

# 新光藥訊

## 新藥介紹- Praluent (Alirocumab)

江文心 吳奕璋

### 一. 前言

低密度脂蛋白膽固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)在體內負責膽固醇的運送，但過量的LDL-C會導致動脈粥狀硬化，進而造成心血管疾病，LDL-C的降低(無論治療前LDL-C數值多少)在初級或次級預防上，都已被證實可以下降冠狀動脈疾病(尤其心肌梗塞)或其他心血管事件(如:中風)及all-cause mortality。在初級預防，statin類藥物是首選，而非statin類藥物則缺乏完整證據而不建議使用；在次級預防，除了statin類藥物外，併用ezetimibe可以輔助降低LDL-C，併用fibrate則對伴隨高三酸甘油脂的病人有益。

## 本期要目

- 新藥介紹-Praluent (Alirocumab) .....江文心藥師 P1
- 老年人潛在不適當用藥評估工具-Beers Criteria 新版簡介 .....吳秋蓉藥師 P7
- 淺談精準醫學 .....程思偉藥師 P19
- 新光吳火獅紀念醫院106年06月、07月藥品異動總覽.....編輯室 P26
- 藥物不良反應相關公告...編輯室 P27

106年8月第148期

本院ADR通報專線  
#2165 或 線上通報

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

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

降低膽固醇是否有安全上的疑慮<sup>1,2</sup>，在過去有Helsinki Heart Study指出過度降低膽固醇會增加非心血管死亡率(如:事件、自殺或暴力)，但對近期19個初級或次級預防的隨機分派進行的統合分析，發現使用內含statin類藥物降低膽固醇並未增加非心血管死亡率，但在使用非statin類降血脂藥物組別，則有微幅的增加(p=0.06)，另有個案報告指出使用statin後產生急躁或攻擊傾向。

LDL-C的目標應該降低到何種程度，才能有效降低動脈粥狀硬化心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)

風險，目前並無明確數值。根據2013年ACC/AHA治療指引<sup>3</sup>，已經有ASCVD小於75歲者，若無使用禁忌，應該使用高強度statin(使LDL-C降低約 $\geq 50\%$ )作次級預防，年齡大於75歲則應在評估風險效益與可能的交互作用後才開始使用；LDL-C介於70-189mg/dL、年齡介於40-75歲且無使用禁忌者，若有糖尿病應使用中等強度statin(使LDL-C降低約30%至 $< 50\%$ )作次級預防，若10年ASCVD風險 $\geq 7.5\%$ 者，則應該使用中等至高強度statin作初級預防。2016年ESC/EAS高血脂治療指引<sup>4</sup>建議，有紀錄的心血管疾病(如:曾發生心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、接受過冠狀動脈或其他動脈血管再通術revascularization、中風、暫時性腦缺血、動脈粥狀硬化引起之周邊動脈疾病)、糖尿病伴隨目標器官損傷(如:蛋白尿)或伴隨有一主要危險因子(如:抽菸、高血壓或高血脂)等very high risk族群，應該控制LDL-C $< 70\text{mg/dL}$ 或降低至少50%基礎值。2016年ADA糖尿病治療指引<sup>5</sup>建議糖尿病病人，若伴隨ASCVD(無論年齡)，除了生活型態改變外，應加上高強度statin治療;若年齡介於40-75歲且無額外ASCVD風險因子(ASCVD風險因子包括:LDL-C $\geq 100\text{mg/dL}$ 、高血壓、抽菸、體重過重、肥胖或有早發性ASCVD)，則考慮使用中等強度statin。2017 AACE<sup>6</sup>建議10年

ASCVD風險(以Framingham risk scoring評估)為極高風險者，甚至建議控制到LDL-C $< 55\text{mg/dL}$ 、Non-HDL-C $< 80\text{mg/dL}$ 、Apo B $< 70\text{mg/dL}$ 。

根據ACCORD試驗，有高ASCVD風險的第二型糖尿病人併用fenofibrate及simvastatin相較於單獨使用simvastatin，並無法降低致死性心血管事件、非致死性心肌梗塞或非致死性中風<sup>7</sup>，且可能增加肌炎或橫紋肌溶解症的風險。另外，併用statin與niacin也因為缺乏ASCVD的效益，且可能增加缺血性中風及副作用而不被建議<sup>8</sup>。

在無禁忌症的狀況下，statin是降血脂用藥首選，但若病人無法耐受高強度statin，根據IMPROVE-IT研究結果<sup>5</sup>，併用中等強度statin及ezetimibe是可行的選擇，另外根據一統合分析結果<sup>9</sup>，PCSK9抑制劑(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9inhibitor)併用最大可耐受劑量的statin，可降低LDL-C達36-59%，因此，PCSK9抑制劑被認為可以輔助用於需要額外降低LDL-C的糖尿病伴隨高ASCVD風險病人或用於需要卻無法耐受高劑量statin的病人。本文將介紹新機轉PCSK9抑制劑中的Praluent (Alirocumab)。

## 二、適應症及起始劑量

Praluent(Alirocumab)的適應症如下：

1. 輔助飲食治療已接受最高耐受劑量 statin，但LDL-C仍無法達到目標值的異合子家族性高膽固醇血症 (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, HeFH)或ASCVD 成人。
2. 單獨或併用其他降血脂藥物，輔助飲食治療無法耐受或禁用 statin 的原發性高膽固醇血症(異合子家族性及非家族性)或混合型血脂異常成人。  
Alirocumab給藥頻次及途徑為每2周皮下注射一次(大腿、腹部或上臂)，建

議起始劑量為每次75mg，視需求可增加至最高劑量每次150mg。在治療開始或劑量調整後4-8週應進行血脂濃度評估，並隨之調整至最低必要劑量，以達到治療目標。若漏打一次劑量，應儘快於漏打後7天內補打該次藥物，並依原注射時程繼續治療；若未能於漏打後7天內補打該次注射藥物，則不須補打，並依原注射時程繼續治療。Alirocumab在老年人或輕中度肝腎功能不全者無須調整劑量，也無須依體重調整劑量，至於在18歲以下青少年或重度肝腎功能不全病人，則缺乏建議資料。

## 三、作用機轉與特性<sup>5</sup>

前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶Kexin9型(Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是一種絲胺酸蛋白酶，主要在肝臟製造，在肝臟中以非活化的形式存在(pro-PCSK9)，需切割 prodomain後成為成熟有作用的PCSK9。位於肝細胞表面的低密度脂蛋白膽固醇受器(low density lipoprotein receptor, LDL-R)可與血中LDL-C結合，透過受器媒介的胞吞作用(又稱為 clathrin-dependent endocytosis 依賴網格蛋白的胞吞作用)LDL-C會進入細胞內，並於溶酶體(lysosome)被降解掉，而LDL-R則會回到肝細胞表面繼續進行胞吞作用，繼續減少血中的LDL-C。但PCSK9會與LDL-R結合，導致LDL-R在上述過程中一起在溶

酶體中被降解掉，故會導致LDL-R數量減少，血中LDL-C濃度上升。

Alirocumab是一種完全的人類免疫球蛋白單株抗體IgG1，對PCSK9有高度親和力及專一性，alirocumab可透過與血中的PCSK9結合來抑制PCSK9與LDL-R的鍵結，避免LDL-R被降解而數量減少，LDL-R數量增加則能清除更多LDL-C，降低LDL-C濃度。另外，因為LDL-R也會與富含三酸甘油酯(TG)的極低密度脂蛋白(VLDL)之殘遺脂蛋白及中密度脂蛋白(IDL)鍵結，因此，alirocumab治療也能降低脂蛋白元B(Apo B)、非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)及三酸甘油酯。

## 四、藥物動力學及藥效學<sup>12</sup>

### 1. 吸收、分布與起始作用時間:

Alirocumab皮下注射的全身性生體可用率約85%，注射後分布體積約0.04-0.05L/kg，表示主要分布於循環系統中，抑制PCSK9起始作用於首次皮下注射4-8小時後。單次皮下注射於腹部、上臂或大腿的藥物動力學相似。體重的差異雖會影像曝藥量，但目前無臨床上顯著差異。

### 2. 代謝:

Alirocumab是一種蛋白質，會被分解為胜肽及胺基酸。

### 3. 排除:

Alirocumab有兩個排除階段。低濃度時，主要透過飽和鍵結於PCSK9而排除，

較高濃度時則大多透過非飽和的蛋白水解路徑。Alirocumab於穩定狀態的排除半衰期為17-20天，併用statin時半衰期會微幅縮短為12天。

### 4. 藥效學:

Alirocumab之藥物藥效學在降低LDL-C的作用上是間接性的，它是透過與PCSK9鍵結進行調節。在標的物達到飽和前，游離的PCSK9及LDL-C之間有濃度依賴性的下降關連性。當PCSK9鍵結達到飽和後，即使再增加alirocumab之濃度也不會使LDL-C更進一步降低，但可使LDL-C降低之效果得以延長。

## 五、臨床研究與療效比較

ODYSSEY臨床試驗包含多個phase III隨機分派試驗，收納的族群包括FeFH (26%)、高心血管風險(97%)、對statin無法耐受或同時有糖尿病的病人(31%)。

ODYSSEY COMBO I是為期52週的多中心隨機雙盲phase III試驗，主要探討alirocumab用於已經使用最大可耐受劑量statin或其他降血脂治療後仍無法適當控制高膽固醇血症之高心血管風險病人的療效與安全性，共收納316位成人並隨機分派到alirocumab及安慰劑兩組，結果顯示alirocumab相較於安慰劑，在第24週，可顯著降低LDL-C(-48.2% vs. -2.3%)及提升LDL-C<70mg/dL達標率(75% vs. 9%)，持

續到第52週，LDL-C降幅仍舊顯著(-43% vs. -0.5%,  $p<0.0001$ )；在安全性方面，alirocumab相較於安慰劑並未有顯著的嚴重副作用或因此需要停藥，注射部位反應(5.3% vs. 2.8%)也屬輕微而毋需停藥。ODYSSEY COMBO II是為期104週的phase III試驗，於已經使用最大可耐受劑量statin仍無法適當控制高膽固醇血症之高心血管風險病人加上alirocumab或ezetimibe比較兩者的療效與安全性，結果顯示alirocumab相較於ezetimibe，在第24週，可顯著降低LDL-C(-50.6% vs. -20.7%)及提升LDL-C<70mg/dL達標率(77% vs. 45.6%)，持續到第52週，LDL-C

降幅仍舊顯著(-49.5% vs. -0.5%,  $p<0.0001$ )。ODYSSEY LONG TERM是為期78週的phase III試驗，評估alirocumab 150mg使用的長期有效性與安全性，共收納2341位有HeFH或確診冠狀動脈心臟病或有同等風險、LDL-C $\geq$ 70mg/dL且已經使用最大可耐受劑量statin或其他降血脂治療後仍無法適當控制高膽固醇血症的成人，研究結果顯示每2週皮下注射alirocumab 150mg相較於安慰劑，直到第78週，LDL-C降幅仍達統計上顯著差異(-52.4% vs.+3.6%,  $p<0.001$ )；在安全性部分，只有肌痛部分有顯著增加(5.4 vs. 2.9%,  $p=0.006$ )。ODYSSEY FHI及FH II試驗，是為期78週的phase III試驗，收納735HeFH已經使用最大可耐受劑量statin或其他降血脂治療後仍無法適當控制高膽固醇血症的成人，在第8週，使用alirocumab組LDL-C $<$ 70mg/dL控制達標且維持每2週75mg的劑量無須調整的超過50%，到第78週，alirocumab相較於安慰

劑在FH I及FH II均有顯著降幅(分別為-51.8%及-52.1%)；雖然用藥組有較多注射部位反應，但都未達統計上顯著差異。ODYSSEY DM-Insulin<sup>13</sup>收納對象為使用胰島素的第一型或第二型糖尿病，伴隨有高心血管風險和高膽固醇血症且已經使用最大耐受劑量statin後仍無法適當控制高膽固醇血症的病人，結果顯示在第24週，alirocumab顯著降低糖尿病病人的LDL-C(-48.2%)，alirocumab組使用起始劑量75mg就有80%的LDL-C達標率，安全性資料也顯示alirocumab併用胰島素在不良反應的發生上並無顯著差異。ODYSSEY DM -Dyslipidaemia的研究結果則顯示，在第24週，alirocumab相較於安慰劑能顯著下降non-HDL-C(非高密度膽固醇)(-37.3% vs.-4.7%)及下降LDL-C(-43.3% vs.-0.3%)，研究也顯示alirocumab不會改變HbA1C及空腹血糖。

## 六、結論

對於無法耐受高劑量statin或即使使用高劑量statin仍無法達標的高膽固醇血症病人，新機轉降血脂藥物alirocumab是一個有效又具安全性的選擇，但用在曾發生ACS的病人，是否有效降低心血管事件仍屬未知，ODYSSEY OUTCOMES試驗預計

收納18,600名近期發生ACS的病人，來評估alirocumab是否能有效降低心血管事件，研究預計在2018年公布，屆時即可了解這個新機轉藥物是否能為血脂的控制寫下新的註解。

## 七、參考文獻

1. Robert S Rosenson, MD. Treatment of lipids (including hypercholesterolemia) in secondary prevention. UpToDate.
2. Michael Pignone, MD, MPH. Management of elevated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in primary prevention. UpToDate.
3. David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1-S45.
4. Alberico L. Catapano, Ian Graham, Guy De Backer, et al: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* (2016) 37 (39): 2999-3058.
5. Cardiovascular Disease and Risk Management. American Diabetes Association *Diabetes Care* 2016 Jan; 39(Supplement 1): S60-S71.
6. <https://www.aace.com/files/lipid-guidelines.pdf>
7. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
8. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–2267.
9. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.
10. John JP Kastelein, MD, PhD, et al. PCSK9 inhibitors: Pharmacology, adverse effects, and use. UpToDate.
11. <http://highscope.ch.ntu.edu.tw/wordpress/?p=57879>
12. Product Information: PRALUENT(R) subcutaneous injection, alirocumab subcutaneous injection.
13. [http://www.medscape.com/viewarticle/881424#vp\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/881424#vp_2)