

成大醫院藥誌

Pharmacy Forum

發行人：沈孟儒
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Risedronate

單子豪、楊傑銘

前言

骨質疏鬆症是一種沉默的疾病，在疾病發展的過程中大多沒有明顯症狀。其臨床表徵為骨質密度減少及骨折危險性增高，最常發生於脊椎、髖骨以及手腕等。國民健康署統計資料顯示，骨質疏鬆症為六十五歲以上老年人常見慢性病的第四名，研究資料也顯示台灣髖骨骨折發生率位居亞洲第一名，一旦病人發生骨折，後續治療、復健等都將大幅影響其生活品質。

Risedronate Sodium (Reoste[®]，中文商品名：瑞骨卓膜衣錠) 為第三代高強度雙磷酸鹽藥品，會抑制破骨細胞的骨質再吸收並調節骨質代謝，衛福部核可適應症為「停經後婦女骨質疏鬆症之治療及預防及高骨折風險之男性骨質疏鬆症治療」。是目前唯一同時具有預防及治療骨質疏鬆症之口服雙磷酸鹽藥品。

成大醫院目前用於治療或預防骨質疏鬆症的雙磷酸鹽類藥品，包含了針劑劑型的 Zoledronic acid (Aclasta[®])，口服劑型則包含 Alendronate/vitamin D3 (PlusDmax[®])、以及本文介紹的 Risedronate (Reoste[®]) (詳見表一)。其中 Risedronate (Reoste[®]) 有兩種劑量規格，分別為 35 與 150 毫克膜衣錠，而本院進用的規格為 150 毫克膜衣錠。

藥品特性

目前骨質疏鬆症預防與治療藥物依照作用機轉可分為以下幾類，分別是雙磷酸鹽類、選擇性雌激素調節劑、RANKL 單株抗體、副甲狀腺素等。

Risedronate 屬於雙磷酸鹽類藥品，對骨質中的羥磷灰石 (Hydroxyapatite crystals) 具有親和力，為一種抗骨質吸收劑。Risedronate 經口服吸收後，會被附著於骨表面的破骨細胞，經由內噬作用 (endocytosis) 攝入；Risedronate 在細胞中會抑制與膽固醇生成相關的酵素 farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS)，誘導破骨細胞走向細胞凋亡 (apoptosis)，進而降低骨質更新速率及骨重塑作用部位的骨質再吸收 [1,2]。

針對腎功能不全的患者，仿單提及肌酸酐廓清率約為 30 mL/min 的患者，其 risedronate 之廓清率會減少約 70%，因此不建議重度腎功能不全的患者 (肌酸酐廓清率 <30 mL/min) 使用；肌酸酐廓清率 \geq 30 mL/min 的患者則不需調整藥品劑量 [1]。

與同類藥品 alendronate 相比，服藥頻次較長 (每個月 1 次)，並多了預防停經後婦女之骨質疏鬆症的適應症；然而，目前健保並未給付預防用適應症，因此若病人欲用於預防則需自費。

相關文獻

關於 risedronate 與成大醫院現有口服雙磷酸鹽藥品 alendronate 的療效比較，2007 年發表於國際骨質疏鬆雜誌的 REAL

cohort study [4]，收納 65 歲以上婦女，並將使用 risedronate 與 alendronate 的患者分成兩個組別，使用頻次皆為一週一次，比較兩組患者第一年使用後的非脊椎骨折與髖部骨折的年發生率。結果顯示 risedronate 之非脊椎骨折與髖部骨折的年發生率均顯著優於 alendronate，risedronate 的非脊椎骨折發生率較 alendronate 低 18%；髖部骨折發生率也較 alendronate 低 43%。

針對雙磷酸鹽類藥品常造成的腸胃道不適，一篇 2014 年同樣發表於國際骨質疏鬆雜誌的 network meta-analysis [5] 顯示，成大醫院現有雙磷酸鹽類藥品中，針劑劑型的 zoledronic acid，其腸胃道副作用發生機率最高(91%)；相較之下口服劑型的 alendronate 與 risedronate 皆屬於雙磷酸鹽類藥品中，腸胃道副作用發生機率較低 (alendronate 1%；risedronate 0%)，且 risedronate 與 alendronate 之嚴重腸胃道副作用之發生率並無顯著差異。

最後，關於雙磷酸鹽類較嚴重但罕見之副作用—顎骨壞死，2016 年一篇發表於 Journal of Bone and Mineral Research 的研究指出，risedronate 之顎骨壞死風險較 alendronate 低 (Odds ratio : 63.6 vs 16.6)，因此 risedronate 為相對安全性較高的口服雙磷酸鹽類藥品[6]。

注意事項

服用 risedronate 時，為使藥品快速送達胃部並減少對食道的刺激，應於服藥當天的第一餐前空腹至少 30 分鐘以上，並以大量白開水(約 200-250c.c)配服；除此之外，患者應以直立姿勢吞服藥品，並且在服藥後 30 分鐘內避免臥躺 [1]。

若患者忘記服用一週一次的 risedronate 35 毫克膜衣錠，應在想起時立即服用一錠，並照原定時程表恢復每週服用一次。若病患忘記服用一個月一次的 risedronate 150 毫

克膜衣錠，若距離下次預定服藥日尚有七日以上，應在想起後的隔天早上服用一錠；若距離下次預定服藥日七日以內，病患應在下次預定服藥日再服用，並照原定時程表恢復每個月服用 1 次，不可以在 7 天內服用超過 1 錠 [1]。

由於已有病患服用雙磷酸鹽類藥品發生顎骨壞死之案例，對於具有危險因子的患者，使用雙磷酸鹽類藥品前，應考慮先進行預防性口腔檢查，評估使用藥品之臨床效益與風險，以擬定治療計畫；已知顎骨壞死的危險因子包含侵入性牙科手術、接受化療、放療、服用類固醇藥品等 [1]。

使用雙磷酸鹽類藥品穩定治療一段時間後，可考慮暫停一段時間 (bisphosphate holiday)，以避免因長期使用的累積造成嚴重副作用的風險提高 [7]。

不良反應

Risedronate 常見的不良反應 (>10%) 為：

- 心血管：高血壓 (11%)。
- 皮膚：紅疹 (8-12%)。
- 消化道：腹痛 (2-12%)、腹瀉 (5-20%)、噁心 (4-13%)。
- 泌尿生殖道：泌尿道感染 (11%)。
- 中樞：頭痛 (3-18%)。
- 神經肌肉及骨骼：關節痛 (7-33%)、背痛 (6-28%)。

除了上列常見的不良反應之外，服用 risedronate 時須留意嚴重但相對罕見的副作用，包括非典型股骨骨折、消化道潰瘍、低血鈣以及顎骨壞死 [3]。

結論

雙磷酸鹽類藥品是目前治療骨質疏鬆症的第一線用藥，然而其副作用包括常見的腸胃道不適及罕見但嚴重的顎骨壞死，都是造成病人服藥依順性降低的因素。

Risedronate 除了擁有相較於院內現有口服雙磷酸鹽類藥品 alendronate 更好的治療效果之外，其相對較低的副作用發生率以及一個月服用一次(150 毫克)的服藥頻次，都能有效提高病人的服藥意願。

雖然 risedronate 是屬於相對較安全的雙磷酸鹽類藥品，在開立、交付藥品予病人時仍需提醒病人可能出現的不良反應以及服藥方式與注意事項，以確保病人的正確用藥與安全。

參考文獻

1. Risedronate Sodium (Reosteo®) 仿單
2. Maraka S et al. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *BMJ* 2015; 351:h3783.
3. UpToDate. Risedronate: Drug information.
4. S. L. Silverman et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *OsteoporosInt* (2007); 18: 25-34.
5. M. Tadrous et al. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int* (2014); 25: 1225-1235.
6. Xiaoyan Z et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *JBMR* (2016); Vol. 31, No.2: 336-340.
7. 中華民國骨質疏鬆症學會。台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引 (2020 年增修版)。

表一、成大院內現有雙磷酸鹽類藥品比較

學名	Risedronate	Alendronate/vitamin D3	Zoledronic acid
商品名	Reosteo [®]	PlusDmax [®]	Aclasta [®]
規格	150 mg/tab	70 mg/2800IU/tab	5 mg/100 ml/vial
適應症	<ol style="list-style-type: none"> 治療及預防停經後婦女之骨質疏鬆症。 高骨折風險之男性骨質疏鬆症治療 	<ol style="list-style-type: none"> 停經婦女骨質疏鬆症之治療。 治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度。 	<ol style="list-style-type: none"> 治療骨佩吉特氏病 (Paget's disease of bone)。 治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生髖關節、脊椎與非椎性骨折的機率，並增加骨密度。 男性骨質疏鬆症之治療，以增加骨密度。
健保價/自費價	702 元/842.4 元	166 元/199.2 元	9,886 元/1,1863.2 元
健保給付規範	<p>5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti- resorptive) (101/3/1、101/5/1、102/2/1、102/8/1、103/2/1、103/10/1、104/8/1、106/12/1)</p> <p>1.藥品種類</p> <p>(1)Bisphosphonates (雙磷酸鹽類)：alendronate (如 Fosamax)、zoledronate 5mg (如 Aclasta 5mg/100mL solution for infusion)、risedronate (如 Reosteo)、ibandronate 3mg/3mL (如 Bonviva 3mg/3mL solution for injection)</p> <p>(2)Selective estrogen receptor modulators (SERM, 選擇性雌激素接受體調節劑)：raloxifene (如 Evista)、bazedoxifene (如 Viviant) (102/2/1)</p> <p>(3)Human monoclonal antibody for RANKL (RANKL 單株抗體)：denosumab (如 Prolia) (101/3/1)</p> <p>2.使用規定</p> <p>(1)限用於停經後婦女 (alendronate、zoledronate、denosumab 及 risedronate 35 mg 亦可使用於男性, risedronate 150 mg 不可使用於男性)因骨質疏鬆症(須經 DXA 檢測 BMD 之 T score \leq -2.5 SD)引起脊椎或髖部骨折,或因骨質減少症 (osteopenia)(經 DXA 檢測 BMD 之 -2.5 SD < T score < -1.0 SD)引起脊椎或髖部 2 處或 2 次(含)以上之骨折。(101/5/1、102/8/1、103/10/1、104/8/1、106/12/1)</p> <p>(2)治療時,一次限用一項藥物,不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。</p> <p>(3)使用雙磷酸鹽類藥物,須先檢測病患之血清 creatinine 濃度,符合該項藥物仿單之建議規定。</p>		
用法	PO	PO	IV
建議劑量	150 mg	70 mg	5 mg
頻次	每月一次	每週一次	每年一次
副作用	感染、腹痛、腹瀉、噁心、頭痛、關節痛、皮疹、背痛、高血壓	便秘、腹痛、腹瀉、頭痛、食道炎、消化不良、脹氣	嘔吐、噁心、低血鈣、注射部位紅腫痛、倦怠、骨骼疼痛、發燒
剝半、磨粉	不宜剝半、磨粉	不宜剝半、磨粉	-