

歐骨宜® 膜衣錠 35 毫克

Walkin® 35 mg Film-coated Tablet

本藥須由醫師處方使用

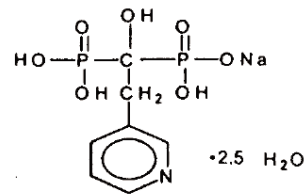
衛部藥輸字第 026272 號

使用前請詳閱說明書

成分：

歐骨宜膜衣錠的主成分是 risedronate sodium，每錠含有 risedronate sodium hemipentahydrate 40.17 毫克，相當於 risedronate sodium 35 毫克；賦形劑是 Starch pregelatinized (Starch maize 1500)、Microcrystalline cellulose (Type PH 102)、Crospovidone (Type A)、Magnesium stearate、Opadry II white OY-LS-28908。

說明：Walkin® (Risedronate sodium) 是一種 pyridinyl bisphosphonate，它抑制破骨細胞的骨質吸收並調節骨質代謝。每一 Walkin® 口服錠劑含有相當於 35mg 的 anhydrous Risedronate sodium (以含有少量單一水分子的 hemi-pentahydrate 形態呈現)。Risedronate sodium hemi-pentahydrate 的分子式為  $C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot 2.5H_2O$ 。Risedronate sodium 之化學名為 [ 1-hydroxy-2- (3-pyridinyl)ethylidene ] bis [ phosphonic acid ] monosodium salt. Risedronate sodium hemi-pentahydrate 之化學結構如下：



分子量：

Anhydrous：305.10

Hemi-pentahydrate：350.13

Risedronate sodium 為白到灰白色無味的結晶細粉末，溶於水及水溶液，不溶於一般有機溶劑。

[臨床藥理] 依文獻記載

作用機轉：Risedronate Tablet 對骨質中的 hydroxyapatite crystals 具有親和力，作為一種抗骨質吸收劑。於細胞中，Risedronate Tablet 抑制破骨細胞。這種破骨細胞通常附著在骨表面上，顯示有減少主動性骨質吸收的證據(如缺乏波浪狀的邊緣)。於鼠、狗及迷你豬的組織形態學顯示，Risedronate Tablet 的治療可降低骨質更新速率(活性頻率，如骨再塑中的活性速率)及骨再塑作用部位的骨質再吸收。

[藥物動力學] 依文獻記載

吸收：口服錠劑經由上胃腸道快速完全吸收，口服後約一小時可達血中最高濃度。所吸收之藥量與所服用之各個不同劑量(單一劑量：自 2.5 到 30mg；重複劑量自 2.5 至 5mg)無關。血中穩定狀態濃度於連續 57 天每日服用同一劑量後測得。30mg 錠劑之平均絕對生體可用率為 0.63% (90% CI：0.54% - 0.75%)並與水溶液之絕對生體可用率相當。與禁食狀態(持續 10 小時無進食及喝飲料，或口服後 4 小時)比較，於早餐前半小時投與一次量 30mg

(三錠 10mg)其吸收程度減少 55%。若於早餐前一小時投與，則吸收程度減少 30%。早餐前半小時或晚餐後 2 小時服用，其吸收程度相當。於早餐前至少半小時服用 Risedronate Tablet 則療效更佳。

分佈：穩定狀態下之人體分佈體積平均為 6.3L/kg，藥物與人體血漿蛋白結合率為 24%。動物試驗中，靜脈注射單一劑量 [14C] 的 Risedronate 到老鼠及狗中，顯示約有 60% 之劑量分佈到骨中。剩餘之劑量自尿液排出。重覆劑量投與到老鼠中，其中 0.001% 至 0.01% 之 Risedronate 被吸收至軟組織中。

代謝：沒有證據顯示 Risedronate 會產生全身性代謝作用。

排除：吸收至體內的藥量，約有一半於 24 小時內自尿液排出。以靜脈注射之劑量，在 28 天後有 85% 能自尿液回收。平均腎廓清率為 105mL/min (CV = 34%)，平均總廓清率為 122mL/min (CV = 19%)，其差異主要是因為非腎廓清率或吸附至骨質上。腎廓清率與濃度無關，而腎廓清率與肌胺酸酐廓清率之間有線性關係。未被吸收的藥物則自糞便中以原型排出。一旦 Risedronate 被吸收後，血清濃度時間圖呈多相型，初期半衰期約 1.5 小時，末期指數半衰期為 480 小時。終期半衰期被假設為可能是因 Risedronate 自骨表面分離出來。

特殊族群：

兒童：尚未有 18 歲以下之兒童做過 Risedronate 之藥物動力學之研究。性別：口服後，男性與女性之生體可用率及藥物動力學結果相似。

老人：老年(大於 60 歲)與年輕受試者，其生體可用率及分佈情形相似，故無需調整劑量。

種族：目前未有該藥於不同種族之藥物動力學差異的研究。

腎功能不全：Risedronate 主要以原形自腎臟排出。與腎功能正常的人相比，肌胺酸酐廓清率(Creatinine clearance)約為 30mL/min 的患者，其 risedronate 之廓清率減少約 70%。因為缺乏臨床經驗，嚴重腎功能不全的患者(肌胺酸酐廓清率 < 30mL/min)不建議使用 Risedronate Tablet。肌胺酸酐廓清率  $\geq$  30mL/min 之患者無需調整劑量。

肝功能不全：目前尚無研究評估 Risedronate 使用於肝功能不全患者之安全性及有效性。Risedronate 於鼠、狗及人類肝組織中不被代謝。於鼠膽汁中分泌出微量的藥物(<0.1% 的靜脈注射劑量)。因此，肝功能不全之患者無需調整劑量。

[藥物藥效學] 依文獻記載

治療及預防停經後女性之骨質疏鬆症：骨質疏鬆症之表現特徵為骨密度減少及骨折危險性增高，最常發生於脊椎，髖骨及手腕部等部位。

骨質疏鬆症可由低骨密度，X 光所顯現的骨折，有骨質疏鬆之骨折病史，或身高降低，脊後彎(駝背)椎骨骨折等作診斷而確定。男性及女性均會發生骨質疏鬆症，但停經期之女性較常發生。於健康人體中，骨質之生成與吸收息息相關；舊骨吸收後會被新生骨所取代。於停經後之骨質疏鬆症患者，其骨吸收多於骨生成而導致骨質流失，並且增加了骨折的危險性。停經後，脊椎及髖部骨折之危險性會增加；約有 40% 之 50 歲女性在她們有生之年會經驗到骨質疏鬆症所引起的骨折。若曾發生過一次因骨質疏鬆症引起之骨折，則再次發生骨折的機會比未曾發生過的人多 5 倍。

Risedronate Tablet 可以降低停經後骨質疏鬆症患者的高骨質更新速率。在臨床試驗中，停經期後婦女服用 Risedronate Tablet 後會使骨質更換的生化指標值降低，包括尿液的 deoxypyridinoline/肌胺酸酐(creatinine)及尿液的膠原 Cross-lined N-telopeptide(骨吸收的一種指標)及特殊的骨質鹼性磷酸酵素(alkaline phosphatase)(骨生成的一種指標)。

Risedronate Tablet 5mg 使用 14 天，deoxypyridinoline/肌胺酸酐(creatinine)值便明顯降低。骨生成指標之變化原本就比骨吸收指標之變化慢，因為骨吸收及骨生成是有關連的；骨質鹼性磷酸酵素(alkaline phosphatase)值於治療 3 個月後，明顯下降約 20%。治療 6 個月後，骨質更新指標達最低值，約為基準值的 40%，持續治療三年可以維持穩定狀態。骨質更新速率最快可於治療 14 天後開始降低，6 個月後可降至最低值，而達到新的穩定狀態，約相當於更年期前婦女之骨質更新速率。於一項為期一年比較每日及每週口服投與 Risedronate Tablet，治療停經期後骨質疏鬆婦女之臨床試驗中，每日使用 Risedronate Tablet 5 mg 及每週使用 Risedronate Tablet 35

mg，分別降低尿液中膠原 cross-linked N-telopeptide(骨吸收的一種指標)60%及 61%。此外血清特殊骨質鹼性磷酸酵素在每日使用 Risedronate Tablet 5 mg 及每週使用 Risedronate Tablet 35 mg 試驗組中分別降低 42%與 41%。Risedronate Tablet 不是動情激素，所以它沒有動情激素治療之優缺點。

對骨質疏鬆症臨床試驗的患者，使用前 6 個月內，由於抑制了骨吸收，因此會發生無症狀且暫時性比基準值低的血鈣(serum calcium)(發生率 < 1%)和血清磷酸值(serum phosphate)( < 3%)，並且血清之 PTH 值會補償地升高 (< 30%)。使用 3 年的期間，使用 Risedronate Tablet 和安慰組的兩組試驗組，他們血清中的鈣、磷酸，或 PTH 等值皆無明顯的差別。於一項為期一年比較每日及每週口服投與 Risedronate Tablet 於停經期後婦女之臨床試驗中，基準值至第 12 個月的平均變化在每日使用 Risedronate Tablet 5 mg 及每週使用 Risedronate Tablet 35 mg 試驗組中均相似，如血清中的鈣分別為(0.4%及 0.7%)，磷酸分別為(-3.8%及-2.6%)及 PTH 分別為 (6.4%及 4.2%)。

治療有高度骨折風險之骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量(Bone Mass)

在一項為期二年，用於治療男性骨質疏鬆症患者的臨床試驗中，使用 Risedronate Tablet 35mg 治療與安慰劑對照組相比，尿液中膠原 cross-linked N-telopeptide 比治療前平均多降低 16%(安慰劑組降低 20%，Risedronate 組降低 37%)，在血清中 C-telopeptide 多降低 45%(安慰劑組降低-6%，Risedronate 組降低 39%)，在血清特殊骨質鹼性磷酸酵素(骨生成的一種指標)多降低 27%(安慰劑組降低-2%，Risedronate 組降低 25%)

服用類固醇引起之骨質疏鬆症：長期使用糖質皮質類固醇通常會引發骨質疏鬆症而導致骨折(特別是在脊椎，髖部和腕部)。任何年齡層的男女性皆會發生。若患者每日服用 7.5mg 以上的 prednisolone，則髖部骨折的相對發生率會大於 2 倍(相對發生率=2.27)；而脊椎骨折的相對發生率則增至 5 倍(相對發生率=5.18)。持續使用 prednisolone 的前 6 個月內骨質流失最快，但 6 個月之後，若繼續使用 prednisolone，骨質會持續慢慢流失。骨質疏鬆症的形成是由於骨生成被抑制加上骨吸收加快而造成骨質的流失。Risedronate Tablet 僅減緩骨吸收而不直接抑制骨質生成。

於二項為期一年，用於治療及預防糖質皮質類固醇引起之骨質疏鬆之臨床試驗中，剛開始使用 Risedronate Tablet 5 mg 治療的前 3 至 6 個月內，分別降低尿液中膠原 cross-linked N-Telopeptide (骨吸收的一種指標)及血清特殊骨質鹼性磷酸酵素(骨生成的一種指標)50% - 55%與 25% - 30%。

帕哲特氏病(Paget's Disease)：帕哲特氏病是由於快速且不正常的骨再塑作用所引起的一種慢性局部骨骼異常之症狀。過度的破骨吸收作用跟隨著蝕骨新骨生成，而造成過大，不規則的脆弱的骨骼結構取代了正常骨骼的架構。

帕哲特氏病的臨床表徵可由無徵狀到嚴重的骨骼疼痛，骨變形，病理性骨折，及神經性的異常。血清鹼性磷酸酵素值是最常用來當作此疾病活性的生化指標，並且是疾病嚴重度和治療效果的客觀判斷方法。

帕哲特氏病患者，以每日 Risedronate Tablet 30 mg，服用 2 個月，由大部份患者的血清鹼性磷酸酵素值(一種骨生成指標)及尿液中 hydroxyproline/creatinine 及 deoxypyridinoline 值(一種骨吸收指標)明顯下降，可證實患者的骨質更換速率回復至正常。由放射線攝影的骨裂的結構的變化看來，Risedronate Tablet 亦可改善大部份負重骨骼的裂痕。此外，由組織形態學的資料得知 Risedronate Tablet 可以使這些患者的骨骼結構恢復正常。

於治療前及每日服用 Risedronate Tablet 30 mg 6 個月後，各照一次放射線攝影，顯示 Risedronate Tablet 減少了附屬骨及中軸骨骼的骨溶解。16 位受試者中，其中 15 人(94%)下肢的骨溶解有改善，而其中 9 人(9/16,56%)的骨溶解具明顯的改善。

16 人中沒有再發現新的骨折。

[臨床研究] 依文獻記載

停經後婦女骨質疏鬆症之治療：每日 Risedronate Tablet 5 mg 對於治療停經後骨質疏鬆症之有效性，係進行了兩項大型臨床試驗，採用類似的試驗計劃書，以隨機，安慰劑對照組，雙盲的方式，收納近 4000 名停經後婦女，由其試驗結果得到證實。首次的多國試驗 (VERT MN)於歐洲與澳洲執行，(Risedronate Tablet 5 mg，受試者人數為 408 人)；第二次於北美(VERT NA)執行(Risedronate Tablet 5 mg，受試者人數為 821 人)。患者的選擇是根據他們過去由放射線攝影證實確有脊椎骨折之病史者。採用較寬範圍骨密度(BMD)的基準線標準，在 VERT MN 之研究中，受試者剛進入試驗時，平均每位之脊椎骨折發生率為 4，而在 VERT NA 中，發生率為 2.5。在這些臨床試驗中，每位受試者每日均補充 1000mg 之鈣。而維生素 D 濃度低(約為 40nmol/L 或更低)之受試者每日更增加補充維生素 D500IU。而 Risedronate Tablet 對骨密度也於以下的二大臨床試驗中顯示其有效的作用：隨機，安慰劑對照組的方式 (BMD MN 和 BMD NA)，以其低密度的下腰部脊椎骨(比停經前的平均值低 2SD 以上)，而不以其是否有脊椎骨折史為其標準納入近 1200 名的停經後婦女。(Risedronate Tablet 5 mg，受試者人數為 394 人)。

在一項為期一年，雙盲，多中心，於停經後骨質疏鬆婦女之臨床試驗中，顯示每週使用 Risedronate Tablet 35 mg (n = 485)及每日使用 Risedronate Tablet 5 mg (n = 480)，其治療結果相等。在第一年首要療效分析中，腰椎 BMD 基準值在每日使用 Risedronate Tablet 5 mg 試驗組(n = 391)平均增加為 4% (3.7, 4.3;95%信賴區間[CI])與在每週使用 Risedronate Tablet 35 mg 試驗組(n = 387)平均增加為 3.9% (3.6, 4.3;95% CI)，兩組平均相差 0.1% (-0.42, 0.55; 95% CI)。以最後觀察結果來分析有意願治療之結果與完成實驗者的最初療效分析一致。在這兩個治療族群其他骨骼 BMD 值增加情形也相似。

目前每週一次 Risedronate Tablet 35 mg 於未罹患骨質疏鬆症婦女之安全性與有效性的研究資料並不可得。

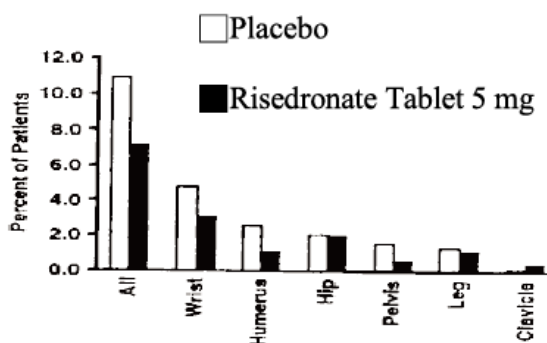
脊椎骨折的療效：經由放射線攝影診斷出以前未曾變形的骨折(新發生的骨折)以及現有脊椎骨折的惡化；其中有些骨折有症狀(如臨床性的骨折)。根據受試者第一次被診斷出骨折的時間，而預先安排每年的脊椎放射線攝影及分析。這些臨床研究的主要療效指標是在 0 到 3 年之療程中新的及惡化脊椎骨折之發生率。於 VERT NA 及 VERT MN 研究中，每日服用 Risedronate Tablet 5 mg 能明顯地減少新發生以及惡化的脊椎骨折，且於所有的時間點上皆能降低新生之脊椎骨折的發生率(見表一)。在試驗一開始時即有 2 處或 2 處以上脊椎骨折之受試者群組，其再發生率降低的值與總受試者相似。

表一 Risedronate Tablet 對脊椎骨折發生率之作用				
VERT NA	受試者有骨折的比例 (%) <sup>a</sup>		絕對發生率下降幅度 (%)	相對發生率下降幅度 (%)
	安慰劑組 n = 678	Risedronate Tablet 5 mg n = 696		
<b>新發生及惡化的脊椎骨折</b>				
0 -1 年	7.2	3.9	3.3	49
0 -2 年	12.8	8.0	4.8	42
0 -3 年	18.5	13.9	4.6	33
<b>新發生的脊椎骨折</b>				
0 -1 年	6.4	2.4	4.0	65
0 -2 年	11.7	5.8	5.9	55
0 -3 年	16.3	11.3	5.0	41
<b>VERT MN</b>				
	安慰劑組 n = 346	Risedronate Tablet 5 mg n = 344	絕對發生率下降幅度 (%)	相對發生率下降幅度 (%)
<b>新發生及惡化的脊椎骨折</b>				
0 -1 年	15.3	8.2	7.1	50
0 -2 年	28.3	13.9	14.4	56
0 -3 年	34	21.8	12.2	46
<b>新發生的脊椎骨折</b>				
0 -1 年	13.3	5.6	7.7	61
0 -2 年	24.7	11.6	13.1	59
0 -3 年	29	18.1	10.9	49

<sup>a</sup>以Kaplan-Meier方法計算

與骨質疏鬆症相關之非脊椎性骨折之療效：VERT MN 與 VERT NA 試驗中，以放射線攝影診斷確實為骨質疏鬆症引起的骨折處，定義為療效終點指標。這些骨折發生點被歸納為骨質疏鬆症非脊椎性骨折。於 VERT NA 研究中，每日服用 Risedronate Tablet 5 mg 3 年後，能明顯地降低骨質疏鬆症非脊椎性骨折的發生率(8%比5%，相對發生率降低39%) 並且於 VERT MN 中降低16%到11%的骨折發生率。若二項研究合併，則有11%至7%明顯的降低值，相當於降低36%的相對發生率。圖一表示二項研究合併的最後總結果及各骨骼部位的結果。

圖一 骨質疏鬆症非脊椎性骨折三年之累計發生率 VERT MN 與 VERT NA 合計



對身高的作用：在二項為期3年之骨質疏鬆症的研究中，每年都以 stadiometer 測量站立時的身高。在研究過程中，Risedronate Tablet 組與安慰組的身高皆減少。但其中 Risedronate Tablet 組身高減少的程度比安慰組在統計上具有意義的減少。在 VERT MN 的研究中，每日服用 Risedronate Tablet 5 mg 組，每年身高改變的中間值為-1.3mm，而安慰劑組則為-2.4mm。在 VERT NA 研究中，每日服用 Risedronate Tablet 5 mg 組，每年身高中間值改變為-0.7mm，安慰劑組為-1.1mm。

骨密度的作用：由四個隨機，安慰劑對照控制的停經後婦女骨質疏鬆症臨床試驗(VERT MN, VERT NA, BMD MN, BMD NA)顯示，與安慰劑比較，每日服用 Risedronate Tablet 5 mg 會增加脊椎，髖部及腕部的骨密度。表二列出與安慰劑比較，在這些臨床試驗中，用藥組明顯地增加在股頸，股骨粗隆及中幹部橈骨的骨密度。因此，一般而言，Risedronate Tablet 可以減緩骨密度(骨質疏鬆症形成的主因)的流失。在二項 VERT 的研究中(VERT MN 及 VERT NA)，每日服用 Risedronate Tablet 5 mg 治療三年會增加腰椎骨密度，與基準線、第6個月和其他時間點的安慰劑組比較，皆有統計上的差別。

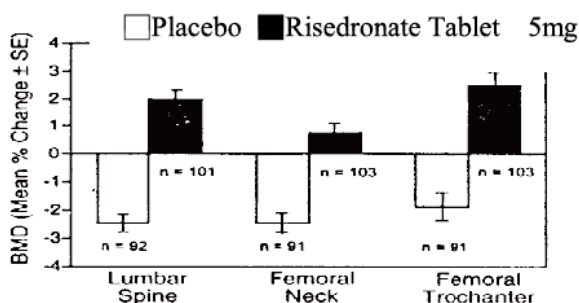
	VERT MN <sup>b</sup>		VERT NA <sup>b</sup>		BMD MN <sup>c</sup>		BMD NA <sup>c</sup>	
	安慰劑	5mg	安慰劑	5mg	安慰劑	5mg	安慰劑	5mg
	N=323	N=323	N=599	N=606	N=161	N=148	N=191	N=193
腰椎	1.0	6.6	0.8	5.0	0.0	4.0	0.2	4.8
股骨頸	-1.4	1.6	-1.0	1.4	-1.1	1.3	0.1	2.4
股骨粗隆	-1.9	3.9	-0.5	3.0	-0.6	2.5	1.3	4.0
中幹部橈骨	-1.5*	0.2*	-1.2*	0.1*	ND		ND	

a. 終點值：所有患者於試驗最後一次終點時間測量所得的骨密度值；或是使用最後一次終點時間前，基準點最後的骨密度值。  
b. 該試驗為期3年。  
c. 該試驗為期1.5-2年。  
\*於(安慰劑組n=222；5mg組n=214)及VERT NA(安慰劑組n=310；5mg組n=306)中幹部橈骨的骨密度是用subset of centers 測量的  
ND= 沒有分析

組織學／組織形態學：在療效終點指標(endpoint)，從 110 名停經後婦女作骨質活體切片組織分析。患者每日服用 Risedronate Tablet (2.5mg 或 5mg)或安慰劑，為期 2-3 年。組織學評估(n= 103)顯示，服用 Risedronate Tablet 之婦女，他們的骨質沒有軟骨病，異常的骨質礦物化，或其他不良反應。這些發現顯示，服用 Risedronate Tablet 期間骨生成的品質是正常的。自 23 名服用 Risedronate Tablet 5 mg 患者及 21 名服用安慰劑患者中，於基準點及治療後，採取他們的活體切片組織測量他們的表面礦物化組織型態參數(histomorphometric parameter mineralizing surface)(一種骨質更換指標)，服用 Risedronate Tablet 之患者，他們的表面礦物化中度減少(變化百分比中間值：Risedronate Tablet 5mg，-74%；安慰劑，-21%)，該作用與骨質更新治療的作用一致。

停經期後婦女骨質疏鬆症之預防：在為期 2 年，雙盲，安慰劑對照控制的臨床試驗，停經 3 年內的停經期後婦女(42 - 63 歲)383 名，每日服用 Risedronate Tablet 5mg (Actonel®, n = 129)能預防大部份的骨質流失。該試驗的所有受試者每日皆補充鈣 1000mg。以 Risedronate Tablet 治療後，最早於 3 個月可觀察到骨密度增加。如圖 2 所示，於試驗結束時，與安慰劑比較，Risedronate Tablet 5mg 會使腰椎，股骨頸及股骨粗隆的骨平均密度有意義地增加。每日服用 Risedronate Tablet 5mg 對低或正常基準值的骨密度(低於停經前平均值的 1SD 以上)腰椎之患者，亦有效。治療一年後，Risedronate Tablet 及安慰劑組之婦女，遠側橈骨的骨密度均減少。

圖二 與基準點比較骨密度變化的 2 年期預防研究



與荷爾蒙補充治療合併服用：於為期一年，隨機，雙盲之臨床試驗，針對 37 到 85 歲婦女 (平均停經 14 年)，比較每日服用 Risedronate Tablet 5mg 及結合態動情激素 (conjugated estrogen) 0.625mg (n = 263)，和單服結合態動情激素(n = 261)的作用。該試驗對骨密度的結果如表三所示。

	Estrogen 0.625mg n = 261	Risedronate Tablet 5mg +Estrogen 0.625mg n = 263
腰椎	4.6 ± 0.20	5.2 ± 0.23
股骨頸	1.8 ± 0.25	2.7 ± 0.25
股骨粗隆	3.2 ± 0.28	3.7 ± 0.25
中幹部橈骨	0.4 ± 0.14	0.7 ± 0.17
遠側橈骨	1.7 ± 0.24	1.6 ± 0.28
與基準值比較的平均變化百分比值		

組織學／組織形態學：在療效終點指標，從 53 名停經後婦女取得骨質活體切片組織，受試者服用一年的 Risedronate Tablet 5mg 加 estrogen 或只服用 estrogen。組織學評估(n = 47)顯示，服用 Risedronate Tablet 加 estrogen 患者的骨質具有正常的板層結構及正常的礦物質化。自 12 名服用 Risedronate Tablet + estrogen 的患者及只服用 estrogen 的患者中，採取他們在基準點及治療後的活體切片組織，檢驗表面礦物化組織型態參數 (histomorphometric parameter mineralizing surface) (骨質更換的一種測量方法)。二組的表面礦物化均下降 (變化百分比中位值：Risedronate Tablet + estrogen，-79%；estrogen，-50%)，與該藥對骨質更新的作用一致。

治療有高度骨折風險之骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量  
人口統計與試驗設計

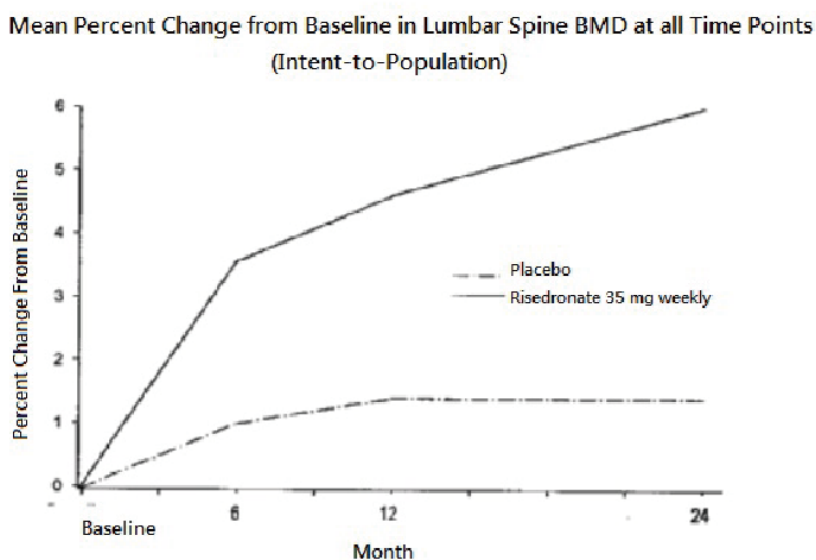
表四 治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度之臨床試驗人口統計摘要							
試驗設計	劑量	期間	病人數 N=數目	年齡 (年齡平均)	每日補充		
					鈣元素	維他命D	
R, DB PC, MC, PG	Risedronate 35毫克每週一次 安慰劑	2年	191 93	36-84 (60.8)	1000mg	400-500 IU	
R:隨機 DB:雙盲 PC:對照控制 MC:多中心 PG:平行對照							

上腸胃道疾病或有病史的病患及服用 ASA、NSAIDs 或治療消化性潰瘍藥物的病患並沒有特別被排除在本試驗外。

試驗結果：

一項為期二年，隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，共收納 284 名男性骨質疏鬆症患者(191 人接受每週一次 Risedronate 35mg)，受試者的平均年齡為 61 歲(36-84 歲)，受試者需符合 1)股骨頸 BMD T 分數  $\leq -2$  且腰椎 BMD T 分數  $\leq -1$ ；或 2)股骨頸 BMD T 分數  $\leq -1$  且腰椎 BMD T 分數  $\leq -2.5$ ，受試者治療前的腰椎 BMD 平均 T 分數為 -3.2，股骨頸 BMD 平均 T 分數為 -2.4。所有病人每天都補充鈣 1000 毫克及維他命 D 400-500 IU。服用 Risedronate 35 毫克每週一次比服用安慰劑的病人 2 年下來，腰椎、股骨頸、粗隆及髖部平均 BMD 增加具有統計上的意義(腰椎 4.5%、股骨頸 1.1%、粗隆 2.2%及股骨近端 1.5%)。服用 Risedronate Sodium 在 6 個月內腰椎 BMD 即有顯著的增加。(圖三)腰椎 BMD 在 6 個月、12 及 24 個月其百分比之改變，可以看出服用 Risedronate 35 毫克每週一次比起安慰劑在每個時間點皆有顯著的增加。

圖三

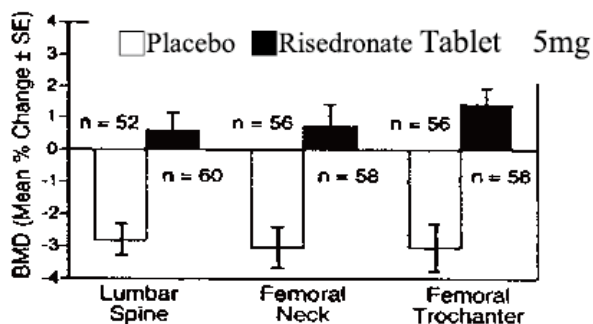


服用類固醇引起之骨質疏鬆症 (Glucocorticoid-Induced Osteoporosis)：骨密度：二項為期一年，雙盲，安慰劑對照控制的臨床試驗，對每日服用 7.5mg 以上的 prednisolone(或相對量的 prednisolone)的患者，每日服 Risedronate Tablet 5mg 對男性及女性剛開始或繼續服用糖質皮質類固醇藥物而引起的糖質皮質類固醇性骨質疏鬆症的預防和治療均有效。在預防性研究中納入 228 名患者(Risedronate Tablet 5mg, n = 76) (18 至 85 歲)，每名患者於試驗前 3 個月內已開始服用糖質皮質類固醇(於納入試驗前平均使用 1.8 個月，平均每日服用 prednisolone 21mg)以治療風濕病，皮膚及肺病。基準點的腰椎骨密度平均值為正常(平均 T score 0.684)，該試驗所有受試者

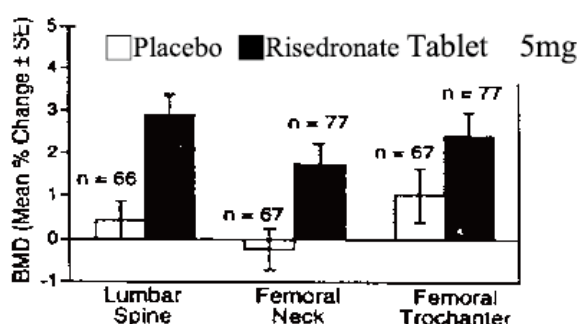
每日均補充鈣 500mg，安慰劑組中，於治療第三個月時，及持續一年期的治療後，他們在腰椎，股骨頸，及股骨粗隆的骨密度均減少，然而於服用 Risedronate Tablet 組中，均能保持或增加骨密度。在每一個時間點(3, 6, 9, 12 月)，每一骨骼處，Risedronate Tablet 5mg 組與安慰劑組均有意義的差別。這種差別會隨著持續治療而增加。雖然 Risedronate Tablet 5mg 組與安慰劑組，對於在遠側橈骨的骨密度，其差別並沒有統計上的意義。如下圖四，經過一年安慰劑和 Risedronate Tablet 5mg 的治療，兩者的差異於腰椎為 3.8%，股頸為 4.1%，股骨粗隆為 4.6%。分別分析後得知，在這些骨骼處的作用結果與男性組和停經期婦女(但不包括停經前婦女)之綜合結果相類似。與年齡(65 歲以下，65 歲以上)，性別，之前或同時服用糖質皮質類固醇的劑量，或基準點的骨密度都無關，Risedronate Tablet 對腰椎，股骨頸，及股骨粗隆均有效。對服用糖質皮質類固醇治療廣泛風濕性異常的患者亦有療效，最常見者為類風濕性關節炎，暫時性動脈炎及多肌痛風濕炎(polymyalgia rheumatica)。

服用類固醇引起之骨質疏鬆症 (Glucocorticoid-Induced Osteoporosis)：骨密度：二項為期一年，雙盲，安慰劑對照控制的臨床試驗，對每日服用 7.5mg 以上的 prednisolone(或相對量的 prednisolone)的患者，每日服 Risedronate Tablet 5mg 對男性及女性剛開始或繼續服用糖質皮質類固醇藥物而引起的糖質皮質類固醇性骨質疏鬆症的預防和治療均有效。在預防性研究中納入 228 名患者(Risedronate Tablet 5mg, n = 76) (18 至 85 歲)，每名患者於試驗前 3 個月內已開始服用糖質皮質類固醇(於納入試驗前平均使用 1.8 個月，平均每日服用 prednisolone 21mg)以治療風濕病，皮膚及肺病。基準點的腰椎骨密度平均值為正常(平均 T score 0.684)，該試驗所有受試者每日均補充鈣 500mg，安慰劑組中，於治療第三個月時，及持續一年期的治療後，他們在腰椎，股骨頸，及股骨粗隆的骨密度均減少，然而於服用 Risedronate Tablet 組中，均能保持或增加骨密度。在每一個時間點(3, 6, 9, 12 月)，每一骨骼處，Risedronate Tablet 5mg 組與安慰劑組均有意義的差別。這種差別會隨著持續治療而增加。雖然 Risedronate Tablet 5mg 組與安慰劑組，對於在遠側橈骨的骨密度，其差別並沒有統計上的意義。如下圖四，經過一年安慰劑和 Risedronate Tablet 5mg 的治療，兩者的差異於腰椎為 3.8%，股頸為 4.1%，股骨粗隆為 4.6%。分別分析後得知，在這些骨骼處的作用結果與男性組和停經期婦女(但不包括停經前婦女)之綜合結果相類似。與年齡(65 歲以下，65 歲以上)，性別，之前或同時服用糖質皮質類固醇的劑量，或基準點的骨密度都無關，Risedronate Tablet 對腰椎，股骨頸，及股骨粗隆均有效。對服用糖質皮質類固醇治療廣泛風濕性異常的患者亦有療效，最常見者為類風濕性關節炎，暫時性動脈炎及多肌痛風濕炎(polymyalgia rheumatica)。

圖四 患者起始服用糖質皮質類固醇對骨密度的改變 (與基準值比)



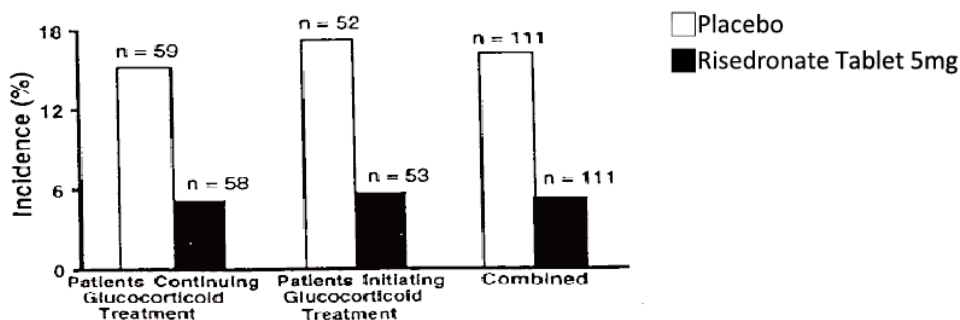
圖五 患者長期服用糖質皮質類固醇對骨密度的改變 (與基準值比)





椎骨骨折：對剛開始服用糖質皮質類固醇之患者作為期一年的椎骨骨折預防發生率的臨床試驗，其發生率自安慰劑組的 17% 降至 Risedronate Tablet 組的 6%。對於持續性使用糖質皮質類固醇之患者，椎骨骨折預防發生率自安慰劑組的 15% 降至 Risedronate Tablet 組的 5%。(如圖六)。分析合併二組試驗結果，對椎骨骨折發生率的降低具有統計上的意義，絕對發生率降低 11% 且相對發生率降低 70%。所有的椎骨骨折均以放射線攝影診斷，其中有些椎骨骨折有臨床表癥。(如臨床性的骨折)

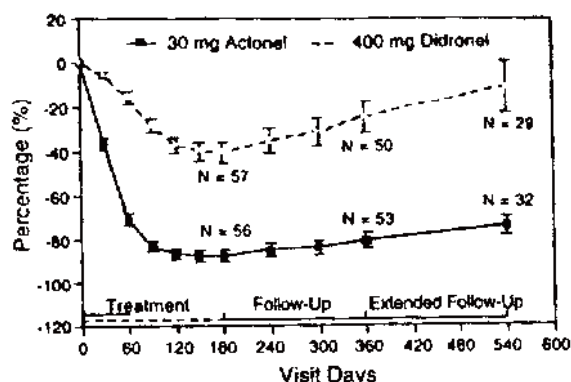
圖六  
起始服用或持續服用糖質皮質類固醇之患者脊椎骨骨折之發生率



組織學／組織形態學：在臨床試驗評估終點，從 40 名服用糖質皮質類固醇之患者作骨活體切片組織分析。患者每日服用 Risedronate Tablet 2.5mg 或 5mg 或安慰劑，為期一年。組織學評估(n=33)顯示服用 Risedronate Tablet 期間，生成的骨質具有正常板層結構及正常的骨礦質化，並沒有發現到骨或骨髓異常。自 10 名服用 Risedronate Tablet 5mg 之患者中，於基準點及治療後採取活體切片組織測量表面礦物化組織型態參數(histomorphometric parameter mineralizing surface) (一種骨質更換指標)。這些患者表面礦物化降低 24% (變化百分比中間值)。因只有少數安慰劑組之患者有基準點及治療後之活體切片組織，所以不能作有意義的定量評估。

帕哲特氏病之治療：於二項臨床試驗，共 120 名男性及 65 名女性中證明了 Risedronate Tablet 的療效。於一雙盲，活性藥物對照控制組，針對中度到嚴重之帕哲特氏病患者(血清鹼性磷酸酵素；alkaline phosphatase 值至少為正常值上限的 2 倍)，患者每日服用 Risedronate Tablet 30mg 為期 2 個月或 Didronel® (etidronate disodium)400mg 為期 6 個月。第 180 天時，服用 Risedronate Tablet 之患者其中 77% (43/56) 之血清 alkaline phosphatase 值達正常化，而服用 Didronel 之患者中 10.5% (6/57) 該值達正常化(P<0.001)。第 540 天，亦即停止治療 16 個月後，仍有 53% (17/32) Risedronate Tablet 治療組之患者及 14% (4/29) Didronel 治療組患者，其生化數值仍保持在正常範圍內。在第一個為期 180 天活性藥物對照控制試驗中，有 85% (51/60) 之 Risedronate Tablet 治療組患者在治療 2 個月證明其血清鹼性磷酸酵素(alkaline phosphatase)比基準值減少 75% 以上(所測得之值與正常值中點之差)，比較於 Didronate 治療組，治療 6 個月則只有 20% 之治療患者降低其血清鹼性磷酸酵素(12/60)。如圖七所示，僅治療 30 天即可看出過量的血清鹼性磷酸酵素有明顯的改變，在同一時間點，Risedronate Tablet 組降低 36%，而 Didronel 組則僅下降 6% (P<0.01)。

圖七  
過量血清鹼性磷酸酵素 改變百分比平均值 (以回診日數計算)



Risedronate Tablet 對自輕微到極度嚴重的帕哲特氏病的反應類似。表五顯示輕微，中度或嚴重患者，於第 180 天其過量之血清鹼性磷酸酵素，下降的百分比平均值。

亞組：疾病嚴重度之基準線(鹼性磷酸酵素)	30mg Risedronate Tablet			400mg DIDRONEL		
	N	基準線 (baseline) 血清鹼性磷酸酵素值(U/L)*	平均減少%	N	基準線 (baseline) 血清鹼性磷酸酵素值(U/L)*	平均減少%
>2,<3xULN	32	271.6±5.3	-88.1	22	277.9±7.45	-44.6
≥3,<7xULN	14	475.3±28.8	-87.5	25	480.5±26.44	-35.0
≥7xULN	8	1336.5±134.19	-81.8	6	1331.5±167.58	-47.2

\*以上數值為平均值±SEM；ULN：正常值之上限

Risedronate Tablet 對患者過去有無接受治療過帕哲特氏病之治療，其反應類似。在一個有活性藥物對照控制之研究，4 名對過去曾使用一個或更多個療程治療帕哲特氏病(calcitonin,Didronel)無效的患者，每日服用 Risedronate Tablet 30mg 則有反應(以至少改變 30%為定義)。每一名患者之過量血清鹼性磷酸酵素，與基準線比均降低至少 90%。

14 名患者之骨活體切片組織的組織形態學：9 名患者從有帕哲特氏病的骨取活體切片，5 名患者則無。

——以 Risedronate Tablet 治療之無帕哲特氏病患者之骨活體切片組織檢查結果並無發現軟骨病骨再塑受損，或引發骨質更新明顯下降。

#### [動物藥理學、毒物學] 依文獻記載

於切除卵巢的老鼠及迷你豬中，Risedronate 顯示具有強效的抗破骨細胞，抗骨吸收的作用。用體表面積計算(mg/m<sup>2</sup>)，以高於人類推薦劑量 5mg 之 4 及 25 倍的口服劑量，分別投與老鼠及迷你豬，它們骨質量及生物力學強度隨劑量增高而增加。投與 Risedronate 可以維持 BMD 與骨骼強度之間的正向關係，且對骨結構與礦質化沒有負面的作用。以體表面積計算(mg/m<sup>2</sup>)人類口服劑量 5mg 的 0.35 到 1.4 倍之 Risedronate 給予完整的狗(沒有切除任何器官)，對骨再塑產生正向的骨平衡。

以每日每公斤 1mg，口服投與狗(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類 5mg 劑量之 5 倍)，Risedronate 會延緩橈骨骨折之癒合。這種骨折癒合之延緩亦見於其他 bisphosphonates，但每日每公斤 0.1mg (以體表面積計算 mg/m<sup>2</sup>，相當於人類 5mg 劑量的一半)則不會發生此作用。

在 Schenk 老鼠定量分析中，正在成長的老鼠服藥後對其松果體作組織檢查，顯示 Risedronate 即使在最高的測量劑量下(每日每公斤 5mg，皮下注射)也不會干擾骨礦質化，該劑量相當於最低抗骨吸收劑量(在本試驗模組為每日每公斤 1.5mcg)的 3500 倍以及以體表面積計算(mg/m<sup>2</sup>) 相當於人類 5mg 劑量的 8 倍。這實驗證明投與治療劑量的 Risedronate Tablet 不會引起軟骨症。

#### [適應症]

治療及預防停經後婦女之骨質疏鬆症。

治療有高度骨折風險(定義為有骨質疏鬆症骨折病史，或具有多項骨折危險因子)之骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量(Bone Mass)。

#### [適應症和用法]

停經後之骨質疏鬆症 (Postmenopausal Osteoporosis) :Walkin® 適用於婦女停經後骨質疏鬆症之治療與預防。

男性骨質疏鬆症(Osteoporosis in Men)：Walkin® 適用於高骨折風險之男性骨質疏鬆症治療。

#### [說明]

骨質疏鬆症之治療：對於停經後患有骨質疏鬆症之婦女，Walkin® 會增加其骨密度並減少脊椎骨骨折及骨質疏鬆症之非脊椎骨骨折之發生率(請見「臨床試驗」)。骨質疏鬆症的認定可由患者的骨質疏鬆性骨折或病史，或是低骨量(例如低於停經前平均值 2SD 以上)來作診斷。

骨質疏鬆症之預防：Walkin® 可以使用於有可能發生骨質疏鬆症以及想保持住骨量以減少骨折發生之停經後婦女。

如有骨質疏鬆症家族史，曾有骨折，吸煙，低骨密度(低於停經前平均值 1SD 以上)，高骨質更新率，瘦身型，高加索人或亞洲人以及提早停經等因素都與骨質疏鬆症發生的可能性增加有關。以上因素存在時，可以考慮使用 Walkin® 用來預防骨質疏鬆症。

#### [禁忌症]

- 低血鈣(請見「注意事項」)。
- 已知對本產品中任一成分會過敏。
- 無法站立或坐直 30 分鐘以上。

[警語]：Bisphosphonates 可能引起上胃腸道不適，如吞嚥困難，食道炎，及食道或胃潰瘍(請見「注意事項」)。使用雙磷酸鹽類藥品曾有非典型股骨骨折案例報告。病患使用此類藥品後，若感覺大腿或鼠蹊部疼痛，醫師應評估是否為股骨骨折。

顎骨壞死(ONJ)：已有病患服用雙磷酸鹽類藥品包含 Risedronate 發生顎骨壞死之報告。顎骨壞死的風險會隨著用藥時間增加而提高。已知顎骨壞死的危險因子包含侵入性的牙科手術(例如拔牙、植牙、齒槽骨修整術、顎骨手術等)、癌症、接受化療或放射治療、使用類固醇、接受口腔手術、口腔衛生不佳、和併存疾病(例如，牙周病和/或其它預先存在的牙科疾病，貧血，凝血病變，感染，不適合的假牙)，對於具有危險因子病史之病人，於接受雙磷酸鹽類藥品治療前，應考慮先進行預防性口腔檢查。

接受雙磷酸鹽類藥品治療時出現顎骨壞死的病人，進行牙科手術可能會使其病情惡化，對於需要進行牙科治療的患者，處方醫師或/和牙醫師應依據病人使用藥品之臨床效益及風險，以擬訂病人之治療計畫。

#### [注意事項]

一般：在開始使用 Walkin® 作治療前，應先有效地治療低血鈣，及其他骨障礙症和礦物質代謝。所有的患者皆要補充適量的鈣與維生素 D，尤其是帕哲特氏病之患者，因其骨更新速率較其他患者明顯地增高。嚴重腎功能不全(肌胺酸酐廓清率 < 30mL/min)之患者不建議使用 Walkin®。

Bisphosphonates 類的藥品多會引起胃腸不適，如吞嚥困難，食道炎，及食道或胃潰瘍。該等腸胃不適之症狀，在上市前之臨床試驗中未曾發現，包括 Risedronate Tablet 之臨床試驗，該等副作用都是在上市後之使用經驗報告中發現。建議患者依用藥指示服藥，以減少這些副作用之發生。患者應以足量白開水(6-8 盎司)送服，以使 Walkin® 快速到達胃部，並且於服藥後 30 分鐘內不可平躺。

#### [患者須知]

為使藥品快速送至胃部，並減少對食道刺激的可能性，患者應以直立姿勢(坐或站立)，以大量白開水(6-8 盎司)吞服 Walkin®。服藥後 30 分鐘內不可平躺(請見「注意事項」)，患者不可咀嚼或吸吮藥片，可能刺激口咽部。應告訴患者，若有食道疾病的症狀發生時(如吞嚥困難或疼痛，胸骨後疼痛，嚴重持續或惡化的心灼熱)，服用 Walkin® 前應先請教醫師。

應告訴患者，若遺漏服用一週一次 Walkin® 35 毫克膜衣錠，應在想起後服用一錠 Walkin® 35 毫克，並照原預定時間表恢復每週服用一次。患者不可在同一日服用二錠。

若飲食攝取不足，患者應補充鈣與維生素 D，(請見「注意事項」)。因鈣補充品或含有鈣，鋁，鎂的補充藥品

鈣補充品及制酸劑：同時併服鈣、制酸劑或含有二價陽離子的口服藥品時，將會干擾 Walkin® 之吸收。

荷爾蒙補充治療：目前為止，約有 500 名早期停經後婦女的一項臨床研究，以 Risedronate Tablet (每日 5mg) 加上動情激素補充治療與只服用動情激素補充治療比較。用藥約 12-18 個月，以骨密度的變化作為療效之終點指標。若經適當評估，Walkin® 可以配合荷爾蒙補充治療同時投與。

乙醯水楊酸(Aspirin) /非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)：一項 Risedronate Tablet 第三期之骨質疏鬆症臨床試驗，收納逾 5700 名受試者，有 31% 之患者使用 Aspirin，這些使用 Aspirin 患者，其中 24% 為慣用者(每週至少三天以上使用 Aspirin)。48% 的患者使用 NSAIDs，其中 21% 為慣用者。這些慣用 Aspirin 或 NSAIDs 的患者，Risedronate Tablet 組(24.5%)與安慰劑組(24.8%)引起上部胃腸道副作用之發生率相似。

H2 Blockers 與 Proton Pump Inhibitors (PPIs)：一項 Risedronate Tablet 第三期之骨質疏鬆症臨床試驗，收納逾 5700 名受試者，有 21% 之患者使用 H2-Blockers 或 PPIs，這些患者中，Risedronate Tablet 組與安慰劑組引起上部胃腸道副作用之發生率相似。

藥品及實驗室測試交互作用：已知道 Bisphosphonates 會干擾骨顯影劑的使用。但目前尚未針對 Risedronate Tablet 作這項研究。

致癌性，突變性，生殖功能失常：

致癌性：在一項為期 104 週之致癌性研究，每日口服投與劑量最高達 24mg/kg 給老鼠(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用最高推薦劑量 30mg 之 7.7 倍)。於雄、雌老鼠中並沒有發現明顯的藥物引起之腫瘤。其中每日最高劑量 24mg/kg 之雄鼠組因毒性過高而提前(第 93 週)終止試驗，該組數據沒有列入實驗結果之統計評估中。而在一項為期 80 週之致癌性研究，每日口服投與劑量最高達 32mg/kg 給小鼠(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用 30mg 之 6.4 倍)。於雄、雌小鼠中並沒有發現明顯的藥物引起之腫瘤。

致基因突變性：於以下的試驗中 Risedronate 沒有致基因突變性：體外細菌性致基因突變性如沙門氏菌與大腸桿菌(Ames assay)，哺乳動物類細胞致基因突變性 CHO/HGPRT 試驗，對老鼠肝細胞 Unscheduled DNA 的合成，及老鼠體內骨髓染色體進行評估。高毒性濃度的 Risedronate (>675mcg/mL，6% 至 7% 的存活率)對 CHO 細胞有染色體畸變的作用。而當以細胞存活率 29% 時之劑量重覆進行該試驗時，則沒有發現染色體受損。

生殖功能失常：每日口服投與 16mg/kg 會抑制雌鼠排卵。(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 5.2 倍)每日投與 7mg/kg 予雌鼠會降低著床率(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 2.3 倍)。每日投與 40mg/kg(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 13 倍)予雄鼠中，發現睪丸與附睪萎縮及發炎之現象。雄鼠每日口服 16mg/kg(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 5.2 倍)，持續 13 週後，亦可見睪丸萎縮。每日口服劑量 8mg/kg(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 8 倍)投與雄狗 13 週後，發現精細胞成熟發生中度至嚴重之中斷。這種情形之嚴重度隨著劑量的增高及服用時間增長而增加。

懷孕：懷孕分類 C：每日口服 16mg/kg 以上之劑量(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 5.2 倍)給懷孕中的老鼠，新生鼠存活率降低。每日口服 80mg/kg 投與動物母體(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 26 倍)，新生動物之體重減輕。懷孕中的老鼠，每日口服 7.1mg/kg(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 2.3 倍)，發生胸骨節或頭顱鈣化不全的胎兒數目具有統計意義地增加。懷孕老鼠每日口服劑量 16mg/kg 以上時(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 5.2 倍)鈣化不全及不鈣化胸骨節皆增加。懷孕雌鼠每日口服劑量 3.2mg/kg 以上時(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 1 倍)胎兒裂顎發生率低。動物中之發現與人類使用 Risedronate Tablet 之關聯性則不清楚。兔子懷孕期間每日口服高達 10mg/kg(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日

使用劑量 30mg 之 6.7 倍)沒有發現明顯胎兒致死鈣化作用。但若以每日投與 10mg/kg 餵食兔子，則生出一窩共 14 隻中有一隻流產，另一隻早產。

如同其他 bisphosphonate 類藥物，交配及懷孕時給予每日低劑量 3.2mg/kg(以體表面積計算，mg/m<sup>2</sup>，相當於人類每日使用劑量 30mg 之 1 倍)使懷孕雌鼠產生接近分娩的低血鈣及死亡。

目前仍無針對懷孕婦女實施適當且控制良好的臨床研究。僅於對母親與胎兒作完優缺點評估後，才可以決定懷孕期是否使用 Risedronate Tablet。

授乳婦女：投與 risedronate 予老鼠 24 小時後，可於泌乳老鼠之乳汁檢測到 risedronate，表示乳腺會分泌出少量的藥。但人乳中是否會分泌 risedronate 則不得而知。由於有許多藥品會自人乳中分泌出來，以及 bisphosphonate 類藥品對哺育人乳的嬰兒可能有嚴重的副作用，病患應決定停止授乳，或停止服藥 (評估該藥對母親的重要程度)。

孩童使用：兒童患者使用該藥之安全性與有效性尚未確立。

老年人使用：停經期後之骨質疏鬆症研究中(請見「臨床試驗」)服用 Risedronate Tablet 之患者有 43%是介於 65 及 75 歲之間，75 歲以上者有 20%。而於因服用糖質皮質類固醇而引起之骨質疏鬆症研究中，比例分別為 26%及 11%，在帕哲特氏病中則為 40%及 26%。老年人患者與較年輕患者使用本藥的安全性及有效性無差異但不包括一些非常敏感的老年人患者。

#### [不良反應] 依文獻記載

骨質疏鬆症：於 Risedronate Tablet 之第三期臨床試驗，為期 3 年針對服用糖質皮質類固醇引起之骨質疏鬆症及停經期後之骨質疏鬆症，收納 5700 名以上之患者。Risedronate Tablet 5mg 組之所有不良反應與安慰劑類似。(大部份的不良反應多為輕微或中度，故無需停止試驗之進行)。(表六)

十二指腸炎及舌炎不常見 (0.1%~1%)，肝功能指數異常的報告亦罕見 (<0.1%)。

生化檢驗：血鈣及血磷濃度稍為降低，但無表癥。一般而言，患者服用 Risedronate Tablet 6 個月時，平均血鈣濃度降低 0.8%，血磷濃度降低 2.7%。於第 3 期臨床試驗中，血鈣濃度低於 8mg/dL 者共有 18 名，每一治療組(Risedronate Tablet 及安慰劑)各有 9 名(佔 0.5%)。血磷濃度低於 2mg/dL 者共有 14 名，Risedronate Tablet 組有 11 名(佔 0.6%)，安慰劑組有 3 名(佔 0.2%)。

內視鏡檢查：Risedronate Tablet 之臨床試驗共納入 5700 名以上之患者，多數患者已有胃腸疾病並且同時服用非類固醇類抗發炎藥(NSAIDs)乙醯水楊酸(Aspirin)。試驗主持醫師被鼓勵為中度至嚴重胃腸病之患者作內視鏡檢查，但仍保持雙盲性試驗，用藥組及安慰劑組各有 75 名(安慰劑組佔 14.5%，Risedronate Tablet 組佔 11.9%)接受內視鏡檢查。而具有食道、胃及十二指腸粘膜皆正常之患者比例亦相似，(安慰劑組佔 20%，Risedronate Tablet 組佔 21%)兩組中因作內視鏡檢查而退出試驗者，人數相似。兩組中內視鏡檢查出癥狀者人數差不多。其中 Risedronate Tablet 組中輕微十二指腸炎患者人數較多，而安慰劑組中，十二指腸潰瘍患者人數較多。兩組有重要臨床癥狀(穿孔、潰瘍、或出血)之患者數目雷同(安慰劑組佔 51%；Risedronate Tablet 組佔 39%)。

一週一次劑量：在一項為期一年，雙盲，多中心比較每日使用 Risedronate Tablet 5mg 與每週使用 Risedronate Tablet 35mg 於停經後婦女之臨床試驗中，顯示此兩種口服劑量整體安全性及耐受性相似。表七列出此試驗中發生率 2% 以上之不良反應。所列之不良反應無原因歸屬。(表七)

表六  
整合第III期骨質疏鬆症研究中不良反應發生率  
≥2%以上，及Risedronate Tablet 組患者不良反  
應發生率大於安慰組患者之結果。

身體系統	安慰組%(N=1914)	Risedronate Tablet 5mg%(N=1916)
全身		
感染	29.7	29.9
背痛	23.6	26.1
疼痛	13.1	13.6
腹痛	9.4	11.6
頭痛	4.5	5.3
無力	43.3	5.1
胸痛	4.9	5.0
腫痛	3.0	3.3
痞氣	2.5	2.9
心血管		
高血壓	9.0	10.0
心血管異常	1.7	2.5
狹心症	2.4	2.5
胃腸道		
噁心	10.7	10.9
腹瀉	9.6	10.6
脹氣	4.2	4.6
胃炎	2.3	2.5
胃腸異常	2.1	2.3
直腸異常	1.9	2.2
食慾不佳	2.0	2.1
血液及淋 巴系統		
皮下出血	4.0	4.3
貧血	1.9	2.4
肌與骨		
關節痛	21.1	23.7
關節異常	5.4	6.8
肌痛	6.3	6.6
骨痛	4.3	4.6
關節疾病	3.2	4.0
肌痺學	2.6	3.5
黏液囊炎	2.9	3.0
肌腱異常	2.5	3.0
神經性		
抑鬱	6.2	6.8
暈眩	5.4	6.4
失眠	4.5	4.7
不安	3.0	4.3
神經痛	3.5	3.8
頭暈	3.2	3.3
亢奮	2.1	2.2
皮膚感覺 異常	1.8	2.1
呼吸		
咽喉炎	5.0	5.8
鼻炎	5.0	5.7
呼吸困難	3.2	3.8
肺炎	2.6	3.1
皮膚		
疹	7.2	7.7
瘙癢	2.2	3.0
皮膚癌	1.8	2.0
特殊感覺		
白內障	5.4	5.9
結膜炎	2.8	3.1
中耳炎	2.4	2.5
泌尿生殖器		
尿道感染	9.7	10.9
膀胱炎	3.5	4.1

表七  
治療停經後婦女骨質疏鬆症研究中每日使用試  
驗組 及每週使用試驗組不良反應發生率≥2%以  
上結果。

身體系統	每日 Risedronate Tablet 5mg %(N=480)	每週Risedronate Tablet 35mg %(N=485)
全身		
感染	19.0	20.6
意外傷害	10.6	10.7
疼痛	7.7	9.9
背痛	9.2	8.7
流行性或 胃	7.1	8.5
腹痛	7.3	7.6
頭痛	7.3	7.2
過量	6.9	6.8
無力	3.5	5.4
胸痛	2.3	2.7
過敏反應	1.9	2.5
腫痛	0.8	2.1
頭痛	2.7	1.2
心血管		
高血壓	5.8	4.9
量厥	0.6	2.1
血管擴張	2.3	1.4
胃腸道		
便秘	12.5	12.2
消化不良	6.9	7.2
噁心	8.5	6.2
腹瀉	6.3	4.9
腸胃炎	3.8	3.5
脹氣	3.3	3.1
結腸炎	0.8	2.5
胃腸異常	1.9	2.5
嘔吐	1.9	2.5
口乾	2.5	1.4
營養代謝 失調		
週邊水腫	4.2	1.6
肌與骨		
關節痛	11.5	14.2
傷害性骨 折	5.0	6.4
肌痛	4.6	6.2
關節炎	4.8	4.1
黏液囊炎	1.3	2.5
骨痛	2.9	1.4
神經性		
頭暈	5.8	4.9
不安	0.6	2.7
抑鬱	2.3	2.3
暈眩	2.1	1.6
呼吸		
支氣管炎	2.3	4.9
鼻竇炎	4.6	4.5
咽喉炎	4.6	2.9
咳嗽增加	3.1	2.5
肺炎	0.8	2.5
鼻炎	2.3	2.1
皮膚		
疹	3.1	4.1
瘙癢	1.9	2.3
特殊感覺		
白內障	2.9	1.9
泌尿生殖器		
尿道感染	2.9	5.2

#### 治療有高度骨折風險之骨質疏鬆症男性患者

在兩年，雙盲，多中心試驗中，每週一次給予男性骨質疏鬆症病患 Risedronate Sodium 35 毫克 (N=191)及安慰劑(N=93)，在安全性及耐受性方面男性骨質疏鬆症與停經後婦女骨質疏鬆症相似。以下是發生率高於 2% 且在 Risedronate Sodium 35 毫克組高於安慰劑組的副作用(不論造成原因):感覺遲緩(Risedronate Sodium 35 毫克 2% ; 安慰劑 1%)、腎結石(Risedronate Sodium 35 毫克 3% ; 安慰劑 0%)、初期前列腺增生(Risedronate Sodium 35 毫克 5% ; 安慰劑 3%)、心律不整(Risedronate Sodium 35 毫克 2% ; 安慰劑 0%)

#### [過量] 依文獻記載

投與相當大的劑量後有些患者的血清鈣和磷可能會降低。這些患者也可能會有低血鈣的癥狀。應給予含鈣的牛奶或制酸劑以便結合 Risedronate Tablet 而減少該藥的吸收。

若過量的程度很嚴重時，可以考慮灌洗胃部以除去尚未吸收的藥。可有效治療低血鈣的標準處理方式，包括靜脈注射鈣，將可恢復生理量的鈣離子並解除低血鈣的癥狀。

單次口服劑量 903mg/kg 給雌鼠及 1703mg/kg 給雄鼠後，會導致老鼠的死亡。老鼠與兔子的最低致死量分別為 4000mg/kg 及 1000mg/kg。以體表面積計算，這些數值相當於人類 30mg 之 320 到 620 倍。

#### [用法用量]

Walkin® 應以服藥當天的第一餐前空腹至少 30 分鐘以上，並予以大量白開水服用。

為快速將 Walkin® 送達胃部，患者應以直立姿勢，並以大量白開水(6-8 盎司)吞服 Walkin®。患者服藥後 30 分鐘內不可臥躺。(請見「注意事項」一般)

若飲食中攝取不足，應另補充鈣與維生素 D (請見「注意事項」一般)，鈣補充品以及含鈣、鋁、鎂的藥品可能會干擾 Walkin® 之吸收，故應於一天的不同時段服用。具有嚴重腎功能障礙(肌胺酸酐廓清率 < 30ml/min)之患者不建議使用 Walkin®。肌胺酸酐廓清率 ≥ 30ml/min 或老年人使用時則不需調整劑量。

停經期後之骨質疏鬆症之治療 (請見「適應症與用法」):

建議劑量：每週口服 35mg。

停經期後之骨質疏鬆症之預防 (請見「適應症與用法」): 每週口服 35mg。

治療骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量 (請見「適應症與用法」): 每週口服 35mg。

#### 包裝

每盒為 4 錠鋁箔包裝。

製造廠名稱及地址：

Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.

São Martinho do Bispo, 3045-016 Coimbra, Portugal 委託

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion Str., 15351 Pallini Attikis, Greece 製造

藥商名稱：立和生醫股份有限公司

藥商地址：台北市中山區中山北路二段 93 巷 19 號 9 樓

® 立和生醫股份有限公司註冊商標