

# 成醫藥誌



## Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑  
總編輯：張 慧 真  
主 編：藥品諮詢組  
地 址：台南市勝利路 138 號  
電 話：(06)2353535 轉 2515  
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>  
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

### 藥物介紹：Denosumab (Prolia®)

嚴婉萍<sup>1</sup>、吳其諦

#### 前言

骨質疏鬆症號稱沉默的殺手，是一種悄然無聲但致死率卻極高的疾病。因為骨質疏鬆症進而導致的身體各部位骨折情形，其中以腕骨骨折及脊椎骨折最為嚴重。人體內的骨骼新生作用和骨質再吸收作用呈現動態平衡狀態，當骨質再吸收增加或新生作用減少時，平衡會被破壞，骨質重塑 (bone remodeling) 會呈現負平衡的狀態，造成骨密度降低，骨骼強度減弱，這種負平衡狀態即稱為骨質疏鬆症。

臨床上以理學檢查和雙能量 X 光吸收儀 (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 所測得的 T-score 值來評估骨質疏鬆症的嚴重程度及治療成效。治療目標不僅在增加病人的骨密度，更應進一步減少骨折的發生率。目前治療骨質疏鬆症的藥品分成兩大類，分別為增加骨質新生 (anabolic agents) 作用的副甲狀腺素類似物，如：Teriparatide，以及抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive agents)，此類藥品包括雙磷酸鹽類 (Bisphosphonates)、選擇性雌激素接受體調節劑 (SERMs)、抑鈣激素製劑、RANKL (Receptor for activation of nuclear factor kappa B ligand) 單株抗體，可以抑制蝕骨細胞的活性。以下介紹本院新進藥品 Denosumab (Prolia®) 60 mg/mL/syringe。

#### 治療用途

Prolia® 在 2011 年 8 月經衛生福利部核准，用於治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症的患者，且有過骨質疏鬆症骨折病史、具有多項骨折危險因子、先前接受其他骨質疏鬆症療法失敗或無法耐受其他骨質疏鬆症療法之病人。健保給付規範和其他同類的抗骨質再吸收劑相同，使用規定如下所示：

1. 限用於停經後婦女 (alendronate 及 zoledronate 亦可使用於男性，zoledronate 亦可使用於持續接受全身性類固醇藥物之病患) 因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T-score  $\leq -2.5SD$ ) 引起脊椎或腕部骨折，或因骨質疏少症 (osteopenia) (經 DXA 檢測 BMD 之  $-2.5SD < T\text{-score} < -1.0SD$ ) 引起脊椎或腕部 2 處或 2 次 (含) 以上之骨折。
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。

#### 作用機轉

成骨細胞會藉由分泌 RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) 及保骨素 (osteoprotegerin, OPG) 調控蝕骨前驅細胞的活化。RANKL 與蝕骨前驅細胞上的 RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B) 接合後，促使蝕骨細胞分化與成熟。而保骨素作用與 RANKL 相反，反而會抑制蝕骨細胞的分化，達到抑制骨質再吸收的效果。

<sup>1</sup> 中國醫藥大學藥學系實習生

Prolia<sup>®</sup> 為人類 IgG2 單株抗體，會專一性和 RANKL 結合，進而達到抑制蝕骨細胞的活性，減緩骨質疏鬆症的惡化，並提高病人的骨密度數值。

### 藥物動力學特性

Prolia<sup>®</sup> 皮下注射的生體可用率約 62%，在身體的吸收和分佈緩慢，達最高血清濃度約需 10 天，平均最高血清濃度約 6.75 mcg/mL，半衰期約 25.4 天。研究顯示停用 Prolia<sup>®</sup> 超過一年，體內各項骨質代謝值會回到基準點。腎功能不全者，不需要調整劑量；至於肝功能不全患者或是小兒族群，目前尚無藥物動力學資料可供參考。

### 建議劑量及用法

Prolia<sup>®</sup> 建議劑量為每 6 個月皮下注射一劑（60 mg/syringe），施打於上臂、大腿或腹部；注射期間每天補充 1000 mg 以上的鈣與 400 IU 維生素 D，治療效果會更好。若忘記施打，請患者在想起來時盡快施打，再從最近一次的注射時間重新計算下一次施打藥物的時間。目前尚無兒童及長期使用 Prolia<sup>®</sup> 的安全性和療效的評估。

### 特殊族群的使用

Prolia<sup>®</sup> 之 FDA 懷孕分級為 X，不建議使用在準備懷孕或已懷孕婦女。目前尚無明確的證據顯示 Prolia<sup>®</sup> 是否會分泌到乳汁中，但是在動物試驗中發現投予 Prolia<sup>®</sup> 後，藥物會分泌到猴子的乳汁中且會影響乳腺的發育，因此需要考量 Prolia<sup>®</sup> 對於母體的重要性來決定是否授乳或停藥。另外有報告指出，長期使用 Prolia<sup>®</sup> 的情況下，下顎骨壞死（osteonecrosis of the jaw, ONJ）的發生率會提高；因此疑似有 ONJ 現象的患者在開始使用 Prolia<sup>®</sup> 之前應謹慎評估，且避免以大範圍的牙科手術來治療

ONJ。

### 院內同類藥品比較

本院用於治療骨質疏鬆症的注射藥品比較表（詳見表一）。三種注射藥物 denosumab（Prolia<sup>®</sup>）、zoledronic acid（Aclasta<sup>®</sup>）及 teriparatide（Forteo<sup>®</sup>），皆屬不同藥理分類，denosumab 是 RANKL 單株抗體，zoledronic acid 是雙磷酸鹽類藥物而 teriparatide 是重組的副甲狀腺素。

### 不良反應及注意事項

Prolia<sup>®</sup> 常見的不良反應有高膽固醇血症（7.2%）、背痛（8.3-34.7%）、噁心（8.6-31%）、嘔吐（15%）、疲累（11-25%）、上呼吸道感染（4.9-19.4%）、膀胱炎（8%）等。嚴重不良反應有低血鈣（1.7-18%）、皮膚不良反應（2.5-5.1%）、下顎骨壞死（<2%）等症狀。對於有低血鈣、下顎骨壞死高風險族群、使用免疫抑制劑或是免疫系統不全的患者，使用 Prolia<sup>®</sup> 時須審慎評估使用風險。

### 臨床療效

2009 年 FREEDOM（Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months）是一個為期 36 個月隨機、雙盲與安慰劑對照的臨床試驗，一共收錄 7,808 位低骨密度的停經後婦女，接受六個月一次皮下注射 Prolia<sup>®</sup>，研究結果顯示，Prolia<sup>®</sup> 可顯著降低新產生的脊椎（vertebral）及髖部骨折（hip fractures）發生率（ $P < 0.001$ ）。此外使用 Prolia<sup>®</sup> 也可以減少非脊椎性骨折的發生風險，且相對性地增加腰椎和全髖骨的骨密度。用藥安全方面，兩者不良事件的整體發生率，並無顯著差異。

延續 FREEDOM 試驗，學者欲進行評估長期使用 Prolia<sup>®</sup> 的治療效益及安全性，研究設計

表一、本院用於治療骨質疏鬆症的注射藥品

學名/商品名	Denosumab (Prolia®)	Zoledronic Acid (Aclasta®)	Teriparatide (Forteo®)
規格含量	60 mg/1 mL/syringe	5 mg/100 mL/btl	28 dose/2.4 mL/pen
藥理類別	Monoclonal Antibody	Bisphosphonate	rPTH
機轉	抑制蝕骨細胞活性		增加造骨細胞活性
生物可用率	62%	100%	95%
半衰期	25-28天	146 小時	1 小時
建議劑量	60mg, Q6M	5mg, Q12M	20mg, QD
依腎功能調量	無需調整劑量	CrCl <35 mL/min 或急性腎衰竭者不建議使用	無需調整劑量
衛福部核准的適應症	治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症	治療Paget's disease、停經後婦女之骨質疏鬆、治療或預防男性及女性因類固醇引起之骨質疏鬆症	治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症及男性原發性或次發於性腺低下症之骨質疏鬆症
健保規定	<ol style="list-style-type: none"> <li>限用於停經後婦女，因骨質疏鬆症（須經DXA檢測BMD之T-score <math>\leq</math> -2.5SD）引起脊椎或髖部骨折，或因骨質減少症（osteopenia）引起脊椎或髖部2處或2次（含）以上之骨折。</li> <li>治療一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。</li> <li>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。</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>停經後骨鬆婦女、原發性或次發於性腺功能低下症造成骨質疏鬆之男性。</li> <li>符合下列條件： <ol style="list-style-type: none"> <li>引起脊椎或髖部&gt;2（含）處骨折，經評估（須病歷載明）無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續12個月的情況下仍發生至少1處新的骨折之病患。</li> <li>T-score <math>\leq</math> -3.0SD。</li> </ol> </li> <li>使用不得超過18支並於二年內使用完畢，使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。</li> </ol>
常見副作用	下顎骨壞死、心內膜炎、噁心、嘔吐、低血鈣、背痛、皮膚不良反應	頭痛、關節痛、高血壓、類流感現象、發燒、肌肉疼痛、下顎骨壞死	噁心、頭痛、關節痛、腿部痙攣、暫時性姿態性低血壓、
懷孕分級	X	D	C

為期 10 年的交叉試驗，原先使用 Prolia<sup>®</sup> 組別持續藥物治療 2 年，安慰劑組則轉換接受 2 年的 Prolia<sup>®</sup> 治療，結果發現，持續接受 Prolia<sup>®</sup> 治療組別，腰椎和髖部骨密度會再進一步增加，安慰劑組在開始接受 Prolia<sup>®</sup> 治療後，腰椎及髖部骨密度數值上升，在交叉試驗中，兩組別的不良事件及導致顎骨壞死的發生率並無差異。

## 結論

Denosumab 是以抑制 RANKL 和受體結合，使蝕骨細胞活性被抑制，進而減少骨質流失，並要搭配足量的鈣質和維生素 D 使用，使骨質疏鬆症得以緩解。每半年皮下注射一次，可以增加病人的用藥順從性，也可以適用於腎功能不良的病人；但也須特別注意若曾經對此生物製劑的任何成分產生過敏反應，應禁止使用；此外，患者免疫力較差或是有併用其他免疫抑制劑時發生嚴重感染的機率可能會提高。使用此藥時要注意若有副作用發生應立即就醫觀察。

骨質疏鬆症病人的死因，主要是因骨折導致長期臥床而引起的感染症，除了骨折當下的醫療處置費用之外，平均每個案例需要花費 10 萬元以上來照顧、治療病人。這不僅會耗

用醫療人力、資源，也會消耗社會成本，再加上目前台灣邁入老年化社會，骨質疏鬆症的盛行率和醫療資源的耗損恐會繼續攀升，因此骨質疏鬆症的預防和治療是現代最重要的健康議題之一。

## 參考資料

1. Chie, W.C., et al., High incidence rate of hip fracture in Taiwan: estimated from a nationwide health insurance database. *Osteoporos Int.* 2004;15(12): 998-1002.
2. 台灣婦女骨質疏鬆症防治指引, 中華民國骨質疏鬆協會(TOA).
3. 骨質疏鬆症臨床治療指引, 行政院衛生署國民健康局.
4. Cummings, S.R., et al., Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *NEJM* 2009; 361(8): 756-65.
5. Papapoulos, S., et al., Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3): 694-701.