

Palopegteriparatide:

ยาใหม่สำหรับการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำเรื้อรังในผู้ใหญ่

Palopegteriparatide: New Drug for the Treatment of Chronic Hypoparathyroidism in Adults



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2568

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2568

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2569

สุทธาทิพย์ ออประยูร¹, ภ.บ., ภ.ม.

e-mail: salapao_au@hotmail.com

Sutthatip Orprayoon¹, B.Pharm., M.Pharm.

e-mail: salapao_au@hotmail.com

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

¹ Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital

รับบทความ: 5 กุมภาพันธ์ 2568

แก้ไข: 8 สิงหาคม 2568

ตอบรับ: 11 สิงหาคม 2568

บทคัดย่อ

ในเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2024 ยาใหม่ที่มีชื่อสามัญว่า palopegteriparatide ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำในผู้ใหญ่ และแนะนำให้ใช้เป็นฮอร์โมนพาราไทรอยด์ทดแทน ยาเป็น pro-drug ของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อให้ออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น ทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (1-34) ในเลือดคงอยู่ในร่างกาย 24 ชั่วโมง ส่งผลให้ยาสามารถควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด และระดับแคลเซียมในปัสสาวะให้ปกติ มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ และลดการใช้การรักษาแบบมาตรฐาน โดยสามารถหยุด active vitamin D และลดขนาด elemental calcium รับประทาน ≤ 600 มิลลิกรัมต่อวัน ทำให้ไม่ต้องรับประทานยาในปริมาณที่มากต่อวันและลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว เช่น การแย่งของภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง ไตวาย ภาวะหินปูนแคลเซียมตกตะกอนนอกโครงสร้างกระดูก และสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

Abstract

In August 2024, U.S. Food and Drug Administration approved palopegteriparatide for the treatment of hypoparathyroidism in adults and recommended for parathyroid hormone replacement therapy. It is a prodrug designed to provide prolong action and maintain serum level of parathyroid hormone (1-34), over 24-hour period. It consequently maintains normocalcemia, normophosphatemia and normocalciuria. It is efficient to treat hypoparathyroidism and reduce the conventional therapy dosing, i.e. stop taking active vitamin D, and decrease taking elemental calcium to be ≤ 600 mg/day, and thus improve in drug compliance. Long-term adverse effects such as deterioration of hypercalciuria, renal insufficiency, ectopic calcification will also be decreased and will improve quality of life. Palopegteriparatide is adminis-

palopegteriparatide เป็นรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง โดยให้ยาในขนาดแบบจำเพาะแต่ละบุคคล ขนาดยาเริ่มต้นคือ 18 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้ง การปรับขนาดยาควรปรับเพิ่มขึ้นหรือลดลงครั้งละ 3 ไมโครกรัม ห้ามเพิ่มขนาดยาบ่อยกว่า 7 วัน ห้ามลดขนาดยาบ่อยกว่า 3 วัน ขนาดยาที่แนะนำ คือ 6-30 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้ง ควรวัดระดับแคลเซียมในเลือดภายใน 7-10 วันหลังจากได้รับยาครั้งแรก และทุกครั้งที่มีการปรับขนาด palopegteriparatide, active vitamin D หรือ calcium supplement และควรมีการติดตามอาการของแคลเซียมในเลือดต่ำหรือสูง อาการข้างเคียงที่อาจพบได้ (อุบัติการณ์ $\geq$ ร้อยละ 5) คือ อาการชาแดง ผื่นในตำแหน่งที่ฉีดยา อาการและอาการแสดงเส้นเลือดขยาย (เช่น ภาวะความดันต่ำจากการเปลี่ยนท่า อาการวิงเวียนศีรษะ อาการใจสั่น อาการหัวใจเต้นเร็วเมื่อเปลี่ยนท่า) ปวดศีรษะ ท้องเสีย อาการปวดหลัง (เช่น อาการปวดหลัง ปวดเอว ปวดกระดูกสันหลัง) ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง อาการปวดบริเวณช่องปากและลำคอ

tered once daily via subcutaneous injection, and the dosage should be individualized. The recommended starting dose is 18 mcg once daily. Dosage adjustments should be made in 3 mcg increments or decrements. Do not increase the dosage more often than every 7 days. Do not decrease the dosage more often than every 3 days. The recommended dosage range is 6 - 30 mcg once daily. Serum calcium should be measured within 7 to 10 days after initiating therapy or after any change in the dose of palopegteriparatide, active vitamin D, or calcium supplement, and monitor for clinical symptoms of hypocalcemia or hypercalcemia. The most common adverse reactions associated with palopegteriparatide (incidence $\geq$ 5%) include: injection site reactions (i.e. erythema, rash), vasodilatory signs and symptoms (i.e. orthostatic hypotension, dizziness, palpitations, postural orthostatic tachycardia syndrome), headache, diarrhea, back pain (i.e. back pain, flank pain, spinal pain), hypercalcemia, oropharyngeal pain.

คำสำคัญ: palopegteriparatide; ภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำเรื้อรัง; ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

Keyword: palopegteriparatide; hypoparathyroidism; hypocalcemia

การอ้างอิงบทความ:

สุทธาทิพย์ ออประยูร. Palopegteriparatide: ยาใหม่สำหรับการรักษาภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำเรื้อรังในผู้ใหญ่. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(2):266-85.

Citation:

Orprayoon S. Palopegteriparatide: new drug for the treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(2):266-85.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

สามารถอธิบายถึงข้อมูลต่าง ๆ ของ palopegteriparatide ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ ข้อบ่งใช้ ขนาดยา ผลไม่พึงประสงค์ ข้อควรระวัง และข้อห้ามใช้

บทนำ

ภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำ (hypoparathyroidism) มีสาเหตุที่พบบ่อยจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ส่วนสาเหตุอื่น เช่น พันธุกรรม โรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (autoimmune disease) กระบวนการใช้รังสีไอโอดีน-131 (I-131) เพื่อทำลายเซลล์ของต่อมไทรอยด์ที่ยังเหลืออยู่ในร่างกายหลังการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (I-131 ablation) เป็นต้น^{1,2} โดยปกติ ฮอริโมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone; PTH) ทำหน้าที่ทำให้เกิดการสลายของกระดูก (bone resorption) เพื่อเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด ที่ใด PTH ทำหน้าที่กระตุ้น enzyme 1 – alpha hydroxylase เปลี่ยน 25-OH vitamin D เป็น 1,25-OH vitamin D ซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ (active vitamin D) โดย 1,25-OH vitamin D จะเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่ลำไส้ทำให้เพิ่มระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด นอกจากนี้ที่ใด PTH ยังเพิ่มการดูดกลับแคลเซียมและลดการดูดกลับฟอสฟอรัส ทำให้เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดและลดระดับฟอสเฟตในเลือด ดังนั้นภาวะพาราไทรอยด์ฮอริโมนต่ำจึงทำให้ผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia) และ ระดับแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria) อาจพบภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงด้วยในกรณีที่มีการใช้ calcium supplement^{2,5}

อาการที่พบบ่อยในผู้ป่วย คือ อาการชา กระตุกบริเวณรอบปากหรือปลายนิ้วมือ มีตะคริวของกล้ามเนื้อมีอาการชัก กรณีอาการรุนแรงจะเกิดภาวะกล้ามเนื้อเกร็ง ภาวะหมดลมหมดเกร็ง ทำให้เสียชีวิตได้ ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงทำให้เกิดหินปูนที่ไต และภาวะหินปูนแคลเซียมตกตะกอนนอกโครงสร้างกระดูก (extraskeletal (ectopic) calcification)¹

การวินิจฉัยภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำ

ทำได้โดยการตรวจเลือดเพื่อวัดระดับแคลเซียมและ PTH รวมถึงการตรวจอื่น ๆ เพื่อหาสาเหตุ^{1,5} หากระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติและระดับ PTH ต่ำ

กว่าปกติ ร่วมกับอาการต่าง ๆ เช่น กล้ามเนื้อกระตุก ชาตามมือเท้า หรืออาการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง อาจบ่งชี้ถึงภาวะนี้

ขั้นตอนการวินิจฉัยภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำ

1. การตรวจเลือด

- วัดระดับแคลเซียม

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ คือ ระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 8.5 mg/dL (ระดับปกติคือ 8.5-10.5 mg/dL หรือ 2.12-2.62 mmol/L) เมื่อระดับแอลบูมินในเลือดปกติ หรือระดับแคลเซียมอิสระ (ionized calcium) ในเลือดต่ำกว่า 4.65 mg/dL (ระดับปกติคือ 4.65 - 5.25 mg/dL)³ อาการสำคัญ คือ จะมี threshold depolarization ของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อลดลง ทำให้เกิดความไวเกินต่อการถูกกระตุ้นของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular irritability) บางรายอาจพบภาวะ paresthesia จะมีความรู้สึกเหมือนโดนของแหลมทิ่ม รั้ง-สั่น คัน เสียวหรือแสบร้อน

- วัดระดับ PTH: พบระดับ PTH ต่ำ

• วัดระดับค่าอื่น ๆ: อาจมีการตรวจระดับวิตามินดี แมกนีเซียม ฟอสเฟตในเลือด เพื่อหาสาเหตุที่เกี่ยวข้อง

2. การตรวจอื่น ๆ

• ตรวจร่างกายพบลักษณะที่เรียกว่า Chvostek's sign และ Trousseau's sign

การทดสอบโดยใช้นิ้วเคาะที่โหนกแก้ม zygoma bone กระตุ้นให้กล้ามเนื้อใบหน้ากระตุก หรือกระตุ้นเส้นประสาทใบหน้า เรียกว่า Chvostek's sign

การทดสอบโดยใช้เครื่องวัดความดันพันรอบแขน ด้วยแรงดันที่สูงกว่าความดันโลหิตช่วงบน (systolic blood pressure) ของผู้ป่วย เป็นเวลา 3 นาที ทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้อที่มือเกร็ง เรียกว่า Trousseau's sign

Chvostek's sign และ Trousseau's sign เป็นอาการแสดงที่เกิดจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ทำให้เกิดความไวเกินต่อการถูกกระตุ้นของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ

• การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) เพื่อดูผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจ

• การตรวจหาสาเหตุ: หากสงสัยสาเหตุอื่น ๆ อาจมีการตรวจเพิ่มเติม เช่น การตรวจปัสสาวะ หรือการถ่ายภาพรังสี

แนวทางการรักษาภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำเรื้อรังในผู้ใหญ่

มีเป้าหมายในการรักษา 6 ข้อ⁴⁻⁹

1. เพื่อป้องกันการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ
2. รักษาระดับแคลเซียมในเลือดให้ต่ำกว่าระดับปกติเล็กน้อย ไม่มากกว่า 0.5 mg/dL
3. รักษาระดับ calcium-phosphate product ต่ำกว่า $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ($4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$)
4. หลีกเลี่ยงภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง
5. หลีกเลี่ยงภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และ
6. หลีกเลี่ยงภาวะนิ่วที่ไต (nephrocalcinosis/nephrolithiasis) และ ภาวะหินปูนแคลเซียมตกตะกอนนอกโครงสร้างกระดูก

การรักษาแบบมาตรฐาน (conventional therapy)

ในปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ calcium supplement และ active vitamin D

Calcium supplement

ในการรักษาจะเลือกใช้ calcium supplement ในรูปแบบเกลือ calcium carbonate และ calcium citrate โดย calcium carbonate ให้แคลเซียม (elemental calcium) เท่ากับร้อยละ 40 และ calcium citrate ให้แคลเซียมเท่ากับร้อยละ 21 ขนาดยาปกติ 500 – 1000 mg ของแคลเซียม วันละ 2 ถึง 3 ครั้งต่อวัน

กรณีมีอาการท้องผูกจากการใช้ calcium carbonate สามารถใช้ calcium supplement ในรูปแบบเกลืออื่นได้ เช่น calcium acetate, calcium chloride, calcium gluconate การใช้ calcium supplement ต้องใช้จำนวนมาก พบมีการใช้ 9 g/day ในบางราย แพทย์จะพยายามจำกัดปริมาณการเสริมด้วยแคลเซียม โดยการให้ร่วมกับ active vitamin D

Active and parental vitamin D

หากไม่มีความบกพร่องจะไม่สามารถเปลี่ยนวิตามินดี (25-hydroxyvitamin D) เป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ส่งผลให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและภาวะพอสเฟตในเลือดสูง

การให้ active vitamin D (1,25-dihydroxy vitamin D; calcitriol) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำ ต้องใช้ในปริมาณสูง ขนาดคือ 0.25 – 2 mcg/day สำหรับวิตามินดีรูปแบบอื่นจำเป็นต้องผ่านการเปลี่ยนแปลงที่ตับก่อน เช่น 1 α -hydroxyvitamin D (alfacalcidol), vitamin D₂ (ergocalciferol), vitamin D₃ (cholecalciferol) มีขนาดยาที่ใช้ดังตารางที่ 1 การใช้ active vitamin D สามารถช่วยลดปริมาณการใช้แคลเซียมทดแทนในผู้ป่วยได้

การรักษาแบบฮอโมนทดแทน⁹⁻¹²

ได้แก่ PTH (1-34), rhPTH (1-84), TransCon PTH PTH (1-34)

Winer และคณะได้ทำการศึกษาโดยใช้ PTH ในภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำ คือ teriparatide (PTH (1-34)) ในเด็กและผู้ใหญ่ โดยบริหารวันละ 1 ครั้ง แต่จากการศึกษาพบว่าการบริหารยาวันละ 2 ครั้ง สามารถควบคุมระดับแคลเซียมในเลือดได้ดีกว่า ล่าสุด Winer และคณะ ปรับระบบการนำส่งยาเป็นรูปแบบ pump delivery system ซึ่งทำให้ PTH (1-34) ถูกบริหารอย่างต่อเนื่อง ทำให้ยับยั้งการขับออกของแคลเซียมทางปัสสาวะและเกิด bone turnover ปกติ การนำส่งด้วยระบบ pump delivery system ใช้ขนาดยาต่อวันต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาให้หลายครั้งต่อวัน การศึกษา open-label trial ของ PTH (1-34) ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำหลังการผ่าตัด แสดงให้เห็นว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้น

การบริหาร PTH (1-34) ทำโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แต่ยา ยังไม่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) สำหรับการรักษาภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำ วิธีบริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังจึงเป็นการใช้ยาแบบนอกข้อบ่งใช้ (off-label) ระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นมาก สามารถลดแคลเซียมใน

ตารางที่ 1 แคลเซียมและวิตามินดีที่ใช้ในการรักษาแบบมาตรฐาน ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ

ยา	รูปแบบยาและความแรง	ขนาดยา
Calcium supplement		
Calcium carbonate	Tablet 1000 mg (elemental calcium 400 mg) Tablet 350 mg (elemental calcium 140 mg)	1,000-9,000 mg (elemental calcium) ต่อวัน แบ่งให้ 1-2 ครั้ง
Calcium citrate	Tablet 950 mg (elemental calcium 200 mg)	1,000-9,000 mg (elemental calcium) ต่อวัน แบ่งให้ 1-2 ครั้งต่อวัน
Vitamin D preparation		
Ergocalciferol (D ₂) or cholecalciferol (D ₃)	(D ₂) capsule 20,000 units (D ₃) capsule 10,000 units, 50,000 units, 60,000 units	ระดับ 25-hydroxyvitamin D $\geq$ 30 ng/mL 25,000 - 200,000 IU/day
Calcitriol [1,25(OH) ₂ D ₃]	Capsule 0.25 mcg	0.25-2.0 mcg/day
Alfacalcidol (1-alpha- hydroxy-vitamin D ₃)	Capsule 0.25 mcg	0.5-4.0 mcg/day

ปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงได้เฉพาะการให้ยาแบบต่อเนื่องเท่านั้น (continuous infusion)

rhPTH (1-84)

ยานี้ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA และ EMA (European Medicine Agency) สำหรับรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ

แนะนำให้ใช้ rhPTH (1-84) ในผู้ป่วยที่เป็นภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำเรื้อรังที่มีระดับแคลเซียมในเลือดไม่คงที่และมีความผันแปรอย่างมาก มีความถี่ในการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและสูงบ่อยครั้ง มี nephro-lithiasis, nephrocalcinosis หรือ creatinine clearance ลดลง หรือ eGFR น้อยกว่า 60 mL/min มี ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง และ/หรือ มีดัชนีทางชีวเคมีว่ามีความเสี่ยงของนิ่วที่ไต (renal stone risk) ระดับ calcium-phosphate product มากกว่า 55 mg²/dL² หรือ 4.4 mmol²/L² ความต้องการแคลเซียมในรูปแบบรับ-

ประทานมากกว่า 2.5 g ของแคลเซียม หรือ มากกว่า 1.5 mcg ของ active vitamin D หรือทั้ง 2 อย่าง และระบบทางเดินอาหารผิดปกติที่นำไปสู่การดูดซึมแคลเซียมและวิตามินดีแปรปรวน

ขนาดยาในการรักษา เริ่มต้นด้วยขนาดยาต่ำสุด คือ 50 mcg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง ที่ต้นขา สามารถเพิ่มครั้งละ 25 ถึง 100 mcg ต่อวัน ถ้า rhPTH (1-84) ไม่ได้ถูกให้อย่างต่อเนื่อง การคำนึงถึงภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำแบบเฉียบพลันเป็นสิ่งที่สำคัญมากเพราะ PTH มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ระดับ 25-hydroxyvitamin D ในผู้ป่วยทั้งหมดควรอยู่ในช่วง 20-50 ng/mL โดยเฉพาะในคนที่ไม่ได้ rhPTH ต่อเนื่อง ขนาดของ calcium supplement และ active vitamin D ควรจะถูกเพิ่ม หรือเริ่มการติดตามอาการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำด้วยความระมัดระวัง อาการข้างเคียงส่วนใหญ่ ได้แก่ อาการเกร็งของกล้ามเนื้อ (muscle spasm) ภาวะ

paresthesia ปวดศีรษะ และคลื่นไส้

การรักษาแบบมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่เป็นภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ โดยการให้ calcium supplement และ active vitamin D ทำให้เกิดความผันผวนที่คาดการณ์ไม่ได้ของระดับแคลเซียมในเลือด ทำให้เกิดอาการภาวะแคลเซียมในเลือดสูงหรือต่ำ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว เช่น การแย่งของภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง ไตวาย และ ectopic calcification นอกจากนี้ผู้ป่วยยังต้องใช้ calcium supplement และ active vitamin D ในขนาดยาต่อวันที่สูงมาก ซึ่งมีผลลดคุณภาพชีวิตและความร่วมมือในการรับประทานยา ในผู้ป่วยบางรายยังไม่สามารถควบคุมอาการได้โดยการรักษาแบบมาตรฐาน ในปัจจุบันมีการรักษาโดยใช้การทดแทนด้วยฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เริ่มแรกเป็น PTH (1-34) เป็นรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ให้วันละ 2 ครั้งต่อวัน แต่ออกฤทธิ์สั้น มีการศึกษาให้ยาแบบต่อเนื่อง โดยใช้ insulin infusion pump พบว่าสามารถควบคุมอาการภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำได้ดีกว่าการให้ยาหลายครั้งต่อวัน จึงเป็นแนวคิดในการพัฒนายาฮอร์โมนทดแทนเพื่อให้ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น ต่อมามีการพัฒนายาโดยใช้เทคโนโลยี recombinant RNA ได้เป็น rhPTH (1-84) ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้นจึงบริหารยาโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง ผลคือสามารถลดความจำเป็นในการใช้ยา conventional therapy สามารถหยุดการรักษาด้วย active vitamin D และลด calcium supplement เหลือวันละ 500 mg/day แต่ยังคงทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง อาจเนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของ rhPTH (1-84) ที่สั้น การฉีดวันละ 1 ครั้ง ทำให้ PTH ไม่ได้อยู่ในระบบหมุนเวียนเลือด 24 ชั่วโมงเพื่อจับกับตัวรับ สนับสนุนโดยการศึกษา REPLACE ที่ไม่ได้แสดงถึงการลดการขับแคลเซียมทางปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2015 rhPTH (1-84) ถูกใช้ในหลายประเทศสำหรับการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำเรื้อรัง ในปี ค.ศ. 2019 สหรัฐอเมริกายกเลิกการใช้ rhPTH (1-84) เนื่องจากพบอนุภาคยางที่หลุดออกจากจุกยางปิดขวด (rubber septum) ที่ใช้ใน drug-dispensing-cartridge บริษัทตัดสินใจ

หยุดผลิตยาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2024 ปัจจุบัน rhPTH (1-84) ไม่มีการใช้แล้ว จึงมีการพัฒนาเป็น TransCon PTH เป็นนวัตกรรมใหม่ในการนำส่งยา ทำให้ยาฉีดมีการออกฤทธิ์ที่ยาวนานขึ้นกว่า rhPTH (1-84) ทำให้ระดับ PTH ค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยและคงอยู่ในร่างกายตลอด 24 ชั่วโมง ผลคือสามารถหยุดการรักษาแบบมาตรฐานได้ มีประสิทธิภาพในการควบคุมภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำได้ดี และทำให้ระดับแคลเซียมในปัสสาวะปกติ ในบทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของ TransCon PTH

ข้อมูลทั่วไป¹⁵

ชื่อสามัญ: palopegteriparatide จำหน่ายในรูปแบบยาฉีด มีชื่อทางเคมีคือ TransCon PTH และสูตรโมเลกุลคือ $C_{209}H_{340}N_{60}O_{59}S_3(C_2H_4O)_2$ โดยมีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 1

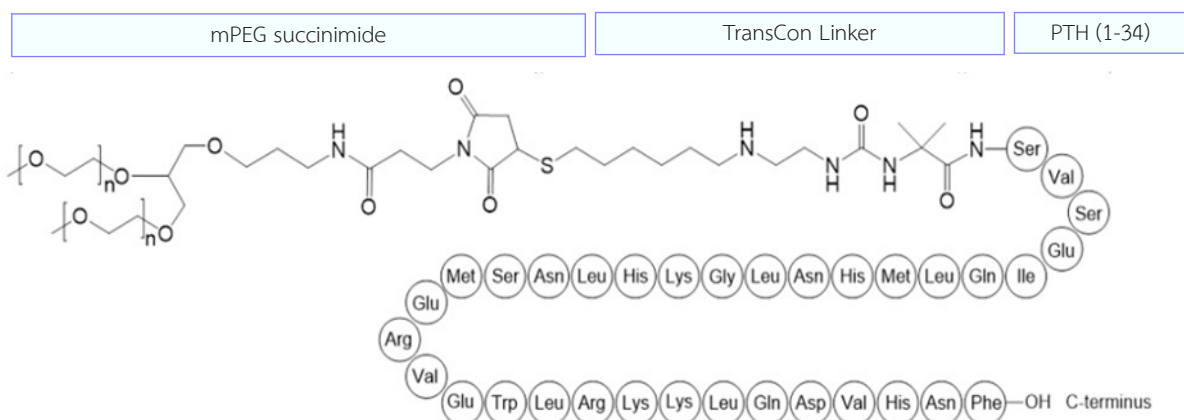
เภสัชพลศาสตร์

Palopegteriparatide เป็น produg ของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ปล่อย PTH (1-34) ให้อยู่ในร่างกายอย่างต่อเนื่อง โดย PTH (1-34) เหมือนกับ endogenous PTH ออกฤทธิ์โดยจับกับ parathyroid hormone 1 receptor (PTH1R) ที่พบมากที่ osteoblast, osteocyte, renal tubular cells มีผลเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดลดระดับฟอสเฟตในเลือดและลดระดับแคลเซียมในปัสสาวะ^{12,13,15}

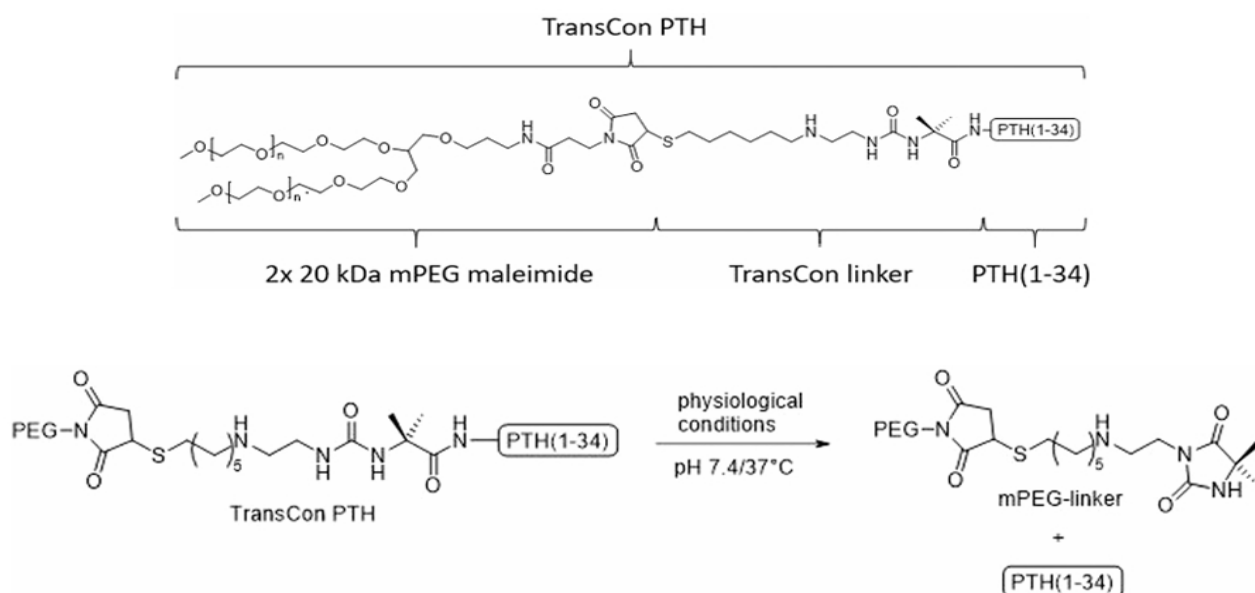
เภสัชจลนศาสตร์

Palopegteriparatide หรือ TransCon PTH ได้ถูกพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ยาว ที่ค่อย ๆ ปลดปล่อย PTH (1-34) ให้มีระดับ PTH คงที่ในร่างกายนาน 24 ชั่วโมง มีสูตรโครงสร้างและสภาวะที่เหมาะสมในร่างกายในการออกฤทธิ์ ดังแสดงในรูปที่ 2

โครงสร้างของ TransCon PTH คือ PTH (1-34) เชื่อมต่อกับ 40 kDa mPEG maleimide (inert mPEG) โดย TranCon linker ที่สามารถแยกตัวออกได้เมื่ออยู่ในร่างกายสภาวะ pH 7.4 และอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ palopegteriparatide



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ TransCon PTH และ สภาวะที่เหมาะสมในร่างกายในการออกฤทธิ์

Palopegteriparatide เป็น prodrug ที่ปลดปล่อย PTH (1-34) จาก TransCon linker โดยระดับ PTH (1-34) ในเลือดที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมในเลือดที่เพิ่มขึ้น เมื่อบริหาร palopegteriparatide ให้ผู้ที่มิภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำและติดตามหลังจากให้ยาเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ระดับการออกฤทธิ์ คือ 22.3 mcg/day (12 – 33 mcg/day) โดยค่า mean steady-state albumin-corrected serum calcium concentration คือ 8.3 – 10.6 mg/dL ระดับ

สูงสุด (C_{max}) ของ PTH และพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดและเวลาเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาด palopegteriparatide ที่อยู่ในช่วง 12 ถึง 24 mcg/day ระดับคงที่ของ PTH ในเลือด (PTH steady state) ที่ทำให้มีประสิทธิภาพจะเกิดหลังจากได้รับยาแล้ว 7 วัน

จากการฉีด palopegteriparatide เข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ ค่าเฉลี่ยของระดับ PTH (1-34) และ active metabolite PTH (1-33) ที่ steady state ตั้งแต่เริ่มได้รับ palopegteriparatide

จนถึง 24 ชั่วโมง พบการปลดปล่อย PTH (1-34) ต่อเนื่อง
ตลอด 24 ชั่วโมง โดยบริหาร palopegteriparatide
เฉลี่ย 22.3 mcg ต่อวัน (12 – 33 mcg ต่อวัน)^{12,13,15}

การดูดซึมยา

ค่าเฉลี่ยของเวลาที่ระดับยาสูงสุด (T_{max}) ของ PTH
คือ 4 ชั่วโมง

การกระจายยา

ค่าปริมาตรการกระจาย (Vd) ของ palopegteri-
paratide คือ 4.8 ลิตร รูปแบบการกระจายตัวของ PTH
(1-34) ที่ถูกปล่อยจาก palopegteriparatide เหมือน
endogenous PTH

การเปลี่ยนสภาพยา

การปลดปล่อย PTH ประกอบด้วย PTH (1-34)
และเมแทบอลิต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์ คือ PTH (1-33)
โดย PTH (1-33) และ PTH (1-34) มีความสัมพันธ์กันใน
การออกฤทธิ์ที่ตัวรับ PTH1R

การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิตของ PTH ที่ปลดปล่อยจาก palopeg-
teriparatide คือ 60 ชั่วโมง

ค่าอัตราการกำจัด (clearance) ของ palopeg-
teriparatide ที่ภาวะคงที่ คือ 0.52 ลิตรต่อวัน

ปฏิกริยาระหว่างยา

Digoxin¹⁵

Palopegteriparatide เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด
ดังนั้นการใช้ร่วมกับ digoxin ซึ่งมีดัชนีการรักษาแคบ (nar-
row therapeutic index) อาจจะทำให้ผู้ป่วยเกิดอา-
การพิษจาก digoxin ถ้ามีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง หรือ
ประสิทธิภาพของ digoxin อาจลดลงถ้ามีภาวะแคล-
เซียมในเลือดต่ำเกิดขึ้น

เมื่อใช้ palopegteriparatide ร่วมกับ digoxin
ควรวัดระดับแคลเซียมในเลือดและระดับ digoxin และ
ติดตามอาการและอาการแสดงของพิษจาก digoxin และ
อาจจำเป็นต้องมีการปรับขนาด digoxin และ/หรือ pa-
lopegteriparatide

ยาที่มีผลกระทบกับระดับแคลเซียมในเลือด

ยาที่มีผลต่อระดับแคลเซียมในเลือดดังตารางที่ 2
อาจจะเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อการรักษาของ pa-
lopegteriparatide อาจต้องวัดระดับแคลเซียมในเลือด
เมื่อใช้ palopegteriparatide ร่วมกับยาเหล่านี้ โดย-
เฉพาะในช่วงที่เริ่มใช้ยาเหล่านี้ ช่วงที่หยุดยา หรือช่วงที่มี
การปรับขนาดยา

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ
palopegteriparatide ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะฮอริโมนพารา-
ไทรอยด์ต่ำ มีดังนี้

การศึกษาที่ 1 PaTHway NC TO4701203^{14,15}

เป็นการศึกษาระยะที่ 3 (phase 3 study) ศึกษา
แบบ randomized, double-blind, placebo-con-
trolled เป็นการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม มีผู้เข้าร่วม
การศึกษา 82 คนที่มีภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำ ทั้ง
82 คนได้รับแคลเซียมและวิตามินดีให้ระดับ albumin-
corrected serum calcium concentration อยู่
ระหว่าง 7.8 ถึง 10.6 mg/dL ระดับแมกนีเซียมในเลือด
มากกว่าหรือเท่ากับ 1.3 mg/dL แต่ต่ำกว่าระดับสูงสุดที่
ตั้งไว้และระดับ 25(OH) vitamin D อยู่ระหว่าง 20-80
ng/mL โดยใช้ระยะเวลาในการคัดกรองประมาณ 4 สัป-
ดาห์ก่อนที่จะทำการสุ่ม ผู้เข้าร่วมการศึกษ将被สุ่มแบ่ง
เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ palopegteriparatide
จำนวน 61 คน และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (placebo) จำนวน
21 คน ในขนาด palopegteriparatide เริ่มต้นที่ 18
mcg/day โดยให้ร่วมกับแนวทางการรักษาด้วย calcium
supplement และ active vitamin D การสุ่มถูกจัดแบ่ง
โดยสาเหตุของภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำโดยเปรียบ-
เทียบกลุ่มที่เกิดภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำจากการ
ผ่าตัดเปรียบเทียบกับสาเหตุอื่น ๆ ทั้งหมด ค่าเฉลี่ยของ
อายุของผู้เข้าร่วม คือ 49 ปี (อยู่ในช่วง 19-78 ปี) โดย
ร้อยละ 78 เป็นเพศหญิง ร้อยละ 93 เป็นคนผิวขาว ร้อย-
ละ 85 ของผู้เข้าร่วมการศึกษามีภาวะฮอริโมนพาราไท-
รอยด์ต่ำจากการผ่าตัดที่คอ ที่เหลือเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ
ได้แก่ primary idiopathic disease (7 คน) autoim-

ตารางที่ 2 ยาที่เกิดปฏิกิริยากับ palopegteriparatide^{16,17}

ยา	ปฏิกิริยาระหว่างยา	แนวทางปฏิบัติ
Cardiac glycosides เช่น digoxin	เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง อาจ ทำให้เกิด digoxin toxicity	ปรับการรักษาและติดตามอย่างใกล้ชิด
Bisphosphonate derivatives เช่น alendronate, risedronate, ibandronate, tiludronate, zoledronic	มีผลต่อระดับแคลเซียมในเลือด	ให้วัดระดับแคลเซียมในเลือด ถ้าให้ ร่วมกันอาจพิจารณาหยุดยาหรือปรับ ขนาด palopegteriparatide
Calcimimetic agents เช่น calcium acetate, calcium carbonate, calcium chloride, calcium citrate, calcium gluconate	มีผลต่อระดับแคลเซียมในเลือด	ให้วัดระดับแคลเซียมในเลือด ถ้าให้ ร่วมกันอาจพิจารณาหยุดยาหรือปรับ ขนาด palopegteriparatide
Lithium	มีผลต่อระดับแคลเซียมในเลือด	ให้วัดระดับแคลเซียมในเลือด ถ้าให้ ร่วมกันอาจพิจารณาหยุดยาหรือปรับ ขนาด palopegteriparatide
Loop diuretics เช่น furosemide	มีผลต่อระดับแคลเซียมในเลือด	ให้วัดระดับแคลเซียมในเลือด ถ้าให้ ร่วมกันอาจพิจารณาหยุดยาหรือปรับ ขนาด palopegteriparatide
Thiazide/thiazide-like diuretics เช่น chlorothiazide, hydrochlorothiazide, chlorthalidone, methylclothiazide	มีผลต่อระดับแคลเซียมในเลือด	ให้วัดระดับแคลเซียมในเลือด ถ้าให้ ร่วมกันอาจพิจารณาหยุดยาหรือปรับ ขนาด palopegteriparatide

mune polyglandular syndrome type 1 (2 คน) autosomal dominant hypocalcemia type 1 (1 คน) DiGeorge syndrome (1 คน) hypoparathyroidism sensorineural deafness renal dysplasia (HAD) syndrome (GATA 3 mutation) (1 คน) ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ คือ 8.5 ปี (ช่วงตั้งแต่ 1-56 ปี) ค่าเฉลี่ย albumin-corrected serum calcium คือ 8.8 mg/dL และ 8.6 mg/dL ค่าเฉลี่ย 24-hour urine calcium คือ 392 mg/day และ 329 mg/day สำหรับกลุ่มที่ได้รับ palopegteriparatide และกลุ่ม placebo ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยขนาดของ active

vitamin D คือ 0.75 mcg/day ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย calcitriol จำนวน 70 คน และค่าเฉลี่ย 2.3 mcg/day ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย alfacalcidol จำนวน 12 คน

การประเมินและผลการประเมินประสิทธิภาพของ palopegteriparatide ผู้เข้าร่วมการศึกษายังถูกติดตามผลเป็นระยะ 26 สัปดาห์ ตามหัวข้อ ดังนี้

1. Albumin-corrected serum calcium อยู่ในช่วงปกติ 8.3 ถึง 10.6 mg/dL
2. ไม่ต้องใช้ active vitamin D
3. มีความต้องการแคลเซียมเสริม ≤ 600 mg/day รวมถึงการไม่ได้ใช้ calcium supplement ตามอาการ

ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 22

4. ไม่เพิ่มขนาด palopegteriparatide ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 22

5. ได้รับ palopegteriparatide ในขนาด ≤ 30 mcg วันละ 1 ครั้ง ตั้งแต่เริ่มจนถึงสัปดาห์ที่ 26

ผลการศึกษาแสดงดังตารางที่ 3

สัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับ palopegteriparatide พบจุดที่มีประสิทธิภาพลดลงเมื่อให้ยาเกิน 26 สัปดาห์ สัปดาห์ที่ 26 มีประสิทธิภาพร้อยละ 68.9 (42/61) สัปดาห์ที่ 78 มีประสิทธิภาพร้อยละ 39.3

(24/61) สัปดาห์ที่ 72 คือ open-label extension period ให้ปรับระดับยาเพิ่มได้ สัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ยังคงมีระดับแคลเซียมในเลือดปกติ และ ไม่ได้ใช้ active vitamin D และขนาดการรักษาของ calcium เท่ากับร้อยละ 64 (39/61) ที่สัปดาห์ที่ 52 และร้อยละ 66 (40/61) ที่สัปดาห์ที่ 78

การศึกษาที่ 2 การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TransCon PTH ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไธรอยด์ต่ำ

ผลที่สัปดาห์ที่ 52 จาก Phase 3 PaTHway Trial¹⁸

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพของ palopegteriparatide ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไธรอยด์ต่ำ ในการศึกษาที่ 1 ที่สัปดาห์ที่ 26

	Palopegteriparatide (N=61)	Placebo (N=21)	ความแตกต่างอัตรา การตอบสนอง (95%CI)
ตอบสนองทุกหัวข้อ 1-5	42 (ร้อยละ 68.9)	1 (ร้อยละ 4.8)	ร้อยละ 64.2 (49.5 - 78.8)
ตอบสนองแต่ละหัวข้อ			
Albumin-corrected serum calcium อยู่ในช่วงปกติ ^a	49 (ร้อยละ 80.3)	10 (ร้อยละ 47.6)	ร้อยละ 32.7 (9.2 - 56.3)
ไม่ต้องใช้ active vitamin D ^b	58 (ร้อยละ 95.1)	5 (ร้อยละ 23.8)	ร้อยละ 71.3 (52.5 - 90.2)
ไม่ต้องใช้แคลเซียมในขนาดที่ใช้ในการ รักษา (therapeutic dose) ^c	53 (ร้อยละ 86.9)	1 (ร้อยละ 4.8)	ร้อยละ 82.2 (70.0 - 94.4)
ไม่เพิ่มขนาด palopegteriparatide ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 22 ^d	57 (ร้อยละ 93.4)	12 (ร้อยละ 57.1)	ร้อยละ 36.4 (14.2 - 58.5)
ใช้ palopegteriparatide ขนาด ≤ 30 mcg/day ตั้งแต่เริ่มจนถึงสัปดาห์ที่ 26 ^e	56 (ร้อยละ 91.8)	-	-

^a ช่วงปกติของ albumin-corrected serum calcium คือ 8.3 ถึง 10.6 mg/dL

^b ไม่ต้องใช้ active vitamin D ในขนาดปกติ หรือ ตามอาการ และไม่พบข้อมูลใช้ active vitamin D ในสัปดาห์ที่ 22 ถึง 26

^c ขนาดปกติของ elemental calcium ค่าเฉลี่ย ≤ 600 mg/day ไม่ต้องใช้ยาตามอาการและไม่พบข้อมูลใช้ calcium supplement ในสัปดาห์ที่ 22 ถึง 26

^d ไม่เพิ่มขนาด palopegteriparatide ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 22 ถึง 26

^e ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับ palopegteriparatide ขนาด ≤ 30 mcg/day ตั้งแต่เริ่มจนถึงสัปดาห์ที่ 26

ผู้เข้าร่วมการศึกษา 82 คนถูกสุ่มเป็นกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ TransCon PTH 61 คน และกลุ่ม placebo 21 คน และเป็นการศึกษาแบบปกปิด (blinded study) ระยะเวลา 26 สัปดาห์ เหลือผู้เข้าร่วมการศึกษา 79 คน (placebo 19 คน TransCon PTH 60 คน) ที่สัปดาห์ที่ 26 จะเข้าสู่การศึกษาแบบเปิดเผย (open label extension) ผู้เข้าร่วมการศึกษา 78 คน (placebo/TransCon PTH 19 คน TransCon PTH/TransCon PTH 59 คน) มีผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกคัดออก 1 คนในระหว่างการศึกษาแบบเปิดเผย ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 78 เป็นเพศหญิง และร้อยละ 34 เป็นเพศหญิงหลังวัยหมดประจำเดือน ร้อยละ 93 เป็นคนผิวขาว อายุเฉลี่ย 48.6 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยของภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ 11.7 ปี ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากการผ่าตัด (ร้อยละ 85) สาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ primary idiopathic disease (7 คน) autoimmune polyglandular syndrome type 1 (2 คน) autosomal dominant hypocalcemia (activating mutation of the calcium sensing receptor (1 คน) Barakat syndrome (1 คน) DiGeorge syndrome (1 คน) ที่สัปดาห์ที่ 52 ค่าเฉลี่ยขนาด TransCon PTH เท่ากับ 24.6 mcg/day ค่าเฉลี่ยความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ 97.1 ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 4

ผลการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 52

Albumin-corrected serum calcium

- ค่าเฉลี่ยระดับ albumin-corrected serum calcium อยู่ในช่วงปกติ ตลอดระยะเวลาการรักษาด้วย TransCon PTH เป็นการศึกษาแบบเปิดเผย (Open label TransCon PTH treatment) สัปดาห์ที่ 26 – 52

- ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเป็นกลุ่ม placebo ในการศึกษาแบบปกปิด baseline ถึงสัปดาห์ที่ 26 ค่าเฉลี่ยระดับ albumin-corrected serum calcium เพิ่มขึ้นจาก 8.2 mg/dL (2.05 mmol/L) ที่สัปดาห์ที่ 26 และอยู่ในช่วงปกติด้วยการเริ่มการรักษา TransCon PTH และยังคงอยู่ในช่วงปกติตลอดจนถึงสัปดาห์ที่ 52 ค่าเฉลี่ยระดับ albumin-corrected serum calcium มีค่า 9.1 mg/dL (2.27 mmol/L)

Active vitamin D

- ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วย TransCon PTH ทั้ง 78 คน ไม่ต้องใช้ active vitamin D ในการรักษาต่อ โดยเฉพาะในกลุ่ม placebo baseline ถึงสัปดาห์ที่ 26 ที่ใช้ active vitamin D แล้วเปลี่ยนเป็นกลุ่ม TransCon PTH สัปดาห์ที่ 26 – 52 ในสัปดาห์ที่ 52 ทุกคนไม่ต้องใช้ active vitamin D ในการรักษา

Elemental calcium

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพในการศึกษาที่ 2

ผู้เข้าร่วมการศึกษา สัปดาห์ที่ 52 (N = 78 คน)	
ตอบสนองทุกหัวข้อ	63 (ร้อยละ 81)
ตอบสนองแต่ละหัวข้อ	
Albumin-corrected serum calcium อยู่ในช่วงปกติ ^a	67 (ร้อยละ 86)
ไม่ต้องใช้ active vitamin D ^b	78 (ร้อยละ 100)
ไม่ต้องใช้แคลเซียมในขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic dose) ^c	74 (ร้อยละ 95)

^a ภาวะแคลเซียมในเลือดปกติ คือ 8.3 – 10.6 mg/dL (2.07-2.64 mmol/dL)

^b ขนาดของวิตามินดี เท่ากับ ศูนย์ ก่อนถึงสัปดาห์ที่ 52

^c elemental calcium ≤ 600 mg ก่อนถึงสัปดาห์ที่ 52

- ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับ element calcium ค่าเฉลี่ย คือ 148 mg/day สามารถลดขนาดของ elemental calcium อย่างคงที่และรวดเร็ว ทั้งหมด 78 คนที่ได้รับการรักษาด้วย TransCon PTH

- 61 คน ไม่ต้องใช้ elemental calcium ในการรักษา 13 คน ได้รับ elemental calcium $\leq$ 600 mg/day ค่าเฉลี่ย 480 mg/day (214 - 600 mg/day) และ 4 คน ได้รับ elemental calcium $>$ 600 mg/day เฉลี่ย 1,200 mg/day (900 - 3000 mg/day)

- ค่าเฉลี่ยระดับ phosphate, calcium-phosphate product, magnesium, 25-hydroxyvitamin D และ 1,25-dihydroxyvitamin D ยังคงอยู่ในช่วงปกติตลอดการศึกษาแบบเปิดเผย สัปดาห์ที่ 26-52

HPES (Hypoparathyroidism Patient Experience Scale) scores

- ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเป็นกลุ่ม TransCon PTH ที่ baseline ถึง สัปดาห์ที่ 52 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลง HPES scores จาก baseline ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 52 ได้แก่ HPES - symptom physical domain scores -17.4, HPES - symptom cognitive domain scores -19.1, HPES - impact physical functioning domain scores -16.0, HPES - impact daily life domain scores -15.2

Skeleton dynamic

- ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่รักษาด้วย TransCon PTH ในการศึกษาแบบปกปิด (สัปดาห์ที่ 0 -26) และแบบเปิดเผย (สัปดาห์ที่ 26 - 52) พบ bone turnover markers และ ความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density) มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

- ค่า PINP (procollagen I N-propeptide) ตัวบ่งชี้การสร้างกระดูก (formation marker) เพิ่มขึ้นจากที่ baseline 29.4 ng/mL สูงสุดที่สัปดาห์ที่ 26 มีค่า 116.6 ng/mL และลดลงที่สัปดาห์ที่ 52 มีค่า 84.4 ng/mL

- ค่า CTx (C-terminal telopeptide of type I collagen) ตัวบ่งชี้การสลายกระดูก (resorption marker) ที่ baseline มีค่า 180 ng/L สูงสุดที่สัปดาห์ที่ 12 มีค่า

1,040 ng/L ที่สัปดาห์ที่ 52 มีค่า 640 ng/L

- วัดความหนาแน่นของมวลกระดูกโดย dual-energy x-ray absorptiometry ในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษา TransCon PTH/TransCon PTH ที่ baseline สัปดาห์ที่ 26 และสัปดาห์ที่ 52 มีค่าเฉลี่ย T-scores และ Z-scores อยู่ในช่วงปกติ

- การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของมวลกระดูก ในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษา TransCon PTH/Transcon PTH

พบค่า T-score ที่ baseline ถึง สัปดาห์ที่ 26:

- กระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine) -8.1%
- สะโพก (total hip) -6.5%
- กระดูกต้นขา (femoral neck) -7.0%
- distal 1/3 radius -0.06%

พบค่า T-score ที่สัปดาห์ที่ 26-52:

- กระดูกสันหลังส่วนเอว -0.6%
- สะโพก -1.5%
- กระดูกต้นขา -1.5%
- distal 1/3 radius -0.5%

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย (safety)

ค่า 24-hour urine calcium excretion

- ผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่ม TransCon PTH/TransCon PTH ค่า 24-hour urine calcium excretion ยังอยู่ในระดับปกติ ($\leq$ 250 mg/day) ที่สัปดาห์ที่ 52 ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 185.1 mg/day

- ผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่ม Placebo/TransCon PTH ค่า 24-hour urine calcium excretion สัปดาห์ที่ 26 ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 292.5 mg/day เมื่อได้รับการรักษาด้วย TransCon PTH ที่สัปดาห์ที่ 26 พบค่า 24-hour urine calcium excretion ลดลงที่สัปดาห์ที่ 52 ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 223.1 mg/day

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระหว่างการรักษา (treatment-emergent adverse events; TEAEs) และ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (serious adverse events; SAEs)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 80 คน ที่ถูกรักษาด้วย

TransCon PTH ถูกรายงาน TEAEs (any TEAEs) 72 คน และ SAEs (serious TEAEs) 8 คน ผลระดับความรุนแรงของ TEAEs ส่วนใหญ่เป็น grade 1 (ร้อยละ 37 เป็น mild) หรือ grade 2 (ร้อยละ 27 เป็น moderate) ไม่มีผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาต่อหรือถูกคัดออกในระหว่างการศึกษาระบบเปิดเผย

TEAEs ที่เกี่ยวข้องกับการรักษา (related TEAE) 42 คน (ร้อยละ 53) และ SAEs (serious related TEAE) 2 คน (ร้อยละ 3) TEAEs ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาที่รายงาน $\geq$ ร้อยละ 5 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ เกิดอาการระคายเคืองในตำแหน่งที่ฉีดยา 21 คน (ร้อยละ 26) ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง 11 คน (ร้อยละ 14) คลื่นไส้ 7 คน (ร้อยละ 9) ปวดศีรษะ 6 คน (ร้อยละ 8) และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ 4 คน (ร้อยละ 5) ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำสามารถเกิดขึ้นได้โดยเฉพาะใน 90 วันแรกภายหลังการเริ่มการรักษาหรือในช่วงการปรับ TransCon PTH

ข้อบ่งใช้

Palopegteriparatide มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำในผู้ใหญ่ ยามีข้อจำกัดในการใช้สำหรับภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำเฉียบพลันภายหลังการผ่าตัด (acute post-surgical hypoparathyroidism) เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาในภาวะดังกล่าว¹⁵

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาด palopegteriparatide ในผู้ใหญ่¹⁶ เป็นดังนี้ Palopegteriparatide ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 18 mcg วันละ 1 ครั้ง การปรับขนาดยาควรปรับเพิ่มขึ้นหรือลดลงครั้งละ 3 mcg ห้ามเพิ่มขนาดยาบ่อยกว่า 7 วัน ห้ามลดขนาดยาบ่อยกว่า 3 วัน ขนาดยาที่แนะนำ คือ 6-30 mcg วันละ 1 ครั้ง ควรมีการติดตามอาการและอาการแสดงทางคลินิกของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหรือสูง โดยวัดระดับแคลเซียมในเลือดภายใน 7-10 วันหลังจากได้รับยาครั้งแรก และทุกครั้งที่มีการปรับขนาด palopegteriparatide, active vitamin D หรือ calcium supplement การติดตามการ

รักษาในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดปกติแล้วได้รับขนาดแคลเซียมและวิตามินดีคงที่ควรวัดค่าแคลเซียมในเลือดเฉลี่ยปีละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะมีระดับแคลเซียมในปัสสาวะสูงควรได้รับการวัดระดับแคลเซียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงร่วมด้วย

การปรับขนาด palopegteriparatide, active vitamin D และ/หรือ calcium supplement¹⁶

ขนาดยาเริ่มแรก ฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 18 mcg วันละ 1 ครั้ง การใช้ในครั้งแรกให้รับ active vitamin D (เช่น calcitriol) หรือ calcium supplement ดังตารางที่ 5

การปรับขนาดยา (dosage titration)

ปรับเพิ่มขึ้นหรือลดลงครั้งละ 3 mcg ต่อวัน ขนาดยาสูงสุดเท่ากับ 30 mcg/day ให้ร่วมกับ active vitamin D (เช่น calcitriol) และ calcium เป้าหมายของการรักษาเพื่อให้ระดับแคลเซียมในเลือดอยู่ในระดับปกติโดยไม่จำเป็นต้องรับประทาน active vitamin D หรือใช้ calcium supplement มากกว่า 600 mg/day

- ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาหรือถูกปรับขนาดยา < 7 วัน: การปรับขนาดยา ดังตารางที่ 6

- Albumin-corrected serum calcium < 8.3 mg/dL (< 2.08 mmol/L): ให้คงขนาด palopegteriparatide เพิ่มขนาด calcitriol และ/หรือ calcium supplement

- Albumin-corrected serum calcium 8.3 ถึง 10.6 mg/dL (2.08 ถึง 2.65 mmol/L): ให้คงขนาด palopegteriparatide, calcitriol และ calcium supplement

- Albumin-corrected serum calcium 10.6 mg/dL (> 2.65 mmol/L): ตามตารางแนวทางการปรับ palopegteriparatide, active vitamin D และ calcium supplement ที่ขึ้นกับ albumin-corrected serum calcium

- ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาหรือถูกปรับขนาดยา $\geq$ 7 วัน: การปรับขนาดยาขึ้นกับ albumin-corrected serum calcium

ตารางที่ 5 การปรับขนาด active vitamin D และ calcium supplements เมื่อเริ่ม palopegteriparatide

ระดับ albumin-corrected serum calcium	ขนาด calcitriol	การปรับขนาด calcitriol หรือ calcium supplement
≥ 8.3 mg/dL (≥ 2.08 mmol/L)	≥ 1 mcg/day	ลดขนาด calcitriol $\geq$ ร้อยละ 50 และคงขนาด calcium
≥ 8.3 mg/dL (≥ 2.08 mmol/L)	≤ 1 mcg/day	หยุด calcitriol และ คงขนาด calcium
≥ 7.8 ถึง < 8.3 mg/dL (≥ 1.95 ถึง < 2.08 mmol/L)	ขนาดเท่าใดก็ได้	ลดขนาด calcitriol $\geq$ ร้อยละ 50 และคงขนาด calcium
≥ 7.8 mg/dL (≥ 1.95 mmol/L)	ไม่ได้รับประทาน	ลดขนาด calcium $\geq 1,500$ mg/day หรือหยุด calcium ถ้าขนาดที่รับประทานปัจจุบัน $< 1,500$ mg/day*

* ถ้า calcium supplement มีความจำเป็นทางโภชนาการ ให้ calcium supplement ขนาด element calcium ≤ 600 mg/day แทนการหยุดยา

ตารางที่ 6 การปรับขนาด palopegteriparatide, active vitamin D และ calcium supplement ที่ขึ้นกับ albumin-corrected serum calcium

Albumin-corrected serum calcium	การปรับขนาด palopegteriparatide ^a	การปรับขนาด calcitriol และ calcium supplement
< 8.3 mg/dL (< 2.08 mmol/L)	เพิ่มครั้งละ 3 mcg/day (ขนาดยาสูงสุด: 30 mcg วันละ 1 ครั้ง)	คงขนาดยาเดิม
8.3 ถึง 10.6 mg/dL (2.08 ถึง 2.65 mmol/L) ขณะรับประทาน active vitamin D หรือ calcium supplement	เพิ่มครั้งละ 3 mcg/day (ขนาดยาสูงสุด: 30 mcg วันละ 1 ครั้ง)	ถ้าปัจจุบันรับประทาน calcitriol > 1 mcg/day: ให้ลดขนาด calcitriol $\geq$ ร้อยละ 50 calcitriol ≤ 1 mcg/day: ให้หยุด calcitriol ถ้าปัจจุบันไม่ได้รับประทาน calcitriol: ให้ลด calcium supplement $\geq 1,500$ mg/day หรือ หยุด calcium supplement ถ้าขนาดที่รับประทานปัจจุบัน $< 1,500$ mg/day ^b
8.3 ถึง 10.6 mg/dL (2.08 ถึง 2.65 mmol/L) และไม่ได้รับประทาน active vitamin D หรือ calcium supplement	คงขนาดยาเดิม	หยุด calcitriol และ calcium supplement ^b

ตารางที่ 6 การปรับขนาด palopegteriparatide, active vitamin D และ calcium supplement ที่ขึ้นกับ
albumin-corrected serum calcium (ต่อ)

Albumin-corrected serum calcium	การปรับขนาด palopegteri- paratide ^a	การปรับขนาด calcitriol และ cal- cium supplement
10.7 ถึง 11.9 mg/dL (2.68 ถึง 2.98 mmol/L) ขณะรับประทาน active vitamin D หรือ calcium supplement	คงขนาดยาเดิม	ถ้าปัจจุบันรับประทาน calcitriol > 1 mcg/day: ให้ลดขนาด calcitriol $\geq$ ร้อยละ 50 calcitriol $\leq$ 1 mcg/day: ให้หยุด calcitriol ถ้าปัจจุบันไม่ได้รับประทาน calcitriol: ให้ลด calcium supplement $\geq$ 1,500 mg/day หรือ หยุด calcium supplement ถ้าขนาดที่รับประทาน ปัจจุบัน < 1,500 mg/day ^b
10.7 ถึง 11.9 mg/dL (2.68 ถึง 2.98 mmol/L) และไม่ได้ รับประทาน active vitamin D หรือ calcium supplement	ลดครั้งละ 3 mcg/day	หยุด calcitriol และ calcium sup- plement ^b
≥ 12 mg/dL (≥ 3 mmol/L)	หยุดยาจนระดับ albumin-cor- rected serum calcium < 12 mg/dL (< 3 mmol/L); วัดระดับ แคลเซียมในเลือดทุก 2-3 วัน หลัง จากนั้นเริ่มปรับตามระดับ albu- min-corrected serum calcium	หยุดยาจนระดับแคลเซียมในเลือด < 12 mg/dL (< 3 mmol/L) หลังจากนั้น เริ่มปรับตามระดับ albumin-cor- rected serum calcium

^a ไม่ควรเพิ่มขนาดยาบ่อยกว่า 7 วัน หรือลดขนาดยาบ่อยกว่า 3 วัน

^b ถ้า calcium supplement มีความจำเป็นทางโภชนาการ ให้ calcium supplement ขนาด element calcium $\leq$ 600 mg/day แทนการหยุดยา

กรณีที่ไม่ได้ฉีดยาตามเวลาที่กำหนด

ให้ฉีด palopegteriparatide ทันทีที่เป็นไปได้
ถ้าฉีดขึ้นได้ภายใน 12 ชั่วโมง แต่ให้ข้ามครั้งที่ลืมนัดถ้า
ฉีดขึ้นได้เกิน 12 ชั่วโมง ให้ฉีดในครั้งถัดไป

ถ้าไม่ได้ใช้ palopegteriparatide มากกว่าหรือ
เท่ากับ 3 วัน ควรประเมินอาการและอาการแสดงภาวะ

แคลเซียมในเลือดต่ำและตรวจระดับแคลเซียมในเลือด
ทบทวนประวัติการรักษาแล้วเพิ่มขนาด calcium sup-
plement และ active vitamin D

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

- ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต¹⁶

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

- ไม่มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต เนื่องจาก
ยังไม่มีการศึกษาข้อมูล¹⁶

รูปแบบ palopegteriparatide

รูปแบบยาฉีด เป็นสารละลายใสใน single-pa-
tient-use pen ดังตารางที่ 7

การเก็บรักษา

ยาที่ยังไม่เปิดใช้ควรเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2 ถึง 8
องศาเซลเซียส ห้ามไว้ในช่องแช่แข็ง ควรเก็บยาให้ห่างจาก
ความร้อน และยาควรอยู่ในบรรจุภัณฑ์ที่ป้องกันแสง หลัง
การเปิดใช้สามารถเก็บยาได้ 14 วัน ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30
องศาเซลเซียส¹⁹

การบริหารยา

ผู้ป่วยและผู้ดูแลที่จะต้องบริหาร palopegteripa-
ratide ควรได้รับการฝึกจากผู้เชี่ยวชาญก่อนการใช้ยาครั้ง
แรก

- ทุกครั้งก่อนฉีดยา ควรตรวจสอบยาว่าเป็นสาร-
ละลายใส ไม่มีสี ไม่ควรใช้ถ้าพบอนุภาคหรือสารละลายมี
สีหรือขุ่น

- เมื่อใช้ปากกาครั้งแรก ควรทดสอบการไหลของ
ปากกา ฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังที่ท้องหรือต้นขา เปลี่ยนตำแหน่ง
ฉีดทุกวัน

- ควรบริหารยาเมื่อผู้ป่วยนั่งหรือนอนราบ เพราะ
อาจเกิดความดันต่ำจากการเปลี่ยนท่า

อาการไม่พึงประสงค์และ/หรือความเป็นพิษ¹⁵

พบความเสี่ยงที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือด

เปลี่ยนแปลงโดยไม่ตั้งใจ ซึ่งสัมพันธ์กับจำนวนการฉีดยา
ต่อวัน คำแนะนำขนาดยาสำหรับการรักษาคือ วันละ 1
ครั้ง การใช้ palopegteriparatide 2 ครั้ง ก็ได้ผลทาง-
การรักษาแต่เพิ่มความแปรปรวนของขนาดยาที่ถูกนำส่ง
ทั้งหมดซึ่งเป็นสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงระดับแคล-
เซียมในเลือดโดยไม่ตั้งใจ

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง
เกิดสูงสุดตอนเริ่มยาและปรับขนาดยาเพิ่ม แต่อาจจะเกิด
ในเวลาใดก็ได้ ควรวัดระดับแคลเซียมในเลือด 7-10 วัน
หลังจากเปลี่ยนขนาดยาหรือถ้ามีอาการของภาวะแคล-
เซียมในเลือดสูง และอย่างน้อยที่สุดควรวัดระดับแคล-
เซียมทุก 4-6 สัปดาห์ต่อครั้งเมื่อใช้ขนาดยาคงที่แล้ว ถ้า
albumin-corrected serum calcium มีค่ามากกว่า 12
mg/dL ให้หยุด palopegteriparatide อย่างน้อยที่สุด
2-3 วัน สำหรับภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่รุนแรงน้อย
ให้ปรับขนาด palopegteriparatide, active vitamin D
และ calcium supplement

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรง ความเสี่ยง
จะสูงที่สุดเมื่อ palopegteriparatide ไม่สามารถออก-
ฤทธิ์ได้ต่อเนื่องกระตุ้นหัน แต่สามารถเกิดได้ตลอดเวลา
แม้กระทั่งในผู้ป่วยที่เคยได้รับขนาดยาคงที่ การวัดระดับ
แคลเซียมในเลือด 7-10 วัน หลังจากมีการปรับขนาดยา
หรือถ้ามีอาการหรืออาการแสดงของภาวะแคลเซียมใน
เลือดต่ำ และอย่างน้อยที่สุดทุก 4-6 สัปดาห์ต่อครั้งเมื่อใช้
ขนาดยาคงที่แล้ว ให้การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ
ถ้าจำเป็น และปรับขนาด palopegteriparatide, active
vitamin D และ/หรือ calcium supplement ถ้าเกิด
ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

ตารางที่ 7 ความแรง ขนาดยาบนฉลากของ palopegteriparatide prefilled pen

ชนิดของปากกาและความแรง	ขนาดยาบนฉลาก (mcg)
Prefilled pen with blue push button (168 mcg/0.56 mL)	6, 9, 12
Prefilled pen with orange push button (294 mcg/0.98 mL)	15, 18, 21
Prefilled pen with burgundy push button (420 mcg/1.4 mL)	24, 27, 30

ความเสี่ยงของมะเร็งกระดูก (potential risk of osteosarcoma) มีรายงานการศึกษาในหนู พบว่า palopecteriparatide ซึ่งเป็น PTH analog เพิ่มความเสี่ยงของ osteosarcoma หรือ มะเร็งกระดูกในหนูทั้งเพศผู้และเพศเมีย นอกจากนี้ยังพบการเกิดมะเร็งกระดูกในหนูว่าขึ้นอยู่กับขนาดของ teriparatide หรือ PTH และระยะเวลาการรักษา เคยมีรายงานการเกิด osteosarcoma ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย teriparatide หลังจากที่ยาออกสู่ตลาดแล้ว อย่างไรก็ตามความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิด osteosarcoma ยังไม่พบในการศึกษาในมนุษย์ และมีข้อมูลจำกัดในการประเมินความเสี่ยงของ osteosarcoma ในการใช้ teriparatide มากกว่า 2 ปีในมนุษย์

Palopecteriparatide ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของ osteosarcoma เช่น ผู้ป่วยที่มี open epiphyses ไม่ถูกอนุมัติให้ใช้ในเด็ก ผู้ที่เป็น Paget's disease ผู้ที่มีระดับ alkaline phosphatase สูงขึ้นแบบคาดการณ์ไม่ได้ มี bone metastasis หรือมีประวัติของมะเร็งกระดูก ผู้ที่มีความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ที่อาจนำไปสู่ osteosarcoma แนะนำให้ผู้ป่วยรายงานอาการทางคลินิกทันที เช่น มีอาการปวดเฉพาะที่เรื้อรัง และมีก้อนนุ่ม ๆ ที่เนื้อเยื่ออ่อนจากการคลำ ซึ่งอาจเป็น osteosarcoma ได้โดยตรง

ความดันต่ำจากการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension): ผู้ใช้ palopecteriparatide เคยรายงานการเกิดความดันต่ำจากการเปลี่ยนท่า โดยมีอาการและอาการแสดงที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การลดลงของความดันโลหิต เวียนศีรษะ ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว อาการเหมือนกำลังจะหมดสติ (presyncope) อาการหมดสติ (syncope) อาการเหล่านี้แก้ไขได้โดยการนั่ง การนอนราบ การเอนตัวลง ขณะบริหาร palopecteriparatide เพื่อป้องกันอาการความดันต่ำจากการเปลี่ยนท่า

การศึกษา phase 3 ที่มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 82 คน ที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ แบ่งเป็นผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย palopecteriparatide 61 คน และ placebo 21 คน เป็นเวลาระยะเวลา 26 สัปดาห์ (การศึกษาที่ 1) อาการข้างเคียง (adverse reaction) ที่พบบ่อย (พบ

มากกว่าร้อยละ 5) ได้แก่ ช้ำ แดง ผื่นในตำแหน่งที่ฉีดยา พบร้อยละ 39 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา อาการและอาการแสดงเส้นเลือดขยาย (vasodilation signs and symptoms) พบร้อยละ 28 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา ปวดศีรษะ พบร้อยละ 21 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา ท้องเสีย พบร้อยละ 10 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา ปวดหลัง พบร้อยละ 8 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา ประกอบด้วย ปวดหลัง ปวดเอว ปวดกระดูกสันหลัง ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia: albumin-corrected serum calcium > 12 mg/dL) ร้อยละ 8 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา ปวดบริเวณคอหอย ช่องปาก (oropharyngeal pain) พบร้อยละ 7 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อห้ามใช้¹⁵

ห้ามใช้ palopecteriparatide ในผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้อย่างรุนแรง (severe hypersensitivity) จาก palopecteriparatide หรือ สารประกอบอื่น ๆ ในผลิตภัณฑ์ อาการแพ้อย่างรุนแรง ได้แก่ anaphylaxis, angioedema และ urticaria

ห้ามใช้ในเด็ก เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของ palopecteriparatide ในผู้ป่วยเด็ก

การใช้ในสตรีมีครรภ์

ข้อมูลที่หาได้จากการรายงานของภาวะตั้งครรภ์ในการศึกษาทางคลินิกจากการพัฒนายาไม่เพียงพอที่จะระบุความเสี่ยงเกี่ยวข้องกับยาที่ทำให้เกิดข้อบกพร่องในเด็กแรกเกิด หรืออาการแท้งบุตร (miscarriage) หรืออาการไม่พึงประสงค์ต่อมารดาหรือทารกในครรภ์ มีความเสี่ยงทำให้มารดาและทารกในครรภ์เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

การศึกษากการสืบพันธุ์ในสัตว์: การให้ palopecteriparatide ในหนูตั้งครรภ์และกระต่ายที่ตั้งครรภ์ระหว่างที่อยู่ระยะการสร้างอวัยวะ ผลคือไม่เกิดผลข้างเคียงที่ขนาด 16 เท่า และ 13 เท่า ตามลำดับ ของขนาดยาที่สูงสุดในมนุษย์ ที่อยู่ในรูป PTH (1-34) และ รูปที่ออกฤทธิ์ active metabolite PTH (1-33)

ความเสี่ยงของภาวะบกพร่องในเด็กแรกเกิด
อาการแพ้ สำหรับประชากรกลุ่มนี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา

การตัดสินใจทางคลินิก

ความเสี่ยงของโรคที่เกี่ยวข้องกับมารดาและทารก
ในครรภ์ (disease-associated maternal and em-
bryo/fatal risk) พบว่ามารดาที่มีภาวะแคลเซียมในเลือด
ต่ำ สามารถส่งผลในการเพิ่มอัตราการแพ้โดยธรรมชาติ
การคลอดก่อนกำหนด และการคลอดลูกที่มีความผิดปกติ
ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preclampsia) เด็กแรกเกิดที่เกิด
จากมารดาที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำมีความเกี่ยวข้องกับ
ภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงในเด็กแรกเกิดได้ ซึ่ง
อาจเป็นสาเหตุของการขาดแร่ธาตุของกระดูกในเด็ก-
แรกเกิด การสลายของกระดูก osteitis fibrosa cystica
และอาการชักในเด็ก

เด็กที่เกิดจากมารดาที่มีภาวะแคลเซียมในเลือด
ต่ำ ควรได้รับการติดตามอาการของภาวะแคลเซียมในเลือด
ต่ำหรือสูง ได้แก่ การกระตุ้นระบบประสาทและกล้ามเนื้อ
เช่น myoclonic jerk seizure ภาวะหยุดหายใจ (apnea)
ภาวะเขียวคล้ำ (cyanosis) และหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ข้อมูลในสัตว์

การทดสอบความเป็นพิษต่อการพัฒนาการของ
embryo ถึง ทารกในครรภ์ในหนู ทำการบริหาร palo-
pegteriparatide โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ระหว่างช่วงการ
พัฒนาของอวัยวะ วันที่ตั้งครรภ์วันที่ 6-17 ที่ขนาดยา 2,
8 และ 30 mcg/kg/day ในหนูที่ตั้งครรภ์ ไม่พบการตาย
ของ embryo สารที่ก่อให้เกิดความผิดปกติและเกิดพิษ
แก่ทารกหรือการเกิดผิดปกติของทารกในครรภ์ ขนาดของ
ยา 16 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ ที่อยู่ใน
รูป PTH (1-34) และ รูปที่ออกฤทธิ์ active metabolite
PTH (1-33)

การทดสอบความเป็นพิษต่อการพัฒนาการของ
embryo ถึงทารกในครรภ์ในกระต่าย ทำการบริหาร pa-
lopegteriparatide โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังของกระต่ายเพศ
เมียที่ตั้งครรภ์ ระหว่างช่วงที่มีการเจริญเติบโตของอวัยวะ
วันที่ 7-19 ของการตั้งครรภ์ ที่ขนาดยา 1, 3 และ 6 mcg/
kg/day ไม่พบการตายของ embryo สารที่ก่อให้เกิด

ความผิดปกติและเกิดพิษแก่ทารก หรือเกิดการผิดปกติของ
ทารกในครรภ์ ที่ระดับยาที่มากกว่า 13 เท่าของขนาดยา
สูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ ที่อยู่ในรูป PTH (1-34)

มารดาให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่แสดง palopegteriparatide
หรือเมแทบอลิต์ของยาในน้ำนมของทั้งคนและสัตว์ ทา-
รกที่ได้รับน้ำนมโดยมารดาที่ได้รับ palopegteripara-
tide ควรที่จะได้รับการติดตามอาการและอาการแสดง
ของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหรือสูง โดยติดตามระดับ
แคลเซียมในเลือด และติดตามอาการข้างเคียงอื่น ๆ ของ
ทารกไปด้วย ควรพิจารณาเปรียบเทียบกับประโยชน์ใน
การพัฒนาการและสุขภาพของทารกจากการได้รับนม
จากมารดากับความจำเป็นทางคลินิกของมารดาในการใช้
palopegteriparatide

อภิปราย

Palopegteriparatide ใช้เป็นฮอโมนทดแทนใน
การรักษาภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำเรื้อรังในผู้ใหญ่
ซึ่งเดิมการรักษาภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำใช้การ
รักษาแบบมาตรฐานที่ใช้ calcium supplement และ
active vitamin D มีเป้าหมายในการรักษาภาวะแคล-
เซียมในเลือดต่ำ แต่ขนาดของยาไม่สามารถรักษาความ-
หนาแน่นของกระดูกที่สูง (high bone density) เนื่องจาก
การเกิด bone turnover ลดลง และไม่สามารถรักษา
การลดลงของการดูดกลับแคลเซียมที่ไตที่เกิดจากภาวะ
ฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำได้ ทำให้ผู้ที่มีการรักษาฮอโมนพา-
ราไทรอยด์ต่ำที่รักษาด้วยการรักษาพื้นฐานยังคงมีภาวะ
แคลเซียมในปัสสาวะสูง ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระ-
ยะยาว คือ ภาวะหินปูนในไต (nephrocalcinosis) และ
การทำงานของไตผิดปกติ (renal dysfunction)

จากการพัฒนาสูตรโครงสร้างที่ทำให้ palopeg-
teriparatide สามารถปลดปล่อย PTH (1-34) ได้คงที่
และออกฤทธิ์ได้นานขึ้น สามารถทำหน้าที่ได้เทียบเท่า
endogenous PTH และยายังช่วยเพิ่มการเกิด bone
turnover และการเคลื่อนย้ายแคลเซียมจากกระดูกที่มี
ความหนาแน่นผิดปกติ (abnormally dense skeleton)

ของผู้ใหญ่ที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำ นอกจากนี้ยังฟื้นฟูหน้าที่ของ PTH ในการผลิต calcitriol และเพิ่มการดูดกลับแคลเซียมที่ไต จากการศึกษาทางคลินิก The PaTHway trial ที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยานี้ในผู้ที่ได้รับ palopecteriparatide จำนวน 78 คน เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ พบว่า ร้อยละ 86 ของผู้เข้าร่วมการศึกษามี albumin-adjusted serum calcium อยู่ในระดับปกติ (normocalcemia) คือ 8.3-10.6 mg/dL ร้อยละ 100 ไม่จำเป็นต้องใช้ active vitamin D และร้อยละ 95 ใช้ calcium $\leq$ 600 mg/day ทำให้ไม่ต้องรับประทานยาในปริมาณที่มากต่อวัน เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

Palopecteriparatide ช่วยเพิ่มการดูดกลับแคลเซียมที่ไต ในกลุ่มผู้เข้าร่วมการทดลองที่เป็นกลุ่ม placebo/TransCon PTH ในช่วงที่ได้รับ placebo ที่สัปดาห์ที่ 26 ค่าเฉลี่ย 24-hour urine calcium excretion เท่ากับ 292.5 mg/day สูงกว่าค่าปกติ (ค่าปกติ $\leq$ 250 mg/day) หลังได้รับยาในสัปดาห์ที่ 26-52 ค่าเฉลี่ย 24-hour urine calcium excretion ลดลง ที่สัปดาห์ที่ 52 เท่ากับ 223.1 mg/day ในกลุ่ม TransCon PTH/TransCon PTH ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ค่า 24-hour urine calcium excretion อยู่ในระดับปกติตลอดระยะเวลา 52 สัปดาห์ ที่สัปดาห์ที่ 52 เท่ากับ 185.1 mg/day แสดงให้เห็นว่า palopecteriparatide ช่วยเพิ่มการดูดกลับแคลเซียมที่ไต ลดการแย่งของภาวะ hypercalciuria ลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว เช่น ภาวะหินปูนในไต และการทำงานของไตผิดปกติ และจาก HPES score ได้แสดง

ให้เห็นว่าในผู้ที่ได้รับ palopecteriparatide มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่ palopecteriparatide ยังไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำแบบเฉียบพลันจากการผ่าตัด ในปัจจุบันยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยและยายังมีราคาสูง ยานี้ห้ามใช้ในเด็ก เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยเด็ก จึงต้องได้รับการติดตามการใช้ในระยะยาวและอาจขยายการศึกษาไปในผู้ป่วยกลุ่มอื่น นอกจากการศึกษาในผู้ใหญ่

บทสรุป

ในปี ค.ศ. 2024 palopecteriparatide ได้รับการอนุมัติจาก U.S. FDA สำหรับการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำเรื้อรังในผู้ใหญ่ แนะนำให้ใช้เป็นฮอร์โมนทดแทน เป็นรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง ขนาดยาเริ่มต้นคือ 18 mcg การปรับขนาดยาควรปรับเพิ่มขึ้นหรือลดลงครั้งละ 3 mcg ห้ามเพิ่มขนาดยาบ่อยกว่า 7 วัน ห้ามลดขนาดยาบ่อยกว่า 3 วัน ขนาดยาที่แนะนำ คือ 6-30 mcg วันละ 1 ครั้ง ควรวัดระดับแคลเซียมในเลือดภายใน 7-10 วันหลังจากได้รับยาครั้งแรกและทุกครั้งที่มีการปรับขนาด palopecteriparatide, active vitamin D หรือ calcium supplement และควรมีการติดตามภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหรือสูง อาการข้างเคียงที่อาจพบได้ คือ อาการชาแดง ผื่นในตำแหน่งที่ฉีดยา อาการและอาการแสดงเส้นเลือดขยาย ปวดศีรษะ ท้องเสีย ปวดหลัง ปวดเอว ปวดกระดูกสันหลัง ปวดบริเวณคอหอย ช่องปาก

เอกสารอ้างอิง

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-37. doi: 10.1002/jbmr.483.
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-99. doi: 10.1210/je.2015-3908.
3. Goyal A, Anastasopoulou C, Ngu M, Singh S. Hypocalcemia. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jan

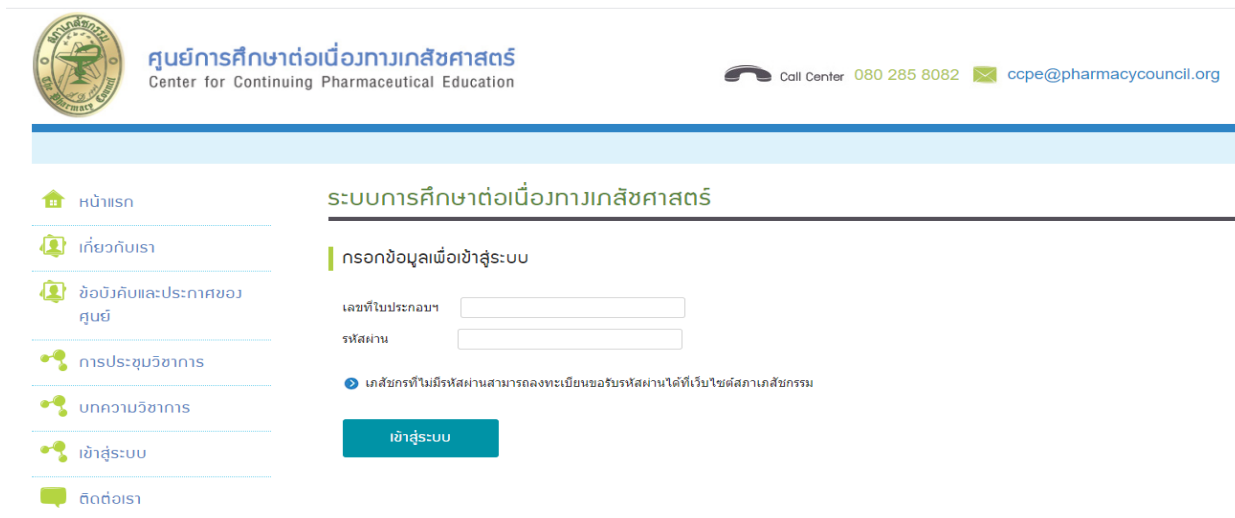
- 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430912/>
4. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Stiges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
5. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273-83. doi: 10.1210/jc.2015-3907.
6. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313-24. doi: 10.1210/jc.2015-3910.
7. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;7:172. doi: 10.3389/fendo.2016.00172.
8. Clarke BL. Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2022 international task force 2022. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):604-10. doi: 10.20945/2359-3997000000549.
9. Rejnmark L. Treatment of hypoparathyroidism by re-establishing the effects of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(2):262-6. doi: 10.3803/EnM.2024.1916.
10. Charoenngam N, Bove-Fenderson E, Wong D, Cusano NE, Mannstadt M. Continuous subcutaneous delivery of rhPTH (1-84) and rhPTH (1-34) by pump in adults with hypoparathyroidism. *J Endocr Soc*. 2024;8(5):bvae053. doi: 10.1210/jendso/bvae053.
11. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. PTH (1-84) replacement therapy for the treatment of hypoparathyroidism. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2015;10(1):5-13. doi: 10.1586/17446651.2015.971755.
12. Holten-Andersen L, Pihl S, Rasmussen CE, Zettler J, Maitro G, Baron J, et al. Design and preclinical development of TransCon PTH, an investigational sustained-release PTH replacement therapy for hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2075-86. doi: 10.1002/jbmr.3824.
13. Karpf BD, Pihl S, Mourya S, Mortensen E, Kovoor E, Markova D, et al. A randomized double-blind placebo-controlled first-in-human phase 1 trial of TransCon PTH in healthy adults. *J Bone Miner Res*. 2020;35(8):1430-40. doi: 10.1002/jbmr.4016.
14. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, et al. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. *J Bone Miner Res*. 2023;38(1):14-25. doi: 10.1002/jbmr.4726.
15. Ascendis Pharma Endocrinology Inc. YORVIPATH® (palopegteriparatide) injection, for subcutaneous use [internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2024 [cited 2025 Jan 30]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216490s000lbl.pdf
16. UpToDate. YORVIPATH® (palopegteriparatide) [internet]. n.p.: UpToDate, Inc.; 2025 [cited 2025 Jul 19]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/palopegteriparatide-drug-information/print?search=Palopegteriparatide&source=panel_search_result&select\[for subscriber\]](http://www.uptodate.com/contents/palopegteriparatide-drug-information/print?search=Palopegteriparatide&source=panel_search_result&select[for subscriber])
17. Medscape. Palopegteriparatide [internet]. n.p.: Medscape Inc.; 2025 [cited 2025 Aug 8]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/yorvipath-paloperiparatide-4000335#0>
18. Clarke BL, Khan AA, Rubin RM, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, et al. Efficacy and safety of TransCon PTH in adults with hypoparathyroidism: 52-week results from the phase 3 PaTHway trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(4):951-60. doi: 10.1210/clinem/dgae693.
19. European Medical Agency (EMA). Assessment report for YORVIPATH® (palopegteriparatide) [internet]. Amsterdam: EMA; 2025 [cited 2025 Aug 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_en.pdf

คำชี้แจง

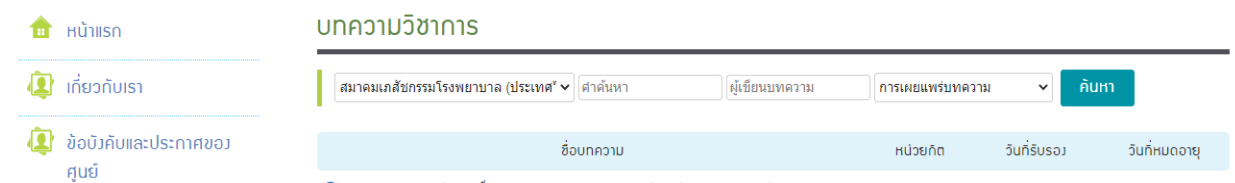
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล
(ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูล
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน
เกณฑ์