



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

107 年 02 月第 155 期

本期專題

1. 新藥介紹：Praluent® (alirocumab)
2. 痛風藥 febuxostat 增加心臟相關死亡風險之安全性警訊

新藥介紹：Praluent® (alirocumab)

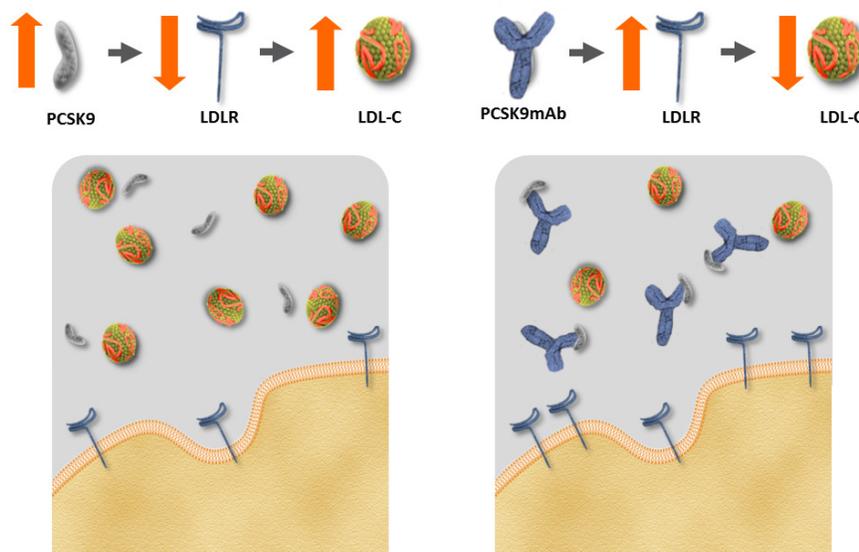
撰稿：王智龍藥師；校稿：張伶祝總藥師

壹、前言

高血脂治療可以降低因動脈粥樣硬化所引起的心血管疾病風險，臨床上以藥物治療高風險病人，使血液中LDL-D濃度值降愈低，其藥物效益越大。自2006年Cohen等發現前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶Kexin9型（Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9）基因功能喪失，與低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）降低有關，2015年賽諾菲藥廠生產的Praluent® (alirocumab) 之PCSK9抑制劑獲歐盟醫藥品查驗總署（European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA）核准上市，提供高血脂治療新選擇。

貳、機轉與適應症

Alirocumab 是一種完全的人類免疫球蛋白 G1 (IgG1) 單株抗體，對 PCSK9 具有高度親和力及專一性。PCSK9 會與肝細胞表面的低密度脂蛋白受體（LDL-Receptor, LDLR）鍵結，進而促使 LDLR 在肝內分解。LDLR 是 LDL 的主要受體，可以清除循環中的 LDL，由於 PCSK9 會使 LDLR 的濃度下降，導致 LDL-C 的血中濃度上升。Alirocumab 藉由抑制 PCSK9 與 LDLR 鍵結，使得 LDLR 得數量增加並使之清除 LDL，故降低 LDL-C 的濃度^{1,2}（圖一）。



LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; LDLR=low-density lipoprotein receptor; PCSK9=proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

SATW.ALL17.02.0028

圖一左：LDL-C 生成的情形；

圖一右：投入 alirocumab 後，LDL-Receptor 增加，LDL-C 減少的情形。

衛福部在 106 年核准 alirocumab 上市，所核定適應症為對於已接受最高耐受劑量 statin，但 LDL-C 仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症（Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, HeFH）。HeFH 是一種染色體顯性遺傳疾病，會影響體內脂質的代謝，發病症狀是個案出生後，血漿中 LDL-C 的濃度會顯著升高，在個案 5-9 歲時，血漿中 LDL-C 的濃度可能會到達 130 mg/dL 以上，或動脈粥狀硬化血管疾病 (clinical ASCVD) 之成人患者，alirocumab 可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外之輔助治療³。

參、藥物動力學

在藥物吸收方面，alirocumab 50mg~300mg 皮下注射給藥後，達到最高血中濃度 (Tmax) 的中位時間為 3-7 天；而以 75mg 單次皮下注射於腹部、上臂或大腿的藥物動力學皆類似。根據族群藥物動力學的分析，alirocumab 皮下注射的絕對生體可用率大約為 85%，給藥 2-3 次後可達穩定狀態。靜脈注射後分布體積大約為 0.004~0.005L/kg，這表示它主要透過循環系統進行分布。因為 alirocumab 是一種蛋白質，因此未進行過特定的代謝研究，預期會被分解為小肽及胺基酸。此藥於低濃度時，主要是透過飽和鍵結於 PCSK9 而排除，較高濃度時大多是透過蛋白水解路徑。依據藥動學分析，病人接受單藥治療皮下治療注射 75mg，每兩週一次，或 150mg 每兩週一次，其穩定狀態的半衰期中位數為 17-20 天。當併用 statin 時，其半衰期中位數為 12 天³。

肆、藥物交互作用

Statin 類藥品及其他降血脂藥會增加 PCSK9 生合成，此蛋白質為 alirocumab 的作用標的。這會導致標的調節性廓清率增加，並降低 alirocumab 的全身曝藥量。它與 statin、ezetimibe 及 fenofibrate 併用時，曝藥量比單藥使用降低了 40%、15%、35%。然而在給藥期間（兩週一次）仍能維持 LDL-C 的下降³。

伍、用法用量

成人建議起始劑量為 75mg，每兩週一次。若 LDL-C 的反應不佳時，可增加劑量至最高 150mg 每兩週一次。老年患者、輕中腎功能不全者，劑量不需調整；但重度肝腎不全患者使用須小心³。

陸、副作用

Alirocumab 常見的副作用為口咽疼痛、流鼻水、打噴嚏、紅斑/發紅、搔癢、腫脹、疼痛/壓痛。罕見的副作用則有：過敏、過敏性血管炎、蕁麻疹、錢幣狀濕疹³。

陸、懷孕分級與授乳

因無懷孕婦女使用此藥物的資料，所以級別為未知，不過因為它是以重組技術製造而得的免疫球蛋白 G1 (IgG1) 抗體，因此預期它會通過胎盤障壁。不過動物試驗並未顯示會對懷孕過程，或胚胎、胎盤發育有直接或間接的影響。

Alirocumab 是否會從乳汁排除仍不得而知，但由於人類免疫球蛋白 G1 (IgG1) 會從乳汁中排出、尤其是初乳，因此不建議哺乳婦女於初乳分泌期間使用³。

柒、臨床試驗結果

根據 Robinson 的研究顯示，以 alirocumab 治療一年半，後經事後回顧分析結果顯示，它對主要心血管事件發病率可相對降低 48%。而治療 24 週後，病人 LDL-C 較基礎期明顯降低 61%¹。另一個由台韓病人使用 alirocumab 24 週的研究，LDL-C 較使用前明顯降低 57.1%，安全性與安慰劑組相當⁴。從另一篇針對糖尿病病人的研究結果來看，無論是 Type 1 或 2 型的糖尿病受試者，alirocumab 皆明顯降低使用胰島素治療的病患 LDL-C，安全性也無虞⁵。

捌、結論

PCSK9 抑制劑上市可以提供治療高血脂新選擇。但仍存在以下尚待處理或澄清的問題：

- 一、長期治療對免疫系統的安全性還需進一步研究證實；
- 二、使用在低水平的 LDL-C 狀況下病人，雖未見藥物不良事件發生，但持續的低 LDL-C 水平可能出現的副作用仍未知；

- 三、長期給予 PCSK9 抑制劑或許會出現與低膽固醇相關的另一個潛在激素缺乏的併發症，例如腎上腺細胞在極低膽固醇下分泌激素減少；
- 四、PCSK9 蛋白不止存在肝臟，也在其他組織被發現，例如中樞神經系統、小腸和腎臟，因此需要進一步研究 PCSK9 蛋白生理學特性，及是否對其他器官產生影響；
- 五、PCSK9 抑制劑用藥途徑主要是通過靜脈或皮下注射，因此高脂血症病人能否長時間接受靜脈或皮下注射治療也是亟需解決的問題；
- 六、到目前為止 PCSK9 抑制劑並沒有出現類似 statins 藥物肌肉相關的副作用，這些特性仍待長期的臨床試驗中證實。

玖、參考文獻

1. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*(2015); 372(16):1489-99.
2. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol*(2014); 8:554-61.
3. 藥品仿單：保脂通注射劑（Praluent）。賽諾菲股份有限公司。
4. Koh KK, Nam CW, Chao TH, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan Q1 (ODYSSEY KT) . *J Clin Lipidol*(2017) . Available at <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.09.007>. Accessed 01/2018
5. Leiter LA, Cariou B, Muller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(12):1781-1792.

藥物安全資訊

撰稿：黃品臻藥師校稿；吳儀蓁總藥師

痛風藥 febuxostat 增加心臟相關風險之安全性警訊

壹、Febuxostat 增加心臟相關死亡風險之安全性警訊

2017年11月，FDA根據安全性臨床研究發布用藥安全警告：與Allopurinol相比，febuxostat增加心臟相關死亡風險。2009年FDA在批准febuxostat時，曾要求Takeda藥廠進行此項安全性研究，並聲明一旦研究結果產出，FDA將全面進行審查並公布最新資訊。

Febuxostat為FDA核准用於治療痛風患者高尿酸血症之藥物，當人體體內的尿酸含量增加，引起一或多個關節的發紅、腫脹、疼痛，痛風便會發生。Febuxostat藉由抑制xanthine oxidase以降低尿酸的合成、降低血中的尿酸含量。

Febuxostat仿單已標示心血管事件的警告及注意事項，由於此藥在批准前進行的臨床試驗結果顯示，febuxostat治療的患者與Allopurinol相比，心臟相關問題的發生率較高。這些問題包括，心臟病、中風、與心臟相關的死亡。對此疑慮，FDA要求進行藥物上市後監測，以確認其安全性。這項最近剛完成的安全性試驗，收錄了6,000名服用febuxostat或allopurinol之患者。主要指標（primary outcome）是心臟相關性的死亡、非致命性心臟病、非致命性中風，以及需要緊急手術的心臟供血不足。初步結果顯示，febuxostat與allopurinol相比，整體上不會增加這些聯合事件的風險。然而，當單獨評估各個指標時，febuxostat增加心臟相關的死亡及所有因素所致的死亡。

貳、建議

一、醫療專業人員應注意事項

1. 考量此安全性資訊以決定患者是否需要服用或繼續服用Febuxostat。
2. 治療期間應觀察心肌梗塞及中風的徵象和症狀。
3. 對肝功能不良患者，定期監測肝功能。

二、用藥病人應注意事項

1. 此藥可引起噁心、皮膚紅疹或關節疼痛。
2. 就醫時請與醫師報告痛風發作的徵兆、症狀，並定期監測肝功能（肝臟轉氨酶）。
3. 服藥其間若出現心血管事件的徵象或症狀，如胸痛、呼吸困難、神經系統症狀，請告知醫療人員。
4. 在與醫療人員諮詢前，勿任意停藥。

參、院內含 Febuxostat 品項

醫令代碼	英文商品名/規格/成分	中文商品名及規格	製造廠名稱
OFEBU1	Feburic 80mg F.C. Tab (Febuxostat)	福避痛膜衣錠 80 毫克	台灣安斯泰來製藥股份有限公司
OFEBU2	Febuton 80mg Tab (Febuxostat)	達理痛膜衣錠 80 毫克	生達化學製藥股份有限公司

肆、資料來源

1. FDA Drug Safety Podcast: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric). Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm585934.htm>. Accessed 01/2018
2. FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric). Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm584702.htm>. Accessed 01/2018
3. 福避痛膜衣錠仿單，2015。
4. 臺北市立聯合醫院西藥處方集，2017。