

## 泰宗生物科技股份有限公司 函

地 址：114 台北市內湖區基湖路35 巷11 號7F  
聯絡人：張玉青 02-26581677 ext.123  
傳 真：02-26581018

受文者：中央健康保險局

發文日期：中華民國 102 年 4 月 19 日  
發文字號：泰藥字第 10204001 號  
速別：普通件  
附件：

主旨：本公司代理之醫療器材「ARTZ/ARTZ DISPO」(衛署醫器輸字第 008815 號)，擬申請擴增給付規定範圍並提高健保支付點數乙案，補充說明詳如說明段，請 鑒查。

說明：

- 一、復 貴局健保審字第 1020035217 號函。
- 二、針對財團法人醫藥品查驗中心之醫療科技評估報告內容，敝公司提出下列 5 點說明：
  1. 療效部份，檢附本品供日本厚生省及歐盟認證之臨床試驗報告總表(詳如附件)供參，針對肩關節周圍炎之有效率大多高於 70%且安全性高。
  2. 經濟部份，敝公司亦查無相關成本效果分析報告。但此等病患因肩部疼痛難耐，一定會尋求醫療服務以緩解症狀，例如中醫推拿調養治療或西醫口服藥物與復健治療等。今擴增本品之給付規定範圍，可取代上述療法，所以就健保支出成本而言，是節省支出而非加重支出。
  3. 成本效益分析，評估報告 p.10-11 所示成本由低到高依序為安慰劑組、SH 組、NSAID 與復健組、外科手術治療組。雖然比較療效證據尚付之闕如，但以作用機轉比較之，SH 不僅提供症狀緩解亦可預防沾黏組織形成作用，優於 NSAID 僅提供症狀緩解的作用且具腸胃道及肝臟副作用等安全性疑慮，而成本 SH 組又低於 NSAID 與復健組，故對健保財務衝擊極低。
  4. 預算衝擊分析，評估報告 p.14 表三所示係肩旋轉肌斷裂相關診斷之人數，其中確診為未完全斷裂肩旋轉肌袖疾患的比例未定，另本疾病若採現行 NSAID+復健治療或外科手術治療，其健保支出成本都高於

總收文 102 年 4 月 22 日收到

健保審字

中央健康保險局

局 1020057718



SH 治療。

5. 擴增本品給付規定，可能影響的影像學檢查等醫療服務之使用量提高，此點影響係取決於 貴局核定的給付規定而定；另臨床上所需之必要檢查項目，原本就已在執行，並不會因本品納入健保品項而造成額外的健保財務衝擊。

正本：中央健康保險局

副本：

董事長 徐煥清

裝

訂

線

9.1 本產品之研究報告及資料總表

NO	Year	Journal	Volume: pages	Title	Study Drug	Subjects	Summary
1	1988	Jpn J Pharmacology & Therapeutics	16:3553-67	Clinical Evaluation of SPH(High Molecular Weight Sodium Hyaluronate) on Periarthritis of the Shoulder	ARTZ	Periarthritis of Shoulder	1. Open study 2. 每周使用一支, 連續注射5周, 於試驗開始時及每針注射後及療程結束後1周時評估療效及安全性 3. 試驗對象: 肩關節周圍炎, 試驗人數37人(2位輕度, 32位中度, 3位重度), withdraw case 3位, 最終可評估案例數為34位 4. 療效: 依「整體改善率」、「中度改善」和「明顯改善」案例占70.6%(24/34 cases), 有效率(有效+非常有效)達70.6% 安全性: 僅有1例不良反應案例, 於注射部位出現短暫性中度疼痛, 但是此症狀不需要特別處理且於4至5天就解除, 生化檢查結果無任何異常出現。
2	1988	J of Clinical Therapeutics & Medicine	4:2101-20	Dose Finding Test of SPH (High Molecular Weight Sodium Hyaluronate) in Patients with Periarthritis Scapulohumeralis	ARTZ	Periarthritis scapulohumeralis	1. Randomized controlled study 2. 每周注射1支, 連續5周, 每次注射1ml、2.5ml或5ml, 以評估肩關節周圍炎之適當劑量 3. 納入總病數為70人(1ml: 23人、2.5ml: 24人、5ml: 23人), 65人(1ml: 21人、2.5ml: 22人、5ml: 22人)可供最終整體改善度和有效性評估。 4. (1) 關於最終整體改善度, 1ml組的有效率(高於中度改善)為38.1%(8/21), 2.5ml組為72.7%(16/22), 5ml組為45.5%(10/22)。 (2) 無不良反應發現, 生化檢查數值亦無不正常現象。 (3) 關於有效性, 1ml組的有效率(高於中度有效)為47.6%(10/21), 2.5ml組為72.7%(16/22), 5ml組為54.5%(12/22)。 5. 總結: 肩關節周圍炎之適當治療劑量為2.5ml 1% SPH(sodium hyaluronate)
3	1988	Jpn J Clin Pharmacol Ther	19(4):717-33	Randomized Comparative Study of Sodium Hyaluronate (SPH) on Periarthritis Scapulohumeralis	ARTZ	Periarthritis scapulohumeralis	1. Randomized Comparative Study, 評估SPH(ARTZ)用於肩關節周圍炎的療效、安全性和有用性。 2. 試驗組採用2.5ml 1% SPH, 對照組採用2.5ml 0.01% SPH, 每周注射1支, 連續5周。 3. 總案例152(試驗組76例, 對照組76例), 最終療效可評估案例139(試驗組67例, 對照組72例); 總體安全性可評估案例150(試驗組74例, 對照組76例); 排除案例4(試驗組3例, 對照組1例); 退出案例9(試驗組6例, 對照組3例)。 4.1) 最終療效結果: 優於「良好改良」試驗組70.2%(47/67)、對照組36.1%(26/72), 試驗組明顯優於對照組(p<0.01)。 2) 總體安全性結果: 不良反應發生率, 試驗組2.7%(7/74)、對照組2.6%(2/76), 此兩組無差異(p>0.1)。 3) 有用性優於「有用」結果: 試驗組68.7%(46/67); 對照組38.9%(28/72), 試驗組明顯優於對照組(p<0.01)。
4	1987	Jpn Pharmacol Ther	15: 1321-36	Intra-articular injection therapy of high molecular weight sodium hyaluronate (SPH) on periarthritis of the shoulder.	ARTZ	Periarthritis of Shoulder	1. Open study, 針對肩關節周圍炎患者52例評估SPH(High Molecular Weight Sodium Hyaluronate)之有效性、安全性和有用性。 2. 有效率: 可評估對象48例中, 有效率為56.3%(27/48), 依發病原因別, 所謂五十肩的一次性肩關節周圍炎為55.3%(21/38); 伴隨外傷或局部痙攣而引發的發性肩關節周圍炎為60.0%(6/10)。 3. 安全性: 52例中有3例(5.8%)被認定為多是注射部位局部疼痛, 且此症狀約2-7天即消除, 而且注射後並未發現因SPH而有臨床檢值出現異常狀況。 4. 有用性: 患者自覺印象, 改善率為70.8%(34/48), 以有效性和安全性綜合評估其有用率為60.4%(29/48)。
5	1993	J Med Pharmaceutical Sci	30: 965-970	Injection therapy of high molecular sodium hyaluronate (ARTZ) for patients with periarthritis scapulohumeralis. Evaluation of combined therapy with non steroidal anti-inflammatory drugs.	ARTZ	Periarthritis Scapulohumeralis	1. 本試驗旨在針對肩關節周圍炎, 給予NSAID口服藥劑或貼布劑, 同時以併用雅節與否進行臨床效果之比較檢討。 2. 受試者分為併用組(NSAID + 雅節)20例; 單獨組(僅用NSAID)10例, 共納入30例。併用組患者, 在其肩關節腔內注射下滑囊或二頭肌長頭腱注射雅節1安瓿, 每周1次或每2周1次, 共連續注射5次。 3. 評估時期: 試驗開始時、一個月後、三個月及最後注射時均進行評估。 4. 最終整體改善度: 「明顯改善」併用組25%(5/20), 單獨組10%(1/10), 「中度改善」, 以上的有效率併用組70.0%(14/20), 單獨組30.0%(3/10)。 5. 整體安全性: 兩組均無發現副作用。 6. 有效度: 「非常有效」併用組20.0%(4/20), 單獨組10.0%(1/10), 「頗為有效」併用組75%(15/20), 單獨組30.0%(3/10), 總之併用組明顯比單獨組有效(p<0.05)。
6	1993	J New Remedies & Clinics	42: 2344-23	Clinical evaluation of sodium hyaluronate (ARTZ) for painful shoulder.	ARTZ	Painful shoulder Joint diseases	1. 本試驗針對肩關節周圍炎及疼痛性肩關節疾患給予ARTZ治療之有效性評估。 2. 納入總案例80例, 3例排除及退出, 可評估案例共77例(輕度10例, 中度57例, 重度10例)。 3. 最終整體改善度: 中度改善以上者佔71.4%(55/77), 病患自覺「相當好」佔77.6%(59/76)。 4. 安全性: 在臨床檢值上皆未出現異常。 5. 有效度: 「很有用」以上佔70.1%(54/77)。
7	1993	Clin Rheumatol	5: 129-137	Multicenter clinical study of high molecular sodium hyaluronate (ARTZ) for periarthritis scapulohumeralis.	ARTZ	Periarthritis Scapulohumeralis	1. 納入94例肩關節周圍炎患者, 每次注射一支雅節, 連續注射5周, 評估其有用性。 2.1) 「中度改善」以上達到56.4%(53/94例), 副作用1例(1.1%), 根據上述結果, 「有用」以上的比例達到85.5%(80/94例)。 2) 疼痛的改善率達到84.0%(79/94例), 日常生活動作的改善率為74.7%(68/94例)、可動範圍的改善率為59.6%(56/94例)。 3) 根據總和分析, 雅節對早期肩關節周圍炎患者之改善特別明顯。
8	1995	Painclinic	16: 569-573	Evaluation of pumping therapy for periarthritis of the shoulder.	ARTZ	Periarthritis of Shoulder	1. 本試驗旨在評估注射療法(pumping therapy)對肩關節周圍炎的有用性, 納入試驗對象47例、47個關節, 年齡為62.0±9.1歲。 2. 33例注射dexamethasone, 14例注射玻尿酸。 3. 注射前病患的Visual analogue scale(VAS)5.3±1.0, 注射一週後降至1.4±1.2, 2個月後VSA改善至0.4±0.8 (p<0.005)。注射皮質類固醇激素組與注射玻尿酸組, 兩組的效果並沒有明顯差異。對關節可動範圍的效果分別是效果明顯有19例, 有效28例, 注射療法呈現顯著的療效。 4. 其原理可歸納為關節腔擴張(joint distension)與促進滑液組織的新生(refresh), 再加上注射液均勻滲透至關節囊而產生顯著的效果。
9	1996	Medical Consultation	33: 449-455	Clinical effect of high molecular weight sodium hyaluronate (ARTZ) on periarthritis of the shoulder.	ARTZ	Periarthritis of Shoulder	1. 以30例肩關節周圍炎患者為試驗對象, 進行關節腔內注射玻尿酸Sodium hyaluronate (雅節), 以評估其療效。 2.1) 在最終的整體改善程度上, 達到「中度改善」以上有58.6%, 有1例副作用, 注射部位出現暫時性疼痛, 有用度達到「相當有用」以上的58.6%。 2) 「夜間疼痛」、「運動時疼痛」以及「按摩疼痛」等的自/他覺評估, 以及「洗臉動作」、「綁鞋帶動作」、「手放在另一邊肩膀上」、「脫掉上衣」等改善率都相當高, 關節可動範圍的「彎折」、「往外翻轉」、「指推距離(Thumb to C7)」都有明顯的改善, 尤其是「彎折」、「往外翻轉」, 在施打第3週後隨即發現效果。 3) 根據患者自覺, 「明顯好轉」以上的改善率是58.6%。
10	1996	J Med Pharmaceutical Sci	35: 585-591	Efficacy of sodium hyaluronate (ARTZ) for patients with periarthritis scapulohumeralis.	ARTZ	Periarthritis Scapulohumeralis	1. 以29例肩關節周圍炎患者為試驗對象, 進行關節腔內注射玻尿酸Sodium hyaluronate (雅節), 以評估其療效。 2.1) 在最終的整體改善程度上, 達到「中度改善」以上有66%, 沒有病例出現副作用, 有用度的評估達到66%都在「相當有用」以上。 2) 疼痛方面, 「夜間疼痛」、「靜止時疼痛」的改善率相當高, 日常動作、關節可動範圍也都有明顯改善。 3) 根據結果分析, 特別是針對症狀持續期間短的病例群組, 呈現顯著改善。

9.1本產品之研究報告及資料總表

NO	Year	Journal	Volume: pages	Title	Study Drug	Subjects	Summary
11	1997	Jpn J Med Pharm Sci	38: 941-947	Clinical effects of sodium hyaluronate in patients with periarthritis scapulohumeralis combined local anesthetics.	ARTZ	Periarthritis Scapulohumeralis	1.以肩關節周圍炎患者為試驗對象，對疑似肩峰下滑液囊或肩胛下液囊出現黏連的病例施打玻尿酸 Sodium hyaluronate (雅舒®)，探討局部麻醉劑的必要性。 2.總病例45例，區分為3組，單獨投藥組15例；只有注射雅舒，併用投藥組15例；併用雅舒與局部麻醉劑，初次併用投藥組15例；只有初次併用局部麻醉劑，第2次以後只單獨使用雅舒。 3.根據最終的整體改善程度，單獨投藥組、併用投藥組以及初次併用投藥組之間並沒有明顯差異，併用投藥組與初次併用投藥組之間則是出現明顯差異。
12	1998	Clin Rheumatol	10: 63-66	Studies on the treatment of painful shoulder with high molecular weight sodium hyaluronate (ARTZ).	ARTZ	Painful Shoulder Diseases	1.本研究小組基於以減輕疼痛為目的藥物療法，或是縮短術後復健期間等觀點，對各種疼痛型肩關節疾病，施行SPH注射療法，並且區分為術中使用組、以及術後使用組，探討其效果。 2.納入病例總數38例分為2組，分別是術後麻痺清醒之前注入SPH的有24例(術中使用組:41.0歲)，術後未立即進行復健的有14例(術後使用組:38.1歲)。 3.術中使用組的24例當中有17例(70.8%)判定為Good，4例(16.7%)判定為Fair，有效率達到87.5%，尤其是於實施肩峰下液囊手術後注入肩峰下腔，特別有效，術後使用組方面，14例當中有4例(28.6%)明顯改善活潑限制，可動範圍雖然沒有明顯改善，卻有助於後續療法的有5例(35.7%)，有效率達到64.3%。 4.總結(1)手術後使用SPH有助於術後治療以達成康復，尤其是實施肩峰下液囊手術後注入肩峰下腔，特別有效。(2)以術後活動限制的病例為對象，肩峰下腔注入SPH對以肩峰下腔的黏連為主的病例是有效的。
13	1999	Jpn J Med Pharm Sci	42: 323-326	Physical therapy on periarthritis scapulohumeralis with and without injection of high molecular sodium hyaluronate	ARTZ	Periarthritis Scapulohumeralis	1.本試驗納入20名肩關節周圍炎患者，平均分配至2組，一組僅有物理治療，另一組物理治療合併注射高分子量的玻尿酸，進行2組之間的比較。 2.物理治療指對關節腔內施打高分子量的玻尿酸注射藥組，無論是自/他覺所見、日常動作或關節可動範圍，多數獲得明顯改善，其中又以運動時疼痛、按壓疼痛、彎曲角度、往外翻轉角度的改善程度，比物理治療更為明顯。
9.1.2 原廠送FUV Product Service至歐洲國家獲得EC Design Examination Certificate臨床試驗報告五篇(共9.1.1看三篇重覆)							
14	1993	Clinical Orthopaedics and related resc	289:285-91	Pharmacologic and clinical aspects of intraarticular injectin of hyaluronate	ARTZ	Periarthritis of shoulder	關節內注射HA用於退化性膝關節炎和肩關節周圍炎，已有很多試驗結果證實超過70%病患有效。 HA的不良反應發生率(退化性膝關節炎0.9%，肩關節周圍炎2.7%)明顯低於關節內類固醇注射，因為HA極低的不反應發生率，使得HA可視為最有效且有用的藥物之一。
15	1995	Jpn Pharmacology & Therapeutics	23(8):2151-7	Investigation on Result of Use after Launch of ARTZ and ARTZDispo	ARTZ	Periarthritis of Shoulder	1.從1987年1月至1993年1月的6年間納入退化性膝關節炎患者，自1990年1月至1993年1月的3年間納入肩關節周圍炎患者以評估ARTZ和ARTZDispo(1% Sod. HA)上市後的使用結果。此試驗共納入9023例，來自675個試驗地點。 2.當最終整體改善度被歸於“良好改善”或“優異改善”則被認為有效，退化性膝關節炎的有效率是72.6%(5269/7262例)，肩關節周圍炎的有效率是78.1%(1224/1568例)。 3.安全性方面，不良反應發生率在膝關節組是0.5%(37/7404例)，肩關節組是0.12%(2/1619例)。主要不良反應是注射部位疼痛，其他不良反應有注射部位的腫脹或紅腫。 4.當有用性被歸於“有用”或“非常有用”則被認為有用。退化性膝關節炎的有效率達70.3%(5107/7262例)，肩關節周圍炎有用率達74.8%(1173/1568例)。
16	1996	J Med Pharmaceutical Sci	35:377-81	Evaluation of intraarticular injection in patients with so-called Gjukata (Frozen Shoulder)-Comparison between sodium hyaluronate and steroid	ARTZ	Frozen Shoulder	1.20名冰凍肩患者隨機分成2組，以sodium Hyaluronate製劑或類固醇注射入肩關節以評估臨床療效。 2.觀察兩組之肩關節活動角度的改善程度，兩組間沒有顯著差異。 3.有關夜間疼痛和早晨醒來的疼痛感，注射類固醇之療效於初始階段即顯現，但兩組之改善度並無差異。 4.以Visual Analog Scale 評估運動時的疼痛改善度，兩組間無差異。 5.除了夜間疼痛的改善之外，關節內注射玻尿酸和類固醇治療肩關節周圍炎並無差異。
1	1988	Jpn J Pharmacology & Therapeutics	16:3553-67	Clinical Evaluation of SPH(High Molecular Weight Sodium Hyaluronate) on Periarthritis of the Shoulder	ARTZ	Periarthritis of Shoulder	1. Open study 2.每周使用一支，連續投予5周，於試驗開始時及每針注射後及療程結束後1周時評估療效及安全性 3.試驗對象:肩關節周圍炎，試驗人數37人(2位輕度,32位中度,3位重度),withdraw case 3位,最終可評估病例數為34位 4.療效:依“整體改善率”,“中度改善”和“明顯改善”案例占70.6%(24/34cases)。有效率(有效+非常有效)達70.6% 安全性:僅有1例不良反應案例，於注射部位出現短暫性中度疼痛，但是此症狀不需要特別處理且於4至5天就解除。生化檢查結果無任何異常出現。
3	1988	Jpn J Clin Pharmacol Ther	19(4):717-33	Randomized Comparative Study of Sodium Hyaluronate (SPH) on Periarthritis Scapulohumeralis	ARTZ	Periarthritis Scapulohumeralis	1. Randomized Comparative Study,評估SPH(ARTZ)用於肩關節周圍炎的療效、安全性和有用性。 2.試驗組採用2.5ml 1% SPH，對照組採用2.5ml 0.01% SPH，每周注射1支連續5周。 3.總病例 152 (試驗組76例，對照組76例)。最終療效可評估病例 139 (試驗組67例，對照組72例)；總體安全性可評估病例 150 (試驗組74例，對照組76例)；排除病例 4 (試驗組3例，對照組1例)；退出病例9(試驗組6例，對照組3例)。 4.1) 最終療效結果：優於“良好改良”。試驗組70.2%(47/67)；對照組36.1%(26/72)，試驗組明顯優於對照組(p<0.01)。 2) 總體安全性結果：不良反應發生率-試驗組2.7%(7/74)；對照組2.6%(2/76)，此兩組無差異(p>0.1)。 3) 有用性優於“有用”結果：試驗組68.7%(46/67)；對照組38.9%(28/72)，試驗組明顯優於對照組(p<0.01)。
9.1.3 其他發表於國際期刊之文獻二篇							
17	2008	Journal of Orthopaedic Research	26(7):1032-7	Hyaluronic Acid inhibits mRNA Expression of Proinflammatory Cytokines and Cyclooxygenase-2/Prostaglandin E2 Production via CD44 in Interleukin-1-Stimulated Subacromial Synovial Fibroblasts from Patients with Rotator Cuff Disease	ARTZ	in vitro	1.體外試驗 2.外來的HA明顯地且與劑量相關地降低proinflammatory cytokine mRNAs的表現及IL-1 stimulated SSF合成COX-2/PGE2，以OS/37率先處理則會逆轉HA的抑制作用。這些結果提供了一個基礎來解釋為何HA可有效治療Rotator Cuff Disease。
18	2007	The American Journal of Sports Med	35(11):1870-	Effects of Hyaluronan on Cell Proliferation and mRNA Expression of Procollagens α1(I) and α1(III) in Tendon-Derived Fibroblasts From Patients With Rotator Cuff Disease	ARTZ	in vitro	1.體外試驗 2.免疫螢光細胞染色測定肌腱細胞的HA附著力和CD44表現。肌腱纖維母細胞以不同濃度HA處理後，明顯地抑制細胞增殖和降低procollagen α1(III)mRNA的表現量，但對procollagen α1(I)mRNA的表現量則無作用。