

# 樂途達錠 (Latuda tablets 20mg/40mg/80mg)

## 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	Latuda tablets 20mg/40mg/80mg	成分	lurasidone hydrochloride
建議者	生達化學製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	生達化學製藥股份有限公司		
含量規格劑型	20 mg/tablet、40 mg/tablet、80 mg/tablet		
主管機關許可適應症	根據衛生福利部之部授食字第1041413100、1026018246、1026018245號函文，說明適應症為「思覺失調症」。		
建議健保給付之適應症內容	思覺失調症		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，依生達化學製藥股份有限公司於民國 105 年 1 月 27 日函予中央健康保險署之函文，說明申請的相關給付規定與現有第二代抗精神病藥品相同。		
建議療程	<p>一般劑量：40 毫克；最大劑量：160 毫克。</p> <p>起始劑量為每日 40 毫克，一天一次。起始劑量不需以滴定法計量。每日 40 毫克至 160 毫克的劑量範圍是有療效的。可以每日 40 毫克或 80 毫克的劑量開始進行治療，使用兩週後，每日劑量可由 40 毫克增加到 80 毫克。</p> <p>中度及嚴重的腎功能受損病患，建議需調整劑量。建議起始劑量為每日 20 毫克，每日劑量不得超過 80 毫克。</p> <p>中度及嚴重的肝功能障礙患者，建議需調整劑量。建議起始劑量為每日 20 毫克。中度肝功能障礙患者的每日劑量不得超過 80 毫克，嚴重肝功能障礙患者的每日劑量不得超過 40 毫克。</p>		
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：如表一。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

1.根據 CADTH CDEC 委員會引用的一項統合 15 種口服抗精神病藥品和 placebo 的網絡統合分析，lurasidone 和 aripiprazole、haloperidol、quetiapine、ziprasidone、chlorpromazine、或 asenapine 間，在 PANSS 整體分數上沒有統計上顯著差異。

-2.lurasidone 40 至 160 mg/day 比較 quetiapine XR 200 至 800 mg/day（為期 12 個月），第 12 個月的復發率依序為 23.7%和 33.6%，HR 為 0.728（95% CI:

0.410~1.295），達到試驗前定義的不劣效性臨界值（1.93）。兩組在第 12 個月的體重、腰圍與 BMI 改變量相當。

3.lurasidone 40 至 120 mg/day 比較 risperidone 2 至 6 mg/day（為期 12 個月）：

-第 12 個月的復發率依序分別為 26.5%和 21.0%；lurasidone 組相較於 risperidone 組的復發風險為 1.31（95% CI: 0.87~1.97）。兩組於 PANSS 總分、正性症狀、負性症狀、一般精神病理症狀、CGI-S、MADRS 以及認知的改變量相當。

-兩組治療出現的不良事件或嚴重不良事件、錐體外症狀（EPS）事件比率相當。

兩組於總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂、HbA1c 的改變量相當；雖然血糖的增加量 lurasidone 組顯著（ $p = 0.005$ ）少於 risperidone 組。於體重、腰圍與 BMI，lurasidone 組的減少量顯著（ $p < 0.001$ ）優於 risperidone mg/day 組。

四、 醫療倫理：

加拿大 CADTH 彙整三個病人團體所提供的意見，說明思覺失調症的症狀顯著干擾就業、教育、社會化等日常活動，以及干擾家庭和朋友關係的維繫，也影響照護者的情緒負擔；當前可得的治療仍受限於體重增加、錐體外症狀、困倦、嗜睡、代謝性疾病發作等副作用的影響；縱使許多抗精神病藥品的療效相當，但對個別病人的反應具有變異性，需要有其他抗精神病藥品的選擇。

五、 成本效益：

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討 Lurasidone 用於治療管理思覺失調症患者之成本效果分析。在以健保署做為分析時主要觀點，以住院率做為主要觀察的效果指標之下，該研究基礎情境分析結果顯示本品的相較於各比較品的 ICER 值約為每降低一個百分點的住院率可節省新台幣 16 萬-105 萬元。本報告認為建議者所提出的本土經濟評估研究，其研究主題、研究設計與模型架構大致合宜，但在比較品的選擇、相關資料的蒐集與引用以及結果的呈現上有些許的問題，致使分析結果產生不確定性。

六、 財務衝擊：

依據本案建議者所提供的財務影響分析，若依其建議給付條件收載，並考量臨床上實際用藥狀況及市佔率後，預期本品納入健保的第 1-5 年可能使用的患者數為 800-5,500 人。在本品取代原先市場所使用的 Quetiapine 後，推測未來 5 年本品所

造成的年度藥費節省約在 3,100-20,000 元之間，另由於納入本品進行治療後，在精神健康、糖尿病及心血管事件相關成本支出每年可節省 350 萬-2,200 萬元，預估未來 5 年整體年度財務影響約可節省 350 萬-2,200 萬元。本報告認為財務影響分析架構大致清楚合宜，但在比較品的選擇方式較不符合臨床現況，且未說明相關假設及計算過程，因而使得財務分析的結果可能具有不確定性。

本報告依建議者對於目標族群的定義，重新估算目標族群的人數及成長率，並重新定義比較品，其他數據則依本品之本土藥物經濟學研究再次進行數據分析，估算若將本品納入健保給付後未來 5 年，每年約有 850-6,000 人使用本品，藥費支出約在 3,300 萬-2 億 3,200 萬元，考量本品將取代現行治療思覺失調症之多種臨床藥物，且可降低精神健康照護成本、糖尿病照護成本以及心血管事件照護成本等其他相關醫療費用，在納入上述相關成本進入財務分析後，各年度的財務影響約可節省 200 萬-1,500 萬元。

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	Latuda	Geodon	Seroquel XR
主成分/含量	Lurasidone 20 mg/ 40 mg/ 80 mg	Ziprasidone 45.3 mg/ 67.95 mg	Quetiapine fumarate 57.56 mg/ 230.26 mg/ 345.38 mg/ 460 mg
劑型/包裝	116 膜衣錠/鋁箔盒裝	130 膠囊劑/鋁箔盒裝	164 持續性藥效膜衣錠/鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	N05AE05	N05AE04	N05AH04
主管機關許可適應症	思覺失調症	精神分裂症、雙極性疾患之躁症發作及在雙極性疾患躁症發作(Bipolar I disorder)之維持治療中作為鋰鹽或 valproate 的輔助療法。	治療精神分裂症、雙極性疾患之鬱症發作、躁症發作或混合發作。對於抗鬱劑單一藥物治療效果不佳的重鬱症(MDD)病人，可作為重鬱症發作的附加治療。開始治療之前，臨床醫師應該考慮 seroquel XR 的安全性。
健保給付	擬訂中	1.2.2.2.Second generation antipsychotics (簡稱第二代抗精神病藥品，如 clozapine、	

條件		<p>olanzapine、risperidone、quetiapine、amisulpride、ziprasidone、aripiprazole、paliperidone 等)：</p> <p>1.本類製劑之使用需符合下列條件：</p> <p>(1)開始使用「第二代抗精神病藥品」時需於病歷記載：醫療理由或診斷，以及臨床整體評估表 (Clinical Global Impression，簡稱 CGI) 之分數。</p> <p>(2)經規則使用六至八週後，需整體評估其療效，並於病歷記載：臨床整體評估表之分數。</p> <p>(3)日劑量超過下列治療劑量時，需於病歷記載理由：</p> <p>quetiapine 600 mg/day ziprasidone 120mg/day</p> <p>2.本類藥品不得使用於雙極性疾患之鬱症發作。</p>	
健保給付價	擬訂中	<p>40 mg/capsule：44.7 元</p> <p>60 mg/capsule：44.7 元</p>	<p>50 mg/tablet：25 元</p> <p>200 mg/tablet：48.2 元</p> <p>300 mg/tablet：63 元</p> <p>400 mg/tablet：90 元</p>
仿單建議劑量與用法	<p>起始劑量為每日 40 毫克，一天一次。起始劑量不需以滴定法計量。每日 40 毫克至 160 毫克的劑量範圍是有療效的。可以每日 40 毫克或 80 毫克的劑量開始進行治療，使用兩週後，每日劑量可由 40 毫克增加到 80 毫克。</p> <p>中度及嚴重的腎功能受損病患，建議需調整劑量。建議起始劑量為每日 20 毫克，每日劑量不得超過</p>	<p>起始劑量為 40 毫克每天 2 次。接著可以根據各人的臨床狀況調整每日劑量，直到 80 毫克每天 2 次的最高劑量。</p>	<p>起始劑量是每天 300 mg。每天服用一次。應依病人的臨床反應及對藥物的耐受性，將劑量調整至每天 400-800 mg 的範圍內。</p>

	80 毫克。 中度及嚴重的肝功能障礙患者，建議需調整劑量。建議起始劑量為每日 20 毫克。中度肝功能障礙患者的每日劑量不得超過 80 毫克，嚴重肝功能障礙患者的每日劑量不得超過 40 毫克。		
療程	符合治療條件下持續使用。	符合治療條件下持續使用。	符合治療條件下持續使用。
每療程 花費	擬訂中	起始每次服用劑量 40mg，每日 2 次，共\$ 89.4 元；調整劑量最高可至每次服用劑量 80mg，每日 2 次，共\$ 178.8 元。	起始劑量 300 mg，每日需花費\$ 63 元；後依患者患者的耐受度調整劑量，每日花費變更為\$ 90-180 元。
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）	民國 103(2013)年 12 月 20 日公告，說明若滿足下列臨床標準，則推薦收載 Latuda®（lurasidone）以用於治療思覺失調症：

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人對較便宜的抗精神病藥品有禁忌症，或</li> <li>■ 病人因使用較便宜抗精神病藥品，出現無法耐受或缺乏療效反應。</li> </ul>
PBAC (澳洲)	於民國 104 (2015) 年 3 月公告，同意以快速處方授權的方式收載 Latuda® 用於思覺失調症。
NICE (英國)	至民國 105 (2016) 年 5 月 19 日止查無資料。

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。

## 【樂途達錠】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 6 月 6 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

根據美國國家精神衛生研究所（National Institute of Mental Health）的定義，思覺失調症（schizophrenia）是一種慢性和嚴重的精神疾病，會影響一個人如何思考、感覺、和行為的方式，也可能影響語言表達，有思覺失調症的人，看起來就像是與現實脫節一般[1, 2]。思覺失調症雖然不像其他精神疾病般普遍，但症狀可能讓病人嚴重失能[1]。思覺失調症的症狀通常開始發生於青春期末期或成年早期[2]，約介於 16 至 30 歲之間，但極少數開始於兒童期[1]。

思覺失調症的病因尚不明確，可能涉及遺傳學、心理生理學、神經生物學等多重機轉[3]。主要的症狀有三大類：正性症狀（positive symptoms）、負性症狀（negative symptoms）、和認知障礙（cognitive dysfunction）[1, 4]；正性症狀可能讓病人與現實脫節，包括幻覺（hallucinations）、妄想（delusions）、思考障礙、運動障礙；負性症狀和破壞正常情緒與行為有關，包括情感平淡、日常生活的愉悅心情減少、難以起始或持續活動、減少講話；對某些病人而言，認知障礙是細微的，對某些病人而言可能會嚴重到記憶和思考發生變化，症狀包括理解資訊和用以決策的執行功能變差、難以集中注意力或做決定、學習後立即使用工作記憶

上有困難[1]。

由於仍不清楚思覺失調症的致病原因，當前的治療仍以改善症狀為主[1]，治療的目標包括正性症狀、負性症狀、憂鬱、自殺想法和行為、物質使用障礙症（substance use disorders）、醫療上的合併症、創傷後壓力症（posttraumatic stress disorder）、和社會適應問題[5]。治療的策略包括使用抗精神病的藥物（antipsychotics）、心理社會治療、和整合專科照護。心理社會治療可以幫助已經獲得穩定藥物治療效果的人，進一步學習和使用因應技巧來解決日常生活的挑戰，並追求其人生目標，例如就學和工作，定期參加心理社會治療或可減少復發和住院的發生；而整合藥物、心理社會治療、個案管理、家庭參與、支持性教育、就業服務等治療模式的目的，是期望能減少症狀和改善生活品質[1]。

抗精神病藥品對正性症狀的改善是有效果的，但對於負性症狀和認知障礙目前仍缺乏有效的治療藥品[5, 6]。抗精神病藥品主要有傳統抗精神病藥品和非典型抗精神病藥品（請參見表三）；傳統抗精神病藥品（即第一代藥品）被認為是作用在腦部多巴胺的 D2 接受器，會干擾多巴胺神經傳遞物質（dopaminergic neurotransmission），包括 chlorpromazine、perphenazine、fluphenazine、haloperidol、pimozide、zuclopenthixol 等，雖然 D2 接受器的阻斷可以治療思覺失調症有關的症狀，但所衍生的錐體外症狀（extrapyramidal symptoms, EPS）反而困擾病人，這些症狀包括巴金森氏症（parkinsonian symptoms）、肌張力不全（dystonia）、運動性困難、遲發性運動困難（tardive dyskinesia）、靜坐不能（akathisia）[4]；非典型抗精神病藥品（第二代藥品）包括 aripiprazole、olanzapine、quetiapine、clozapine 等，主要治療效果來自血清素及多巴胺抗體的拮抗作用，第二代藥品減少錐體外症狀、死亡、和代謝性疾病的發生，相較於第一代抗精神病藥品，有較高的耐受性[4, 5]。

表三 第一代和第二代抗精神病藥品

藥理治療分類	第一代抗精神病藥品	第二代抗精神病藥品
Phenothiazines		
Aliphatic	chlorpromazine (N05AA01)、levomepromazine (N05AA02)、promazine (N05AA03)、triflupromazine (N05AA05)	-
Piperazine	fluphenazine (N05AB02)、perphenazine (N05AB03)、prochlorperazine (N05AB04)、trifluoperazine (N05AB06)	-
Piperidine	periciazine (N05AC01)、thioridazine (N05AC02)、mesoridazine (N05AC03)、	-



藥理治療分類	第一代抗精神病藥品	第二代抗精神病藥品
	pipotiazine (N05AC04)	
Butyrophenones	benperidol (N05AD07)、 haloperidol (N05AD01)、 droperidol (N05AD08)	-
Dihydroindolones	oxypertine (N05AE01)、 molindone (N05AE02)	ziprasidone (N05AE04) lurasidone (N05AE05)
Thioxanthenes	flupentixol (N05AF01)、 clopenthixol (N05AF02)、 chlorprothixene (N05AF03)、tiotixene (N05AF04)、zuclopenthixol (N05AF05)	-
Diphenylbutylpiperidines	fluspirilene (N05AG01)、 pimozide (N05AG02)	-
Dibenzepines	loxapine (N05AH01)、clotiapine (N05AH06)	clozapine (N05AH02)、 olanzapine (N05AH03)、 quetiapine (N05AH04)、 asenapine (N05AH05)
Alkylsulfone	-	amisulpride (N05AL05)
Other antipsychotics		
Dibenzothiepine	-	zotepine (N05AX11)
Quinolinone	-	aripiprazole (N05AX12)、 brexpiprazole (N05AX16)
Benzisoxazole	-	iloperidone (N05AX14)
Pyridopyrimidine	-	risperidone (N05AX08)、 paliperidone (N05AX13)

根據世界生物精神醫學會 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP) 在 2012 年和 2013 年發表的思覺失調症 (schizophrenia) 相關指引，針對急性期、急性發作 (acute exacerbation) 復發和多次發作者、原發性和繼發性負性症狀、認知障礙、難治型 (treatment-resistant)、長期治療等有下列建議：

#### 1. 急性期 (2012 年)

- 第一代抗精神病藥品 (first-generation antipsychotics, FGAs) 和第二代抗精神病藥品 (second-generation antipsychotics, SGAs) 對第一次發病者都有效果 [證據類別 A；建議等級 1]。
- 第一次發病者相較於慢性者，應以較低劑量的抗精神病藥品治療 [證據類別 A；建議等級 1]。
- 在有限的證據下，基於誘導神經副作用的風險較低，第一線的 SGA 藥品建

議用於治療第一次發病者 [證據類別 C3；建議等級 4]。

- 有限的證據支持 SGA 藥品於第一次發病者，對治療中斷方面較具優勢 [證據類別 B/C3；建議等級 3/4]。
- 對於第一次發病者，olanzapine、risperidone、quetiapine 在 SGAs 中為最佳的治療藥品。
- Haloperidol 是 FGA 中治療第一次發病的最佳藥品。
- Clozapine 不建議用於第一次發病的第一線治療。
- 應該考慮抗精神病藥品的治療有效性和效果、副作用，以及依第一次發病者的個別性來決定治療策略。思覺失調症第一次發病的抗精神病治療藥品選擇建議如下：

藥品	證據類別	建議等級
Olanzapine	A	1
Quetiapine	A	1
Risperidone	A	1
Clozapine <sup>1</sup>	A	2
Haloperidol	A	2
Amisulpride	B	2
Aripiprazole	B	2
Ziprasidone	B	2
Asenapine	F	-
Iloperidone <sup>2</sup>	F	-
Paliperidone <sup>2</sup>	F	-
Lurasidone <sup>2</sup>	F	-
Sertindole <sup>2</sup>	F	-
Zotepine <sup>2</sup>	F	-

註：<sup>1</sup> Clozapine 對第一次發病者有較高效果，但基於副作用因素，僅建議用於二線治療。假定這些抗精神病藥品對第一次發病者有效，但 WFSBP 未獲得任何研究以給予證據性的建議。

## 2. 急性發作復發、多次發作者（2012 年）

- FGAs 和 SGAs 對急性復發者都有效果 [證據類別 A；建議等級 1]。
- 每個抗精神病藥品選擇過程必須考量個別性，尊重病人對藥品類別和副作用的個人經驗。
- 所有副作用都要被考慮。特別注意運動性副作用、代謝性副作用、和心血管副作用。
- 一些證據支持 SGAs 藥品於慢性病人治療中斷和復發預防上的優越性 [證據類別 B/C3；建議等級 3/4]。

- 對整體治療有效性而言，某些 SGA 藥品可能優於其他 SGAs 和 FGAs [證據類別 B/C3；建議等級 3/4]。
- FGA 藥品治療的神經副作用風險增加，可能有利於某些 SGAs [證據類別 C3；建議等級 4]。
- 對 FGAs 和 SGAs 而言，在可耐受情況下，可能盡快的調整 (titrated) 劑量，但在不舒服和潛在危險副作用的特定考量下，要盡可能緩慢調整劑量。一般而言，應用最低有效劑量於治療急性發作 [證據類別 C；建議等級 4]。
- 在轉換到其他抗精神病藥品前，最佳治療劑量的嘗試應至少持續治療 2 週，但不超過 8 週，除非原治療藥品持續治療出現了無法接受的耐受問題或禁忌症 [證據類別 C；建議等級 4]。思覺失調症多次發作的抗精神病治療藥品選擇建議如下：

藥品	證據類別	建議等級
Amisulpride	A	1
Asenapine <sup>1</sup>	A	1/2
Aripiprazole	A	1
Clozapine <sup>2</sup>	A	1/2
Haloperidol	A	2
Iloperidone <sup>1</sup>	A	1/2
Olanzapine	A	1
Paliperidone <sup>1</sup>	A	1/2
Quetiapine	A	1
Risperidone	A	1
Sertindole <sup>1,3</sup>	A	1/2
Ziprasidone	A	1
Lurasidone	B	3
Zotepine	B	3

註：<sup>1</sup> 由於不是所有國家皆核准上市這些藥品，因此在這些國家應視為建議等級 2。<sup>2</sup> Clozapine 對多次發作者有較高效果，但基於副作用因素，僅建議用於二線治療。<sup>3</sup> Sertindole 的安全性等級為 1，但因為心血管副作用，在某些國家的使用有限制，在這些國家應視為建議等級 2。

### 3. 原發性和繼發性負性症狀 (2012 年)

- 無法總結 SGA 藥品於繼發性 (secondary) 負性症狀比較 FGA 藥品的一般優越性，但 SGA 藥品對原發性 (primary) 負性症狀的治療具優越性 [證據類別 B；建議等級 3]。

- 針對負性症狀為主的思覺失調症病人，amisulpride 和 olanzapine 顯示具良好證據支持其療效 [證據類別 A；建議等級 1]，quetiapine 和 ziprasidone 顯示有部分證據支持其療效 [證據類別 B；建議等級 3]。
- 針對原發性負性症狀的思覺失調症病人，因為缺乏適當的研究證據，應避免使用 FGA 藥品。
- 合併抗精神病藥品和抗憂鬱劑 (antidepressants) 治療可能是有用的 [證據類別 D；建議等級 5]，其中應優先考慮 mirtazapine [證據類別 B；建議等級 3]。

藥品	原發性		繼發性	
	證據類別	建議等級	證據類別	建議等級
Amisulpride	A	1	A	1
Asenapine <sup>1</sup>	F	-	B	3
Aripiprazole	C3	4	A	1
Clozapine	C3	4	A	1
Haloperidol <sup>2</sup>	F	-	A	1
Iloperidone	F	-	F	-
Lurasidone	F	-	B	3
Olanzapine	A	1	A	1
Paliperidone <sup>1</sup>	F	-	A	1
Quetiapine	B	3	A	1
Risperidone	F	-	A	1
Sertindole <sup>1,3</sup>	F	-	A	1/2
Ziprasidone	B	3	A	1
Zotepine	D	5	A	1

註：<sup>1</sup> 由於不是所有國家皆核准上市這些藥品，因此在這些國家應視為建議等級 2。<sup>2</sup> Haloperidol 為多數研究中 FGA 藥品的常用藥。<sup>3</sup> Sertindole 的安全性等級為 1，但因為心血管副作用，在某些國家的使用有限制，在這些國家應視為建議等級 2。

#### 4. 認知障礙 (2012 年)

- 可以假設抗精神病藥品對治療神經認知障礙可有小幅和適度的有益效果 [證據類別 B；建議等級 3]。
- 由於有些研究的結果傾向 SGA 藥品，有些則顯示 SGA 和 FGA 藥品間沒有差異，因而對於 FGA 藥品和 SGA 藥品的比較結果難以定論，然而沒有研究支持 FGA 有較佳的效果，因此基於有限證據可建議 SGA 為主要用藥 [證據類別 C3；建議等級 4]。

## 5. 難治型（2012 年）

- 須要控制難治型思覺失調症者的治療配合度（adherence）。
- 從最初未成功的 FGA 轉換為另一個 FGA 治療可能無效 [證據類別 A；建議等級 1]，應考慮換成 SGA 治療 [證據類別 B；建議等級 3]。
- 診斷為難治型思覺失調症者，應考慮以 clozapine 為第一線治療 [證據類別 B；建議等級 3]。
- 對於不能耐受 clozapine 而轉換成另一個 SGA 者，應優先使用 olanzapine 或 risperidone [證據類別 B；建議等級 3]。
- 少數數據支持 amisulpride、aripiprazole、quetiapine 做為難治型思覺失調症者的單方治療 [證據類別 C；建議等級 4]。
- 沒有證據佐證 asenapine、iloperidone、lurasidone、paliperidone 用於治療難治型思覺失調症的療效 [證據類別 F]。
- 除了上述治療策略，應考慮精神治療（特別是認知行為治療）和心理社會處置，以加強治療性聯盟（therapeutic alliance）和使用長效儲存劑型（long-acting depot）的抗精神病藥品。

## 6. 長期治療（2013 年）

- FGAs 和 SGAs 對復發的預防有效，應處方給思覺失調症病人 [證據類別 A；建議等級 1]。
- FGAs 和 SGAs 對於長期治療以減少症狀上的一般性效果，並沒有差異 [證據類別 A；建議等級 1]。
- 就治療中斷和預防復發而言，一些證據支持某些 SGA 藥品的優越性 [證據類別 B；建議等級 3]。
- 誘導運動性副作用的風險降低，可能有利於某些 SGAs [證據類別 C；建議等級 4]。
- 在長期治療中，繼發性負性症狀變得較不顯著，某些 SGAs 可能對減少負性症狀有利 [證據類別 C；建議等級 4]。
- 對長期治療而言，遲發性運動困難和代謝性副作用似乎對病人的健康福祉有極大影響，須要持續監測這些副作用，並盡快給予治療 [證據類別 C；建議等級 4]。
- 抗精神病藥品長期治療的選擇標準，應與起始治療一樣。
- 在急性期達到最佳治療反應和最佳副作用數據的抗精神病藥，應做為維持治療藥品選擇的依據。
- 每個抗精神病藥品的選擇過程，必須尊重病人對這些藥品的使用經驗和他們副作用的資料。
- 對於第一次發病的人而言，建議持續以抗精神病藥品治療至少 1 年 [證據類別 C；建議等級 4]。

- 對於多次發作者，應考慮至少 2 至 5 年的維持治療 [證據類別 C；建議等級 4]。
- 病人治療的持續時間，應在個別性的基礎上決定，須要考慮病人的動機、心理社會的狀況、和額外照護的支援。對於企圖自殺或暴力史的病人、有攻擊性行為和經常復發的病人，建議無限期使用抗精神病藥品 [證據類別 C；建議等級 4]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Latuda<sup>®</sup> tablet 的主成分為 lurasidone hydrochloride，其治療思覺失調症的作用機轉是未知的；其療效可能是經由中樞多巴胺第二型（D<sub>2</sub>）和血清素第二型（5-HT<sub>2A</sub>）受體拮抗作用之結合所調節[7]。Lurasidone 的 ATC 分類碼為 N05AE05，屬 nervous system/psycholeptics/antipsychotics/indole derivatives 類別[8]，同屬 N05AE 者，尚有其他四種主成分：oxypertine（N05AE01）、molindone（N05AE02）、sertindole（N05AE03）、ziprasidone（N05AE04），其中 oxypertine 於我國已註銷，molindone 和 sertindole 於我國未上市，僅 ziprasidone 於我國上市且收載於健保藥品清單[9, 10]。

另以第二代抗精神病藥品成分名（請參見表三）為關鍵字查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁[9]，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷，結果 asenapine、iloperidone、brexpiprazole 於我國未上市，ziprasidone（N05AE04）、clozapine（N05AH02）、olanzapine（N05AH03）、quetiapine（N05AH04）、amisulpride（N05AL05）、risperidone（N05AX08）、zotepine（N05AX11）、aripiprazole（N05AX12）、paliperidone（N05AX13）的上市許可適應症[9]，以及健保給付條件[11]請參見表四，其中 clozapine（N05AH02）的許可適應症限用於「其他藥物治療失效」的情境，其他第二代抗精神病藥品則無此限制。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之第二代抗精神病藥品

ATC 碼[8] 成分名	我國許可適應症[9]	劑型[9]	單位含量[9]	健保現行給付條件[11]
N05AE05 lurasidone	思覺失調症	錠劑	20 mg/tablet 40 mg/tablet 80 mg/tablet	建議收載中
N05AE04 ziprasidone	精神分裂症、雙極性疾患之躁症發作及在雙極性疾患躁症發作(Bipolar I disorder)之維持治療中作為鋰鹽或 valproate 的輔助療法。	130 膠囊劑	20 mg/capsule、40 mg/capsule、60 mg/capsule、80 mg/capsule	1.2.2.2.Second generation antipsychotics (簡稱第二代抗精神病藥品，如 clozapine、olanzapine、risperidone、quetiapine、amisulpride、ziprasidone、aripiprazole、paliperidone 等)： 1.本類製劑之使用需符合下列條件： (1)開始使用「第二代抗精神病藥品」時需於病歷記載：醫療理由或診斷，以及臨床整體評估表 (Clinical Global Impression，簡稱 CGI) 之分數。 (2)經規則使用六至八週後，需整體評估其療效，並於病歷記載：臨床整體評估表之分數。 (3)日劑量超過下列治療劑量時，需於病歷記載理由： clozapine 400 mg/day
	激躁型精神病患之急性控制。	240 乾粉注射劑	20 mg/vial、30 mg/vial	
N05AH02 clozapine	其他藥物治療失效的思覺失調病患。或其他藥物治療失效的精神分裂症病患。或其他藥物治療失效的精神分裂症病患。降低精神分裂症或情感性分裂症的復發性自殺行為。帕金森症期間的精神疾病。	110 錠劑	25 mg/tablet、100 mg/tablet	
N05AH03 olanzapine	精神分裂症及其他明顯有正性及/或負性之精神病，雙極性疾患之躁期發作，預防雙極性疾患之復發。或	116 膜衣錠	2.5 mg/F.C. tablet、5 mg/F.C. tablet、7.5 mg/F.C. tablet、10 mg/F.C. tablet	
	思覺失調症及其他明顯有正性及/或負性之精神病，雙極性疾患之躁期發作，預防雙極性疾患之復發。或	199 口溶錠	5 mg/tablet、10 mg/tablet	
	成人精神分裂及成人雙極性第 I 型躁症之激動症狀。	243 凍晶注射劑	10 mg/vial	
N05AH04	精神分裂症、雙極性疾患之躁症發作。或	116 膜衣錠	25 mg/F.C. tablet	

ATC 碼[8] 成分名	我國許可適應症[9]	劑型[9]	單位含量[9]	健保現行給付條件[11]
quetiapine	思覺失調症，雙極性疾患之躁症發作。		100 mg/F.C. tablet 200 mg/F.C. tablet 300 mg/F.C. tablet	risperidone 6 mg/day olanzapine 20 mg/day quetiapine 600 mg/day amisulpride 800mg/day ziprasidone 120mg/day aripiprazole 15mg/day paliperidone 12mg/day 2.本類藥品不得使用於雙極性疾患之鬱症發作。 3.Olanzapine 用於預防雙極性疾患復發時，限 lithium、carbamazepine、valproate 等藥品至少使用兩種以上，治療無效或無法耐受副作用時使用。
	治療精神分裂症、雙極性疾患之鬱症發作、躁症發作或混合發作。或 治療精神分裂症、雙極性疾患之鬱症發作、躁症發作及混合性發作。對於抗鬱劑單一藥物治療效果不佳的重鬱症(MDD)病人，可作為重鬱症發作的附加治療。開始治療之前，臨床醫師應該考慮 Quetiapine XR 的安全性。	164 持續性藥效 膜衣錠	50 mg/extended-release tablet、200 mg/extended-release tablet、300 mg/extended-release tablet、400 mg/extended-release tablet	
N05AL05 amisulpride	精神分裂症	110 錠劑	50 mg/tablet、200 mg/tablet	同上
		116 膜衣錠	200 mg/F.C. tablet、400 mg/F.C. tablet	
		170 內服液劑	100mg/mL	
N05AX08 risperidone	精神異常引起之相關症狀。或 精神分裂症之相關症狀，雙極性疾患之躁症發作。 治療失智症病人具嚴重攻擊性，或精神分裂症類似症狀。	110 錠劑	0.5 mg/tablet、1 mg/tablet、2 mg/tablet、3 mg/tablet	同上
	精神異常引起之相關症狀。或 精神異常引起之相關症狀、雙極性疾患之躁症發作。或 精神分裂症之相關症狀，雙極性疾患之躁症發作。 治療失智症病人具嚴重攻擊性，或精神分裂症類似症狀。或	116 膜衣錠	1 mg/F.C. tablet、2 mg/F.C. tablet、3 mg/F.C. tablet	



ATC 碼[8] 成分名	我國許可適應症[9]	劑型[9]	單位含量[9]	健保現行給付條件[11]
	<p>思覺失調症之相關症狀、雙極性疾患之躁症發作、治療失智症病人具嚴重攻擊性、躁動或精神病症狀、行為障礙和其他破壞性行為障礙、兒童及青少年自閉症之躁動症狀。</p>			
	<p>精神異常引起之相關症狀。或 精神分裂症之相關症狀，雙極性疾患之躁症發作。治療失智症病人具嚴重攻擊性，或精神分裂症類似症狀。或 思覺失調症之相關症狀、雙極性疾患之躁症發作。治療失智症病人具嚴重攻擊性，或思覺失調症類似症狀。或 思覺失調症之相關症狀、雙極性疾患之躁症發作、治療失智症病人具嚴重攻擊性、躁動或精神病症狀、行為障礙和其他破壞性行為障礙、兒童及青少年自閉症之躁動症狀。</p>	170 內服液劑	1 mg/mL	
	<p>治療急性及慢性精神分裂症之精神病及其他有明顯活性症狀(如幻覺、妄想、思考障礙、敵意、多疑)和/或負性症狀(如情感遲滯、情緒和社交退縮、缺乏言談)的精神異常狀況。RISPERDAL CONSTA 亦可減輕伴隨精神分裂症產生之情感症(如抑鬱、愧疚感、焦慮)。RISPERDAL CONSTA 可合併鋰鹽及 VALPROATE 以預防快速循環型雙極性疾患 (RAPID CYCLING BIPOLAR DISORDER)之復發。Risperdal Consta 可單獨使用作為非快速循環型之第一型雙極性疾患病患的維持治療，以預防狂躁或</p>	240 乾粉注射劑	25 mg/vial、50 mg/vial、37.5 mg/vial	

ATC 碼[8] 成分名	我國許可適應症[9]	劑型[9]	單位含量[9]	健保現行給付條件[11]
	混合型復發。			
N05AX12 aripiprazole	成人和青少年(13 至 17 歲)的精神分裂症。或成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。或成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。成人和兒童(10 至 17 歲)的雙極性疾患之躁症發作及混合型發作，可單獨使用或做為鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。第一型雙極性疾患維持治療之鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。重鬱症之輔助治療。兒童(6 至 17 歲)的自閉性疾患伴隨之急躁易怒。或成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。成人和兒童(10 至 17 歲)的雙極性疾患之躁症發作及混合型發作，可單獨使用或做為鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。第一型雙極性疾患維持治療之鋰鹽或 valproate 的輔助治療。重鬱症之輔助治療。兒童(6 至 17 歲)的自閉性疾患伴隨之急躁易怒。妥瑞氏症。	110 錠劑	5 mg/tablet、10 mg/tablet、15 mg/tablet、20 mg/tablet、30 mg/tablet	同上
	成人和青少年(13 至 17 歲)的精神分裂症。成人和兒童(10 至 17 歲)的雙極性疾患之躁症發作及混合型發作，可單獨使用或做為鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。第一型雙極性疾患維持治療之鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。重鬱症之輔助治療。兒童(6 至 17 歲)的自閉性疾患伴隨之急躁易怒。	116 膜衣錠	10 mg/F.C. tablet	
	成人和青少年(13 至 17 歲)的精神分裂症。或成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。成人和兒童(10 至 17 歲)的雙極性疾患之躁症發作及混合型	199 口溶錠	10 mg/tablet、15 mg/tablet	

ATC 碼[8] 成分名	我國許可適應症[9]	劑型[9]	單位含量[9]	健保現行給付條件[11]
	發作，可單獨使用或做為鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。第一型雙極性疾患維持治療之鋰鹽或 valproate 的輔助治療。重鬱症之輔助治療。兒童 (6 至 17 歲) 的自閉性疾患伴隨之急躁易怒。妥瑞氏症。			
	1.成人和青少年(13 至 17 歲)的精神分裂症。2.治療小兒精神分裂症的特殊考量：兒童及青少年的精神疾患的診斷標準通常與成人不一致。建議於充分診斷及評估相關風險後再給予藥物治療。藥物治療小兒精神分裂症應僅是總體治療(包含心理、教育及社會介入)的一部分。	170 內服液劑	1 mg/mL	
N05AX13 paliperidone	精神分裂症、分裂情感性疾患(Schizoaffective disorder)	121 持續性藥效錠	3 mg/extended release tablet	同上
		197 持續性膜衣錠	6 mg/extended release tablet	
	精神分裂症、分裂情感性疾患	164 持續性藥效膜衣錠	9 mg/extended release tablet	
	治療思覺失調症。分裂情感障礙症之急性治療的單一治療藥物或作為情緒穩定劑及(或)抗憂鬱劑的輔助用藥。	27B 持續性藥效肌肉注射用懸浮液	100 mg/mL	
N05AX11 zotepine	精神分裂症	119 糖衣錠	25 mg/S.C. tablet、50 mg/S.C. tablet	無

### 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)	於 2013 年 1 月 23 日和 12 月 20 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 3 月和 2015 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2016 年 5 月 19 日止查無資料。
其他實證資料	2014 年 10 月公告 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	7 篇隨機分派對照試驗文獻

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

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大)

Sunovion Pharmaceuticals 公司共提出兩次送件申請。首先在 2012 年 7 月申請 Latuda<sup>®</sup> (lurasidone) 用於治療急性思覺失調症 (acute schizophrenia)，然加拿大共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 的藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 考量 lurasidone 相對於其他治療急性思覺失調症較便宜的抗精神病藥品，缺乏來自隨機分派對照試驗的療效證據，故建議不收載 [12]。

2013 年 5 月 Sunovion Pharmaceuticals 公司因取得加拿大衛生部許可的新適應症「management of the manifestations of schizophrenia」而再度送件，除降低申請價外，另提供 lurasidone 比較 aripiprazole 和 ziprasidone 的間接比較分析，以及從其他抗精神病藥品轉換至 lurasidone 的開放標籤 (open-label) 研究。CDEC 整體考量 2012 年首次送件的臨床與藥物經濟報告、廠商遞送的藥物經濟評估、已發表的網絡統合分析資料、廠商提供的臨床研究資料、病人團體就病人重要議題和結果呈送之資訊，2013 年 12 月 20 日公布最後的決議，說明若滿足下列臨床標準，則推薦收載 Latuda<sup>®</sup> (lurasidone) 以用於治療思覺失調症 [13]：

- 病人對較便宜的抗精神病藥品有禁忌症，或
- 病人因使用較便宜抗精神病藥品，出現無法耐受或缺乏療效反應。

相關的結果指標已於CDR啟動的系統性文獻回顧計畫書中定義，因此CDEC就正性和負性症狀量表（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS<sup>a</sup>）、嚴重度臨床整體評估表（Clinical Global Impression-Severity, CGI-S<sup>b</sup>）、嚴重不良事件、錐體外症狀與體重改變等不良事件的結果指標討論。CDEC決策參考的主要證據除 Sunovion Pharmaceuticals 公司提供的資料外，包括[13]：

- 三個病人團體提供 CDR 關鍵資訊
  - 思覺失調症的症狀顯著干擾就業、教育、社會化等日常活動，以及干擾家庭和朋友關係的維繫。而且對照護思覺失調症者也是相當大的情緒負擔。
  - 當前可得的治療受限於副作用影響，例如體重增加、錐體外症狀、困倦（drowsiness）、嗜睡（lethargy）、第二型糖尿病等代謝性疾病發作的可能性。
  - 對思覺失調症者而言，需要有其他抗精神病藥品的選擇。病人團體認為許多抗精神病藥品的療效雖然相當，但對個別病人的反應具有變異性，可能在某些病人身上沒效，但在某些病人身上卻有其效果。
  
- 一項統合 15 項口服抗精神病藥品和安慰劑（placebo）的網絡統合分析（lurasidone、amisulpride、aripiprazole、asenapine、chlorpromazine、clozapine、haloperidol、iloperidone、olanzapine、paliperidone、quetiapine、risperidone、sertindole、ziprasidone、zotepine）
  - lurasidone 和 aripiprazole、haloperidol、quetiapine、ziprasidone、chlorpromazine、或 asenapine 之間，在 PANSS 整體分數上沒有統計上顯著差異。
  - 相較於 aripiprazole、ziprasidone、和 placebo 於 PANSS 整體分數自基線點的改變量而言，分析顯示標準化平均差（standardized mean difference, SMD）依序臚列於下：
    - lurasidone 比 aripiprazole 的 SMD 為 0.10，95% 貝氏信賴區間（credible interval, CI）為 -0.05~0.25。
    - lurasidone 比 ziprasidone 的 SMD 為 0.07（95% CrI: -0.09~0.22）。
    - lurasidone 比 placebo 的 SMD 為 -0.33（95% CrI: -0.45~-0.21）。
  - 相較於 aripiprazole、ziprasidone、和 placebo 於所有因素停藥（discontinuation）的勝算比（odds ratio, OR）依序臚列於下：

<sup>a</sup> 正性和負性症狀量表（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）分為 3 部份：正性症狀、負性症狀、一般精神病理症狀，各有 7 題、7 題和 16 題，共計 30 項症狀題。以 7 等級評分，從 1 分為無症狀，2 分極微，3 分輕度，4 分中度，5 分中重度，6 分重度，至 7 分為極重度，正性症狀和負性症狀計分範圍各從 7 分至 49 分，一般精神病理症狀計分從 16 分至 112 分，PANSS 總分範圍為 30 分至 210 分。

<sup>b</sup> 嚴重度臨床整體評估表（Clinical Global Impression-Severity, CGI-S）是以 1 分到 7 分評估疾病嚴重程度，1 分為正常，沒有症狀；2 分可能有症狀；3 分輕度症狀；4 分中度症狀；5 分顯著症狀；6 分嚴重症狀；7 分非常嚴重。

- lurasidone 比 aripiprazole 的 OR 為 1.25 (95% CrI: 0.95~1.67)。
- lurasidone 比 ziprasidone 的 OR 為 1.06 (95% CrI: 0.81~1.43)。
- lurasidone 比 placebo 的 OR 為 0.77 (95% CrI: 0.61~0.96)。
- 相較於 aripiprazole、ziprasidone、和 placebo 的體重變化量相當：
  - lurasidone 比 aripiprazole 的 SMD 為-0.07 (95% CrI: -0.23~0.10)。
  - lurasidone 比 ziprasidone 的 SMD 為 0.00 (95% CrI: -0.16~0.16)。
  - lurasidone 比 placebo 的 SMD 為 0.10 (95% CrI: -0.02~-0.21)。
- Olanzapine、quetiapine、和 risperidone 相較於 lurasidone 顯示有顯著的體重增加。
- 延伸性研究結果
  - 234 號研究是一項 12 個月、雙盲、比較 lurasidone 40 mg 和 160 mg/day 和 quetiapine XR 200 mg/day 至 800 mg/day 的延伸性研究 (是 233 號研究的延伸)。233 號研究 (PEARL-3) 是一項 6 週、雙盲、安慰劑對照，以 lurasidone 80 mg、lurasidone 160 mg、quetiapine XR 600mg 比較 placebo 的臨床試驗。
  - 234 號研究的主要療效指標是至復發的時間。Lurasidone 比 quetiapine 復發的風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.73, 95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 為 0.41 至 1.30, 滿足廠商計畫前定義的不劣效性範圍 (95% CI 上限不超過 1.93)。
  - Lurasidone 於 PANSS 整體分數的改變量優於 quetiapine XR, 平均差值 (mean difference, MD) 為-6.7 (95% CI: -11.7~-1.7)。
  - Lurasidone 和 quetiapine XR 在 CGI-S 改變量的差異相當 (MD = -0.2, 95% CI: -0.4~0.1); MADRS 的改變量亦無顯著差異 (MD = -1.3, 95% CI: -3.3~0.7)。
  - 234 號研究兩組中, 約有 50% 病人中斷治療 (原 6 週的 233 號研究約 29%)。
  - 各治療組間的不良事件比率相當, 雖然 lurasidone 持續治療組, 或是從 placebo 轉換為 lurasidone 治療組相較於 quetiapine XR 治療者, 有較高的靜坐不能頻率。

## (二)PBAC (澳洲)

Dainippon Sumitomo Pharma 公司在 2014 年和 2015 年兩次申請 40 mg 和 80 mg 兩種規格劑量的 Latuda<sup>®</sup> (lurasidone) 能獲快速處方授權 (authority required-streamlined) 的方式收載; 惟 2014 年 3 月澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 考量 lurasidone 相較於比較品, 臨床研究證據未能滿足不劣效性的假說, 使用最小成本分析法 (cost-minimisation approach) 並不適當, 故拒絕收載[14]。2015 年 3 月 PBAC 認為 lurasidone 最小成本於 ziprasidone, 同意以快速處方授權的方式收載 Latuda<sup>®</sup> 用於思覺失調症[15]; 每次授權, 無論是 40 mg/tablet 或 80 mg/tablet, 每次可領 30 錠, 最多可以領 6 次[15, 16]。

2015年3月再申請所提供的臨床證據包括231號試驗、2項間接比較分析、1項網絡統合分析[15]。PBAC於會議過程針對相對療效與安全性的考量，以及討論結果臚列於下[15]：

- PBAC同意以 ziprasidone 為主要參考品，另考量 olanzapine、quetiapine、risperidone、paliperidone 可為次要參考品。
- PBAC認為相對於共同比較品 olanzapine 而言，計算出的等效劑量（equi-effective dose）為 lurasidone 80 mg: ziprasidone 114.15 mg。
- PBAC同意 lurasidone 和治療思覺失調症的 ziprasidone 要有同樣的給付條件。在澳洲審查此案當下，僅有 clozapine 和其他的抗精神病藥品有不同的給付條件。
- 基於國際藥品利用率數據，PBAC認為 lurasidone 的劑量不可能超過日劑量 40 mg 或 80 mg。因此同意 Dainippon Sumitomo Pharma 公司提出的最大領用錠數和可領次數。
- PBAC認為 lurasidone 很可能被用在一開始以其他抗精神病藥物治療達到臨床反應，且治療一旦達到穩定，為了體重管理便轉換為 lurasidone 治療的情況。PBAC認為 lurasidone 不可能用做沒有治療反應病人的二線治療，也不可能用來取代 clozapine。
- PBAC認為 lurasidone 的主要參考品為 ziprasidone。PBAC不認為以 ziprasidone 和 aripiprazole 做為混合參考品（mixed comparator）適當。ziprasidone 和 lurasidone 為同藥理分類，而 aripiprazole 為不同分類。沒有額外的數據可區分 ziprasidone 或 aripiprazole 適用的病人群。
- PBAC接受 lurasidone 在療效和安全性上不劣效（non-inferior）於 ziprasidone。
- lurasidone 的療效可能劣於 olanzapine，但在體重增加和代謝性不良事件方面優於 olanzapine，特別是使用 olanzapine 而增加體重的人，在轉換為 lurasidone 後可減去多餘的體重；然而，231號試驗可能沒有適當的檢定力可以驗證兩藥品的療效指標。
- PBAC注意到 lurasidone 的劑量反應關係尚不明確，似乎在 40 mg 和 120 mg 劑量間的療效差異不大。
- 根據澳洲國家健康法案（National Health Act）第101條第3BA款，建議使用 ziprasidone 的病人可與 lurasidone 替換。

### （三）NICE（英國）

於2015年6月30日搜尋英國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）公開網頁，查無 lurasidone 的科技評價指引（technology appraisal guidance），僅獲得一份新藥實證總結（Evidence summaries:

new medicines<sup>c</sup>) 類型的報告[17]，惟非正式給付指引。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2014 年 10 月決議接受 lurasidone 18.5mg、37mg、74mg film-coated tablets (Latuda<sup>®</sup>) 用於蘇格蘭國家衛生服務 (National Health Service, NHS) 以治療 18 歲及以上之思覺失調症，並限制做為視避免增加體重和代謝性副作用為重要事項病人之替代治療選擇[18]。SMC 認為在以 lurasidone 治療 6 週後，正性和負性症狀量表 (PANSS) 總分自基線點的平均改變量優於 placebo，治療 12 個月後，到復發的時間長度 (time to relapse) 不劣效於其他第二代抗精神病藥品[18]。

##### 2. 電子資料庫相關文獻

###### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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：

<b>Population</b>	納入條件：思覺失調症病人 排除條件：無
<b>Intervention</b>	Lurasidone
<b>Comparator</b>	其他已在我國健保收載之抗精神病藥品
<b>Outcome</b>	納入條件：以症狀或不良反應為主的臨床結果指標 排除條件：藥物動力學/藥效學等指標
<b>Study design</b>	納入條件：隨機分派對照臨床試驗 排除條件：無法獲得全文者、無足夠臨床試驗資料

<sup>c</sup> Evidence summaries: new medicines 是為近期即將在英國上市或可能在 6 至 12 個月內上市的新藥、新適應症或新劑型進行的實證報告，非正式的 NICE 科技評價指引。



與數據的論文、事後分析研究論文
-----------------

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 5 月 16 日，以 lurasidone 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Embase 電子資料庫平台，各獲得 24 筆和 40 筆資料，排除 22 筆重複資料後，再逐筆篇名與摘要閱讀與篩選，排除不符合 PICOS 的論文，剩餘 14 筆，分別為 13 項臨床試驗的論文（請參見表五）。13 項隨機分派對照臨床試驗（randomized clinical trials, RCTs）中有 4 項為第二期臨床試驗，9 項為第三期臨床試驗；1 項試驗期為 21 天，8 項為期 6 週，1 項為期 6 個月，2 項為期 12 個月。D1050234 試驗為 D1050233 試驗的延伸試驗，D1050290 試驗為 D1050289 的延伸試驗。有 6 項研究的組別包含其他有效藥品，如 haloperidol（D1050049）、olanzapine（D1050231）、quetiapine XR（D1050233 和 D1050234）、risperidone（D1050237）、ziprasidone（D1050254），惟 D1050254 試驗的主要目的在 lurasidone 和 ziprasidone 安全性和耐受性的評估比較，D1050049 試驗、D1050233 試驗、和 D1050231 試驗主要皆是以 lurasidone 比較安慰劑（placebo），其中 haloperidol、quetiapine XR、或是 olanzapine 係做為分析敏感度（assay sensitivity）之用，D1050237 試驗的主要目的是在比較長期的安全性與耐受性，雖次要療效指標之一擬評估 lurasidone 和 risperidone 於復發率的不劣效性比較，惟未就此估算樣本數，故無法有效估算兩者之不劣性比較，D1050234 試驗雖是 D1050233 試驗的延伸試驗，然其研究分析係以 lurasidone 和 quetiapine XR 的不劣效性為主要指標。

表五 與 lurasidone 有關的隨機分派對照臨床試驗（依研究編號順序臚列）

研究編號	試驗期	第一作者/年代	期別	組別
D1050006	6 週	Ogasa 2013[19]	phase II	lurasidone 40 mg/day lurasidone 120 mg/day placebo
D1050049	6 週	Potkin 2015[20]	phase II	lurasidone 20 mg/day lurasidone 40 mg/day lurasidone 80 mg/day haloperidol 10 mg/day placebo
D1050196	6 週	Nakamura 2011[21]	phase II	lurasidone 80 mg/day placebo
D1050229	6 週	Nasrallah 2013[22]	phase III	lurasidone 40 mg/day lurasidone 80 mg/day lurasidone 120 mg/day

研究編號	試驗期	第一作者/年代	期別	組別
				placebo
D1050231	6 週	Meltzer 2011[23]	phase III	lurasidone 40 mg/day lurasidone 120 mg/day olanzapine 15 mg/day placebo
D1050233	6 週	Loebel 2013a[24]	phase III	lurasidone 80 mg/day lurasidone 160 mg/day quetiapine XR 600 mg/day placebo
D1050234	12 個月	Loebel 2013b[25]	phase III	lurasidone 40 至 160 mg/day quetiapine XR 200 至 800 mg/day
D1050237	12 個月	Citrome 2012[26]	phase III	lurasidone 40 至 120 mg/day risperidone 2 至 6 mg/day
D1050238	12~24 週 +28 週	Tandon 2016[27]	phase III	lurasidone 40 至 80 mg/day
D1050254	21 天	Potkin 2011[28] Harvey 2011[29]	Phase II	lurasidone 120 mg/qd ziprasidone 80 mg/bid
D1050289	6 週	McEvoy 2013[30]	phase III	lurasidone 40 mg/day lurasidone 80 mg/day lurasidone 120 mg/day
D1050290	6 個月	Citrome 2014[31]	phase III	40 至 120 mg/day
D1050303	6 週	Loebel 2015[32]	phase III	lurasidone 20 mg/day lurasidone 80 至 160 mg/day placebo

註：qd 為 quaque die 的縮寫，即一天一次 (once a day)；bid 為 bis in die 的縮寫，即一天兩次 (twice a day)。

各 RCTs 的收案標準和研究設計請參見附錄三，各組隨機分派病人數、退出和完成治療比率請參見附錄四，各研究組別基線點的病人特徵請參見附錄五。21 天安全性試驗中斷治療的人數約為 30% 至 33%，6 週第二期臨床試驗的中斷治療的人數約介於 42% 至 70%，6 週第三期臨床試驗的中斷治療的人數約介於 19% 至 45%，12 個月第三期臨床試驗的中斷治療的人數約介於 48% 至 66%。

以下分別按 21 天安全性試驗、藥品轉換模式比較、lurasidone 劑量累增比較、lurasidone 停藥試驗、6 週試驗、和 12 個月長期試驗的研究過程和結果簡扼說明：

### A. 21 天安全性試驗 (lurasidone 120 mg/qd<sup>d</sup>比較 ziprasidone 80 mg/bid)

D1050254 試驗(Potkin 2011[28]和 Harvey 2011[29])是在 2006 年 4 月至 2007 年 1 月間執行的一項隨機分派、雙盲、21 天期臨床試驗，比較 lurasidone 和 ziprasidone 於思覺失調症或分裂情感性疾患 (schizoaffective disorder) 社區住民的安全性和耐受性 (納入標準請參見附錄三)。試驗由美國 33 個臨床中心執行，307 位病人被隨機分配至 lurasidone 120 mg/qd (154 人) 或 ziprasidone 80 mg/bid (153 人) 治療，lurasidone 120 mg/qd 組以每天一次 80 mg 為起始劑量治療 3 天，第 4 天增加至 120 mg 治療至第 21 天，ziprasidone 80 mg/bid 組以每天 2 次 40 mg 為起始劑量治療 3 天，第 4 天增加至 80 mg 每天 2 次治療至第 21 天。

Potkin 2011 研究主要為分析兩組病人的安全性和耐受性，lurasidone 120 mg/qd 組和 ziprasidone 80 mg/bid 組的治療結果分析顯示[28]：

- 嚴重不良事件的發生率依序為 6.7% (10/150) 和 7.3% (11/151)。沒有嚴重不良事件被判定與治療藥品有關。未因治療出現 (treatment-emergent) 非預期性實驗數據變化。
- 因治療出現不良事件發生率 > 5% 者，於 lurasidone 120 mg/qd 組依序為失眠 (10.7%)、嘔吐 (8.0%)、噁心 (7.3%)、頭痛 (6.7%)、嗜睡 (6.7%)；ziprasidone 80 mg/bid 組依序為鎮靜 (11.3%)、嗜睡 (9.9%)、失眠 (9.3%)、頭暈 (6.6%)、靜坐不能 (6.6%)，而 lurasidone 120 mg/qd 組發生靜坐不能的比率為 3.3%。
- 錐體外症狀評估量表 (Simpson-Angus Rating Scale, SARS)、靜坐不能評估量表 (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS)、遲發性運動困難評估表 (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) 的結果無顯著差異。
- 21 天治療的血糖平均改變量 (mean ± SD) 依序為 +4.7 ± 20.8 和 +4.8 ± 25.0；糖化血色素 (HbA1c) 的平均改變量依序為 +0.02 ± 0.3 和 -0.04 ± 0.3。泌乳素 (prolactin) 增加量相當，中位數改變量依序為 +3.0 ng/mL 和 +2.0 ng/mL。
- 兩組病人體重的改變量相當，依序為 -0.295 kg 和 -0.159 kg。
- 兩組各有 140 位和 142 位病人有心電圖 (ECG) 報告，無臨床顯著性異常案例發生，兩組各有 1 位病人以 Fridericia 公式校正的 QT 間隔 (QTcF) 增加 > 60 毫秒，但無人發生 QTcF > 500 毫秒。
- 需要時 (as-needed) 以抗巴金森氏症藥品 (antiparkinsonian medication) 治療的比率依序為 25.3% 和 19.2%；其他併用藥品於兩組的比率依序為：benzodiazepine 類為 4% 比 3%、zolpidem 或 eszopiclone 為 19% 比 11%。
- 以重複測量混合效果模型 (mixed-effect model for repeated measures, MMRM) 分析兩組各自從基線點以後的變化，結果顯示正性和負性症狀量表 (PANSS) 之總分、正性症狀分數、負性症狀分數於第 3 週的改變量皆

<sup>d</sup> qd 為 quaque die 的縮寫，即一天一次 (once a day)；bid 為 bis in die 的縮寫，即一天兩次 (twice a day)。

無顯著差異（請參見下表）。以最後觀察值（last observation carried forward, LOCF）差補法之共變數分析（analysis of covariance, ANCOVA）做為敏感度分析，兩組的 PANSS 於治療 3 週後的改變量相當（ $p = 0.145$ ），最小平方均值（least squares mean, LSM）± 標準差（standard deviation, SD）依序為  $-4.9 \pm 10.6$  和  $-2.9 \pm 15.5$ 。嚴重度臨床整體評估表（CGI-S）的改變量相當。思覺失調症憂鬱量表（Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS）於第 3 週的改變量兩組相當，分別為  $-0.4$  比  $-0.7$ （ $p = 0.26$ ）。

PANSS	lurasidone 120 mg/qd 組	ziprasidone 80 mg/bid 組	p 值
<b>總分</b>			
第 1 週改變量	-4.1	-1.6	0.020
第 2 週改變量	-6.1	-3.6	0.074
第 3 週改變量	-6.3	-4.5	0.229
<b>正性症狀分數</b>			
第 1 週改變量	-1.2	-0.9	0.411
第 2 週改變量	-1.8	-1.4	0.320
第 3 週改變量	-1.7	-1.5	0.656
<b>負性症狀分數</b>			
第 1 週改變量	-0.7	-0.1	0.068
第 2 週改變量	-1.5	-0.7	0.044
第 3 週改變量	-1.7	-1.0	0.084

Harvey 2011 研究為分析兩組認知的改變，結果顯示 lurasidone 120 mg/qd（150 人）組和 ziprasidone 80 mg/bid 組（151 人）病人中，完成 21 天試驗的比率依序為 67.5% 和 69.3%（病人特徵請參見附錄五）；兩組病人在 MATRICS 認知功能成套測驗（MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB）和思覺失調症認知功能量表（Schizophrenia Cognition Rating Scale, SCoRS）各自從基礎值至第 21 天改變量之間的比較，皆未達到統計上的顯著差異，但可觀察到 lurasidone 120 mg 組於第 21 天相較於基礎點的改變量有達到顯著差異[29]。

#### B. 轉換模式的比較（6 週）及其延伸試驗（6 個月）

D1050289 試驗（McEvoy 2013[30]）是一項多中心、隨機分派、平行分組、開放作業方式（open-label）、6 週治療期的轉換比較試驗，目的在比較自其他抗精神病藥品轉換至 lurasidone 治療的 3 種轉換策略，主要療效指標在比較 3 種策略治療至失敗的時間（time to treatment failure, TTF）。D1050290 試驗（Citrome 2014[31]）是 D1050289 試驗的 6 個月延伸試驗，針對完成 6 週試驗的病人，繼續以 lurasidone 治療 6 個月，主要目的在評估安全性與耐受性。

D1050289 試驗[30]納入至少 18 歲、滿足 DSM-IV 診斷標準的思覺失調症或

分裂情感障礙症病人、罹病至少 1 年，且進入試驗前至少 8 週處於臨床穩定的非急性發病期 (CGI-S ≤ 4)、原使用之抗精神病藥品劑量穩定 (± 50%)、近 8 週無惡化情形發生的病人，近來因療效不佳和/或安全性或耐受性因素考量換藥者為試驗候選人，244 位病人被隨機分派為下列 3 組中的 1 組：

- lurasidone 14D40/40-120 mg 組：每天晚上一次，lurasidone 40 mg/day 治療 14 天，隨後調整劑量 (flexible dosing) 於 40 mg/day 至 120 mg/day 之間治療 4 週。
- lurasidone 7D40/40-120 mg 組：每天晚上一次，lurasidone 40 mg/day 治療 7 天，接續 lurasidone 80 mg/day 治療 7 天，隨後調整劑量於 40 mg/day 至 120 mg/day 之間治療 4 週。
- lurasidone 14D80/40-120 mg 組：每天晚上一次，lurasidone 80 mg/day 治療 14 天，隨後調整劑量於 40 mg/day 至 120 mg/day 之間治療 4 週。

原使用之抗精神病藥品在進入試驗的首 7 天先行減量 50%，然後在第 2 週完全停用。原藥品包括 quetiapine、risperidone、aripiprazole、ziprasidone、olanzapine、paliperidone、iloperidone、asenapine，以及第一代抗精神病藥品，於 3 組病人的人數和百分比分布如下表[30]：

	14D40/40-120 mg 組 72 人	7D40/40-120 mg 組 87 人	14D80/40-120 mg 組 81 人
Quetiapine	15 (20.8%)	26 (29.9%)	21 (25.9%)
Risperidone	15 (20.8%)	19 (21.8%)	17 (21.0%)
Aripiprazole	15 (20.8%)	17 (19.5%)	12 (14.8%)
Ziprasidone	7 (9.7%)	9 (10.3%)	11 (13.6%)
Olanzapine	8 (11.1%)	8 (9.2%)	8 (9.9%)
Paliperidone	3 (4.2%)	3 (3.4%)	3 (3.7%)
Iloperidone	3 (4.2%)	1 (1.1%)	0
Asenapine	1 (1.4%)	0	1 (1.2%)
第一代藥品	5 (6.9%)	4 (4.6%)	8 (9.9%)

Lurasidone 14D40/40-120 mg 組、lurasidone 7D40/40-120 mg 組、lurasidone 14D80/40-120 mg 組等 3 項轉換策略治療 6 週的結果顯示[30]：

- 在 240 位接受至少 1 劑 lurasidone 的病人中，日劑量常用為 40 mg、80 mg、或 120 mg 者，依序占 21.3% (51/240)、49.6% (119/240)、29.2% (70/240)。
- 治療至失敗的時間 (TTF) 是指由研究者判斷發生臨床反應不佳 (insufficient clinical response)、潛在疾病惡化 (exacerbation of underlying disease)、或因不良事件停止治療等事件的時間，惟 3 組相當 (log-rank test p = 0.861)，中位數 TTF 依序為 23 天、18.5 天、20.5 天，上述治療失敗者的比率依序為 6.9% (5/72)、9.2% (8/87)、7.4% (6/81)。此外，所有原因中斷治療者

- 於 3 組的比率依序為 18.1% (13/72)、17.2% (15/87)、17.3% (14/81)，治療至所有原因中斷藥品的時間 (time to discontinuation for any reason) 中位數依序為 22 天、16 天、20 天，3 組無顯著差異 (log-rank test  $p = 0.989$ )。
- 因治療出現不良事件發生率 > 5% 者，在 240 位中依序為噁心 (13.8%)、失眠 (12.9%)、靜坐不能 (12.5%)、頭痛 (9.6%)、嘔吐 (7.1%)、嗜睡 (6.7%)、口乾 (5.8%)；3 組病人的人數和百分比分布如下表：

	14D40/40-120 mg 組 72 人	7D40/40-120 mg 組 87 人	14D80/40-120 mg 組 81 人
噁心	10 (13.9%)	8 (9.2%)	15 (18.5%)
失眠	3 (4.2%)	16 (18.4%)	12 (14.8%)
靜坐不能	6 (8.3%)	13 (14.9%)	11 (13.6%)
頭痛	7 (9.7%)	10 (11.5%)	6 (7.4%)
嘔吐	4 (5.6%)	6 (6.9%)	7 (8.6%)
嗜睡	7 (9.7%)	7 (8.0%)	2 (2.5%)
口乾	3 (4.2%)	9 (10.3%)	2 (2.5%)

- 三組病人體重的改變量相當，平均改變量依序為  $-0.3 \pm 2.7$  kg、 $-0.2 \pm 3.2$  kg 和  $-0.4 \pm 2.5$  kg。
- 三組病人於錐體外症狀評估量表 (SARS)、靜坐不能評估量表 (BARS)、遲發性運動困難評估表 (AIMS) 自基線值的平均改變量皆無顯著性意義 (請參見下表)。

	14D40/40-120 mg 組 70 人	7D40/40-120 mg 組 81 人	14D80/40-120 mg 組 80 人
SARS	$0 \pm 0.2$	$0 \pm 0.2$	$0 \pm 0.2$
BARS	$0.1 \pm 1.1$	$-0.1 \pm 1.0$	$-0.1 \pm 1.1$
AIMS	$-0.3 \pm 1.1$	$0 \pm 1.3$	$0 \pm 1.1$

- 分析 235 位有哥倫比亞自殺嚴重度評量表 (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) 數據者，最後觀察值 (last observation carried forward, LOCF) 推估法顯示有 2 位 (0.9%) 出現自殺意念 (非嚴重型)，有 2 位 (0.9%) 自殺意念惡化，無人自殺或企圖自殺。
- 三組病人於正性和負性症狀量表 (PANSS)、嚴重度臨床整體評估表 (CGI-S)、思覺失調症憂鬱量表 (CDSS) 自基線值至最後觀察值 (LOCF) 的改變量相當。分析 235 位病人 PANSS 總分的改變量，其最小平方均值 (least squares mean, LSM) 和標準誤 (standard error, SE) 分別為 -5.3 和 0.7，Cohen's d 效果量為 0.5；CGI-S 改變量的 LSM 和 SE 為 -0.2 和 0.0，Cohen's d 效果量為 0.4；CDSS 改變量的 LSM 和 SE 為 -1.0 和 0.2，Cohen's d 效果量為 0.4。

244 位病人在 6 週核心治療後，有 198 位病人完成 6 週試驗 (D1050289)，

其中 149 位進入 6 個月的延伸試驗 (D1050290)，原 3 組病人依 6 週末採用 lurasidone 的劑量持續治療，並依臨床情況於 40 mg/day 至 120 mg/day 間調整劑量，最終 98 位病人完成 6 個月的治療[31]。延伸試驗[31]有 51 位 (34.2%) 病人停止治療，其中 1.3% (2/149) 是因缺乏臨床反應，11.4% (17/149) 是因不良事件停止 (包括有 9 位的不良事件和潛在疾病惡化有關)，12.1% (18/149) 撤回同意書。延伸試驗期的病人，日劑量常用為 40 mg、80 mg、或 120 mg 者依序占 12.8% (19/148)、43.9% (65/148)、43.2% (64/148)；平均每日治療劑量為  $102.0 \pm 77.1$  mg，平均治療天數為  $134.4 \pm 61.8$  天。以下簡扼摘錄延伸試驗結果[31]：

- 6 個月延伸治療期間，148 位病人發生的常見不良事件為失眠 (8.8%)、噁心 (8.8%)、靜坐不能 (8.1%)、和焦慮 (6.1%)；嚴重不良事件發生率為 6.8%，其中 2 位病人發生嚴重不安 (dysphoria) 的反應，無死亡事件，4.7% (7/148) 的病人需要精神科住院。常見的錐體外症狀為顫抖 (2.0%)、肌張力不全 (1.4%)、巴金森氏症 (1.4%)，不自主流口水、錐體外徑障礙、和牙關緊閉者各有 1 例。
- 有 8 位病人出現 11 例因治療出現的嚴重不良事件，其中 1 位病人出現 2 例，1 位病人出現 3 例。最常見者為分裂情感性疾患或思覺失調症惡化，各占 2.0% 和 1.4%，自殺意念占 1.4%，各有 1 人出現第一型雙極性疾患 (bipolar I disorder)、妄想 (paranoia)、或攻擊他人的念頭 (homicidal ideation)。
- 自 6 週試驗或延伸試驗的基線值至最後觀察值 (LOCF) 的改變量，於體重、身體質量指數 (body mass index, BMI)、腰圍、脂質、血糖、HbA1c、胰島素、泌乳素等，皆無臨床相關的變化。下表為依原治療藥品分群後的體重和血糖變化：

原治療藥品	體重			血糖		
	6 週試驗 基線值	延伸試驗 第 6 個月 變化量	LOCF 變化量	6 週試驗 基線值	延伸試驗 第 6 個月 變化量	LOCF 變化量
Aripiprazole	93.3±21.3	-0.4±4.8	-0.3±4.7	89.0	5.0	3.0
Olanzapine	88.3±12.5	-0.5±6.2	-1.3±5.3	90.0	-2.0	0.0
Quetiapine	90.7±23.2	-0.4±6.9	0.4±6.4	89.0	-1.5	3.5
Risperidone	91.4±23.3	0.7±9.5	-0.7±7.7	96.5	2.0	0.0
Ziprasidone	89.2±21.5	-1.0±6.2	-0.6±5.7	93.0	3.0	-2.0

註：LOCF 是 last observation carried forward (最後觀察值推估) 的縮寫。

- 延伸試驗期間，沒有病人出現臨床顯著性 ECG 異常；沒有病人發生 QTcF > 500 毫秒，沒有人自 6 週核心試驗基線值以後，增加超過 60 毫秒者。
- 錐體外症狀評估量表 (SARS)、靜坐不能評估量表 (BARS)、遲發性運動困難評估表 (AIMS) 的結果無顯著變化。有 12.2% 的病人，BARS 整體分

數較延伸試驗基線值改善，而有 5.1% 的病人為惡化。

- 評估延伸試驗期間哥倫比亞自殺嚴重度評量表 (C-SSRS) 數據，顯示有 4 位 (2.8%) 病人的自殺意念較基線點惡化，有 7 位病人 (4.9%) 出現自殺傾向，無人有自殺或企圖自殺行為。
- 正性和負性症狀量表 (PANSS)、嚴重度臨床整體評估表 (CGI-S)、思覺失調症憂鬱量表 (CDSS) 自延伸試驗基線點的變化量，皆無顯著差異 (請參見下表)。

	自 6 週核心試驗基線點的 改變量, LSM ± SE	p 值	自延伸試驗基線點的 改變量, LSM ± SE	p 值
PANSS	-8.8 ± 1.1	< 0.0001	-1.5 ± 0.9	0.0836
CGI-S	-0.4 ± 0.1	< 0.0001	0.0 ± 0.1	0.6885
CDSS	-1.3 ± 0.3	0.0002	0.2 ± 0.3	0.6084

註：LSM 為 least squares mean (最小平方均值) 的縮寫，SE 為 standard error (標準誤) 的縮寫。

- 19 位 (12.8%) 病人顯示為治療失敗 (臨床反應不佳、潛在疾病惡化、或因不良事件停止治療)，其中 2 位為臨床反應不佳。治療至失敗時間 (TTF) 的中位數為 58 天 (95% CI: 22~86 天)。所有原因中斷治療者占 33.8% (50/148)，治療至所有原因中斷藥品的時間 (time to discontinuation for any reason) 中位數為 62 天 (95% CI: 30~75 天)。

### C. Lurasidone 劑量累增比較

依 Loebel 等人 (2015) 發表的計畫書，說明 D1050303 試驗是一項多國多中心、隨機分派、安慰劑對照、雙盲設計的臨床試驗[32, 33]。採兩階段隨機分派，針對符合資格<sup>e</sup>的病人，以 1:2:1 的方式隨機分派至 lurasidone 20 mg/day 組、lurasidone 80 mg/day 組、或 placebo 組治療，第 2 週時，評估所有病人的 PANSS 總分，若 lurasidone 80 mg/day 組病人的 PANSS 總分改善 ≥ 20%，則繼續以 lurasidone 80 mg/day 治療，若 PANSS 總分改善 < 20% (稱為 early nonresponder, ENR)，則再次隨機分派至 lurasidone 80 mg/day 或 lurasidone 160 mg/day 治療，另 lurasidone 20 mg/day 組和 placebo 組維持原來組別治療[32]。主要療效指標在評估第 6 週 lurasidone 20 mg/day 組和 lurasidone 80~160 mg/day 組相較於 placebo 組的 PANSS 總分改變量[33]。由於查無 D1050303 試驗結果已公開發表的研究論文，以下擷錄美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health) 臨床試驗登錄網站 (ClinicalTrials.gov) 的數據[33]：

<sup>e</sup> 收案資格為經 DSM-IV 診斷為思覺失調症，病程 ≥ 6 個月，PANSS 總分 ≥ 80 且妄想、思考欠組織、幻覺行為、不尋常思考內容項目至少有 2 項 ≥ 4 分，CGI-S ≥ 4 分，精神病症狀急性惡化未超過 2 個月，以及功能顯著惡化或住院以治療精神病急性惡化連續兩週或更短的時間。



- 412 人依 3 組分析，lurasidone 20 mg/day 組、lurasidone 80~160 mg/day 組、placebo 組的人數各為 101 人、199 人、和 112 人。未完成試驗的人數各占 26.7% (27/101)、27.1% (54/199)、37.5% (42/112)。
- 分析主要療效指標，顯示正性和負性症狀量表 (PANSS) 總分自基線值至第 6 個月的改變量 (請參見下表) 於 lurasidone 20 mg/day 組相較於 placebo 組未達到顯著差異，僅 lurasidone 80~160 mg/day 組較 placebo 組有顯著改善，最小平方均值差 (least square mean difference, LSMD) 依序為 -3.1 (95% CI: -8.4~2.2; p = 0.255) 和 -10.3 (95%: -14.9~-5.7; p < 0.001)。第 6 週 PANSS 總分可以較基線值改善 ≥ 20 分者 (次要指標)，三組各占 43.6% (44/101)、26.8% (53/198)、65.2% (73/112); lurasidone 20 mg/day 組相較於 placebo 組的勝算比 (odds ratio, OR) 為 1.5 (95% CI: 0.8~2.5; p = 0.173)，lurasidone 80~160 mg/day 組相較 placebo 組的 OR 為 3.2 (95% CI: 2.0~5.2; p < 0.001)。

基線點至第 6 週	lurasidone 20	lurasidone 80~160	placebo 組
	mg/day 組	mg/day 組	
	101 人	198 人	112 人
PANSS 總分, LSM ± SE	-17.6 ± 1.9	-24.9 ± 1.4***	-14.5 ± 1.9
CGI-S 分數, LSM ± SE	-0.93 ± 0.1	-1.30 ± 0.1***	-0.73 ± 0.1

註：LSM 為 least squares mean (最小平方均值) 的縮寫，SE 為 standard error (標準誤) 的縮寫。\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.05；\*\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.01；\*\*\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.001。

- 次要療效指標結果分析，顯示：
  - 嚴重度臨床整體評估表 (CGI-S) 分數自基線值至第 6 個月的改變量於 lurasidone 20 mg/day 組相較於 placebo 組未達到顯著差異，僅 lurasidone 80~160 mg/day 組較 placebo 組有顯著改善，LSMD 依序為 -0.20 (95% CI: -0.49~0.09; p = 0.169) 和 -0.57 (95%: -0.83~-0.32; p < 0.001)。
  - 僅有 379 位病人具足夠數據可以分析蒙氏憂鬱量表 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) 總分<sup>f</sup>的變化量，結果顯示僅 lurasidone 80~160 mg/day 組顯著較 placebo 組改善 (請參見下表)。

基線點至第 6 週	lurasidone 20	lurasidone 80~160	placebo 組
	mg/day 組	mg/day 組	
	93 人	178 人	108 人
MADRS 總分, LSM ± SE	-2.0 ± 0.6	-3.7 ± 0.4**	-1.7 ± 0.5
相較於 placebo 組之 LSMD	-0.3 (-1.8~1.2)	-2.0 (-3.3~-0.7)	

<sup>f</sup> 蒙氏憂鬱量表 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) 共有 10 題，各題分數從 0 分至 6 分，0 分表示正常，6 分表示最嚴重的狀態，總分介於 0 至 60 分，分數愈高表示愈嚴重。

註：LSM 為 least squares mean (最小平方均值) 的縮寫，SE 為 standard error (標準誤) 的縮寫，LSMD 為 least square mean difference (最小平方均值差)。\* 意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.05；\*\* 意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.01。

- 第 2 週沒有反應者 (PANSS 總分改善 < 20%) 在隨機分派為 lurasidone 80 mg/day (52 人) 或 lurasidone 160 mg/day (43 人) 治療後，第 2 週至第 6 週 PANSS 總分的改變量依序為  $-8.9 \pm 2.2$  和  $-16.6 \pm 2.5$ ，兩組病人的 LSMD 為  $-7.7$  (95% CI:  $-14.3 \sim -1.1$ ;  $p = 0.023$ )，顯示調高劑量為 lurasidone 160 mg/day 者顯著較維持原治療劑量者有較佳的改善程度。但 CGI-S 兩種模式相當 (請參見下表)。

第 2 週至第 6 週	lurasidone 80 mg/day	lurasidone 160 mg/day
	52 人	43 人
PANSS 總分, LSM $\pm$ SE	$-8.9 \pm 2.2$	$-16.6 \pm 2.5^*$
CGI-S 分數, LSM $\pm$ SE	$-0.61 \pm 0.1$	$-0.96 \pm 0.1$

註：LSM 為 least squares mean (最小平方均值) 的縮寫，SE 為 standard error (標準誤) 的縮寫。\* p 值 < 0.05。

#### D. Lurasidone 停藥試驗

D1050238 試驗 (Tandon 2016[27]) 是一項多中心、隨機分派、安慰劑對照、雙盲設計的臨床試驗，分為兩個階段，第一階段為 12 至 24 週開放作業方式 (open-label) 的 lurasidone (劑量範圍：40 mg/day 至 80 mg/day) 單組治療期，第二階段為 28 週的隨機分派治療期，將第一階段至少達到 12 週穩定狀況的病人隨機分派至 lurasidone 組 (起始劑量同第一階段最終劑量) 或 placebo 組再治療 28 週，主要療效指標是復發的時間 (time to relapse)。以下簡扼說明試驗結果：

- 共計 676 位病人進入第一階段，有 285 位病人進入第二階段，但有 391 位病人 (57.8%) 未進入第二階段，在 383 未中斷治療者中，有 11.5% (44/383) 未達到穩定狀態 (即 PANSS 總分  $\leq 70$  分，各正性症狀項目和一般精神病理症狀第 8 項 [不合作] 皆  $\leq 4$  分，以及 CGI-S < 4 分)，有 21.9% (84/383) 是因不良事件，有 12.0% (46/383) 是因治療反應不佳，有 25.1% (96/383) 撤回同意書。
- 針對 285 位進入第二階段的病人，當他們在第一階段開放作業方式時，lurasidone 的平均日劑量為 67.7 mg，其中使用 80 mg/day 者占 73.2%，平均治療時間為 17.8 週。平均 PANSS 總分自 90.1 分下降至 54.4 分，CGI-S 從 4.5 分下降至 2.7 分。
- 285 位達到穩定病況者被隨機分派為 lurasidone 組 (144 人) 或 placebo 組 (141 人) 治療。第二階段期間，lurasidone 的平均日劑量為 78.9 mg，使用 80 mg/day 者占 78.5%。合併治療的藥品於兩組的使用狀況為：抗焦慮藥各占 26.4% 和

- 25.5%，抗憂鬱劑各占 23.6%和 27.7%，鎮靜或安眠藥各占 13.2%和 23.4%，抗膽鹼藥各占 10.4%和 13.5%。
- 第二階段兩組各有 47.9% (69/144) 和 58.2% (82/141) 的病人中斷治療，其中因為觀察到復發情形而停止者各有 29.9% (43/144) 和 41.1% (58/141)。復發原因最常見者為治療反應不佳或潛在疾病惡化，分別占 37.2% (16/43) 和 41.4% (24/58)，其次為 PANSS 於任一次訪視在敵意或不合作的項目分數 $\geq 5$ 分，或在不尋常思考內容、妄想、思考欠組織、幻覺行為項目至少 2 項 $\geq 5$ 分，分別占 37.2% (16/43) 和 50.0% (29/58)。
  - 第二階段分析顯示 lurasidone 組復發的時間顯著比 placebo 組晚，風險比(Cox model hazard ratio) 為 0.663 (95% CI: 0.447~0.983,  $p = 0.041$ )。第二階段第 28 週結束，估計 lurasidone 組和 placebo 組復發的機率各為 42.2%和 51.2%。第二階段任何原因中斷治療的比率依序為 47.9%和 58.2%，估計第 28 週所有原因中斷治療的機率為 58.2%和 69.9% ( $p = 0.070$ )。
  - 依最後觀察值 (LOCF) 差補法之共變數分析 (ANCOVA)，顯示 placebo 組在第二階段的 PANSS 總分和 CGI-S 分數改變量顯著比 lurasidone 組惡化(請參見下表)。

	lurasidone 組	placebo 組	p 值
PANSS 總分	+8.3	+12.4	0.029
CGI-S 分數	+0.4	+0.7	0.015

- 第一階段開放作業方式的 676 位病人最常出現 ( $\geq 5\%$ ) 的不良事件為靜坐不能 (13.9%)、頭痛 (11.4%)、噁心 (10.2%)、失眠 (9.2%)、嘔吐 (5.3%)、焦慮 (5.3%)、嗜睡 (5.0%)，第二階段盲性期間，lurasidone 組 144 位病人最常見的不良事件為思覺失調症惡化 (7.6%) 和失眠 (6.3%)，placebo 組 141 位病人最常見的不良事件亦為思覺失調症惡化 (9.2%) 和失眠 (7.1%)。
- 根據哥倫比亞自殺嚴重度評量表 (C-SSRS) 分析，約有 46.2% 的病人先前已有自殺意念或行為。在第一階段，有 6.3% 的病人出現自殺意念；第二階段，lurasidone 組和 placebo 組各有 1.4% 和 3.5% 的病人出現自殺意念；無嘗試自殺行為發生。
- lurasidone 組的體重、脂質、血糖和泌乳素在第一階段或第二階段，只有些為變化。錐體外症狀評估量表 (SARS)、靜坐不能評估量表 (BARS)、遲發性運動困難評估表 (AIMS) 評分在無或輕微等級。

#### E. 6 週試驗

6 週治療期的 RCT 試驗包括 D1050006 (Ogasa 2013[19])、D1050049 (Potkin 2015[20])、D1050196 (Nakamura 2011[21])、D1050229 (Nasrallah 2013[22])、D1050231 (Meltzer 2011[23])、D1050233 (Loebel 2013a[24]) 等試驗，其中 D1050006、D1050049、D1050196 為第二期 RCTs，並以簡式精神評定量表 (Brief

Psychiatric Rating Scale, BPRS<sup>§</sup>)總分的變化量做為主要療效指標，其餘為第三期 RCTs，並以 PANSS 總分的變化量做為主要療效指標。

除 D1050229 試驗未特別指出是否為住院病人(2 個月內發生症狀急性惡化)外，其餘 D1050006、D1050049、D1050196、D1050231、D1050233 試驗的病人群主要為因症狀急性惡化住院的病人；D1050006、D1050049、D1050196 等 3 項 RCTs 的收案標準皆要求 BPRS 總分 $\geq 42$ ，正性和負性症狀量表 (PANSS) 的正性項目至少有 2 項分數 $\geq 4$ ，嚴重度臨床整體評估表 (CGI-S) 分數 $\geq 4$ ；D1050229、D1050231、D1050233 等 3 項 RCTs 的收案標準則皆要求 CGI-S) 分數 $\geq 4$ ；PANSS 總分 $\geq 80$ ，且妄想、思考欠組織、幻覺行為、不尋常思考內容、多疑項目至少有 2 項 $\geq 4$  分。

以下擷錄 6 項 RCTs 的療效與安全性結果：

a. 療效結果：

- D1050006、D1050049、D1050196 試驗 (第二期 RCTs) 是以簡式精神評定量表 (BPRS) 總分的變化量做為主要療效指標，比較 lurasidone 組和 placebo 組的差異，惟 3 項臨床試驗於 BPRS 的改變量分析結果，呈現不一致的情形。結果顯示：
  - D1050006 試驗中無論是 lurasidone 40 mg/day 組或 lurasidone 120 mg/day 組的改善程度皆顯著較 placebo 組多，兩組相對於 placebo 組的最小平方均值差 (LSMD)  $\pm$  標準誤 (SE) 依序為  $-5.6 \pm 2.1$  ( $p = 0.018$ ) 和  $-6.7 \pm 2.2$  ( $p = 0.004$ )，相較於 placebo 組的 Cohen'd 效果量 (effect size) 依序為 0.53 和 0.65；若病人的 BPRS 總分較基線值減少 $\geq 20\%$ 或其臨床整體改善評估表 (Clinical Global Impression Scale-Improvement, CGI-I) 分數為 1 或 2 分，則稱為有反應者 (responder)，三組達到治療反應的比率依序為 51.0%、44.7%、和 18.4%，lurasidone 40 mg/day 組或 lurasidone 120 mg/day 組皆顯著高於 placebo 組 (兩組  $p < 0.005$ )。
  - D1050196 試驗中 lurasidone 80 mg/day 組的改善程度亦顯著 ( $p = 0.0118$ ) 較 placebo 組多，兩組的變化量依序為  $-8.9 \pm 1.4$  (95% CI:  $-11.5 \sim -6.2$ ) 和  $-4.2 \pm 1.4$  (95% CI:  $-6.9 \sim -1.5$ )，Cohen'd 效果量為 0.39。
  - D1050049 試驗中，無論 lurasidone 20 mg/day 組、lurasidone 40 mg/day 組、lurasidone 80 mg/day 組、或 haloperidol 10 mg/day 組，相較於 placebo 組的改善程度皆未達到統計上的顯著差異。觀察 D1050049 試驗的 placebo 組最小平方均值 (LSM) 相較於 D1050006 試驗和 D1050196 試驗的 placebo

<sup>§</sup> 簡式精神評定量表 (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) 包含 18 個項目，以 1 分到 7 分評分，1 分表示不存在，7 分表示極嚴重，總分介於 18 至 126 分，分數愈高表示思覺失調症的症狀愈嚴重。

組，皆有較多的變化量（請參見下表）。

研究編號	組別	分派 人數	ITT/分析 人數	BPRS, LSM	SE	effect size
D1050006	lurasidone 40 mg/day	50	49	-9.4*	1.6	0.53
Ogasa 2013 [19]	lurasidone 120 mg/day	49	47	-11.0**	1.6	0.65
	placebo	50	49	-3.8	1.6	
	lurasidone 20 mg/day	71	71	-5.0	1.4	
D1050049	lurasidone 40 mg/day	67	65	-5.2	1.4	
Potkin 2015 [20]	lurasidone 80 mg/day	71	70	-8.0	1.4	
	haloperidol 10 mg/day	72	72	-9.8	1.4	
	placebo	72	71	-7.9	1.4	
D1050196	lurasidone 80 mg/day	90	90	-8.9*	1.3	0.39
Nakamura 2011[21]	placebo	90	90	-4.2	1.4	

註：ITT 為 intent-to-treat（治療意向族群）的縮寫，LSM 為 least squares mean（最小平方均值）的縮寫，SE 為 standard error（標準誤）的縮寫。\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.05；\*\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.01。

- D1050229、D1050231、D1050233 試驗（第三期 RCTs）是以正性和負性症狀量表（PANSS）總分（total）的變化量做為主要療效指標，並以重複測量混合效果模型（MMRM）分析比較 lurasidone 組和 placebo 組的差異。3 項 RCTs 的 lurasidone 80 mg/day 組皆顯著優於 placebo 組，lurasidone 40 mg/day 組和 lurasidone 120 mg/day 組則有不一致的情形，1 項 RCT 顯示 lurasidone 160 mg/day 組優於 placebo 組（請參見表六）：
  - 以 lurasidone 40 mg/day 組來看，D1050229 試驗相較於 placebo 組未達到統計上顯著差異，但 D1050231 試驗的改善程度則顯著優於 placebo 組。
  - 以 lurasidone 80 mg/day 組來看，於 D1050229、D1050231、D1050233 試驗皆顯著優於 placebo 組。
  - 以 lurasidone 120 mg/day 組來看，D1050229 試驗相較於 placebo 組未達到統計上顯著差異，但 D1050231 試驗的改善程度則顯著優於 placebo 組。
  - 以 lurasidone 160 mg/day 組來看，僅 D1050233 試驗有此治療組別，結果顯示改善程度則顯著優於 placebo 組。
  - D1050231 試驗的 olanzapine 15 mg/day 組顯著優於 placebo 組；D1050233 試驗的 quetiapine XR 600 mg/day 組顯著優於 placebo 組。
- D1050006（Ogasa 2013[19]）、D1050049（Potkin 2015[20]）、D1050196（Nakamura 2011[21]）、D1050229（Nasrallah 2013[22]）、D1050231（Meltzer 2011[23]）、D1050233（Loebel 2013a[24]）等試驗各組在 PANSS 正性症狀、負性症狀、一般精神病理症狀的計分、嚴重度臨床整體評估表（CGI-S）計

分和蒙氏憂鬱量表 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) 總分的變化量請參見表七。

表六 6週隨機分派對照試驗之 PANSS 總分變化

研究編號	組別	分派 人數	ITT/分析 人數	PANSS total			
				LSM	SE	effect size	responder, %
<b>第二期臨床試驗</b>							
D1050006	lurasidone 40 mg	50	49	-14.0	2.7	0.42	-
Ogasa 2013 [19]	lurasidone 120 mg	49	47	-17.0**	2.7	0.6	-
	placebo	50	49	-6.2	2.7	-	-
	lurasidone 20 mg	71	71	-7.1	2.3	-	-
D1050049	lurasidone 40 mg	67	65	-7.2	2.4	-	-
Potkin 2015[20]	lurasidone 80 mg	71	70	-13.6	2.3	-	-
	haloperidol 10 mg	72	72	-16.0	2.3	-	-
	placebo	72	71	-12.3	2.3	-	-
D1050196	lurasidone 80 mg	90	90	-14.1	2.1	0.44	44.4**
Nakamura 2011[21]	placebo	90	90	-5.5	2.2	-	26.7
<b>第三期臨床試驗</b>							
D1050229 Nasrallah 2013[22]	lurasidone 40 mg	125	121	-19.2	1.7	-	57.9
	lurasidone 80 mg	123	118	-23.4*	1.8	-	66.9
	lurasidone 120 mg	124	123	-20.5	1.8	-	65.0
	placebo	128	124	-17.0	1.8	-	54.0
D1050231 Meltzer 2011[23]	lurasidone 40 mg	120	118	-25.7***	2	-	-
	lurasidone 120 mg	119	118	-23.6*	2.1	-	-
	olanzapine 15 mg	123	121	-28.7***	1.9	-	74.0***
	placebo	116	114	-16.0	2.1	-	49.0
D1050233 Loebel 2013a[24]	lurasidone 80 mg	125	125	-22.2***	1.8	0.58	65.0***
	lurasidone 160 mg	121	121	-26.5***	1.8	0.83	79.0***
	quetiapine XR 600 mg	120	116	-27.8***	1.8	-	79.0***
	placebo	122	120	-10.3	1.8	-	41.0

註：ITT 為 intent-to-treat (治療意向族群) 的縮寫，LSM 為 least squares mean (最小平方均值) 的縮寫，SE 為 standard error (標準誤) 的縮寫。Responder 是指在第 6 週時 PANSS 總分相較於基礎值改善  $\geq 20\%$  者。\* 意指相較於 placebo 組，p 值  $< 0.05$ ；\*\* 意指相較於 placebo 組，p 值  $< 0.01$ 。

表七 6週隨機分派對照試驗之次要療效指標 (LSM ± SE)

研究編號	組別	分析 人數	PANSS				CGI-S	MADRS
			positive	negative	general	cognitive		
第二期臨床試驗								
D1050006 [19]	lurasidone 40 mg	49	-4.6±0.8 *	-2.7±0.8	-5.8±1.5	-	-0.8±0.2 **	-
	lurasidone 120 mg	47	-5.1±0.8 **	-4.0±0.8 *	-7.8±1.5*	-	-0.8±0.1	-
	placebo	49	-1.8±0.8	-1.0±0.8	-2.5±1.5	-	-0.1±0.1	-
D1050049 [19]	lurasidone 20 mg	71	-	-	-	-	-0.5±0.1	-1.3±0.97
	lurasidone 40 mg	65	-	-	-	-	-0.4±0.1	-1.1±1
	lurasidone 80 mg	70	-	-	-	-	-0.8±0.1	-2.5±0.98
	haloperidol 10 mg	72	-	-	-	-	-0.8±0.1	-2.7±0.96
	placebo	71	-	-	-	-	-0.7±0.1	-1.9±0.97
D1050196 [21]	lurasidone 80 mg		-4.3±0.7	-2.9±0.5	-7±1.1	-2.1±0.4	-0.6±0.1	-2.9±0.8
	placebo		-1.7±0.7	-1.3±0.5	-2.7±1.2	-0.5±0.4	-0.2±0.1	-0.1±0.9
第三期臨床試驗								
D1050229 [22]	lurasidone 40 mg	121	-6.5±0.6	-4.5±0.4	-8.6±0.9	-	-1.1±0.1	-3.3±0.5
	lurasidone 80 mg	118	-8.6±0.6 ***	-4.8±0.4	-10.3±0.9	-	-1.4±0.1 *	-4.3±0.5
	lurasidone 120 mg	123	-7.5±0.6 *	-4.4±0.4	-9.3±0.9	-	-1.2±0.1	-2.9±0.5
	placebo	124	-5.3±0.6	-4.2±0.4	-8.4±0.9	-	-1.0±0.1	3.4±0.5
D1050231 [23]	lurasidone 40 mg	118	-7.7±0.7 *	-6.0±0.5 **	-12.4±1* *	-4.2±0.3 **	-1.5±0.1 **	-3.5±0.5
	lurasidone 120 mg	118	-7.5±0.7 *	-5.2±0.6 *	-11.1±1* *	-4.0±0.4 *	-1.4±0.1 *	-3.2±0.6
	olanzapine 15 mg	121	-9.3±0.7 ***	-6.2±0.5 ***	-13.3±0.9 ***	-4.6±0.3 ***	-1.5±0.1 ***	-5.0±0.5 **
	placebo	114	-5.4±0.7	-3.6±0.5	-7.8±1	-2.7±0.4	-1.1±0.1	-2.8±0.6
D1050233 [24]	lurasidone 80 mg	125	-7.7±0.6 ***	-5.1±0.4 ***	-10.0±0.8 ***	-	-1.5±0.1 ***	-4.0±0.5 ***
	lurasidone 160 mg	121	-9.2±0.6 ***	-5.5±0.4 ***	-12.3±0.8 ***	-	-1.7±0.1 ***	-4.4±0.5 ***
	quetiapine XR 600 mg	116	-9.7±0.6 ***	-5.4±0.4 ***	-12.9±0.8 ***	-	-1.7±0.1 ***	-4.3±0.5 ***
	placebo	120	-3.9±0.6	-2.2±0.5	-5.0±0.9	-	-0.9±0.1	-1.0±0.5

註：\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.05；\*\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.01。

## b. 3 項第二期 RCTs 的安全性結果：

- D1050006 試驗中 lurasidone 組最常出現的不良事件為噁心 (16.2%)、鎮靜 (16.2%)、靜坐不能 (11.1%)、頭暈 (11.1%)、頭痛 (11.1%)。其中 lurasidone 120 mg/day 組在噁心 (22.4%) 和靜坐不能 (14.3%) 的發生率顯著高於 placebo 組 (4.0% 和 0%)，比 lurasidone 40 mg/day 組也有較高的趨勢 (10.0% 和 8.0%)。
- D1050049 試驗中，lurasidone 組最常出現的不良事件為鎮靜 (15.3%)、消化不良 (13.4%)、噁心 (13.4%)、靜坐不能 (12.4%)，其中 lurasidone 80 mg/day 組較 lurasidone 20 mg/day 組或 lurasidone 40 mg/day 組有較多的病人發生噁心、嘔吐、嗜睡、和疲憊。haloperidol 10 mg/day 組常見的不良事件為錐體外徑障礙 (20.8%)、鎮靜 (19.4%)、靜坐不能 (19.4%)、肌張力不全 (15.3%)、失眠 (13.9%)、嗜睡 (12.5%)。
- D1050196 試驗中，lurasidone 80 mg/day 組最常出現的不良事件為噁心 (16.7%)、頭痛 (11.1%)、便秘 (11.1%)、嘔吐 (11.1%)、消化不良 (11.1%)、嗜睡 (11.1%)、失眠 (10.0%)、鎮靜 (10.0%)，其中噁心的發生率顯著高於 placebo 組 (3.3%)。
- 3 項第二期 RCTs 中，lurasidone 組錐體外症狀評估量表 (SARS)、靜坐不能評估量表 (BARS)、遲發性運動困難評估表 (AIMS) 的改變量與 placebo 組無顯著差異，但 D1050049 試驗的 haloperidol 10 mg/day 組顯著較 placebo 組惡化 (請參見下表)。

研究編號	組別	人數	SARS	BARS	AIMS
D1050006	lurasidone 40 mg	50	0.1 ± 1.2	0.3 ± 2.9	0.6 ± 2.8
Ogasa 2013 [19]	lurasidone 120 mg	49	0.0 ± 1.1	0.8 ± 2.7	0.3 ± 2.4
	placebo	50	-0.1 ± 0.9	0.1 ± 2.6	0.7 ± 2.6
	lurasidone 20 mg	71	0.5 ± 1.9	-0.2 ± 2.5	0.6 ± 2.8
D1050049	lurasidone 40 mg	67	-0.2 ± 1.4	0.3 ± 2.3	0.3 ± 3.2
Potkin 2015 [20]	lurasidone 80 mg	71	0.2 ± 1.6	0.3 ± 2.4	0.0 ± 1.6
	haloperidol 10 mg	72	1.2 ± 3.3**	0.5 ± 3.6***	1.6 ± 4.0***
	placebo	72	0.2 ± 1.9	-0.1 ± 1.9	-0.1 ± 2.6
D1050196 Nakamura 2011[21]	lurasidone 80 mg	90	0.2 ± 1.4	0.2 ± 0.9*	0.3 ± 2.1
	placebo	90	0.1 ± 1.3	-0.1 ± 0.7	0.5 ± 2.5

註：\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.05；\*\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.01。

- D1050006、D1050049、D1050196 試驗 lurasidone 組自基線值的體重變化量與 placebo 組無顯著差異 (請參見表八)。



表八 6 週隨機分派對照試驗之體重變化

研究編號	組別	人數	體重變化量	體重增加≥ 7%
<b>第二期臨床試驗</b>				
D1050006	lurasidone 40 mg	48	0.3 ± 2.2	-
Ogasa 2013 [19]	lurasidone 120 mg	49	0.2 ± 2.6	-
	placebo	49	0.0 ± 2.9	-
	lurasidone 20 mg	71	-0.2 ± 2.6	1.5%
D1050049	lurasidone 40 mg	67	0.0 ± 3.6	3.0%
Potkin 2015 [20]	lurasidone 80 mg	71	0.9 ± 4.2	5.7%
	haloperidol 10 mg	72	0.1 ± 3.1	4.3%
	placebo	72	0.1 ± 3.0	2.9%
D1050196 Nakamura 2011[21]	lurasidone 80 mg	89	0.9	6.7%
	placebo	90	0.5	7.8%
<b>第三期臨床試驗</b>				
	lurasidone 40 mg	122	0.9 ± 2.8	9.0%
D1050229 Nasrallah 2013[22]	lurasidone 80 mg	118	1.3 ± 3.1	9.3%
	lurasidone 120 mg	124	0.6 ± 2.9	6.5%
	placebo	124	0.3 ± 2.7	3.2%
	lurasidone 40 mg	119	1.0 ± 2.9	7.6%
D1050231 Meltzer 2011[23]	lurasidone 120 mg	118	1.0 ± 2.2	4.2%
	olanzapine 15 mg	122	4.1 ± 4.3***	34.4%
	placebo	116	0.6 ± 2.7	7.0%
	lurasidone 80 mg	116	0.6 ± 2.6*	4.3%
D1050233 Loebel 2013a[24]	lurasidone 160 mg	113	0.6 ± 3.1	4.4%
	quetiapine XR 600 mg	111	2.1 ± 3.3***	15.3%
	placebo	115	0.1 ± 2.5	2.6%

註：\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.05；\*\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.01；  
\*\*\*意指相較於 placebo 組，p 值 < 0.001。

- 3 項 RCTs 各組的血糖變化相近。D1050196 試驗 lurasidone 80 mg/day 組的 HbA1c 改變量顯著 (p < 0.05) 較 placebo 組增加較多，分別為 0.1% 比 0.0%；D1050006 試驗和 D1050049 試驗未提供 HbA1c 數據。
- 觀察校正的 QT (QTc) 間隔，D1050006 試驗無人比基線值增加 > 60 毫秒；

D1050049 試驗 lurasidone 80 mg/day 組有 1 位病人在服用第 1 次劑量後 1 小時，出現 QTc 間隔 > 60 毫秒，但之後未再發生。D1050196 試驗無人 QTc 間隔 > 500 毫秒。

c. 3 項第三期 RCTs 的安全性結果：

- D1050229 試驗中，lurasidone 組最常出現的不良事件為靜坐不能、頭痛、嗜睡、噁心、鎮靜等。治療期間發生 17 件嚴重不良事件，lurasidone 40 mg/day 組、lurasidone 80 mg/day 組、lurasidone 120 mg/day 組、placebo 組各有 2 人（1.6%）、3 人（2.5%）、6 人（4.8%）、5 人（3.9%）。其中 13 件嚴重不良事件為思覺失調症或精神病惡化，其他為局部癲癇發作、葡萄球菌感染、膽囊炎、乳酸脫氫酶（lactate dehydrogenase, LDH）上升。四組病人於靜坐不能評估量表（BARS）的整體臨床評估（Global Clinical Assessment）部分為中度到嚴重者，各占 2.5%、2.5%、4.0%、和 0.0%。錐體外症狀評估量表（SARS）從正常變為異常者，各占 6.6%、5.9%、6.5%、和 3.2%；遲發性運動困難評估表（AIMS）從正常至異常者，各占 4.9%、1.7%、2.4%、和 2.4%。
- D1050231 試驗中相較於 placebo 組，lurasidone 40 mg/day 組發生靜坐不能（11.8%）、激動（11.8%）、噁心（10.9%）、巴金森氏症（9.2%）的比率較高，lurasidone 120 mg/day 組發生靜坐不能（22.9%）、嗜睡（15.3%）、鎮靜（13.6%）、巴金森氏症（11.0%）的比率較高，olanzapine 15 mg/day 組發生體重增加（20.5%）、鎮靜（14.8%）、口乾（9.8%）、和靜坐不能（7.4%）的比率較高。靜坐不能評估量表（BARS）的整體臨床評估（Global Clinical Assessment）和錐體外症狀評估量表（SARS）的平均變化小且大多不具臨床意義；lurasidone 40 mg/day 組和 olanzapine 15 mg/day 組自基礎值的改變量相較於 placebo 組，不具顯著差異；lurasidone 120 mg/day 組則顯著高於 placebo 組。病人表示靜坐不能評估量表（BARS）、遲發性運動困難評估表（AIMS）、錐體外症狀評估量表（SARS）惡化的比率較 lurasidone 40 mg/day 組、olanzapine 15 mg/day 組、和 placebo 組高。
- D1050233 試驗中嚴重不良事件的發生率於 lurasidone 80 mg/day 組、lurasidone 160 mg/day 組、quetiapine XR 600 mg 組、placebo 組依序為 3.2%、3.3%、2.5%、5.8%。lurasidone 組發生靜坐不能、噁心、嗜睡的情形較 placebo 組高，quetiapine XR 600 mg 組發生頭暈、嗜睡、口乾、體重增加的情形較 placebo 組高。第 6 週四組的 BARS 總分改變量（LSM ± SE）依序為 -0.1 ± 0.1、0.1 ± 0.1、-0.2 ± 0.1、-0.1 ± 0.1，lurasidone 組 BARS 任一項症狀自無/輕微惡化到中至重度者少於 5%；SARS 平均分數的改變量（LSM ± SE）依序為 -0.01 ± 0.01、0.000 ± 0.01、-0.05 ± 0.01、-0.03 ± 0.01；四組於 AIMS 總分的變化皆僅少量或無變化。
- lurasidone 組相較於 placebo 組，未出現與治療相關的任何臨床重大 ECG 異常。觀察校正的 QT（QTc）間隔，D1050229 試驗 lurasidone 40 mg/day 組、

- lurasidone 80 mg/day 組、lurasidone 120 mg/day 組、和 placebo 組比基線值增加 $\geq 60$  毫秒的比率依序為 0.0%、1.7%、0.0%、0.8%，無人 QTc 間隔 $> 500$  毫秒。D1050231 試驗無人比基線值增加 $> 60$  毫秒或 QTc 間隔 $> 500$  毫秒。D1050233 試驗無人 QTc 間隔 $> 500$  毫秒。
- lurasidone 組自基線值的體重變化量與 placebo 組無顯著差異；然 D1050231 試驗 olanzapine 15 mg/day 組顯著比 placebo 組增加較多體重，分別為  $4.1 \pm 4.3$  kg 和  $0.6 \pm 2.7$  kg，且 6 週體重增加 $\geq 7\%$  者亦較 placebo 組多，分別為 34.4% 和 7.0%；D1050233 試驗 quetiapine XR 600 mg/day 組顯著比 placebo 組增加較多體重，分別為  $2.1 \pm 3.3$  kg 和  $0.1 \pm 2.5$  kg，6 週體重增加 $\geq 7\%$  者亦較多，分別為 15.3% 和 26%（請參見表八）。
  - 3 項 RCTs 各組的血糖變化與 placebo 組相近，惟 D1050231 試驗 lurasidone 120 mg/day 組和 olanzapine 15 mg/day 組各自的 HbA1c 變化量皆與 placebo 組有顯著差異，3 組的平均變化量（mean  $\pm$  SD）依序為  $0.06 \pm 0.29$ 、 $0.18 \pm 0.57$ 、 $-0.05 \pm 0.25$ （請參見表九）。
  - D1050231 試驗和 D1050233 試驗 lurasidone 組的總膽固醇和低密度脂蛋白膽固醇相較於 placebo 組，皆未達顯著差異；惟 D1050229 試驗 lurasidone 40 mg/day 組和 lurasidone 120 mg/day 組顯著異於 placebo 組，3 組的中位數改變量依序為  $-3.0$  mg/dL、 $-6.0$  mg/dL、 $-12.0$  mg/dL。此外，D1050231 試驗 olanzapine 15 mg/day 組和 D1050233 試驗 quetiapine XR 600 mg/day 組的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂的 6 週增加量，皆顯著多於 placebo 組（請參見表九）。

表九 6週第三期隨機分派對照試驗之代謝參數變化 (median change)

研究編號	組別	人數	Total	LDL	HDL	Triglycerides, mg/dL	人數	Glucose,	人數	HbA1c, %	人數	Prolactin,
			cholesterol, mg/dL	cholesterol, mg/dL	cholesterol, mg/dL			mg/dL		HbA1c, %		ng/mL
D1050229 Nasrallah 2013[22]	lurasidone 40 mg	102	-3.0*	-1.0	-1.0**	-5.5	109	2.0	111	0.0	111	-0.9
	lurasidone 80 mg	101	-7.0	-4.0	-2.0*	0.0	108	-2.5	110	0.0	110	1.3*
	lurasidone 120 mg	105	-6.0*	-4.0	0.0**	-5.0	106	0.0	118	0.0	118	2.4**
	placebo	103	-12.0	-8.0	-3.0	-6.0	116	2.0	105	0.0	105	0.4
D1050231 Meltzer 2011[23]	lurasidone 40 mg	119	-8.0	-4.0	-1.0	-3.0	119	-1.0	119	-0.1	119	0.7
	lurasidone 120 mg	118	-5.0	-5.0	0.0	4.5	118	-0.5	118	0.0**	118	4.5***
	olanzapine 15 mg	122	9.0***	7.0*	-2.0	24.0***	122	4.0	122	0.05***	122	3.8***
	placebo	116	-5.0	-4.0	-1.0	-1.0	116	1.0	116	0.0	116	-0.7
D1050233 Loebel 2013a[24]	lurasidone 80 mg	111	-4.0	-3.0	0.0*	-2.0	111	-1.0	109	0.1±0.4ζ	111	0.8
	lurasidone 160 mg	114	-7.5	-4.0	0.0	-9.0	112	0.0	111	0.01±0.28ζ	114	3.0***
	quetiapine XR 600 mg	107	6.0***	4.0**	0.0*	8.0*	107	3.0	104	0.03±0.31ζ	107	-0.3
	placebo	111	-7.0	-3.0	-3.0	-9.0	110	0.0	108	0.01±0.30ζ	111	-0.8

註：\*意指相較於 placebo 組，p 值< 0.05；\*\*意指相較於 placebo 組，p 值< 0.01；\*\*\*意指相較於 placebo 組，p 值< 0.001。ζ為 mean ± SD。

## F. 12 個月長期試驗

12 個月長期試驗有二，第一項為 D1050237 試驗，目的在評估 lurasidone 的安全性和耐受性；第二項為 D1050234 試驗，目的在比較 lurasidone 和 quetiapine XR 於復發時間的不劣效性試驗

### a. lurasidone 40 至 120 mg/day 比較 risperidone 2 至 6 mg/day

D1050237 試驗 (Citrome 2012[26]) 是在 2008 年 3 月至 2010 年 7 月間執行的一項多國多中心、隨機分派、雙盲、有效藥品對照、12 個月期之臨床試驗。比較 lurasidone 和 risperidone 於具臨床穩定病情<sup>h</sup>思覺失調症或分裂情感性疾患 (schizoaffective disorder) 的安全性和耐受性 (納入標準請參見附錄三)。試驗在 68 個臨床中心執行 (包括 3 個在泰國)，629 位病人被以 2:1 的方式隨機分派至 lurasidone 組 (427 人) 或 risperidone 組 (202 人) 治療，第 1 至 7 天 lurasidone 組的劑量為 80 mg/day，之後劑量可調整在 40 mg/day 至 120 mg/day 間，risperidone 組在第 1 和第 2 天的劑量為 2 mg/day，第 3 天為 4 mg/day，第 8 天起劑量可在 2 mg/day 至 6 mg/day 間調整。以下簡扼摘錄研究結果：

#### - 暴露天數和劑量

Lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組的平均 (mean ± SD) 治療天數為 196.8 ± 147.5 天和 220.5 ± 155.1 天，其中 52% 的 lurasidone 40~120 mg/day 組病人至少治療 168 天，51% 的 risperidone 2~6 mg/day 組病人至少治療 280 天。lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組的平均日劑量為 84.7 ± 21.8 mg 和 4.3 ± 1.0 mg，其中 60% 的 lurasidone 40~120 mg/day 組病人每天主要使用 80 mg，62% 的 risperidone 2~6 mg/day 組病人每天主要使用 4 mg，兩組在完成 12 個月治療的病人中，52% 使用 80 mg 的 lurasidone，55% 使用 4 mg 的 risperidone。

#### - 不良事件

- Lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組因治療出現的不良事件或嚴重不良事件相當。lurasidone 40~120 mg/day 組最常出現的前三大不良事件為噁心、失眠、鎮靜，發生率 (比 risperidone 2~6 mg/day 組) 依序為 16.7% 比 10.9%、15.8% 比 13.4%、14.6% 比 13.9%，risperidone 2~6 mg/day 組最常出現的前三大不良事件為體重增加、嗜睡、頭痛，發生率 (比 lurasidone 40~120 mg/day 組) 依序為 19.8% 比 9.3%、17.8% 比

<sup>h</sup> 臨床穩定病情是指在基線點前至少有 8 週處於非急性期，即 CGI-S 分數最高至 4 分，且至少 6 週沒有變動抗精神病藥品，至少 8 週沒有因精神病症而住院的紀錄，PANSS 在妄想、思考欠組織、幻覺行為、不尋常思考內容項目的分數 ≤ 4 分。

13.6%、14.9%比 10.0%。

- 病人陳述因治療出現的錐體外症狀（EPS）事件於兩組相當，各占 12.9%（54/419）和 15.8%（32/202）；其中巴金森氏症比率最高，依序為 4.3%和 5.4%，其次為肌張力不全（3.1%比 5.9%）和顫抖（3.1%比 3.0%）。
- 因為治療出現不良事件而中斷治療的比率，lurasidone 40~120 mg/day 組比 risperidone 2~6 mg/day 組高，依序為 21.5%(90/419)和 14.4%(29/202)。
- lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組治療至所有原因中斷藥品的時間（time to discontinuation for any reason）中位數依序為 181 天（95% CI: 143~217 天）和 293 天（95% CI: 179 天），以 Kaplan-Meier 法估計，第 12 個月任何原因中斷治療的機率為 64.3%比 52.2%（ $p = 0.018$ ）。
- 因治療出現和代謝相關的不良事件，lurasidone 40~120 mg/day 組比 risperidone 2~6 mg/day 組少，依序為 11.7%（49/419）和 20.8%（42/202）。兩組於總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、HbA1c 的改變量相當。lurasidone 40~120 mg/day 組高密度脂蛋白膽固醇減少量顯著（ $p = 0.007$ ）低於 risperidone 2~6 mg/day 組，平均改變量（mean change  $\pm$  SD）依序為  $-0.0 \pm 9.0$  mg/dL 和  $-2.2 \pm 9.1$  mg/dL。血糖的增加量顯著（ $p = 0.005$ ）少於 risperidone 2~6 mg/day 組，平均改變量依序為  $2.4 \pm 26.1$  mg/dL 和  $4.8 \pm 20.4$  mg/dL。泌乳素於男性或女性的增加量皆顯著（ $p$  值皆  $< 0.001$ ）少於 risperidone 2~6 mg/day 組，平均改變量依序為  $2.51 \pm 13.46$  ng/mL 和  $9.45 \pm 14.13$  ng/mL，以及  $5.16 \pm 34.89$  ng/mL 和  $33.90 \pm 53.31$  ng/mL。
- 出現自殺意念者有 9 例，lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組各占 1.4%（6/419）和 1.5%（3/202），兩組各有 1 例企圖自殺者。
- 兩組於 QTcF 皆無人比基線值增加  $> 60$  毫秒或 QTcF  $> 500$  毫秒。
- Lurasidone 40~120 mg/day 組的體重、BMI、腰圍改變量皆顯著不同於 risperidone 2~6 mg/day 組（請參見下表）。

mean change $\pm$ SD	lurasidone 40~120 mg/day 組	risperidone 2~6 mg/day 組	p 值
體重, kg	$-0.97 \pm 5.06$	$1.47 \pm 5.03$	$< 0.001$
BMI, kg/m <sup>2</sup>	$-0.33 \pm 1.71$	$0.53 \pm 1.76$	$< 0.001$
腰圍, cm	$-0.58 \pm 6.17$	$1.62 \pm 5.85$	$< 0.001$

- 兩組病人在基線點的遲發性運動困難評估表（AIMS）和錐體外症狀評估量表（SARS）分數皆低，於最後觀察值（LOCF）終點相較於基線點皆無顯著改變。lurasidone 40~120 mg/day 組病人於靜坐不能評估量表（BARS）總分顯著（ $p = 0.007$ ）比基線值多，而 risperidone 2~6 mg/day 組的改變量未達顯著差異；兩組平均變化量的差異達到統計上的顯著意義（請參見下表）。

	lurasidone 40~120 mg/day 組 n = 410	risperidone 2~6 mg/day 組 n = 198
BARS 變化量, LSM ± SE	0.12 ± 0.04	-0.07 ± 0.06
p 值	0.007	0.271
LSMD ± SE (p 值)	0.18 ± 0.07 (0.012)	
惡化者, n (%)	41 (10.0)	12 (6.1)
改善者, n (%)	22 (5.4)	15 (7.6)

註：LSM 為 least squares mean (最小平方均值) 的縮寫，SE 為 standard error (標準誤) 的縮寫，LSMD 為 least square mean difference (最小平方均值差)。

– 相對療效

- D1050237 試驗期間復發的比率為 18.8% (114/608)，復發係指 PANSS 總分比基線值惡化 30% 且 CGI-S > 3，或因精神病症再度住院，或出現自殺意念、攻擊他人的念頭 (homicidal ideation)、和/或傷害自己或他人的風險。lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組各占 20.0% (82/410) 和 16.2% (32/198)。以 Kaplan-Meier 法估計，第 12 個月的復發率依序為 26.5% 和 21.0%；lurasidone 40~120 mg/day 組相較於 risperidone 2~6 mg/day 組的復發風險比 (hazard ratio, HR) 為 1.31 (95% CI: 0.87~1.97; p = 0.194)，未滿足計畫執行前定義之 1.6<sup>i</sup> 不劣效性臨界值 (non-inferiority margin)。(請參見下表)

	lurasidone 40~120 mg/day 組 n = 410	risperidone 2~6 mg/day 組 n = 198
第 6 週復發率	0.098	0.102
第 12 個月復發率	0.265	0.210
危險比 (95% CI)	1.31 (0.87~1.97)	

- Lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組自基線點至第 12 月的正性和負性症狀量表 (PANSS) 總分皆有減少的趨勢，但兩組無統計上的顯著差異 (請參見下表)。兩組在正性症狀、負性症狀、一般精神病理症狀、認知部分的改變量亦無顯著差異 (請參見下表)。
- Lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組自基線點至第 12 月的嚴重度臨床整體評估表 (CGI-S) 分數皆有減少趨勢，惟兩組相當。
- Lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組自基線點至第 12 月的蒙氏憂鬱量表 (MADRS) 總分皆有減少趨勢，惟兩組相當 (請參見下表)。

<sup>i</sup> D1050237 試驗假設治療 1 年後的復發率為 35%。

LSM (95% CI)	lurasidone 40~120 mg/day 組	risperidone 2~6 mg/day 組
PANSS 總分	-4.7 (-6.4~-3.0)	-6.5 (-8.8~-4.3)
CGI-S 分數	-0.4 (-0.5~-0.3)	-0.4 (-0.5~-0.2)
MADRS 總分	-0.8 (-1.6~-0.0)	-2.4 (-3.4~-1.4)

第二項為 D1050234 試驗，目的在比較 lurasidone 和 quetiapine XR 於復發時間的不劣效性試驗

b. lurasidone 40 至 160 mg/day 比較 quetiapine XR 200 至 800 mg/day

D1050234 試驗是 D1050233 的延伸試驗，主要目的在比較於 6 週 D1050233 試驗有反應者<sup>j</sup>，持續以 lurasidone 或 quetiapine XR 治療的復發時間(time to relapse of psychotic symptoms)。研究定義不劣效性臨界值為 1.93，定義精神病症復發的標準為下列三項之任一項：1) 自 D1050233 試驗的第 42 天起，PANSS 總分惡化 $\geq 30\%$ 且 CGI-S  $\geq 3$ ；2) 因精神病症惡化而再度住院；或 3) 出現自殺意念、攻擊他人的念頭和/或傷害風險。

D1050233 試驗有 353 人完成 6 週的雙盲治療階段，其中 292 人 (82.7%) 仍以盲化方式進入 D1050234 試驗。D1050233 試驗中接受 lurasidone 80 mg/day 或 lurasidone 160 mg/day 治療的病人在 D1050234 試驗中可在 40 mg/day 至 160 mg/day 間調整劑量 (lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組)，原接受 placebo 的病人改成接受 lurasidone 40 mg/day 至 160 mg/day 治療 (placebo/lurasidone 40~160 mg 組)，原接受 quetiapine XR 600 mg/day 的病人持續治療，劑量可在 200 mg/day 至 800 mg/day 間調整 (quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組)。

- 常用劑量

在 12 個月治療期間，lurasidone 的日劑量使用為 40 mg、80 mg、120 mg、160 mg 者各占 2.6% (4/151)、11.9% (18/151)、57.6% (87/151)、27.8% (42/151)；quetiapine XR 的日劑量使用為 200 mg、400 mg、600 mg、800 mg 者各占 1.2% (1/85)、10.6% (9/85)、56.5% (48/85)、31.8% (27/85)。

- 相對療效

- 以 Kaplan-Meier 法估計，lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組和 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組第 12 個月的復發率依序為 23.7% 和 33.6%，風險比 (HR) 為 0.728 (95% CI: 0.410~1.295)，信賴區間上界小

<sup>j</sup> 反應者是指 D1050233 試驗中，無論是以 lurasidone 80 mg/day、lurasidone 160 mg/day、或是 quetiapine XR 600 mg/day 治療 6 週者，在第 42 天的 PANSS 總分比基線值進步 $\geq 20\%$ 且 CGI-S  $\leq 4$  分者。



於計畫執行前定義的不劣效性臨界值 (1.93)，顯示對於精神病症復發而言，lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組不劣效於 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組。

- 以 Kaplan-Meier 法事後估計第 12 個月的住院率，顯示 lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組顯著 ( $p < 0.05$ ) 低於 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組，估計住院率依序為 9.8% 比 23.1%，HR 為 0.433 (95% CI: 0.188~0.995)。
- lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組於正性和負性症狀量表 (PANSS) 總分和正性症狀分數的第 12 個月減少量皆顯著比 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組多，而在 PANSS 負性症狀分數、嚴重度臨床整體評估表 (CGI-S) 分數、蒙氏憂鬱量表 (MADRS) 總分、負性症狀 16 項量表 (16-item Negative Symptom Assessment Scale, NSA-16) 總分的改變量兩組相當 (請參見下表)。

改變量 LS mean $\pm$ SE	lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組	placebo/lurasidone 40~160 mg 組	quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組
分派人數	151	56	85
分析人數	132	52	72
PANSS total	-5.0 $\pm$ 1.4**	-13.1 $\pm$ 2.6	+1.7 $\pm$ 2.1
PANSS positive	-1.5 $\pm$ 0.4**	-3.4 $\pm$ 0.8	0.7 $\pm$ 0.6
PANSS negative	-0.9 $\pm$ 0.4	-3.6 $\pm$ 0.6	-0.8 $\pm$ 0.5
CGI-S	0.0 $\pm$ 0.1	-0.7 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1
MADRS	0.1 $\pm$ 0.6	-1.3 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.8
NSA-16	-3.7 $\pm$ 0.8	-	-4.3 $\pm$ 1.1

註： \*\*意指相較於 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組， $p$  值  $< 0.01$ 。

#### - 安全性比較

- 三組於 QTcF 皆無人比基線值增加  $\geq 60$  毫秒或 QTcF  $> 500$  毫秒。
- 最常出現的前三大不良事件在 lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組為靜坐不能 (12.6%)、頭痛 (10.6%)、失眠 (7.9%)；在 placebo/lurasidone 40~160 mg 組為巴金森氏症 (16.1%)、靜坐不能 (10.7%)、噁心 (10.7%)；在 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組為思覺失調症惡化 (15.3%)、失眠 (9.4%)、頭痛 (9.4%)。
- 在 12 個月治療期間，病人陳述出現錐體外症狀有關的不良事件發生率於 lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組、placebo/lurasidone 40~160 mg 組、quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組依序為 11.9%、21.4%、3.5%。使用抗膽鹼性藥物的比率依序為 19.2%、21.4%、和 5.9%。
- 第 6 個月和第 12 個月的體重改變量於 lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組和 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組相當；體重增加  $\geq 7\%$  者在 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組有較高的趨勢，兩組在第 6 個

月和第 12 個月的比率依序為 13.6% 比 27.5%，以及 11.5% 比 15.2%（請參見下表）。兩組於 BMI 和腰圍的改變量相當。

	lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組		placebo/lurasidone 40~160 mg 組		quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組	
	人數	改變量	人數	改變量	人數	改變量
體重, kg, mean ± SD						
第 6 個月	103	1.3 ± 4.0	39	0.4 ± 4.6	51	2.4 ± 6.3
第 12 個月	78	0.7 ± 3.4	29	0.3 ± 4.9	33	1.2 ± 4.6
體重增加 ≥ 7% 者, n(%)						
第 6 個月	103	14 (13.6)	39	4 (10.3)	51	14 (27.5)
第 12 個月	78	9 (11.5)	29	4 (13.8)	33	5 (15.2)

- 第 6 個月和第 12 個月的代謝有關參數之改變量於 lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組和 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組相當（請參見下表）。

Median change	lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組		placebo/lurasidone 40~160 mg 組		quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組	
	人數	改變量	人數	改變量	人數	改變量
Total cholesterol, mg/dL						
第 6 個月	102	-7.0	39	-17	51	6.0
第 12 個月	77	0.0	28	-11.5	33	4.0
LDL cholesterol, mg/dL						
第 6 個月	102	-1.5	39	-8.0	51	4.0
第 12 個月	77	-3.0	28	-5.0	33	0.0
HDL cholesterol, mg/dL						
第 6 個月	102	0.0	39	-4.0	51	0.0
第 12 個月	77	0.0	28	-4.0	33	4.0
Triglycerides, mg/dL						
第 6 個月	102	0.0	39	-15.0	51	6.0
第 12 個月	77	-18.0	28	-17.5	33	-7.0
Glucose, mg/dL						
第 6 個月	100	-0.5	39	-4.0	50	2.0
第 12 個月	76	1.0	28	-2.5	33	1.0
HbA1c, %						
第 6 個月	98	0.1	36	0.1	46	0.0
第 12 個月	76	0.2	29	0.1	33	0.0
Insulin, mU/L						
第 6 個月	98	-1.8	39	-2.8	49	-2.0

Median change	lurasidone/lurasidone placebo/lurasidone		40~160 mg 組		quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組	
	人數	改變量	人數	改變量	人數	改變量
第 12 個月	76	-0.9	28	0.6	32	1.2
Prolactin, ng/mL						
第 6 個月	102	0.0	39	1.0	51	-1.3
第 12 個月	77	0.6	28	1.0	33	-0.7

#### (五)建議者提供之資料

生達化學製藥股份有限公司（以下簡稱生達公司）針對 Latuda<sup>®</sup>（lurasidone hydrochloride）20 mg/tablet、40 mg/tablet、80 mg/tablet 產品，提供 7 篇 RCT 文獻以支持其療效與安全性。此 7 篇文獻依序為 Ogasa 2013（D1050006）[19]、Nakamura 2011（D1050196）[21]、Meltzer 2011（D1050231）[23]、Nasrallah 2013（D1050229）[22]、Loebel 2013a（D1050233）[24]、Loebel 2013b（D1050234）[25]、和 Citrome 2012（D1050237）[26]，由於各試驗結果以擷錄於(四).2.小節，故不贅述於此。

生達公司提供 D1001056 試驗的結果，以說明 lurasidone 40 mg/day 和 80 mg/day 治療台灣、日本、南韓、馬來西亞之思覺失調症病人相較於 placebo 的療效與安全性（無公開已發表之資訊）。結果顯示整體病人群中使用 lurasidone 40 mg/day 組和 lurasidone 80 mg/day 組的 PANSS 總分變化量改善程度較安慰劑佳，詳細數據請參見生達公司函送健保署的《Latuda<sup>®</sup> 給付建議書》。

#### 四、療效評估結論

##### 1. 療效參考品

Latuda<sup>®</sup> tablet 20 mg/ 40 mg/ 80 mg（lurasidone hydrochloride）為第二代抗精神病藥品，ATC 分類碼為 N05AE05，當前 ATC 分類同屬 N05AE 且於健保收載用於思覺失調症者尚有 ziprasidone（N05AE04）。此外於我國健保收載同屬第二代抗精神病藥品類似地位者，尚包含 olanzapine（N05AH03）、quetiapine（N05AH04）、amisulpride（N05AL05）、risperidone（N05AX08）、zotepine（N05AX11）、aripiprazole（N05AX12）、paliperidone（N05AX13）。在隨機分派對照試驗方面，lurasidone 和 olanzapine、quetiapine XR、risperidone、或 ziprasidone 有在同一試驗中執行的過程，其中 lurasidone 和 ziprasidone 為 21 天期的安全性比較研究，lurasidone 和 risperidone 為 12 個月的安全性比較研究，lurasidone 和

olanzapine 雖於同一試驗卻非直接比較，lurasidone 和 quetiapine XR 為 12 個月的復發療效比較。基於上述考量，查驗中心建議以 quetiapine XR 為主要療效參考品，ziprasidone 可為次要療效參考品，risperidone 亦可做為療效參考品的選項。

## 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- (1) 加拿大 CADTH CDEC 委員會於 2013 年 11 月 20 日，經整體考量 2012 年首次送件的臨床與藥物經濟報告、廠商遞送的藥物經濟評估、已發表的網絡統合分析資料、廠商提供的臨床研究資料、病人團體就病人重要議題和結果呈送之資訊，最終決議：若滿足下列臨床標準，則推薦收載 Latuda<sup>®</sup> (lurasidone) 用於治療思覺失調症
  - 病人對較便宜的抗精神病藥品有禁忌症，或
  - 病人因使用較便宜抗精神病藥品，出現無法耐受或缺乏療效反應。
- (2) 澳洲 PBAC 委員會於 2015 年 3 月認為 lurasidone 最小成本於 ziprasidone，同意以快速處方授權的方式收載 Latuda<sup>®</sup> 用於思覺失調症；每次授權，無論是 40 mg/tablet 或 80 mg/tablet，每次可領 30 錠，最多可以領 6 次。
- (3) 於 2015 年 6 月 30 日搜尋英國 NICE 公開網頁，僅獲得一份 Evidence summaries: new medicines 類型的報告，此類報告是為近期即將在英國上市或可能在 6 至 12 個月內上市的新藥、新適應症或新劑型進行的實證報告，非正式的 NICE 科技評價指引。
- (4) 蘇格蘭 SMC 於 2014 年 10 月決議接受 lurasidone (Latuda<sup>®</sup>) 用於蘇格蘭 NHS 以治療 18 歲及以上之思覺失調症病人，並限制做為視避免增加體重和代謝性副作用為重要事項病人之替代治療選擇。

## 3. 相對療效與安全性 (人體健康)

- (1) 根據大 CADTH CDEC 委員會引用的一項統合 15 種口服抗精神病藥品和 placebo 的網絡統合分析，結果說明：
  - lurasidone 和 aripiprazole、haloperidol、quetiapine、ziprasidone、chlorpromazine、或 asenapine 間，在 PANSS 整體分數上沒有統計上顯著差異。
  - lurasidone 比 aripiprazole 自基線點 PANSS 總分變化量的標準化平均差 (SMD) 為 0.10 (95% CrI: -0.05~0.25)；lurasidone 比 ziprasidone 的 SMD 為 0.07 (95% CrI: -0.09~0.22)；lurasidone 與 aripiprazole 或 ziprasidone 相當。
  - lurasidone 比 aripiprazole 於所有因素停藥的勝算比 (OR) 為 1.25 (95% CrI: 0.95~1.67)；lurasidone 比 ziprasidone 的 OR 為 1.06 (95% CrI: 0.81~1.43)；lurasidone 與 aripiprazole 或 ziprasidone 相當。

- (2) 經電子文獻資料庫搜尋，獲得 13 項隨機分派對照臨床試驗，其中 D1050254 試驗的主要目的在 lurasidone 和 ziprasidone 治療 21 天的安全性和耐受性評估比較，D1050234 試驗是比較 lurasidone 和 quetiapine XR 治療 12 個月於症狀復發時 lurasidone 和 risperidone 治療 12 個月間的不劣效性，D1050237 試驗的主要目的是在比較的安全性與耐受性。

A. lurasidone 120 mg/qd 比較 ziprasidone 80 mg/bid (21 天)

- 嚴重不良事件的發生率相當
- 錐體外症狀評估量表 (SARS)、靜坐不能評估量表 (BARS)、遲發性運動困難評估表 (AIMS) 的結果無顯著差異。
- 血糖平均改變量、prolactin 增加量相當；HbA1c 的平均改變量相當，依序為  $+0.02 \pm 0.3$  和  $-0.04 \pm 0.3$ 。
- 兩組病人體重的改變量相當，依序為  $-0.295$  kg 和  $-0.159$  kg。
- 兩組各有 1 位病人的 QTcF 間隔增加  $> 60$  毫秒，但無人發生 QTcF  $> 500$  毫秒。
- 正性和負性症狀量表 (PANSS) 之總分、正性症狀分數、負性症狀分數、嚴重度臨床整體評估表 (CGI-S) 的改變量、思覺失調症憂鬱量表 (CDSS) 於第 3 週的改變量，兩組相當。

B. lurasidone 40 至 160 mg/day 比較 quetiapine XR 200 至 800 mg/day (12 個月)

- 以 Kaplan-Meier 法估計，lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組和 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組第 12 個月的復發率依序為 23.7% 和 33.6%，HR 為 0.728 (95% CI: 0.410~1.295)，達到試驗前定義的不劣效性臨界值 (1.93)，顯示對於精神病症復發而言，lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組不劣效於 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組。
- lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組於正性和負性症狀量表 (PANSS) 總分和正性症狀分數的第 12 個月減少量皆顯著比 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組多，依序為  $-5.0 \pm 1.4$  比  $+1.7 \pm 2.1$ ，以及  $-1.5 \pm 0.4$  比  $0.7 \pm 0.6$ 。
- 沒有病人的 QTcF 間隔比基線值增加  $\geq 60$  毫秒或 QTcF  $> 500$  毫秒。
- 12 個月治療期間病人陳述出現錐體外症狀有關的不良事件發生率於 lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組和 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組，依序為 11.9% 比 3.5%。使用抗膽鹼性藥物的比率依序為 19.2% 和 5.9%。
- lurasidone/lurasidone 40~160 mg 組和 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組於第 12 個月的體重改變量相當。體重增加  $\geq 7\%$  者在 quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg 組有較高的趨勢，兩組依序為 11.5% 比

15.2%。兩組於 BMI 和腰圍的改變量相當。

### C. lurasidone 40 至 120 mg/day 比較 risperidone 2 至 6 mg/day (12 個月)

- lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組因治療出現的不良事件或嚴重不良事件相當。因治療出現的錐體外症狀 (EPS) 事件於兩組相當。
  - 因為治療出現不良事件而中斷治療的比率，lurasidone 40~120 mg/day 組比 risperidone 2~6 mg/day 組高，依序為 21.5% (90/419) 和 14.4% (29/202)。治療至任何原因中斷藥品的時間中位數依序為 181 天 (95% CI: 143~217 天) 和 293 天 (95% CI: 179 天)，以 Kaplan-Meier 法估計第 12 個月任何原因中斷治療的機率為 64.3% 比 52.2% ( $p = 0.018$ )。
  - 因治療出現和代謝相關的不良事件，lurasidone 40~120 mg/day 組比 risperidone 2~6 mg/day 組少，依序為 11.7% 和 20.8%。兩組於總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂、HbA1c 的改變量相當。血糖的增加量顯著 ( $p = 0.005$ ) 少於 risperidone 2~6 mg/day 組，平均改變量依序為  $2.4 \pm 26.1$  mg/dL 和  $4.8 \pm 20.4$  mg/dL。
  - 兩組於 QTcF 間隔皆無人比基線值增加  $> 60$  毫秒或 QTcF  $> 500$  毫秒。
  - lurasidone 40~120 mg/day 組的體重減少量顯著 ( $p < 0.001$ ) 優於 risperidone 2~6 mg/day 組，依序為  $-0.97 \pm 5.06$  kg 比  $1.47 \pm 5.03$ ；於 BMI 和腰圍的變化量亦有相同的趨勢 ( $p$  值皆  $< 0.001$ )。
  - 兩組於遲發性運動困難評估表 (AIMS) 和錐體外症狀評估量表 (SARS) 的變化相當；lurasidone 40~120 mg/day 組於靜坐不能評估量表 (BARS) 總分的增加量顯著 ( $p = 0.007$ ) 高於 risperidone 2~6 mg/day 組，依序為  $0.12 \pm 0.04$  比  $-0.07 \pm 0.06$  ( $p = 0.012$ )。
  - lurasidone 40~120 mg/day 組和 risperidone 2~6 mg/day 組的復發率依序為 20.0% (82/410) 和 16.2% (32/198)。以 Kaplan-Meier 法估計第 12 個月的復發率依序為 26.5% 和 21.0%；lurasidone 40~120 mg/day 組相較於 risperidone 2~6 mg/day 組的復發風險為 1.31 (95% CI: 0.87~1.97)。
  - 兩組於正性和負性症狀量表 (PANSS) 總分、正性症狀、負性症狀、一般精神病理症狀，以及認知的改變量相當。兩組於嚴重度臨床整體評估表 (CGI-S) 分數和蒙氏憂鬱量表 (MADRS) 總分的改變量相當。
4. 醫療倫理：加拿大 CADTH 彙整三個病人團體所提供的意見，說明思覺失調症的症狀顯著干擾就業、教育、社會化等日常活動，以及干擾家庭和朋友關係的維繫，也影響照護者的情緒負擔；當前可得的治療仍受限於體重增加、錐體外症狀、困倦、嗜睡、代謝性疾病發作等副作用的影響；縱使許多抗精神病藥品的療效相當，但對個別病人的反應具有變異性，需要有其他抗精神病藥品的選擇。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

#### (1) 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討 Lurasidone（以下簡稱本品）用於治療管理思覺失調症（Schizophrenia）患者之成本效果分析（cost-effectiveness analysis）。該研究是以馬可夫模型為基礎進行決策模型的架構，研究之評估期間為 5 年，並分別對效果及成本進行折現，折現率設定為 3%。模型中模擬的目標族群為新發病之思覺失調症患者，分析觀點採用衛生福利部中央健康保險署觀點。

本研究中建議者的介入策略為每日服用本品一次，建議初始劑量為 40 mg。比較策略的部份則以與本品具相同臨床地位的第二代抗精神病藥物做為比較品，其藥物名稱及每日用量陳列如下：Olanzapine（每日 7.5 到 30 mg）、Quetiapine（每日 200 到 800 mg）、Risperidone（每日 1.5 到 6.0 mg）、Ziprasidone（每日 40 到 160 mg）以及 Aripiprazole（每日 15 到 30 mg）。模型中設定三個不同服藥階段，分別是服用本品或是其他比較品、選用第二種相同臨床地位之抗精神病藥物以及服用 Clozapine，各階段的轉移機率是以服用各種藥品後因任何原因停藥的機率進行估計，另在自選用第二種相同臨床地位之抗精神病藥物服藥階段進行到服用 Clozapine 階段，會額外再考量因療效不佳而導致的停藥機率。

本研究的療效參數主要是以住院率以及疾病復發率為主，而本品的療效參數來自一篇與 Quetiapine 進行藥品-藥品直接比較的臨床試驗，而其他比較品的療效參數則取自其他間接比較的臨床試驗。在代謝症候群相關參數的資料蒐集上，基本上與上述療效參數的資料來源無異，惟由於上述文獻中未提及糖尿病相關資訊，故又另外引用一篇國外的觀察性研究做為該參數估計之依據。本研究的效用參數主要是採生活品質校正年（quality adjusted life year, QALY），參數的資料來源來自國外的觀察性研究。在藥費的成本估算上，由於本品尚未在國內上市，因此參考 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 公告的 ATC/DDD（defined daily dose）及國內臨床試驗（計畫編號:D1001056）之數據，做為本研究的參數以及本品給付價擬定的依據，在比較品的參數資訊收集則是引用自一篇國內次級資料庫分析的文獻，相關比較品的價格則依現行健保給付價進行估算。在其他治療費用的成本估算上，主要引用的數據與上述藥費成本估算的資料來源相同，蒐集患者的疾病是否復發、糖尿病罹患之控制以及心血管疾病事件等狀況發生時所需花費。關於死亡相關參數的資料蒐集，建議者在自殺率以及

嚴重心血管疾病導致死亡的機率引用自國外的觀察性研究，而未調整的一般死亡率則是引用自本土的既有統計資料。另建議者也針對所有的上述所有參數進行單因子敏感度分析，檢視相關參數對於分析結果的影響。

在以健保署做為分析時主要觀點，以住院率做為主要觀察的效果指標之下，該研究基礎情境分析結果顯示本品的相較於各比較品的 ICER 值約為每降低一個百分點的住院率可節省新台幣 16 萬-105 萬元。

## (2) 查驗中心評論

本報告認為建議者所提出的本土經濟評估研究，其研究主題、研究設計與模型架構大致合理合宜，但在比較品的選擇、相關資料的蒐集與引用以及結果的呈現有些許的問題，致使分析結果應用在本土情境時產生了不確定性。

1. 研究最初所設定選取的比較品之品項，未完全包含在台灣現行較常用的所有第二代抗精神病藥物，如：Paliperidone、Amisulpride 以及 Zotepine 等藥品皆未包含在內，致使後續分析結果無法全面的呈現本品與現行所有思覺失調症常用藥品的比較，因此可能產生分析結果的誤估。
2. 研究所選取的評估期間非為終生，但建議者未說明其選擇其他時間區間的理由為何。
3. 本品主要療效參數之數據來源，僅採用單篇文獻，本報告認為單篇文獻的引用所涵蓋的面向可能不夠全面，可能未能完整反應實際療效狀況。
4. 在療效相關文獻、流行病學相關文獻以及效用相關文獻之引用，非為本土文獻，且未進一步的說明引用於本研究時的適切性，故本報告對於此分析內所使用的參數能否真實反應本土現況存有些許疑慮。
5. 關於死亡相關參數的部份於模型上的應用未有相關說明，且亦未於模型架構中呈現，因此針對該參數在模型上的應用是未知。
6. 研究中的假設未有完整的假設說明，如文中表格所針對糖尿病相對危險性的假設，致使本報告在進行審查時有所疑慮。
7. 某些參數是經過運算後取得，如：住院率、疾病復發率等，但於文中未述相關運算說明及理由，致使本報告對於相關參數的使用及正確性有所存疑。
8. 研究中部份文獻建議者未能檢附，如：目標族群的年齡變項，使得本報告在相關參數之驗證上有所困難。
9. 部份參數的使用不甚合理，如：自然死亡參數，不應以減去國外心血管相關疾病死亡率及自殺率來代表國人的自然死亡情形。
10. 建議應呈現以 QALY 進行的遞增成本效益分析及敏感度分析結果。

## (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)	於 2013 年 12 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2014 年 9 月公告 (非給付指引)。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	3 份期刊論文及 2 份會議海報

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

## 1. CADTH/pCODR (加拿大) [13]

加拿大藥物共同委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2013 年 12 月公佈 Lurasidone (以下簡稱本品) 最終收載給付建議報告，報告中提及本品在經初次審查後，因缺乏療效上與其他成本較低的比較品在治療急性思覺失調症的比較證據而被拒絕，爾後再次送件，放寬本品針對思覺失調症的適用範圍，且本品在治療思覺失調症臨床療效不劣於其他與本品具相同臨床治療地位的第二代抗精神病藥物，又其申請給付價較 aripiprazole 及 ziprasidone 為低，因此建議收載給付，CDEC 針對本品所陳述之相關給付原因、臨床治療標準、經濟評估以及其他相關意見評論摘要重點如下：

### (1) 給付原因：

- 本品的適應症從原本僅限於使用於思覺失調症的急性治療，修訂為可用於思覺失調症的表現之管理。
- 以網絡統合分析進行本品及 aripiprazole 和 ziprasidone 在 Positive and Negative Syndrome Scale 以及任何原因所造成不持續服藥 (all-cause discontinuations) 的間接比較上，無法直接證實本品相較於比較品可帶來更好的臨床效果。
- 本品重新遞交的給付申請價相較於 aripiprazole (每天使用 10-15mg；花費 \$4.13-4.78(加幣)) 和 ziprasidone(每兩天使用 40-80mg；花費 \$3.97(加幣))

為低。

## (2) 臨床治療標準

- 病人對較便宜的抗精神病藥品有禁忌症，或
- 病人因使用較便宜抗精神病藥品，出現無法耐受或缺乏療效反應。

## (3) 經濟評估：

本品無論劑型，其申請的給付價格均一致。廠商提交一份本品與在加拿大境內使用之其他非典型精神藥品的最低成本分析（cost-minimization analysis），分析中僅考量藥品的購置成本。廠商基於類似的療效和代謝作用的假設，分析中著重於比較本品與 aripiprazole 和 ziprasidone 兩項比較品。在網絡統合分析中顯示，療效上本品與其他比較品間並沒有顯著的差異，但由於缺少本品與其他比較品直接比較的臨床試驗以及考量到間接比較上的研究限制，也使得此分析的研究假設，也就是在療效與代謝作用在本品與比較品間沒有差異的假設具有不確定性。

本品建議給付的價格較 aripiprazole（每天使用 10-15mg；每年花費\$1,509-1,746（加幣））和 ziprasidone（每兩天使用 40-80mg；每年花費\$1,448（加幣））為低；但本品相較於 quetiapine（每年花費\$352-705（加幣））和 risperidone（每年花費\$443-665（加幣））為高，上述花費皆與劑量無關。當本品與其他藥品比較時，本品所需成本較其他的藥品成本高或低，則端看各自所使用的劑量。

## (4) 其他相關意見

每日使用本品 160 mg 的成本是每日使用本品 40 mg、80 mg 或 120 mg 成本的兩倍。因此若是患者使用的劑量超過 120 mg，那麼廠商以重新申請的給付價劑預估的財物節省亦將因此受到影響。

## 2. PBAC（澳洲）[14]

澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2015 年 3 月公告有關 Lurasidone（以下簡稱本品）治療思覺失調症評估報告，報告中認為本品相較於 ziprasidone 的成本為低，且可提供最初以其他藥物進行治療思覺失調症的患者，雖有達到療效，但因需要控制體重的增加，進而在患者病情穩定後轉換以本品治療，故建議以快速處方授權（authority required-streamlined）的方式收載給付本品做為思覺失調症患者治療使用，PBAC 針對本品所進行的經濟評估及相關意見陳述如下：

### (1) 經濟評估

廠商提交一份本品與 ziprasidone 及 aripiprazole 混合比較品 (mixed comparator) 進行的最低成本分析 (cost minimisation analysis)。

以一般較常用的比較品 Olanzapine 做為比較基準，分別計算本品與 ziprasidone 及 aripiprazole 的相等有效劑量 (equi-effective doses)。本品與 Olanzapine 比較的數據資料是援引自為期 6 週的編號 231 試驗，另本品的平均劑量在進行比較前又依試驗中的患者數進行加權，對此部份的估算廠商表示目前並沒有一個標準方法去評估抗精神病藥物間的劑量等價 (dose equivalence)。

PBAC 認為以最低成本分析進行本品及 Olanzapine 的相等有效劑量的比較是具敏感性的，在權衡利弊後，認為本品與 ziprasidone 進行的相等有效劑量的比較是較為合適的。

本品的建議給付價是在以與 aripiprazole 和 ziprasidone 具相等有效劑量的前提下，針對上述兩種藥品各別的澳洲健保給付量 (PBS- volumes) 進行加權而得。

為了比較在思覺失調症上本品及其他治療方式的價格以及相等有效劑量，澳洲 PBAC 次委員會要求針對已納入給付的抗精神病藥物進行的價格比較。次委員會亦提及廠商所使用的定價方法並非傳統的定價方式，相較於一般的定價方式，廠商所計算之最後定價較高。

## (2) 相關意見

PBAC 建議收載本品，以快速處方授權的方式收載，並將本品列為普通層級 (General Schedule)。在做上述決議時，PBAC 認為本品的成本應僅低於 ziprasidone。

PBAC 認為本品最可能被用在最初以其他藥物進行治療思覺失調症的患者，雖有達到療效，因需要控制體重的增加，進而在患者病情穩定後轉換以本品治療。PBAC 認為本品不會做為其他藥品治療思覺失調症無效後的第二線治療或是取代 clozapine 的臨床定位。

廠商在本品的送審文件上所條列的使用限制和一般現行 PBS 收載給付的抗精神病藥物具有不適當的區分。對此 PBAC 認為本品用於治療思覺失調症時應與 ziprasidone 的使用限制相同，並額外指出現行的 PBS 納入收載給付的所有抗精神病藥物中，僅有 clozapine 的限制有所不同。

參考國際間抗精神藥物的使用數據，PBAC 認為本品的使用劑量是不太可能超過其可用劑量每天 40mg 或 80mg。因此 PBAC 同意請求的最大數量及重複次數的決定是合適的。

PBAC 認為 ziprasidone 應該是最主要的比較品。PBAC 並不同意以 aripiprazole 和 ziprasidone 形成的混合比較品在分析中是合適的。Ziprasidone 以及本品屬相同的藥物分類，而 aripiprazole 是屬另外一個藥物分類。

PBAC 指出以 aripiprazole 和 ziprasidone 做為混合對照品與本品比較所進行的最低成本分析並不合適，主因為 aripiprazole 並不被認為是一個適當的比較品。

PBAC 指出應考量以本品納入給付的前提下重新計算財務影響。另 PBAC 亦指出在估算使用量及財務影響之時，本品是取代哪一個治療方案仍難以確認。PBAC 認為財務影響未包括其他較便宜的抗精神病藥品，因此本次廠商所遞交文件之財物節省的部份可能無法完全實現。

### 3. NICE (英國) [17]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 在 2014 年 9 月發布 Lurasidone (以下簡稱本品) 用於治療 18 歲以上罹患思覺失調症之成人患者的新藥證據摘要 (Evidence summary: new medicine)，摘要中有關經濟評估部份僅提及以本品進行思覺失調症患者的治療，每日劑量在 37-148 mg 之間，估計每 28 天會花費£90.72 - 181.44 元；若是以其他具相同臨床地位之第二代抗精神病藥物進行治療，則根據各種藥品使用劑量的不同，估計每 28 天會花費£0.97 - 194.56 元。摘要的其餘內容並未提及其他相關經濟評估的說明，亦未提及本品是否納入收載給付。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [18]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2014 年 9 月發布第 994/14 號建議報告，報告中認為本品在治療思覺失調症上具有成本效益，故建議 NHS Board 以及 Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) 將 Lurasidone (以下簡稱本品) 收載給付，用以治療 18 歲以上罹患思覺失調症的成人患者，其相關給付規定、廠商所提交之經濟評估以及 SMC 審議之評論陳述如下：

- 給付規定

- A. 治療 18 歲以上罹患思覺失調症的成人患者。
- B. 限制：做為在治療時應避免體重增加以及不良代謝反應之思覺失調症患者的另一治療選擇。

- 經濟評估

廠商提出了一份針對曾接受過其他非典型抗精神病藥物治療，後因代謝不良反應宣告失敗，或是在接受治療時可能具有代謝不良反應風險之罹患思覺失調症的成人患者，進行以 aripiprazole 做為主要比較品以及以 quetiapine 做為次要比較品與本品進行比較的成本效用分析。雖然 SMC 的專家在臨床上的回饋意見認為此分析所使用的比較品在蘇格蘭境內現行治療來說應屬合適，但專家亦強調 Olanzapine 在臨床上亦有被使用。

廠商所提出的馬可夫模型包含了兩個階段，分別是急性期階段以及維持期階段。在研究的起點患者因疾病復發而進入了急性期，並嘗試尋求新的治療方案。模型中設定在 6 週的循環週期後，患者將會移轉入穩定的健康狀態。患者曾經停止治療並轉換其他治療，則需回到模型評估起點重新進入模型。若患者是在進入模型後的 6 週後才停藥，則假設患者沒有進行過治療直到患者疾病再次復發並進入穩定/非附著 (non adherent) 之狀態。患者的死亡可能發生在所有的健康狀態。此外健康相關的生活品質參數、與體重、錐體外系症狀 (extrapyramidal symptoms) 以及糖尿病的成本在模型中均有考量。

模型中納入的療效證據，在急性期的部份與 quetiapine 比較資料是援引自短期 (D1050233) 以安慰劑做為控制組以及長期 (D1050234) 以比較品做為控制組的研究，如先前療效段落所述。而在急性期與 aripiprazole 進行比較的資料則援引自一個納入 15 種非典型抗精神病藥物以及安慰劑所進行之獨立的貝氏 MTC (Bayesian MTC) 研究。如先前療效段落所述，以 MTC 進行分析與 aripiprazole 結果顯示在療效或是體重增加上並沒有統計上的顯著差異，然而在分析時數值上的差異仍有列入模型中。另外一個分析結果，在體重增加的比較上本品確實優於 quetiapine，且在統計上成顯著差異，但在療效方面兩者間則沒有顯著的落差。廠商亦有進行各種非典型抗精神病藥物之間的間接比較，以接受治療後 6 週的療效結果做為分析的依據。上述的分析只有 aripiprazole 及 quetiapine 之間比較的結果被放進最後的經濟模型中。在以 aripiprazole 為比較品進行主要分析比較的部份使用的是上述間接比較的數據資料，在以 quetiapine 為比較品進行次要分析比較的部份其患者層級資料使用的是以過去 10 年做為分析期間，以函數加以推估上述患者接受治療後的療效效果及各種原因停藥的相關數據。在進行與 aripiprazole 的比較時，缺乏一個從研究中彙整的一個常用的疾病復發定義，在間接比較中的狀況亦同，故分析中以任何原因住院之參數做為復發參數的代理參考指標。

分析中效用值的資料是以標準博弈 (standard gamble) 以及視覺模擬評分法 (visual analogue scale techniques) 之分析方法，從兩篇已發表的文獻合併提取疾病復發、疾病穩定、體重增加以及錐體外系症狀等變項之效用數據。其他的數據來源則被用來進行糖尿病負向效用值的評估。在成本資料的估算上，廠商納入藥物採購成本、不良事件成本、安養院成本、與復發相關成本、門診患者成本以及

基層社區護理成本於分析中。

廠商提交的經濟最佳基礎值分析結果，在本品與 aripiprazole 的主要分析上，本品站優勢地位（例：較有效果且成本較低），上述的分析是以兩種藥品之間的生活品質校正年（quality-adjusted life-years, QALYs）的差異較小，僅為 0.005，而使用本品卻又可節省£3,864 元的基礎下計算而得。在本品與 quetiapine 的次要分析上，本品亦站優勢地位，上述的分析是以兩種藥品之間的生活品質校正年（quality-adjusted life-years, QALYs）的差異較小，僅為 0.01，而使用本品卻又可節省£2,509 元的基礎下計算而得。分析造成上述結果的最主要原因應為使用本品可以使得患者的復發率下降，進而節省成本的支出。

敏感度分析的結果顯示，在主要分析中，只有在假設兩種藥品之復發率沒有差別的情況下，分析結果才會具有敏感度，且 aripiprazole 才會變成站優勢地位。而在次要分析中，不論在任何情境下，本品皆仍舊站優勢地位。

#### ● 相關意見

如先前所述，並沒有足夠的證據支持廠商最初為本品所設定的臨床地位。為解決上述疑慮，廠商重新定義本品為做為在治療時應避免體重增加以及不良代謝反應之思覺失調症患者的另一治療選擇

在經濟模型中納入的療效數據具有不確定性，主要的原因是因為以 MTC 所呈現主要比較品的療效參數具有缺陷，卻仍納入經濟模型中使用。廠商所提交的額外分析的數據使用反而較為合理，主要是因該分析中移除了統計上未具顯著差異的部份。在本品與 aripiprazole 的比較上，本品相較於 aripiprazole 便宜£72 元，但在療效方面沒有差異。而在次要分析上，其遞增成本效果分析（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為每獲得一個 QALY，需花費£143,950 元，此結果中的遞增成本為£1,003，遞增效用所獲得的 QALY 為 0.007，其中主要影響 QALY 獲得的因子為體重的增加。廠商指出比較兩種分析中本品使用地位的轉換，以 aripiprazole 做為比較品的分析是較為相關的分析。除了上述這些談論的議題，其餘的經濟分析過程與結果都已在報告中陳述。

## 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 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：

<b>Population</b>	納入條件：schizophrenia in adults aged 18 years and over 排除條件：無
<b>Intervention</b>	lurasidone
<b>Comparator</b>	-
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/ Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2016 年 5 月 27 日，以 lurasidone 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋，並經標題閱讀後，查獲 4 篇與本品相關之經濟研究，且 4 篇皆為在廠商贊助下的成本效益分析，第 1 篇的研究情境設定在英國及威爾斯，其於 3 篇均是以美國為情境，上述 4 篇研究之結論均支持本品在治療思覺失調症的患者上具成本效益，茲將上述研究之研究方法及重點發現摘錄如下：

第一篇為 Rajagopalan, K. et al. 於 2016 年發表的研究[34]，其研究目的是進行 Lurasidone (以下簡稱本品) 以及 aripiprazole 在思覺失調症的成年患者上的成本效用分析。以蘇格蘭及威爾斯為情境，採健康照護服務的觀點，評估期間為 10 年，以 6 週的急性期以及橫跨停藥、復發以及死亡等三種健康狀態的維持期所構築的馬可夫模型。6 週間停藥機率以及產生不良事件的機率是以一篇已發表獨立的混合式治療比較；長期的復發風險以及停藥風險則取自一篇間接比較。成本估算的部份則納入了藥物治療成本、疾病復發成本、門診病人成本以及居住照護成本。成本以及效益的折現率設定在 3.5%。效用估計的資料則是取自於已發表的文獻，成本效果則是以 10 年間的遞增成本以及生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-years, QALYs) 呈現。結果顯示以蘇格蘭做為情境時，相較

於 aripiprazole，本品產生了£3,383 的費用節省且改善了 0.005 個 QALYs。進行確定性敏感度分析 (Deterministic sensitivity analysis) 後結果顯示上述分析僅對疾病復發率具敏感性，而在機率性敏感度分析上則顯示在願付閾值 (willingness-to-pay thresholds) 在每獲得一個 QALY 需付出£20,000-30,000 元時，本品具有高度的期待淨效益。在所有的願付閾值中，本品是為一個在思覺失調症上具成本效果的治療之機率約為 75%，進行 welsh 分析的結果亦相同。因此本研究認為本品將可以提供思覺失調症成年患者一個具效果、且節省的健康照護服務。

第二篇為 O'Day, K. et al. 於 2013 年發表之研究[35]，其研究主要目的是針對思覺失調症的成年患者進行非典型抗精神病藥物的長期成本效果 (效果指標包含住院率及心臟代謝狀態) 評估。以美國為情境，採美國付費者之觀點，評估期間為 5 年，以追蹤式成本效果的馬可夫模型 (Markov cohort cost-effectiveness model) 進行分析，本模型用以進行 lurasidone (以下簡稱本品)、risperidone、olanzapine、ziprasidone、aripiprazole、quetiapine extended-release 等藥品比較。模型中的健康狀態包括患者最初使用的非典型抗精神病藥物、轉換使用第 2 種非典型抗精神病藥物以及再轉換到使用 Clozapine。效果部份的參數包括停藥率、住院率、體重改變以及膽固醇改變，上述數據資料取自於 Lurasidone (以下簡稱本品) 和 aripiprazole 的比較性臨床試驗，以及其他比較品介入有效性之臨床抗精神病藥物試驗。糖尿病的非典型抗精神病藥物特异性相對風險的資料取得自一篇回溯性試驗，該數據是用以預測在每一個 Framingham 身體質量指數風險方程式 (Framingham body mass index (BMI) risk equation) 的心臟代謝事件。精神健康花費 (復發病人相較於未復發病人) 以及與心臟代謝相關的醫療費用 (包括心血管事件以及糖尿病管理) 等數據資料則援引自己公開的來源。模型中使用的非典型抗精神病藥物的價格是根據 Red Book 上登記的價格，各藥品的劑量則以臨床數據為主 (本品的加權平均劑量及其他藥品的平均劑量)。遞增成本效益比值 (Incremental cost-effectiveness Ratios, ICERs) 則以增加的經費/避免住院治療來呈現。本分析有針對成本及效果進行折現，折現率設定為 3%，並採單因子敏感度分析以及機率性敏感度分析檢測模型的敏感性。結果顯示 Ziprasidone、olanzapine、quetiapine extended-release 以及 aripiprazole 相較於其他藥品是勝出者，因此進一步挑選出來進行分析。本品與 risperidone 比較產生的 ICER 值為每避免一單位因復發住院，需花費\$25,884 元。在願付閾值設定為\$50,000 元時，以本品治療思覺失調症是有 86.5%的機率是符合成本效益的，olanzapine 為 7.2%，risperidone 為 6.3%。單因子敏感度分析結果顯示在住院比例方面，本模型對於本品及 risperidone 是具有敏感性的。Risperidone 是所有非典型抗精神病藥物中成本最低的。而本品相較於 Risperidone 成本較高但療效也較佳，若是願付閾值設定在願花費\$25,844 元去避免每單位的住院，本品的使用是符合成本效益的。本品在臨床上的效益 (例：避免思覺失調症患者住院) 以及較輕微的心臟代謝不良反應是本品在成本效益的分析上令人青睞的主因。



第三篇為 Rajagopalan, K. et al. 於 2013 年發表之研究[36]，以美國為情境，其研究目的為建立一個以 Lurasidone(以下簡稱本品)或 Quetiapine extended-release (XR) 進行治療的思覺失調症成年患者其年度復發或與復發相關的住院產生的經濟衝擊模式。用以預估每人每年由於復發或復發相關的住院直接造成的精神健康照護成本的差異的經濟模型被建立，上述模型相關數據資料參考自一個為期 12 個月、雙盲、平行對照、全球性且為針對本品及 Quetiapine extended-release (XR) 比較的臨床試驗(所有的病人先前皆以使用本品或是 Quetiapine extended-release (XR) 進行治療 6 週)。所有的受試者及臨床具反應者皆納入分析。直接成本的資料援引自一個大型、前瞻性、觀察性研究，該研究觀察復發或非復發的思覺失調症患者的常規護理設定，包括因精神疾病而住院、急診服務、醫療處置以及門診個別患者的個別治療，本研究將該研究住院與門診病人之精神健康照護相關成本花費納入分析，並採單因子敏感度分析以及機率性敏感度分析檢測模型的敏感性。模型初估在所有患者中每人每年在精神健康照護成本的節省與疾病復發相關的住院率有關，以本品與 Quetiapine extended-release (XR) 比較，本品較 Quetiapine extended-release (XR) 節省 \$3,276 元。若是改以復發率計算，則本品較 Quetiapine extended-release (XR) 節省 \$2,702 元。敏感度分析指出於模型中設定因疾病復發相關的住院率與復發率分別設定在 100% 及 99.7% 的情境下，為期一年的患者精神健康照護成本，本品較 Quetiapine extended-release (XR) 為低。類似的結果亦見於臨床具反應者。故根據研究結果，以本品進行思覺失調症成人患者的治療，相較於 Quetiapine extended-release (XR)，以本品進行治療的患者具有較低的復發率以及因疾病復發相關的住院率，故有較低的一年期精神健康照護成本。

第四篇 Rajagopalan, K. et al. 於 2013 年發表之研究[37]，該研究以美國為情境，主要目的為進行先前已接受過至少一種非典型抗精神病藥物(例：olanzapine、risperidone、quetiapine、ziprasidone) 的治療，但皆告失敗的思覺失調症成人患者，改使用 Lurasidone(以下簡稱本品)或 aripiprazole 後，利用不同的臨床試驗之結果，間接比較兩種藥物在長期治療上所需花費的成本及其預後情形。一個 5 年期的馬可夫追蹤模型被建立用以比較本品及 aripiprazole 的長期臨床療效，療效參數包含總停藥率、復發率以及住院率。成本參數包含藥物成本、精神健康成本以及與心臟代謝風險相關的醫療成本(糖尿病及心血管事件)。療效參數援引自一篇抗精神病臨床干預效果研究，該研究使用常用比較品進行本品與 aripiprazole 的間接比較。心臟代謝風險性的資料則來自糖尿病的公開資料分析、體重變化、心血管事件以及 Framingham 身體質量指數風險方程式(Framingham body mass index (BMI) risk equation)。成本相關參數及數據則引用自己公開之報導及 Red Book，成本及效果皆有進行折現，折現率定為 3%，並採敏感度分析檢測模型的敏感性。評估結果顯示，超過 5 年的期間，經折現後本品所節省的總費用為 \$86,480，而 aripiprazole 則為 \$90,500。在這段期間，平均每位患者的復發人數及住院人數、糖尿病發生率及每千位患者的心血管事件發生數，本品(依上述名詞出現順序依序排列 0.442、0.245、7.29% 及 37.3) 皆較 aripiprazole

(0.478、0.369、7.36%及 37.8) 低。住院對於本品及 aripiprazole 的比較結果具敏感性。在願付閾值設定在每降低一單位的住院願意支付\$50,000 元的狀況下，本品是 100%符合成本效益的，亦較 aripiprazole 來的高。故根據模型分析結果我們可以知道當某些思覺失調症患者經非典型抗精神病藥物治療失敗後，改以本品及 aripiprazole 進行治療，本品相較於 aripiprazole 可為患者帶來較低的復發率、住院、糖尿病發生率及心血管事件發生率。除此之外以本品進行思覺失調症患者的治療費用亦較 aripiprazole 低。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議提供 5 篇成本效益相關研究資料。其中 3 篇為上述所提於 2013 年發表以美國為情境之成本效益分析研究，故在此不再贅述，其餘 2 篇是以會議海報的方式呈現，2 篇海報分別以蘇格蘭及英國為情境[38, 39]，進行成本效益、財務影響等分析，分析結果也均指向本品對於治療思覺失調症患者是為一種具成本效益的治療方式，但由於上述研究資料的提供僅為會議海報，故所能提供的證據力有限，在此不多做其餘內容的詳細說明。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據衛生福利部國民健康署遺傳疾病諮詢服務窗口（疾病介紹：Schizophrenia; SCZD）的資料[40]，思覺失調症在全球的終生盛行率約為 1%，而在台灣數次大規模的流行病學調查之終生盛行率約為 0.3%，另發生率的部分男女間無明顯差異，均約為 1%。此疾病發病 5-10 年後，約有 10-20%的人預後良好，但有超過 50%的人預後不佳，病程產生慢性化。根據 2016 年衛生福利部統計處之公佈的 103 年度全民健康保險門、住診統計資料[41]，103 年度思覺失調症（ICD 9 code 為 295）的門、住診人數全台灣共約 11 萬 7 千人，門、住診合計（包括急診）醫療費用（點數）統計約為 102 億點。

### (二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 N05AE05[8]，屬「N05A: ANTIPSYCHOTICS」的「N05AE Indole derivatives」類，同屬「N05AE Indole derivatives」類尚有 oxypertine、molindone、sertindole 及 ziprasidone 等 4 種成分。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[9]與健保用藥查詢系統[10]，上述相同成分藥品僅 ziprasidone 之所屬適應症與本品相同，且已

納入健保給付，與本品的臨床地位相近。

另以本品適應症「思覺失調症」做為查詢之關鍵字，查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[9]，與本品同為思覺失調症的治療藥品有 Olanzapine、Quetiapine、Risperidone、Ziprasidone、Aripiprazole、Paliperidone、Amisulpride、Zotepineu 以及 Clozapine，考量 Clozapine 的臨床地位與本品並不一致，故不適合作為核價參考品外，其餘各藥物之臨床地位皆與本品接近，且有納入健保給付[10]。

上述藥品中，由於 Quetiapine 目前在台灣的使用量最高，且具有臨床對照試驗(head-to-head comparison)之證據，亦與本品臨床地位相近，另考量 ziprasidone 之 ATC 碼與臨床地位亦與本品相符，故本報告建議以 Quetiapine 以及 ziprasidone 做為核價參考品的選項。

### (三)財務影響

依據本案建議者所提供的財務影響分析，若依其建議給付條件收載，本品的目標族群為思覺失調症之患者。在建議者考量臨床上實際用藥狀況及市佔率後，預期本品納入健保的第 1-5 年可能使用的患者數為 800-5,500 人。在本品取代原先市場所使用的 Quetiapine 後，推測未來 5 年本品所造成的年度藥費節省約在 3,100-20,000 元之間，另由於納入本品進行治療後，在精神健康、糖尿病及心血管事件相關成本支出每年可節省 350 萬-2,200 萬元，預估未來 5 年整體年度財務影響約可節省 350 萬-2,200 萬元。

建議者所採用的主要假設與理由分別如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品收載於健保給付後，將取代 Quetiapine 在思覺失調症患者的治療。
2. 病人數推估：建議者進行健保資料庫的分析，分析資料庫為 2012 年度之 2010 年版百萬歸人檔，以 ICD 9 code 標記 295 的思覺失調症患者做為主要目標族群，扣除掉以 Clozapine 進行治療之患者，並限定其餘患者使用治療思覺失調症的相關藥物一年達 6 次以上（為確認患者為規律服藥），計算出 2012 年符合本品治療條件之患者數後，以每年年成長率 1% 進行未來患者數成長推估，預估本品納入健保後未來 5 年，患者數約在 86,500-90,500 人。
3. 使用人數推估：建議者預期在本品納入健保後未來 5 年，市佔率約在 1%-6% 之間，推估以本品進行治療的思覺失調症患者數約為 800-5,500 人。
4. 本品年度藥費：由於本品與 Quetiapine XR 有進行直接比較的臨床試驗，故建議者以 Quetiapine XR 當做核價參考品，考量兩種藥品在臨床上使用方法、實施本土藥物經濟學後以及本品的安全性於臨床研究上顯示優於

Quetiapine XR 等所預期獲得的相關藥價加成計算，得出建議者所欲申請之給付建議價，預估本品納入健保後未來 5 年，在治療思覺失調症患者的年度支出約為 3,300 萬-2 億 1,100 萬。

5. 被取代藥品之年度藥費：建議者假設以本品進行治療之患者原先皆使用 Quetiapine XR 進行治療，故被取代的年度藥費即為原先使用 Quetiapine XR 的年度藥費，推估本品納入健保後取代原應以 Quetiapine XR 進行治療之藥費，未來 5 年所節省的藥費約為 3,300 萬-2 億 1,100 萬。
6. 其他相關醫療費用的節省：由於本品的安全性於臨床研究上顯示優於 Quetiapine XR，可能使得精神健康照護成本、糖尿病照護成本以及心血管事件照護成本的下降，進而產生相關醫療照護費用的節省。建議者以本身所進行本土藥物經濟學模型分析結果估算相關醫療費用的節省，預估本品在納入健保後的未來 5 年，年度其他相關醫療費用約可節省 350 萬-2,200 萬。
7. 財務影響：依據上述所估算之本品年度藥費、被取代藥品之年度藥費以及其他相關醫療費用的節省，推估本品納入健保未來 5 年內財務影響約可節省 350 萬-2,200 萬元。

本報告對建議者財務影響分析所作的評論：

1. 建議者所作之財務影響分析架構大致清楚，但因比較品的選擇方式較不符合臨床現況，且未說明相關假設及計算過程，故造成某些數據的使用無法驗證其適切性與正確性，因而造成財務分析的結果可能具有不確定性。
2. 臨床地位：建議者在臨床地位的判斷上假定本品僅取代 Quetiapine，並不會取代在治療思覺失調症上其他具相同臨床地位的藥品，然上述假設並不符合現況，其他的藥品亦有機會在臨床上被本品取代。
3. 病人數推估：建議者在患者的未來人數推算上直接以年成長率 1% 進行推算，並未說明採用此數據之原由以及相關數據計算過程，因此本報告認為此部分的估算具有不確定性。本報告依據建議者所設定之條件，委託健保署進行 2011-2015 年患者數的估計，並以線性回歸的方式估計本品納入健保未來 5 年的患者數及其成長率，經本報告推算每年度之患者數約為 85,000-100,000 人。
4. 使用人數推估：本報告考量本品與其他第二代抗精神病藥品之療效相似，對於市場上的衝擊應不會太大，故認為建議者所估算的市佔率應屬合理，爰依建議者所設定之市佔率，重新推估本品在納入健保後未來 5 年本品的使用人數約為 850-6,000 人。
5. 本品年度藥費：根據本報告上述重新估算之使用人數，並暫依建議者的建議價做為給付之藥價，估計本品納入健保後未來 5 年，各年度年度藥費約為 3,300 萬-2 億 3,200 萬元。
6. 被取代藥品之年度藥費：同先前所論述，本品在臨床上不可能僅單一取代 Quetiapine，應會同時取代多種與本品具同等臨床地位之藥品，故建議者僅

以 Quetiapine 做為被取代藥品所計算之年度藥費不甚合理。本報告依據建議者所提供的資料，將報告內所提及的第二代抗精神病藥物（包含 Olanzapine、Risperidone、Quetiapine、Ziprasidone、Aripiprazole）進行組合，成為一個現行治療思覺失調症的比較品方案，並依其各藥品個別使用比例，進行藥價的加權平均取得該方案的平均藥價，預估本品納入健保後未來 5 年，因本品的使用而被取代的藥費約為 3,300 萬-2 億 3,000 萬。

7. 其他相關醫療費用的節省：亦同先前所論述，應以整體治療思覺失調症的比較品方案所產生的相關醫療費用做為代表，不應僅以 Quetiapine 的部分進行評估。故本報告亦使用建議者所提供的資料，取出個別藥品以及本品在該模型中所估算之精神健康照護成本、糖尿病照護成本以及心血管事件照護成本，並依個別比較品的使用比例加以組合，在相關醫療費用的節省上進行加權平均，最後在與本品加以比較，估計在本品納入健保後未來 5 年內，因使用本品而產生其他相關醫療費用之節省金額約為 230 萬-1,650 萬。然由於建議者所提供的上述資料來源皆為國外，且未說明該資料於我國的適切性，故在此部份的估算仍具有不確定性。
8. 財務影響：依據上述重新估算之本品年度藥費、被取代藥品之年度藥費以及其他相關醫療費用的節省，推估本品納入健保未來 5 年內財務影響約可節省 200 萬-1,500 萬元。
9. 本報告前段評估建議者所提供本品之本土藥物經濟學研究，曾提及建議者並未把現行所有同等臨床地位的第二代抗精神病藥物納入研究，因此對於本品納入健保後所產生的成本效益可能會有誤估的狀況發生。今建議者在提交財務影響分析時亦引用其本土藥物經濟學之估計數據進行分析，再加上建議者在財務影響分析中取代藥物的假設較狹窄，僅侷限在 Quetiapine 上，因而導致分析的結果具有較高的不確定性。本報告在以建議者所提供的資料為基礎下，進一步修正建議者所提供的財務影響分析，然受限於建議者提供的經濟模型，故仍有部分第二代抗精神病藥物未被納入，所以可能造成最後財務影響結果的不確定性。不過由於財務分析中所納入的第二代抗精神病藥物大概已佔整體使用量的 7 成以上，因此雖有部分的藥物未納入做分析，但相對所佔的比例較小，故本報告認為對於最後財務影響分析的影響應不至於太大，且最終的分析應皆趨向於在本品納入健保給付後會帶來整體財務影響上的節省效果。

綜合而言，本報告認為財務影響分析架構大致清楚合宜，但在比較品的選擇方式較不符合臨床現況，且未說明相關假設及計算過程，故造成某些數據的使用無法驗證其適切性與正確性，因而使得財務分析的結果可能具有不確定性。本報告依建議者對於目標族群的定義，重新估算目標族群的人數及成長率，並重新定義比較品，其他數據則依建議者所提供本品之本土藥物經濟學研究再次進行數據分析，估算若將本品納入健保給付後未來 5 年，每年約有 850-6,000 人使用本品，藥費支出約在 3,300 萬-2 億 3,200 萬元，考量本品將取代現行治療思覺失調症之

多種臨床藥物，且可降低精神健康照護成本、糖尿病照護成本以及心血管事件照護成本等其他相關醫療費用，在納入上述相關成本進入財務分析後，各年度的財務影響約可節省 200 萬-1,500 萬元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討本品相較於 Olanzapine、Quetiapine、Risperidone、Ziprasidon 以及 Aripiprazole 等比較品在治療思覺失調症之成本效果分析。在以健保署做為分析時主要觀點，以住院率做為主要觀察的效果指標之下，該研究基礎情境分析結果顯示本品相較於各比較品的 ICER 值約為每降低一個百分點的住院率可節省新台幣 16-105 萬元。本報告認為該研究在比較品的選擇上有所缺漏、相關資料的蒐集與引用以及結果的呈現有些許的問題，致使分析結果應用在本土情境時產生了不確定性。
2. 加拿大、澳洲及英國 HTA 組織，除英國外，皆曾對本品用於治療思覺失調症提出相關的評估，且皆同意本品在各自境內進行相關給付，相關收載給付狀況簡要說明如下：
  - (1) CDEC 於 2013 年 12 月公佈本品最終收載給付建議報告，報告中提及本品因放寬針對思覺失調症的適用範圍，且在治療思覺失調症臨床療效不劣於其他與本品具相同臨床治療地位的第二代抗精神病藥物，又其申請給付價較 aripiprazole 及 ziprasidone 為低，因此建議收載給付。
  - (2) PBAC 於 2015 年 3 月公告有關本品治療思覺失調症評估報告，報告中認為本品相較於 ziprasidone 的成本為低，且可控制思覺失調症患者的體重增加，故建議以快速處方授權收載給付本品做為思覺失調症患者治療使用。
3. SMC 於 2014 年 9 月發布第 994/14 號建議報告，報告中認為本品在治療思覺失調症上具有成本效益，故建議 NHS Board 以及 Area Drug and Therapeutic Committees 將本品收載給付，用以治療 18 歲以上罹患思覺失調症的成人患者。
4. 綜合而言，本報告認為財務影響分析架構大致清楚合宜，但在比較品的選擇方式較不符合臨床現況，且未說明相關假設及計算過程，故造成某些數據的使用無法驗證其適切性與正確性，因而使得財務分析的結果可能具有不確定性。本報告依建議者對於目標族群的定義，重新估算目標族群的人數及成長率，並重新定義比較品，其他數據則依建議者所提供本品之本土藥物經濟學研究再次進行數據分析，估算若將本品納入健保給付後未來 5 年，每年約有 850-6,000 人使用本品，藥費支出約在 3,300 萬-2 億 3,200 萬元，考量本品將取代現行治療思覺失調症之多種臨床藥物，且可降低精神健康照護成本、糖尿病照護成本以及心血管事件照護成本等其他相關醫療費用，在納入上述相關成本進入財務分析後，各年度的財務影響約可節省 200 萬-1,500 萬元。

## 參考資料

1. National Institute of Mental Health. Schizophrenia. <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>. Accessed May 9, 2016.
2. World Health Organization. Schizophrenia. [http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/). Accessed May 9, 2016.
3. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2015; 69(11): 661-673.
4. Ashton M, Todd A. Current research and development of new treatments for schizophrenia. *The pharmaceutical journal* 2011; 286: 174-175.
5. Dilbaz N, Veznedarođlu B, Karamustafalyoglu O, Bez Y, Yagcioglu EA, Unal A. New targets for the management of schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin Of Clinical Psychopharmacology* 2015; 25(4): 407-428.
6. Citrome L. Unmet needs in the treatment of schizophrenia: new targets to help different symptom domains. *The Journal of clinical psychiatry* 2014; 75 Suppl 1: 21-26.
7. 生達化學製藥股份有限公司. 樂途達錠 Latuda® 仿單. Accessed.
8. ATC/DDD Index 2016. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed May 27, 2016.
9. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed May 27, 2016.
10. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=3510&WD\\_ID=851](http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851). Accessed May 27, 2016.
11. 藥品給付規定內容(最新版): 第一節 神經系統藥物. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital\\_file/chap1.doc](http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap1.doc). Accessed May 27, 2016.
12. LURASIDONE (Latuda — Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Latuda\\_Jan-25-13\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Latuda_Jan-25-13_e.pdf). Published January 23, 2013. Accessed May 19, 2016.
13. LURASIDONE RESUBMISSION (Latuda — Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0331\\_complete\\_Latuda\\_Dec-24-13.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0331_complete_Latuda_Dec-24-13.pdf). Published December 20, 2013 Accessed May 19, 2016.
14. LURASIDONE HYDROCHLORIDE, 40 mg tablet, 30 and 80 mg tablet, 30



- Latuda® . Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/Lurasidone-hydrochloride>. Published March 2014. Accessed May 19, 2016.
15. Lurasidone hydrochloride; 40 mg tablet 30, 80 mg tablet 30; Latuda® . Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/lurasidone-psd-march-2015.pdf>. Published March 2015. Accessed May 19, 2016.
  16. LURASIDONE. Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10526b-10529e>. Accessed May 19, 2016.
  17. ESNM48 Schizophrenia: lurasidone. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/advice/esnm48/chapter/Key-points-from-the-evidence>. Published September 2014. Accessed May 19, 2016.
  18. SMC No. (994/14): lurasidone, 18.5mg, 37mg, 74mg film-coated tablets (Latuda® ). Scottish Medicines Consortium.  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lurasidone\\_Latuda\\_FINA\\_L\\_Sept\\_2014\\_amended\\_15.09.14\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lurasidone_Latuda_FINA_L_Sept_2014_amended_15.09.14_for_website.pdf). Published 13 October 2014. Accessed May 19, 2016.
  19. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 2013; 225(3): 519-530.
  20. Potkin SG, Kimura T, Guarino J. A 6-week, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled, phase II study of lurasidone in patients with acute schizophrenia. *Therapeutic advances in psychopharmacology* 2015; 5(6): 322-331.
  21. Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2009; 70(6): 829-836.
  22. Nasrallah HA, Silva R, Phillips D, et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Journal of psychiatric research* 2013; 47(5): 670-677.
  23. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *The American journal of psychiatry* 2011; 168(9): 957-967.

24. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophrenia research* 2013a; 145(1-3): 101-109.
25. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia research* 2013b; 147(1): 95-102.
26. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *International clinical psychopharmacology* 2012; 27(3): 165-176.
27. Tandon R, Cucchiaro J, Phillips D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2016; 30(1): 69-77.
28. Potkin SG, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A. Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophrenia research* 2011; 132(2-3): 101-107.
29. Harvey PD, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A, Keefe RS. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. *Schizophrenia research* 2011; 127(1-3): 188-194.
30. McEvoy JP, Citrome L, Hernandez D, et al. Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. *The Journal of clinical psychiatry* 2013; 74(2): 170-179.
31. Citrome L, Weiden PJ, McEvoy JP, et al. Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective patients switched from other antipsychotics: a 6-month, open-label, extension study. *CNS spectrums* 2014; 19(4): 330-339.
32. Loebel A, Citrome L, Correll CU, Xu J, Cucchiaro J, Kane JM. Treatment of early non-response in patients with schizophrenia: assessing the efficacy of antipsychotic dose escalation. *BMC psychiatry* 2015; 15: 271.
33. Lurasidone Low-Dose - High-Dose Study Study (NCT01821378). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01821378>. Accessed May 30, 2016.
34. Rajagopalan K, Trueman D, Crowe L, Squirrell D, Loebel A. Cost-Utility Analysis of Lurasidone Versus Aripiprazole in Adults with Schizophrenia.

*Pharmacoeconomics* 2016; 1-13.

35. O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 459-470.
36. Rajagopalan K, O'Day K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Annual cost of relapses and relapse-related hospitalizations in adults with schizophrenia: results from a 12-month, double-blind, comparative study of lurasidone vs quetiapine extended-release. *Journal of medical economics* 2013; 16(8): 987-996.
37. Rajagopalan K, Hassan M, O'Day K, Meyer K, Grossman F. Cost-effectiveness of lurasidone vs aripiprazole among patients with schizophrenia who have previously failed on an atypical antipsychotic: an indirect comparison of outcomes from clinical trial data. *Journal of medical economics* 2013; 16(7): 951-961.
38. RAJAGOPALAN K, PATEL P, TRUEMAN D, CROWE L, LOEBEL T. IMPROVED EFFICACY AND SAFETY OF LURASIDONE AMONG ADULTS WITH SCHIZOPHRENIA: A COST CONSEQUENCE ANALYSIS IN THE UK. *Population* 2013; 2012: 63,705,030.
39. Rajagopalan K, Trueman D, Crowe L, Patel P, Loebel A. Cost-Utility and Budget Impact Analyses Comparing Lurasidone with Aripiprazole in Adults with Schizophrenia in Scotland. *Value in Health* 2015; 18(7): A408-A409.
40. 衛生福利部國民健康署遺傳疾病諮詢服務窗口. 衛生福利部國民健康署. <http://gene.hpa.gov.tw/>. Accessed May 20, 2016.
41. 103 年度全民健康保險門、住診統計資料. 衛生福利部統計處. [http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=5997](http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5997). Accessed May 20, 2016.

## 附錄

### 附錄一 藥品給付規定內容[11]

#### 第 1 節 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

##### 1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs

##### 1.2.2.抗精神病劑 Antipsychotics

##### 1.2.2.1.Clozapine (如 Clozaril)

- 1.限精神科專科醫師使用。
- 2.前 18 週使用時，每週需作白血球檢驗，每次處方以七日為限，使用 18 週後，每月作一次白血球檢驗。
- 3.申報費用時，應檢附白血球檢驗報告。

##### 1.2.2.2.Second generation antipsychotics (簡稱第二代抗精神病藥品，如 clozapine、olanzapine、risperidone、quetiapine、amisulpride、ziprasidone、aripiprazole、paliperidone 等)：(91/9/1、92/1/1、92/7/1、94/1/1、95/10/1、97/5/1、99/10/1)

##### 1.本類製劑之使用需符合下列條件(95/10/1、97/5/1、99/10/1)：

- (1)開始使用「第二代抗精神病藥品」時需於病歷記載：醫療理由或診斷，以及臨床整體評估表 (Clinical Global Impression，簡稱 CGI) 之分數。
- (2)經規則使用六至八週後，需整體評估其療效，並於病歷記載：臨床整體評估表之分數。
- (3)日劑量超過下列治療劑量時，需於病歷記載理由：

clozapine 400 mg/day  
 risperidone 6 mg/day  
 olanzapine 20 mg/day  
 quetiapine 600 mg/day  
 amisulpride 800mg/day (92/1/1)  
 ziprasidone 120mg/day (92/7/1)  
 aripiprazole 15mg/day (94/1/1)  
 paliperidone 12mg/day (97/5/1)

- 2.本類藥品不得使用於雙極性疾患之鬱症發作。(95/10/1)
- 3.Olanzapine 用於預防雙極性疾患復發時，限 lithium、carbamazepine、valproate 等藥品至少使用兩種以上，治療無效或無法耐受副作用時使用。(95/10/1)

## 附錄二 文獻資料庫搜尋策略與結果

## 1. PubMed 電子文獻資料庫過程與結果 (2016 年 5 月 16 日)

Search	Query	Items found
#1	lurasidone hydrochloride[MeSH Terms] OR ("lurasidone"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "lurasidone hydrochloride"[All Fields] OR "lurasidone"[All Fields]	241
#2	#1 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	24

## 2. Embase 電子文獻資料庫過程與結果 (2016 年 5 月 16 日)

Search	Query	Items found
#1	'lurasidone'/exp OR lurasidone	838
#2	'lurasidone'/exp OR lurasidone AND [randomized controlled trial]/lim	40

附錄三 各項隨機分派對照試驗之收案標準

研究編號	研究設計	國家	納入標準	排除標準	執行日期
D1050254 Potkin 2011[28] Harvey 2011[29]	21-day short-term, randomized, double-blind, fixed-dose, parallel-group trial	33 centers in the United States	18-75 years of age, meeting DSM-IV criteria for schizophrenia or schizoaffective disorder , with a minimum duration of illness of at least 6 months, but were not currently experiencing an acute exacerbation of psychosis, and had not required inpatient treatment for at least 3 months prior to baseline.	patients had clinically significant acute or chronic medical illness or abnormal laboratory or ECG parameters, or had used ziprasidone in the last year and had a very poor response or intolerable side effects, or had received depot neuroleptics, unless the last injection was at least 2 treatment cycles before study entry.	April~ November 2006
D1050006 Ogasa 2013[19]	6-week, multicenter, randomized, fixed-dose, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study	16 sites in the United States	18-64 years of age, hospitalized for an acute exacerbation of symptoms, meeting DSM-IV criteria for primary diagnosis of schizophrenia, illness duration of at least 1 year, no psychiatric hospitalization within the 3 months prior to study entry, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRSd) total score of $\geq 42$ , a score of $\geq 4$ on two or more items of the positive symptoms subscale on the PANSS, and a Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) score of $\geq 4$ (moderate).	patients had an acute or unstable medical condition; a DSM-IV diagnosis of schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, or the catatonic or residual types of schizophrenia; evidence of another chronic central nervous system disorder; or an existing movement disorder. a history of resistance to treatment with neuroleptics, defined as failure to respond to two or more antipsychotic agents from two different classes, or clozapine, administered at adequate doses for sufficient duration, or receiving depot antipsychotics within one standard treatment cycle.	February ~ December 2001

研究編號	研究設計	國家	納入標準	排除標準	執行日期
D1050049 Potkin 2015[20]	6-week, fixed-dose, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study	33 sites in the United States	18-64 years of age, hospitalized for an acute exacerbation of psychotic symptoms, meeting DSM-IV criteria for primary diagnosis of schizophrenia of at least 1-year duration, a baseline brief psychiatric rating scale (BPRS) total score of 42 or higher with a score of 4 or more on at least two items of the positive symptom subscale and a clinical global impression-severity (CGI-S) score of moderate or worse (4 or higher).	an improvement of 20% or higher in their BPRS score between screening and baseline, evidence of a chronic disorder of the central nervous system (other than schizophrenia), clinically significant cardiovascular disease, evidence of a movement disorder, history of substance abuse within the previous 3 months, history of resistance to neuroleptic treatment, or imminent risk of injury to self or others.	August 2002~May 2003
D1050196 Nakamura 2011[21]	6-week, multicenter, parallel-group, fixed-dose, double-blind trial	22 sites in the United States	18-64 years of age, hospitalized for an acute exacerbation of schizophrenia meeting DSM-IV criteria (disorganized, paranoid, or undifferentiated subtypes); required to have (1) a minimum illness duration of at least 1 year; (2) a Brief Psychiatric Rating Scale (BPRSd) total score of at least 42, with a score of at least 4 on 2 or more positive symptom items; (3) a Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale (CGI-S) score $\geq$ 4 (illness of at least moderate severity); (4) a Simpson-Angus Scale (SAS) score of <	(1) DSM-IV diagnosis of schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, or the catatonic or residual subtypes of schizophrenia; (2) no hospitalizations in the month prior to screening (the current hospitalization must have begun < 3 weeks prior to screening); (3) failure to respond to adequate trials of 2 or more antipsychotic agents from 2 different classes; (4) evidence of chronic neurologic disease, organic mental disorder, clinically significant medical illness, and/or laboratory or electrocardiogram (ECG) abnormality, or any condition that might interfere with the absorption, metabolism, or	May~ December 2004

研究編號	研究設計	國家	納入標準	排除標準	執行日期
			2; and (5) an Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) score of < 3.	excretion of study medication; (5) prolactin level $\geq$ 200 ng/mL at screen or baseline; (6) use of depot neuroleptics within 1 standard treatment cycle, or use of antidepressants (including reversible monoamine oxidase inhibitors [MAOIs]) within 1 week of entry into washout (1 month for fluoxetine or irreversible MAOIs); or (7) positive urine drug screen or a history in the past 3 months of alcohol or substance abuse.	
D1050229 Nasrallah 2013[22]	6-week, randomized, fixed-dose, double-blind, placebo-controlled, multiregional, parallel-group study	48 centers in the United States, Russia, India, Ukraine, Romania, Malaysia, and France	18-75 years of age, a diagnosis of schizophrenia $\geq$ 1 year previously, meeting DSM-IV criteria, currently experiencing an acute exacerbation of psychotic symptoms (lasting $\leq$ 2 months); Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) score $\geq$ 4 (moderate or greater) and a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score $\geq$ 80, including a score $\geq$ 4 (moderate) on two or more of the following five items: delusions, conceptual disorganization, hallucinations, unusual thought content, and suspiciousness.	an acute or unstable medical condition, evidence of any other chronic disease of the central nervous system, history of resistance to treatment with neuroleptics (failure to respond to two or more marketed antipsychotic agents from two different classes in the past year), alcohol or other drug abuse/dependence within the past 6 months, or evidence of a severe chronic movement disorder; treated with clozapine during the 4 months prior to enrollment or had received depot neuroleptics.	October 2007~ December 2008



研究編號	研究設計	國家	納入標準	排除標準	執行日期
D1050231 Meltzer 2011[23]	6-week, prospective, multicenter, parallel-group, fixed-dose study	25 sites in the United States, five in Colombia, four in Lithuania, and 18 in Asia (India, 14 sites; Philippines, four sites)	18-75 years of age, hospitalized for $\leq$ 2 weeks for acute exacerbation of psychotic symptoms, meeting DSM-IV criteria, illness duration of at least 1 year; a CGI-S score $\geq$ 4 (moderate or greater) and a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score $\geq$ 80, including a score $\geq$ 4 (moderate) on two or more of the following PANSS items: delusions, conceptual disorganization, hallucinations, unusual thought content, and suspiciousness.	-	January 31, 2008 ~ June 16, 2009
D1050233 Loebel 2013a[24]	6-week, multiregional, prospective, parallel-group, fixed-dose, double-blind study	24 centers in the United States, 10 centers in Russia, 10 centers in India, 9 centers in Ukraine, 6 centers in Romania, and 4 centers in Colombia	18-75 years of age. primary diagnosis of schizophrenia, meeting DSM-IV criteria, recently hospitalized for an acute exacerbation of psychotic symptoms; illness duration greater than 1 year with the current acute exacerbation of psychotic symptoms no longer than 2 months; a Clinical Global Impression, Severity (CGI-S) score $\geq$ 4 (moderate or greater) and a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score $\geq$ 80, including a score $\geq$ 4 (moderate) on two or more of the following PANSS items: delusions,	-	October 21, 2008 ~ June 2, 2010

研究編號	研究設計	國家	納入標準	排除標準	執行日期
			conceptual disorganization, hallucinations, unusual thought content, and suspiciousness.		
D1050234 Loebel 2013b[25]	12-month, double-blind, parallel-group, noninferiority design study; flexibly-dosed lurasidone (40–160 mg) or quetiapine XR (200–800 mg)	58 centers in 6 countries, United States, Russia, India, Ukraine, Romania, Colombia	out patients with an acute exacerbation of chronic schizophrenia who had recently completed 6 weeks of D1050233 study; all subjects who were randomized to either once-daily lurasidone (80 mg or 160 mg) or QXR 600 mg in the initial 6 week treatment study, and who met clinical response criteria on Day 42, defined as $\geq 20\%$ reduction in PANSS total score from acute study baseline and a CGI-S $\leq 4$ at Day 42 (moderate-or-less illness severity).	-	December 2008~June 2011
D1050237 Citrome 2012[26]	12-month, double-blind, active-controlled study; flexibly-dosed lurasidone (40-120 mg) or risperidone (2-6 mg)	68 study centers: five in Argentina, four in Brazil, five in Chile, three in Croatia, one in Israel,	18-75 years of age, meeting DSM-IV criteria for a primary diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder of at least 1 year; 'clinically stable' (nonacute phase of illness) for at least 8 weeks; Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) score of up to 4, and moderate or less (r4) severity rating on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	current clinically significant somatic disorders or abnormal laboratory testing; current clinically significant, or history of, alcohol abuse/alcoholism or drug abuse/dependence within the last 6 months; clinically significant suicidal ideation, suicidal behavior, or violent behavior in the past 6 months; body mass index (BMI) less than 18.5 or greater than 40 kg/m <sup>2</sup> ; treatment with risperidone within 6 weeks before	17 March 2008~23 July 2010

研究編號	研究設計	國家	納入標準	排除標準	執行日期
		seven in South Africa, three in Thailand, and 40 in the USA.	items (at both screening and baseline) of delusions, conceptual disorganization, hallucinations, and unusual thought content.	baseline; a history of a poor or an inadequate response, or intolerability to risperidone; treatment with electroconvulsive therapy within the last 3 months or likelihood for requirement of electroconvulsive therapy during the study; resistance to antipsychotic treatment or a history of treatment with clozapine for refractory psychosis and/or treatment with clozapine within 4 months of the baseline visit; receiving depot neuroleptics, unless the last injection was at least one treatment cycle before randomization; and participation in a previous lurasidone study. Patients who had been treated with a stable dose of antidepressants or mood stabilizers for at least 1 month before the baseline visit were allowed to continue this treatment during the study.	

研究編號	研究設計	國家	納入標準	排除標準	執行日期
D1050289 McEvoy 2013[30]	6-week, multicenter, randomized, open-label, parallel-group trial	28 sites in the United States	≥ 18 years of age, meeting DSM-IV criteria for a primary diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder, be judged to be an appropriate candidate for switching current antipsychotic medication due to insufficient efficacy and/or safety or tolerability concerns.	Presence of an Axis I or Axis II disorder other than schizophrenia or schizoaffective disorder that is the primary focus of treatment prior to screening; experienced persistent lack of improvement in psychotic symptoms despite adequate trials (at least 6 weeks at standard doses), of two or more antipsychotic agents in the 12 months prior to screening; at imminent risk of suicide or harm to self, others, or property, suicidal ideation at baseline or attempted suicide within 90 days prior to randomization (even without hospitalization).	June 2010~May 2011
D1050238 Tandon 2016[27]	double-blind, placebo-controlled, randomized, withdrawal study (12- to 24-week open-label treatment phase and 28-week, double-blind, randomized withdrawal phase)	71 sites in the United States, Slovakia, Russia, Serbia, France, South Africa, and Italy	18–75 years of age, diagnosed with schizophrenia (DSM-IV criteria) and experiencing an acute exacerbation; Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score of ≥ 80 with a score ≥ 4 (moderate severity) on one or more positive subscale items, and a Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) scale score of ≥ 4 (moderate severity).	diagnosed with another Axis I or II disorder that had been a primary focus of treatment during the previous three months, a history of treatment resistance to antipsychotic agents, evidence of current or recent substance abuse or suicidal ideation	October 2011~ August 2013

研究編號	研究設計	國家	納入標準	排除標準	執行日期
D1050303 Loebel 2015[32]	6-week, international, multi-center, double-blind trial	64 sites in the United States, Russia, Romania, Ukraine, Slovakia, and Colombia	18–75 years of age, with a diagnosis of DSM-IV-TR schizophrenia, duration of illness $\geq$ 6 months, PANSS total score $\geq$ 80 and a PANSS subscale score $\geq$ 4 (moderate) on two or more of the following PANSS items: delusions, conceptual disorganization, hallucinations, and unusual thought content at screening and baseline, Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-S) score of $\geq$ 4 (moderately ill) at screening and baseline, presence of an acute exacerbation of psychotic symptoms (no longer than 2 months) and marked deterioration of function from baseline (by history) or hospitalized for the purpose of treating an acute psychotic exacerbation for two consecutive weeks or less immediately before screening, and a stable living arrangement.	acute or significant medical conditions; treatment resistance to antipsychotic therapy	May 2013~June 2014

附錄四 隨機分派對照試驗病人數、退出和完成試驗人數

研究編號	組別	分派 人數	ITT 人數	中斷 治療, n(%)	中斷治療, n(%)			平均 治療天數	平均 每日劑量	lurasidone 日劑量			
					缺乏 療效	不良 事件	完成 試驗			40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
21 天													
D1050254 Potkin 2011[28] Harvey 2011[29]	lurasidone 120 mg qd	154	150	50 (32.5%)	5 (3.2%)	16 (10.4%)	104 (67.5%)	-	-	-	-	-	-
	ziprasidone 80 mg bid	153	151	47 (30.7%)	2 (1.3%)	17 (11.1%)	106 (69.3%)	-	-	-	-	-	-
6 週													
D1050006 Ogasa 2013[19]	lurasidone 40 mg	50	49	34 (68.0%)	11 (22.0%)	6 (12.0%)	16 (32.0%)	23.4±15.9	-	-	-	-	-
	lurasidone 120 mg	49	47	29 (59.2%)	6 (12.2%)	6 (12.2%)	20 (40.8%)	23.0±16.7	-	-	-	-	-
	placebo	50	49	35 (70.0%)	16 (32.0%)	2 (4.0%)	15 (30.0%)	22.2±15.8	-	-	-	-	-
D1050049 Potkin 2015[20]	lurasidone 20 mg	71		44 (62%)	24 (34%)	1 (1%)	27 (38%)	26.7	-	-	-	-	-
	lurasidone 40 mg	67		39 (58%)	16 (24%)	8 (12%)	28 (42%)	30.4	-	-	-	-	-
	lurasidone 80 mg	71		40 (56%)	10 (14%)	7 (10%)	31 (44%)	28.5	-	-	-	-	-

研究編號	組別	分派 人數	ITT 人數	中斷 治療, n(%)	中斷治療, n(%)			平均 治療天數	平均 每日劑量	lurasidone 日劑量			
					缺乏 療效	不良 事件	完成 試驗			40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
	haloperidol 10 mg	72		43 (60%)	13 (18%)	11 (15%)	29 (40%)	25.3	-	-	-	-	-
	placebo	72		36 (50%)	13 (18%)	4 (6%)	36 (50%)	29.2	-	-	-	-	-
D1050196 Nakamura 2011[21]	lurasidone 80 mg	90		38 (42.2%)	9 (10.0%) ***	6 (6.7%)	52 (57.8%)	30.1±15.3	-	-	-	-	-
	placebo	90		43 (47.8%)	29 (32.2%)	1 (1.1%)	47 (52.2%)	32.3±12.9	-	-	-	-	-
D1050229 Nasrallah 2013[22]	lurasidone 40 mg	125	124	41 (32.8%)	20 (16.0%)	5 (4.0%)	84 (67.2%)	-	-	-	-	-	-
	lurasidone 80 mg	123	121	37 (30.1%)	7 (5.7%)	8 (6.5%)	86 (69.9%)	-	-	-	-	-	-
	lurasidone 120 mg	124	124	39 (31.5%)	18 (14.5%)	7 (5.6%)	85 (68.5%)	-	-	-	-	-	-
	placebo	128	127	55 (43.0%)	32 (25.0%)	3 (2.3%)	73 (57.0%)	-	-	-	-	-	-
D1050231 Meltzer 2011[23]	lurasidone 40 mg	120	119	43 (35.8%)	16 (13.3%)	8 (6.7%)	77 (64.2%)	-	-	-	-	-	-
	lurasidone 120 mg	119	118	53 (44.5%)	9 (7.6%)	14 (11.8%)	66 (55.5%)	-	-	-	-	-	-
	olanzapine 15 mg	123	122	39 (31.7%)	8 (6.5%)	8 (6.5%)	84 (68.3%)	-	-	-	-	-	-

研究編號	組別	分派 人數	ITT 人數	中斷 治療, n(%)	中斷治療, n(%)			平均 治療天數	平均 每日劑量	lurasidone 日劑量			
					缺乏 療效	不良 事件	完成 試驗			40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
	placebo	116	114	45 (38.8%)	18 (15.5%)	10 (8.6%)	71 (61.2%)	-	-	-	-	-	-
D1050233 Loebel 2013a[24]	lurasidone 80 mg	125	125	36 (28.8%)	16 (12.8%)	5 (4.0%)	89 (71.2%)	-	-	-	-	-	-
	lurasidone 160 mg	121	121	28 (23.1%)	12 (9.9%)	4 (3.3%)	93 (76.9%)	-	-	-	-	-	-
	quetiapine XR 600 mg	120	116	23 (19.2%)	6 (5.0%)	4 (3.3%)	97 (80.8%)	-	-	-	-	-	-
	placebo	122	120	48 (39.3%)	28 (23.0%)	5 (4.1%)	74 (60.7%)	-	-	-	-	-	-
D1050289 McEvoy 2013[30]	lurasidone 14D40/40-120 mg	74	72	16 (21.6%)	0	5 (6.8%)	58 (78.4%)	-	-	51/240 (21.3%)	119/240 (49.6%)	70/240 (29.2%)	-
	lurasidone 7D40/40-120 mg	88	87	15 (17.0%)	2 (2.3%)	6 (6.8%)	73 (83.0%)	-	-	-	-	-	-
	lurasidone 14D80/40-120 mg	82	81	15 (18.3%)	1 (1.2%)	5 (6.1%)	67 (81.7%)	-	-	-	-	-	-
D1050303 Loebel 2015[32]	lurasidone 20 mg	101	101	27 (26.7%)	-	-	74 (73.3%)	-	-	-	-	-	-
	lurasidone 80~160 mg	199	198	54 (27.1%)	-	-	145 (72.9%)	-	-	-	-	-	-
	placebo	112	112	42 (37.5%)	-	-	70 (62.5%)	-	-	-	-	-	-
12 個月													



研究編號	組別	分派 人數	ITT 人數	中斷 治療, n(%)	中斷治療, n(%)			平均 治療天數	平均 每日劑量	lurasidone 日劑量			
					缺乏 療效	不良 事件	完成 試驗			40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
D1050234 Loebel 2013b[25]	lurasidone/lurasidone 40~160 mg	151		73 (48.3%)	14 (9.3%)	10 (6.6%)	78 (51.7%)	-	-	4/151 (2.6%)	18/151 (11.9%)	87/151 (57.6%)	42/151 (27.8%)
	placebo/lurasidone 40~160 mg	56		27 (48.2%)	5 (8.9%)	3 (5.4%)	29 (51.8%)	-	-	-	-	-	-
	quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg	85		52 (61.2%)	18 (21.2%)	4 (4.7%)	33 (38.8%)	-	-	-	-	-	-
D1050237 Citrome 2012[26]	lurasidone 40~120 mg	427	410	280 (65.6%)	32 (7.5%)	72 (16.9%)	147 (34.4%)	196.8±147.5	84.7±21.8	-	60%	-	-
	risperidone 2~6 mg	202	198	113 (55.9%)	13 (6.4%)	23 (11.4%)	89 (44.1%)	220.5±155.1	4.3±1.0	-	-	-	-

註：\*意指相較於 placebo 組，p 值< 0.05；\*\*意指相較於 placebo 組，p 值< 0.01；\*\*\*意指相較於 placebo 組，p 值< 0.001。

附錄五 隨機分派對照試驗基線點之病人特徵

研究編號	組別	人數	男性, %	年齡, mean±SD	DSM-IV schizophrenia, %					BPRS, mean±SD	PANSS, mean±SD	MADRS, mean±SD	CGI-S, mean±SD
					paranoid	undifferentiated	disorganized	schizoaffective	residual				
21 天													
D1050254 Potkin 2011[28] Harvey 2011[29]	lurasidone 120 mg qd	150	70.0	42.3±10.5	-	-	-	16.0	-		69.0±12.4	-	3.5±0.6
	ziprasidone 80 mg bid	151	70.9	43.5±10.2	-	-	-	13.9	-		69.7±14.6	-	3.5±0.5
6 週													
D1050006 Ogasa 2013[19]	lurasidone 40 mg	50	72.0	39.8±9.5	90.0	8.0	2.0	-	-	54.6±9.1	92.8±16.1	-	4.8±0.7
	lurasidone 120 mg	49	73.5	41.0±9.0	89.8	8.2	0.0	-	-	52.5±7.6	89.6±13.4	-	4.7±0.6
	placebo	50	84.0	38.1±9.7	90.0	8.0	2.0	-	-	54.4±8.3	93.3±16.4	-	4.6±0.7
D1050049 Potkin 2015[20]	lurasidone 20 mg	71	71.8	40.7±10.5	-	-	-	-	-	55.4±7.2	94.7±13.3	13.5±7.3	4.7±0.8
	lurasidone 40 mg	67	68.7	42.0±10.9	-	-	-	-	-	55.0±7.4	93.4±15.0	13.1±7.5	4.8±0.8
	lurasidone 80 mg	71	73.2	42.2±8.3	-	-	-	-	-	54.5±7.3	93.1±13.6	13.6±8.0	4.7±0.8
	haloperidol 10 mg	72	80.6	40.0±10.5	-	-	-	-	-	56.1±7.9	94.3±13.6	15.6±9.6	4.8±0.7
	placebo	72	76.4	41.0±9.7	-	-	-	-	-	56.8±8.3	96.5±15.2	14.7±8.6	4.8±0.7
D1050196 Nakamura 2011[21]	lurasidone 80 mg	90	75.6	39.7±9.9	81.1	14.4	4.4	-	-	55.1±6.0	94.4±10.9	14.2±8.0	4.8±0.7
	placebo	90	77.8	41.9±9.8	80.0	15.6	4.4	-	-	56.1±6.8	96.0±11.6	14.5±8.3	4.8±0.7
D1050229	lurasidone 40 mg	122	67.2	40.3±11.3	89.3	8.2	2.5	-	-	-	96.5±11.5	11.2±6.4	5.0±0.7

研究編號	組別	人數	男性, %	年齡, mean±SD	DSM-IV schizophrenia, %					BPRS, mean±SD	PANSS, mean±SD	MADRS, mean±SD	CGI-S, mean±SD
					paranoid	undifferentiated	disorganized	schizoaffective	residual				
Nasrallah 2013[22]	lurasidone 80 mg	119	63.9	38.6±9.6	87.4	10.1	2.5	-	-	-	96.0±10.8	11.1±7.1	4.9±0.6
	lurasidone 120 mg	124	74.2	37.6±11.1	87.1	12.1	0.8	-	-	-	96.0±9.7	11.3±7.3	4.9±0.6
	placebo	124	72.6	38.2±9.9	87.9	8.9	3.2	-	-	-	96.8±11.1	11.9±6.3	4.9±0.6
D1050231 Meltzer 2011[23]	lurasidone 40 mg	119	78.2	37.7±11.0	-	-	-	-	-	-	96.6±10.7	10.8±7.0	5.0±0.7
	lurasidone 120 mg	118	78.8	37.9±11.2	-	-	-	-	-	-	97.9±11.3	11.4±7.2	5.0±0.6
	olanzapine 15 mg	122	77.9	38.3±10.2	-	-	-	-	-	-	96.3±12.2	10.8±6.2	4.9±0.7
	placebo	114	77.2	37.0±11.3	-	-	-	-	-	-	95.8±10.8	10.6±6.1	4.9±0.7
D1050233 Loebel 2013a[24]	lurasidone 80 mg	125	76.8	36.2±10.9	-	-	-	-	-	-	97.7±9.7	-	5.0±0.5
	lurasidone 160 mg	121	67.8	37.9±11.3	-	-	-	-	-	-	97.5±11.8	-	5.0±0.6
	quetiapine XR 600 mg	120	64.7	37.4±10.4	-	-	-	-	-	-	97.7±10.2	-	4.9±0.6
	placebo	122	63.6	37.4±10.8	-	-	-	-	-	-	96.6±10.2	-	4.9±0.5
D1050289 McEvoy 2013[30]	lurasidone 14D40/40-120 mg	72	65.3	43.2±11.3	51.4	8.3	2.8	36.1	1.4	-	68.5±14.0	-	3.6±0.6
	lurasidone 7D40/40-120 mg	87	57.5	44.0±11.5	52.9	9.2	0	37.9	0	-	68.0±13.3	-	3.6±0.6
	lurasidone 14D80/40-120 mg	81	72.8	44.4±10.0	52.1	8.6	2.5	37	1.2	-	70.2±14.1	-	3.7±0.5
D1050303 Loebel 2015[32]	lurasidone 20 mg	101	64.4	41.5 ± 10.96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	lurasidone 80~160 mg	198	60.1	40.5 ± 11.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-

研究編號	組別	人數	男性, %	年齡, mean±SD	DSM-IV schizophrenia, %					BPRS, mean±SD	PANSS, mean±SD	MADRS, mean±SD	CGI-S, mean±SD
					paranoid	undifferentiated	disorganized	schizoaffective	residual				
	placebo	112	69.6	40.7 ± 11.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12 個月													
D1050234 Loebel 2013b[25]	lurasidone/lurasidone 40~160 mg	151	71.5	37.1±11.7	-	-	-	-	-	-	66.7±15.5	5.7±4.9	3.0±0.7
	placebo/lurasidone 40~160 mg	56	62.5	37.5±11.4	-	-	-	-	-	-	76.3±17.2	7.1±5.6	3.7±0.8
	quetiapine XR/quetiapine XR 200~800 mg	85	61.2	38.5±10.4	-	-	-	-	-	-	67.8±14.2	7.0±5.6	3.1±0.8
D1050237 Citrome 2012[26]	lurasidone 40~120 mg	419	72.1	41.7±11.3	71.8	9.5	5.7	6.9	5.7	-	65.0	7.5	3.4
	risperidone 2~6 mg	202	62.4	41.6±11.3	72.3	7.4	5.9	5.9	7.9	-	65.3	8.1	3.5

## 附錄六 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2016.5.27	1	"lurasidone hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("lurasidone"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "lurasidone hydrochloride"[All Fields] OR "lurasidone"[All Fields]	243
		2	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	668,448
		3	1#AND#2	12
Cochrane Library	2016.5.27	1	lurasidone (Economic evaluations)	3
CRD	2016.5.27	1	((lurasidone) AND (cost):TI) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT)	3