

# 新 光 藥 訊

## 治療骨質疏鬆症新藥 Bazedoxifene (Viviant®)

邱梅芳 黃美智

### 一. 前言

骨質疏鬆症 (Osteoporosis) 是一種骨骼疾病，其症狀為骨密度減少及骨組織結構破壞而造成骨骼脆弱及容易發生骨折。臨床上通常將骨質疏鬆症分為原發型和續發型，原發型骨質疏鬆症可再分為停經後骨質疏鬆症和老年性骨質疏鬆症兩類。骨質疏鬆症對於停經後婦女及年長者所引起的骨折最常發生於脊椎、髖骨及手腕等部位。骨質密度 (BMD) 目前可透過骨質密度檢查攝影儀測量，在骨質疏鬆症初期診斷上有相當幫助。骨質密度測量為基準的定義：(1) 正常骨質：骨密度標準差大於-1；(2) 骨質稀少：骨密度標準差介於-1及-2.5之間；(3) 骨質疏鬆：骨密度標準差小於-2.5；

### 本期要目

- 治療骨質疏鬆症新藥Bazedoxifene (Viviant®) ..... 邱梅芳藥師 P1
- 淺談中重度乾癬治療..... 江文心藥師 P5
- 後天性變性血紅素血症之藥物治療 ..... 楊尚恩藥師 P13
- 新光吳火獅紀念醫院106年10月、11月藥品異動總覽..... 編輯室 P18
- 藥物不良反應相關公告... 編輯室 P20

106年12月第150期

本院ADR通報專線  
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

(4) 嚴重骨質疏鬆：骨密度標準差小於-2.5，並且已有因骨質疏鬆所引起的骨折。骨質疏鬆症的患者常因初期症狀不明顯容易被忽略，直到發生骨折後才被診斷出來。脊椎、髖骨骨折可能會引起失能，造成生活品質降低、長期臥床而增加死亡率，因此如何預防及治療骨質疏鬆是現今高齡化社會須面對的問題<sup>1</sup>。

目前治療骨質疏鬆症的藥物，依作用機轉的不同，一般可分為三大類：(1) 抗骨流失藥物，包括：雙磷酸鹽類 (bisphosphonates)、荷爾蒙替代療法 (estrogen/ progestin therapy)、選擇性雌激素受體調節劑 (SERMs)、抑鈣激素 (calcitonin)、RANKL抑制劑 (Denosumab) 等。(2) 促骨生成藥物：如副甲腺素 (parathyroid hormone)。(3) 混合作用型藥物：例如鍶 (strontium)。本篇要介紹的新藥Bazedoxifene是屬於第一類抗骨流失藥物。

## 二. 作用機轉

Bazedoxifene 屬於第三代選擇性雌激素受體調節劑 (SERMs) 類的藥物，其結構式如圖 1。Bazedoxifene 依細胞與組織的類型及目標基因的不同，可產生雌激素接受體促進劑及拮抗劑的作用，選擇性作用在骨骼內雌激素接受體上。Bazedoxifene

可降低骨再吸收作用，並使骨轉換的生化標記下降至停經前的範圍內。這些對骨再塑作用的影響會導致骨質密度升高，而幫助降低骨折風險。Bazedoxifene 對子宮和乳房組織主要會產生雌激素接受體拮抗劑的作用<sup>2</sup>。

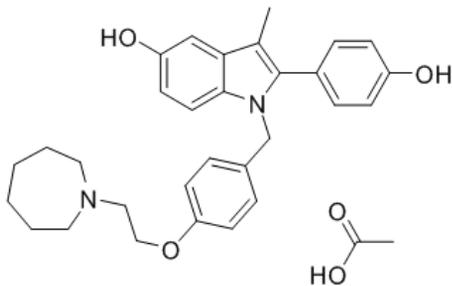


圖 1、Bazedoxifene Acetate

## 三. 藥物動力學<sup>2</sup>

在自然停經或曾接受兩側卵巢切除術的健康且可行動的停經婦女中，投予多重劑量之 Bazedoxifene 後的平均藥物動力學參數如表 1 所示。

吸收：Bazedoxifene 可快速被吸收進入體內， $t_{max}$  約為 2 小時，在 0.5 毫克至 120 毫克的單一劑量下及每日 1 毫克至 80 毫克的多重劑量下，血中濃度會呈線性升高。Bazedoxifene 的絕對生體可用率約為 6%。

分佈：靜脈注射一劑 3 毫克的 Bazedoxifene 之後，所達到的分佈體積為  $14.7 \pm 3.9$  升/公斤。在體外試驗中，Bazedoxifene 會與

血漿蛋白高度結合 (98%-99%)。

生物轉換：曾對停經後的婦女口服投予 20 毫克帶有放射標記的 Bazedoxifene，然後評估 Bazedoxifene 的代謝特性。Bazedoxifene 在婦女體內會經過廣泛的代謝。葡萄糖醛酸化 (Glucuronidation) 是主要的代謝途徑。極少或完全沒有明顯的細胞色素 P450 媒介性代謝作用。Bazedoxifene-5-glucuronide 是出現於循環中的主要代謝物，在血漿中，這種葡萄糖醛酸化化合物的濃度要比未改變之活性物質的濃度高出約 10 倍。

	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(ng•h/ml)	Cl/F(l/h/kg)
多重劑量 20毫克/日	$6.2 \pm 2.2$	$1.7 \pm 1.8$	$28 \pm 11$	$82 \pm 37$	$4.1 \pm 1.7$

表 1、Bazedoxifene 的藥物動力學參數平均值 $\pm$ SD (n=23)

排除：Bazedoxifene的排除半衰期約為30小時。在每日投藥一次的情況下可於第二週內達到穩定狀態濃度。Bazedoxifene的

擬似口服清除率約為4至5升/小時/公斤。Bazedoxifene的主要排泄途徑為糞便，且只有不到1%的劑量會經尿液排出體外。

#### 四. 適應症

治療停經後婦女骨質疏鬆症<sup>2</sup>。

#### 五. 治療劑量

Bazedoxifene的建議劑量為每日口服20毫克，可於每日的任何時間服用，且可與食物併服，亦可不與食物併服。不建議使用高於20毫克的劑量，因為無證據顯示療效會增加且較高劑量可能會產生額外的風險。治療過程中應該注意維生素D和鈣質的補充。如果鈣質及維生素D的日常攝取量

不足，則應於飲食之外另行補充。對於輕度與中度腎功能不全病患不需調整劑量，但嚴重腎功能不全（GFR<30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>）的病患則不建議使用。目前對於肝功能不全病患尚未評估其安全性與療效，所以不建議使用。75歲以上老年人與兒童亦不建議使用<sup>2</sup>。

#### 六. 副作用

Bazedoxifene極常見的副作用 (>10%) 為周邊水腫、熱潮紅、肌肉痙攣、腿部抽筋，而常見的副作用 (1%~10%) 為過敏、嗜睡、

口乾、搔癢、Triglyceride升高、ALT或AST升高，心悸亦有可能發生<sup>3</sup>。

#### 七. 藥物交互作用與禁忌症

Bazedoxifene 是經由UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 在腸道和肝臟代謝，Bazedoxifene的代謝可能會因併用可誘導UGT的藥物（例如Rifampicin、Phenobarbital、Carbamazepine和Phenytoin）而增加，並造成Bazedoxifene全身濃度(systemic concentration)的下降<sup>2</sup>。

Bazedoxifene不可用於目前或過去曾經發生靜脈血栓栓塞，包括深部靜脈血栓、肺栓塞、以及視網膜靜脈血栓的患者；仍具生育能力的婦女、不明原因的子宮出血、有子宮內膜癌之徵兆或症狀的患者，目前尚未充分研究過用於此類患者時的安全性<sup>2</sup>。

## 八. 病患衛教

提醒患者長時間不活動（例如術後恢復、長時間臥床）會增加血栓風險。對於有子宮內膜癌之徵兆或症狀的患者，目前尚未充分研究過用於此類患者時的安全性。乳癌患者的安全性尚未建立，使用前請告知醫師。禁用於仍具生育能力的婦女，

若尚未停經或仍可生育，請告知醫師。Bazedoxifene含有乳糖成分，有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的患者不可使用。服藥後如有嗜睡現象，應避免開車、操作機器或從事其他危險工作<sup>2</sup>。

## 九. 討論

根據Kaufman等人在2013年發表的「以骨折風險評估工具(FRAX<sup>®</sup>)作為評估療效指標，探討Bazedoxifene和Raloxifene對於脊椎、非脊椎、整體骨折的治療效果」論文，服用Bazedoxifene 20毫克之10年內的高骨折風險病患 (FRAX<sup>®</sup>數值 $\geq$ 20%) 骨折機率的脊椎、非脊椎、整體骨折風險比 (Hazard ratios) 與安慰劑對照組相比，明顯降低 (78%、55%、62%)，這顯示Bazedoxifene的療效會隨著FRAX<sup>®</sup>評分增加而增加。而服用Raloxifene 60毫克的

病患 (FRAX<sup>®</sup>數值必須介於2.5%~10%) 骨折機率與安慰劑對照組相比才有明顯降低脊椎骨折風險比，意即Raloxifene的療效與FRAX<sup>®</sup>評分並沒有明確相關性<sup>4</sup>。

Bazedoxifene對於停經後婦女的骨質疏鬆預防與治療，具有良好效果，針對高風險族群，也可減少非脊椎骨折的風險效果。而Bazedoxifene在安全性方面，並不會增加心血管與女性生殖癌變的風險<sup>5</sup>，所以非常適合用於治療停經後婦女骨質疏鬆症。

## 十. 參考資料

1. 臺灣老年醫學暨老年學雜誌 2012；7(2)：77-90
2. Viviant<sup>®</sup>仿單
3. Lexicomp<sup>®</sup>
4. Osteoporosis Int.(2013)；24：2561-2569
5. 中華民國骨質疏鬆症學會會訊 2016；7(4)：24-35