

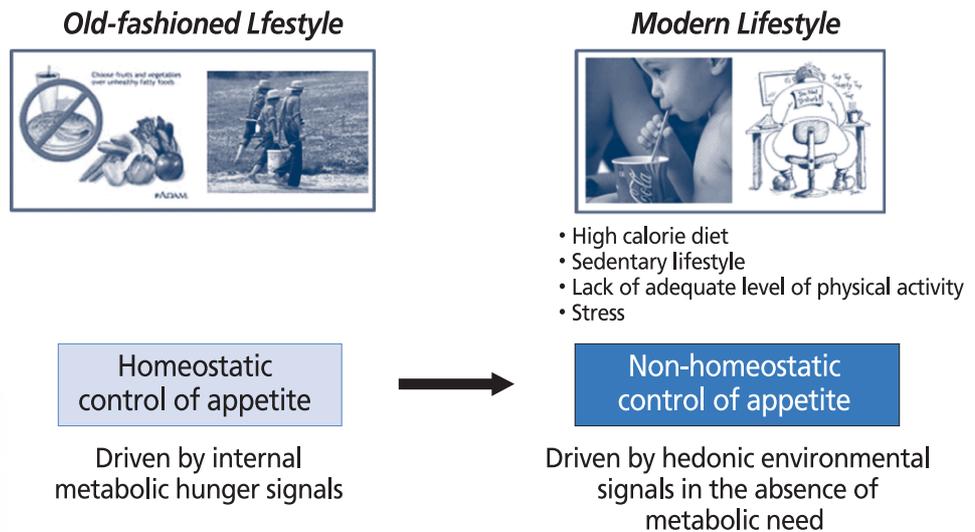
“심혈관계 안전성 초기에 평가해야

작용 기전 비슷한 희귀 질환 치료제로 개발하여 대사질환 신약으로 승인 성공 확률 높여야”

글_ 박수희 박사(노바티스 연구원, 심장 및 대사질환과)

인류는 생존을 위해 음식을 섭취해왔다. 또한 음식을 섭취하지 못할 때를 대비하여 열량을 축적시키는 기능이 강화되어 있다. 과거, 식품 부족 시대에는 음식을 구하기 위해 열심히 일을 했고 섭취된 열량은 힘든 노동으로 소모되어 살이 찌지 않았다. 그러나 열량이 축적되어 살이 찐 사람들은 이를 부와 덕의 상징으로 생각해왔다. 하지만 현대에는 음식을 쉽게 구하고 언제나 원하는 것을 먹을 수 있을 뿐 아니라 과거에는 거의 없었던 스트레스 해소나 쾌락을 위한 음식 섭취, 즉 음식 중독이라는 현상이 생겨났다. 이와 함께 현대인은 축적된 열량으로 비만 증세가 생겨났다. 이는 우리 식습관이 항상성 (homeostatic) 식사에서 비항상성 (non-homeostatic) 식사 형태로 전이 되었음을 나타내 주고 있다 (그림 1).

■ 그림 1. 식습관의 변화: 항상성 식사에서 비항상성 식사로의 전이

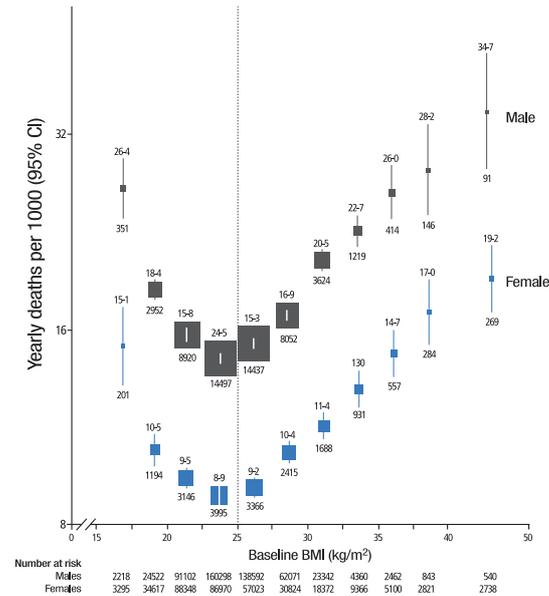


비만 인구의 수는 지난 30년 동안 급속히 증가하였는데 이는 과도한 음식의 섭취와 결핍된 운동이 그 주요인으로 작용하고 있다. 비만은 또한 인슐린 저항성, 고지혈증, 고혈압, 당뇨 및 동맥경화증과 같은 여러 대사 질환을 가져오기 때문에 현대인에게 있어 비만은 공공의 적이 되었다. 비만이

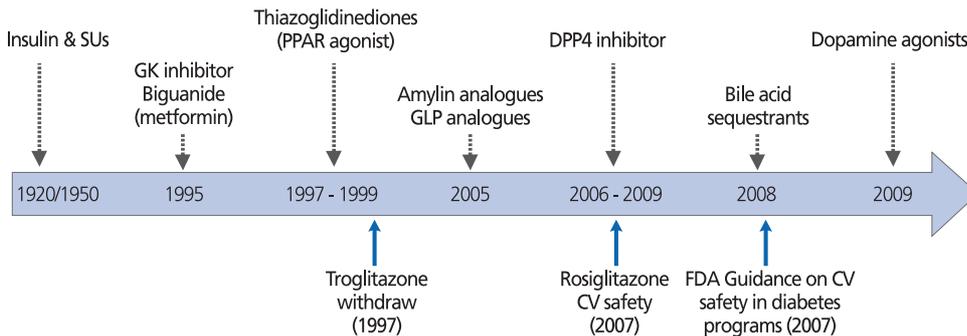
질병으로 인지되고 있는 미국의 경우 하루 성인 평균 섭취 열량은 30년 전에 비해 565kcal가 증가되었고, 이 증가된 열량은 비만 전염병 (obesity epidemics)에 실질적인 연관 관계가 있음을 보고하였다. 비만으로 인한 치사율을 보면 병적 비만인 (morbidly obese, BMI > 40 kg/m²)의 경우 생명이 최대 10년 이상 단축되었다(그림 2).

비만으로 인해 생겨나는 여러 질병 중 50% 이상이 당뇨를 가지고 있어 비만과 당뇨는 서로 떼어 놓을 수 없는 근접한 관계를 이루고 있다. 과거와 현재에 걸친 당뇨 치료제들을 보면 PPAR agonists인 glitazone class 약의 경우 간이나 심장 독성으로 환자가 사망하는 경우가 생기면서 아반디아 약이 회수되는 사례가 있었는데, 이는 결국 당뇨에 관련된 신약의 안정성에 심각한 우려를 유발하였고, 결국 2008년 FDA의 지침서에 앞으로 개발되는 모든 당뇨 신약의 심장 혈관 결과 시험 (cardiovascular outcome trials)을 임상 2-3 단계에서 요구하게 되었다(그림 3).

■ 그림 2. 사망과 비만의 상관 관계



■ 그림 3. 과거와 현재의 당뇨 치료제



따라서 많은 GLP-1 analogue나 DPP4 기능 억제제로 개발된 또는 개발 중에 있는 신약들은 현재 심장 혈관 결과 시험을 진행 중에 있으며 그 사례들을 표 1에 모아 보았다.

기존의 약보다 약효나 안정성이 우수한 신약 개발을 위해 최근 많은 제약 회사들은 더 빠르고 안전한 방법으로 신약 개발을 하고자 임상 실험 2-3단계에서 요구되는 심장 혈관 결과 시험을 우회하는 방법과 biology-guided 신약 개발 전략을 추구하고 있다. 이에 적합한 당뇨 및 대사질환 신약 개발의 최근 방향과 전략을 아래와 같이 정리하여 보았다.

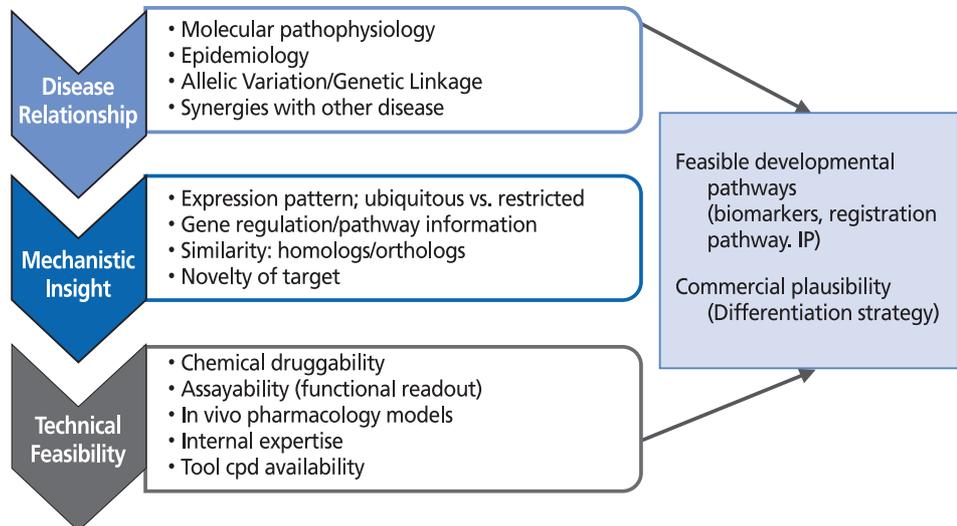
■ 표 1. 현재 진행 중인 당뇨 치료제의 심장 혈관 임상 결과 시험들

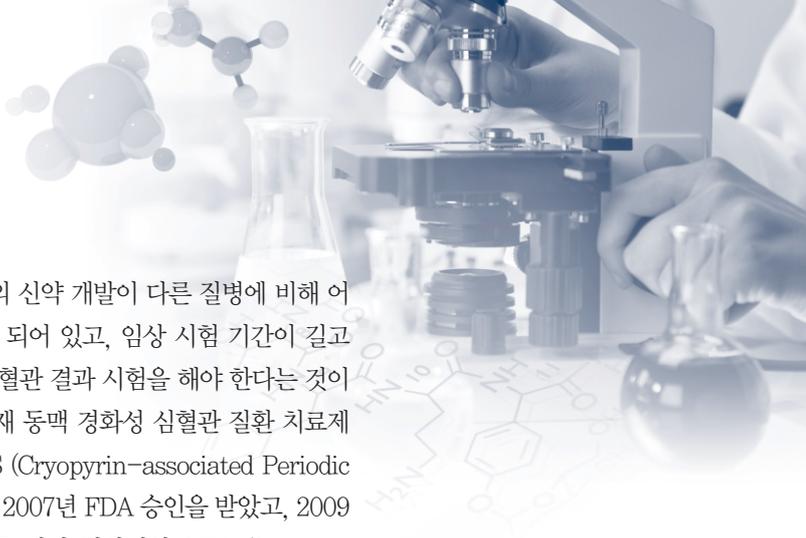
Trial	Company	Drug	Time of initiation	Duration (Start-End)
LEADER	Novo Nordisk	Liraglutide (GLP-1 analogue)	Post-approval	5 years (2010 - 2016)
EXSCEL	AstraZeneca	Exenatide (GLP-1 analogue)	Post-approval	5.5 years (2010 - 2017)
ELIXA	Sanofi	Lixisenatide (GLP-1 analogue)	Pre-approval	4 years (2010 - 2014)
SAVOR-TIMI 53	BMS	Saxagliptin (DPP4i)	Post-approval	4 years (2010 - 2014)
EXAMINE	Takeda	Alogliptin (DPP4i)	Pre-approval	Up to 4.75 years (2009 - 2015)
TECOS	Merck	Sitagliptin (DPP4i)	Post-approval	8 years (2008 - 2014)

- 기초 과학과 임상의 정보를 바탕으로 타깃을 선정한다.
- 타깃 선정시 병진의학 (Translational Medicine)의 도움으로 환자의 층화 (Patient Stratification) 및 임상 시험시 필요한 바이오 마커의 선정이 고려 되어야 한다.
- 타깃 선정 후 심혈 관계 안정성은 검증 초기 단계에서 동물 실험을 통해 빨리 평가 되어야 한다.
- 당뇨나 대사 질환에 속하지 않는 질환이라도 그 작용 기전이 비슷한 희귀 질환 치료제로 개발하여 대사질환 신약으로 승인 받을 성공 확률을 높인다.
- 새로운 혁신 기술이나 특정 타깃을 겨냥한 전달 방법 등으로 빠른 시일 내에 임상 시험에 임할 수 있는 방법 등을 고려 한다.
- Combination 치료를 고루하여 신약 개발의 효과를 최대화 시킨다.

신약 개발의 첫 단추는 얼마나 좋은 타깃을 선정하고 평가하는가에 달려 있다. 타깃은 알려져 있는 많은 정보의 생물학적 기반을 토대로 시작되며 이때 타깃과 질병과의 연관성, 작용기전의 통찰력, 기술적 타당성등을 고려 하여야 한다 (그림 4). 궁극적으로 어떤 특정 타깃을 선정 하였을 때 과연 신약으로 개발 될 수 있는지, 상업성이 있는지를 고려해야 할 것이며 이때 병진의학의 도움이 필요하다 (그림 4).

■ 그림 4. 타깃 선정시 고려 해야 할 사항들





동맥 경화성 심혈관 질환이나 다른 대사 질환 (당뇨 및 비만)의 신약 개발이 다른 질병에 비해 어려운 이유는 질병의 원인이 한가지가 아닌 여러 요인들로 구성 되어 있고, 임상 시험 기간이 길고 그 규모가 크다는 것, 그리고 마지막으로 임상 2-3상에서 심장 혈관 결과 시험을 해야 한다는 것이다. 이러한 어려운 과제들을 극복하는 사례가 노바티스에서 현재 동맥 경화성 심혈관 질환 치료제로 임상 3상에 있는 IL-1 항체이다. IL-1 항체는 처음에 CAPS (Cryopyrin-associated Periodic Syndrome)로 100만명에 한명 꼴로 생기는 희귀 질환 치료제로 2007년 FDA 승인을 받았고, 2009년 통풍 치료제로는 허가를 받지 못 했지만 2011년에 또 다른 희귀 질환병인 SJIA (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, 발생률 = 100,000명당 14명)으로 다시 승인을 받았다. IL-1 항체는 세 가지 다른 질환을 치료 할 수있는 신약이지만, 이 세 질환들은 모두 염증이 병인이라는 공통점이 있었다. 이와 같이 희귀 질환 신약으로 승인 받은 후 타깃의 효능과 안정성을 검증 할 수 있었기 때문에 위험 부담은 있지만 보상이 높다는 가능성을 보고 현재 동맥 경화성 심혈관 치료제로 2011년 부터 임상 3상 시험에 들어가 2015년에 그 결과를 볼 수 있다. 최근 주목을 받고있는 치료 방향으로 병용요법 (combination therapy) 이 있는데, 그 예가 여러가지 임을 상기하고 싶다. 기존에 널리 알려져 있는 combo therapy는 작용 기전이 서로 다른 두 약을 사용하는 방법이다. 이외에도 한 타깃이 여러 신호 전달 체계를 규제 한다거나, 치료의 간격 조절 방법, 또는 다단계 치료 (multi-staged therapy) 방법을 그 예로 생각 할 수 있다.

결론적으로 당뇨 및 대사질환의 신약 개발은 이미 알려져 있는 기초 과학과 임상의 많은 정보를 토대로하여 병진 의학과의 협조로 시작 되어야 한다. 타깃을 선정하고 검증하는 과정에서 심혈관 안정성은 비임상 실험 초기 단계에서 평가되어야하고, 당뇨나 대사질환이라 규정되어 있지는 않으나 작용기전이 비슷한 다른 질환 치료제로 시작하여 당뇨 및 대사질환 치료제로 쓸 수 있도록 우회함으로써 임상에서 요구되는 심장 혈관 결과 실험에 대한 성공 확률을 높힘은 물론, 그 기간을 단축시킬 수 있는 방법을 고려 할 수 있다. 성공적인 타깃의 선정 및 평가는 기업, 학교, 그리고 병원의 적극적인 참여 및 공동 연구가 필요하며, 특히 당뇨의 신약 개발은 임상에서 요구되는 심장 혈관 결과 시험 기간을 단축 또는 우회하는 여러 가지 방법들이 고려 되어야 할 것이다. ■