

25-hydroxyvitamin D 的平均血中濃度，女性比基礎值下降 19%，男性則下降 10%。安慰劑組中，女性的濃度不變，男性則增加 1%。

在糖化皮質類固醇(glucocorticoid)引起骨質疏鬆症的病患之原開發廠藥品臨床試驗中，teriparatide對血磷的影響，相似於未服用糖化皮質類固醇的骨質疏鬆症停經後婦女接受teriparatide治療後的血磷變化。

對骨齡代謝標記的作用 - 在原開發廠藥品臨床試驗中，每日投與teriparatide於骨質疏鬆症的男性與停經後婦女刺激骨生成，可經由成骨標記的增加顯示，包括血清中 bone-specific alkaline phosphatase (BSAP) 與 procollagen I carboxyterminal propeptide (PICP)。以有治療前 12 個月骨代謝生化標記的資料。治療 1 個月後，PICP 的最高濃度約高出基礎值 41%，至第 12 個月降至接近基礎值。治療 1 個月後，BSAP 的濃度增加，第 6 至 12 個月仍持續而較緩慢的增加。BSAP 最高濃度，於女性高於基礎值 45%，於男性則高於基礎值 23%。停止治療後，BSAP 的濃度回復至基礎值。成骨標記的增加，伴隨蝕骨標記而有續發性的增加：urinary N- telopeptide (NTX)及 urinary deoxypyridinoline (DPD)。與骨骼重塑過程的成骨及蝕骨生理作用相符。BSAP、NTX 及 DPD 濃度的改變，男性低於女性，這可能是因為男性的 teriparatide 全身性暴露量較低。

在糖化皮質類固醇(glucocorticoid)引起骨質疏鬆症的病患之原開發廠藥品臨床試驗中，teriparatide對血清標記的影響，相似於未服用糖化皮質類固醇的骨質疏鬆症停經後婦女接受teriparatide治療後的狀況。

12.3 藥物動力學

本章節皆來自teriparatide原開發廠藥品所執行之臨床試驗數據。

吸收 - Teriparatide 在皮下注射後將被廣泛的吸收；根據 20、40 與 80 mcg 的合併研究資料顯示，絕對生體可用率約 95%。吸收與排除快速。此胜肽在皮下注射 20 mcg 劑量後約 30 分鐘，可達最高血漿濃度，三小時內會減少至無法定量的濃度。

分佈 - Teriparatide 的全身清除率(女性約 62 升/小時，男性約 94 升/小時)超過正常肝血流速率，表示同時有肝臟及肝臟以外的清除作用。靜脈注射後的分布體積，約為 0.12 升/公斤。全身清除率及分布體積的個體差異在 25%至 50%。靜脈注射 teriparatide 的血漿半衰期約為 5 分鐘，皮下注射則約為 1 小時。皮下注射的半衰期較長，反映出注射部位吸收所需的時間。

代謝與排泄 - 有關 teriparatide 代謝或排泄的試驗尚未進行。然而，PTH(1-34)與完整PTH代謝及排泄的機轉，已廣泛於文獻中描述。PTH 的周邊代謝被認為是發生於肝臟的非特異性酵素代謝作用，再經腎臟排泄。孩童病患 - 孩童病患的藥物動力學資料尚未建立[*見警語及注意事項 (5.1)*]。

老年人病患 - Teriparatide 的藥物動力學無年齡差異(年齡 31 至 85 歲)。

性別 - 雖然 teriparatide 的全身暴露量，於男性約低於女性 20%至 30%，但對二性的建議劑量均為 20 mcg/day。人種 - 原開發廠藥品藥物動力學試驗中的族群有 98.5%為白種人，對人種的差異尚未 確立。

腎功能不全 - 在 11 位輕微至中度腎功能不足(肌酸酐廓清率 (CrCl) 30- 72 mL/min)的病患中，單次投與 teriparatide，其藥物動力學並無差異。在 5 位重度腎功能不足(CrCl< 30 mL/min)的病患，teriparatide 的曲線下面積 (AUC) 與半衰期分別增加 73%與 77%，最高血漿濃度並未增加。對於接受透析的慢性腎衰竭病患尚無相關研究[*見特殊族群使用(8.7)*]。

肝功能不全 - 尚未以肝功能不全的病患進行相關研究。肝中[可能是庫弗氏細胞(Kupffer cells)]非特異性蛋白分解酵素，分解 PTH(1-34)及 PTH(1-84)成為數個片段。這些片段主要由腎臟自循環中清除[*見特殊族群使用(8.6)*]。

藥物交互作用

毛地黃 (Digitalis) - 15 位健康受試者每天投與毛地黃至穩定狀態的原開發廠藥品試驗中，單一劑量的 teriparatide 不會影響毛地黃對收縮時間間隔的作用(自心電圖 Q 波起始至主動脈瓣關閉，一種測量毛地黃藉由鈣離子影響心功能的方法)。然而，偶發性病例報告指出高血鈣可能使病人容易產生毛地黃中毒。因為 teriparatide會暫時升高血鈣濃度，應小心使用於接受毛地黃治療的病患[*見藥物交互作用 (7.1)*]。

Hydrochlorothiazide - 在 20 位健康人的原開發廠藥品試驗中，同時投與 Hydrochlorothiazide 25 mg 與 teriparatide，不會影響 teriparatide 40 mcg 對血鈣濃度的反應。24 小時內尿液的鈣排泄量降低 15%，而此量於臨床上不具重要影響。同時投與較高劑量的 hydrochlorothiazide 及 40mcg teriparatide，對血鈣的影響尚未研究[*見藥物交互作用(7.2)*]。Furosemide - 在一項以 9 位健康人與 17 位輕度、中度或重度腎功能不全 (肌酸酐廓清率 13-72 mL/min)病患為對象的研究中，同時靜脈注射furosemide (20-100 mg)與 teriparatide 40 mcg，輕微增加血鈣 (2%)與 24 小時 尿鈣 (37%)，這些於臨床上不具重要影響[*見藥物交互作用(7.3)*]。

13. 非臨床毒理學

13.1 致癌性、突變性、生殖力傷害

致癌性 - 二個致癌性生物測試在 Fischer 344 大鼠進行。第一個試驗中，公鼠與母鼠每天皮下注射 teriparatide 5、30 或 75 mcg/kg/day，自 2 月齡開始 共持續 24 個月。這些劑量造成的全身暴露量，分別為人體皮下注射劑量 20 mcg 全身暴露量的 3、20 及 60 倍(根據曲線下面積 AUC 比較)。Teriparatide 治療導致公鼠與母鼠顯著與劑量相關的骨肉瘤發生率增加，這是一種罕見的惡性骨腫瘤。所有劑量組均發現骨肉瘤，高劑量組的發生率高達 40%至 50%。Teriparatide 也會導致公鼠及母鼠與劑量相關的骨肉細胞瘤與骨瘤的增加。對照組大鼠沒有出現骨肉瘤、骨肉細胞瘤或骨瘤的病例。大鼠的骨腫瘤會造成骨質大量增加與局部骨肉細胞增生。

第二個長達二年的試驗是為評估治療期間的作用與動物年齡對於發生骨腫瘤的影響。2 至 26 月齡的母鼠，以不同治療期間皮下注射 5 及 30 mcg/kg(相當於 20 mcg 劑量下，人體暴露量的 3 及 20 倍，根據曲線下面積AUC 比較)。本試驗顯示骨肉瘤、骨肉細胞瘤及骨瘤的發生，與劑量及治療期間有關。當未成熟 2 月齡大鼠以 30 mcg/kg/day 治療 24 個月，或以 5 或 30 mcg/kg/day 治療 6 個月，會出現骨腫瘤。成熟 6 月齡大鼠以 30 mcg/kg/day 治療 6 或 20 個月，也會出現骨腫瘤。成熟 6 月齡的大鼠以 5 mcg/kg/day 治療 6 或 20 個月，未發現骨腫瘤。這個結果顯示，成熟與未成熟大鼠之間對 teriparatide 造成的骨腫瘤敏感性並無差異。

以上動物的發現，與人類的關係尚不清楚。

突變性 - Teriparatide 在下列的測試系統中顯示無基因毒性：測試細菌突變性的 Ames 試驗；測試哺乳動物細胞突變的小鼠淋巴瘤試驗；於中國黃金鼠卵巢細胞進行的染色體突變檢驗，伴隨有或無代謝性活化；及小鼠活體小核檢驗。

生殖力傷害 - 公鼠及母鼠交配前皮下注射 teriparatide 30、100 或 300 mcg/kg/day，並持續注射母鼠直到懷孕第 6 天，對生殖力沒有影響(16 至 160 倍的人體劑量 20 mcg，根據體表面積計算，mcg/m²)。

13.2 動物毒性

單一劑量的老鼠非臨床試驗中，皮下注射 teriparatide，大鼠投與劑量 1000 mcg/kg(人體劑量的 540 倍，根據體表面積計算，mcg/m²)或小鼠投與 10,000 mcg/kg (人體劑量的 2700 倍，根據體表面積計算，mcg/m²)，沒有發現死亡報告。長期的非臨床試驗中，卵巢切除的成年母猴(N=每治療組 30) 每天皮下注射 teriparatide 5 mcg/kg 或安慰劑，18 個月治療期後，停止 teriparatide 治療，再觀察 3 年。5 mcg/kg 劑量造成的全身暴露量約為人體皮下注射量 20 mcg/kg 全身暴露量的 6 倍(根據曲線下面積 AUC 比較)。本非臨床試驗中的猴子經 X 光檢查及組織評估並無測出骨腫瘤。

14. 臨床研究

本章節皆來自teriparatide原開發廠藥品所執行之臨床試驗數據。

14.1 治療停經婦女的骨質疏鬆症

以 1637 名停經骨質疏鬆症婦女為對象的雙盲、多中心、安慰劑對照原開發廠藥品臨床試驗，評估一天一次投與 teriparatide 的安全性及療效，與 19 個月的平均暴露量 (teriparatide 20 mcg，541 名病患)。所有女性每天均接受 1000 mg 的鈣與至少 400 國際單位的維他命 D。治療前與治療後之 X 光照片，以 Genant et al 發表之半定量評分(semiquantitative scoring)評估。本試驗中 90%的女性，治療前經 X 光照片診斷，至少有一處以上脊椎骨折。主要治療終點為 X 光照片診斷顯示新脊椎骨折的發生，脊椎骨折定義為之前未變形脊椎骨的高度改變。這種骨折不一定會出現症狀。

對骨折發生率的作用

新發脊椎骨折 - Teriparatide 與鈣及維他命併用，與只服用鈣及維他命相比，可降低發生一處或多處新脊椎骨折的風險，由安慰劑組的14.3%降至 teriparatide組的 5.0%。此差異具統計學的意義(p< 0.001)；絕對風險降低 9.3%，相對風險降低 65%。Teriparatide 有效降低脊椎骨折的危險性，與年齡、治療前骨代謝率或治療前骨質密度(BMD)無關(見表 2)。

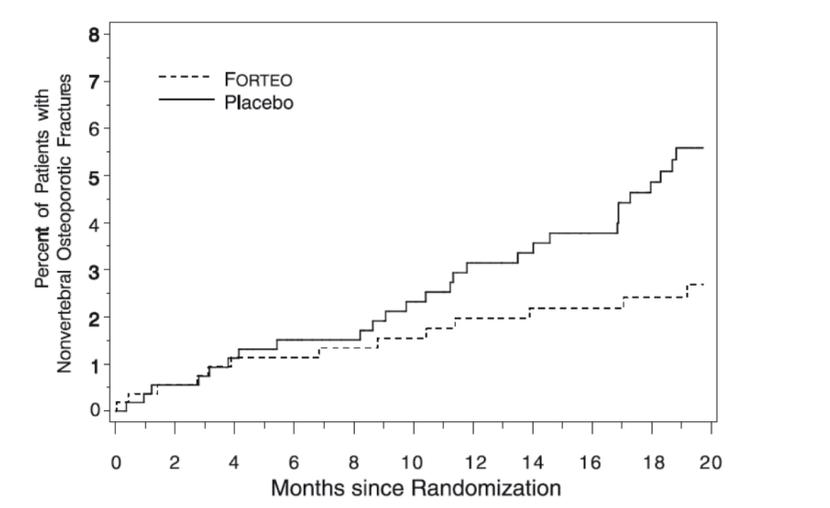
表 2 Teriparatide對停經後婦女骨質疏鬆症之脊椎骨折風險的作用，原開發廠藥品之臨床試驗

	脊椎骨折婦女百分比			
	Teriparatide (N=444)	安慰劑 (N=448)	絕對風險降低 (%，95%信賴區間)	相對風險降低 (%，95%信賴區間)
新發生的脊椎骨折 (≥1)	5.0 ^a	14.3	9.3 (5.5-13.1)	65 (45-78)
1處骨折	3.8	9.4		
2處骨折	0.9	2.9		
≥3處骨折	0.2	2.0		

^a p< 0.001與安慰劑組比較。

非脊椎之新骨質疏鬆性骨折 - Teriparatide顯著降低所有非脊椎之骨折發生的可能性，由安慰劑組的 5.5%降至 teriparatide組的 2.6% (p<0.05)。絕對風險降低 2.9%，相對風險降低 53%。Teriparatide組相對於安慰劑組新的非脊椎骨折發生率分別為：腳踝/腳部(0.2%，0.7%)、腕部(0.2%，0.7%)、肋骨(0.4%，0.4%)、骨盆(0%、0.6%)、肋骨(0.6%，0.9%)、腕部(0.4%，1.3%)及其他部位(1.1%，1.5%)。停經後骨質疏鬆症婦女持續發生新的非脊椎骨折的累積百分比，teriparatide治療組低於安慰劑治療組(見圖 1)。

圖 1停經後骨質疏鬆症婦女持續發生新的非脊椎骨質疏鬆性骨折的累積百分比，原開發廠藥品之臨床試驗



對骨質密度(BMD)的作用

Teriparatide增加停經後骨質疏鬆症婦女的腰椎骨骨質密度。治療後 3 個月出現統計上有意義的增加，並於治療期間持續增加。以teriparatide治療之停經後婦女骨質疏鬆症，治療前與治療終點其腰椎 (Lumbar spine)、股骨頸 (femoral neck)、全髖部 (total hip) 及全身的骨質密度也都具統計意義的增加(見表 3)。

表 3 Teriparatide組與安慰劑組治療停經後婦女骨質疏鬆症，治療期間中位數 19 個月治療前與治療終點^a之骨質密度變化平均百分比

	Teriparatide N=541	安慰劑 N=544
腰椎 (Lumbar spine) BMD	9.7 ^b	1.1
股骨頸 (Femoral neck) BMD	2.8 ^c	-0.7
全髖部 (Total hip) BMD	2.6 ^c	-1.0
大轉子 (Trochanter) BMD	3.5 ^c	-0.2
轉子間 (Intertrochanter) BMD	2.6 ^c	-1.3
華氏三角 (Ward's triangle) BMD	4.2 ^c	0.8
全身整體 (Total body) BMD	0.6 ^c	-0.5
橈骨末端 1/3 (Distal 1/3 radius) BMD	-2.1	-1.3
橈骨最末端 (Ultradistal radius) BMD	-0.1	-1.6

^a意圖治療 (Intent-to-treat) 分析，紀錄最後一次觀察。

^b p<0.001與安慰劑組比較

^c p<0.05與安慰劑組比較

與治療前比較，teriparatide增加 96 %停經婦女腰椎骨的骨密度。72 %以 teriparatide治療的病患，至少增加 5% 的脊椎骨密度，44%的病患增加 10 %或 以上。試驗中二組病患的身高均減少。安慰劑與 teriparatide組平均分別減少 3.61 與 2.81 mm。

骨組織學 - 以腸骨骨髓切片檢查法(iliac crest biopsies)評估 teriparatide 對骨組織的作用，共評估 35 位停經後婦女，每天以 20-40 mcg teriparatide 併用鈣與維他命D 治療 12-24 個月。結果發現正常礦化作用，無細胞毒性跡象。Teriparatide 刺激新生成的骨骼品質正常(並未發現峰高狀骨或骨髓纖維化)。

14.2 增加原發性或性腺功能不足性骨質疏鬆症男性骨質密度的治療

以 437 名原發性(不明原因)或性腺功能不足性骨質疏鬆症男性病患為對象的雙盲、安慰劑對照原開發廠藥品臨床試驗(teriparatide 20 mcg，151 名病患)，評估一天一次投與 teriparatide的安全性及療效，平均治療時間為 10 個月。此多中心療效試驗於美國及其他 10 個國家進行。所有病患每天投與 1000 mg 的鈣與至少 400 國際單位的維他命 D。主要治療終點為腰椎骨密度的改變。

Teriparatide增加原發性或性腺功能不足性骨質疏鬆症男性病患的腰椎骨密度。治療第 3 個月出現具統計意義的增加，並於治療期間持續。增加 teriparatide可有效增加腰椎骨質密度，此與年齡、治療前骨代謝率及治療前骨密度(BMD)無關。Teriparatide對其他部位骨骼的作用顯示於表 4。

與治療前比較，teriparatide平均治療10個月可增加 94%男性病患腰椎骨的骨質密度，53%以 teriparatide治療的病患，至少增加 5%的脊椎骨質密度，14%的病患增加10%或以上。

表 4 Teriparatide組與安慰劑組治療原發性或性腺功能不足性男性骨質疏鬆症治療前與治療終點^a之骨質密度變化平均百分比治療平均時間為 10 個月，原開發廠藥品之臨床試驗

	Teriparatide N=151	安慰劑 N=147
腰椎 (Lumbar spine) BMD	5.9b	0.5
股骨頸 (Femoral neck) BMD	1.5c	0.3
全髖部 (Total hip) BMD	1.2	0.5
大轉子 (Trochanter) BMD	1.3	1.1
轉子間 (Intertrochanter) BMD	1.2	0.6
華氏三角 (Ward' s triangle) BMD	2.8	1.1
全身整體 (Total body) BMD	0.4	-0.4
橈骨末端 1/3 (Distal 1/3 radius) BMD	-0.5	-0.2
橈骨最末端 (Ultradistal radius) BMD	-0.5	-0.3

^a意圖治療 (Intent-to-treat) 分析，紀錄最後一次觀察。

^b p<0.001與安慰劑組比較

^c p<0.05與安慰劑組比較

14.3 因糖化皮質類固醇治療引起之骨質疏鬆症

428名病患(19%男性與81%女性)年齡22-89歲(平均57歲)進入試驗前至少投予3個月≥ 5 mg/day的prednisone 或相等藥物，參與隨機、雙盲、活性對照藥物的原開發廠藥品臨床試驗，評估teriparatide治療因糖化皮質類固醇引起之骨質疏鬆症的療效。241名病患投與teriparatide 18個月。Teriparatide治療組中，治療前的糖化皮質類固醇劑量中位數為7.5 mg/day，糖化皮質類固醇使用期間中位數為1.5年。治療前的腰椎骨密度平均值(標準差)為0.85±0.13 g/cm²，腰椎骨密度T-score為-2.5±1(低於健康成人骨密度平均值標準差數目)。30%的病患曾發生非脊椎骨折。這些病患因患有慢性風濕性、呼吸道其他疾病需要持續性之糖化皮質類固醇治療。所有病患每日服用1000 mg的鈣與800國際單位維他命D。

由於作用機轉不相同(合成代謝相對於抗骨質再吸收)以及尚不清楚骨密度數值之改辦是否為骨折療效之事當預防指標，活性比較藥物的試驗結果暫不於此描述。

對骨密度(BMD)的作用

相較於基礎值，自治療後3個月至18個月，teriparatide增加糖化皮質類固醇引起骨質疏鬆症病患之腰椎骨密度。Teriparatide治療組的病患從治療前至試驗結束，骨密度平均百分比變化為腰椎7.2%，全髖部3.6%擊鼓骨頸3.7%(所有部位p<0.001)。各次摺分析均一致顯示teriparatide的相對療效，次群組定義如性別、年齡、地理區域、身體質量指數(BMI)、潛在疾病，原既有的脊椎骨折、治療前的糖化皮質類固醇劑量、曾接受雙磷酸鹽治療、以及試驗期間停止使用糖化皮質類固醇。

16. 包裝/儲存與運送處理

16.1 包裝規格

2.4 毫升預先充填之卡式管(cartridge)與注射筆1支

16.2 儲存與運送處理

- 2.4 毫升預先充填之卡式管與注射筆應隨時儲存於 2° 至 8°C的冰箱中。
- 非使用時應將注射筆的蓋子蓋好，以保護存藥小瓶，防止物理性的傷害及光線。
- 在冰箱外的使用時間應盡量縮短，自冰箱取出後應儘速投棄。投棄結束，組裝的Alvosteo卡氏管與注射筆應立刻放回冰箱保存。
- 不要冷凍。不要使用冷凍的 Alvosteo。

17. 病患諮詢資訊

17.1 大鼠的骨肉瘤

病患應被告知 Alvosteo在大鼠造成骨肉瘤(惡性腫瘤)發生率的增加，此發生率與劑量及治療時間有關。而這些發現的臨床相關性仍未知。

17.2 姿勢性低血壓

初次投與 Alvosteo應在可使病患立刻坐下或躺下的環境下進行，以處理治療症狀的出現。應告知病患，若注射後出現頭暈或心悸現象，應坐下或躺下直到症狀消失。若症狀持續或惡化，病患應於繼續治療前詢問告知醫師[見警語及注意事項(5.7)]。

17.3 高血鈣

雖然臨床試驗中未發現症狀性高血鈣，醫師應告知病患，如果持續出現高血鈣症狀(例如：噁心、嘔吐、便秘、倦怠、肌肉無力)，應告知醫護人員。

17.4 其它骨質疏鬆症治療

應告知病患關於補充性鈣及/或維他命 D 的功用，重量訓練的作用，以及調整某些行為因子例如抽煙及/或酒精的影響。

17.5 注射筆使用

應告知使用Alvoste的病患或照護人員，如何正確使用Alvosteo注射筆(參閱使用手冊)，丟棄針頭，且不要與其他病患共用注射筆。不可將注射筆卡式管之內含藥液轉移至注射針筒。每支Alvosteo注射筆自第一次注射可以繼續使用28 天。過了 28 天使用期，即使仍有剩餘藥液，應丟棄 Alvosteo卡式管。

17.6 使用手冊

開始治療前，病患應閱讀使用手冊，每次更換Alvosteo注射筆時，閱讀資訊以防資料更新。了解與遵守 Alvosteo注射筆使用手冊中的指示，以準備注 射筆及投棄是很重要的，否則可能導致藥物劑量錯誤。

本藥限由醫師使用

將Alvosteo置於孩童無法取得之處

艾歐骨得注射液20微克/80微升 衛部菌發輸字第001151號

- 製造廠與包裝廠名稱：Gedeon Richter Plc.
製造廠與包裝廠地址：Richter Gedeon utca 20, Debrecen, 4031, Hungary
- 二級包裝廠名稱：Gedeon Richter Plc.
二級包裝廠地址：Gyömrői út 19-21., Budapest, 1103, Hungary

Lotus
AN ALVOGEN COMPANY

藥商名稱：美時化學製藥股份有限公司
藥商地址：台北市信義區松仁路277號17樓

