



Pharmacotherapy Today

스타틴 시대를 넘어서는 새로운 지질 강하전략 PCSK9 억제제

저자 권기정
영남대학교 병원 약제부
약학정보원 학술자문위원

개요

LDL 콜레스테롤(LDL-C)은 심혈관 질환의 주요 위험 인자 중 하나로, 이를 조절하는 것은 심혈관 질환의 예방과 치료에 매우 중요하다. LDL 콜레스테롤(LDL-C)은 LDL 수용체에 의해 제거될 수 있는데 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9(PCSK9)는 이 수용체를 분해하여 혈중 LDL-C 수치를 증가시키는 역할을 한다. 이러한 기전에 기반하여, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9(PCSK9) 단백질을 억제하여 혈중 LDL-C 수치를 낮추는 주사제인 PCSK9 억제제가 개발됐으며, 최근에는 연 2회 투여로 LDL-C를 조절하는 새로운 주사제가 허가되어 치료의 편의성이 더욱 향상되었다.

본 리뷰에서는 PCSK9 억제제의 작용기전과 종류, 국내 허가사항 및 보험적용 기준, 그리고 주요 임상 연구를 통한 유효성에 대해 종합적으로 살펴보고자 한다.

키워드

LDL 콜레스테롤(LDL-C), LDL 수용체, PCSK9(protein convertase Subtilisin/Kexin type 9) 억제제, siRNA(small interfering RNA), evolocumab, alirocumab, inclisiran



| 서론

심혈관 질환은 전 세계 사망 1위 질환이자 국내 사망 원인 2위 질환이다. 고콜레스테롤 혈증은 죽상경화성 심혈관 질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 발생 위험을 증가시키는 가장 중요한 원인으로 작용한다. 한국지질·동맥경화학회에서 발표한 'Dyslipidemia Fact Sheet in Korea 2024'에 따르면 이러한 고콜레스테롤혈증 유병률은 23.4%로 빠르게 증가하고 있는 추세이다.

전 세계적으로 'The lower, the better' 라는 패러다임으로 LDL-콜레스테롤(LDL-C) 목표치는 하향 조정된 기준치를 권고하고 있다. 심혈관 질환의 주요 위험인자인 LDL 콜레스테롤을 낮추기 위한 경구용 약물로 스타틴(statin) 및 에제티미브(ezetimibe)가 있지만 경구약에 대한 복약 순응도가 낮아 목표 수치를 달성하고 유지하는 것은 현실적으로 쉽지 않다. 이에 2022년 이상지질혈증 진료지침에서는 스타틴(statin) 및 에제티미브(ezetimibe) 사용에도 목표 LDL-C를 달성하지 못할 경우에는 PCSK9 억제제 추가투여를 권고하고 있다.

| PCSK9 억제제

(1) 작용기전

PCSK9(protein convertase Subtilisin/Kexin type 9)은 세린 프로테아제(serine protease)이며, 단백질 분해 효소의 일종이다. 주로 간에서 생성되며 간세포의 표면에 있는 저밀도 지단백 수용체(LDL receptor)와 결합하여 LDL 수용체의 분해를 유도하여 혈장 LDL 콜레스테롤 수치를 높이는 역할을 한다. LDL 수용체는 혈액 중의 LDL 콜레스테롤을 제거하는 핵심적인 역할을 하는데, PCSK9가 LDL 수용체와 결합하면 수용체가 재활용되지 못하고 리소좀(lysosome)에서 파괴되어 혈중 LDL 콜레스테롤 수치가 증가하게 된다. 따라서 PCSK9의 작용을 억제하면 LDL 수용체가 간세포 표면에 더 많이 존재하게 되어 LDL 콜레스테롤 제거를 더 많이 할 수 있게 된다.

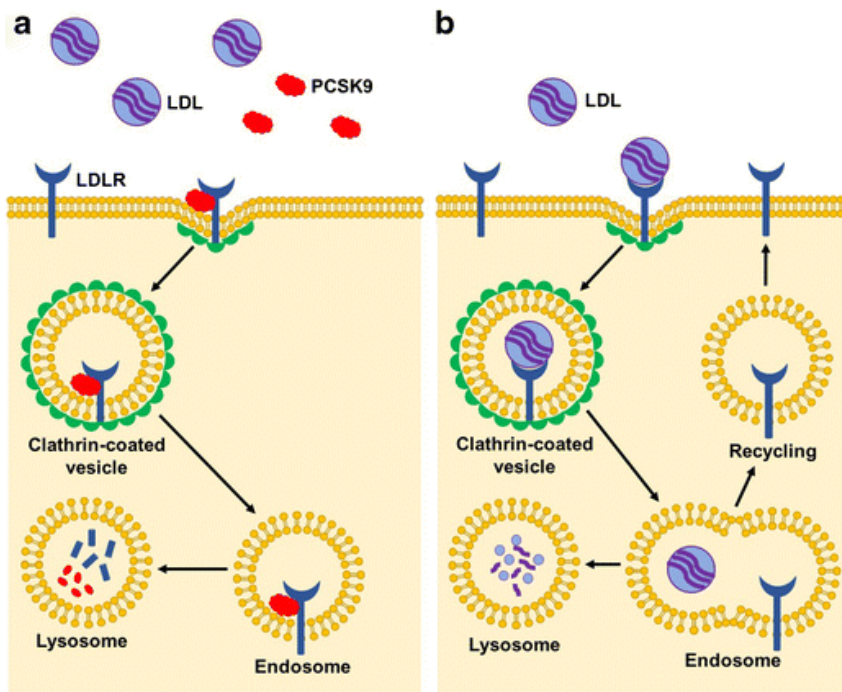


그림 1. PCSK9과 LDL receptor

(2) PCSK9 억제제의 종류

① 단일항체 기반의 단백질 직접 억제제

단일클론항체(monoclonal antibody, mAb)는 PCSK9 단백질을 직접 중화하는 방식으로, 혈중 PCSK9 단백질에 결합해 그 활성을 억제함으로써, LDL 수용체의 분해를 막고 LDL 콜레스테롤 제거가 원활히 이루어지도록 한다.

mAb 약물은 단백질 수준에서 작용하므로 일반적으로 2~4주 간격의 피하주사가 필요하며 약효의 발현이 빠르게 나타나 고위험군 환자에서 빠른 LDL 조절이 필요한 경우 효과적이다. 다만 항체 기반 약물은 체내 주사부위반응, 자가면역 등의 관리가 필요하다.

② RNA 기반 siRNA 치료제

siRNA(small interfering RNA)라고 불리는 짧은 가닥의 dsRNA(double strand RNA)에 의해 서열 특이적으로 유전자 발현이 억제되는 기전이며 다음과 같이 3단계 과정으로 설명할 수 있다.



√ 1단계: 표적인식

siRNA가 간세포로 전달되어 PCSK9 mRNA와 특이적으로 결합한다. siRNA가 실질적인 치료효과를 내기 위해서는 원하는 세포, 특히 간세포에 정확히 도달해야 하는데 이를 가능하게 하는 것이 GalNac(N-acetylgalactosamine) 기반 전달 시스템이다. GalNac은 삼중 단구조로 간세포 표면에 존재하는 ASGPR(asialoglycoprotein receptor)에 특이적으로 결합한 뒤, CME(clathrin-mediated endocytosis)를 유도하여 RNA 치료제를 세포 내로 효율적으로 유입되도록 한다. 따라서 GalNac은 RNA 약물에 간세포 주소 라벨을 부여한다고 표현할 수 있다. GalNac을 접합한 RNA 치료제는 정맥주사가 아닌 피하주사만으로도 간세포 타겟팅이 가능하므로 투여방식에서도 환자의 편의성을 높여준다.

√ 2단계: RISC 복합체 형성

새로 도입된 siRNA는 Dicer라는 효소에 의하여 잘린 후 RISC(RNA-induced silencing complex)에 결합하는데 이 과정에서 한 가닥 즉 guide strand만이 RISC에 남고 다른 가닥은 분해된다. 결합된 RISC는 마치 분자 가위처럼 작동한다.

√ 3단계: mRNA 분해

RISC는 PCSK9 mRNA를 탐색해 결합하여 절단시킨다. 절단된 mRNA는 번역되지 못하고 분해되어 결과적으로 간세포 내 PCSK9 mRNA의 유전자 발현 자체를 억제하게 된다. siRNA 플랫폼의 가장 큰 장점은 RISC 복합체의 재사용이다. RISC는 guide strand를 계속 유지한 채 여러 개의 mRNA를 연속적으로 억제할 수 있어 작은 용량으로도 강력하고 지속적인 효과를 나타낼 수 있다.

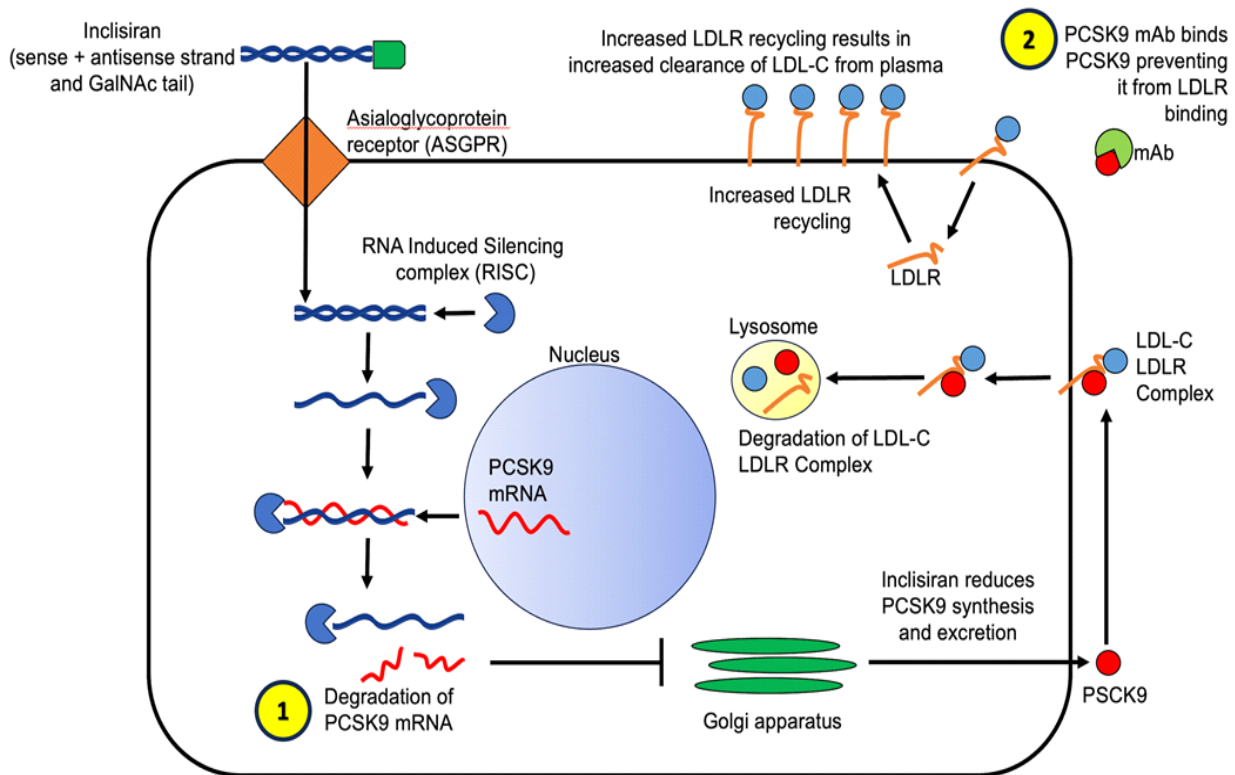


그림2. Mechanism of action for PCSK9-directed therapies and their approach to modulating PCSK9 via (1) inhibiting the function of PCSK9 or (2) by interrupting PCSK9 synthesis

단일항체 기반의 단백질 직접 억제제

(1) Repatha®(evolocumab)와 Praluent®(alirocumab) 약물 비교

항체 기반 약제로 Repatha®(evolocumab)와 Praluent®(alirocumab)가 있으며 2015년에 미국 FDA 승인을 받은 최초의 PCSK9 억제제이다. 우리나라에서는 2017년 4월 13일 Repatha®(evolocumab) 140mg이 식품의약품안전처 승인을 받았으며 2017년 1월 20일 Praluent®(alirocumab) 75mg, 150mg가 2023년 2월 13일에 300mg 제형이 추가로 식품의약품안전처 승인을 받았다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center



표 1. 단일항체 기반 약물 비교

성분	Evolocumab	Alirocumab
상품명	Repatha®(레파타주)	Praluent®(프랄런트주)
용량 및 제형	140mg prefilled syringe pen	75mg, 150mg, 300mg prefilled syringe pen
식약처 허가사항	1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 또는 혼합형 이상 지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여 -최대 내약용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질저하 요법과 병용 투여 -스타틴 불내성 환자에서 이 약 단독 또는 다른 지질 저하 요법과 병용 투여 2) 죽상경화성 심혈관계 질환 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환을 가진 성인 환자에서 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로 LDL-C 수준을 저하시킴으로써 심혈관계 위험을 감소시키기 위해 최대 내약용량의 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하 요법과 병용 투여	
	1) 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(H eFH)을 가진 만 10세 이상의 소아환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 다른 지질 저하 요법과 병용 투여 2) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(H oFH) 을 가진 성인 및 만 10세 이상의 소아 환자에서 다른 지질저하제와 병용 투여	
용법·용량	2주 1회 140mg 또는 월 1회 420mg 피하주사하며 420mg의 용량은 3개의 140mg pen을 사용하여 30분 이내에 연속하여 투여해야 한다.	2주에 1회 피하주사 투여하며 일반적인 시작 용량은 75mg이다. 단, LDL-C의 60% 초과 감소가 필요한 환자들에게는 2주에 1회 150mg, 또는 4주(1개월)에 1회 300mg 시작 용량으로 고려할 수 있다.
투여방법	적절한 교육 후에 환자가 자가 투여하도록 한다. 그 전에 의료진으로부터 적합한 피하 주사법을 교육받아야 한다. 주사전 최소 30분간 실온에 두어야 하며 투여 전에 용액을 검사해야 한다. 입자를 포함하거나 혼탁 또는 변색되었다면 용액을 주사하지 않는다.	환자 스스로 주사하거나 또는 보호자가 주사할 수 있다. 그 전에 의료진으로부터 적합한 피하 주사법을 교육받아야 한다. 이 약을 투여하기 전에 냉장고에서 꺼내 약 30 ~ 40분간 상온에 두어야 하고, 상온에 가까워지면 즉시 투여하여야 한다. 넓적다리, 복부 또는 상완 부위에 피하주사한다. 매 투여 시 마다 주사 부위를 순환하여 투여하는 것이 권고된다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center

	복부, 허벅지 또는 상완부에 피하로 투여하며, 주사부위는 번갈아 주사하고 피부가 무르거나, 멍들거나 또는 빨갛거나 딱딱한 부위에는 주사하지 않는다. 이 약은 정맥 또는 근육주사 하지 않는다.	일광화상, 피부 발진, 염증, 피부 감염과 같은 활성 피부 질환이나 상처가 있는 부위를 통하여 이 약을 주사하여서는 안 된다. 이 약을 다른 약과 동일한 주사 부위에 함께 주사하여서는 안 된다.
투여일을 놓친 경우	1) 놓친 투여일에서 7일 이내이면 즉시 해당 용량을 투여하도록 하고 그 후 환자에서 원래 정해진 스케줄을 따른다. 2) 놓친 투여일에서 7일이 경과한 때에는 • 2주 1회 투여 용량인 경우, 본래 예정된 다음 투여일에 투여하도록 한다. • 월 1회 투여 용량인 경우, 인지한 날 해당 용량을 투여하고 그날로부터 새로운 스케줄을 시작하도록 한다.	이 약의 투여를 잊은 경우 생각난 즉시 이 약을 투여하여야 하며, 이후부터는 기존에 정해진 투여일에 다시 투여하도록 한다.
부작용	비인두염, 상기도 호흡감염, 요통, 관절통, 인플루엔자, 주사부위반응(멍, 홍반, 출혈, 주사부위 통증 및 부종)	구강 인두통, 콧물, 재채기를 포함한 상기도 징후 및 증상, 가려움증, 주사부위반응(홍반, 가려움, 부기, 통증)
보관	1) 2 ~ 8℃에서 냉장 보관해야 하며, 얼려서는 안 된다. 2) 1회에 한하여 냉장고에서 꺼내어 차광을 유지한 상태로 25℃ 미만에서 최대 30일까지 보관할 수 있다. 즉, 냉장고에서 꺼낸 제품은 30일 이내 사용하거나 버려야 한다.	

(2) 보험적용기준

1) Repatha®(evolocumab)와 Praluent®(alirocumab)의 공통 보험 적용 기준이다.

① 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증

만 18세 이상의 성인 환자에서 다음 중 한 가지에 해당하는 경우에 추가투여 가능하다.

- 다 음 -

가. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증으로 확진된 경우

- 최대내약용량의 HMG-CoA reductase inhibitor와 ezetimibe를 병용 투여하였으나

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center



반응이 불충분한 경우(LDL-C 수치가 기저치 대비 50% 이상 감소하지 않거나 LDL-C ≥ 100mg/dL인 경우)

- 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 확진은 Simon Broome(2006)에서 possible 또는 Dutch(2004) 진단기준에서 probable 이상(6점 이상)에 부합하는 경우임

표 2-1. FH(Familial hypercholesterolemia, 가족성 고콜레스테롤혈증) 진단을 위한 Dutch Lipid Clinic Network 기준

‘Definite’ FH 은 ≥9, ‘Probable’ FH 은 6 - 8, ‘Possible’ FH 은 3 - 5 점이다.

	기준	점수
가족력	1 차 친척(부모, 형제, 자녀)에서 조기발생 (남자 <55 세, 여자 <60 세) 관상동맥 혹은 혈관질환이 있거나, 1 차 친척(부모, 형제, 자녀)에서 LDL 콜레스테롤 >95 퍼센타일인 경우	1
	1차 친척(부모, 형제, 자녀)에서 건 황색종 혹은 각막환이 있거나, <18세에 LDL 콜레스테롤 >95 퍼센타일인 경우	2
과거력	조기발생 관상동맥질환	2
	조기발생 뇌혈관 혹은 말초혈관질환	1
신체 소견	건 황색종	6
	각막환 <45 years	4
LDL 콜레스테롤 (치료 전)	>8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
	6.5 - 8.4 mmol/L (251 - 325 mg/dL)	5
	5.0 - 6.4 mmol/L (191 - 250 mg/dL)	3
	4.0 - 4.9 mmol/L (155 - 190 mg/dL)	1
DNA 분석	LDLR, APOB, 혹은 PCSK9 유전자에 기능성 돌연변이	8

(출처: 2022년 이상지질혈증 진료지침)

표 2-2. FH(Familial hypercholesterolemia, 가족성 고콜레스테롤혈증) 진단을 위한 Simon Broome 기준

Definite FH	아래 언급된 콜레스테롤 수치이면서 건의 황색종, 혹은 1차나 2차 친척 ¹⁾ 중에 이런 소견이 있는 경우, 혹은 LDLR, APOB, PCSK9 유전자 돌연변이가 있는 경우		
Possible FH	아래 언급된 콜레스테롤 수치이면서 다음 중 하나 이상에 해당할 경우 심근경색증 가족력: 2차 친척 ¹⁾ < 50 세 혹은 1차 친척 ¹⁾ < 60 세		
콜레스테롤 수치		TC	LDL-C
	소아	>6.7 mmol/L (260 mg/dL)	>4.0 mmol/L (155 mg/dL)
	성인	>7.5 mmol/L (290 mg/dL)	>4.9 mmol/L (190 mg/dL)

1) 1차 친척: 부모, 형제, 자녀; 2차 친척: 부모의 형제, 조카, 조부모, 손주, 이복형제

(출처: 2022년 이상지질혈증 진료지침)

나. 스타틴 불내성: 2개 이상의 기존 고지혈증 치료 약물(HMG-CoA reductase inhibitor 포함) 투여 후 근육 증상이 있으면서 creatine kinase (CK) 수치가 상승한 근염(Myositis) 또는 횡문근융해증(Rhabdomyolysis)이 발생한 경우

② 죽상경화성 심혈관계 질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)

초고위험군 성인 환자에서 최대 내약용량의 HMG-CoA reductase inhibitor와 ezetimibe를 병용 투여하였으나 반응이 불충분한 경우(LDL-C 수치가 기저 치 대비 50% 이상 감소하지 않거나 LDL-C $\geq$ 70mg/dL인 경우)에 추가투여 가능하다. 초고위험군(표3.)은 주요 ASCVD(atherosclerotic cardiovascular disease) 2개 이상이거나 주요 ASCVD 1개와 고위험요인 2개 이상인 경우에 해당된다.

표 3. 초고위험군 요인

주요 ASCVD	고위험요인
최근 1년 이내 급성 관상동맥 증후군	연령 65세 이상
심근경색 과거력(상기의 최근 1년 이내 급성 관상동맥 증후군은 제외)	주요 ASCVD가 아닌 관상동맥우회술이나 경피적 관상동맥 중재술 과거력
증상이 있는 말초동맥질환(ABI<0.85인 파행의 과거력 또는 이전의 혈관재생술이나 절단)	최대 내약용량의 HMG-CoA reductase inhibitor와 ezetimibe 투여에도 불구하고 LDL-C $\geq$ 100mg/dL인 경우

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

허혈성 뇌졸중 과거력	이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
복부대동맥류	당뇨병
	고혈압
	만성신장질환(eGFR 15-59mL/min/1.73m ²)
	현재 흡연
	울혈성 심부전 과거력

2) Evolocumab에만 해당하는 보험적용 기준이다.

① 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

: 만 12세 이상의 소아 및 성인 환자에서 다음 중 한 가지에 해당하고 최대 내약용량의 HMG-CoA reductase inhibitor와 ezetimibe를 병용 투여하였으나 반응이 불충분한 경우(LDL-C 수치가 기저치 대비 50% 이상 감소하지 않거나 LDL-C $\geq 70\text{mg/dL}$ 인 경우)에 추가 투여 가능하다.

- 다 음 -

가. 치료 전 총 콜레스테롤 $>500\text{mg/dL}$ 혹은 LDL-C $\geq 300\text{mg/dL}$ 이면서, 10세 이전에 cutaneous 혹은 tendon xanthoma가 발견되었거나 양쪽 부모님이 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 합당한 LDL-C 수치를 가지고 있는 경우

나. 유전자검사(LDLR, LDLR-AP1, APOB, PCSK9 등)로 확진된 경우

(3) 유효성 및 안전성 관련 연구

① Repatha®(evolocumab) 3상 연구

이중맹검, 무작위, 위약-대조군, 다기관 3상 임상인 FOURIER(Further Cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) 연구는 심혈관 질환 사건 감소 효과에 대해 'Repatha®(evolocumab)-스타틴 병용요법'을 '위약-스타틴 병용요법'과 비교한 연구이다.

FOURIER 연구에서는 'Repatha®-스타틴 병용투여군'은 1차 복합평가변수(불안정 협심증으로 인한 입원, 관상동맥 재관류술, 심근경색, 뇌졸중 발생 및 심혈관계 사망에 대한



복합평가변수)를 위약-스타틴 병용투여군 대비 15% 감소시켰으며(HR 0.85; 95% CI, 0.79-0.92, $P<0.001$), 2차 복합평가변수(심근경색, 뇌졸중 발생 및 심혈관계 사망사건에 대한 복합평가변수) 위험을 위약-스타틴 병용투여군 대비 20%(HR 0.80; 95% CI, 0.73-0.88; $P<0.001$) 감소시켰다. 또한, 한국인 181명을 포함한 아시아인 하위분석에서도 일관된 LDL-C 저하 효과가 확인됐다.

② Praluent®(alirocumab) 3상 연구

심근경색 및 불안정 협심증을 포함한 급성 관상동맥 증후군(Acute coronary syndrome, ACS) 환자를 대상으로 Praluent®(alirocumab)의 주요 심혈관 이상반응 및 사망위험 감소효과를 평가한 이중맹검, 무작위, 다기관 3상 임상인 ODYSSEY OUTCOMES 연구의 결과에 의하면 Praluent®(alirocumab)는 1차 유효성 평가변수인 관상동맥 심장질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 치명적 및 비치명적 뇌졸중, 입원이 필요한 불안정 협심증 등 주요 심혈관 이상반응(MACE, major adverse cardiac events)의 복합 위험을 위약군 대비 약 15% 감소시켰다(HR 0.85; 95% CI, 0.78-0.93, $p < 0.001$). 또한, Praluent®(alirocumab)는 위약군 대비 모든 원인의 사망(all-cause mortality) 위험 감소와 연관 가능성을 보였다(HR 0.85; 95% CI, 0.73-0.98, nominal $P=0.026$).

RNA 기반 siRNA 치료제

(1) Inclisiran(Leqvio®)

2021년 미국 FDA 승인을 받은 Leqvio®(렉비오프리필드실리지)는 siRNA(small interfering RNA) 기반 치료제이다.

①적응증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증을 가진 성인 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여



- 최대 내약 용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여

- 스타틴 불내성 환자 또는 스타틴 금기환자에서 단독 또는 다른 지질 저하요법과 병용 투여

② 용법 용량

1회 1 prefilled syringe(inclisiran으로서 284mg)를 피하 투여 후, 3개월 후 1회 투여 후, 이후부터는 6개월마다 투여한다. 이 약은 의료진에 의해 투여되어야 한다.

③ 투여일을 놓친 경우

- 투약을 놓친 기간이 3개월 이내인 경우, 투약을 놓친 시점에 바로 투여 후 예정된 일정 에 따라 투약한다.

- 투약을 놓친 기간이 3개월 이상인 경우에는 새로운 시작으로 투여를 다시 한다.

④ PCSK9 억제제 단일클론항체에서 치료 전환 시에는 PCSK9 억제제 단일클론항체의 마지막 용량 이후 2주 이내에 투여하는 것이 권고된다.

⑤ 20~ 25°C에 보관해야 하며 얼려서는 안된다.

⑥ 부작용으로는 주사 부위 반응(통증, 홍반, 발진 등), 관절통, 기관지염 등이 있다.

⑦ 2024년 6월 20일 식품의약품안전처 허가를 받았으며 국내에서는 건강보험 급여 적용을 위한 심사 절차가 진행 중으로 현재는 비급여로 사용되고 있다.

⑧ Leqvio®(inclisiran)는 총 환자 3660명을 대상으로 ORION-9, ORION-10, ORION-11 의 3상 임상시험을 진행하였다. ORION-9 임상은 이형가족성 콜레스테롤혈증(HeFH) 환자 대상으로, ORION-10 임상은 죽상동맥경화성 환자(ASCVD) 대상으로, ORION-11 임상은 ASCVD위험요소를 가진 환자 및 ASCVD 환자를 대상으로 18개월 동안 진행되었으며 연구 결과, 투여 510일 차 시점에 Leqvio®(inclisiran) 투여군의 LDL-C 수치는 위약군 대비 각 48%, 52%, 50% 감소했다.

한국인이 24% 포함된 아시아 환자 대상 임상 ORION-18에서도 연구 330일 차에 Leqvio®(inclisiran) 투여군은 위약군 대비 57.17%의 LDL-C 감소 효과를 보였다.



정리

본 리뷰에서는 PCSK9 억제제 작용기전과 종류, 허가사항, 보험적용기준, 유효성 관련 연구에 대해 알아보았다. 심혈관 질환의 주요 위험 인자인 LDL 콜레스테롤 수치를 낮추기 위한 노력은 오랫동안 이어져 왔으며, PCSK9을 타겟으로 한 주사제의 개발로 경구 치료제의 한계였던 복약 순응도와 약효 지속성 문제를 극복할 수 있는 새로운 치료 옵션이 제시되었다.

PCSK9 억제제는 LDL 수용체 분해를 막아 LDL-C의 제거를 증가시킨다. 현재 FDA 승인을 받은 PCSK9억제제는 Repatha[®](evolocumab), Praluent[®](alirocumab), Leqvio[®](Inclisiran)가 있다. 단일클론 항체 PCSK9 억제제인 Repatha[®](evolocumab)와 Praluent[®](alirocumab)는 단백질을 중화시키는 방식인 반면 siRNA인 Leqvio[®](Inclisiran)은 유전자 발현단계에서부터 PCSK9 생산을 직접 차단하므로 상대적으로 지속적인 효과를 제공할 수 있다. 이밖에도 PCSK9, ACL/AMPK, PPAR α , ApoC-III, ANGPTL3, Apo(a) 등을 타겟으로 하는 다양한 이상지질혈증 치료제가 개발 중에 있어 앞으로의 이상지질혈증 치료 패러다임에 중대한 변화를 예고하고 있다.



약사 Point

- 2022년 이상지질혈증 진료지침에서는 스타틴(statin) 및 에제티미브(ezetimibe) 사용에도 목표 LDL-C를 달성하지 못할 경우에는 PCSK9 억제제 추가투여를 권고하고 있다.
- 단일클론항체 PCSK9 억제제로는 Repatha®(evolocumab)와 Praluent®(alirocumab)가 있으며 2주 또는 4주에 1회 투여한다.
- Repatha®(evolocumab)는 투여일을 놓친 경우가 7일 이내이면 생각난 즉시 투여 후 원래 스케줄대로, 7일 이후이면 2주 투여는 다음 스케줄까지 기다려서 투여하며 월 1회 투여인 경우는 생각난 즉시 투여 후 새로운 스케줄을 시작하도록 한다.
- Praluent®(alirocumab)는 투여일을 놓친 경우 생각난 즉시 투여하고 원래 스케줄 대로 투여한다.
- siRNA PCSK9 억제제로는 Leqvio®(inclisiran)가 있으며 연 2회 투여라는 투여의 편의성이 장점이지만 아직 우리나라에서는 비급여이다.
- Leqvio®(inclisiran)는 투여일을 놓친 경우가 3개월 이내인 경우, 투약을 놓친 시점에 바로 투여 후 예정된 일정에 따라 투여하며 투약을 놓친 기간이 3개월 이상인 경우에는 새로운 시작으로 투여를 다시 한다.
- Repatha®(evolocumab)와 Praluent®(alirocumab)는 자가투여 가능하며 Leqvio®(inclisiran)는 의료진에 의해 투여되어야 한다.

참고문헌

1. 대한내분비학회소식지 2023년 소식지 겨울호 16권 5호
2. Current and emerging PCSK9-directed therapies to reduce LDL-C and ASCVD risk: A state-of-the-art review, DOI: 10.1002/phar.4635, pharmacotherapy ACCP



3. 이상지질혈증 치료제의 최신동향, 약학정보원:
https://www.health.kr/Menu.PharmReview/View.asp?PharmReview_IDX=8213
4. Alnylam Comments on FDA Approval of Leqvio®, the First siRNA (RNAi Therapeutic) Approved to Reduce LDL-C, Alnylam, 2021.12.22
5. NEJM Illustrated Glossary:
https://illustrated-glossary.nejm.org/term/small_or_short_interfering_rna_siRNA
6. Lexicomp
7. 제품별 허가사항(레파타, 프랄런트, 렉비오 제품설명서)
8. 보건복지부 보건복지부 고시_제2024-37호
9. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee.J Am Coll Cardiol. 2022 Oct 4;80(14):1366-1418.
10. 통계청 누리집
11. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
12. 'Dyslipidemia Fact Sheet in Korea 2024' 한국지질·동맥경화학회
13. Huo, Y, Lesogor, A, Lee, C. et al. ORION-18. JACC Asia. 2023 Nov 14;4(2):123-134. doi: 10.1016/j.jacasi.2023.09.006.
14. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al; ORION-10 and ORION-11 Investigators. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519. doi:10.1056/NEJMoa1912387
15. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al; ORION-9 Investigators. N Engl J Med. 2020; 382(16):1520-1530. doi:10.1056/NEJMoa1913805
16. [렉비오프리필드시린지(인클리스란나트륨)] 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템: n.edrug.mfds.go.kr



17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;376:1713-1722.
18. Anthony C.Keech, et al. Efficacy and Safety of Long-term Evolocumab Use in Asian versus Other Subjects: the FOURIER trial, American College of Cardiology Asia Congress 2018, Oral presentation
19. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-2107.
20. 이상지질혈증 진료지침 제5판, 한국지질·동맥경화학회 진료지침위원회
21. <https://blog.naver.com/sjloveu2/223858985220?trackingCode=rss>
22. Mach F, Baiguet C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC committee for practice guidelines; ESC national cardiac societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019;290:140-205.
23. Schmidt EB, Hedegaard BS, Retterstol K. Familial hypercholesterolaemia: history, diagnosis, screening, management and challenges. Heart 2020;106:1940-1946.