

최근 개발하고 있는 2상 및 3상 항당뇨병 약제의 현황

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

김 정 국

Recent Developments of Anti-diabetic Agents Undergoing 2 and 3 Phase Clinical Trials

Jung Guk Kim

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine

서 론

최근 당뇨병 신약들이 많이 출시가 되고 있고 또 여러 제약사, 벤처 기업들에서 당뇨병과 관련된 새로운 약들을 개발하고 있는 것으로 추측된다. 그러나 이러한 것은 회사의 기밀에 속한 부분이 많아서 접근하기 힘들고, 또 자세한 내용은 공개된 지면에 다루기 어려운 점이 있을 것으로 판단된다. 따라서 아래 언급된 내용들은 제약사들의 기밀과 관련이 없는 것으로 인터넷(<http://www.clinicaltrials.gov>)과 논문 검색을 통해 정보를 파악한 것임을 밝혀둔다. 현재 새로이 출시되거나 2상, 3상 시험 중에 있는 당뇨병 관련 약제들은 대다수가 DPP-4 억제제와 GLP-1 유사체들로서 이들 약제는 이미 약리작용이 잘 알려져 있어 소개에서 제외하였다. 아래 언급한 몇 가지 약제는 인크레틴과는 기전이 전혀 다른 것으로 향후 출시가 될 가능성이 있어 간단히 살펴보고자 한다.

임상시험 중이거나 개발예정 약제들

1. Canakinumab (ACZ885)

Canakinumab은 IL-1 β 단일클론항체로 개발되었다. 주요 약리기전으로는 IL-1 β 경로를 불활성화 시켜서 자가면역으로 유도된 염증을 억제하게 된다. 2009년 6월 familial cold auto-inflammatory syndrome과 Muckle-Wells syndrome 치료에 대해 FDA 승인을 획득하였다. 최근 이 약제는 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환, 제1형, 제2형 당뇨병 및 안과적 질환에 대하여 임상 시험을 진행하고 있다. 임상시험 결과를 살펴보면 대부분 시험 대상자에서 심각한 부작용은 발생하지 않았고 내약성은 좋았다고 발표하였다. 다른 약제에 비해 1~2개월에 한 번씩 주사하므로 환자의 순응도가 좋은 장점이 있다[1].

현재 당뇨병 환자를 대상으로 진행되고 있는 Canakinumab 임상 시험으로는 메트포민 단독요법 치료 중인 제2형 당뇨병 환자에서 월 1회 Canakinumab 피하주사 시 용량 결정, 안정성, 유효성을 보는 다기관, 무작위, 대조군, 2상, 3상 연구가 진행 중이며 이외에도 죽상경화증을 동반하고 있는 제2형 당뇨병, 내당능 장애자를 대상으로 혈관 기능에 대한 효과를 관찰하는 연구가 준비 중에 있다.

2. SGLT-2 선택 억제제

당수송체는 세포막에 존재하며 세포밖의 포도당을 포획하여 세포내로 들어오게 하는데 중요한 역할을 담당한다. 체내에는 두 종류의 당수송체가 있으며 촉진확산에 의존하는 포도당 수송체인 glucose transporter (GLUT)와 나트륨/포도당 공수송체(sodium/glucose cotransporter, SGLT)가 있다[2].

SGLT는 6종류의 아형으로 분류되고 있으며 신체의 여러 부위에서 발현된다(Table 1). 신장에서 발현되는 나트륨/포도당 공수송체를 살펴보면 근위 신세뇨관의 앞쪽에 SGLT-2가 발현되어 90%의 포도당을 재흡수하며 나머지 10%는 근위 신세뇨관의 뒷부분에 발현되는 SGLT-1에 의해 재흡수가 일어난다[3]. 당뇨병이 아닌 정상인의 신사구체에서 투과되는 포도당은 1일 약 180그램 가량 되며 거의 100%가 인슐린의 도움 없이 SGLT-2와 SGLT-1에 의해 재흡수 된다(Fig. 1).

SGLT-2 억제제인 T-1095를 복용하면 신장으로부터 포도당 재흡수를 억제하여 혈당을 낮추며 췌장의 인슐린 분비를 회복시키고 근육과 간에서 인슐린 저항성을 개선시킨다고 알려져 있다[4].

SGLT-2 억제제는 인슐린 분비 작용이 없어 체중을 증가시키지 않고, 이론적으로 당배설을 통해 에너지 균형을 역전시켜 비만 당뇨병에 도움을 줄 수 있다. 또한 SGLT-2 억제제는 포도당뿐만 아니라 나트륨의 재흡수를 억제하는 이뇨

Table 1. Examples of sodium/glucose cotransporter

	Location	Known function	Known links to disease
SGLT1	Small intestine, heart, trachea and kidney	Actively cotransports sodium, glucose and galactose across the brush border of the intestine and proximal tubule of the kidney	Defect in SGLT1 transport may contribute to congenital glucose-galactose malabsorption syndrome
SGLT2	Kidney	Actively cotransports sodium and glucose in the S1 segment of the proximal tubule of the kidney	Defects in SGLT2 transport may contribute to renal glucosuria
SGLT3	Small intestine, uterus, lungs, thyroid and testis	Actively transports sodium (not glucose)	Unknown
SGLT4	Small intestine, kidney, liver, stomach and lung	Transport of glucose and mannose	Unknown
SGLT5	Kidney	Unknown	Unknown
SGLT6	Spinal cord, kidney, brain & small intestine	Transport of myo-inositol and glucose	Unknown

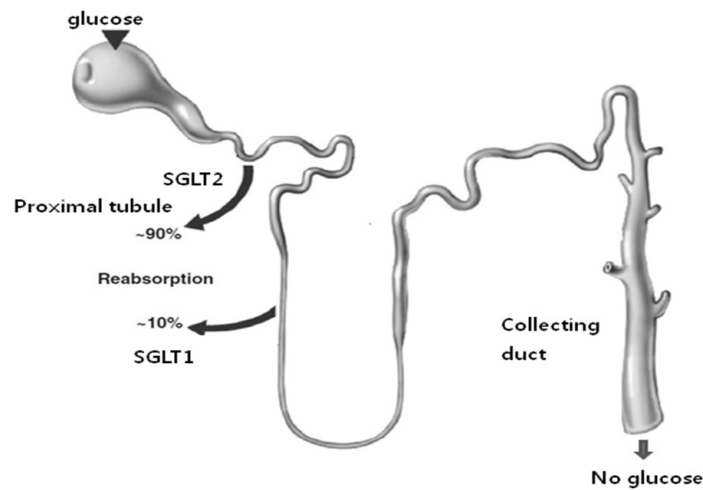


Fig. 1. Glucose transporters in the renal proximal tubule in normal individuals.

제의 역할도 가지고 있다. 인슐린의 작용이 없이 약리작용이 일어나므로 인슐린 요구량이 증가되지 않고 인슐린 저항성에 악영향을 미치지 않는다. 저혈당의 위험성도 없다. 그러나 포도당 배설로 인한 삼투성 이뇨로 다음, 다뇨 및 탈수 현상이 발생될 수 있으며 특히 소변 내 포도당 증가로 인한 비뇨기계 감염 위험이 증가할 수 있다[5].

현재 개발된 SGLT-2 억제제 중 임상 시험이 가장 많이 시행된 약제는 BMS-512148 (Dapagliflozin)로서 국내에도 임상시험이 시행되고 있으며, 이외에 TA-7284 (Mitsubishi Tanabe), GSK189075 (GSK), JNJ-28431754 (CANagliflozin, Johnson & Johnson), ISIS388626 (ISIS) 등이 개발되어 임상시험을 실시하고 있다.

3. DGAT1, SCD1 억제제

여러 종류의 약제들이 지방독성(lipotoxicity)/과영양상태(over nutrition)에 초점을 맞추어 개발되고 있다(Table 2).

이러한 약제들은 지방대사 경로에 중요한 영향을 미치는 효소들을 선택적으로 억제하는 기전으로 작용하여 당뇨병 환자들 뿐만 아니라 비만, 지방간, 고지혈증 등의 조절에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 기대가 된다[6].

특히 Stearoyl CoA desaturase (SCD-1), Diacylglycerol: Acyl transferase 1 (DGAT1) 등이 최근 연구가 되고 있는데, SCD-1을 억제하게 되면 지방 연소를 증가시키고 지방 생합성을 억제하여 체중감소 효과와 함께 전반적인 대사 기능을 개선시키며[7], DGAT-1를 억제한 경우는 비정상적인 위치의 지방 축적을 재편시켜서 체중 감소와 식후 지방 상승을 억제하는 효과를 나타내게 된다[8].

4. PPAR Dual Agonists

퍼옥시좀 증식 활성화 수용체(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)의 종류로는 PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- δ/β 3개의 아형이 있으며 PPAR- α 의 활성화는 중성지

Table 2. Fatty acid repartitioning targets

Target	Enzymatic function	Knockout mouse phenotype
Mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 (mGPTAT1) inhibition	Lysophosphatidic acid synthesis	Resist diet-induced obesity, hepatic steatosis, improved hepatic insulin sensitivity reduced DAG levels
Mitochondrial acyl CoA: monoacylglycerol acyltransferase-2 (MGAT2) inhibition	DAG synthesis	Resist diet-induced obesity, glucose intolerance, hypercholesterolemia and fatty liver
Diacylglycerol: Acyl transferase 1 (DGAT1) inhibition	DAG, TG synthesis	Resist diet-induced obesity, Improved whole body insulin, and leptin sensitivity
Stearoyl CoA desaturase 1 (SCD-1) inhibition	Introduce unsaturated bond into fatty acids at $\Delta 9$ position	Resist diet-induced obesity, hepatic steatosis, improve insulin sensitivity, increase AMPK activity
Acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) inhibition	Acetyl CoA \rightarrow malonyl CoA	Resist diet-induced obesity, despite increased food intake Improve insulin sensitivity

Table 3. The current status of preclinical and clinical progress of PPAR dual and pan agonists

Compound	Type	Target disease	Status
Muraglitazar	PPAR α/γ dual	Metabolic disorder and type2 DM	Discontinued in 2006 due to adverse cardiovascular events (MI, stroke, heart failure, TIA)
Tesaglitazar	PPAR α/γ dual	Type 1, 2DM, cardiac arrhythmia Lipid metabolic disorder	Discontinued in 2006 due to elevated Creatinine, \downarrow GFR, weight gain, anemia, leukopenia
Aleglitazar	PPAR α/γ dual	Type 2DM and metabolic disorders	Phase II clinical trial
Rivoglitazone	PPAR α/γ dual	Atherosclerosis and type 2DM	Phase II clinical trial
GW-677954	PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ pan agonist	Type 2DM	Phase II clinical trial
CRx-401 (bezafibrate)	PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ pan agonist	Type 2DM	Phase II clinical trial

방을 감소시키고 에너지 항상성을 조절한다. PPAR- γ 는 인슐린 감수성을 증가시켜 혈당을 낮추고 PPAR- δ 의 활성화는 지방산의 대사를 촉진시킨다[9].

과거에 사용되었던 경구용 혈당강하제들은 심혈관 합병증의 위험을 효과적으로 줄이지 못하였기 때문에 향후 개발되는 약제는 혈당강하 외에 이러한 부가적인 효과도 요구되고 있다. PPAR- α/γ 이중 효능제는 인슐린 저항성을 개선시키고 동시에 당뇨병성 심혈관 합병증을 예방하기 위해 개발이 되었다[10].

이미 임상 시험을 실시 했던 PPAR- α/γ 이중 효능제는 muraglitazar[11], tesaglitazar[12], ragaglitazar[13] 등이 있는데 일부에서 심혈관 위험성을 높이고 신장기능 저하, 비뇨기계 종양 발생의 위험이 관찰되어 임상시험이 중단되기도 하였다(Table 3). 최근에는 PPAR- δ 의 심장 보호효과가 알려지면서 PPAR- α/δ , PPAR- γ/δ 이중 효능제, PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ 전 효능제들이 개발되고 있다[14].

참 고 문 헌

- Asano T, Ogiwara T, Katagiri H, Sakoda H, Ono H, Fujishiro M, Anai M, Kurihara H, Uchijima Y: Glucose transporter and Na⁺/glucose cotransporter as molecular targets of anti-diabetic drugs. Curr Med Chem 11:2717-2724, 2004
- Balakumar P, Rose M, Ganti SS, Krishan P, Singh M: PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box? Pharmacol Res 56:91-98, 2007
- Buse JB: Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. Circulation 108:E57, 2003
- Church LD, McDermott MF: Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. Curr Opin Mol Ther 11:81-89, 2009

5. Hamren B, Bjork E, Sunzel M, Karlsson M: Models for plasma glucose, HbA1c, and hemoglobin interrelationships in patients with type 2 diabetes following tesaglitazar treatment. *Clin Pharmacol Ther* 84:228-235, 2008
6. Hughes TE: Emerging therapies for metabolic diseases--the focus is on diabetes and obesity. *Curr Opin Chem Biol* 13:332-337, 2009
7. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ: Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl* S27-S35, 2007
8. Nomura S: Renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for new anti-diabetic agent. *Curr Top Med Chem* 2010 [Epub ahead of print]
9. Paton CM, Ntambi JM: Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E28-E37, 2009
10. Pavankumar VV, Vinu CA, Mullangi R, Srinivas NR: Preclinical pharmacokinetics and interspecies scaling of ragaglitazar, a novel biliary excreted PPAR dual activator. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 32:29-37, 2007
11. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ: Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diabetol* 4:14, 2005
12. Waites CR, Dominick MA, Sanderson TP, Schilling BE: Nonclinical safety evaluation of muraglitazar, a novel PPARalpha/gamma agonist. *Toxicol Sci* 100:248-258, 2007
13. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF: Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 261:32-43, 2007
14. Zhao G, Souers AJ, Voorbach M, Falls HD, Droz B, Brodjian S, Lau YY, Iyengar RR, Gao J, Judd AS, Wagaw SH, Ravn MM, Engstrom KM, Lynch JK, Mulhern MM, Freeman J, Dayton BD, Wang X, Grihalde N, Fry D, Beno DW, Marsh KC, Su Z, Diaz GJ, Collins CA, Sham H, Reilly RM, Brune ME, Kym PR: Validation of diacyl glycerolacyltransferase I as a novel target for the treatment of obesity and dyslipidemia using a potent and selective small molecule inhibitor. *J Med Chem* 51:380-383, 2008