

NASH 치료제 글로벌 연구 동향

국가신약개발사업단 기획팀 진주연 연구원

Overview

비알콜성 지방간염(NASH, non-alcoholic steatohepatitis)은 비알콜성 지방간 질환(NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease)의 심각한 형태로 지방이 축적되어 잠재적으로 간 손상이나 간경화를 일으킬 수 있는 상태이다. American Liver Foundation 은 미국 성인의 약 5%가 NASH 를, 약 25%가 NAFLD 를 앓고 있다고 추정하고 있으며 관련 수요가 증가하고 있음에도 불구하고 현재까지 FDA 승인을 받은 NASH 치료제가 없는 상황이다.

AstraZeneca, Gilead Science 와 같은 글로벌 빅파마가 NASH 치료제 시장에 진출하려는 시도가 차례로 실패하였고, Intercept Pharmaceuticals 의 Ocaliva(성분명: obeticholic acid)는 2020 년에 이어 올해 또다시 NASH 치료제 FDA 승인에 실패했다. Ocaliva 의 승인이 무산되면서, Madrigal Pharmaceuticals 의 경구 NASH 치료제인 Resmetirom 에 관심이 쏠리고 있다. Resmetirom 은 진행 중인 임상시험(NCT03900429, 임상 3 상)에서 긍정적인 결과를 바탕으로 FDA 의 혁신 치료제 지정을 받았다.

이번 7 월 뉴스 다시 읽기에서는 NASH 치료제 개발 동향과 글로벌 제약사의 NASH 치료제 파이프라인을 살펴본다. 현재 NASH 치료제 후보 약물의 종류는 5 가지로 Farnesoid X 수용체(FXR) 작용제, 갑상선 호르몬 수용체(THR)- β 작용제, 글루카곤 유사 펩타이드(GLP)-1 작용제 및 퍼옥시좀 증식 활성화 수용체(PPAR), 섬유아세포 성장 인자(FGF) 21 작용제가 있다.

< NASH 치료제 글로벌 파이프라인 >

연번	성분명 또는 코드명	회사명	개발단계	모달리티	기전	비고
1	Ocaliva (Obeticholic acid)	Intercept Pharmaceuticals	Phase III (Inactive)	Small Molecule	Farnesoid X Activated Receptor(FXR) Agonist	불분명한 임상 효과와 부작용으로 '23. 05. FDA 승인 거절
2	Resmetirom	Madrigal Pharmaceuticals	Phase III	Small Molecule	Thyroid hormone receptor-β(THR-β) Agonists	'23. 04. FDA 혁신치료제 지정
3	Ozempic (Semaglutide) + (Gilead: Cilofexor + Firsocostat)	Novo Nordisk	Phase II	Recombinant Peptide	Glucagon Like Peptide 1 Receptor (GLP1R) Agonist	-
4	Cotadutide	AstraZeneca	Phase III (Inactive)	Peptide	Glucagon Like Peptide 1 Receptor (GLP1R) Agonist	환자모집 이슈 및 회사 전략 변경으로 중단
5	Lanifibranor	Inventiva SA	Phase III	Small Molecule	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha(PPAR α)Agonist	-
6	Pegozafermin	89bio	Phase III	Recombinant Peptide	Fibroblast Growth Factor(FGF) Receptor 1 Agonist	-

1. Ocaliva (FXR Agonist, Intercept Pharmaceuticals)

2016년 5월, FDA는 Ocaliva(Obeticholic acid)를 간 질환인 원발성 담즙성 담관염(Primary biliary cholangitis, PBC) 치료제로 승인하였으나 5년 후 심각한 간 손상과 담낭 염증, 담관 결석 및 당뇨병 발병과 같은 부작용에 대한 우려를 표명하며 사용을 제한했다. 2023년 인터셉트는 오칼리바의 NASH 적응증 확대를 신청하였으나 FDA 자문위원회(AdCom)는 12대 4로 승인에 반대 투표하였고 올해 6월 공식적으로 승인을 거절하였다.

인터셉트가 NDA 에 제출한 REGENERATE 임상 3 상은 2 단계 또는 3 단계 간 섬유증 환자를 대상으로 한 무작위 글로벌 3 상 연구이다. 18 개월의 중간 분석 결과, 고용량 투여군(OCA 25mg)은 1 차 평가변수인 간 섬유화가 개선되었으나 NASH 해소(Resolution) 지표에서는 차이가 없었으며 간 손상을 포함한 부작용이 발생하였다. 저용량 투여군(OCA 10mg)은 효능이 미미하여 오베티콜릭산의 유의성이 불확실하고 주요 1 차 평가변수도 충족하지 못하였다.

FDA 는 저용량에서의 불분명한 임상 효능과 고용량에서의 간 손상 부작용을 이유로 승인을 거절하였고, NDA 를 다시 제출하려면 REGENERATE 의 전체 평가가 완료되어야 한다고 밝혔다.

Intercept 는 승인 실패 이후, 희귀하거나 심각한 간 질환 치료제 개발에 대한 파이프라인을 강화하고 Ocaliva 의 NASH 임상 시험과 모든 투자를 2023 년 말까지 중단할 계획을 발표했다.

Ocaliva 를 포함한 FXR 작용제는 NASH에서 지질 및 담즙 대사 기능 장애의 주요 원인이 되는 FXR 발현 장애를 교정한다. NASH 파이프라인에서 FXR 작용제 단일 요법 및 병용 요법의 비중이 높기 때문에, Ocaliva 승인 거절은 향후 치료제 파이프라인에 변화를 가져올 것으로 예상된다.

2. Resmetirom (THR-β Agonist, Madrigal Pharmaceuticals)

마드리갈의 Resmetirom 은 경구투여 방식의 THR-β 작용제로, 오칼리바의 뒤를 이어 FDA 승인에 도전하고 있다. 레스메티롬은 긍정적인 임상 3 상 결과를 발표하면서 올해 4 월 FDA 로부터 혁신 치료제로 지정되었다. 마드리갈은 지난 6 월 30 일 NASH 치료제의 가속 승인을 신청하는 NDA 를 순차적으로 제출할 계획을 발표하였다.

마드리갈은 레스메티롬의 안전성과 내약성을 평가하기 위해 52 주간 이중 맹검, 위약 대조. 무작위 3 상 연구(NCT04197479)를 진행하였고, 간 섬유화와 NASH 해소에서 위약 대비 통계적으로 유의미한 개선을 확인하면서 1 차 평가지표를 달성하였다.

마드리갈이 긍정적인 결과를 발표한 후 THR 작용제를 개발에 대한 관심이 커지고 있다. THR-β은 지방분해 및 키토몬드리아 활성화 조절을 매개하여 간 기능을 유지하는 역할을 한다. 한편, 바이킹 테라퓨틱스(Viking Therapeutics)도 THR 작용제 'VK2809'의 임상 2 상 결과에서 간 지방량을 최대 51.7% 감소시킨 결과를 발표하면서 향후 NASH 치료제 분야에서 THR 작용제 연구의 귀추가 주목된다.

3. 그 외 NASH 파이프라인

NASH 환자의 핵심 문제인 인슐린 저항성을 표적으로 하는 GLP-1R 작용제 후보 약물들도 있다. 노보노디스크는 현재 GLP-1 작용제인 당뇨병 치료제 오젠퍍(Ozempic, 성분명: Semaglutide)을 길리어드 사이언스의 FXR 효능제 ‘Cilofexor’ 및 아세틸-CoA 카복실라아제(ACC) 억제제 ‘Firsocostat’ 와 함께 투여하는 병용 요법을 임상시험(2 상) 중에 있다. 한미약품이 지난 20 년 8 월 MSD 에 기술 수출한 Efinopegdutide 는 올해 6 월 FDA 패스트트랙으로 지정되었고, 유럽간학회(EASL)에서 24 주차에 투여 전 대비 간 경직도를 72.7%로 감소시키는 긍정적인 임상 2a 상 결과를 발표하였다.

한편 AstraZeneca 는 GLP-1R/글루카곤(GCG) 이중작용제인 Cotadutide 개발을 진행하고 있었으나, 환자모집 이슈 및 회사의 전략 변경으로 인해 지난 4 월 임상 2/3 상 시험 시도 중 연구를 중단하기로 한 상태이다.

89Bio 는 FGF21 유사제 약물인 Pegozafermin 으로 임상 2b 상 ENLIVEN 에서 긍정적인 중간 결과를 도출하였다. 89 바이오는 폐고자퍼민의 고용량 NASH 치료 약물개발 연구에 집중하였으며, 1 차 조직학적 종점에서 높은 통계적 유의성을 달성하였다. 30mg 투여군은 19%의 환자가 최소 1 단계 이상의 간섬유증 개선을 보였으며 위약 대비 21%의 환자가 섬유증 악화 없이 NASH 증상의 개선을 보였다. 44mg 투여군은 20%의 환자가 간섬유증 개선을 보였으며 위약 대비 24%의 환자가 NASH 증상의 개선을 보였다.

GLP-1R 과 FGF21 를 타겟한 이중작용제로는 유한양행이 베링거인겔하임에 기술 수출한 BI 3006337(국내 프로젝트명 : YH25724)가 있다. 베링거인겔하임은 올해 3 월 유럽 1 상 시험을 종료한 상태이다.

프랑스에 본사를 둔 Inventiva 는 PPAR 작용제인 Lanifibranor 로 NASH 치료를 시도하고 있다. PPAR 활성화는 염증성 사이토카인(interleukin-1 beta 및 TNF alpha) 및 케모카인의 점막 생산을 억제하여 간 내 지방의 감소와 염증을 개선한다. 인벤티바는 2025 년 하반기에 규제 제출에 사용될 임상 3 상 결과(NCT04849728)를 발표할 계획이다.

한때 기대를 모았으나, 실패한 PPAR 작용제로는 Genfit 의 PPAR α / δ 이중작용제인 Elafibranor 가 있다. 지난 20 년 5 월 엘라피브라노를 테스트한 RESOLVE-IT 임상 3 상 중간분석 결과, NASH 해소 1 차 총족점을 달성하지 못하였고 결국 그해 7 월 연구 종료를 결정하였다.

현재까지 인터셉트의 오칼리바, 아스트라제네카의 코타두타이드, 젠핏의 엘라피브라노 등이 NASH 치료제 개발에 실패하였고 노보노디스크의 오젠퍍, 한미약품/MSD 의 에피노페그듀타이드/MK-6024, 89 바이오의 폐고자퍼민, 베링거인겔하임의 BI 3006337 인벤티바의 라니피브라노 등이 최초의 NASH 치료제 타이틀을 차지하기 위해 임상연구 중에 있으며, 현재 가장 유망했던 NASH 치료제였던 인터셉트의 오칼리바의 FDA 승인이 올해 6 월에 좌절되면서 마드리갈의 Resmetirom 의 FDA 승인 여부에 관심이 쏠리고 있다.

<문의>

국가신약개발사업단 기획팀 진주연 연구원 (jyjin@kddf.org)

Reference

<https://pharma5.globaldata.com/NewsPartial/InsightDetails?ArticleId=9210>

<https://ir.interceptpharma.com/news-releases/news-release-details/intercept-announces-restructuring-strengthen-focus-rare-and>

<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/3/gilead-and-novo-nordisk-expand-nash-clinical-collaboration>

<https://www.evaluate.com/vantage/articles/analysis/spotlight/spotlight-whats-next-nash>