



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日
108 年 07 月第 172 期

本期專題

1. 新藥介紹：Romosozumab (Evenity™)
2. 藥物安全資訊：缺乏 DPD 酵素者會有 fluorouracil 蓄積風險

新藥介紹：Romosozumab (Evenity™)

撰稿：侯佳伶藥師；校稿：雷才萱主任

壹、前言

骨質疏鬆症的特徵是骨質密度低，骨組織的顯微結構變差，因骨骼變脆弱，導致骨折風險隨之增加。由於症狀不易自我察覺，對停經後婦女與老年人是健康上的隱憂。

正常人體骨骼新陳代謝的過程稱為骨重塑 (bone remodeling)，是由蝕骨細胞經骨吸作用 (resorption) 溶蝕老舊或受傷的骨頭，再由造骨細胞在同處分泌骨基質蛋白促使新骨質生成 (formation)，而現行用於治療骨質疏鬆症的藥物（表一）即是依骨重塑過程來作用。

今年 4 月美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准另一種單株抗體 (monoclonal antibody) 藥物，本文將介紹此一新藥 romosozumab (Evenity™)，使用方法為每月皮下注射一次。

表一、現行用於治療骨質疏鬆症藥物

分類	作用機轉	藥物
抗骨質吸收劑 (antiresopitive agent)	抑制蝕骨細胞 降低骨吸作用	雙磷酸鹽類：如 alendronate sodium (Fosamax®) 單株抗體RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand) 抑制劑：如 denosumab (Prolia®)

分類	作用機轉	藥物
		選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulator, SERM)：如raloxifene (Evista®)
促骨質生成藥物 (anabolic agent)	刺激造骨細胞 促進骨質新生	人工基因合成的副甲狀腺素：Teriparatide (Forteo®)
混合型作用 (mixed)	抑制蝕骨細胞 刺激造骨細胞	鈦化合物：Strontium ranelate (Protos®)，原廠已於2017/08停產。

貳、機轉與適應症^{1, 2, 3, 4}

Romosozumab 為一種人類 IgG2 單株抗體，屬硬化蛋白抑制劑 (sclerostin inhibitor)。硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 為骨質代謝的負調控因子，抑制 Wnt/β-catenin signaling pathway。romosozumab 會與 SOST 結合，抑制其活性，降低蝕骨細胞活動及骨吸作用，除此之外，亦能增加造骨細胞的骨質生成作用。

Romosozumab (EvenityTM) 在美國 FDA 核准的適應症為用於治療有高風險骨折之停經後婦女的骨質疏鬆症，所謂高風險骨折包括：曾有骨鬆性骨折病史、有多項骨折危險因子、對其他骨質疏鬆症治療失敗或無法耐受之患者。

參、藥物動力學^{1, 2,3, 4}

對健康受試者單次皮下注射 210mg 的 romosozumab 後，測得的平均最高血中濃度 (Cmax) 為 22.2 mcg/mL (SD: 5.8mcg/mL)，平均曲線下面積 (AUC) 為 3189 mcg·day/mL (SD: 127mcg·day/mL)。而停經後婦女每月皮下注射 210mg 的 romosozumab，約三個月可達穩定濃度，測量第 3、6、9 及 12 個月的平均波谷濃度範圍為 8 至 13mcg/mL。

Romosozumab 達到最高濃度的中位數時間 (median time to maximum) 為 5 天 (範圍：2-7 天)，分布體積 (volume of distribution, Vd) 為 3.92L，平均全身性清除率 (mean systemic clearance) 為 0.38 mL/hr/kg。在四週一次的注射進行三個月 (12 週) 後，測得半衰期 (half-life, t_{1/2}) 為 12.8 天。由於本藥的代謝途徑尚未定性，預期應該會類似內源性 IgG 的分解途徑，降解為小的勝肽和胺基酸。

肆、交互作用³

目前尚無交互作用的研究，但 romosozumab 屬單株抗體，可能會增加 belimumab (一種用於全身性紅斑性狼瘡的人類 IgG1 λ 單株抗體) 的不良反應及毒性，應避免併用。

伍、用法用量^{1, 2, 3, 4}

Romosozumab 的建議劑量為每月一次皮下注射 210mg，EvenityTM 內有 2 支注射器，含藥量為 105mg/1.17ml/syringe，治療時須由專業人員操作，於腹部、大腿或上臂選擇不同部位

各注射 1 支藥品。若錯過劑量，可立即安排重新給藥，之後的劑量應以最後一次注射日開始計算，每月施打一次。

對於腎功能損傷患者無需調整劑量，但接受透析或嚴重腎功能不全 (eGFR: 15-29 ml/min/1.73m²) 之患者發生低鈣血風險較高，應密切監測。

Romosozumab 促骨質生成的作用在使用 12 個月後會減弱，所以此藥的治療期間不超過 12 個月，停藥後若仍需繼續治療骨質疏鬆症，可考慮其他的抗骨質吸收劑。

陸、副作用^{2,3}

Romosozumab 常見的副作用為關節痛 (8-13%)、頭痛 (5-7%)、心臟疾病 (2%)、周邊水腫 (2%)、失眠 (2%)、皮疹 (1%)、過敏反應 (7%)、注射部位不適 (5%)、注射部位疼痛 (2%)、注射部位紅斑 (1%)、肌肉痙攣 (3-5%)，及小於 1% 的嚴重不良反應，包括心肌梗塞、低鈣血症、頸骨無菌性壞死、股骨幹骨折、腦血管意外等。

柒、注意事項^{1,2,3}

使用 Romosozumab (EvenityTM) 要注意幾個事項：

一、主要心臟不良事件 (major adverse cardiac events, MACE)

Romosozumab 可能會增加主要心臟不良事件風險，故不建議使用於一年內有發生心肌梗塞或中風之患者；有其他心血管危險因子之患者，需評估治療的益處與風險。如果在治療期間發生心肌梗塞或中風，應停止使用。

二、過敏反應 (hypersensitivity reactions)

曾有使用 romosozumab 發生臨床上明顯過敏反應(包括血管性水腫、多形性紅斑、皮炎、皮疹和蕁麻疹)的報告，若有其他全身性過敏反應，或臨床上明顯過敏反應發生，需立刻給予適當的治療並停止使用本藥。

三、低鈣血症 (hypocalcemia)

Romosozumab 禁用於低鈣血症患者，若欲使用，需先矯治低血鈣情形，在治療期間要補充足夠鈣和維生素D，並監測血鈣濃度，尤其是易有低鈣血症的患者（如嚴重腎功能不全和/或接受透析者）。

四、頸骨壞死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

已有使用 romosozumab 患者發生 ONJ 的報告。在開始 romosozumab 治療前，建議進行常規口腔檢查，治療期間也應保持良好口腔衛生習慣。同時使用與 ONJ 相關的藥物（如化療、雙磷酸鹽、denosumab、血管新生抑制劑和類固醇）可能會增加 ONJ 發生的風險。治療期間若發生 ONJ，應諮詢牙醫或口腔外科醫生，並評估是否停止使用 romosozumab。

五、非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折 (atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures)

之前有使用 denosumab 患者發生非典型股骨骨折的報告，此類骨折通常發生在創傷極小或無創傷情況，且可能雙側都發生，又在骨折前數週至數月有前驅疼痛的現象；使用 romosozumab 治療期間，任何患有大腿或腹股溝疼痛的患者都應懷疑

有非典型的股骨骨折，並進行評估是否停止治療。

捌、臨床試驗^{1, 4, 5, 6}

使用 romosozumab 治療停經後婦女骨質疏鬆症的療效與安全性，在兩項為期兩年的隨機、雙盲、安慰劑或標準藥物對照試驗中獲得證實。

在第一項臨床試驗 FRAME (NCT01575834) 中，收納 7180 位停經後婦女，使用 romosozumab 或安慰劑 12 個月後，前者經形態學評估確定之新的脊椎骨折發生率為 0.5%，明顯低於安慰劑組的 1.8% ($p<0.001$)，絕對風險下降率 (absolute risk reduction, ARR) 1.3% (95% CI : 0.8-1.8)，相對風險比率差 (relative risk reduction, RRR) 73% (95% CI: 53-84)；隔年兩組病患再繼續接受另一骨質疏鬆藥物 denosumab 治療 12 個月後，romosozumab 依然能維持藥效 (ARR: 1.9%; 95% CI: 1.3-2.5. RRR: 75%; 95% CI:60-84; $p<0.001$)。

另外，在第二項臨床試驗 ARCH (NCT01631214) 中，收納 4093 位停經後婦女，使用 romosozumab 或 alendronate 治療 12 個月後，兩組再繼續接受 alendronate 治療 12 個月，在試驗的第 24 個月時與僅單獨使用 alendronate 組相比，romosozumab 組新的脊椎骨折發生率為 4.1%，低於 alendronate 組的 8.0% ($p<0.001$)，絕對風險下降率 4.0% (95% CI: 2.5-5.6)，相對風險比率差 50% (95% CI: 34-62)；對於其他非脊椎骨折的發生率，romosozumab 組 (9.7%) 也較 alendronate 組 (13.0%) 有明顯的降低 (Hazard Ratio: 0.73; 95% CI: 0.61-0.88; $p<0.001$)。

玖、結論

Romosozumab (EvenityTM) 為單株抗體硬化蛋白抑制劑，具有減少骨質流失及增加骨質生成的雙重作用。與現有骨質疏鬆藥物 denosumab、alendronate 相比，可降低患有骨質疏鬆症之停經後婦女脊椎和非脊椎骨折的發生率，為不適用口服雙磷酸鹽及腎功能不佳的病人提供另一種選擇。使用上，需一個月皮下注射兩針共 210mg，治療期間為 12 個月，治療時病人應每天補充鈣質與維生素 D。另外，須注意 MACE 的問題，一年內有發生心肌梗塞或中風之患者，不建議使用。

拾、參考資料

1. Romosozumab prescribing information. Available at

https://www.pi.amgen.com/~/media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/evenity/evenity_pi_hcp_english.ashx Accessed 04/2019

2. Micromedex : Romosozumab. Available at

https://autorpa.tpech.gov.tw:2150/micromedex2/librarian/CS/129722/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5111F5/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Romosozumab.&UserSearchTerm=Romosozumab.&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL# Accessed 04/2019

3. UpToDate : Romosozumab. Available at

https://autorpa.tpech.gov.tw:2340/contents/romosozumab-drug-information?search=Romosozumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~3&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F53017298 Accessed 04/2019

4. ClinicaKey : Romosozumab. Available at

https://autorpa.tpech.gov.tw:2110/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-5138 Accessed 04/2019

5. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 375 (16): 1532-1543.

6. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017; 377 (15): 1417-1427.

藥物安全資訊

缺乏 DPD 酵素者會有 fluorouracil 蓄積風險

撰稿：鄭苑岑藥師；校稿：張伶祝總藥師

壹、歐盟 EMA 對缺乏 DPD 酵素者增加 fluorouracil 蓄積風險發布警訊

5-Fluorouracil（簡稱 5-FU）是一種構造近似嘧啶（pyrimidine），而具有抗代謝作用的抗腫瘤藥物。5-FU 於細胞內轉換成 5-FdUMP（5-fluorodeoxyuridylate）和 FUTP（fluorouridine triphosphates）兩種活性代謝物。5-FdUMP 在嘧啶核苷酸（pyrimidine nucleotide）合成步驟中，抑制 thymidylate synthetase（TS），使 dUMP（deoxyuridine monophosphate）無法生成 dTMP（deoxythymidine monophosphate），而影響 DNA 合成。此外，FUTP 會與 RNA 嵌合而抑制蛋白質的合成。其他 5-FU 相關成分藥品，如 5-FU 之前驅藥物有 capecitabine 及 tegafur，經人體代謝後會轉換成為 fluorouracil；flucytosine 是抗黴菌藥，於黴菌細胞內轉換成 fluorouracil，因而抑制黴菌 DNA 和 RNA 合成。

體內缺乏代謝 5-FU 之酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）的病人，可能因為無法代謝 5-FU 而導致血中濃度上升，而蓄積過多 5-FU，可能導致嚴重甚至威脅生命的副作用，如嗜中性白血球低下、神經毒性、嚴重腹瀉和口腔炎等。因此 2019 年 3 月歐洲藥物管理局（European Medicine Agency, EMA）發布 5-FU 及其相關成分藥品（capecitabine、tegafur、flucytosine）不應該用在缺乏 DPD 的病人，並建議在用藥前進行 DPD 缺乏之基因檢測。

貳、建議

一、醫療人員應注意事項：

醫生若處方含 fluorouracil 或其相關成分藥品（capecitabine、tegafur、flucytosine）前，建議可先進行基因檢測，了解病人是否為 DPD 酵素缺乏者，以降低病人發生嚴重不良反應之風險。同時應密切注意使用藥物時是否出現嚴重副作用，提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

二、病人應注意事項：

使用含 fluorouracil 或其相關成分前，建議基因檢測 DPD 酵素；在藥品治療期間，若出現任何不適症狀，如：嚴重腹瀉、口腔發炎等，應儘速回診。如果對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，在與醫療人員諮詢前勿任意停藥。

參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
I5FU1	5-FU 50mg/mL (20ml) /好復注射液 50 毫克/毫升	Fluorouracil
OXELO1	Xeloda tab 500mg/截瘤達錠 500 公絲	Capecitabine
OTS1	TS-1 cap 20mg/愛斯萬膠囊 20 毫克	Tegafur、Gimeracil、Oteracil
OUFUR1	Ufur cap/友復膠囊	Tagafur、Uracil
OFLUS1	Flusine tab 500mg/弗路欣錠 500 公絲	Flucytosine

肆、資料來源

1. European medicines agency: Fluorouracil and fluorouracil related substances (capecitabine, tegafur and flucytosine) containing medicinal products. Available at
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal> Accessed 03/2019.
2. 食品藥物管理署：Fluorouracil 及其相關成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at
<https://www.fda.gov.tw/tc/sitelist.aspx?sid=1571> Accessed 04/2019.