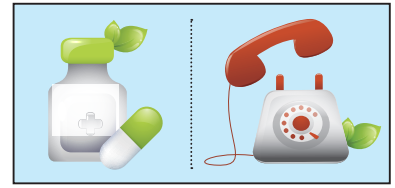


臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：李三剛 總編輯：劉文雄
編輯：湯念湖、劉嫵媚、羅中信、廖怡茹、林宜蓁
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥劑部
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592525

第三期

新藥介紹

Denosumab

羅中信 藥師

前言

骨質疏鬆症 (osteoporosis) 是一種普遍但不易被察覺的骨骼代謝疾病，在目前雖然被認為是一種可以預防的疾病，但它仍舊被認為是老化過程中一種正常的現象，最常發生於停經後婦女及老人。世界衛生組織 (WHO) 將骨質疏鬆症定義為全身性骨骼疾病，其特徵為低骨質密度 (low bone mass)、骨骼微結構退化 (microarchitectural destruction) 和骨骼強度 (bone strength) 降低，伴隨而來是骨骼易脆性 (bone fragility) 增加和容易發生骨折。其臨床的重要性不只是緊急性骨折發生率增加，還包括與其相關的疾病發生率和致死率。

根據健保資料顯示，台灣有三分之一的婦女在一生中會發生一次的腕部、脊

椎、髖骨骨折；男性也有約五分之一的機率；尤其是停經後婦女，由於體內荷爾蒙的變化而加速骨質流失，骨折的危機大為提升，比例約為同齡男性的 2 倍，可見骨質疏鬆症已儼然成為中老年人保健的首要課題。

骨質疏鬆症發生的主要原因是骨質重建速率 (bone remodeling rate) 加快，這過程包括骨質的生成作用降低和骨質的溶蝕作用 (bone resorption) 增加。因此，抑制骨質重建是治療骨質疏鬆症的主要策略之一。目前用於治療骨質疏鬆症的藥物包括三大類，第一類是抑制骨質溶蝕的藥物 (antiresorptives)，包括雙磷酸鹽類、雌激素補充療法、選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulator, SERM) 和抑鈣激

素 (calcitonin)。第二類是促進骨質生成的藥物 (anabolics)，如副甲狀腺素類 (Teriparatide inj)。第三類是銦化合物 (strontium ranelate)，它兼具刺激骨質生成與抑制骨質溶蝕的作用。隨著醫藥科技的進步，2010 年美國食品暨藥物管理局，核准一項全新作用機轉的藥物 denosumab (Prolia[®]) 用於治療具高骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，也包括對使用現有骨質疏鬆症治療藥物失敗或無法耐受的病人。另外，denosumab 也有含量不同的劑型 denosumab 120 mg (Xgeva[®])，用於乳癌、前列腺癌併有蝕骨性骨轉移的病患。以下簡介 denosumab 之作用機制、藥物動力學、副作用與使用注意事項。

藥物作用機轉

Denosumab 是一種透過基因工程技術在中國倉鼠卵巢細胞製造而得的人類 IgG2 單株抗體製劑，它對人類的細胞核因子 kappa-B 配體接受體活化因子 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) 具親和力及專一性。藉由與 RANKL 鍵結，阻斷 RANKL 活化其接受體，亦即前驅蝕骨細胞和成熟蝕骨細胞上面的 RANK，因而抑制蝕骨細胞的形成、功能與存活；因此可降低骨質溶蝕作用並提高皮質骨 (cortical bone) 和骨小樑 (trabecular bone) 的骨質密度與強度。另外，denosumab 也能抑制因實體腫瘤伴隨骨轉移而增強的蝕骨細胞骨質病變活性；因為骨骼巨細胞腫瘤內含有

可分泌 RANKL 因子的基質細胞 (stromal cells) 和可分泌 RANK 接受體的類蝕骨巨細胞 (osteoclast-like giant cells)，故 denosumab 120 mg (Xgeva[®]) 在臨床上是用於預防骨質溶解 (osteolysis) 和骨骼巨細胞腫瘤 (giant cell tumors) 的生長。

臨床療效

在一個多國、隨機有安慰劑對照的第 3 期臨床實驗研究 (FREEDOM)，針對有骨質疏鬆症的停經後婦女，其腰椎或全髖骨的基礎骨密度 T 分數介於 -2.5 至 4.0，每 6 個月給予一次皮下注射 denosumab 60 mg，共治療 36 個月；所有婦女每天都補充至少 1000 毫克的鈣質與 400IU 的維生素 D。研究結果顯示與對照組相比，使用 denosumab 病人其發生新脊椎骨骨折的風險降低 68% (RR = 0.32, 95% CI, 0.26 to 0.41, p < 0.001)，髖骨骨折降低 40% (RR = 0.6, 95% CI, 0.37 to 0.97, p = 0.04)，而非脊椎骨折降低 20% (RR = 0.8, 95% CI, 0.67 to 0.95, p = 0.01)。並且增加腰椎和全髖骨的骨質密度各 9.2% (95% CI, 8.2 to 10.1) 和 6% (95% CI, 5.2 to 6.7)。在此試驗中 denosumab 的耐受性很好，但相較於安慰劑治療的族群，因皮下注射而導致需住院治療的副作用機率則較高。

許多研究顯示 denosumab 的作用具可逆性，一項針對停經後婦女骨質疏鬆症的研究，每 6 個月給予一次 denosumab 60 mg，共治療 2 年，當中斷治療 12 個月之後，其腰椎與全髖骨骨質密度分別降

低 6.6% 和 5.3%，而骨質代謝指標（bone turnover markers）增加。若恢復開始治療，則腰椎的骨質密度增加 9%，骨質代謝指標隨之降低。

藥物動力學

Denosumab (Prolia[®]) 以皮下注射給藥，其生體可用率達 62%。在給予健康成人志願者單一劑量 60 mg (n = 73，年齡分布：18 ~ 64 歲) 之後，平均最高血中濃度 6.75 ± 1.89 mcg/ml，達到最高濃度的中位時間為 10 天 (3 ~ 21 天)；之後在 4~5 個月期間 denosumab 的血中濃度會逐漸下降，排除半衰期為 25.4 天。每 6 個月重覆給予皮下注射 60 mg 並不會造成 denosumab 的藥物蓄積或改變其藥物動力學；但若以高於 60 mg 的劑量給予時，藥物曝露量則與劑量成正比增加。在伴隨骨轉移的成年癌症病人，每 4 週給予皮下注射 120 mg denosumab，投與多重劑量後，可觀察到血清中 denosumab 的蓄積達 2.8 倍；且在 6 個月內達到血中穩定狀態，平均血清谷濃度為 20.5 ± 13.5 mcg/ml，平均排除半衰期為 28 天。

劑量與用法

用於治療骨質疏鬆症時，Denosumab (Prolia[®]) 的建議劑量為每 6 個月一次，皮下注射單一劑量 60 毫克；施打於上臂、大腿或腹部等部位。如果忘記施打，應於患者方便時儘快施打；之後再從最後一次注射的日期算起，排定每 6 個月注射一次。藥品必須儲存於 2~8°C，在施打之前，先讓藥品自然回溫（最高不超過 25°C）；

此過程通常需 15 至 30 分鐘。一旦自冰箱取出後，即不可暴露於 25°C 以上的溫度或接觸直射光線，必須於 14 天內使用，若超過 14 天則應丟棄。

副作用與注意事項

1. 使用 denosumab 常見的副作用包括背痛 (8.3%~34.7%)、四肢疼痛 (9.9%~11.7%)、關節疼痛 (6.7%~14.3%)、疲倦 (11%~25%)、高膽固醇血症 (7%)、鼻咽炎 (6.7%~14.6%) 和上呼吸道感染 (4.9%~14.9%) 等。而較嚴重的副作用則有低血鈣症、過敏反應、嚴重感染、皮膚不良反應 (如皮膚炎、濕疹及皮疹)、及增加顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ) 的風險 ($\leq 2\%$)。
2. 由於使用 denosumab 會使得低血鈣症狀惡化，故在開始治療之前，必須先矯治既有的低血鈣症。對容易發生低血鈣症與礦物質代謝異常的患者：例如有副甲狀腺功能低下病史、曾接受甲狀腺手術、副甲狀腺手術、患有營養吸收障礙症候群、小腸已切除、嚴重腎功能受損 (creatinine clearance < 30 ml/min) 或正接受透析治療；必須特別小心，密切監測血鈣及礦物質濃度 (磷與鎂)。所有病人都應適量補充鈣質和維生素 D。
3. 因接受 denosumab 60 mg (Prolia[®]) 和 120 mg (Xgeva[®]) 治療的患者中曾有發生顎骨壞死的報告。故在給予 denosumab 治療之前，應做好常規的口腔檢查；尤其是具有發生顎骨壞死

風險的病人。這些危險因子包括侵入性牙科手術（如拔牙、植牙和口腔外科手術）、癌症病人、進行化療、使用類固醇、口腔衛生習慣不良，以及患有合併症（如牙周病或其他既有的牙科疾病、貧血、凝血病變、感染、假牙密合不良）。使用 denosumab 治療期間應維持良好的口腔衛生習慣。

4. Denosumab 的懷孕安全等級屬於 X 級，因動物實驗發現它會通過胎盤，有致畸胎性，故禁止用於懷孕婦女。並且不建議用於青少年、孩童及嬰兒。雖然 denosumab 是否會分泌至乳汁中尚未有定論，但因其有發生嚴重副作用的潛在風險，故建議使用藥物期間應停止母乳哺育。

結語

Denosumab 是一種透過基因工程技術製造而得的人類 IgG2 單株抗體，藉由阻止 RANKL 與其受體 RANK 結合，抑制蝕骨細胞的功能；因而可降低骨質溶蝕，

增加骨質密度。對停經後有高骨折風險的骨質疏鬆症婦女，每 6 個月皮下注射一次單劑 denosumab 60 mg（Prolia[®]- 寶骼麗注射液），可降低脊椎、非脊椎及髌骨骨折的發生率，由於每 6 個月注射一次，可提高病患的藥物服從性。因此，可提供骨質疏鬆症病人另一項用藥新選擇。

參考資料

1. Bope & Kellerman: Conn's Current Therapy 2013, 1st ed.
2. 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識與指引，中華民國骨質疏鬆症學會彙編。民國 96 年 10 月：4.
3. Prolia 藥物仿單。
4. Xgeva 藥物仿單
5. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-765.
6. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after longterm continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone 2008; 43(2):222-9.



低血磷之治療

廖怡茹 藥師

磷在體內的功用

磷是構成人體細胞膜磷脂質、核酸及含磷蛋白質的重要元素，在體內參與了多項功能，例如調節醣類、蛋白質及脂質的代謝，參與多項酶促反應，包含了糖解作用（glycolysis）、產胺作用（ammoniogenesis）、維他命 D3 的活化（1-hydroxylation）等，除此之外，在產生紅血球中的 2,3-diphosphoglycerate（2,3-DPG）時也需要磷的參與，此 2,3-DPG 可使血紅蛋白上的氧氣解離並釋放至組織。另外磷是 adenosine triphosphate（ATP）能量轉換的關鍵元素，因此是體內許多生理活動如肌肉收縮、離子運輸、神經傳導等的能量來源，參與如此多方面的生理活動，因此不難推測當體內的磷含量過高或是過低時，對人體的影響層面是很廣的。

低血磷之原因

低血磷常見於慢性酒精成癮者、使用靜脈營養輸注但磷補充不足者與長期使用制酸劑的患者；另外嚴重低血磷也會在糖尿病酮酸中毒的治療過程中發生，因此應特別注意其血磷濃度與低血磷相關症狀來避免低血磷的產生。而其發生的原因可歸納為三部分：腸胃吸收不足，尿液排除增加與磷離子的細胞內移。

腸胃吸收不足

正常人一天約攝取 800-1500 mg 的磷，大約有 80% 的磷在小腸被吸收，除此之外，結腸一天會排出 150-200 mg 的磷。由於腎臟會藉由再吸收調整體內的磷量，因此單純攝取不足一般不會造成低血磷，但如果長期每天攝取量小於 100 mg，結腸排出的磷大於攝取量時就可能導致低血磷，而併有慢性腹瀉或維生素 D 攝取不足會加重低血磷嚴重程度。鎂與鋁會與消化道的磷結合形成不可溶的磷酸鎂或磷酸鋁，如果長期使用高劑量的鎂鋁製酸劑會導致低血磷；另外用來治療腎衰竭病患高血磷的碳酸鈣或醋酸鈣也會導致低血磷。

尿液排除增加

腎臟主宰了體內磷的平衡，它會利用近端腎小管上的 Na-P 運輸蛋白再吸收磷，近端腎小管約可再吸收 60-70% 的磷，而在遠端腎小管則有 10-15% 的磷被再吸收，當體內的磷減少，腎小管上的運輸蛋白會增加並促進近端腎小管再吸收磷，另外副甲狀腺素與 phosphatonin 會影響 Na-P 運輸蛋白活性，副甲狀腺素會減少 Na-P 運輸蛋白的活性進而增加磷的排除，phosphatonin 如 fibroblast growth factor 23（FGF-23）與 secreted frizzled related protein-4（sFRP-4）會控制 Na-P 運輸蛋白減少磷的再吸收。而維生素 D 缺

乏除了會減少腸胃道磷的吸收，還會造成低血鈣與副甲狀腺素分泌增加，因而導致低血磷。另外，有一些原因像是滲透性利尿（尿糖）、使用作用在近端腎小管的利尿劑（acetazolamide、metolazone），快速的體液增加以及靜脈投與鐵劑都有可能造成低血磷。

磷離子的細胞內移

糖分解作用時肝臟與骨骼肌內的磷酸化碳水化合物會增加，而此磷酸化的來源是細胞外液中的無機磷，因此會導致血液中的磷大量下降。在正常人體中，攝取糖份、胰島素、注射昇糖素或 epinephrine 都會稍稍降低血磷濃度，但若病患本身已處於磷缺乏的狀態，嚴重低血磷就有可能因此產生，像是糖尿病酮症酸中毒或非酮症高血糖的病患，在高血糖導致的滲透性利尿時會增加磷的流失，因此治療的過程就容易有低血磷的產生，或是給與酗酒或厭食營養不良患者糖類補充的時候都可能產生嚴重低血磷。

在急性呼吸性鹼中毒時，細胞內的 pH 值上升會刺激糖分解作用，極度的過度換氣可能會使血磷下降至 $< 1 \text{ mg/dL}$ ，這也是住院病人常見的低血磷原因，另外，磷向細胞內移也常見於副甲狀腺切除的病患，因為在術後可能會有大量鈣磷沉積於骨頭，因而導致低血磷與低血鈣，此現象稱 hungry bone syndrome。

低血磷之診斷

血磷濃度低於 2.4 mg/dL 可定義為低血磷，但一般血磷低於 $1-2 \text{ mg/dL}$ 時才會

有明顯的症狀產生。為了釐清低血磷的原因，可以收集 24 小時尿液或計算單次尿液的磷排除分率（FEPO₄），一般在低血磷的狀態下日排除磷量會小於 100mg 或單次尿液磷排除分率會小於 5%（正常值為 5-20%），若符合此標準，低血磷就可能是腸胃吸收不足或磷的細胞內移造成的，若排除的磷大於此標準，則低血磷可能是從腎排除過多造成。

低血磷之症狀

因為磷參與了體內多項代謝與能量傳導的過程，因此低血磷實際上影響所有的器官運作，在神經系統的運作上尤其明顯，病人可能會出現煩躁、憂慮、虛弱、麻木感、皮膚感覺異常及混亂的症狀，急性的嚴重低血磷甚至可能出現抽搐或是昏迷的情形。

在骨骼肌肉系統方面病患可能會出現高血鈣與高尿鈣的情形，若未矯正長期可能導致佝僂病與軟骨病，也有發生肌肉病變、吞嚥困難、腸阻塞的案例，體內嚴重的磷缺乏 ($< 1 \text{ mg/dL}$) 甚至可能導致橫紋肌溶解。在心肺方面可能影響心肌的收縮或造成肺功能的衰竭，而在血液系統會影響造血功能，造成溶血，使得吞噬作用（phagocytosis）與粒細胞（agranulocyte）功能下降，還可能造成血小板低下。

低血磷之治療

治療目標為緩解因低血磷產生的症狀，矯正血磷濃度，並處理造成低血磷的原因，並以血中磷離子的濃度與病患的症狀來決定治療策略，一般建議以口服治療為主，

因為靜脈給予磷補充劑可能會造成低血鈣、急性腎損傷或心律不整等副作用。

治療無症狀且血磷 $< 2 \text{ mg/dL}$ 或有症狀但血磷 $> 1 \text{ mg/dL}$ 的病患以口服補充即可；病患有症狀且血磷 $< 1 \text{ mg/dL}$ 則建議以靜脈投與磷補充劑，並在血磷達 1.5 mg/dL 時轉換為口服劑型，除非病患需要慢性的治療（如持續的腎流失），一般血磷恢復至 $> 2 \text{ mg/dL}$ 則可停止補充。

口服磷補充劑

若血磷 $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ ，24 小時內可分三至四次投與總量 1 mmol/kg 的磷（最小總劑量： 40 mmol ，最大總劑量： 80 mmol ），若血磷 $< 1.5 \text{ mg/dL}$ ，24 小時內可分三至四次投與總量 1.3 mmol/kg 的磷（最大總劑量： 100 mmol ），若病患併有腎功能不良則需將劑量減半。

院內口服磷補充劑為 Neutral Phosphate，是由 $18 \text{ g NaH}_2\text{PO}_4$ 與 $28 \text{ g Na}_2\text{HPO}_4$ 混合而成，每包粉末須以 500 ml 的水稀釋，稀釋後每 CC 含 20 mg （約 0.64 mmole ）的磷與 1.08 mEq 的鈉。稀釋後可存放 30 天，但因冷藏會有結晶析出不可存放冰箱內。

靜脈注射磷補充劑

嚴重低血磷且產生症狀或無法口服的患者建議由靜脈給予磷補充劑，建議若病患血磷 $\geq 1.3 \text{ mg/dL}$ ，可在 6 小時內補充 $0.08\text{-}0.24 \text{ mmol/kg}$ 的磷（最大總劑量： 30 mmol ），若病患血磷 $< 1.3 \text{ mg/dL}$ ，可在 8-12 小時內補充 $0.25\text{-}0.5 \text{ mmol/kg}$ 的磷（最大總劑量： 80 mmol ），也有研究建

議疾病嚴重且需要營養補充的病患可再提高磷補充劑的劑量。

院內靜脈注射磷補充劑為 20 ml 裝 potassium phosphate，每 mL 含 4.4 mEq 的鉀與 3 mmol 的磷，因此在投與的時候需注意鉀的輸液濃度與輸注速率，若從中央靜脈投與，建議每 mL 稀釋至 55 mL 再給予，若從周邊投與則每 mL 需稀釋至 110 mL 。

副作用與監測

投與靜脈磷補充劑時應注意高血磷、軟組織的鈣磷沉積、低血鎂、低血鈣、高血鉀或高血鈉的發生。一般建議每六小時監測一次血磷、血鈣與血鎂使用口服磷補充劑最常見的副作用為腹瀉，另外口服磷補充劑多半含鈉鹽或鉀鹽，需注意這兩個離子在血中的濃度，一般建議服用最後一劑磷補充劑的 2-12 小時測量血磷濃度以決定是否需要繼續治療

結語

除非發生嚴重的低血磷（ $< 1 \text{ mg/dL}$ ），一般病患較少產生低血磷相關症狀，因此低血磷的診斷與治療往往是容易被忽略的，但低血磷其實影響了體內許多能量轉換與代謝過程，適時給予病患適當的磷補充劑並找到病因可以避免更嚴重的症狀產生。

參考資料

1. Lexicomp Online
2. Evaluation and treatment of hypophosphatemia, Uptodate online
3. Signs and symptoms of hypophosphatemia, Uptodate online
4. Causes of hypophosphatemia, Uptodate online

 藥品異動

102 年 4-6 月上線新藥

林宜蓁 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	1020424	Vit. B Complex tab	永信	VIL10	1.5	維生素 B 群缺乏症。
2	1020603	Sennoside A+B tab (Through)	中美兄弟 製藥	BS310	1.19	緩解便秘。
3	1020603	Denosumab inj 120mg/1.7mL (Xgeva)	葛蘭素 史克	XGE10	11102.0	適用於預防後期惡性腫瘤已擴散至骨骼的患者發生骨骼相關事件。
4	1020618	Dabigatran etexilate cap 110 mg (Pradaxa)	百靈佳	PRA10	51.0	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。
5	1020618	Dabigatran etexilate cap 150 mg (Pradaxa)	百靈佳	PRA20	51.0	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。
6	1020618	Free-Roflumilast tab 500mcg (Free-DAXAS)	武田	DAX10	0.0	適用於重度慢性阻塞性肺疾（使用支氣管擴張劑後 FEV1 低於預期數值的 50%），並伴隨頻繁惡化病史的成年慢性支氣管炎患者，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療。
7	1020619	Isosorbide solution 700mg/mL (SOL'N Isobide 500mL)	宜泰 貿易	ISO10	1235.0	利尿、降眼壓、ME-NIERE' S 病之改善。
8	1020628	Febuxostat tab 80mg (Feburic)	安斯泰來	FEB10	25.9	治療慢性痛風患者的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者。