

Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Inhibitors 新一代降血脂藥物

(成大醫院斗六分院心臟內科) 黃成偉 醫師

(成大醫院心臟內科) 劉秉彥 醫師

● 前言

低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)) 的高低和動脈粥狀硬化，中風與心肌梗塞的發生息息相關。新發表的AHA 降血脂治療指引強調依照個人風險程度決定是否深化降血脂藥物治療。目前降血脂的藥物當中，以 statin 效果最好。由於 statin 的使用，可以降低病人體內的低密度脂蛋白進而下降心血管及腦血管疾病發生的機會。但是仍然有許多未解的問題：

1. 許多高血脂病人因耐受性不良或其他原因無法使用 statin；而部分高風險病人雖然使用 statin 但低密度脂蛋白卻未達理想標準，是否有其他替代或加乘藥物可以使用？
2. 對於低密度脂蛋白 (LDL) 的治療目標是否是“越低越好 (The lower, the better)”？
3. 如果能將低密度脂蛋白降到遠低於 70mg/dl (甚至如新生兒程度 (約 30mg/dl))，病人發生心血管及腦血管疾病的機會是否可繼續下降？過低

的低密度脂蛋白是否會造成其他併發症？

這些問題的答案或許在 Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) inhibitor 的問世後可以得到解答。

● PCSK9 的發現

2003 年，從法國兩個家族性高膽固醇血症 (familial hypercholesterolemia) 發現 PCSK9 gene “功能獲得”的突變 (“gain of function” mutation)。目前發現 2.6% 非裔美國人身上帶有 Y142X 或 C679X variants “功能喪失”的突變 (“loss of function” mutation)，在這些人身上可以發現低密度脂蛋白 (LDL) 有 30-40% 的下降，冠狀動脈心臟疾病的機會更下降了 88%。3.2% 的白人則帶有 R46L 突變，可造成平均 15% LDL 下降及 47% 心血管疾病的下降。

● PCSK9 的作用機轉

Pro-PCSK9 由肝臟合成，692 胺基酸組成的 precursor (75kDa)。由 signal sequence，

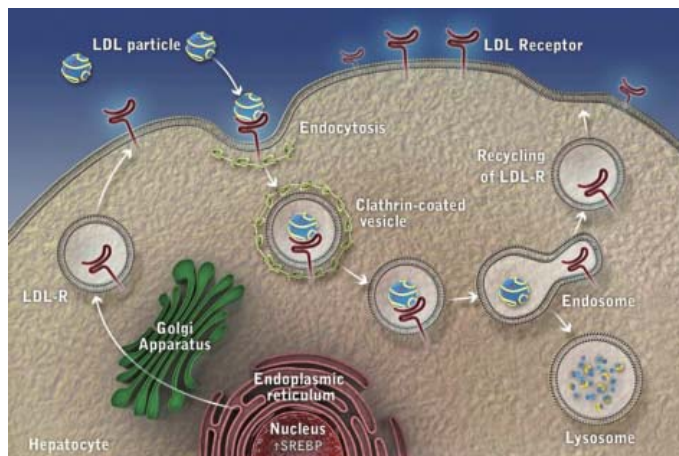
prodomain, catalytic domain, C-terminal domain 組成。PCSK9 的成熟需要切割 prodomain。

低密度脂蛋白 (LDL particle) 結合到低密度脂蛋白膽固醇受器 (LDL-R) 後，經由 clathrin-coated pits 進入細胞內並於溶酶體 (lysosome) 中分解。之後低密度脂蛋白膽固醇

受器經過回收後回到細胞膜表面上繼續結合更多的低密度脂蛋白。(Figure 1)

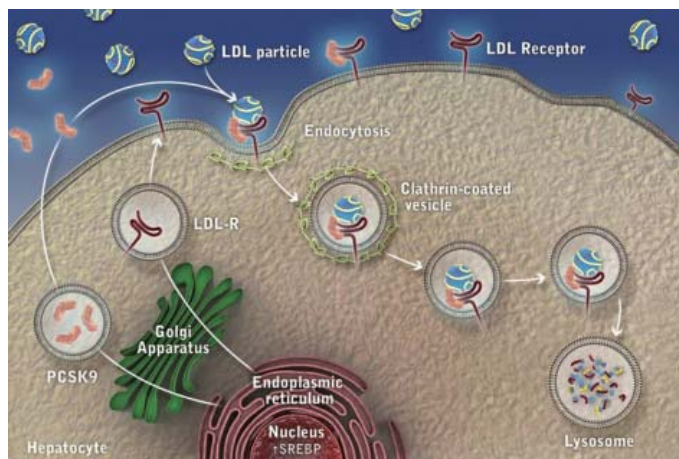
當 PCSK9 和低密度脂蛋白膽固醇受器之 EGF-A domain 結合後會促進低密度脂蛋白膽固醇受器於 lysosome 直接分解 (degradation) 並避免其回收到細胞膜表面。(Figure 2)

Figure 1. 低密度脂蛋白膽固醇受器 (LDL-R) 的作用及回收 (reuptake)



LDL-R 結合 LDL 帶入細胞內 lysosome 分解後，可回收到細胞膜外繼續作用。

Figure 2. PCSK9 對於低密度脂蛋白膽固醇受器 (LDL-R) 表現的調節作用



經過 PCSK9 結合的 LDL-R 無法再回收到細胞膜表面，同 LDL 在 lysosome 一起被分解。

● Regulation of PCSK9

PCSK9 和低密度脂蛋白膽固醇受器 (LDL-R) 主要是經過轉錄因子 sterol-responsive element-binding protein 2 (SREBP2) 調控。以往的研究發現使用 statin 後，透過活化 SREBP2，PCSK9 和低密度脂蛋白膽固醇受器 (LDL-R) 兩者的濃度會同時上升。JUPITER trial 中，每天使用 20mg Rosuvastatin 除了降低 LDL 外也會造成 32% 的 PCSK9 上升。

在體內透過 annexin A2 和 PCSK9 結合抑

制其和低密度脂蛋白膽固醇受器 (LDL-R) 的連結可以降低 LDL-R 的分解，Annexin A2-deficient 老鼠體內 PCSK9 和 LDL 都明顯上升。另外如 reststin 也可以透過 PCSK9 影響 LDL-R 的表現。

● PCSK9 的抑制劑

針對降低 PCSK9 即能降低 LDL 的特性，許多研究團隊和藥廠相繼投入製作 PCSK9 抑制劑 (Table 1)。小分子抑制劑及 RNA 干擾

Table 1. 目前進行 AntiPCSK9 發展中的藥物

Mechanism of action	Class	Agent	Company	Phase
PCSK9 binding	Human monoclonal antibody	REGN727/SAR236533	Regeneron/Sanofi	3
		AMG145	Amgen	3
	Humanized monoclonal antibody	RN316	Pfizer	2
		LGT209	Novartis	2
		RG7652	Roche/Genentech	2
	Humanized monoclonal antibody	LY3015014	Eli lily	1
	Modified binding protein	BMS962476	BMS/Adenexus	1
Small molecule inhibitors	SX-PCSK9	Serometrix	Preclinical	
PCSK9 synthesis	RNA interference	ALN-PCS02	Alnylam	1

的抑制劑都未有所突破。而 PCSK9 單株抗體則有較大進展，藉由連結到 catalytic site 後並與 prodomain 和 catalytic domain 作用後造成其無法與 LDL-R 鍵結，進而造成 LDL-R 表現上升及 LDL 清除增加。(Figure3)

除了造成 LDL 的下降，PCSK9 antibody 亦可造成 ApoB 及 Lipoprotein a 的下降，對於 Triglyceride 的影響則較少。

目前針對 PCSK9 單株抗體的發表，已有藥廠完成第一期及第二期的臨床試驗並得到令人期待的結果。目前進入 phase 3 試驗的單株抗體分別有 Regeneron/Sanofi 藥廠 REGN727/SAR236553 和 Amgen 藥廠的 AMG145。以下將介紹這兩個藥物的重要的臨床實驗

關於 PCSK9 inhibitors 通過 phase 2 trial 的使用症可大致分為以下四個方向

1. 單一治療 (Monotherapy)

在高血脂的病人身上使用 AMG 145 不

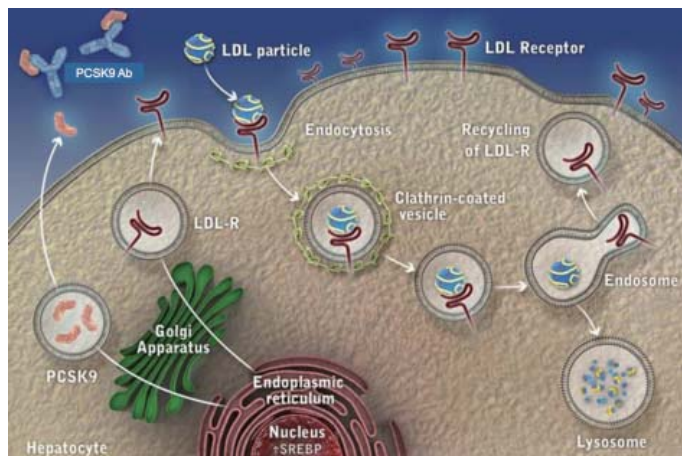
同劑量 (70mg, 105mg, 140mg every 2 weeks; 280mg, 350mg, 420mg every 4 weeks) 皮下注射及對照組 (placebo q2w, q4w), Ezetemide 10mg/day 相比，可發現使用 AMG145 十二週後，可使 LDL 平均下降 39%-51% 不等。在本實驗中並無發現嚴重副作用。

細節可參閱 *The Lancet, Volume 380, Issue 9858, Pages 1995 - 2006*

2. 加乘治療 (add-on therapy)

在原本使用 atorvastatin 10-40mg/day 六周以上而 LDL 仍然大於 100mg/dl 的病人身上使用 Sanofi 藥廠/SAR236552 不同劑量 (50mg, 100mg, 150mg every 2weeks, 及 200mg, 300mg every 4 weeks) 發現 12 周後可以再將 LDL 下降 39.6%-72.4% 不等。而使用不同劑量 AMG145 (70mg, 105mg, 140mg every 2 weeks; 280mg, 350mg, 420mg every 4 weeks) 在已經使用四個月 statin (± Ezetemide) 的病人亦可得

Figure 3. PCSK9 monoclonal antibody 的作用



到類似效果（平均 42% -66% LDL 下降）。

細節可分別參閱 *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jun 19;59(25):2344-53; *The Lancet, Volume 380, Issue 9858, Pages 2007-2017*

3. Statin 耐受不良 (Statin intolerance)

在使用至少一種 statin 後產生肌肉痠痛或肌肉酵素上昇的病人使用不同劑量的 AMG145 (280mg, 350mg, 420mg every 4 weeks, 及 420mg q4w+Ezetimide 10mg/day) 和 Placebo ± Ezetimide 可發現使用不同劑量的 AMG 145 可降低 LDL 平均 41%-63% 不等，遠高於 Placebo ± Ezetimide 的 14%。

而單純注射 AMG145 的病人 Myalgia 發生率約在 3.1%-15.6%，AMG145+Ezetimide 則為 20%，Placebo 為 3.1%。

細節可參閱 *JAMA.* 2012 Dec 19;308(23):2497-506.

4. 異型接合子家族性高膽固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolemia)

的病人使用 SAR236553 (300mg, 200mg, 150mg q4w; 150mg q2w) 皮下注射在已經使用 statin ± Ezetimide 的病人 12 週後可以下降 LDL 28.9%-67.9%。但停藥後 8 週 LDL 回到原本水準，使用 AMG145 在同類的病人分別使用 350mg q4w 和 420mg q4w 可以下降 LDL 達 43-55%。

細節可參閱 *The Lancet, Volume 380, Issue 9836, Pages 29 - 36; Circulation.* 2012 Nov 13;

126(20):2408-17

● 安全疑慮

從目前的臨床試驗看來，PCSK9 monoclonal antibody 能夠大幅度降低 LDL，但是否將帶來副作用呢？從目前 phase 2 study 看來，尚未發現相關的嚴重併發症，且輕微病發症發生比例和 placebo 比較都差不多。目前發現有兩個無血緣關係的個人，先天缺乏 PCSK9，且兩人都健康且具生育能力，是否可以間接推斷即使將 PCSK9 濃度抑制到很低的程度也無損健康。

即使如此，如果將 LDL 降到過低而是否會增加出血性腦中風亦或單株抗體是否會引發其他的免疫反應等等疑慮目前皆未有定論。這許多的不確定或許需要 PCSK9 單株抗體的第三期臨床試驗結果發表才能獲得解答。

● 結語

隨著許多新一代降血脂藥物臨床試驗結果的發表，其結果有好有壞。數年前輝瑞 (Pfizer) 藥廠研發的 TORCETRAPIB 雖然可以下降低密度脂蛋白 (LDL) 但卻在第三期臨床試驗中發現可能增加死亡率而造成實驗中止。隨著 PCSK9 inhibitors 令人振奮的第二期臨床試驗，發現可以大幅度降低 LDL，但這樣的結果是否可以轉換到腦血管，心血管疾病的下降，甚至是死亡率的下降仍然有待觀察。這個年銷售額達數百億美元的膽固醇藥的市場，數年後將是個什麼樣的局面，實在是難以預

估。目前 Amgen 藥廠主導的第三期臨床試驗 FOURIER trial (Figure 4) 及 Sanofi/Regeneron 的 ODYSSEY trial (Figure 5) 皆已展開，台灣部分醫院 (如成大醫院) 皆有參與其中。期待臨床試驗的結果可以回答在前言提到的諸多問

題。

本文部分內容參考 Medscape 上的線上影音研討會及以下期刊
<http://www.medscape.org/viewarticle/808142>
 CurrOpinLipidol. 2013 Aug;24(4):307-12

Figure 4. FOURIER trial inclusion criteria and endpoints (Amgen)

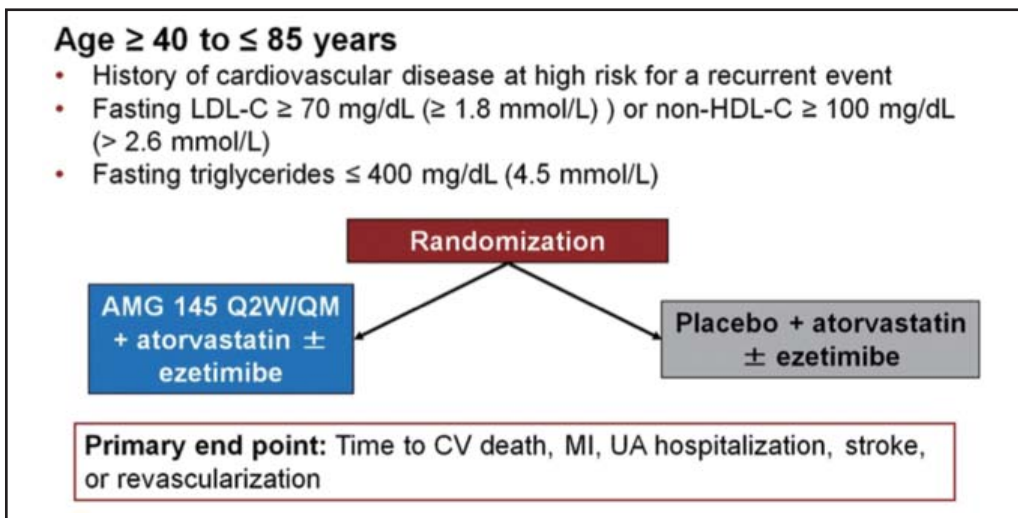


Figure 5. ODYSSEY trial inclusion criteria and endpoints (Sanofi/Regeneron)

