

成醫藥誌



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：Romosozumab

花筠庭、杜慧寧

前言

Romosozumabinj 105 mg/1.17 mL/syrg (Evenity™, 中文商品名：益穩挺注射液) 為第一個美國 FDA 核准抑制抑硬素 (sclerostin) 之單株抗體，具有增加骨生成，以及小幅度減少骨吸收之雙重作用。衛福部核准之適應症為「適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子」。

藥品特性

骨質疏鬆症病人，因骨骼強度減弱而使骨折的風險增加，停經後婦女為高風險族群。骨質疏鬆症常依據雙能量 X 光吸收儀 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 所測定出的骨密度 (bone mineral density, BMD) 為標準。停經後婦女及 50 歲以上男性骨密度 T 值小於或等於 -2.5 時則診斷為骨質疏鬆症；若曾經骨折則稱為嚴重性 (或確定性) 骨質疏鬆症。治療的目標為提高骨量、減少骨流失及避免骨折[1]。

Romosozumab 之作用為抑制抑硬素，抑硬素是骨代謝的負調控因子，藉由和 Wnt 受體結合來抑制成骨細胞的生成；而

romosozumab 抑制抑硬素，刺激成骨細胞的活性，進而增加骨生成，romosozumab 也可以小幅度的減少骨吸收，具有雙重作用。美國內分泌專科醫學會 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 於 2020 更新停經後骨質疏鬆症治療指引，建議無法使用口服藥物之患者，可以考慮使用 romosozumab；也可作為非常高骨折風險病人之初始治療或接續性療法，被視為救援藥物[2]。

相關文獻

2016 年發表的 FRAME trial [3]，收納 7,180 位 55 至 90 歲，且骨密度 T 值介於 -2.5 至 -3.5 之停經後女性，1:1 隨機分配至 romosozumab 或安慰劑組，進行多中心、雙盲的對照性試驗。每個月施打持續 12 個月，而後兩組皆每半年施打 denosumab。結果發現 12 個月後，新發生的脊椎骨折風險，romosozumab 組比起安慰劑組顯著降低了 73%；發生臨床骨折 (包括非脊椎和有症狀的脊椎骨折) 風險方面，romosozumab 組則是降低了 36%；但是在非椎體的骨折發生率兩組無顯著差異。第 24 個月後，romosozumab 組在新發生的脊椎骨折風險比安慰劑組顯著降低 75%。不良反應事件兩組相仿。

2017 年發表的 ARCH trial [4]，共收錄 4,093 位停經後 55 至 90 歲骨質疏鬆的女性病人，為一多中心、雙盲試驗，1:1 隨機分

配至每個月施打 romosozumab 組，或每周服用 alendronate 組，12 個月後兩組皆接受 alendronate 的治療；24 個月後 romosozumab 組相較於 alendronate 組降低了 48% 的新脊椎骨折發生風險、臨床骨折降低 27%、非脊椎的骨折降低 19%、髖部骨折降低 38%；兩組發生的不良事件相仿，但在 romosozumab 組發現有較多心血管方面的嚴重不良反應事件。

同年發表的 STRUCTURE trial [5]，是一個第三期且開放式的試驗，收錄了 436 位 55 至 90 歲停經後骨質疏鬆的女性，且先前有服用過至少三年的雙磷酸鹽藥物，試驗開始的前一年使用 alendronate，1:1 隨機分配至每個月施打 romosozumab 或每天施打 teriparatide。結果發現 romosozumab 組骨密度增加 2.6%，teriparatide 組則下降了 0.6%，不良反應事件在兩組中是相似的。

注意事項

Romosozumab 使用劑量為每個月皮下注射 210 mg，其包裝為一盒兩支 105 mg/1.17 mL 單次使用預充針筒，故每次治療需使用兩支分別注射於不同部位。建議注射部位：大腿、腹部（除肚臍周圍 2 吋內的區域外）、上臂外側。此藥品應避光冷藏於 2-8°C。勿冷凍與搖晃，若從冰箱取出後，裝在原本包裝盒內可於室溫 25°C 存放 30 天。

Romosozumab 的骨質生成效果，在治療 12 個月後衰減，因此治療時間不應超過 12 個月，其後應改為其他藥物。若忘記施打，可立即重新給藥，之後的給藥時間以最後一次注射日開始重新計算。腎功能不全者無須調整劑量，而目前尚無臨床研究評估肝功能不全之影響。

研究顯示 romosozumab 可能會增加心肌梗塞、中風及心血管疾病死亡的風險，故美

國 FDA 加註黑框警語，若過去一年曾發生心肌梗塞或中風的病人不可使用此藥品。有其他心血管危險因子的病人，須考量接受治療的效益是否高於風險。如果病人在治療中發生心肌梗塞或中風，應停用 romosozumab。

Romosozumab 禁用於低血鈣症的病人，在開始治療前應先矯治低血鈣症。曾對 romosozumab 或組成中任何成分發生全身性過敏反應，如：血管性水腫，多形性紅斑和蕁麻疹者，也禁用 romosozumab。

除以上警語外，亦須告知病人使用期間應適量補充鈣質及維生素 D，藉以減少發生低血鈣的風險，若出現低血鈣症的症狀，應立即就醫；應維持良好的口腔衛生，並告知牙醫師已使用了 romosozumab；如果出現非典型股骨骨折的症狀，包括大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛，應告知醫師。

Romosozumab (Evenity™) 健保給付限用於停經後骨質疏鬆婦女，需符合 (1) 引起脊椎或髖部多於 2 (含) 處骨折，經評估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。(2) 骨質疏鬆之程度，須經 DXA 檢測 BMD 之 T-score 小於或等於 -3.0。使用不得超過 24 支並於一年內使用完畢；使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物；與 teriparatide 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。

不良反應

Romosozumab 常見的副作用 (>1%) 為：
神經肌肉&骨骼：關節痛 (8-13%)、肌肉痙攣 (3-5%)、無力 (3%)、頸部痛 (2%)。

1. 心血管：心臟疾病(2%)、周邊水腫(2%)。中樞神經系統：頭痛(5-7%)、失眠(2%)、感覺異常(1%)。
2. 皮膚：皮疹(1%)
3. 過敏反應：過敏反應(7%)
4. 局部：注射部位反應(5%)、注射部位疼痛(2%)、注射部位紅斑(1%)。

結論

Romozumab 對於停經後高骨折風險之骨質疏鬆女性為一新選擇，臨床試驗顯示相比對照組有顯著降低骨折的風險，目前 romozumab 至多使用 12 個月，而後須改為其他藥物治療，且治療過程須注意是否有心血管方面之嚴重不良反應。表一為目前成大院內治療骨質疏鬆症注射型藥物以及雙磷酸鹽類藥物之比較。

參考文獻

1. 中華民國骨質疏鬆症學會-2020 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引。
2. American Association of Clinical Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2020 Update.
3. F. Cosman et al. Romozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2016; 375:1532-43.
4. Kenneth G. Saag et al. Romozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2017; 377:1417-1427.
5. Romozumab (Evenity™) 2020 年仿單。
6. Lexicomp. Romozumab: Drug Information.

表一、院內治療骨質疏鬆症之注射藥物及雙磷酸鹽類藥物比較

學名	Romosozumab	Teriparatide	Denosumab	Alendronate /Vitamin D ₃	Risedronate	Zoledronic Acid
商品名	Evenity 益穩挺	Forteo 骨穩注射液	Prolia 保骼麗注射液	PlusDmax 杏節挺錠	Reosteo 瑞骨卓	Aclasta 骨力強注射液
規格	105 mg/ 1.17mL/syrg	28 dose/ 2.4 mL/pen	60 mg/ 1mL/syrg	70 mg/ 2800IU/tab	150 mg/tab	5 mg/ 100mL/btl
藥理分類	抑硬素抑制劑	副甲狀腺素類似劑	*RANKL 抑制劑	雙磷酸鹽類 (PlusDmax 另含 Vitamin D ₃)		
適應症	1.適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症,其定義為發生過骨質疏鬆性骨折,或具有多重骨折風險因子。	1.停經後婦女骨質疏鬆症具高度骨折風險者。 2.男性原發性或次發於性腺功能低下症之骨質疏鬆且具有高度骨折風險者。 3.女性及男性因糖化皮質類固醇治療引起之骨質疏鬆症且具高度骨折風險者。	治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症。	1.停經婦女骨質疏鬆症之治療。 2.男性骨質疏鬆症之治療。	治療及預防停經後婦女之骨質疏鬆症。	1.治療骨佩吉特氏病。 2.治療停經後婦女的骨質疏鬆症。 3.男性骨質疏鬆症之治療。 4.治療及預防男性與女性因類固醇引起之骨質疏鬆症。 5.預防停經後婦女的骨質疏鬆症。
途徑	皮下注射	皮下注射	皮下注射	口服	口服	靜脈輸注
建議劑量	每個月 210 mg	每天 20µg	每六個月 60 mg	每周 1 錠	每個月 150 mg	每一年 5 mg
價格(元) (健/自)	6,922/ 8,306.4	13,498/ 16,197.6	6,060/ 7,272	166/ 199.2	702/ 842.4	9,886/ 11,863.2
藥費(健保)	166,128/年	161,976/年	12,120/年	8,632/年	8,424/年	9,886/年
副作用	<ul style="list-style-type: none"> 頭痛 注射部位反應 過敏反應 關節痛 	<ul style="list-style-type: none"> 心搏過速 注射部位紅腫痛 高血鈣 暈眩 	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸道感染 背痛 倦怠 腹瀉 頭痛 高膽固醇血症 膀胱炎 	<ul style="list-style-type: none"> 便秘 食道炎 消化不良 脹氣 腹痛 腹瀉 頭痛 	<ul style="list-style-type: none"> 皮疹 背痛 高血壓 感染 腹痛 腹瀉 噁心 頭痛 關節痛 	<ul style="list-style-type: none"> 低血鈣 注射部位紅腫痛 倦怠 骨骼疼痛 發燒 噁心 嘔吐
禁忌	1.禁用於低血鈣症患者。 2.過去一年曾發生心肌梗塞或中風不可使用。 3.治療時間不應超過 12 個月。	1.不可用於骨肉瘤高危險群的病患。 2.不建議使用此藥超過 2 年。	1.禁用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害。 2.禁用於低血鈣症患者。	1.不建議用於CrCl<35 mL/min 者。 2.禁用於低血鈣症患者。 3.禁用於無法站立或坐直至少 30 分鐘者。	1.禁用於低血鈣症患者。 2.禁用於CrCl<30 mL/min 者。 3.禁用於無法站立或坐直至少 30 分鐘者。	1.禁用於低血鈣症患者。 2.禁用於CrCl<35 mL/min 者。

*RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand)