



## 스타틴에 강력한 시너지 이펙트, PCSK9 저해제 프랄런트와 레파타

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

사노피 프랄런트(Praluent™, 성분명: 알리로쿠맙(alirocumab)과 암젠의 레파타(Repatha®, 성분명: 에볼로쿠맙, evolocumab)는 PCSK9 (전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 저해제로 2015년 7월과 8월 각각 미 FDA로부터 승인되었으며, 그중 레파타는 ‘성인 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자와 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 또는 심근경색, 뇌졸중 등 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치를 추가로 낮춰야 할 필요가 있는 죽상경화성 심혈관계 질환 환자 등이 식이요법 및 최대 내약성 스타틴 계열 약물요법에 병행투여’에 승인되었으며, 국내에는 아직 소개되지 않았다.



Praluent™ 75 mg (alirocumab)      Repatha® 140 mg (evolocumab)

두 약제는 피하주사제 타입 콜레스테롤 저해제로 기존의 statin계 약제(statins)로 저밀도 지단백 콜레스테롤 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 수치를 조절할 수 없는 환자에게 사용할 수 있다.

가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH)은 LDL-C 수치가 높게 나타나는 유전성 증상의 일종으로 혈중 LDL-C 수치가 높게 나타나면 심혈관계 질환이 발생할 위험성이 높아지게 된다. 현재 FH에 사

용하는 약제로는 최대 용량의 statins, ezetimibe, 담즙산 수지 등이 있다.

PCSK9 억제제는 간에서 혈중 LDL-C를 제거하는 수용체인 PCSK9 단백질을 표적으로 하여 작용하는 단클론 항체의약품이다. 현재 PCSK9 억제제들은 statins와 병용하여 심혈관계 위험성을 감소시키는 데 효과를 볼 수 있을 것인지 여부를 평가하기 위한 시험이 현재 진행 중이다.

따라서 1987년 lovastatin이 처음 승인된 이후 가장 시선이 집중되어 있는 PCSK9 억제제들은 현재 진행하고 있는 임상연구가 긍정적으로 마무리되면 statins로 LDL-C를 효과적으로 낮추지 못했던 FH 외에 statins 불내성, 치료 저항성을 보이는 환자들에게 획기적인 치료제로 자리 매김할 것으로 예상된다.

## 이상지질혈증(dyslipidemia)이란 무엇인가?

이상지질혈증은 지단백(lipoprotein)의 대사 이상에 의해 발생하는 질환으로 혈액 중에 지질 또는 지방성분이 과다하게 많이 함유되어 있는 상태를 말한다. 이는 콜레스테롤과 중성지방(triglyceride)을 운반하는 지단백의 생합성 증가 또는 분해 감소에 의해 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 낮은 HDL-콜레스테롤혈증 등의 형태로 나타나게 된다.

이상지질혈증의 원인은 크게 두 가지로 1차성(원발성) 또는 가족성(primary 또는 familial)과 2차성(속발성) 또는 후천성(secondary 또는 acquired)으로 나눌 수 있다. 1차성은 지방 위주의 식생활, 운동 부족, 유전적인 요인 등 원발성(다른 원인으로 질병이 생겨난 것이 아닌 그 자체가 질병인 특성)에 의해 발생하며, 2차성은 갑상선기능저하증, 만성간질환, 신증후군 등의 기저 질환 또는 임신, 약물 복용 등 속발성(어떤 병으로 인해 다른 병이 그 병에 이어서 생기는 특성)에 의해 발생한다.

원발성 고지혈증(primary hyperlipidemia)은 1967년 Fredrickson에 의해 5가지 표현형(phenotype)이 보고된 바 있으며 이후 다시 1970년 WHO에 의해 수정 보완되어 WHO 분류로 소개된 바 있다. 즉, WHO 분류는 각 지단백이 상승된 양상에 따라 type I (chylomicron), type IIa (LDL), type IIb (LDL과 VLDL), type III (beta-VLDL), type IV (VLDL) 및 type V (chylomicron과 VLDL)의 6가지 표현형으로 나누고 있다. 그러나 현재 이러한 분류는 거의 사용되지 않고 있다. 이는 실제 임상에서 이 분류를 사용하는 경우 고지혈증의 진단과 치료에 잘못된 오해와 혼선을 초래하는 경우가 많기 때문인데, 이는 동일한 질환에서도 그 표현형이 다르게 나타나는 경우가 있고 같은 환자에서도 그 시기에 따라 변할 수 있을 뿐 아니라 또 원발성과 속발성의 감별도 되지 않고 치료 전후에 따라서도 표현형이 변할 수 있기 때문이다.

Fredrickson Classification of Primary Hyperlipidemias

Hyper-lipoproteinemia		Synonyms	Defect type	Increased lipoprotein	Main symptoms	Serum appearance	Estimated prevalence
Type I	a	Buerger-Grutz syndrome or familial hyperchylomicronemia	Decreased lipoprotein lipase (LPL)	Chylomicrons	Acute pancreatitis, lipemia retinalis, eruptive skin xanthomas, hepatosplenomegaly	Creamy top layer	1 in 1,000,000
	b	Familial apoprotein CII deficiency	Altered ApoC2				
	c		LPL inhibitor				
Type II	a	Familial hypercholesterolemia	LDL receptor deficiency	LDL	Xanthelasma, arcus senilis, tendon xanthomas	Clear	1 in 500 for heterozygotes
	b	Familial combined hyperlipidemia	Decreased LDL receptor and increased ApoB	LDL and VLDL		Clear	1 in 100
Type III		Familial dysbetalipoproteinemia	Defect in Apo E2 metabolism	IDL	Tubo-Eruptive Xanthomas & Palmar Xanthomas	Turbid	1 in 10,000
Type IV		Familial hypertriglyceridemia	Increased VLDL production and Decreased elimination	VLDL	Can cause pancreatitis at high triglyceride levels	Turbid	1 in 100
Type V			Increased VLDL production and Decreased LPL	VLDL and Chylomicrons		Creamy top layer & turbid bottom	

## 가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH)이란 무엇인가?

가족성 고콜레스테롤혈증(FH)은 원발성 고지혈증의 일종으로서, 상염색체 우성 유전 질환으로 대개의 환자들에서 저밀도 지단백수용체(low-density lipoprotein receptor, LDLR) 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며, 드물게 apoB나 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 유전자 돌연변이에 의해 생긴다. FH는 혈중 LDL-C의 증가와 정상 중성지방, 건 황색종(tendon xanthoma), 조발성 관상동맥경화증 등을 특징으로 한다.

FH는 다시 한 부모에서 비정상 유전자를 물려받은 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)과 양쪽 부모에서 유전된 비정상 동일한 형질의 유전자를 물려받은 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)으로 구분할 수 있다.

### ▲동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)

HoFH는 전 세계에서 백만 명당 1명으로 남아프리카 백인, 그리스도계 레바논인, 프랑스계 캐나다인에서 많이 발생하며 국내에서도 희귀질환으로 분류되어 있다. HoFH는 소아에서부터 발견되며, 피부 황색종이 5세 경 손, 팔목, 팔꿈치, 무릎, 발뒤꿈치, 엉덩이 등에 나타난다. 총 콜레스테롤이 보통 500 mg/dL 이상이고 때로 1,000 mg/dL 이상이 된다.

가속화된 동맥경화증은 HoFH에서 가장 치명적인 합병증이며 소아의 장애나 사망의 원인이 된다. 죽상경화증은 처음에 대동맥 기저에서 시작하여 대동맥판이나 대동맥판 상부 협착증을 일으키고 관상동맥 입구까지 확장된다. HoFH에서 소아는 사춘기 전에 혈관질환의 증상을 나타내나, 증상이 비전형적이어서 급사가 많다.

HoFH는 이형접합과 달리 보통 4~8배 이상 LDL-C 농도가 증가되는데, LDL 수용체 유전자 변이에 의해 발생한다. LDL-C의 증가는 주로 LDL-C 및 그 전구체의 혈중 제거 지연, IDL의 LDL 수용체에 의한 세포내 탐식

의 지연에 의한다. 유전자 용량 효과에 의해 LDL 수용체 유전자가 하나인 개체(이형접합)에 비해 2개인 개체(동형접합)에서 더 중증으로 발현된다.

#### ▲이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)

HeFH의 발생빈도는 약 500명당 1명 정도로 알려져 있으며 정상인에 비해 약 2~4배(200~400 mg/dL) 증가된 LDL-C 농도를 보여 20~30대의 비교적 이른 시기에 관상동맥경화증을 나타낸다. 한편, 중성지방은 정상이지만 올라가는 경우도 있다. 치료하지 않으면 60세경에 남자의 반, 여자의 15%가 사망할 수 있으므로 조기에 치료를 시작하여야 한다.

현재 진단은 임상 양상에 의존하고 있는데, 증가된 LDL-C, 정상 중성지방 농도를 보이는 type IIa 고지단백혈증(hyperlipoproteinemia)에서 건 황색종(tendon xanthoma), 가족력상 유사한 양상을 보이는 사람이 있는 경우에 의심할 수 있다. 그러나 type IIa 고지단백혈증을 보이는 경우는 FH 외에도 다유전인자성 고콜레스테롤혈증(polygenic hypercholesterolemia) 등이 있으며 갑상선기능저하증, 신증후군 등의 기타 대사 장애도 있어 감별을 요한다.

하지만, HeFH 환자의 약 75%만이 황색종을 나타내며, 10%정도에서는 중성지방이 증가된 경우가 있는 것으로 알려져 있기 때문에 임상 양상에만 의존하여 진단하는 것에는 한계가 있다. 따라서 FH의 확진을 위해서는 LDL 수용체 유전자 돌연변이에 대한 직접적 또는 간접적 유전자 진단이 필요하다.

## 속발성 고지혈증이란 무엇인가?

속발성 고지혈증은 어떤 병으로 인해서 다른 병이 그 병에 이어서 생기는 특성을 가지고 있으며, 대표적인 원인질환에는 당뇨병, 만성신부전증, 신증후군, 갑상선기능저하증이 해당된다. 다른 원인으로는 알코올, 담관성 간경화, 간외 담관폐쇄, 이노제, 베타-수용체 차단제, 에스트로겐 등이 알려지고 있다. 그중 고콜레스테롤혈증은 신증후군, 갑상선기능저하증, 급성 간혈성 포르피린증 등, 고중성지방혈증은 당뇨병, 만성신부전증, 비만, 전신홍반루프스, 지방이상증 등, 복합성 고지혈증은 신증후군, 갑상선기능저하증, 쿠싱증후군, 당뇨병 등이 원인이 된다.

## 지단백(lipoprotein)이란 무엇인가?

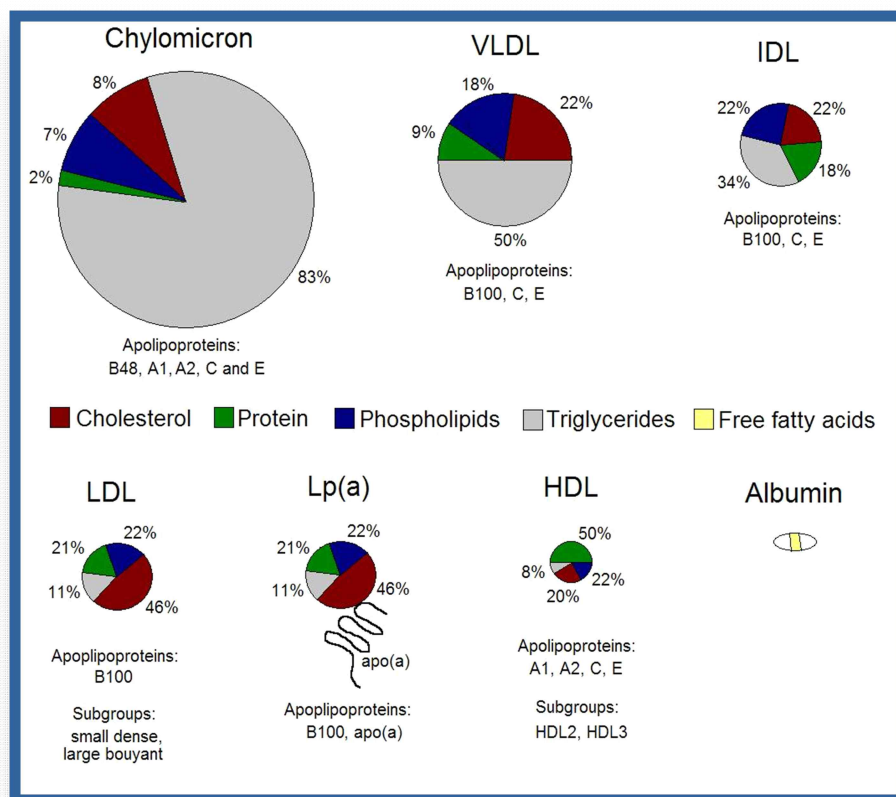
지단백은 혈중 콜레스테롤과 중성지방의 운반이 주된 역할이며 모양은 구형의 입자로 표면은 인지질과 유리 콜레스테롤 및 아포지단백(apolipoprotein)으로 구성되어 있고 내부는 중성지방과 에스테르화 콜레스테롤(cholesteryl ester)로 구성되어 있다. 이 중 지단백 표면을 구성하고 있는 아포지단백은 지단백의 구조를 안정화시키는 역할과 함께 지질을 용해시키고, 지단백을 해당 세포 수용체에 결합시키며 또 지질대사에 관련되

는 효소를 활성화 혹은 비활성화시키는 작용을 하고 있다.

이러한 지단백은 밀도와 구성성분 및 전기영동 양상에 따라 chylomicron (CM), 초저밀도지단백 (very low density lipoprotein, VLDL, prebeta), 중간밀도지단백(intermediate density lipoprotein, IDL, slow prebeta), 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL, beta), 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL, alpha) 및 lipoprotein (a) [Lp(a)]의 6 종류로 나누고 있다.

지단백은 혈액을 초원심분리할 때 비중에 따라 위에서 아래까지 분리된다. 비중이 제일 낮은 VLDL은 제일 위 층에 위치하고, LDL은 중간층에 위치하며, 비중이 가장 높은 HDL은 아래층에 위치한다. 이들 지단백은 단계적으로 대사되면서 지질의 이동과 대사 등에서 서로 다른 역할을 한다.

아포지단백은 지질과 결합하는 단백질 성분으로 지단백 표면에 위치하고 있으며 지단백을 인식하고 물리적 형태를 유지하기 위한 구조물이다. 즉, 아포지단백은 인지질과 상호작용하여 콜레스테롤 에스테르와 중성지방의 용해를 돕고, 지질과 여러 효소와의 반응을 조절하며, 세포 표면의 수용체와 결합하여 지단백의 다른 구성 성분들이 분해되는 속도를 결정하는 역할을 한다.



Lipoprotein and Apolipoprotein

## 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)는 어떤 약물치료를 하는가?

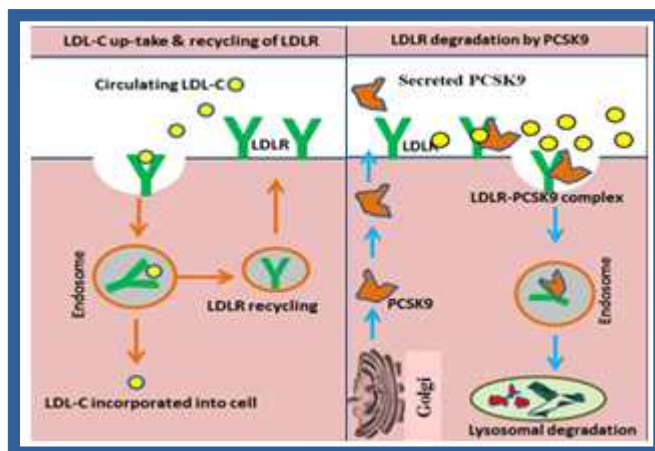
유럽죽상동맥학회(European atherosclerosis society, EAS)에 따르면, FH는 ▲가족구성원 중 FH로 진단받은 사람이 있는 경우 ▲성인 혈장 콜레스테롤 수치 310 mg/dL 이상 ▲소아 혈장 콜레스테롤 수치 230 mg/dL 이상 ▲초기 관상동맥 심질환 ▲건 황색종(tendon xanthomas) ▲가족구성원 중 급성 조기 심장사망한 사람이 있는 경우 등에 해당된다고 정의했다.

또한 치료 목표는 8~10세 소아의 경우 LDL-C 135 mg/dL 미만, 성인의 경우 FH가 없는 환자와 마찬가지로 100 mg/dL 미만이다. 단, 관상동맥 심질환이나 당뇨병이 있는 성인의 경우 70 mg/dL로 조절하도록 권고하고 있다. 소아의 경우 식습관 및 생활습관 개선이 가장 중요하고, 약물치료가 필요할 경우 저용량 statins를 사용하도록 했다. 반면, 성인의 경우 시작부터 고용량 statins로 엄격하게 콜레스테롤을 관리할 것을 강조했다. 따라서 일차적으로는 statins를 사용하며, statins만으로 목표치에 도달하지 못하거나 부작용이 생기면 ezetimibe를 사용할 수 있다.

## 전구단백질 전환효소 서브틸리신/케신 9형(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)은 무엇인가?

간세포(hepatocyte) 표면에 있는 LDL 수용체는 혈중에서 순환하고 있는 LDL-C (circulating LDL-C)와 결합하여 endosome에 의해 세포 안으로 들어와 LDL-C는 세포 내로 혼입되고, LDL 수용체는 재사용(recycling)된다.

Golgi에서 생성된 PCSK9은 세포 밖으로 나와 간세포 표면에 있는 LDL 수용체의 EGF-A domain (epidermal growth factor-like domain A) 부분과 결합하여 LDL 수용체-PCSK9 complex (LDLR-PCSK9 complex)를 형성하고, endosome에 의해 세포 안으로 들어와 lysosome에서 분해(degradation)된다. 결국 혈중에 LDL-C만 남게 되어 혈중 콜레스테롤 수치가 증가하게 된다. 특히, FH는 PCSK9 유전자에 의해 발현되는 PCSK9 단백질에 의해 LDL 수치가 높게 나타나는 유전질환이다.



PCSK9 and LDL receptor

(출처:  
www.researchgate.net)



## 프랄룬트와 레파타는 언제 어떻게 승인되었는가?

사노피 프랄룬트(Praluent™, 성분명: 알리로쿠맙, alirocumab)와 암젠의 레파타(Repatha®, 성분명: 에볼로쿠맙, evolocumab)는 PCSK9 (전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 저해제로 2015년 7월과 8월 각각 미 FDA로부터 승인되었으며, 프랄룬트는 국내에서 2017년 1월에 허가된 반면, 레파타는 아직 국내에 소개되지 않았다.

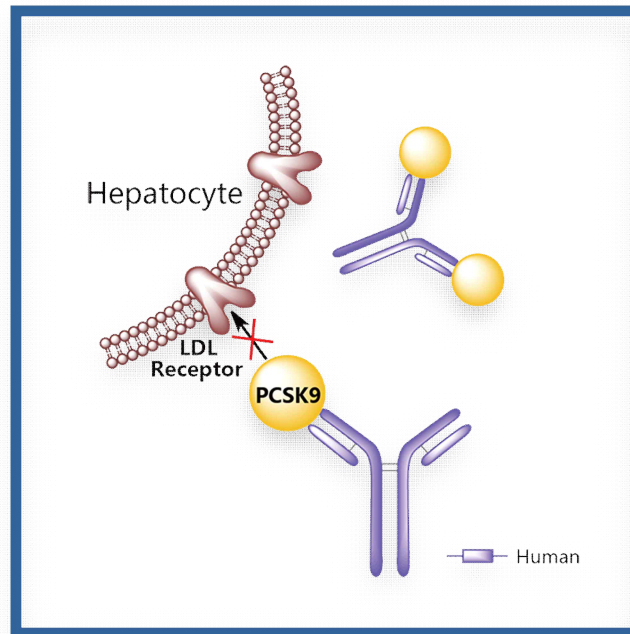
프랄룬트는 'LDL-C의 추가적인 저하가 요구되는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH) 또는 임상적으로 죽상경화성 심혈관계 질환의 성인 환자에 식이요법과 최대 내약성 statin 요법(maximally tolerated statin therapy)의 부가요법'으로 승인되었다.

레파타는 'LDL-C의 추가적인 저하가 요구되는 HeFH 또는 임상적으로 죽상경화성 심혈관계 질환의 성인 환자에 식이요법과 최대 내약성 statin 요법의 부가요법'에 추가하여 'LDL-C의 추가적인 저하가 요구되는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자에 식이요법과 기타 다른 LDL 콜레스테롤 저하요법(예, statins, ezetimibe, LDL apheresis)과의 부가요법'에도 승인되었다.

두 약제는 피하주사제 타입 콜레스테롤 저해제로서 기존의 statins로 LDL 콜레스테롤 수치를 조절할 수 없는 환자에게 사용할 수 있는데, 프랄룬트는 매 2주마다 75 mg 또는 150 mg, 레파타는 매 2주마다 140 mg 또는 매달 420 mg 자가 주사한다. 그러나 두 약제 모두 심혈관계 유병률 및 사망률에 대한 효과는 검증되지 않았다는 언급이 있다.

## PCSK9 억제제는 어떤 약리기전을 가지고 있는가?

PCSK9은 간세포(hepatocyte) 표면의 LDL 수용체(LDL receptor, LDLR)와 결합하여 LDLR-PCSK9 complex를 형성한다. 그러면 LDL 수용체는 혈중 LDL-C을 제거하는 역할을 수행하지 못하게 되어 혈중 LDL-C의 수치가 증가된다. 이에 PCSK9 억제제는 PCSK9 단백질을 표적으로 하여 작용하는 단클론 항체로서, 미리 PCSK9와 결합하면서 LDLR-PCSK9 complex를 차단한다. 그 결과, LDL 수용체는 혈중 LDL-C과 결합하여 제거함으로써 혈중 LDL-C 수치를 감소시킨다.



Evolocumab (출처: www.pharmacodia.com)

## PCSK9 억제제의 개발 동기는 무엇인가?

Statins는 LDL-C 저하 효과가 투여 용량에 비례하여 증가하지 않는 이유가 LDL 수용체를 감소시키는 PCSK9의 발현이 동시에 증가되기 때문이었다. 아울러 statins만으로 혈중 LDL-C 수치를 70~100 mg/dL 이하로 충분히 저하시켜도 여전히 심근경색과 같은 심혈관계 질환의 사건을 40% 정도밖에 예방하지 못하는 잔존 위험도(residual risk)가 있었다.

특히 FH는 현재까지 가능한 치료방법이 고용량 statins와 ezetimibe의 병합요법 정도이지만, LDL-C 수치가 심혈관계 질환의 위험도를 낮출 만큼 효과적으로 조절되지 않는 경우가 대부분이어서 치료에 많은 어려움이 있었다.

PCSK9 억제제는 lovastatin이 처음 승인된 1987년 이후 가장 영향력이 있는 약제로 statins 불내성이거나 statins로는 LDL-C 저하효과를 충분히 얻을 수 없는 환자에게 매우 효과적일 것으로 예상할 수 있다.

## 프랄렌트와 레파타는 어떤 임상연구가 진행되었는가?

### ■프랄렌트

#### ▲Study 1

모두 다른 지질강화제 복용에 관계없이 statins 최대용량에 내약성인 경우로 부가적으로 LDL 콜레스테롤 수



치의 저하가 요구되는 환자를 대상으로 시행하였다. 연구 결과, 24주에서 위약군 대비 프랄런트 150 mg 2주 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 -58% (95% CI: -61%, -56%;  $p$ -value: <0.0001)의 차이를 보였다.

**Table 2 Mean Percent Change from Baseline and Difference<sup>a</sup> from Placebo in Lipid Parameters at Week 24 in Study 1<sup>b</sup>**

Treatment Group	LDL-C	Total-C	Non-HDL-C	Apo B
<b>Week 24 (Mean Percent Change from Baseline)</b>				
Placebo	1	0	1	1
PRALUENT (150 mg)	-58	-36	-49	-50
Difference from placebo (LS Mean) (95% CI)	-58 (-61, -56)	-36 (-37, -34)	-50 (-52, -47)	-51 (-53, -48)
<sup>a</sup> Difference is PRALUENT minus Placebo				
<sup>b</sup> A pattern-mixture model approach was used with multiple imputation of missing post-treatment values based on a subject's own baseline value and multiple imputation of missing on-treatment values based on a model including available on-treatment values.				

#### ▲Study 2

Study 1과 같은 조건의 대상으로 시행한 연구 결과, 12주에서 위약군 대비 프랄런트 75 mg 2주 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 -46% (95% CI: -53%, -39%)의 차이를 보였다. LDL 콜레스테롤 수치의 저하가 더 요구되는 환자의 경우 150 mg으로 증량하여 12주 추가 연구한 결과, 위약군 대비 프랄런트 150 mg 2주 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 -43% (95% CI: -50%, -35%;  $p$ -value: <0.0001)의 차이를 보였다.

#### ▲Studies 3/4

모두 HeFH 환자로서, 다른 지질강하제 복용에 관계없이 statins 최대용량에 내약성인 경우로 LDL 콜레스테롤 수치의 저하가 부가적으로 요구는 환자를 대상으로 시행하였다. 연구 결과, 12주에서 위약군 대비 프랄런트 75 mg 2주 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 -48% (95% CI: -52%, -44%)의 차이를 보였다.

LDL 콜레스테롤 수치의 저하가 추가적으로 요구되는 경우, 프랄런트 150 mg으로 증량하여 12주 추가 연구한 결과, 위약군 대비 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 -54% (95% CI: -59%, -50%;  $p$ -value: <0.0001)의 차이를 보였다.

**Table 3 Mean Percent Change from Baseline and Difference<sup>a</sup> from Placebo in Lipid Parameters at Week 12 and Week 24 in Patients with HeFH (Studies 3 and 4 Pooled)<sup>b</sup>**

Treatment Group	LDL-C	Total-C	Non-HDL-C	Apo B
Week 12 (Mean Percent Change from Baseline)				
Placebo	5	4	5	2
PRALUENT (75 mg)	-43	-27	-38	-34
Difference from placebo (LS Mean) (95% CI)	-48 (-52, -44)	-31 (-34, -28)	-42 (-46, -39)	-36 (-39, -33)
Week 24 (Mean Percent Change from Baseline)				
Placebo	7	5	7	2
PRALUENT (75/up150 mg <sup>c</sup> )	-47	-30	-42	-40
Difference from placebo (LS Mean) (95% CI)	-54 (-59, -50)	-36 (-39, -33)	-49 (-53, -45)	-42 (-45, -39)
<sup>a</sup> Difference is PRALUENT minus Placebo				
<sup>b</sup> A pattern-mixture model approach was used with multiple imputation of missing post-treatment values based on a subject's own baseline value and multiple imputation of missing on-treatment values based on a model including available on-treatment values.				
<sup>c</sup> Dose was up-titrated to 150 mg Q2W in 196 (42%) patients treated for at least 12 weeks				

#### ▲Study 5

다른 지질강하제 복용에 관계없이 statins 최대용량 내약성인 경우로 LDL 콜레스테롤 160 mg/dL 이상이면 HeFH 환자를 대상으로 시행하였다. 연구 결과, 24주에서 위약군 대비 프랄런트 75 mg 2주 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 -36% (95% CI: -49%, -24%;  $p$ -value: < 0.0001)의 차이를 보였다.

#### ■레파타

▲임상적으로 죽상경화성 심혈관계 질환을 동반한 원발성 고지혈증(primary hyperlipidemia in patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease)

#### • Study 1

Atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 40 mg, 또는 simvastatin 40 mg을 사용한 atherosclerotic CVD 환자를 대상으로 시행하였다. 연구 결과, 12주에서 위약군 대비 레파타 120 mg 2주 1회 투여군과 420 mg 월 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 각각 -71% (95% CI: -81%, -61%;  $p$ <0.0001) 및 -63% (95% CI: -76%, -50%;  $p$ <0.0001)로 나타났다.

**Table 3. Effect of REPATHA on Lipid Parameters in Patients with Atherosclerotic CVD on Atorvastatin 80 mg, Rosuvastatin 40 mg, or Simvastatin 40 mg (Mean % Change from Baseline to Week 12 in Study 1)**

Treatment Group	LDL-C	Non-HDL-C	Apo B	Total Cholesterol
Placebo every 2 weeks (n=42)	7	2	5	4
REPATHA 140 mg every 2 weeks <sup>†</sup> (n=105)	-64	-56	-49	-38
Mean difference from placebo (95% CI)	-71 (-81, -61)	-58 (-67, -49)	-55 (-62, -47)	-42 (-48, -36)
Placebo once monthly (n=44)	5	5	3	3
REPATHA 420 mg once monthly <sup>†</sup> (n=105)	-58	-47	-46	-32
Mean difference from placebo (95% CI)	-63 (-76, -50)	-52 (-63, -41)	-49 (-58, -39)	-36 (-43, -28)

Estimates based on a multiple imputation model that accounts for treatment adherence

<sup>†</sup>140 mg every 2 weeks or 420 mg once monthly yield similar reductions in LDL-C

#### • Study 2

Atorvastatin 80 mg 단독 또는 ezetimibe 10 mg과의 병용요법을 한 atherosclerotic CVD 환자를 대상으로 시행하였다. 연구 결과, 52주에서 위약군 대비 레파타 420 mg 월 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 -54% (95% CI: -65%, -42%;  $p<0.0001$ )의 차이를 보였다.

**Table 4. Effect of REPATHA on Lipid Parameters in Patients with Atherosclerotic CVD on Atorvastatin 80 mg with or without Ezetimibe 10 mg daily (Mean % Change from Baseline to Week 52 in Study 2)**

Treatment Group	LDL-C	Non-HDL-C	Apo B	Total Cholesterol
Placebo once monthly (n=44)	2	3	0	3
REPATHA 420 mg once monthly (n=95)	-52	-41	-40	-28
Mean difference from placebo (95% CI)	-54 (-65, -42)	-44 (-56, -32)	-40 (-50, -30)	-31 (-39, -24)

Estimates based on a multiple imputation model that accounts for treatment adherence

#### ▲이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)

#### • Study 3

12주에서 위약군 대비 레파타 120 mg 2주 1회 투여군과 420 mg 월 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분율 변화가 기저치보다 각각 -61% (95% CI: -67%, -55%;  $p<0.0001$ )과 -60% (95% CI: -68%, -52%;  $p<0.0001$ )의 차이를 보였다.

**Table 5: Effect of REPATHA on Lipid Parameters in Patients with HeFH (Mean % Change from Baseline to Week 12 in Study 3)**

Treatment Group	LDL-C	Non-HDL-C	Apo B	Total Cholesterol
Placebo every 2 weeks (n=54)	-1	-1	-1	-2
REPATHA 140 mg every 2 weeks <sup>†</sup> (n=110)	-62	-56	-49	-42
Mean difference from placebo 95% CI	-61 (-67, -55)	-54 (-60, -49)	-49 (-54, -43)	-40 (-45, -36)
Placebo once monthly (n=55)	4	4	4	2
REPATHA 420 mg once monthly <sup>†</sup> (n=110)	-56	-49	-44	-37
Mean difference from placebo 95% CI	-60 (-68, -52)	-53 (-60, -46)	-48 (-55, -41)	-39 (-45, -33)

Estimates based on a multiple imputation model that accounts for treatment adherence

<sup>†</sup>140 mg every 2 weeks or 420 mg once monthly yield similar reductions in LDL-C

▲동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)

• Study 4

12주에서 위약군 대비 레파타 420 mg 월 1회 투여군의 경우 LDL 콜레스테롤 평균 백분을 변화가 기저치보다 -31% (95% CI: -44%, -18%;  $p < 0.0001$ )의 차이를 보였다.

**Table 6: Effect of REPATHA on Lipid Parameters in Patients with HoFH (Mean % Change from Baseline to Week 12 in Study 4)**

Treatment Group	LDL-C	Non-HDL-C	Apo B	Total Cholesterol
Placebo once monthly (n=16)	9	8	4	8
REPATHA 420 mg once monthly (n=33)	-22	-20	-17	-17
Mean difference from placebo 95% CI	-31 (-44, -18)	-28 (-41, -16)	-21 (-33, -9)	-25 (-36, -14)

Estimates based on a multiple imputation model that accounts for treatment adherence

그러나 레파타 투여군에서 비인두염, 상기도 감염증, 독감, 요통, 발적반응, 통증, 주사부위 멍, 발진 및 두드러기 등 알레르기 반응 등의 부작용이 빈도 높게 보고되었다. 그중 중증 알레르기 반응이 나타나는 환자들은 약제 사용을 중단한 후 의사의 도움을 받아야 한다고 권고하고 있다.

## 결론

현재 statins이 고콜레스테롤혈증 치료에 가장 많이 사용하고 있는 약제이지만, statins만으로 혈중 콜레스테롤 수치를 적절히 유지시키고 심혈관계 질환의 위험도를 줄이는 데에는 한계가 있다. 그 이유는 LDL 수용체를 감소시키는 PCSK9의 발현이 동시에 증가되기 때문이며, 따라서 statins에 PCSK9 억제제를 부가적으로 병용한다면 치료 효과를 상승시킬 것으로 예상할 수 있다.

2015년 PCSK9 저해제로 승인된 프랄런트(Praluent™, 성분명: 알리로쿠맙, alirocumab)와 레파타(Repatha®, 성분명: 에볼로쿠맙, evolocumab)는 PCSK9와 LDL 수용체와의 복합체 형성을 차단함으로써, LDL 수용체들이 혈중 LDL-C과 더 많이 결합하여 LDL-C을 세포 안으로 들어오게 하여 혈중 콜레스테롤 수치를 낮추는 기전을 가지고 있다.

이들 약제는 기존 치료로는 효과를 보지 못한 가족성 고콜레스테롤혈증(FH) 외에 statins 불내성, 치료저항성을 보이는 환자 등을 대상으로 한 여러 임상시험에서 유의한 LDL-C 저하 작용이 확인되었다. 또한 FH 외에도 심근경색이나 뇌졸중 등 LDL 콜레스테롤 수치를 추가로 낮춰야 할 필요가 있는 죽상경화성 심혈관계 질환자들에게도 효과적이었다.

이들 약제는 lovastatin이 처음 승인된 1987년 이후 가장 영향력이 있는 약제로서, statins 불내성이거나 statins으로는 LDL-C 저하효과를 충분히 얻을 수 없는 환자에 효과적이지만, statin과 ezetimibe 병용요법, statin과 PCSK9 억제제와의 병용요법의 비교에서 임상시험을 참조하여 PCSK9 억제제 병용요법이 ezetimibe 병용요법보다 심혈관질환 및 심혈관계 사망의 예후에 더 우수하다는 결과는 없다. 따라서 현재 PCSK9 억제제의 심혈관 예후에 관한 증거를 확보하기 위해서는 이에 대한 연구가 더 필요한 상황이고 현재 임상 중에 있다고 한다.

어쨌든 PCSK9 억제제는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자들이나 statins로 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추는 데 어려움이 있는 심장병 환자들을 위한 새로운 계열의 치료 대안이라는 점은 확실할 것으로 전망한다.

## 참고자료

미 FDA 허가사항

2015 이상지질혈증 치료지침 J Lipid Atheroscler 2015;4(1):61-92

대한내과학회지 : 제 58 권 제 3 호 2000

기타 인터넷 자료