



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

101年6月  
第22卷第6期

主編：周月卿

網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm

e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：何沁沁、張豫立、鄭淑妃、蔡涵怡、王苾如

國內郵資已付  
北投郵局  
許可證  
北台字第2395號

新聞紙類  
新聞局出版業  
登記證局版台誌  
第10352號

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## RANKL Inhibitor : Denosumab 全新機轉骨質疏鬆治療新藥

盧孟穗

骨質疏鬆症 (osteoporosis) 為一種全身性骨骼疾病，其特徵包括骨質減少、骨密度下降、骨組織結構或骨強度變差而導致骨骼脆弱，發生骨折的危險性隨之增加。依據2005-2008年國民營養調查報告指出，台灣地區50歲以上男女骨質疏鬆症盛行率分別為23.9%及38.3%，女性發生率明顯高於男性，原因為婦女在停經後，由於體內女性荷爾蒙濃度劇減，破骨細胞作用強於造骨細胞，以致骨質嚴重流失，最後引起骨質疏鬆症。

治療骨質疏鬆症的藥物依其作用機轉，可分為抗破骨類藥物 (antiresorptive agents)、促進骨類藥物 (anabolic agents)、混合型三類。抗破骨類藥物包括如下五類：(1) 抑鈣素 (calcitonin)，如 calcitonin salmon (Miacalcic®)；(2) 雙磷酸鹽 (bisphosphonates)，如 ibandronate (Bonviva®)；(3) 雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulators, SERM)，如 raloxifene (Evista®)；(4) 雌激素類 (estrogen)，如 conjugated estrogen (Estromon®)；(5) 細胞核  $\kappa$ B 受體活化因子配體抑制劑 (receptor activator of nuclear factor-kappa ligand inhibitor, RANKL inhibitor)，如 denosumab (Prolia®，保骼麗，60 mg/ml/Syringe) 等。促進骨類藥物以副甲狀腺素及其活性片段為主，如 teriparatide

(Forteo®)。混合型目前只有鋇鹽 (strontium ranelate, Protos®) 一種。

骨質代謝的近期病理生理學研究中發現，破骨前驅細胞表面上的細胞核  $\kappa$ B 受體活化因子 (receptor activator of nuclear factor-kappa, RANK) 會和造骨細胞分泌的細胞核  $\kappa$ B 受體活化因子配體 (RANK ligand, RANKL) 結合，促使骨髓細胞分化為成熟之破骨細胞，進行破骨作用。破骨抑制分子 (osteoprotegerin, OPG) 為一體內自行生成的分泌型醣蛋白，可競爭性與 RANKL 結合而抑制破骨細胞成熟。新藥 denosumab 是一種對 RANKL 具專一性的全人類單株 IgG 抗體 (fully human monoclonal IgG antibody)，其模仿 OPG 的作用而抑制 RANKL 與 RANK 的結合，以防止破骨細胞的形成、功能與存活，因此可降低骨溶蝕作用，防止骨質流失和增加骨密度。

2009年 Cummings 等人發表一篇 denosumab 的臨床試驗報告，試驗納入 7868 位 60 至 90 歲的停經後婦女，其腰椎 (lumbar spine) 或 (及) 全髖骨 (total hip) 的骨密度 T-score 介於 -2.0 至 -4.0 之間 (normal: T-score  $\geq$  -1.0; osteopenia:  $-2.5 <$  T-score  $<$  -1.0; osteoporosis: T-score  $\leq$  -2.5)。隨機分派接受每年兩次皮下注射 denosumab 60 mg 或安慰劑的治療，為期 3 年，所有受試者每日補充鈣和維

生素D。結果顯示，denosumab組與安慰劑相比，可有效降發生脊椎骨折（2.3% vs 7.2%； $p < 0.001$ ）、髖骨骨折（0.7% vs 1.2%； $p < 0.04$ ）及非脊椎骨骨折（6.5% vs 8.0%； $p < 0.01$ ）風險，腰椎及股骨骨密度與安慰劑相比亦可有效增加9.2%及6%。雖然denosumab組因發生嚴重感染（嚴重皮膚感染、腹部感染、尿道炎、心內膜炎或皮膚炎）而住院治療比率比安慰劑組高（0.3% vs <0.1%），但不良事件、嚴重不良事件及因不良事件退出治療的整體發生率，兩組間則沒有顯著差異。

Denosumab於2010年6月經美國FDA核准上市，2011年在台灣上市，適應症為「治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症，包含下列任一狀況：有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患」。Denosumab的建議劑量為每六個月一次皮下注射60 mg，建議施打於上臂、大腿或腹部，所有患者每天皆須補充1000 mg鈣及400 IU的維生素D。Denosumab的生體可用率為62%，注射後3天內可降低85%骨溶蝕作用，10天後可達最高血中濃度，排除半衰期為25-28天。因denosumab會抑制破骨作用，間接減少骨鈣釋放到血液中，可能導致低血鈣症

惡化，因此本藥禁用於低血鈣患者。對於礦物質代謝異常、曾接受甲狀腺及副甲狀腺手術、患有營養吸收障礙症候群等病人，則需密切監測血中鈣、磷及鎂的濃度。此藥在腎功能不全的患者，不需調整劑量，但嚴重腎功能受損（ $Ccr < 30 \text{ mL/min}$ ）或正在接受透析治療的患者，因發生低血鈣症的風險較高，治療前應謹慎評估。Denosumab常見的副作用為背痛（34.7%）、四肢疼痛（11.7%）、肌肉骨骼疼痛（7.6%）、高膽固醇血症（7.2%）及膀胱炎（5.9%）等。嚴重不良反應包括低血鈣（1.7%）、嚴重感染（0.4%）、皮膚不良反應（如皮膚炎、濕疹與皮疹）（10.8%）及顎骨壞死（<2%）。在治療期間，若病人出現嚴重感染症狀，醫師應謹慎評估繼續使用的必要性。

美國內分泌協會（American Association of Clinical Endocrinologists, AACE）2010年治療指引中，已將denosumab與口服雙磷酸鹽類並列為第一線治療藥物。台灣健保局也在2012年3月通過給付，其給付規定與雙磷酸鹽類藥品相同，提供骨質疏鬆症患者新的治療選擇。

#### 參考資料

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.

表、Denosumab與注射劑型雙磷酸鹽類藥物比較

學名	Denosumab	Ibandronate	Zoledronic Acid
英文商品名	Prolia®	Bonviva®	Aclasta®
中文商品名	保骼麗	骨維壯	骨力強
藥理分類	Monoclonal antibody, RANKL inhibitor	Bisphosphonates	Bisphosphonates
劑型含量	針劑，60 mg/ml	針劑，3 mg/3 ml	針劑，5 mg/100 ml
用法用量	每半年一次 每次60 mg，皮下注射	每三個月一次， 每次3 mg，靜脈注射15-30秒	每年一次， 每次5 mg，靜脈注射15分鐘以上
懷孕分級	C	C	D
嚴重腎功能不良	慎用	不建議使用	不建議使用
嚴重不良反應	嚴重感染、皮膚不良反應、顎骨壞死	顎骨壞死、肌肉骨骼疼痛、急性腎衰竭	顎骨壞死、肌肉骨骼疼痛、急性腎衰竭
健保單價	6,344元	3,343元	12,703元
每年健保費用	12,688元	13,372元	12,703元
儲存條件	冷藏	室溫	室溫

## 消息報導

## News Watch

# Dronedarone恐引起嚴重肝毒性

胡藜方

Dronedarone (Multaq<sup>®</sup>, 脈泰克, 400 mg/tab) 為美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 最新核可的抗心律不整藥物, 適用於近6個月內有陣發性或持續性心房顫動或心房撲動患者, 其作用機轉與amiodarone相似, 不同之處在於結構上移除碘原子並加入methane-sulfonamyl基團進行修飾, 降低藥物親脂性、縮短半衰期, 大幅降低如甲狀腺功能障礙及神經毒性等副作用, 可惜預防心房顫動復發的效果仍不及amiodarone。相關研究如ANDROMEDA (ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe CHF Evaluating morbidity Decrease) 試驗指出, 使用dronedarone治療心衰竭伴隨代償機能不全之病患時, 可能因惡化心衰竭而導致死亡率上升2倍以上; PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study using dronedarone on top of standard therapy) 試驗則是將本藥應用於永久性心房顫動病人身上, 結果卻因dronedarone組心血管事件發生率過高而被迫提早終止試驗, 因此將前述疾病列為此藥之禁忌症。

然而, 更值得注意的是dronedarone於上市後安全監測報告所揭露的肝毒性不良反應。美國FDA於2011年1月14日發佈dronedarone可能造成嚴重肝功能損害的藥品警訊, 兩位病人皆為70歲左右之女性, 分別於使用dronedarone 4.5個月及6個月後, 發生凝血異常 (coagulopathy)、轉胺酶升高 (transaminitis) 和高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia) 等現象, 以致急性肝衰竭而須進行肝臟移植手術。此兩例病患本身並無肝臟方面的相關疾病, 亦無其他造成肝衰竭之可能病因, 兩者摘除的肝臟均顯示有廣泛性的肝細胞壞死。過去各項研究報告關於dronedarone造成肝功能異常的發生率不一,

EURIDIS (EUropean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedarone for the maintenance of Sinus rhythm) / ADONIS (AMERICAN-Australian-African trial with DRonedarONE In atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of Sinus rhythm) 與DIONYSOS (Randomized Double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of drONedarone [400 mg bid] versus amiodarONE loading dose 600 mg daily for 28 days then 200 mg daily thereafter for at least 6 months for the maintenance of Sinus rhythm in patients with atrial fibrillation) 兩試驗均為12%、ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation/atrial flutter) 試驗為0.5%, 而PALLAS試驗則為3.8%, 其中前三個報告之試驗組與對照組之間皆無統計差異。綜合以上研究及美國FDA警訊顯示dronedarone引起之肝毒性發生率仍無法確定, 但可能極為嚴重。

Dronedarone與amiodarone結構相似, 故推測兩者作用機轉應類似。Serviddio等學者的研究發現, 兩藥物皆會影響粒線體功能而引起肝毒性, 目前已知的共同機轉為破壞細胞膜內外H<sup>+</sup>梯度, 進而抑制氧化磷酸化作用 (oxidative phosphorylation), 導致肝細胞ATP含量不足; 不同的是, amiodarone還具有升高氧化壓力 (抑制complex I 酵素活性, 增加過氧化物H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>生成, 造成細胞膜磷脂質尤其是cardiolipin之過氧化), 致使肝臟脂肪變性 (steatosis) 甚至壞死。此外, 兩藥所造成的肝傷害類型可



能為體質特異性 (idiosyncratic) 肝臟傷害，此類型通常發生率低、與使用劑量無關且潛伏期較長，臨床表徵常見肝指數升高，病理型態為非區域性壞死，此均與上述dronedarone導致肝衰竭的二個案例報告相符。

台灣衛生署於2010年6月核准含dronedarone成份藥品，繼美國FDA發表上述藥品警訊後，衛生署已要求廠商更新藥品說明書，於警語及注意事項加註肝臟損傷之不良反應，並表示將加強該藥品上市後之安全監視。因本藥經肝臟cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) 酵素代謝，為降低引發肝毒性之風險，建議臨床醫師於初次開立此藥前先檢測病人肝功能，並避免用於中重度肝功能不全者；服藥後半年內應每月監測肝功能，且於第9個月及第12個月再行

確認，而後持續定期追蹤。同時應教育病人對肝毒性相關徵兆 (如厭食、噁心、嘔吐、發燒、全身乏力、疲倦、右上腹部疼痛、黃疸、尿液顏色偏深、皮膚搔癢等) 的認知及警覺，一旦出現肝功能異常 (如ALT檢測值大於正常值上限的3倍) 甚至上述肝毒性症狀，應立即停藥並就醫治療，若無其它可排除之肝臟損傷的因素，則不宜再次服用dronedarone。

#### 參考資料：

1. FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dronedarone. Retrieved November, 2011, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm>
2. Serviddio G, Bellanti F, Giudetti AM, et al. Mitochondrial oxidative stress and respiratory chain dysfunction account for liver toxicity during amiodarone but not dronedarone administration. *Free Radic Biol Med* 2011;51:2234-42.

### 用藥新警訊

### Medication Watch

## 2012年4月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
4.20	糖尿病患者應避免併用aliskiren (Rasilez <sup>®</sup> ) 與angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)或angiotensin receptor blockers (ARBs)兩類藥品。腎功能不全患者(Ccr小於60 mL/min)亦建議避免上述藥品之併用。此併用禁忌將列入aliskiren仿單。	Aliskiren藉由抑制腎素 (renin) 達成降血壓療效。糖尿病患者若併用本藥及ACEIs或ARBs治療高血壓，恐產生腎臟損傷、低血壓或高血鉀的風險，故此併用列為禁忌。
4.26	美國FDA繼今年2月發佈治療慢性C型肝炎藥品boceprevir (Victrelis <sup>®</sup> )和HIV protease inhibitors藥品交互作用後，再發佈其仿單應加註不建議兩類藥品併用。	Boceprevir為HCV protease inhibitor，與peginterferon alfa和ribavirin併用以治療慢性C型肝炎。常見抗愛滋病療程中HIV protease inhibitors併用係以低劑量ritonavir增強darunavir、lopinavir或atazanavir之療效。為避免boceprevir及HIV protease inhibitors之療效皆降低，造成HCV和HIV病毒量反彈上升，故不建議boceprevir與ritonavir/darunavir、ritonavir/lopinavir (Kaletra <sup>®</sup> ) 或ritonavir/atazanavir併用。若已併用，宜密切監測HCV和HIV病毒量。