現 racecadotril 可減少排便量但無統計意義(MD: -2.59 stools per day, 95% CI -5.26 to 0.08), 以固定效應模式分析出現顯著異質性, 且結果偏向 racecadotril (MD -2.57 stools per day, 95% CI -3.03 to -2.30)。

安全性: 共分析了 5 篇文獻(n=949), 比較了 racecadotril 與安慰劑之不良反應(Overall risk ratio, OR 0.99, 95% CI 0.73 to 1.34)。其中通報的不良反應為嘔吐、腹痛、紅疹以及一例出現暫時性轉胺基酵素(transaminase)升高。其他並無嚴重不良事件發生。

Racecadotril vs. loperamide

只有一篇文獻, 故無法做統合分析。

療效: 腹瀉持續時間在兩組結果大約相同(平均 SE 10.7(1.7) hrs. 於 racecadotril 組相較於 loperamide 組之 8.8 (2.3) hrs.)。

安全性: 不良反應在 racecadotril 組相對減少, 且於 loperamide 組較多比例病人發生便秘情形。

Racecadotril vs. kaolin/pectin

也只有一篇文獻, 故無法做統合分析。

療效: 腹瀉次數於 racecadotril 組相較於 kaolin/pectin 明顯較少(18.96 次於 kaolin/pectin 組對照 8.8 次於 racecadotril 組)。

安全性: 在此試驗中並無陳述相關不良反應。

小結

在文獻回顧後以及統合分析結果顯示 racecadotril 合併口服低滲透電解質補充液於 48 小時內可有效縮短腹瀉時間以及排便量。其不良事件發生率為病人可耐受的, 故相對安全。

此文獻回顧也指出強調所納入文獻實證品質不同，原因是不同國家以及收納方式不同所導致的異質性。作者也指出目前尚無相關試驗於英國完成。

在英國一項新藥的引進，除了須評估相關療效以及安全性外，是否符合經濟效益也在評估內，雖然有一項研究顯示 racecadotril 比口服低滲透電解質補充液更為便宜，但是此研究並未把英國臨床醫師給藥習慣納入考量且對於用藥時間的掌握也並未納入研究中。

Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis[23]

此為建議者所提供至 NICE 以及 SMC 之統合分析。由 Leheret 等人於 2011 所發表之文獻。共納入 9 篇文獻(n=1384)，比較 racecadotril 合併口服低滲透壓電解質液對照安慰劑和/或低滲透壓電解質液。共 54%病人為大於 1 歲之兒童。全部病人中共 1238(89.5%)位病人完成試驗、22(1.6%)位病人因不良反應中斷治療、21(1.6%)病人因合併其他疾病而中斷治療、37(2.7%)位病人發生疾病惡化或住院、40(2.9%)位兒童因父母不同意繼續而中斷、以及 26(1.9%)位兒童無法追蹤。其中在比較兩組中上述原因在兩組均無明顯差異，唯獨於疾病惡化或住院比例於安慰劑組較為偏高(安慰劑組 3.6% vs.治療組 1.7%)。

結果

- 療效指標為評估腹瀉持續時間、腹瀉次數以及排便量，分別於輪狀病毒 (rotavirus)陽性及陰性族群，以及比較治療組與安慰劑組之差別。
- 腹瀉持續時間：在納入試驗前兩組並無太大差異性，安慰劑組 (41.76±38.61 h)對照治療組(40.50±56.72)。整體中位數腹瀉時間在納入試驗後為 2.17 天(安慰劑組 2.81 天 vs. 治療組 1.75 天)。而最重要的預測指標為脫水程度以及是否為輪狀病毒感染。治療組相較於安慰劑組距較多的人及早痊癒 (HR=2.04,[1.85 to 2.32]，p < 0.001)。
- 排便量：主要針對住院病人評估(n=637)，racecadotril 治療組相較於安慰劑組，可統計上顯著減少排便量，中位數 racecadotril/安慰劑比值為 0.59 (0.51 to 0.74)，p<0.001。
- 腹瀉次數：主要針對門診病人評估(n=695)，racecadotril 治療組相較於安慰劑組，可統計上顯著減少腹瀉次數，中位數 racecadotril/安慰劑比值為 0.63(0.47 to 0.85)，p<0.001。

在敏感度分析時，共分析了以下因素：

- 治療反應:當一位病人接受治療後如腹瀉持續時間縮短即視為有效反應。在整體觀察結果中位數腹瀉持續時間為 2.3 天，所以對於「治療反應」作者設為小於 2 天即為「有效反應」。所以結果為 50.3% (治療組) 對照 25.8% (安慰劑組)。當此分析以脫水程度以及是否為輪狀病毒感染矯正後，所評估之 absolute risk difference 為 24.7%。同時也評估 relative risk (RR) 為 1.98 (1.71 to 2.28)。
- 醫療輔助需求分析：有 3 篇文獻分析了門診病人需醫療輔助的需求比例，其中 1 篇認為兩組並無差異性，另外 2 篇則指出 racecadotril 治療組可減少再次就診次數。而對於靜脈注射的需求也在 racecadotril 組較低。
- 安全性分析:兩組對於安全性上分析並無明顯差異，治療組 11.6% vs. 安慰劑組 10.1%。

小結

Racecadotril 於臨床上可有效減緩腹瀉(無論是次數或質量)，且不受其他因素影響，例如：輪狀病毒感染、脫水程度、住院與否或不同國家所涉不同文化。在兒科急性胃腸炎的治療上，預防脫水仍為一大考量，故口服低滲透壓電解質補充液應為治療基石。

■ Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children[24]

這是一篇由 Szajewska 等人於 2007 年所發表之系統性文獻回顧。共納入 3 篇隨機分派試驗於分析(n=471, 238 於治療組中其餘 233 於對照組中)，病人的年齡為 3 到 48 個月大。所納入的兩項試驗只針對住院病人。三項試驗中有兩項試驗對照組為安慰劑，而另一項試驗則以無治療為對照組。兩項試驗為法國所發表，另一項則為開發中國家所發表之試驗。

結果

- 48 小時排便量：兩項試驗均附 48 小時排便量結果，SMD(standardized mean difference)為-0.67 (95% CI:-0.9 to -0.44)，顯示 racecadotril 比對照組減少更多排便量。而在次族群分析時，發現 rotavirus 呈陽性的病人群具較多差異(two RCTs, n = 128, SMD)1.01, 95%CI:-1.52 to-0.51, random effect model)。
- 總排便量：只有一項試驗提供此數據，試驗結果顯示，在 5 天中使用 racecadotril 治療組明顯比安慰劑組減少排便量 (n = 135, MD-174 g/kg, 95% CI: -185 to -163, relative risk reduction 53%, P < 0.001)。同樣於 rotavirus 呈陽性的病人也相對減少(n = 73, MD -223 g/kg, 95% CI: -240

to -206)。

- 腹瀉持續時間：雖然每試驗都敘述其腹瀉持續時間，但因預後具不確定性，所以無法進行統合分析。其中 1 篇試驗結果顯示 racecadotril 於 rotavirus 陽性或陰性皆有效減少腹瀉持續時間。
- 小於 5 天內治癒之病人數：共納入 2 篇隨機分派試驗(n=307)，彙總的結果發現治療組與安慰劑組並無太大差異性(在固定效應模式中為 RR: 1.1 95%CI: 0.97 to 1.21；在隨機效應模式中為 RR: 1.1, 95%CI: 0.83 to 1.46)
- 所納入的研究中，有一項試驗結果顯示治療組相較於對照組可減少服用口服電解質液。而另一項試驗結果則顯示治療組於 48 小時內可大幅減少腹瀉次數以及減少就診的次數。
- 在安全性上，所納入的 3 篇文獻皆載明不良事件發生的次數，治療組 (racecadotril)常見的不良事件發生主要為腸阻塞、微溫以及嘔吐。在因不良事件發生而中斷治療的病人比例上彙總的結果，兩組均無差異性。

小結

此文獻回顧的目的為尋找如何應用 racecadotril 在兒童病人之相關答案。雖然所納入文獻不多，但仍發現 racecadotril 合併口服低滲透壓電解質液於 3 至 48 個月大兒童可減少急性腹瀉次數以及持續時間。在次族群分析中，racecadotril 治療於住院病人以及門診病人結果稍微不同，但這是可能是因為住院病人於大部分病情上均較為嚴重所導致。

此文獻也具其侷限性，如納入的篇數過少，而各個試驗評估的結果所用的方法不同，另外其中一項試驗中所做的雙盲設計不夠完整。未來仍待更多證據證明此結果。

臨床試驗[25-28]

■ Racecadotril in the Management of Rotavirus and Non-rotavirus Diarrhea in Under-five Children: Two Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trials [25]

由 Kang 等人於 2016 年發表之文獻。共納入兩項於印度所實施的試驗，均為隨機分派、雙盲設計以及安慰劑對照之試驗。此兩項試驗所納入的病人群分別為門診病人(n=199)以及住院病人(n=130)。病人年齡均為 3 至 59 個月且發生急性腹瀉症狀。病人以 1:1 比例分別給予 racecadotril 一天 3 次 1.5mg/Kg/dose，共 3 天；或安慰劑。所評估的主要療效指標為腹瀉持續時間 (中位數)。次要療效指標於住院病人為排便量、補充液總量、服藥後嘔吐的次數。在計算總排便量時把男童與女童分開計算；而補充液總量的評估

為口服電解質補充液加上靜脈注射液。而次要指標於門診病人則為嘔吐、發燒以及觀察期之照護情形以及再次就診次數。每位病人均送糞便檢體以檢驗輪狀病毒。

結果

- 住院病人：最後共納入 124 位病人於試驗，其中 61 位病人接受 racecadotril 治療和 63 位病人接受安慰劑治療。其中治療組有 47.7% 以及安慰劑組有 43.1% 呈輪狀病毒陽性反應。嚴重脫水程度於治療組為 6.2% 相較於安慰劑組之 9.2%。兩組共 10.8% 需要住院超過大於 3 天。在評估主要指標之中位數腹瀉持續時間時，兩組並無統計上顯著差異，racecadotril 組為 25.5 小時相較於安慰劑組為 25 小時。而兩組之次要療效指標也顯示，兩組並無統計上顯著差異。

在 58 位(46.7%)呈輪狀病毒陽性病人中，31 位(53.4%)為治療組病人，其餘為安慰劑組病人。兩組腹瀉持續時間為 racecadotril 組 26.9 小時相較於安慰劑組之 30.2 小時。總排便量於治療組為 75.8 (24.6 to 200.8) g/kg 相較於安慰劑組之 91.6 (9.5 to 194.7) g/kg；其他指標則於兩組並無統計上顯著差異。

- 門診病人：最後共納入 196 位病人，99 位為治療組以及 97 位為安慰劑組。兩組之腹瀉持續時間均顯示無差異性(2 天)，其他指標也顯示兩組並無統計上顯著差異。

共 29 位病人(14.7%)呈輪狀病毒陽性反應，其中 18 位(62%)為治療組，其餘 11 位(37.9%)為安慰劑組。在比較次要療效指標，無論是發燒或是就醫次數於兩組並無統計上顯著差異。只有在嘔吐部分，治療組明顯少於安慰劑組 (5.6% vs. 63.6%)。

小結

這兩項試驗均於印度南方舉行，主要為評估 racecadotril 於住院以急門診病人之療效及安全性。但此兩項試驗結果均顯示 racecadotril 不論是否為輪狀病毒陽性反應與否對於住院病人以及門診病人均無法減少腹瀉持續時間。一個可能的解釋為大部分病人於發生症狀 2 天後即至醫療院所求診，故及早治療或許影響了整體結果。另外，在開發中國家，需考慮合併細菌性感染而使病情較不易控制。此文獻之侷限性在於樣本數少，故無法作太多次族群分析。尚須更多臨床試驗以證明是否可納入或排除 racecadotril 於治療無法排除其他感染之急性胃腸炎。

■ Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children[28]

此為建議者所提供至 NICE 審查之試驗之一。Salazar-Lindo 等人於 2000 年發表之隨機分派、雙盲設計以及安慰劑對照試驗。試驗中共納入 135 位病人，年齡為 3 至 35 個月大，因急性胃腸炎導致脫水而住院，全部為男孩。這些兒童均出現腹瀉症狀，且症狀持續最多至 5 天為止。在住院前 24 小時內這些兒童均發生 3 次或以上腹瀉，而於住院後 4 至 6 小時內持續腹瀉。病人被隨機分配給予 racecadotril 1.5 mg/Kg(n=68)或安慰劑(n=67)，合併口服低滲透壓電解質補充液。

病人納入試驗後均以其糞便檢測輪狀病毒以及細菌性感染。檢驗結果為：治療組 50% 以及對照組 58% 為輪狀病毒感染。而細菌性感染則為 37% vs.42%。評估指標為：

- 48 小時排便量：平均 48 小時排便量於 racecadotril 組為 92±12 g/kg 相較於安慰劑組之 170±15 g/Kg，由此可見 racecadotril 組減少 46% 之排便量。而於檢驗出輪狀病毒感染兒童之次族群分析時，racecadotril 組之 48 小時排便量為 105±17 g/Kg 以及安慰劑組為 195±20 g/Kg，同樣的於 racecadotril 組可見減少約 46% 排便量。而分析平均每小時排便量為 racecadotril 組 1.8±0.2 g/Kg 對照安慰劑組之 3.1±0.3 g/Kg。
- 總排便量：在痊癒前治療組之總排便量為 157±27 g/Kg 相較於對照組之 331±39 g/ Kg，治療組減少約 53%。在那些輪狀病毒呈陽性反應的兒童間，治療組之總排便量為 174±36 g/Kg 相較於對照組之 397±37 g/Kg，治療組減少約 56%。
- 腹瀉持續時間：輪狀病毒陽性會影響腹瀉持續時間，一般來說，接受治療組相較於安慰劑組痊癒的速度較快。彙總結果，中位數腹瀉持續時間於治療組為 28 小時(不論是輪狀病毒陽性或陰性者)，相較於安慰劑組之 72 小時(輪狀病毒陽性)和 52 小時(輪狀病毒陰性)。整體 5 天內治癒之病人比例於治療組 84% 相較於安慰劑組之 66%。
- 整體電解質補充液總量：在接受治療後第 1 天，口服電解質補充液總量為治療組 439±49 ml 相較於安慰劑組之 658±59 ml。而於第 2 天則為 414±68 ml 和 640±68 ml。
- 耐受性：治療組共 10% 相較於安慰劑組之 7% 均發生不良反應。沒有嚴重不良反應發生。其中於治療組中 4 位兒童發生之不良反應被研究者視為與治療(racecadotril)相關；2 位發生輕微低血鉀、1 位發生腸阻塞和 1 位發生輕微發燒的情形。

小結

試驗結果顯示 racecadotril 合併口服電解質補充液可有效減緩住院病人之急
性胃腸炎症狀，且不受輪狀病毒感染影響。於安全性上，racecadotril 對於
兒童均具安全性。

■ Efficacy and Tolerability of Racecadotril in Acute Diarrhea in Children[27]

此為建議者所提供至 NICE 審查之試驗之一。此為 Cézard 等人於 2001 年發
表之隨機分派、雙盲設計以及安慰劑對照試驗。主要評估 racecadotril 之療
效以及安全性。共納入 172 名 3 個月至 4 歲的嬰幼兒(平均年齡 12.8 個
月)患有急性腹瀉之病人。病人以隨機分派方式給予 racecadotril (n=89)對照
安慰劑組 (n=83)。在納入的 172 位病人中有 4 位無法參加試驗因為沒記錄
到他們的體重(3 位於 racecadotril 組，1 位於安慰劑組)。且糞便比重無法於
racecadotril 組中 2 為取得，因為在納入試驗後即無排便紀錄。故最後能納
入記錄試驗結果為 racecadotril 組(n=86)相較於安慰劑組(n=82)。

主要療效評估為 48 小時內排便量，次要療效指標為 24 小時內總排便量，尿
液中 Na^+/K^+ 比例，腹瀉持續時間以及糞便次數及質量。

結果

治療組相較於安慰劑組於排便量明顯變少。統計分析上 racecadotril 組相較
於安慰劑組可減少約 60% (95% CI, 43%-88%)的排便量。在次要療效指標評
估，在 24 小時內排便量，治療組相較於安慰劑組可明顯減少排便量，治療
組減少約 65% (95% CI, 44% to 95%)排便量。

以電解質補充液合併治療或安慰劑時，發現接受 racecadotril 治療組相較於
安慰劑組(19% vs. 35%)可減少口服電解質補充液量。而尿液中 Na^+/K^+ 比例
< 1 於治療組佔 24.1%，安慰劑組則佔 53.3%，代表著接受治療的病人具較
多比例達到補充水分的效果。平均(\pm SEM) Na^+/K^+ 值為 racecadotril 組 2.74
 ± 0.56 相較於安慰劑組之 1.27 ± 0.16 。

在安全性上，兩組發生不良事件發生比率比例相當，共 9 位病人通報 21 起
不良事件發生 (10 起於治療組，11 起於安慰劑組)。大部分的不良事件發生
為輕微至中度，其中 2 起被研究者認為與治療無關。最常見的不良事件發生
為嘔吐。在測量腹圍中 2 組均無差異性，且無因治療而發生腹脹情形。

小結

這文獻主要是探討 racecadotril 對於口服電解質液的輔助療效。病人在接受
治療後能使腹瀉症狀減緩，而 racecadotril 因為可減少水分以及電解質的分

泌，可有效降低在罹患急性胃腸炎兒童之電解質流失。雖然有另外一些藥品如 loperamide 和 bismuth subsalicylate，但因為這些藥品可能導致的不良事件發生，在一些國家是被禁用的。作者認為，racecadotril 對於兒童具療效且安全，未來在嚴重腹瀉病人可考慮加以輔助治療。

■ Use of Racecadotril as Outpatient Treatment for Acute Gastroenteritis: A Prospective, Randomized, Parallel Study [28]

此為 Santos 等人於 2009 年發表之前瞻性、隨機分派開放及平行設計試驗，主要評估 racecadotril 合併口服電解質補充液(ORS)(簡稱合併 ORS, R 組)相較於單獨使用電解質補充液(簡稱 ORS 組)在門診病人之療效。試驗於一家醫學中心之兒科急診實行。

共納入 189 位病人，年齡為 3 至 36 個月，分別給予電解質補充液 (n=94) 對照合併 ORS, R 組 (n=94)。安全性評估於 188 位病人實施，而療效評估在於 179 位病人實施。於 127 位病人(69%)檢驗細菌性感染：65(69.9%)為單獨 ORS 組，62(68.1%)為合併 ORS, R 組。而病毒性感染則於 93 位病人(50.5%)檢驗，其中輪狀病毒佔 23.6%(22 位病人)，兩組中各佔 11 位。

結果

在臨床評估上，兩組於胃腸蠕動次數上相當 (ORS：7.5 ± 3.6 vs. 合併 ORS, R：7.7 ± 3.5)。在 24 小時兩組降至 ORS 組 4.6 ± 2.5 和合併 ORS, R 組 4.6 ± 2.7，再於 48 小時評估時，兩組降至 ORS 組 4.1 ± 2.7 對照合併 ORS, R 組 3.8 ± 2.4。

其他臨床症狀改善在兩組結果相當：接受 48 小時治療後，合併 ORS, R 組 有 15 位病人(21.1%)和 ORS 組 有 9 位(13.6%)症狀完全改善。在第 7 天後合併 ORS, R 組 中 43 位病人(86%)以及 ORS 組 中 41 位病人(77.4%)症狀完全改善且無胃腸道症狀。

在接受 48 小時治療後，共 13 位病人(5 位為合併 ORS, R 組；8 位為 ORS 組)再次造訪兒童急診以及 4 位病人則至兒科診所診治(1 位為合併 ORS, R 組；3 位為 ORS 組)

急性胃腸炎平均持續時間為合併 ORS, R 組 4 ± 2.1 天相較於 ORS 組 之 4.7 ± 2.2 天。在治療 48 小時，合併 ORS, R 組 中共 6 位(6/71, 8.5%)以及 ORS 組 中共 2 位(2/66, 3%)病人完全康復。在治療第 7 天後，合併 ORS, R 組 中共 35 位(35/50, 70%)以及 ORS 組 中共 30 位(30/53, 56.6%)病人完全康復。兩組於統計上並無差異。

在安全性評估上，44 位病人(66.7%)均對於治療顯示良好耐受性。不良反應於 18 位(19.1%) ORS+R 組以及 19 位(20.2%)ORS 組通報。最常見不良反應為鼻炎、支氣管炎、咳嗽、肺炎以及上呼吸道感染)佔合併 ORS, R 組 13 位(9.6%)和 ORS 組 5 位(5.3%)。其他不良反應為紅疹(合併 ORS, R 組 5 位[5.3%]vs. ORS 組 3 位[3.2%])合併胃腸道症狀(嘔吐以及血便)，4 位(4.3%)於合併 ORS, R 組以及 5 位 (5.3%)於 ORS 組。而共 3 位病人出現較嚴重不良反應，1 位為合併 ORS, R 組因 transaminase 增高需住院且其指數持續至 3 個月後才降至正常(懷疑是合併病毒感染)，另 2 位為 ORS 組也因病情加重而住院，其中 1 位因持續嘔吐，另 1 位則因中度脫水而須住院觀察。

小結

在此次試驗中並無法證明 racecadotril 相較於一般支持療法可有效減緩腹瀉症狀。作者也提到先前由 Salazar-Lindo 以及 Cézard 等人所發表之試驗結果均為住院病人，且給藥情形均在醫護囑咐下給予，而這點在門診病人並無法實際證實。且納入住院病人均為較嚴重病情故 racecadotril 效果可能較明顯。

Racecadotril vs. loperamide[29]

■ Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea[29]

由 Turck 等人於 1999 年發表之多中心、平行設計、雙盲以及雙安慰劑對照試驗。試驗主旨在於比較 racecadotril 與 loperamide 之療效與安全性。納入從 2 至 10 歲且罹患急性胃腸炎的病人(平均年齡為 4.7 ± 0.3 歲)。病人被隨機分派至給予 racecadotril 1.5 mg/Kg (n=52)和 loperamide 0.03 mg/Kg(n=50)一天 3 次以及相對應之安慰劑組。

結果

- 納入試驗前平均腹瀉時間：racecadotril 組 1.7 ± 0.1 天和 loperamide 組 1.4 ± 0.1 天；且 88.8% racecadotril 組以及 loperamide 組 76.0% 均呈現水瀉症狀。
- 平均腹瀉持續時間：racecadotril 組 10.7 ± 1.7 小時，相較於 loperamide 組之 8.8 ± 2.3 小時。
- 至痊癒前腹瀉次數：納入試驗後 24 小時平均腹瀉次數：racecadotril 組 5.0 ± 0.3 次相較於 loperamide 組之 4.9 ± 0.3 次。在痊癒前總共平均多出次數為 racecadotril 組 2.7 ± 0.4 次對照 loperamide 組之 2.1 ± 0.4 次。
- 兩組接受治療時間：racecadotril 組 1.9 ± 0.2 天相較於 loperamide 組之 1.8 ± 0.2 天。
- 腹瀉復發率：racecadotril 組 22%；loperamide 組 19%，2 組無統計顯著

差異。

- 安全性: racecadotril 組 11.5% ; loperamide 組 22%。最常見之不良事件發生為嘔吐，2 位於 loperamide 組通報腹痛。對腹圍之測量，平均腹圍於 racecadotril 組為 51.7 ± 0.8 公分對照 loperamide 組之 50.7 ± 0.9 公分。Loperamide 組(58%)比 racecadotril 組(36.5%)較多比例發生便秘情形。

小結

作者認為，該試驗結果說明 racecadotril 在療效並不劣於 loperamide，但 racecadotril 於安全性比 loperamide 更加安全且耐受性較高。

(四)建議者提供之資料

建議者所提供之療效相關文獻，已於上述文獻搜尋時所納入故不再此贅述。

五、療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品 racecadotril 所屬之 ATC 碼為 A07XA04，屬 alimentary tract and metabolism/antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/antiinfective agents/other antidiarrheals。本藥屬於 other antidiarrheals A07XA 層級下，共有 5 項不同的藥品包括 albumin tannate (A07XA01)、ceratonia、calcium compounds、本案藥品 racecadotril 以及複方 albumin tannate combinations (A07XA51)。而與本案申請藥品具有相近治療地位，且於我國已上市且獲健保收載之藥品，如：loperamide HCL (A07DA03)、albumin tannate、複方 albumin tannate、diosmectite (A07BC05)、bismuth subcarbonate(A07BB) 等藥品，皆為可能的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。
NICE (英國)	至 2016 年 8 月 11 日止查無相關資料。NICE 僅於 2013 年 3 月發表一份新藥實證整理。

其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 建議者於 2012 年送件但因臨床以及經濟證據不足而不建議納入給付。而於 2014 年 7 月建議者再次申請納入給付，委員仍因臨床證據以及經濟效益不足，而不建議納入給付。
	英國威爾斯地區藥物策略組委員於 2013 年發表評估結果，不建議 racecadotril 納入英國威爾斯國民醫療保健服務系統(NHS)。

3. 相對療效以及相對安全性

(1) 2011 年由 Leheret 等人所發表之統合分析(其中也包括建議者所提供之臨床試驗)，主要比較 racecadotril 合併口服電解質補充液(ORS) 對照 安慰劑合併口服電解質補充液(ORS) 組之相對療效及安全性結果，而綜合分析結果如下：

脫水情形		Rotavirus negative			Rotavirus positive		
		輕微	中度	嚴重	輕微	中度	嚴重
腹瀉持續時間 (天， ±SD)	Racecadotril +ORS	0.9±0.5	1.7±1.3	1.4±0.4	0.9±0.9	1.9±1.1	2.4±0.8
	ORS ±placebo	1.2±0.7	2.1±1.0	2.2±0.7	2.1±1.0	2.8±1.3	3.7±0.8
腹瀉次數 (門診病人) (±SD)	Racecadotril +ORS	6.5±4.0	5.5±4.5	13.0± 6.1	8.9±5.9	5.7±4.3	8.4±7.3
	ORS ±placebo	8.8±4.4	9.2±4.0	10.1± 3.0	10.7± 5.4	11.8± 5.3	11.0± 4.9
排便量 (住院病人) (Kg±SD)	Racecadotril +ORS	0.35±	0.48±	0.62±	0.48±	0.81±	0.75±
	ORS ±placebo	0.21	0.44	0.45	0.49	0.61	0.53
		0.35±	0.81±	1.02±	0.95±	1.34±	1.64±
		0.31	0.63	0.54	0.59	0.88	1.36

SD: standard deviation; ORS: oral rehydration solution; 均以中位數呈現

安全性上分析：兩組對於安全性上分析並無明顯差異，治療組發生不良反應率為 11.6% vs. 安慰劑組 10.1%。

作者結論：Racecadotril 合併口服電解質補充液組於臨床上可有效減緩腹瀉(無論是次數或質量)，且不受其他因素影響，例如：輪狀病毒感染、脫水程度、住院與否或不同國家所涉不同文化。在兒科急性胃腸炎的治療上，預防脫水仍為一大考量，故口服低滲透壓電解質補充液應為治療基石。

(2) 由 Turck 等人於 1999 年發表之多中心、平行設計、雙盲以及安慰劑對照試

驗。試驗主旨在於比較 racecadotril 與 loperamide 之療效與安全性。納入從 2 至 10 歲且罹患急性胃腸炎的病人(平均年齡為 4.7 ± 0.3 歲)。病人被隨機分派給予 racecadotril 1.5 mg/Kg (n=52)和 loperamide 0.03 mg/Kg(n=50)一天三次以及相對應之安慰劑組。作者結論為 racecadotril 於療效不劣於 loperamide，但 racecadotril 比 loperamide 安全。但值得注意的是，NICE 在「小於 5 歲兒童之腹瀉及嘔吐治療指引」特別提到，對於小於 5 歲兒童之腹瀉應盡量避免給予止瀉藥品，因為這類藥品通常在兒童身上治療效果有限且具併發症。

- (3) Gutierrez-Castrellon P 等人於 2015 年發表於 *Gaceta medica de Mexico*，主要比較 racecadotril、smectite、益生菌或鋅之相對療效與安全性之統合分析[30]，但因考量本文為西班牙文而非英文故無納入查詢文獻記載中，而由其英文摘要顯示，racecadotril 比其他藥品以及安慰劑在療效皆較突出，且相較安全；該研究結論認為如果在一般支持療法不足以控制臨床症狀之輔助型急性腹瀉症狀治療中，所比較的品項順序應為 racecadotril 第一，緊接著 smectite，之後才是益生菌以及鋅。依據美國兒科醫學會、歐洲兒科醫學會以及 WHO 指引中，認為在急性腹瀉之治療中應以改善兒童脫水症狀為第一優先考量，而止瀉藥品給予並不被建議，但對於無法控制之症狀，其他治療如靜脈注射、抗生素或抗病毒藥品給予以及症狀治療均需由臨床醫師審慎給予。

4. 醫療倫理

至 2016 年 8 月 18 日止，無相關資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未對本次給付建議提出國內之藥物經濟學報告。

(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/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 2016 年 7 月 20 日止查無相關報告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 7 月 20 日止查無相關報告。
NICE (英國)	至 2016 年 7 月 20 日止查無相關報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告 (1)於 2012 年 11 月 9 日公告一則醫療科技評估報告。 (2)於 2014 年 7 月 4 日公告一份醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD//Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	六篇期刊論文。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2016 年 7 月 20 日止查無相關評估報告和給付建議。

2. PBAC (澳洲)

至 2016 年 7 月 20 日止查無相關評估報告和給付建議。

3. NICE (英國)

至 2016 年 7 月 20 日止查無相關評估報告和給付建議。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [18,19]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 分別於 2012 年 11 月和 2014 年 7 月公告兒童瀉必寧 30 毫克懸浮液用顆粒劑(Hidrasec®, racecadotril, 以下簡稱本品) 之相關醫療科技評估報告 (SMC No.(818/12)), 由於廠商未提供一份穩健的經濟評估, 因此 SMC 不建議收載。經濟評估相關內容摘要如下:

SMC 於 2012 年 11 月公布第一次的評估報告。在經濟評估方面, 廠商提出一個成本效用模型 (cost-utility model), 比較 3 個月以上到 11 歲急性腹瀉(acute diarrhea)兒童, 使用本品加上口服水電解質補充液 (oral rehydration therapy, 以下簡稱 ORT) 相較於只使用 ORT 的成本效用。廠商提出一個決策樹分析模型, 模型評估期 (time horizon) 為 6 天。模型考慮二種事件, 分別為: 病人因急性腹瀉至家醫科就診和就診後轉介到次級醫療 (secondary care), 即於醫院接受照護。

基本參數包含病人因急性腹瀉至家醫科就診的機率和就診後轉介到次級醫療的機率。而轉介到次級醫療機率的臨床數據來自英國一般臨床資料庫分析結果, 結果顯示在目標病人群, 由初診家醫科醫師轉介或由複診醫師轉介病人到次級醫療治療的機率分別為 10.3% 和 20.3%。本品加上 ORT 治療比單獨使用 ORT 治療, 可以降低因急性腹瀉複診家醫科醫師的比例。

主要的成本為使用本品和比較品 (口服水電解質補充液, 以下簡稱 ORT) 之藥品費用, 則在 ORT 藥品費用估算, 治療期間假設 4 天, 並以英國 Dioralyte 藥品價格進行估算。使用的資源包括家醫科就診費用、家醫科醫師轉介住院之住院費用和診斷檢驗費用。家醫科就診費用為 36 英鎊; 住院費用估計每次住院天數最少 2 天, 平均每天住院費用為 975 英鎊; 而家醫科醫師複診時, 家醫科醫師大約會對 10% 的病人需進行診斷檢驗以確定可能的病因。模型之效用值是根據以小於 5 歲嬰幼兒急性輪狀病毒發表之研究, 估計因嚴重腹瀉而住院和中度嚴重程度腹瀉至家醫科就診的效用值分別為 0.31 和 0.73。而在英國一般小於 25 歲的人口中消除腹瀉的效用值為 0.94。

基礎值結果顯示, 使用本品加上 ORT 比單獨使用 ORT 花費較少的成本, 即每 100 位兒童可以節省 889 英鎊, 並增加 0.0067 QALY。在基礎值結果顯示, 使用本品加上 ORT 比單獨使用 ORT, 可以降低至家醫科複診的比例約 5% 及後續轉介住院的比例約 1%。

SMC 認為廠商在分析中有許多重要的限制:

- 模型結構是不適當的，因為第一次轉介到醫院與家醫科醫師決定使不使用本品或 ORT 是不相關的。
- 廠商提出的分析，大部份與 3 個月以上到 5 歲的兒童相關，並沒有提出支持 5 歲到 11 歲兒童使用本品的臨床和效用資料。
- 接受本品治療並複診的相對風險值為 0.67 是沒有顯著的，顯示此結果，基本上是薄弱的臨床證據。這將導致模型中，本品 QALY 的利益完全不同，因為當家醫科醫師複診的相對風險值為 1 時，表示相對風險的結果沒有顯著差異，即顯示本品的遞增成本增加 0 個 QALY。
- 在經濟分析假設病人為 13.5kg 來估算使用本品的藥品費用，而 13.5kg 反應的是 2 歲兒童的體重，因此在病人年齡的假設上太低了，因為本品所涵蓋的年齡範疇是到 11 歲。敏感度分析顯示病人的體重在 25kg 以上到 30kg 時，則 ICER 值將超過 30,000 英鎊/QALY。
- 模型可能高估了急性腹瀉藥品的治療期間和住院天數。廠商被要求額外進行敏感度分析，估算使用 9 小袋本品和 ORT 治療期間超過 5 天，或住院假設為 1 天的情境下，則這些情境下 ICER 值都超過 30,000 英鎊。
- 在模型中假設的效用值的信度是不確定的。然而，很困難藉由其他的平均值來穩健的估計嬰幼兒的效用值。然而，從一般人口中消除腹瀉的效用值也許有過度估計的情況。

因此，由於經濟模型中使用了薄弱的臨床實證和相關的限制下，3 個月以上到 11 歲的兒童使用本品的經濟實情沒有被證明，因此 SMC 不建議收載本品。

SMC 於 2014 年 7 月公布第二次的評估報告。在經濟評估方面，廠商提出一個成本效用分析 (cost utility analysis comparing)。比較本品加上口服 ORT 治療相較於單獨使用口服 ORT 治療，治療 3 個月以上到 5 歲急性腹瀉 (acute diarrhea) 的兒童。廠商提出一個評估期超過 4 天的決策樹模型。

模型主要的臨床數據來源來自於英國家醫科醫師資料庫和網路統合分析結果。從英國家醫科醫師資料庫分析結果顯示，在只有單獨使用 ORT 之病人群，因急性腹瀉初診家醫科醫師後複診 (re-consultation) 的機率和之前是由家醫科醫師複診後轉介到次級醫療的機率，分別為 9.2% 和 23.6%。從網路統合分析結果顯示，在使用本品+ORT 治療的病人群，因急性腹瀉複診家醫科醫師的機率為 6.2%。治療目標族群間，接受本品+ORT 治療的病人群，在家醫科醫師複診的機率是較低的。

主要的成本為使用本品和比較品 (ORT) 之藥品費用。對二個治療目標群，都假設平均每一個療程的治療時間是 4 天，並且每天使用的包數 (sachets) 是根據三種體重/年齡類別去計算，分別為 <9kg (1 歲)、9-13 (1-3 歲) 和 >13g (3-5 歲)。口服水電解質補充液治療 (ORT) 的病人群，依治療期間計算每天增加的

總成本。在分析中除了考量使用的資源和基層醫療和次級醫療照顧成本，其包括家醫科醫師的診療費，診斷檢驗費（diagnostic tests），急診就診成本和兒童病房的住院成本。模型之效用值是根據以小於 5 歲嬰幼兒急性輪狀病毒發表之研究，估算因嚴重腹瀉而住院和中度腹瀉至家醫科就診的效用值分別為 0.318 和 0.737。

基礎值結果顯示，使用本品加上 ORT 比單獨使用 ORT 花費較少的成本，即每 100 位兒童可以節省 131 英鎊，並增加 0.0038 QALY。整體而言，使用本品+ORT 可以節省健保支出，雖然使用本品會增加使用本品的藥品成本 727 英鎊，但會節省總複診成本 115 英鎊及總轉介成本 743 英鎊。廠商提供了一系列敏感度分析，包括單因子、情境和閾值分析。

SMC 針對第二次的評估報告，表示在分析中仍有一些缺點：

- 在單因子敏感度分析結果指出，在第二位家醫科醫師診察後轉介的相對風險值提高至 25% 時，ICER 值則會增加到 68,647 英鎊。
- 在網絡統合分析中，納入的 9 個研究中有 5 個是發展中的國家。因此是否可以將結果一般轉化到蘇格蘭人口，具有不確定性。

基於上述之不確定性，經濟的實情無法被證明，因此 SMC 再次決定不收載本品。

額外資訊：雖然本品沒有在英國上市，但本品已經在許多國家使用多年：（例如：法國在 1999 年就開始使用，而印度也從 2001 年開始使用）。最近世界衛生組織在 2011 年所發表的《兒童基本藥物標準清單》（WHO Model List of Essential Medicines for Children）並沒有包含本品。在腹瀉推薦的治療是口服水電解質補充液（ORS）和硫酸鋅（zinc sulfate）。將本品列入 WHO 的《兒童基本藥物標準清單》的申請，在 2007 年被 WHO 所拒絕，主要基於：本品的實證基礎是受限的並且使用本品於比較嚴重急性腹瀉新生兒的效益並沒有清楚說明。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 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	納入條件：acute diarrhea 排除條件：未設限
Intervention	Racecadotril 或 hidrasec
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-benefit analysis、cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫，於 2016 年 8 月 25 日，以 (racecadotril) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、Embase 及 Airiti 等資料庫進行搜尋，經閱讀標題及摘要後，查獲 2 篇與本品相關之經濟研究。第一篇為 Rautenberg 等人[31]於 2012 年發表，研究情境設定在英國，上述研究之結論支持本品在治療用於 5 歲以下兒童當口服補充液體及一般支持療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療上具有成本效益，不過此篇文章所適用族群年齡與本品所適用族群之年齡（3 個月以上~18 歲以下之兒童）仍有差異，茲將上述研究之研究方法及重點發現摘錄如下：

第一篇為 Rautenberg 等人[31]於 2012 年發表，其研究目的主要在進行 racecadotril（以下簡稱本品）治療 5 歲以下急性水樣腹瀉（acute watery diarrhea，簡稱 AWD）之嬰幼兒的成本效用分析（cost utility analysis）。以英國為情境，採英國保險支付者觀點（NHS），提出一個評估期為 6 天的決策樹模型。決策樹是根據，兒童目前 AWD 的症狀到基層醫療並且依指示接受本品加上口服水電解質補充液（oral rehydration solution，以下簡稱 ORS）或單獨使用 ORS 治療。模型假設為非嚴重型的急性腹瀉，並且考慮二種事件分別為：至初級醫療接受門診診治和轉介至次級醫療照護。

資料來源：療效、效用值和不良事件（以下簡稱 AE）資料來自獨立研究、系統性回顧研究和網絡統合分析結果。藥品成本計算方式分別為：(1)本品藥品費用：假設兒童平均體重為 13.5kg，即依體重進行估算；(2)ORS 藥品費用：依據 AWD 的定義，即 24 小時內至少 3 次水便，水便給予 ORS 藥品治療，則 ORS 每日藥費為 0.88 英鎊；則本品加上 ORS 每天藥費為 3.82 英鎊。全國平均初級醫

療診療費為 36 英鎊和全國平均次級醫療費用為 523 英鎊（即非選擇性短期住院之平均住院費用），住院天數根據英國醫院統計資料庫（English Hospital Episode Statistics database）分析結果顯示平均住院天數為 2.65 天（3 天）作為模型計算的基礎。在不良事件（AE）成本計算，根據 Baumer & Joulin 的報告指出使用本品加上 ORS 相較於單獨使用 ORS，最常出現的不良事件分別為嘔吐（5.1% vs. 5.8%），發燒（2.3% vs. 4.6%）和過敏（1.3% vs. 4.1%）；不良事件中嘔吐、發燒和過敏的平均加權成本分別為 15 英鎊、20 英鎊和 50 英鎊。

模型進行了決定性和機率性敏感度分析。決定性分析結果顯示本品加上 ORS 相較於單獨使用 ORS 的遞增成本效果比值（incremental cost effectiveness ratio，簡稱 ICER）為-80,000 英鎊。使用本品加上 ORS，成本節省主要來自降低初級醫療複診和轉介到次級醫療照護的成本。當變動相關基礎值參數，本品加上 ORS 仍具有成本優勢。並且在一般願付支付價格閾值在 20,000~30,000 英鎊的假設下，使用 Monte Carlo 模擬和機率性敏感度分析結果顯示本品仍為最具有成本效益的治療策略。

第二篇為黃鵬等人[32]於 2008 年發表，其研究目的主要在進行比較 Montomrillonite powder 和 racecadotril（以下簡稱本品）二種藥品用於治療小兒急性腹瀉之療效及最低成本分析（cost minimization analysis）。結果顯示：Montomrillonite powder 和本品在療效上並無顯示差異；治療總成本有顯著差異，分別為 43.20±9.72 人民幣 vs. 63.09±14.99 人民幣。即在治療小兒急性腹瀉使用 Montomrillonite powder 比使用本品具有成本效益。

綜合上述，在過去的研究中顯示使用本品在治療兒童急性腹瀉是否具有成本效益並沒有得到一致的結果。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 6 篇成本效益相關研究資料[23,31,33-36]。其中 1 篇為上述所提於 2012 年發表以英國為情境之成本效益分析研究，故在此不再贅述。另外 5 篇基於以下理由，不在上述討論：(1) Philippe Lehert 等人於 2011 年發表[23]之研究，其主要在進行探討 racecadotril（以下簡稱本品）治療於腸胃炎兒童（1 個月至 15 歲）之網絡統合分析，其研究主要指標為腹瀉持續時間、腹瀉大便的次數為主，著重於療效之結果，除在附加分析指出，使用本品相較於安慰劑有較佳的反應率；並且在相關文獻中，使用本品相較於安慰劑在次級醫療照護需求上，並沒有一致的結果，因此不納入討論。(2)其他四篇均為疾病所造成之醫療費用之影響，例如：兒童急性腸胃炎[33, 35]、輪狀病毒所引起的腸胃炎[34, 36]所造成本關醫療支出之研究，並非針對本品之成本效益評估，故也不納入本報告之討論。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

腹瀉一直是世界各地所存在的一個重要的兒童健康問題，平均每位小於五歲兒童每年發生三次腹瀉（有的地方更高達六至八次），即使在美國，平均每位小於五歲的兒童每年也會有一至二次腹瀉的情形發生。根據 WHO 的統計，每年約有三千萬的兒童死於腹瀉[37]。根據衛生福利部疾病管制署傳染病統計資料查詢系統顯示，台灣 2012~2015 年全國 0-4 歲兒童腹瀉就診率分別為 7.24%、6.49%、6.59%和 6.78%，全國 5-14 歲兒童腹瀉就診率分別為 4.56%、4.31%、4.31%和 4.75%，全國 0-4 歲腹瀉住院率分別為 15.18%、12.58%、12.44%和 13%及全國 5-14 歲兒童腹瀉住院率分別為 10.2%、10.37%、9.74%和 11.11%。

得確，腹瀉是最為常見的兒科腸胃道疾病之一。萬玉鳳醫師指出感染性腹瀉最常見為：(1)病毒性：如輪狀病毒、腺病毒；(2)細菌性：如腸生毒素性大腸桿菌、腸侵襲性大腸桿菌、沙門氏菌、傷寒桿菌...等；(3)寄生蟲和(4)腸道以外病因：如肺炎、腎盂炎、中耳炎...等[38]。

Chen 等人於 2006 年研究指出[39]，在兒科，病毒感染是最常見的感染性腹瀉，其觀察一年台灣（2003 年 10 月~2004 年 9 月）82 位兒童急性腸胃炎可能的流行病學，觀察對象為新生兒~15 歲之兒童，其研究顯示兒童急性腸胃炎主要是由病毒感染(51.2%)，其次為細菌感染（13.4%）。在病毒感染的病童中，最主要導致的病因為輪狀病毒(35.4%)，其次為諾羅病毒(29.3%)。在細菌感染的病童中，最主要導致的病因為沙門氏菌(35.4%)。而在相關的病因中，因輪狀病毒感染之腸胃炎，通常有較長的住院天數。Yang 等人於 2010 年研究指出[40]，其以 2009 年 5 歲以下因急性腹瀉住院之病童進行調查，全部病人檢測結果顯示因輪狀病毒感染和諾羅病毒感染的比例分別為 20.2%和 14.6%。其中 6~36 個月的病童中感染輪狀病毒和諾羅病毒的比例分別為 73%和 81.3%，並且顯示輪狀病毒和諾羅病毒感染好發在冬天和春天初期。並且這些病童通常會出現嘔吐和發燒的症狀。

樊祥方於 2007 年[41]針對 2001 年 4 月至 2003 年 3 月因腹瀉住院之兒童進行調查，結果顯示若不區分感染源平均住院天數為 4.3 ± 3.6 天，平均每人所造成的社會成本(直接成本+間接成本)為 $29,213 \pm 16,393$ 元，直接成本為 $22,876 \pm 12,857$ 元（健保費用+家庭全部直接成本），間接成本為 $6,337 \pm 4,937$ 元（薪資損失）；若以全國健保資料庫進行分析民國 85-92 年全國小兒科腹瀉總住院人次為 280,357 人次，平均每次住院費用為 8,751 元，平均住院天數為 3.76 天，平均每日住院費用為 2,328 元。

除此，熊昭等人於 2011 年研究指出[42]，其於 2009 年 1 月至 2011 年 8 月於北、中、南三家教學醫院中心共收集 2,527 位急性腸胃炎住院之小於五歲孩童個案之糞便檢體，研究結果顯示急性腸胃炎致病原感染以輪狀病毒及沙門氏菌為

主。就醫花費問卷分析住院孩童之社會成本，估計為每位小於五歲急性腸胃炎孩童平均住院 4.9 天期間，造成直接成本損失 15,309.2 元，家長薪資損失之間接成本為 2,389.8 元，合計社會成本共 17,699 元。

(二)核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經審議認定其臨床定位及價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，參照全民健康保險新要收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的考量，茲說明如下。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 A07XA04，屬「A07X：Other antidiarrheals」的「A07XA other antidiarrheals」類，除本品外，同屬「A07XA other antidiarrheals」類尚有另外二種成份，albumin tannate(A07XA01)和 albumin tannate, combinations (A07XA51)，唯建議者於本品申請之健保給付之適應症「適用於嬰兒（3 個月以上）及兒童口服補充液及一般支持療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療」，而 albumin tannate (A07XA01) 和 albumin tannate, combinations (A07XA51) 之部分適應症與本品具有相同治療類別。就健保給付之適應症作考量，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以「急性腹瀉」及「腹瀉」適應症進行搜尋，loperamide、smectite 及 bismuth subsalicylate 之部分適應症與本品具有相同治療類別。

綜合上述，loperamide、smectite、bismuth subsalicylate、albumin tannate 及 albumin tannate, combinations 之部分適應症與本品具有相同治療類別，故 loperamide、smectite、bismuth subsalicylate、albumin tannate 及 albumin tannate, combinations 均為可能的核價參考品。然而這些藥品收載時間已超過 5 年，是否適合做為本品之核價參考品需進一步考量。

(三)財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估本品收載於健保後，將用於嬰兒（3 個月以上）及兒童當口服補充液體及一般支持療法不足以控制臨床症狀之輔助性急性腹瀉症狀治療，取代 smectite 部分市場。預期在第一年至第五年將使用本品治療約 30 萬~190 萬包，本品藥費為 1,000 萬元~6,500 萬之間，若考量取代現有治療藥物費用，則每年對健保可取代 190 萬元~1,200 萬元，淨影響為 850 萬元~5,300 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

- 1、本品臨床使用定位：建議者認為本品與健保現有給付藥品 smectite 有相同適應症，兩者屬於取代關係，預期本品將取代 smectite 藥品。
- 2、每位病人預期使用藥費及其他成本：
 - (1) 本品預期使用量：建議者根據顧問公司之市場調查資料（2011 年至 2015 年第二季 smectite 之藥品使用量），推估 2016 年至 2020 年使用 smectite 藥品數量為 420 萬~620 萬包（複合成長率為 10%），並依建議者提供之市場佔有率 7% 至 30%，估計 2016 年~2020 年使用本品數量，第一年至第五年約使用 30 萬~190 萬包。
 - (2) 本品藥費及其他成本：藥費成本依照本品 30mg 之建議價計算，無其他成本。
 - (3) 比較品預期取代量：建議者根據上述(1)本品預期使用量，則等量取代。
 - (4) 比較品藥費及其他成本：藥費成本依照比較品（smectite）健保給付價格計算。

基於上述假設，建議者估計本品收載於健保後第一年至第五年，本品藥費為 1,000 萬元~6,500 萬之間，若考量取代現有治療藥物費用，則每年對健保可取代 190 萬元~1,200 萬元，淨影響為 850 萬元~5,300 萬元。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

- 1、建議者提供之財務影響分析架構大致清楚，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證，以下將針對相關參數及其相關假設進行討論和調整。
- 2、臨床使用定位：本報告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署健保用藥品項查詢系統，就健保給付之適應症尚有 loperamide、bismuth subsalicylate 及 albumin tannater 成份藥品治療急性腹瀉（腹瀉）。因此建議者僅針對 smectite 藥品使用量進行推估，在使用量上有低估之虞。
- 3、目標族群估算：建議者對於目標族群定義不明確。首先本品適用目標族群為嬰兒（3 個月以上）及兒童，建議者在估算目標族群時，並無考量目標族群僅適用於嬰幼兒族群，則納入全人口進行估算；其次，建議者在估算目標族群使用量時，僅就年度單一季進行推估整年度之藥品使用量，綜合上述建議者在目標族群估算上具有高度的不確定性。
- 4、可能使用本品之人次：根據上述 1~3 之說明，本報告難以評估其合理性，故本報告利用健保世代百萬歸人檔，分析 2009~2013 年嬰兒（3 個月以上）及兒童因使用 loperamide（錠、2mg 膠囊）、Kaolin（1ml、120ml）、smectite 3mg、Bismuth subcarbonate 和 Tannalbin 成份藥品之門急診和住院使用人次，推估未來 5 年門、急診和住院之嬰兒（3 個月以上）及兒童因急性腹瀉接受治療之人次，再依建議者建議之市佔率（7%~30%）推估未來 5 年（2017~2021 年）本品使用人次為 67 萬~450 萬人次。雖然 Kaolin（1ml、120ml）於 2015 年 9 月退出健保市場，但考量 2009-2013 年其仍為嬰幼兒急性腹瀉的主要使

用藥品之一，因此納入估算具有其合理性也避免嚴重低估目標族群之使用人次。

5、每位病人預期使用藥費及其他成本：

(1) 本品預期使用量及藥費，推估方式如下：

- A. 使用衛福部國民健康署兒童生長曲線取得男生和女生出生到17歲之50百分位之體重分別計算男生和女生各年齡層本品之使用量，再依2010年各年齡男女比例，估算嬰兒（5個月以上）及兒童各年齡的本品之使用量。
- B. 依上述所計算本品各年齡層之使用量後乘以未來五年（2017~2021年）各年齡層之就診人次比例，加總後以此估算每位病人接受本品之藥費。

(2) 比較品預期使用量及藥費，推估方式如下：

- A. 比較品預期使用量：建議者將本品與比較品（smectite）以等量取代。但根據二者在嬰兒（3個月以上）及兒童之各年齡之使用量並非等量，因此以等量取代，則在估算上具有高度的不確定。本報告依據健保世代百萬歸人檔，分析2009~2013年使用loperamide、Kaolin、smectite、bismuth subcarbonate和tannalbin成份藥品使用人次推估未來5年各藥品之使用比例，則Kaolin於2015年停產因此將其使用比例依臨床專家建議將其納入smectite之藥品使用比例中進行估算，再依建議者建議之市佔率推估未來5年（2017~2021年）各藥品取代之使用人次。
- B. 比較品之藥費：各比較品依2013年各年齡層之就醫人次比例乘以各年齡層之藥品使用量，加總後以此估算每位病人接受各比較品治療之藥費。

綜合上述本報告認為建議者提供之財務影響分析架構大致清楚，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證。經調整計算，本品收載於健保後，第一年至第五年約有67萬~450萬人次使用本品治療，約帶來2,200萬~1億3,000萬元的本品藥費支出，在扣除取代loperamide、smectite、bismuth subcarbonate和tannalbin成份藥品費用後，整體財務淨影響約2,000萬~1億1,700萬。

七、經濟評估結論

1. 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。
2. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 和英國 NICE 無相關 HTA 報告，蘇格蘭 SMC 分別於 2012 年和 2014 年公佈之 HTA 報告中，皆不同意收載本品，主要基於廠商所提供的經濟模型中使用了薄弱的臨床實證和相關限制下，3 個月以上到 11 歲的兒童使用本品的經濟實情沒有被證明，因此 SMC 不建議收載本品。
3. 由於本品申請以第一類新藥進行收載，若經審議認定其臨床定位及價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，參照全民健康保險新要收載及核價作業須知規範，loperamide、smectite、bismuth subsalicylate 及 albumin tannate 成份藥品之部分適應症與本品具有相同治療類別，故 loperamide、smectite、bismuth subsalicylate 及 albumin tannate 成份藥品均為可能的核價參考品。然而這些藥品收載時間已超過 5 年，是否適合做為本品之核價參考品需進一步考量。
4. 本報告認為建議者提供之財務影響分析架構大致清楚，惟部分參數和假設之資料來源本報告難以驗證。經調整計算，本品收載於健保後，第一年至第五年約有 67 萬~450 萬人次使用本品治療，約帶來 2,200 萬~1 億 3,000 萬元之本品藥費支出，在扣除取代 loperamide、smectite、bismuth subcarbonate 和 tannalbin 成份藥品費用後，整體財務淨影響約 2,000 萬~1 億 1,700 萬。

參考資料

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2014; 59(1): 132-152.
2. Walker CL, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet (London, England)* 2013; 381(9875): 1405-1416.
3. CDC. Rotavirus Surveillance --- Worldwide, 2009. In: CDC, ed. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6016a5.htm>; 2011.
4. WHO. Global Health Observatory data repository-WORLD Diarrhoeal diseases. WHO. Published 2015. Accessed.
5. Chang CW, Chen PY, Huang FL. Epidemiology of diarrhea among young children: a questionnaire-based study in Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2009; 42(3): 265-270.
6. Desai R, Curns AT, Steiner CA, Tate JE, Patel MM, Parashar UD. All-cause gastroenteritis and rotavirus-coded hospitalizations among US children, 2000-2009. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55(4): e28-34.
7. Chen CJ, Wu FT, Huang YC, et al. Clinical and Epidemiologic Features of Severe Viral Gastroenteritis in Children: A 3-Year Surveillance, Multicentered Study in Taiwan With Partial Rotavirus Immunization. *Medicine* 2015; 94(33): e1372.
8. WHO. Diarrhea: why children are still dying and what can be done. In: WHO, ed. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44174/1/9789241598415_eng.pdf; 2009.
9. NICE. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management. In: guideline[CG84] N, ed. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg84>; 2009.
10. Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. *American family physician* 2012; 85(11): 1066-1070.
11. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 1996; 97(3): 424-435.

12. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 2003; 52(Rr-16): 1-16.
13. MICROMEDEX. Racecadotril : drug information. In. <http://drug.pharmacy.psu.ac.th/wbfile/229254411121.pdf>; 2001.
14. Methodology WCCfDS. ATC/DDD index. In: Methodology WCCfDS, ed. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/; 2016.
15. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. In: 衛生福利部食品藥物管理署, ed. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>; 2016.
16. NICE. ESNM12: Acute diarrhoea in children: racecadotril as an adjunct to oral rehydration. In: NICE, ed. <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm12/resources/acute-diarrhoea-in-children-racecadotril-as-an-adjunct-to-oral-rehydration-1502680799532229>; 2013.
17. Armon K, Stephenson T, Gabriel V, et al. Determining the common medical presenting problems to an accident and emergency department. *Archives of disease in childhood* 2001; 84(5): 390-392.
18. SMC. racecadotril 10mg, 30mg granules for oral suspension (Hidrasec Infants® , Hidrasec Children®) SMC No. (818/12). In: SMC, ed. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/racecadotril_Hidrasec_FINAL_November_2012_for_website.pdf; 2012.
19. SMC. Resubmission: racecadotril 10mg, 30mg granules for oral suspension (Hidrasec Infants® , Hidrasec Children®) SMC No. (818/12). In: SMC, ed. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/racecadotril_Hidrasec_RESUBMISSION_Final_July_2014_for_website.pdf; 2014.
20. advice A. AWMSG Secretariat Appraisal Report (ASAR) racecadotril (Hidrasec) 1546 ASAR. In: advice A, ed. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1546>; 2013.
21. advice A. Final Appraisal Recommendation (FAR)racecadotril (Hidrasec) 1546 FAR. In: AWMSG, ed. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1546>; 2013.
22. Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Archives of disease in childhood* 2016; 101(3): 234-240.
23. Leher P, Cheron G, Calatayud GA, et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Digestive and liver*

- disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2011; 43(9): 707-713.
24. Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A, Wieczorek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007; 26(6): 807-813.
 25. Kang G, Thuppal SV, Srinivasan R, et al. Racecadotril in the Management of Rotavirus and Non-rotavirus Diarrhea in Under-five Children: Two Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trials. *Indian pediatrics* 2016; 53(7): 595-600.
 26. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *The New England journal of medicine* 2000; 343(7): 463-467.
 27. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001; 120(4): 799-805.
 28. Santos M, Maranon R, Miguez C, Vazquez P, Sanchez C. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *The Journal of pediatrics* 2009; 155(1): 62-67.
 29. Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999; 13 Suppl 6: 27-32.
 30. Gutierrez-Castrellon P, Ortiz-Hernandez AA, Llamosas-Gallardo B, et al. [Efficacy of racecadotril vs. smectite, probiotics or zinc as an integral part of treatment of acute diarrhea in children under five years: A meta-analysis of multiple treatments]. *Gaceta medica de Mexico* 2015; 151(3): 329-337.
 31. Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2012; 4: 109-116.
 32. 黃鵬, 陳若. 2 種用藥方案治療小兒急性腹瀉最小成本分析. *中國藥房* 2008; (5): 325-327.
 33. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M, Group RS. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *Journal of Infectious Diseases* 2007; 195(Supplement 1): S36-S44.
 34. Ryan M, Ramsay M, Brown D, Gay N, Farrington C, Wall P. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *Journal of Infectious Diseases* 1996; 174(Supplement 1): S12-S18.
 35. Lorgelly P, Joshi D, Gómara MI, et al. Infantile gastroenteritis in the

- community: a cost-of-illness study. *Epidemiology and Infection* 2008; 136(01): 34-43.
36. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005–2006: a hospital-based study. *Journal of Infectious Diseases* 2009; 200(Supplement 1): S234-S238.
37. 黃一菲. 小兒腹瀉的病因及治療. *榮總醫訊* 2004; 7(12): 6.
38. 萬玉鳳. 小兒腹瀉. *臺灣中醫臨床醫學雜誌* 2005; 11(2): 97-102.
39. Chen S-M, Ni Y-H, Chen H-L, Chang M-H. Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006; 105(12): 964-970.
40. Yang S-Y, Hwang K-P, Wu F-T, et al. Epidemiology and clinical peculiarities of norovirus and rotavirus infection in hospitalized young children with acute diarrhea in Taiwan, 2009. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2010; 43(6): 506-514.
41. 樊祥方. 探討台灣地區 5 歲以下孩童輪狀病毒感染住院所造成之經濟負擔: 成功大學; 2007.
42. 熊昭, 黃玉成, 林正修, 黃福辰. 我國腸道病原體感染監測分析及盛行率調查整合型計劃. 行政院衛生署疾病管制局 98-100 年度科技研究發展計畫. <http://www.cdc.gov.tw/professional/programresultinfo.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=8a34b0215f997099&tid=F9AD701D4FEC180E>.
Published 2011. Accessed August 26, 2016.

附錄一、 兒童脫水症狀之臨床表現(取自 NICE clinical guideline 84, 2009)

Increasing severity of dehydration →			
	No clinically detectable dehydration	Clinical dehydration	Clinical shock
Symptoms (remote and face-to-face assessments)	Appears well	☐ Appears to be unwell or deteriorating	–
	Alert and responsive	☐ Altered responsiveness (for example, irritable, lethargic)	Decreased level of consciousness
	Normal urine output	Decreased urine output	–
	Skin colour unchanged	Skin colour unchanged	Pale or mottled skin
	Warm extremities	Warm extremities	Cold extremities
Signs (face-to-face assessments)	Alert and responsive	☐ Altered responsiveness (for example, irritable, lethargic)	Decreased level of consciousness
	Skin colour unchanged	Skin colour unchanged	Pale or mottled skin
	Warm extremities	Warm extremities	Cold extremities
	Eyes not sunken	☐ Sunken eyes	–
	Moist mucous membranes (except after a drink)	Dry mucous membranes (except for 'mouth breather')	–
	Normal heart rate	☐ Tachycardia	Tachycardia
	Normal breathing pattern	☐ Tachypnoea	Tachypnoea
	Normal peripheral pulses	Normal peripheral pulses	Weak peripheral pulses
	Normal capillary refill time	Normal capillary refill time	Prolonged capillary refill time
	Normal skin turgor	☐ Reduced skin turgor	–
	Normal blood pressure	Normal blood pressure	Hypotension (decompensated shock)

附錄二、搜尋文獻策略

資料庫	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2016.08.18	#1	("racecadotril"[Supplementary Concept] OR "racecadotril"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])	48
		#2	#1 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])	6
		#3	#1 AND (systematic[sb])AND (meta-analysis)	11
		#4	selected	5
Embase	2016.08.18	#1	'racecadotril'/exp OR racecadotril AND ('children'/exp OR children) AND acute AND ('gastroenteritis'/exp OR gastroenteritis)	49
		#2	#1 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	8
		#3	selected	3
Cochrane Library	2016.08.18	#1	racecadotril	3
		#2	Review OR health technology assessment	1
		#3	selected	0
CRD	2016.08.18	#1	Racecadotril	1
		#2	selected	1

附錄三、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2016..08.24	#1 ((acute diarrhoea) OR infant) OR children #2 (hidrasec) OR racecadotril #3 (((cost effectiveness) OR cost utility) OR cost benefit) OR cost minimization #1 and #2 and #3	3	1
EMBASE	2016.08.24	#1 ((acute diarrhoea) OR infant) OR children #2 (hidrasec) OR racecadotril #3 (((cost effectiveness) OR cost utility) OR cost benefit) OR cost minimization #1 and #2 and #3	0	0
Cochrane Library	2016.08.24	#1 ((acute diarrhoea) OR infant) OR children #2 (hidrasec) OR racecadotril #3 (((cost effectiveness) OR cost utility) OR cost benefit) OR cost minimization #1 and #2 and #3	1	0
CDR	2016.08.25	#1 ((acute diarrhoea) OR racecadotril	30	0
Airiti	2016.08.25	#1 racecadotril #2 cost #1 and #2	2	1