

Lp(a) 표적 치료의 임상적 검증 - Lp(a)HORIZON이 남긴 과제

국가신약개발사업단 R&D전략지원팀

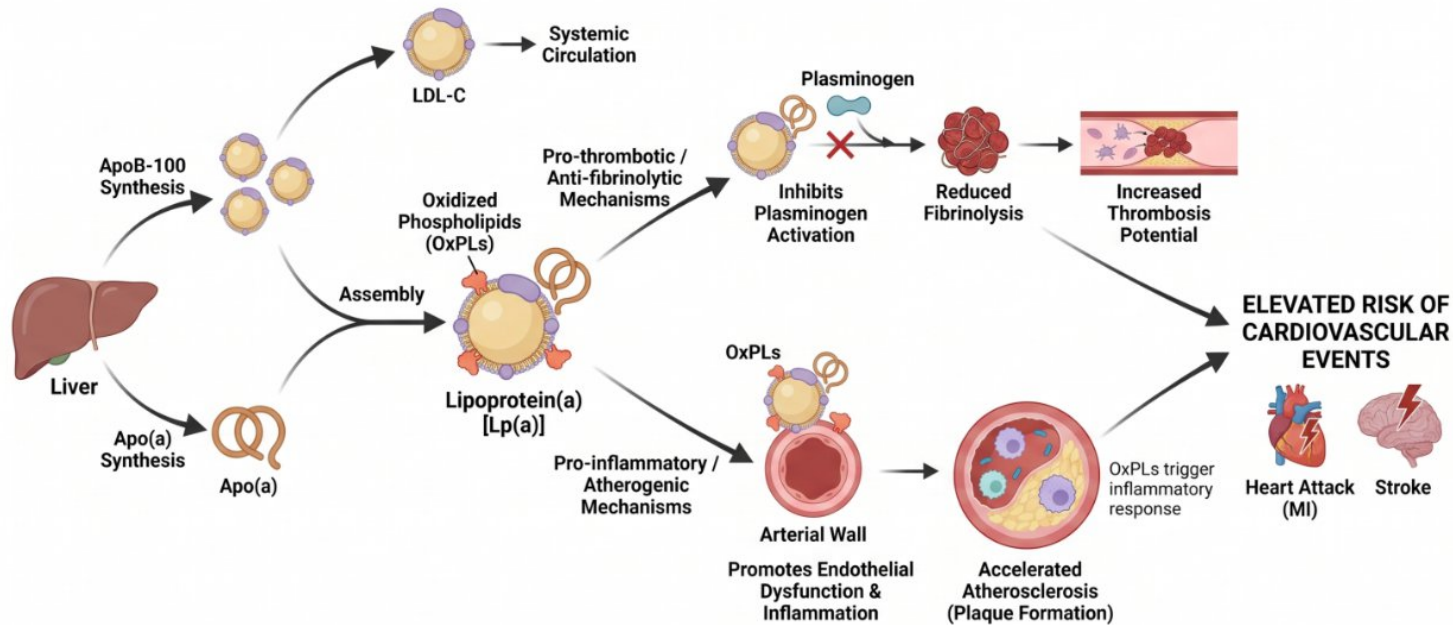
Overview

Xiaochi Sun et al.(2026)에 따르면 심혈관 질환의 치료의 방향은 기존의 ‘증상 완화 및 위험인자 조절’ 중심에서 기존 치료에 더해 질병의 원인 기전을 직접 표적하는 ‘질병수정(Disease-modifying)’으로 전환되고 있다. 이에 따라 높은 표적 특이성을 바탕으로 질병 발생 경로를 정밀하게 조절하고 비표적 효과를 줄일 수 있는 바이오의약품을 치료에 활용하려는 시도가 늘어나고 있다. 기존 저분자 약물로는 공략하기 어려웠던 단백질-단백질 상호작용 등의 표적을 공략할 수 있고 장기적 치료 효과를 제공하기 용이하다는 이점이 있기 때문이다. 기존 약물들이 혈압이나 혈당, 콜레스테롤, 심부전과 같은 기존의 질환 증세를 조절하는 데 초점이 맞춰져 있었던 반면, 단백질 및 항체, RNA 치료, 유전자편집, 세포치료 등의 바이오의약품은 질병을 만들어내는 원인으로 짚이는 병적 유전자 변이나 비정상적 RNA 발현, 단백질 축적, 심근세포 소실, 섬유화 경로 등을 표적해 수용체 길항작용, 유전자 보충 및 편집, 면역세포 재프로그래밍 등 다양한 개인 맞춤형 치료 옵션을 제공할 수 있다는 장점이 있다.

특히 지질대사 조절 장애로 인한 심혈관 질환 영역에서는 바이오의약품의 연구 개발이 이미 활발히 진행되고 있다. 바이오의약품에 의한 지질대사 조절은 주로 두 가지 매커니즘으로 이루어진다. 하나는 저밀도지단백 수용체(Low-density lipoprotein receptor, LDLR)의 활성을 높여 간의 지단백 제거를 촉진하는 것으로 Repatha(Evolocumab, α PCSK9 mAb, ASCVD)와 Praluent(Alirocumab, α PCSK9 mAb, ASCVD), Leqvio(Inclisiran, PCSK9-targeting siRNA, ASCVD additional LDL-C lowering)가 이미 승인을 획득한 바 있다. 다른 하나는 동맥경화 유발성 지단백질의 구성, 변형 및 대사 경로를 직접적으로 조절하는 것으로 ANGPTL3, ApoC-III, CETP, Lp(a) 관련 경로가 주된 연구 대상이다. ANGPTL3, ApoC-III은 Evkeeza(Evinacumab, α ANGPTL3 mAb, HoFH), Waylivra(Volanesorsen, ASO targeting ApoC-III, FCS) 등 바이오의약품 기반의 치료제가 이미 승인을 획득하였으며 CETP 또한 Ubeslo(Obicetrapib, CETP inhibitor, Hypercholesterolemia)와 같은 저분자 치료제가 이미 존재한다. 그러나 Lp(a) 관련으로는 지난 9월에 유력한 기대주였던 Pelacarsen(LPA mRNA-targeting ASO, Investigational for ASCVD risk reduction)이 임상3상 연구에서 1차 평가변수를 충족하지 못하였음이 발표되는 등 아직은 승인을 획득한 치료제가 존재하지 않는다.

이에 본고에서는 Lp(a)가 심혈관 질환의 치료 표적이 될 수 있다는 가설과 Pelacarsen의 Lp(a)HORIZON 3상 결과 발표내역을 함께 살펴보고, 혈중 Lp(a) 감소가 실제 심혈관 사건 감소로 이어지는지 판단하기 위해 고려해야 할 쟁점들을 검토해보고자 한다.

Lipoprotein(a), Lp(a)



(Source: The factors that could have contributed to Novartis' Lp(a) miss, *BioCentury*)

지단백(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]는 LDL 유사입자의 아포지단백 B-100(apoB-100)에 아포지단백(a)[apolipoprotein(a), apo(a)]가 공유결합 하면서 생성된다. Lp(a)는 LDL과 유사하지만 apo(a)가 추가로 결합된 형태이고 콜레스테롤과 산화인지질 등을 함유하고 있어 동맥 내에 플라크를 쌓이게 하고 혈전 형성, 혈관 염증을 촉진해 심혈관 질환을 유발하는 위험인자로 여겨진다.

혈중 Lp(a) 농도의 개인 간 차이 중 약 70~90%는 주로 *LPA* 유전자의 유전적 변이 때문인 것으로 알려져 있다. Kringle IV type 2(KIV-2) 반복 서열의 복제 수가 적은 사람은 간에서 apo(a) 분비가 더 많아 혈중 Lp(a) 수치가 더 높으며, 해당 수치를 높이는 특정 단일염기다형성(Single nucleotide polymorphism, SNP) 같은 변이도 존재하기 때문이다. 이처럼 개인별 농도는 대체로 유전적 요인으로 인하여 어린 시절부터 형성되어 성인기에는 비교적 안정적으로 유지되며, 식단이나 생활습관 등 후천적 요인의 영향은 크지 않은 것으로 본다.

약 125nmol/L($\geq$ 50mg/dL) 이상의 높은 Lp(a) 농도는 LDL-C 등 다른 위험인자와 별개로 죽상경화성 심혈관 질환(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 위험을 높이는 요인으로 여겨진다. Statin 및 PCSK9 억제제와 같은 일반적인 지질 저하제만으로는 Lp(a)의 농도가 유의미하게 조절되지 않기 때문에 Lp(a) 농도 감소와 심혈관 사건 감소가 연관성이 있을 것이라는 가설 아래 *LPA* mRNA를 특이적으로 표적하는 ASO 및 siRNA 등 RNA 기반의 심혈관 질환 치료제 개발이 주목 받고 있다. 현재 대표적인 Lp(a) 표적 후보물질로는 GalNac 접합 ASO인 Pelacarsen과 siRNA인 Olpasiran, Zerlasiran, Lepodisiran 등이 개발되고 있다.

Lp(a)HORIZON (NCT04023552)

Lp(a)HORIZON은 혈중 Lp(a) 농도를 저하시키는 Pelacarsen이 기존 심혈관 질환 환자의 추가 심혈관 사건을 예방하는지 확인하기 위한 글로벌 다기관 3상 임상시험이다. 혈중 Lp(a) 농도가 70mg/dL 이상이고 심근경색, 허혈성 뇌졸중 또는 증상성 말초동맥질환의 병력이 있는 환자 8,323명이 참여했다. 참가자들은 기존 치료를 받으면서 Pelacarsen 80mg을 피하주사하는 투여군과 위약군에 1:1로 무작위 배정되었으며 이중맹검 방식으로 진행되었다.

1차 평가변수는 4종의 심혈관 사건을 합친 복합지표(4-point MACE)였다. 각 사건은 1)심혈관 원인 사망, 2)Non-fatal Myocardial Infarction, 3) Non-fatal Stroke, 4)입원이 필요한 긴급 관상동맥 재관류술로 4종 중 하나의 사건이 발생할 위험을 투여군과 위약군 간에 복합적으로 비교하도록 설계되었다. 전체 시험군(Lp(a) $\geq$ 70mg/dL) 외 하위군(등록시점 기준 Lp(a) $\geq$ 90mg/dL)을 사전 지정하여 구분하였으며, 2.5년 추적관찰 및 누적 993건의 사건 누적을 종료 조건으로 설정되었다.

2026년 9월 4일, Novartis는 Pelarcarsen이 혈중 Lp(a)를 낮추는 약리학적 효과는 나타냈지만, 전체 시험군에서 위약 대비 1차 심혈과 복합 평가변수를 유의하게 감소시키지 못했다고 발표했다. 다만 구체적인 사건 발생률, 위험비 및 시작 Lp(a) 90mg/dL 이상 하위군의 상세 결과는 아직 공개하지

않았으며 추후 학회에서 관련 데이터를 공개할 예정이므로 현 시점에서 공개된 정보만으로는 실패 원인을 특정하기는 어렵다. 그렇다면 Lp(a)는 낮아졌는데 왜 심혈관 사건은 줄지 않았는가? BioCentury는 이와 관련하여 3가지 관점에서의 질문을 제기하였다.

1) Target hypothesis와 Biomarker: 무엇을 측정해야 하는가?

첫번째 질문은 ‘Lp(a)가 치료를 통해 조절할 수 있는 질병의 원인적 표적인지, 그리고 현재 측정하는 Total Lp(a)가 치료 반응을 예측하기에 충분한 바이오마커인지’이다.

높은 Lp(a)와 심혈관 위험 간 관계를 뒷받침하는 유전학적·역학적·기전적 근거는 축적되어 있다. 그러나 Lp(a)HORIZON은 Lp(a) 농도 저감이라는 약리학적 효과가 기존 심혈관 질환 환자들의 심혈관 사건을 줄인다는 임상적 효과로 이어지는지 여부를 입증하지는 못했다. 때문에 Lp(a)가 치료를 통해 농도 조절이 가능한 심혈관 질환 발생의 직접적 원인인지, 아니면 원인이 아닌 단순히 향후 위험을 알려주는 지표로 해석되어야 할 지에 대해 검토해 볼 필요가 있다. 총 Lp(a) 농도는 치료 효과를 가장 많이 볼 가능성이 있는 환자를 식별하기에 적절하지 않은, 불완전한 바이오마커일 수 있다는 것이다. 이는 Lp(a) 농도가 질병 경로에 직접적인 역할을 한다는 유전학적·역학적·기전적 기존 근거와 상충한다.

이에 더해 바이오마커 자체의 문제에 대해서도 함께 고려해 보아야 한다. 혈중 Lp(a) 농도가 동일하더라도 입자에 결합한 apo(a)의 형태와 크기, 산화인지질의 양 등은 환자마다 다를 수 있다. 또한 mg/dL과 같은 질량 단위의 측정은 apo(a) isoform 크기의 영향을 받을 수 있어 Lp(a) 입자의 수와 구성을 충분히 반영하지 못할 가능성이 있다. 따라서 향후에는 단순한 total Lp(a) concentration을 넘어 어떤 특성을 가진 환자가 Lp(a) 저하에 실제로 임상적 이익을 얻는지 입증 가능하도록 보다 정교한 환자선별 및 바이오마커 전략을 수립할 필요가 있다.

2) Modulation depth: 표적 억제 깊이와 지속성은 충분한가?

Pelacarsen의 Lp(a)HORIZON 임상3상 실패가 Lp(a) 농도를 낮추었다는 사실 자체가 아니라 해당 표적을 억제한 정도와 관련되었을 가능성에 따라 제기된 ‘임상적 효과를 얻기 위해 필요한 Lp(a)의 저하 수준과 유지기간은 어느 정도인가’라는 두번째 질문에 대해 살펴본다.

Pelacarsen의 앞선 임상2상 시험에서는 고용량 투여군에서 최대 약 80%의 Lp(a) 감소를 보였으나, 임상3상에서 나타난 Lp(a)의 감소폭은 아직 공개되지 않았다. 때문에 이미 심혈관 질환을 앓고 있고 표준치료를 받고 있는 환자에게 추가적인 심혈관 사건 예방 효과를 보이기에 표적 억제 수준이

충분했는지는 현재로서는 판단할 수 없다. 반면 Amgen의 siRNA인 Olpasiran은 별도의 임상2상에서 약 98%의 Lp(a) 저감 효과를 보인 것으로 보고되었다. 심혈관 질환에 긍정적인 증상 개선 혹은 추가적인 사건 발생을 감소시키기 위해 필요한 적정 Lp(a) 농도의 저감 수준이 아직 밝혀지지 않았고 각각의 임상2상 시험에서 Pelacarsen과 Olpasiran의 효과를 직접적으로 비교하지는 않았지만, 임상2상 결과로 나타난 효능만 두고 보았을 때 siRNA인 Olpasiran이 더 효과가 좋은 것으로 볼 수도 있다. 때문에 BioCentury는 만약 Olpasiran이 임상 3상에서 성공한다면, siRNA와 ASO 간의 경쟁 에서 ASO 요법에 또 다른 타격을 줄 수 있을 것이라 말한다.

그러나 이는 더 깊은 수준의 표적 억제와 심혈관 사건 감소로 이어질 수 있다는 가설을 검증해 보아야 할 필요성을 제기할 뿐 서로 다른 시험의 수치를 단순 비교해 siRNA가 ASO보다 우수하다고 결론 내릴 근거는 아니다. Pelacarsen 임상3상인 Lp(a)HORIZON은 Lp(a) 수치가 70mg/dL 이상인 환자를 대상으로 진행되었으며, 90mg/dL 이상인 환자군을 별도로 포함했으나 Olpasiran 임상3상인 OCEAN(a)-Outcomes는 Lp(a)HORIZON보다 높은 Lp(a) 진입 기준인 200nmol/L 이상을 사용한다. 이처럼 두 약물은 서로 다른 연구 설계와 환자군에서 평가되었으므로, 이를 근거로 siRNA가 ASO보다 임상적으로 우수하다고 결론 내릴 수는 없다. 때문에 Olpasiran 이 임상적 유효성을 입증하더라도 이를 곧바로 siRNA가 ASO보다 우수하다는 근거로 해석하기보다는 환자 선정, 배경치료, 투여 일정과 평가변수의 차이 등을 함께 검토해야 하며, 약물 방식 자체의 우열을 가리려면 실제 Lp(a) 저하 폭과 지속기간, 대상 환자, 배경치료 및 평가변수의 차이를 함께 검토하는 등 보다 직접적인 비교 근거가 필요하다.

3) Patient & Timing : 치료 개입 시점이 너무 늦지는 않았는가?

세번째 질문은 ‘치료 대상 환자와 개입 시점은 적절하였는가’이다. 심혈관 outcome trial은 설계 시 사건 관찰에는 유리하지만 치료 개입 시점이 늦을 수 있는 secondary prevention 환자군과, 예방적 개입에는 적합하나 유효성 입증에 위해 대규모의 환자 모집과 장기간의 연구가 필요한 primary prevention 환자군 사이에서 환자군의 위험도, 개입 시점, 추적 기간을 전체적으로 고려해 선택해야 하는 구조적 어려움이 존재한다. 때문에 HORIZON의 실패 역시 Lp(a) 저하 전략 자체의 한계로 단정하기보다 해당 시험 설계 시 설정된 치료 대상과 개입 시점이 임상적 효과에 미친 영향을 함께 검토해야 할 필요가 있다.

Lp(a)HORIZON 은 Lp(a)가 수치가 높고 이미 심근경색이나 뇌졸중 등 주요 심혈관 사건을 경험한 secondary prevention 환자를 대상으로 수행되었다. Secondary prevention 단계에 개입할 경우 환자들의 심혈관 사건 발생률이 높아 비교적 짧은 추적 기간 내에 치료 결과를 확인할 수 있다는 장점이 있지만 환자들이 받아 온 기존 치료의 영향과 누적된 혈관 손상 문제는 Lp(a) 저하 치료의 임상적 효과 입증에 어렵게 한다. 시험에 참여한 환자들은

PCSK9 억제제나 지질저하 치료 등 기존 표준 치료를 받고 있는 경우가 대부분이었다. PCSK9 억제제는 LDL-C뿐 아니라 Lp(a)도 일정량 저하시킬 수 있기 때문에 Pelacarsen의 추가 투여에 따른 임상적 이점을 분리해 확인하기 어려웠을 가능성이 있다. 더군다나 고농도의 Lp(a)에 평생 노출되어 혈관 손상이 누적된 환자의 경우 치료제의 효과로 Lp(a) 농도가 감소되었더라도 이미 누적된 손상은 되돌리기 어렵다. 치료가 투약 이후 발생한 추가 손상의 진행을 늦췄다 하더라도 임상시험 기간 내 통계적으로 유의미하게 확인할 수 있을만큼 심혈관 사건 추가 발생률을 낮추지는 못했을 가능성이 있다는 뜻이다.

반면에 심혈관 사건이 발생하기 전의 primary prevention 단계에서 개입한다면 누적 손상이 심화되기 전 Lp(a) 저감 효과라는 치료 기전을 검증하기에 유리할 수 있다. 그러나 아직 심혈관 사건을 겪은 경험이 없는 사람은 임상시험 기간 중 사건이 발생할 확률이 상대적으로 낮으므로 치료군과 위약군의 차이를 확인하기 위해서는 훨씬 많은 수의 환자와 장기간의 추적관찰이 필요하다는 현실적인 어려움이 존재한다.

Insight: 표적 조절과 임상적 유효성에 대한 시사점

2026년 9월 8일, Novartis의 주가는 14% 하락해 137.70달러를 기록하며 시가총액 420억 달러가 감소했다. 같은 Lp(a) 표적을 대상으로 임상 3상 단계에 진입한 siRNA 후보 물질을 보유한 Amgen과 Eli Lilly 또한 각각 240억 달러 상당의 시가총액이 감소한 것으로 알려졌다. 이러한 즉각적인 시장의 변동은 Lp(a) 표적 자체가 문제일 수 있다는 투자자들의 우려가 반영된 것으로 보인다. 그러나 특정 임상시험의 결과만으로 표적의 과학적 타당성을 판단할 수는 없다. Pelacarsen의 3상 실패는 유전학적으로 뒷받침되는 표적과 약물이 표적의 수치를 낮추는 약력학적 지표 반응만으로 임상적 성공을 예측할 수 없다는 하나의 사례로만 보아야 한다. 해당 약물이 해당 임상시험에서 임상적 유효성을 입증하지 못한 것일 뿐 고농도의 Lp(a)가 심혈관 질환의 위험인자가 아니라거나 모든 Lp(a) 표적 치료가 실패한다는 의미는 아니다.

따라서 이번 결과만으로 Lp(a) 가설 자체나 Pelacarsen 이후의 다른 파이프라인들이 실패할 운명이라고 결론짓기에는 아직 이르다. BioCentury가 제기한 바와 같이 총 Lp(a) 농도가 치료 반응자를 충분히 가려내지 못했을 수도 있고 실제 억제 수준이나 치료 시점, 기존 표준치료가 결과에 영향을 미쳤을 수도 있다. Lp(a) HORIZON은 신약개발 과정에서 ‘좋은 표적’과 ‘좋은 PD 반응’만으로는 임상 성공이 보장되지 않으며, 바이오마커의 변화 자체뿐 아니라 그 변화가 실제 환자의 임상적 이익으로 이어지는지를 함께 검증하는 것이 중요함을 시사한다. 다만 Novartis가 HORIZON의 정량적 Lp(a) 저하 폭과 상세 사건 자료를 공개하지 않은 만큼 현재로서는 이러한 가능성 가운데 어느 요인이 결과에 영향을 미쳤는지 판단하기 어렵다. 후속 Lp(a) 치료제의 개발은 초기단계부터 다음의 표적-바이오마커-환자-치료시점-임상결과를 연결하는 비임상-임상 연결고리(Translational chain) 전체를

단계별로 검증할 필요가 있다.

먼저 치료 표적이 질병의 발생이나 진행에 실제로 관여하는지 여부를 확인하여 표적의 인과적 근거를 확보하고(Target causality), 후보물질이 해당 표적에 얼마나 효과가 있으며 그 효과가 얼마나 오래 유지되어야 하는지 표적의 억제폭과 지속시간을 먼저 확인해야 한다(Modulation depth). 같은 약물을 쓰더라도 환자 개인의 특성에 따라 치료 효능과 정도가 다르게 확인 될 수 있으므로 치료 가능성이 높은 환자를 적절하게 선별하고(Patient selection), 새로운 치료를 어느 시점에서 시작해야 할 지 고려해(Disease stage) 임상을 설계해야 한다. 기존 표준치료가 위험을 이미 낮춘 상태라면 새 약물의 추가 효과를 확인하기도 어려워질 수 있으므로 환자가 이미 받고 있는 기존 표준치료의 영향(Background SoC) 또한 살펴보아야 하며, 수치가 개선된 데이터를 확인했다면 표준치료에 약물을 추가했을 때 심근경색이나 뇌졸중 등 환자에게 실제로 중요한 사건이 추가로 발생하지 않았는지 진행이 더뎠는지 종합적으로 확인할 수 있어야 할 것이다.

<문의>

국가신약개발사업단 R&D전략지원팀

김효인 선임연구원 (inakim@kddf.org)

Reference

Novartis announces Lp(a)HORIZON Phase III topline results for pelacarsen in patients with elevated Lp(a) and established cardiovascular disease (CVD), *Novartis*

<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-lpahorizon-phase-iii-topline-results-pelacarsen-patients-elevated-lpa-and-established-cardiovascular-disease-cvd>

Biologics for cardiovascular diseases: from bench to bedside, *Sig Transduct Target Ther*

<https://doi.org/10.1038/s41392-026-02673-w>

Lipoprotein(a): Cardiovascular Risk and Emerging Targeted Therapies, *Am J Cardiovasc Drugs*

<https://doi.org/10.1007/s40256-026-00825-5>

Lipoprotein(a) and CKD: Insights into New Therapeutic Opportunities, *Clin J Am Soc Nephrol*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41329869/>

Lipoprotein(a) and Venous Thromboembolism: Association, Causality, and Medications, *Thromb Haemost*

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2674-5114>

Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial, *ClinicalTrials.gov*

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581303>

The factors that could have contributed to Novartis' Lp(a) miss, *BioCentury*

https://www.biocentury.com/article/660738?editionId=cmtxoscay8x1m07n5n2s8k9oo&editionType=weekly&utm_source=bcthisweek&utm_campaign=product&utm_medium=email