

新藥介紹—Strontium ranelate (ProtosR)

石濠銘、林珍芳

一、前言

根據行政院衛生署國民健康局研究結果顯示：35歲以上國人「自述經醫師診斷為骨質疏鬆症」的盛行率為10.44%，其中男性盛行率6.01%，女性盛行率則達14.91%，從研究得知，女性罹病率增加分別於，在55歲以後，罹病風險為35歲至44歲女性的9.8倍，65歲以後，增加為35歲至44歲女性的12倍。骨質疏鬆症影響患者的身高及體型，更嚴重者造成脊椎或髖關節骨折。依全民健保資料，2001年65歲以上男性每年髖部骨折約為5000例，女性則約為7000例，若以2006年台灣居民平均壽命推算，約三分之一的台灣婦女在一生中會發生一次脊椎體、髖部或腕部骨折；男性也約有五分之一的風險，並且依健保紀

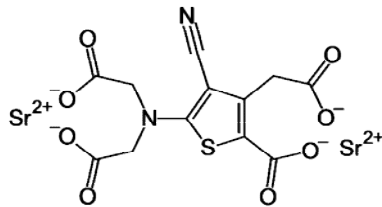
錄顯示，發生髖部骨折的老人，一年內之死亡率女性約為15%，男性則高達22%。死因則以長期臥床引發感染為主，除急性期平均醫療費用，每例約為10萬台幣以上，而後耗用極大家族人力及社會資源，故骨質疏鬆症需社會大眾及醫療人員來共同加以重視與防治。

目前上市的骨質疏鬆治療藥物:Synthetic salmon calcitonin (MiacalcicR)、Raloxifene (EvistaR)、Alendronate(FosamaxR)、Ibandronate (BonvivaR)、Zoledronic acid(ZometaR)、Teriparatide(ForteoR)等，在此介紹一種同時具有增加造骨與減少蝕骨雙重作用的新藥—Strontium ranelate(ProtosR)。

二、Strontium ranelate的化學結構

Strontium ranelate是由兩個穩定的鋇原子及一個有機酸ranelic acid結合成的鹽類，是從26種鋇鹽中挑選出，包括含有兩個鋇原子、可溶解

性、無效合作用、無旋光性和高安定性等特性的最適分子。其化學結構如下圖：



三、Strontium ranelate作用機轉

骨組織代謝中，由骨母前驅細胞及骨母細胞分泌的RANKL(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand)能正向幫助破骨細胞生長分化，另一方面，骨母細胞表面又會表現一種偽受器OPG(osteoprotegerin)來與破骨細胞競爭分泌出來的RANKL，RANKL/OPG為骨組織調節的重要因素。實驗室研究顯示，Strontium ranelate可經由減少骨母細胞分泌RANKL、提高OPG表現總和性的降低RANKL/OPG的比例抑制破骨細胞分化及再吸收的能力，並促使破骨細胞死亡；另一方面，Strontium ranelate也能透過CaSR(calcium-sensing receptor)活化IP3和MAPK與ERK1/2磷酸化，經由此訊號路徑及另一尚未確定的陽離子調控路徑共同加強造骨母細胞分泌膠原蛋白能力並使造骨母細胞分裂增生。除此，Strontium ranelate促進骨母細胞表現更多

COX-2來製造PGE2，當骨頭承受物理壓迫時或骨折時促使PEG2分泌，活化基質細胞使其分化成骨母細胞來幫助骨質新生。動物實驗上Strontium ranelate同時具有增加造骨作用與減少蝕骨作用，用於卵巢切除鼠，減少骨質流失、增強骨骼強度，為一種雙重作用的藥物。在人體實驗上，服用Strontium ranelate組的血液中，作為骨質新生指標的骨質鹼基磷酸酶(bone alkaline phosphatase)濃度明顯上升8.1%；骨質再吸收的指標CTX(C cross-linking telopeptide of type I collagen)濃度也同時下降12.2%；骨質切片中，服用Strontium ranelate骨生成及礦化區域增加，也稍微的減少正在蝕骨的區域；micro CT影像分析海綿骨中骨小樑的數量上升、骨小梁間空洞縮小、皮質骨也增厚，說明人體中同時有促進骨質新生與抑制蝕骨作用。

四、藥物動力學性質

Strontium ranelate口服後3-5小時達到最高血漿濃度，絕對生體可用率約25%，每日服用於兩周可達穩定狀態。strontium的分佈體積約1L/Kg，且血漿蛋白結合率低(約25%)，在身體

內不會被代謝，也不會抑制cytochrome P450，絕大部分strontium會經由腎及腸胃道排除，其血漿廓清率約12毫升/分(CV22%)，腎廓清率約7毫升/分(CV28%)，半衰期約為60小時。

五、臨床研究

第三期Strontium ranelate研究，為多國多中心、隨機、雙盲的臨床實驗，對象是9000位停經後骨質疏鬆的婦女，先經篩選後，分成SOTI和TROPOS。SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention)是研究服用Strontium ranelate對於脊椎骨折的作用，共有1649位平均年齡70歲、腰椎BMD值低於0.840g/cm²曾有腰椎骨折病史的病患，每天給予口服2g Strontium ranelate或placebo，每位病患均補充適量的鈣質(每日含飲食中的鈣需達1500mg)和維生素D (400-800 IU)，一年後，服用Strontium ranelate組病患發生新的脊椎骨折比對照組明顯下降49% (p< 0.001)；三年後統計，服用Strontium ranelate組病患發生新的脊椎骨折相對對照組亦明顯下降41% (p< 0.001)。另一方面 TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis)則是研究服用Strontium ranelate對於非脊椎骨骨折的幫助，共有5091位平均年齡77歲、股骨頸BMD值低於0.600g/cm²、T-score < -2.5並曾有一般骨折病史的病患，每天給予口服2g Strontium ranelate或placebo，且每位病患也都補充適量的鈣質和維生素D，經過三年後，服用Strontium ranelate組病患發生新的非脊

椎骨骨折比對照組下降19% (p=0.031)；五年後統計，服用Strontium ranelate組病患發生新的非脊椎骨骨折比對照組下降15% (p=0.032)，而最容易造成老年人失能的髖骨骨折發生率，服用strontium ranelate降低三年髖骨骨折36% (p=0.046)發生率，服用五年也可以降低髖骨骨折發生率達43%(p=0.036)。生活品質上，QUALIOST每六個月評估一次，1240位參加SOTI的病患生活狀況，在三年治療後，服用Strontium ranelate組的總體評分(p=0.016)、情緒評分(p=0.019)、身體評分(p=0.032)均提升。

對三年的SOTI及TROPOS臨床試驗事後分析，服用Strontium ranelate對於減緩脊椎骨關節炎也有幫助。以Lane method作評量，服用Strontium ranelate三年後有9.9%在評量上有惡化，相較於對照組則有17.1%評量惡化，相對下降了42%的骨關節炎惡化率 (p=0.0005)；對於椎間盤窄化，服用Strontium ranelate也比對照組下降了33%的椎間盤狹窄惡化率 (p=0.03)。使用Likert scale評量病患背痛狀態，服用Strontium ranelate (201位病患中有84位；41.8%)比對照組 (198位病患中有62位；31.3%)改善比例提昇。

六、用法劑量及適應症

Strontium ranelate (ProtosR)一包劑量為2g，用於停經後婦女骨質疏鬆症治療，以降低脊椎骨折與髖骨骨折的風險。建議劑量為每日一次，每次服用一包，加水呈懸液劑後口服使用。使用Strontium ranelate過程中需每日補充

1500mg鈣(包括飲食及鈣片)與維生素D(400-800IU)，但同時與鈣片或含鈣食物服用會降低strontium的生體可用率達60-70%，故應間隔兩小時以上服用，而口服維生素D則不會影響strontium的吸收。

七、藥物副作用及注意事項

臨床實驗中服用2g Strontium ranelate與對照組不良反應總發生率無差異，而上市後通報的不良反應有噁心、上腹痛、下痢等腸胃道疾病。極少見的情況中，Strontium ranelate可能引起罕見的藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症

狀(DRESS)，在服用初期3-8週出現，主要特徵為發燒、皮膚炎、內部器官之侵犯，嚴重可致死，故服用過程有任何皮膚過敏症狀，應立即停藥並儘速回診。

八、與其他骨質疏鬆藥物比較

Strontium ranelate(ProtosR)為一種雙重作用的藥物，具有同時可以增加造骨與減少蝕骨的作用，此新作用藥品作用比較像EvistaR與

ForteR，相較於MiacalcicR、FosamaxR、BonvivaR等僅只減少破骨作用的藥物，ProtosR對於幫助骨質新陳代謝較好也不需擔心拔牙或真的發生

骨折後藥物會影響骨骼再生。依 European guidance 2008 中比較各個骨質疏鬆藥物治療效果上，2g Strontium ranelate 的 NNT=9 (Number Needed to Treat)、20mcg Teriparatide 的 NNT=12、2mg Zoledronic acid 的 NNT=14、5-10mg Alendronate 的 NNT=15、60mg Raloxifene 的 NNT=16、2.5mg Ibandronate 的 NNT=21，以 2g Strontium ranelate 每九人就能減少一人發生骨折的效果較佳。使用藥物方面，比起 ZometaR 一年一針、BovinaR 三個月一針，Fosamax 一周一顆，ProtosR 必須每天服用，使用上較為繁複，可能會降低一些病患用藥的順從性，但比起注射筆型 ForteoR 的複雜用法，對於老年的骨質疏鬆病

患，ProtosR 或許比較能自行服用。副作用方面，ProtosR 在三年的臨床研究中整體副作用發生率與對照組並無太大差異，比較於雙磷酸鹽類可能導致的 ONJ (osteonecrosis of the jaw) 或 ForsamaxR 可能引起食道癌、MiacalcicR 噴劑易發生鼻充血等鼻部不適、EvistaR 會影響懷孕、ForteoR 會造成暈眩等，ProtosR 有著相當不錯的低副作用發生率。健保給付方面，ProtosR 沒有健保給付，須自費購買，而目前其他健保給付的骨質疏鬆藥物，健保規定曾有過一次因為骨質疏鬆造成之骨折，方可健保給付，對有過骨質疏鬆骨折之病患比較起來，ProtosR 在醫療花費上會比較昂貴。

九、結語

骨質疏鬆藥物除了作用機轉不同外，其使用方式也從針劑、口服到噴鼻劑大不相同，而作用時間也從三個月一劑到每天使用差異極大，所

以在選擇藥物上還是必需要醫師專業判斷後，來決定使用的藥物。

十、參考文獻

1. Neuprez A, Hilgsmann M, Scholtissen S, et al. Strontium ranelate: the first agent of a new therapeutic class in osteoporosis. *Adv. Ther.* 2008;25(12):1235-56
2. Marie PJ. Strontium ranelate: new insights into its dual mode of action. *Bone* 2007;40:55-58
3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of Strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-468
4. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816-22
5. European guidance 2008
6. <http://www.nhi.gov.tw/index.asp>