Korean J Gastroenterol Vol. 79 No. 3, 138-139
https://doi.org/10.4166/kjg.2022.028
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

RESEARCH UPDATE

비알코올 지방간염 치료제 라니피브라노의 제2상 임상시험 결과: 화려한 재기?

이세환

순천향대학교 부속 천안병원 소화기내과

The Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lanifibranor in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: Back in the Spotlight?

Sae Hwan Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Article: A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH **(N Engl J Med 2021;385:1547-1558)**

요약: 최근 비알코올 지방간염 치료제 개발을 위한 경주가 가열되고 있으나, 아직까지 제2상 및 제3상 임상시험의 문턱을 넘어서는 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다. Lanifibranor는 pan-peroxisome proliferator–activated receptors (PPARs) 길항제로서 인슐린 저항성 및 간섬유화 개선을 유도한다. 미국과 유럽의 다기관에서 백인을 대상으로 진행된 이번 연구는 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조군 제2상 임상시험으로서 선별과정에서 시행한 간조직검사 결과 간경변증으로 진행된 환자는 제외되었다. 일차 평가변수는 지방 변화를 따로 떼어 소엽염증 및 풍선변성에 중점을 둔 steatosis, activity, fibrosis (SAF)-A 점수 체계를 이용하여 상기 점수 2점 이상의 호전과 간섬유화의 악화가 없는 것으로 하였으며, 이차 평가변수는 간섬유화 악화가 없는 지방간염의 소실과 지방간염 악화가 없는 간섬유화 1단계 이상의 호전으로 설정하였다. 임상시험 결과 247명의 환자가 1:1:1로 lanifibranor 1,200 mg: lanifibranor 800 mg: 위약군으로 배정되어 24주간 투약을 받았으며, 이 중 76%의 피험자는 간섬유화 2단계 이상의 유의한 혹은 진행된 간섬유화가 동반되어 있었다. 일차 평가변수 달성 비율은 1,200 mg 투약군에서 55%로 위약군의 33%와 비교하여 통계적으로 유의하게 높았다(위험비 1.7, 95% 신뢰구간 1.2-2.3; p=0.007). 주목할 점은 상기 이차 평가변수에서 지방간염 소실과 간섬유화 호전을 동시에 보인 경우가 1,200 mg 투약군에서 35%, 800 mg 투약군에서 25%로 위약군의 9%와 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 있었다(1,200 mg군에서 위험비 3.9, 95% 신뢰구간 2.0-7.6, 800 mg군에서 위험비 2.5, 95% 신뢰구간 1.2-5.5). 또한 이러한 조직학적 소견의 호전은 간섬유화가 2단계 이상 진행된 참여자들에서 더 두드러졌으며, 103명의 제2형 당뇨병이 동반된 환자들에 대한 하위집단분석에서도 조직학적 소견의 호전은 전체 참여자와 비슷한 결과를 보였다. 약제와 연관된 중대한 이상반응은 위약군에서 2예가 보고되었으며, 각 시험군과 위약군에서 공히 3명의 피험자에서 중증 이상반응이 보고되었다. 비교적 흔한 이상반응으로 설사, 말초부종, 빈혈, 체중증가가 시험군에서 위약군에 비하여 더 흔하게 관찰되었다.

해설: 비알코올 지방간염의 병태생리는 복합적이고 다른 대사질환과의 상호작용도 고려해야 하기 때문에 현재 개발 중

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이세환, 31151, 천안시 동남구 순천향6길 31, 순천향대학교 부속 천안병원 간클리닉
Correspondence to: Sae Hwan Lee, Liver Clinic, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea. Tel: +82-41-570-3692, Fax: +82-41-574-5762, E-mail: stevesh@sch.ac.kr, **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-8320-5914

Financial support: None. Conflict of interest: None.

인 비알코올 지방간염 치료제들은 서로 다양한 표적들을 대상으로 연구가 진행되고 있다. 하지만 현재까지 어떤 약물도 50% 이상의 피험자에서 일차 치료 유효성을 충족하지 못하였다.[1] 대사증후군은 비알코올 지방간질환의 주요한 위험인자이며, 당뇨병과 비알코올 지방간질환은 서로의 발생 가능성을 높인다. 이를 근거로 인슐린 저항성을 표적으로 한 비알코올 지방간염 치료제 개발이 일찍부터 시도되어 왔으며 약 10년 전 PPAR-γ 길항제인 pioglitazone과 비타민 E를 이용한 제3상 임상시험 결과가 보고되었으나 임상시험 설계의 문제와 더불어 pioglitazone 투여군에서 조직학적 호전은 제한적이었고 일차 평가변수도 충족시키지 못하여 치료제로 승인 받지 못하였다.[2] 이후 전임상 연구를 포함하여 PPAR 길항제를 이용한 비알코올 지방간염 치료제 개발 시도들이 꾸준히 이루어져 왔으나, 최근 PPAR-α/-δ 길항제인 elafibranor를 이용한 임상시험 결과에서도 치료의향분석(intention to treat)에서 치료군이 대조군에 비해 평가변수에 관해 유의한 우월성을 보여주지 못하였다.[3]

2018년 미국 식품의약품청에서는 간경변증까지 진행되지는 않았으나 간섬유화가 동반된 비알코올 지방간염 환자 대상의 치료제 개발지침을 마련하였는데, 조직학적 소견의 개선을 구체화하여 간섬유화 악화가 없는 지방간염의 소실과 지방간염 악화가 없는 간섬유화 1단계 이상의 호전을 충족시킬 것을 권고하였다.[4] 이러한 목표가 달성될 경우 간경변증으로의 진행 및 비대상성 간경변증과 사망과 같은 치명적인 합병증으로 진행을 막을 수 있을 것으로 기대되기 때문이다.

본고에서 소개하는 제2상 임상시험의 결과는 pan-PPAR 길항제인 lanifibranor를 투여한 연구 결과로 임상시험 설계에서 제시한 일차 평가변수가 피험자의 55%에서 충족되었을 뿐 아니라 약물 허가기관에서 제시한 조직학적 소견의 개선을 충족한 의미 있는 연구이다. 현재까지 활발히 진행되어온 비알코올 지방간염 치료제 개발 연구에서 지방간염의 소실 혹은 간섬유화 1단계 이상의 호전 중 한 가지를 충족시킨 연구들은 있었으나 두 가지 조직학적 개선을 동시에 얻은 임상시험은 이 연구가 처음이다. 이는 PPAR-α/-δ/-γ 수용체 모두를 중등도 길항하는 lanifibranor의 약리학적 특성과 관련된 것으로 여겨지고 있고, 현재 이 약제를 이용한 제3상 임상시험이 진행 중에 있으며 2년 뒤 결과를 얻을 것으로 예상된다.

하지만 최근 기대되던 비알코올 지방간염 치료제 후보들의 다수가 제3상 임상시험에서 좌절을 경험한 것을 고려하면 이번 연구 결과도 조심스럽게 받아들일 수밖에 없다. 특히 PPAR 길항제의 경우 체중증가가 흔한 부작용인데, 이는 인슐린 저항성과 더불어 비알코올 지방간질환의 주요한 연관 질환인 비만의 조절을 어렵게 만들 수 있다. 또한 설사, 복통과 같은 소화기 부작용, 말초부종 그리고 빈혈이 비교적 흔한 점은 내약성 저하로 이어질 수 있다.

서두에서 언급하였듯이 비알코올 지방간질환의 발생기전은 매우 복합적인 것으로 여겨지고 있고, 이에 따라 개발 중인 치료제들의 표적들도 광범위하다. 최근 glucagon-like peptide-1 유사체인 semaglutide의 경우 비만 및 비알코올 지방간염 환자들을 대상으로 한 제3상 임상시험[5] 및 제2상 임상시험[6]에서 유의미한 결과를 얻은 것을 고려하면 향후 비알코올 지방간염 치료에서 복수의 표적을 목표로 하는 약물들의 병합치료 가능성도 기대된다.

REFERENCES

1. Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, et al. KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol 2021;27:363-401.
2. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;362:1675-1685.
3. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-α and -δ, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. Gastroenterology 2016;150:1147-1159.e5.
4. Anania FA, Dimick-Santos L, Mehta R, Toerner J, Beitz J. Nonalcoholic steatohepatitis: current thinking from the Division of Hepatology and Nutrition at the Food and Drug Administration. Hepatology 2021;73:2023-2027.
5. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med 2021;384:989.
6. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2021;384:1113-1124.