

Trend Focus

# 이상지질혈증 치료제의 최신 동향

약학정보원 학술정보센터

## 개요

죽상경화성 심혈관질환의 고위험군 환자에서는 혈중 LDL 콜레스테롤(LDL-C)의 추가적인 감소가 권고되며, 심혈관계 사건의 위험을 감소시키기 위해 스타틴과 다른 지질저하제의 병용 요법이 강조되고 있다. 이상지질혈증 치료의 근간이 되는 스타틴의 강력하고 일관적인 심혈관 질환 예방 효과에도 불구하고 아직도 많은 환자에서 LDL-C 강하가 불충분하며, 중성지방(TG), 지단백(a) [Lp(a)] 등으로 인해 잔존하는 심혈관계 위험을 최소화하는 것이 중요하다. 최근 추가적인 LDL-C 강하를 위한 신규 지질저하제가 개발되었으며, TG나 Lp(a)를 저하시키는 약제가 개발되어 LDL-C 강하에도 잔존하는 심혈관계 사건의 위험을 감소시키는 치료 전략이 시도되고 있다. 기존에는 소분자 화합물 형태가 대부분이었던 지질저하제에서 나아가 siRNA나 단일클론 항체와 같은 새로운 플랫폼이 사용되고 있다. LDL-C 및 스타틴을 넘어 최근 부상하고 있는 이상지질혈증 치료제의 패러다임을 소개하고자 한다.

## 키워드

죽상경화성 심혈관질환, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 지질강하제, 스타틴, 지단백(a)

## 서론

죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)은 관상동맥, 뇌, 말초 동맥, 대동맥에 발생한 죽상경화증으로 인한 병태생리를 포괄하는 질환으로 전 세계적으로 사망의 주요 원인에 해당한다. 이상지질혈증(dyslipidemia)이나 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)은 ASCVD의

대표적인 위험인자로 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 등을 강하함으로써 ASCVD의 위험을 감소시킬 수 있다.

ASCVD 발생 위험을 낮추기 위한 지질강하제의 개발이 진행되고 있으며 최근 스타틴 이외에 추가적으로 LDL-C 강하에 사용할 수 있는 신약이 개발되고 있다. 또한 중성지방(triglyceride, TG)이나 지단백(a) [lipoprotein (a), Lp(a)]을 저하시킬 수 있는 다양한 약물 타겟이 개발되고 있다. 최근 임상에 도입되어 사용 중인 지질강하제와 현재 개발 중으로 향후 임상 활용이 기대되는 후보 약물은 다음과 같다.

표 1. 이상지질혈증의 최신 약물 및 후보 약물

주요 지질 저하 효과	타겟	종류	성분	작용 기전	투여	단계
LDL-C	PCSK9	Antibody	Alirocumab Evolocumab	항PCSK9 항체로 PCSK9의 활성 저해	피하 주사	국내 승인
		RNA (siRNA)	Inclisiran	PCSK9의 small interfering RNA (siRNA)로 PCSK9 단백질의 발현 억제	피하 주사	국외 승인
	ACL/AMPK	Chemical	Bempedoic acid	ATP citrate lyase (ACL) 억제 및 AMP activated protein kinase (AMPK) 촉진	경구	국외 승인
TG	LPL 등	Chemical	Icosapent ethyl	오메가-3 불포화 지방산 유도체로 LPL 활성화를 통해 내인성 TG 합성 감소, TG 합성 효소 억제 등	경구	국외 승인
	PPAR $\alpha$	Chemical	Pemafibrate	고도의 선택성을 가지는 PPAR $\alpha$ 효현제로 apoC-III의 간 분비 억제	경구	
	ApoC-III	RNA (ASO)	Volanesorsen	ApoC-III의 antisense oligonucleotide (ASO)로 apoC-III 발현 억제하여 LPL 저해	피하 주사	
	ANGPTL3	Antibody	Evinacumab	항ANGPTL3 항체로 ANGPTL3 작용 저해를 통해 LPL 활성 억제	정맥 주사	2상
RNA (ASO)		Vupanorsen	ANGPTL3의 ASO로 ANGPTL3 발현 억제를 통한 LPL 활성 저해	피하 주사		
Lp(a)	Apo(a)	RNA (ASO)	Pelacarsen	Apo(a)의 ASO로 apo(a) 발현 억제를 통한 Lp(a) 감소	피하 주사	3상

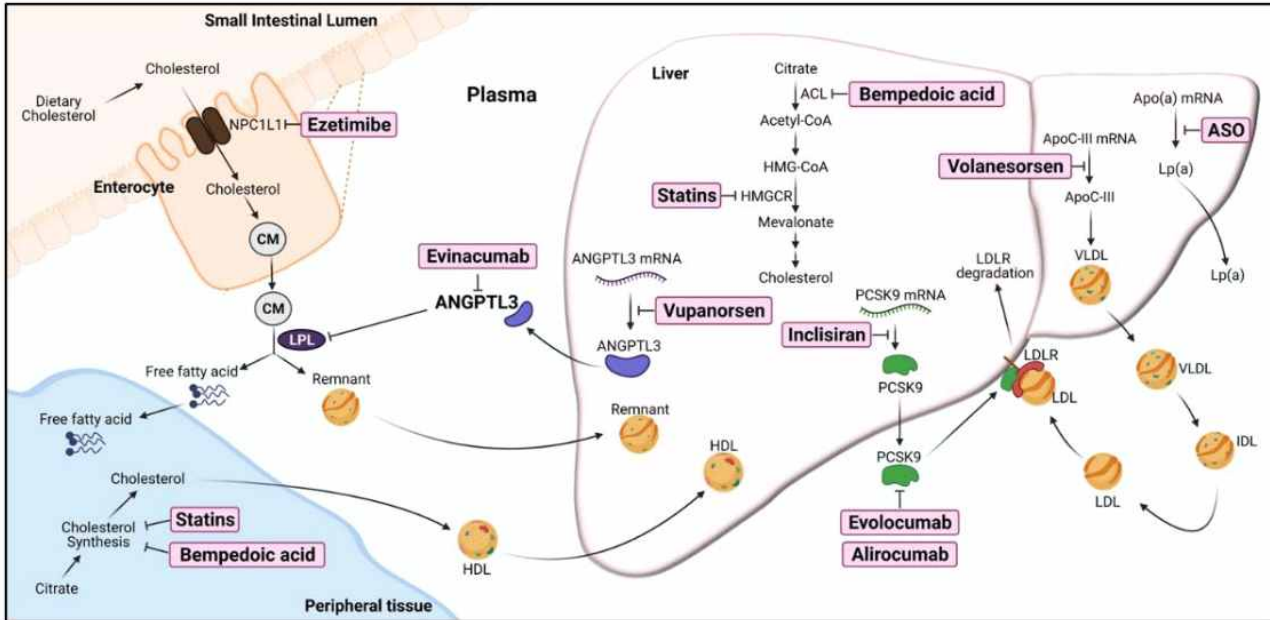


그림 1. 다양한 이상지질혈증 치료제의 약물 타겟 (자료: Int J Mol Sci. 2021 Jul 7;22(14):7310)

## LDL-C 강하제

고콜레스테롤혈증의 일차 선택약인 스타틴(statin)은 간세포에서 콜레스테롤 합성에 관여하는 핵심적인 효소인 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase를 경쟁적으로 억제하여 콜레스테롤 합성을 저해한다. 이는 간세포 표면에서 LDL 수용체를 증가시켜 혈중 LDL-C 제거를 촉진함으로써 혈장 LDL-C 수준을 감소시킨다. 최근 연구 및 가이드라인에 따르면 LDL-C 수준을 가능한 낮게 관리하는 것이 임상적으로 유용한 것으로 제시되고 있다. 비스타틴 계열인 에제티미브(ezetimibe)는 장에서 콜레스테롤의 흡수를 억제하며, 주로 스타틴과의 병합 요법으로 사용되고 있다.

스타틴은 매우 효과적이고 안전한 약물이지만 일부 환자에서는 스타틴 불내성(statin intolerance)으로 인해 사용이 어려울 수 있으며, 내약 가능한 최고 용량을 투여하더라도 목표 LDL-C 수준에 도달하지 못하는 경우가 있다. 특히 스타틴 제제의 근육 관련 부작용에 대한 우려는 환자의 복약 순응도에 영향을 미칠 수 있다. 이처럼 기존 약제로 LDL-C 저하가 불충분하여 추가적인 LDL-C 강하제가 필요한 경우나 약제에 불내성이 있는 경우에는 최근 임상에서 사용되는 PCSK9 억제제 등의 신규 약제가 고려될 수 있다.

## 1. PCSK9 억제제 (Alirocumab, Evolocumab, Inclisiran)

Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9(PCSK9)에 대한 기능 획득(gain of function) 돌연변이는 혈중 콜레스테롤 수준을 증가시키며 임상적으로 가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH)과 관련된다는 근거가 제시되면서 LDL-C 강하제로서 PCSK9 억제제가 개발되었다.

PCSK9은 LDL 수용체의 세포 내 분해에 관여하는 분자로, LDL 수용체는 PCSK9에 결합한 후 세포 내로 이동하여 리소솜에서 분해된다. PCSK9에 결합하여 이를 중화하는 단클론항체나 PCSK9 mRNA 분해를 유도하는 small interfering RNA (siRNA) 약제는 LDL 수용체가 결합할 수 있는 PCSK9을 감소시키거나 PCSK9의 발현을 억제하게 된다. 이를 통해 더 많은 LDL 수용체가 세포 표면에 존재하도록 하여 혈청 LDL-C의 추가적인 감소를 유도하게 된다.

임상시험(FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES)에서 PCSK9에 결합하여 이를 억제하는 항체 (evolocumab, alirocumab)의 임상적인 유용성이 입증되었으며, 이 항체 의약품들은 모두 2017년에 국내 허가 승인되었다. 이상지질혈증의 치료 및 죽상경화성 심혈관계 질환의 위험성 감소에서 최대 내약 용량의 스타틴으로 LDL-C가 조절되지 않거나 스타틴 불내성인 환자에서 사용될 수 있다. 이 약제들은 LDL-C를 추가적으로 강하시킬 수 있으나, 항체의약품이기 때문에 고가이며 피하 투여해야 한다.

한편 타겟 RNA의 발현을 억제하는 주요 약물 플랫폼으로는 siRNA, miRNA 등의 ‘RNA 간섭(RNA interference, RNAi)’과 ‘안티센스 올리고뉴클레오티드(antisense oligonucleotide, ASO)’가 있다. 이 중에서 siRNA에 속하는 inclisiran은 간세포에서 특이적으로 PCSK9의 발현을 억제하는 약물이다. Inclisiran은 siRNA에 N-acetylgalactosamine (GalNAc)이 융합되어 있어 간세포에서 발현하는 asialoglycoprotein receptor (ASGPR)와의 결합을 통해 간으로 수송될 수 있다. Inclisiran은 세포의 엔도솜에 포획되었다가 서서히 유리됨으로써 장기적으로 작용한다고 보고 있으며, 이 때문에 PCSK9 억제성 단클론 항체보다 투여 간격이 더 길다. Inclisiran의 안전성 및 유효성은 ORION 임상에서 입증된 바 있으며, 심혈관계 영향을 평가하기 위한 임상 3상 연구가 진행 중으로 현재 국외(예. 유럽)에서만 허가되었다.

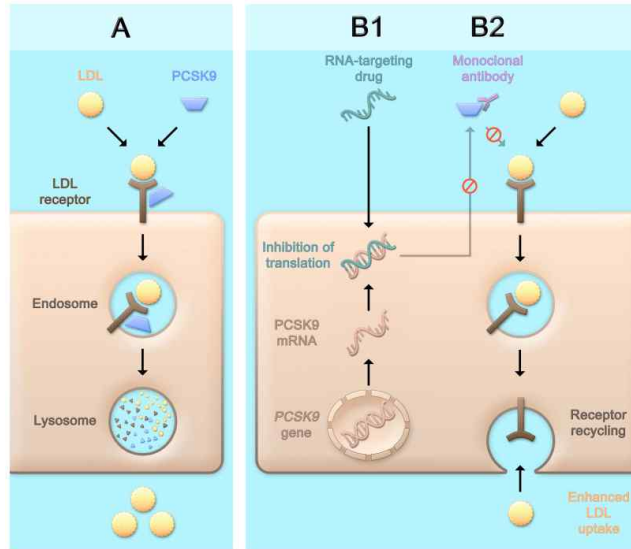


그림 2. PCSK9의 기능(A)과 PCSK9 억제제(B1, B2)의 작용 (자료: Front Physiol. 2020 Nov 16;11:595819)

## 2. ACL 억제제(Bempedoic acid)

여러 연구에서 스타틴에 불내성인 환자의 대부분이 실제로는 가성 불내성(pseudo-intolerance)에 해당한다고 보고되기는 하였으나, 실제로 스타틴 투여가 어려운 환자에서 사용 가능한 LDL-C 강하제의 필요성이 지속적으로 제기되어 왔다. Bempedoic acid는 이러한 요구에 따라 개발된 약제 중에 하나로 경구 투여가 가능한 약물이다.

Bempedoic acid는 간의 콜레스테롤 생합성에서 핵심적인 효소인 adenosine triphosphate (ATP)-citrate lyase (ACL)를 억제하는 전구 약물이다. Bempedoic acid는 간에서 ASCVL1에 의해 활성대사체인 bempedoyl-CoA로 전환된다. 이 활성대사체는 ACL 효소를 억제하여 간의 콜레스테롤 합성을 감소시키고 LDL 수용체를 상향 조절하여 혈중 LDL-C 수치를 낮춘다. 추가적으로 bempedoic acid는 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)를 활성화하여 포도당 및 지질 합성을 감소시켜 LDL-C 저하에 기여한다.

근육에는 이 전구 약물의 활성화에 필요한 효소(ASCVL1)가 존재하지 않으므로 근육 관련 부작용 위험이 감소될 수 있다는 장점이 있다. 여러 건의 3상 임상 결과 ASCVD 환자에서 bempedoic acid의 유효성이 입증되었으며, 2020년 미국과 유럽에서 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH) 및 확립된 ASCVD 환자의 추가적인 LDL-C 강하에 승인되었다.

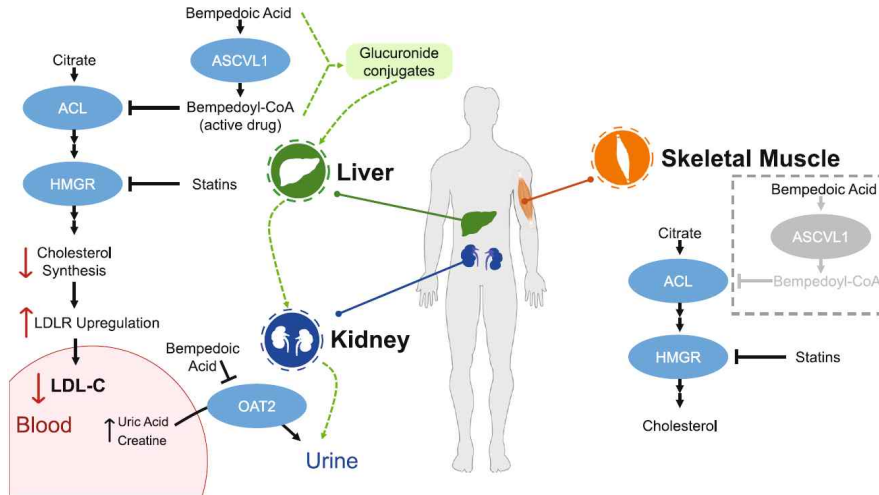


그림 3. Bempedoic acid의 작용 기전 (자료: Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Aug;35(4):853-864)

## TG 강하제

스타틴 약물요법으로 콜레스테롤을 충분히 낮추더라도 여전히 심혈관 질환 위험이 존재하는데 역학 연구에서 중성지방(triglyceride, TG) 수준의 증가와 심혈관 질환 이환율 및 사망률 증가와의 상관성이 제시되면서 TG 또한 심혈관계 위험인자로 여겨지고 있다. 특히 VLDL, VLDL remnant, chylomicron 등의 중성지방이 풍부한 지단백(TG-rich lipoprotein, TRL)은 죽상경화를 촉발하며, 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)은 VLDL 생성을 증가시키고 대사를 지연시켜 죽상경화의 위험을 증가시킨다. 심혈관계 질환의 발병 위험을 감소시킬 수 있는 LDL-C 이외의 타겟으로서 트리글리세라이드(TG)를 겨냥한 신약 개발이 진행되고 있다.

### 1. 오메가-3 지방산 제제(Icosapent ethyl)

오메가-3 지방산의 섭취가 증가하면 심혈관 질환으로 인한 사망이 감소하는 것으로 알려졌다. Icosapent ethyl은 고도로 정제된 eicosapentaenoic acid (EPA)의 ethyl ester 형태로, 간에서 VLDL-TG의 합성 및 분비를 감소시키고 순환 중 VLDL로부터 TG 제거를 촉진한다고 제시되었다. 또한 베타-산화 촉진, acyl-CoA 억제, 1,2-diacylglycerol acyltransferase (DGAT) 저해, 간의 지방질 생합성(lipogenesis) 감소, 혈장의 lipoprotein lipase (LPL) 활성 증가 등에 관여한다고 보고되었다.

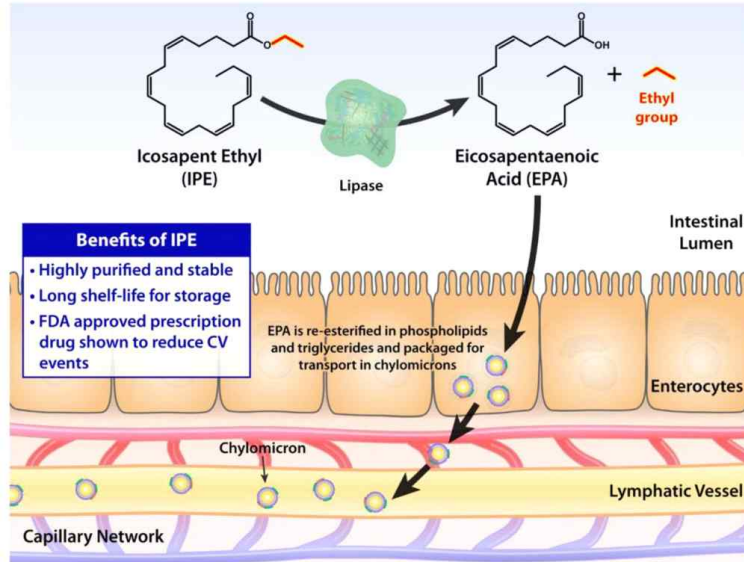


그림 4. Icosapent ethyl의 작용 기전 (자료: Curr Diab Rep. 2020 Oct 23;20(11):65)

Icosapent ethyl은 TG 수준을 낮출 수 있으나 이 약제의 장기 복용에 따른 임상적 이익에 대해서는 추가 연구가 필요한 것으로 제시되고 있다. 확립된 ASCVD 또는 당뇨병 등의 위험 인자를 보유한 환자를 대상으로 한 임상 연구(REDUCE-IT)에서 스타틴 복용에도 TG가 증가한 환자의 심혈관계 사망을 포함한 허혈성 심혈관 사건의 위험이 위약군 대비 icosapent ethyl 투여군에서 25% 감소하는 것으로 나타났다. 이 약제는 미국 및 유럽에서 고중성지방혈증으로 인한 심혈관 사건 위험의 감소에 승인되었다.

## 2. PPAR $\alpha$ 작용제(Pemafibrate)

TG 강하를 위한 최적의 확립된 전략으로 peroxisomal proliferator-associated receptor (PPAR) ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )를 활성화하는 방법이 제시된 바 있다. Fibrate는 효과적인 PPAR $\alpha$  활성화제로 TRL의 주요 아포단백인 apoC-III의 간 분비를 억제함으로써 혈장의 TG를 감소시키나, 비선택적인 작용 때문에 PPAR  $\beta$ 에도 영향을 미친다. 고도의 선택성을 가지는 PPAR $\alpha$  조절제(SPPARM $\alpha$ )는 LDL-C가 조절되는 환자에서도 남아 있을 수 있는 심혈관계 잔여 위험도를 낮추는데 효과적인 것으로 알려졌다.

PPAR $\alpha$ 에 대하여 고도의 선택성을 가지는 pemafibrate는 fenofibrate 대비 효과적이며, 부작용 측면에서도 fibrate보다 개선된 것으로 제시되었다. 다만 pemafibrate는 LDL-C 수치를 다소 증가시키는데, 이러한 LDL-C 증가가 안전한 범위로 예상된다 할지라도 이 부가적인 영향의 임상적 유의성을 설명할 수 있는 추가 연구가 필요할 것이다. Pemafibrate의 심혈관계 결과를 평가하기 위한 대규모 PROMINENT

임상이 진행 중에 있으며, 2017년 일본에서 고지혈증 치료제로 허가되었다.

### 3. ApoC-III 억제제(Volanesorsen)

Apolipoprotein C-III(ApoC-III)는 79개의 아미노산으로 구성된 아포지단백으로, 순환 중에 주로 중성 지방이 풍부한 지단백(TRL)과 HDL에 존재한다. Chylomicron과 VLDL 입자에 존재하는 TG의 가수분해에는 LPL이 필요한데, apoC-III는 LPL의 활성을 저해한다. 따라서 apoC-III가 증가하면 LPL 활성이 저하되어 혈중의 TG와 remnant 콜레스테롤이 증가하며, TRL의 지방 분해(lipolysis)가 억제되고 TRL remnant의 간 제거가 감소되어 심혈관 위험이 증가한다. ApoC-III는 동맥벽의 내피세포에서 죽상경화성 지단백의 축적을 촉진하고 염증 반응을 통해 혈전 위험을 증가시키므로 이상지질혈증의 새로운 약물 타겟으로 제시되고 있다.

Volanesorsen은 apoC-III mRNA에 상보적인 안티센스 올리고뉴클레오티드(APOC3 ASO)로 간에서 apoC-III의 발현을 감소시켜 TG 수준을 감소시킨다. 2019년 EMA에서는 가족성 카일로마이크론혈증 증후군(familial chylomicronemia syndrome, FCS)에 대한 volanesorsen의 조건부 허가가 승인되었으나, FDA에서는 혈소판감소증의 부작용 등으로 인한 안전성 문제로 승인이 거절된 바 있어 추가적인 안전성 연구가 필요한 것으로 보인다.

### 4. ANGPTL3 억제제(Evinacumab, Vupanorsen)

Angiopoietin-like protein 3(ANGPTL3)는 지방 조직과 근육에서 지방 분해를 활성화시켜 지방세포로부터 글리세롤과 지방산의 유리를 증가시키고 LPL을 억제하며 TG가 풍부한 지단백(TRL)을 증가시킨다. 최근 유전학적 연구에서는 지단백 대사에서 중요한 유전자인 ANGPTL3를 억제함으로써 심혈관계 위험을 감소시킬 수 있다고 제시되었다.

ANGPTL3 억제제는 TG뿐만 아니라 LDL-C도 낮출 수 있는 새로운 타겟으로 LDL 수용체와 독립적으로 LDL-C를 억제하며 지질 지표를 개선하는 유망한 타겟으로 여겨지고 있다. ANGPTL3 억제제는 지질 대사 개선과 함께 항염 및 혈관 신생 억제, 대식세포의 콜레스테롤 배출 증가 등을 나타내므로 죽상경화증에 유용할 것으로 기대되고 있다.



ANGPTL3을 억제하는 단클론 항체인 evinacumab, 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)인 vupanorsen은 혈장 TG 및 LDL-C 수준을 감소시키는 것으로 나타났다. Evinacumab은 ANGPTL3의 LPL에 대한 저해 효과를 차단하여 혈관의 LDL 생성을 감소시킴으로써 LDL-C 수준을 감소시키는 것으로 나타났다. Evinacumab은 고위험군에 해당하는 동형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) 환자의 LDL-C 수준을 거의 50%까지 감소시키는 것으로 나타났으며 2021년 미국, 유럽에서 승인되었다. ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 ASO 약물인 vupanorsen은 현재 임상 2상 단계에 있다.

## Lp(a) 강하제

### Apo(a) 억제제(Pelacarsen)

고위험 환자의 지단백 프로파일에 대한 광범위한 역학 연구와 여러 유전학적 연구를 통해 지단백(a) [lipoprotein(a), Lp(a)]의 상승과 ASCVD 위험도 증가 사이의 상관성이 제시되었으나, 아직까지 임상에서 적용하는 지질저하 요법은 Lp(a) 감소에 크게 중점을 두지 않고 있다. Lp(a)는 죽상경화 유발성인 LDL과 유사한 지질 중심을 가지며 여기에 apo(a)가 공유 결합된 형태이다. 등물(동일 물 수) 기준으로 Lp(a)는 LDL보다 죽상경화 유발 경향이 더 높은데, 이는 Lp(a)가 LDL-유사 구조와 함께 죽상경화성 유발 인자로서 산화성 인지질에 결합하는 apo(a) 또한 포함하기 때문이다.

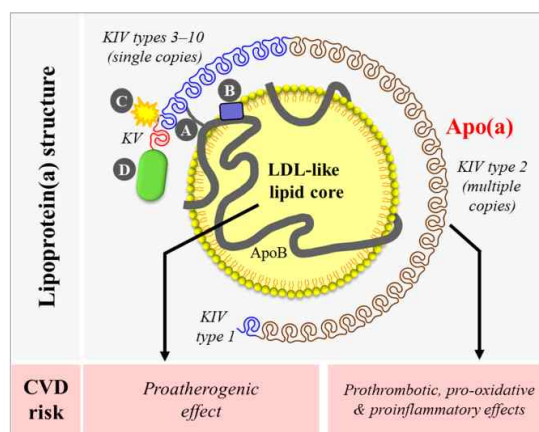


그림 5. Lp(a)의 구조와 심혈관계 위험성 (자료: Nutrients. 2020 Jul 7;12(7):2024)

Pelacarsen (APO(a)-LRx)은 간세포에 전달되도록 디자인된 apo(a)에 대한 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)로 LPA mRNA를 저해하여 ASCVD 환자에서 Lp(a) 수준을 감소시킬 수 있다. Pelacarsen

은 용량 의존적으로 Lp(a) 수준을 감소시켰으며, 확립된 ASCVD 환자의 심혈관 질환 위험도 감소를 평가하기 위한 3상 임상[Lp(a) HORIZON]이 진행 중에 있다.

## 결론

스타틴 제제는 확립된 관상동맥 심장 질환의 위험이 있는 환자의 이상지질혈증 치료에서 선택 약물로 사용되고 있으나, ASCVD는 아직까지 전 세계적으로 가장 큰 사망의 원인이 되고 있어 추가적인 치료 전략이 요구된다. 최근 스타틴을 넘어 TG, Lp(a) 등을 조절함으로써 심혈관계 위험을 감소시키는 새로운 플랫폼(항체, siRNA, ASO) 기반의 신약이 개발되고 있다. 이 약제들은 고위험 및 초고위험 환자에서도 임상적 이익을 기대할 수 있으며, 스타틴과 병용 가능한 옵션에 추가되어 심혈관계 위험의 추가 감소에 기여할 수 있을 것이다.

## 약사 Point

- 현재 이상지질혈증 치료의 근간이 되는 스타틴 요법에도 불구하고 추가적으로 LDL-C 저하가 필요한 경우 PCSK9을 억제하는 항체 치료제(프랄렌트, 레파타) 등의 신약이 임상 옵션으로서 고려될 수 있다.
- 스타틴 요법을 통한 LDL-C 저하에도 불구하고 여전히 존재하는 심혈관계 위험성을 낮추기 위하여 TG 또는 Lp(a) 수준을 낮출 수 있는 항체, siRNA, ASO 기반의 신약이 개발되고 있다.

## 참고문헌

1. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Mar;39(3):349-359.
2. Atherosclerosis. 2021;319:51-61.
3. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Aug;35(4):853-864.
4. Curr Atheroscler Rep. 2021 Mar 10;23(5):17.

5. Curr Diab Rep. 2020 Oct 23;20(11):65.
6. Drug Des Devel Ther. 2020 Jul 6;14:2623-2636.
7. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jul 28;11:474.
8. J Clin Lipidol. Jan-Feb 2018;12(1):173-184.
9. J Exp Pharmacol. 2021 Feb 11;13:91-100.
10. J Korean Diabetes. 2015;16:269-275.
11. J Korean Med Assoc. 2016 May;59(5):366-373.
12. J Lipid Atheroscler. 2013;2(1):1-8.
13. J Lipid Res. 2021 Mar 12;62:100060.
14. Postdoc J. 2016 Jul;4(7):35-50.
15. Ther Clin Risk Manag. 2014 Jun 24;10:485-92.
16. Drugs@FDA: <https://www.accessdata.fda.gov>
17. EMA Medicines: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>