

당뇨병과 치료제 개발

(재)범부처신약개발사업단 윤선주 전문위원

1. 질환 개요

당뇨병은 유전적, 환경적 원인에 의해 인슐린 분비 감소 및 저항성 등과 같이 인슐린 분비에 문제가 있거나 인슐린의 기능에 이상이 생겨 혈액 속의 포도당이 세포로 전달/저장되지 못하고 혈액 중에 지나치게 많아져 혈당의 수치가 정상인보다 훨씬 높아지는 고혈당증(hyperglycemia) 증상을 보이는 심각한 대사성 질환이다. 당뇨병은 합병증을 포함하여 현재 우리나라 사망원인 중 4번째로 높은 것으로 알려져 있을 만큼 현대에 접어들면서 일반적으로 발생하는 심각한 만성 질병으로써 특히 선진국일수록 발생 빈도가 높다. 당뇨에 의한 다양한 합병증으로 인한 환자의 수명은 5-10년 정도 단축되는 것으로 보고되고 있다.

2. 당뇨병의 분류

당뇨병은 크게 제1형 당뇨병(Type 1 Diabetes: T1D), 제2형 당뇨병(Type 2 Diabetes), 임신성 당뇨병(Gestational Diabetes)으로 분류한다.

2.1 제1형 당뇨병(Type 1 diabetes)

제1형 당뇨병은 전체 당뇨병의 약 10%를 차지하는데 주로 소아에서 발생하며 췌장 β 세포의 파괴성 병변에 의해 인슐린이 분비되지 않아 발생된다. 따라서 제1형 당뇨병 환자는 평생 동안 인슐린 주사를 맞아야 하며, 식이조절과 정기적인 혈액검사를 통해 적절한 혈당이 유지되는지 확인해야 한다. 2001년과 2009년 사이에 미국에서의 20세 이하 제1형 당뇨병 발병률은 23% 증가하였다고 보고 되었다(SEARCH for Diabetes in Youth data issued by the Centers for Disease Control and Prevention).

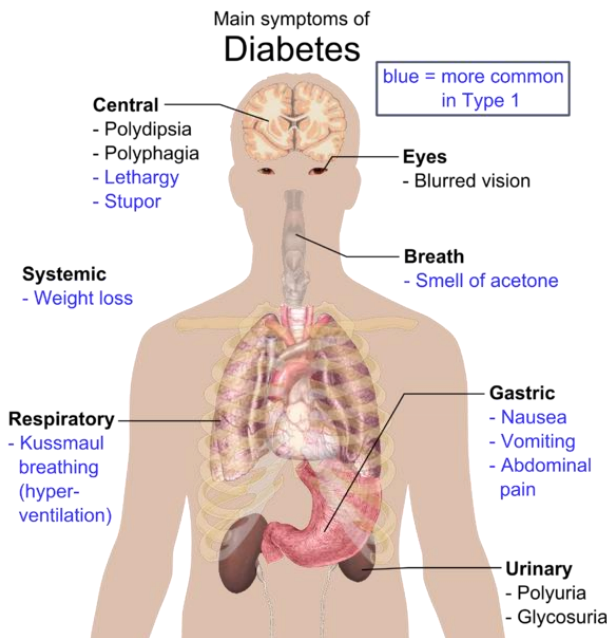
2.2 제2형 당뇨병(Type 2 diabetes)

제2형 당뇨병은 대한민국의 당뇨환자의 대부분을 차지하는데 주로 소아에서 발생하는 제1형 당뇨병과는 달리 주로 성인에서 발생하는데, 적절한 기능을 할 수 있는 충분한 양의 인슐린이 체내에서 분비 되지 않거나 세포가 인슐린에 반응하지 않는 인슐린 저항성으로 인해 생긴다. 체중감량, 건강식 섭취, 충분한 운동, 지속적인 혈당수치 체크를 통해 당뇨증세를 조절할 수는 있지만 이 질환은 진행성 질병이기 때문에 초기에는 약으로 조절 가능하나 점차적으로 증상이 악화되어 결국에는 인슐린 주사를 투여 받아야 한다. 과 체중 및 비만인 사람의 경우 체내로부터 심혈관/대사 시스템을 불안정하게 할 수 있는 화학물질을 분비되기 때문에 정상 체중인 사람에 비해 제2형 당뇨병으로 진행될 위험성이 훨씬 높은 것으로 알려져 있다. 제2형 당뇨병이 발병할 위험은 나이가 들수록 높아진다고 할 수 있지만 이는 체중이 늘어나고 물리적인 운동량이 줄어들기 때문으로 볼 수 있다.

2.3 임신성 당뇨병(Gestational diabetes)

임신성 당뇨병이란 이전에 당뇨진단을 받은 적이 없으나 임신 중에 체내에서 충분한 양의 인슐린이 생산되지 않아 점차적으로 혈당 수치가 점차적으로 올라가는 것을 일컫는데, 대부분의 임신성 당뇨 환자들은 운동과 식사요법을 통해 당뇨증세를 조절할 수 있으나 10-20%는 혈당을 조절하는 약물을 필요로 한다. 미리 진단되어 치료를 받지 못한 임신성 당뇨환자는 출산 중 합병증이 발생할 위험성이 매우 높아지며 평균보다 과체중의 아기를 출산할 수 있다. 임신 전에 동물성지방과 콜레스테롤을 과량 섭취할 경우 그렇지 않은 경우에 비해 임신성 당뇨병 발생 위험은 더 높아진다는 연구결과를 발표하였다 연구진(Nation Institutes of Health and Harvard University).

3. 당뇨병 증상 및 주요 합병증



당뇨병 초기의 특징적인 대표적인 증상으로는 다뇨(polyuria), 갈증(polydipsia), 식욕항진(polyphagia), 체중감소를 들 수 있다. 임상적인 증상으로는 요를 통한 당의 배설(glucosuria), 고혈당(hyperglycemia), 결구내당능 검사의 이상(abnormal glucose tolerance test), 무력증(asthenia) 등이 있다. 당뇨병은 고혈당 자체도 문제이지만 만성화될 때 동반되는 실명, 말기 신부전 등의 소혈관 합병증, 동맥경화, 망막변증, 케토산증(ketoacidosis), 신경변증(diabetic neuropathy) 등의 합병증이 보다 심각하며 고혈당이 지속됨에 따라 특징적인 혈관장애가 발생한다. 보통 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신부전증, 신경장해의 3대 합병증이 나타나며, 그 외에 동맥경화에 의한 뇌경색, 심근경색, 폐쇄성 동맥경화증의 위험율도 높고 기타 감염증에 걸리기도 쉬우며, 급성 합병증으로는 당뇨병성 혼수를 일으키기도 하기 때문에 지속적인 치료를 해야 되는 대표적인 만성질환의 하나이다.

4. 발병 원인

앞서 서술한 바와 같이 당뇨병의 발병은 제1형과 제2형이 다르다. 제1형 당뇨병 발병의 원인은 선천적인 요인과 특정 감염에 의한 것으로 알려져 있으며 생활습관과는 무관하다. 제2형 당뇨병의 경우 생활습관과 유전적인 영향에 의해 발병되는 것으로 알려져 있으며 그 이외의 요인으로는 다음과 같은 예를 들 수 있다.

- Genetic defects of β -cell function
 - Maturity onset diabetes of the young
 - Mitochondrial DNA mutations
- Genetic defects in insulin processing or insulin action
 - Defects in proinsulin conversion
 - Insulin gene mutations
 - Insulin receptor mutations
- Exocrine pancreatic defects
 - Chronic pancreatitis
 - Pancreatectomy
 - Pancreatic neoplasia
 - Cystic fibrosis
 - Hemochromatosis
 - Fibrocalculous pancreatopathy
- Endocrinopathies
 - Growth hormone excess (acromegaly)
 - Cushing syndrome
 - Hyperthyroidism
 - Pheochromocytoma
 - Glucagonoma
- Infections
 - Cytomegalovirus infection
 - Coxsackievirus B
- Drugs
 - Glucocorticoids
 - Thyroid hormone
 - β -adrenergic agonists
 - Statins^[18]

5. 당뇨병 진단

당뇨병 진단은 A1C test, FPG(fasting plasma glucose) test, OGTT(oral glucose tolerance test) 등을 통해 이루어진다. 당뇨병으로 진단하는 기준은 아래의 4가지이며, 어느 한 가지 이상에 해당할 경우 다음 날 반복 측정하여 확인이 될 경우 당뇨병환자로 본다.

- 당화혈색소(HbA1c)가 6.5% 이상일 경우
- 공복 시 혈장 포도당 농도가 둘 다 126 mg/dL 이상일 경우
- 평상시 혈당이 200mg/dL 이상일 경우
- 75g의 포도당을 경구 투여하고 나서 2시간 후 혈당이 glucose tolerance test에서 200mg/dL 이상일 경우

Diabetes diagnostic criteria

Condition	2 hour glucose	Fasting glucose	HbA _{1c}
	mmol/l(mg/dl)	mmol/l(mg/dl)	%
Normal	<7.8 (<140)	<6.1 (<110)	<6.0
Impaired fasting glycaemia	<7.8 (<140)	≥ 6.1(≥110) & <7.0(<126)	6.0–6.4
Impaired glucose tolerance	≥7.8 (≥140)	<7.0 (<126)	6.0–6.4
Diabetes mellitus	≥11.1 (≥200)	≥7.0 (≥126)	≥6.5

출처: <http://en.wikipedia.org>

학회마다 차이가 있지만 일반적으로 정상 혈장 포도당 농도는 보통 100 mg/dL 미만(110

mg/dL을 기준으로 하기도 함)이며, 100~125 mg/dL 사이를 경계형 당뇨병이라고 한다. 경계형 당뇨병의 경우 당뇨로 진행되는 경우가 25~30%로 알려져 있으므로, 자주 혈당을 측정하여 당뇨병으로의 진행여부를 조기에 파악해야 한다. 흔히 사용하는 휴대용 혈당측정기의 경우 말초혈액을 측정하는 것이어서, 정맥혈의 혈장 포도당을 측정한 결과에 비해 혈당이 낮게 측정된다. 따라서 휴대용 혈당 측정기로 혈당이 110 mg/dL 이상으로 측정되면 병원에서 정확한 진단을 받는 것이 좋다.

6. 미충족 의학적 수요

6.1 당뇨병 환자 수 및 발병율(표1)

세계 당뇨병 재단 (International Diabetes Federation, IDF)에 따르면 전세계 당뇨환자 수는 1985년 3천만명에서 2010년에는 2억 8천5백만명으로 증가하였고 앞으로 매년 700만 명에게 새롭게 당뇨병이 발생하여 2030년에는 전체 성인의 약 10% 이상인 4억 3800만 명으로 폭발적인 증가를 보일 것으로 예측하고 있다. 미국 당뇨병 환자 수의 경우 2010년 기준 약 2,600만명의 환자를 가지고 있었으며 2025년 까지 매년 865,000명의 신규 환자가 발생할 것으로 기대된다(Medtrack 2013). 한국도 2007년 300만명에서 2010년 351만명으로 늘어났고, 2030년에는 540만명으로 늘어갈 것으로 추산된다. 2007년 국내 당뇨환자 수는 20세 이상 성인의 약 8.6%인 307만명 정도로 파악되고 있으며 이는 1971년 1.7%에서 30년간에 5배 이상 증가한 것이다. 경제성장과 소득이 늘면서 식습관의 서구화, 운동부족, 수명연장 등의 복합적인 요인으로 성인병의 중심축인 당뇨병환자가 급증세를 보이고 있다. 현재의 추세라면 2010년 351만명 (통계청 추계 전 인구의 7.08%), 2020년 455만명 (8.97%), 2030년 545만명 (10.85%)으로 급격히 증가할 것으로 예상하고 있다 (대한당뇨병학회 기초통계연구팀과 건강보험심사평가원의 공동보고서).

표1. 글로벌 당뇨환자 수 및 발병률 예측 (20-79 years)

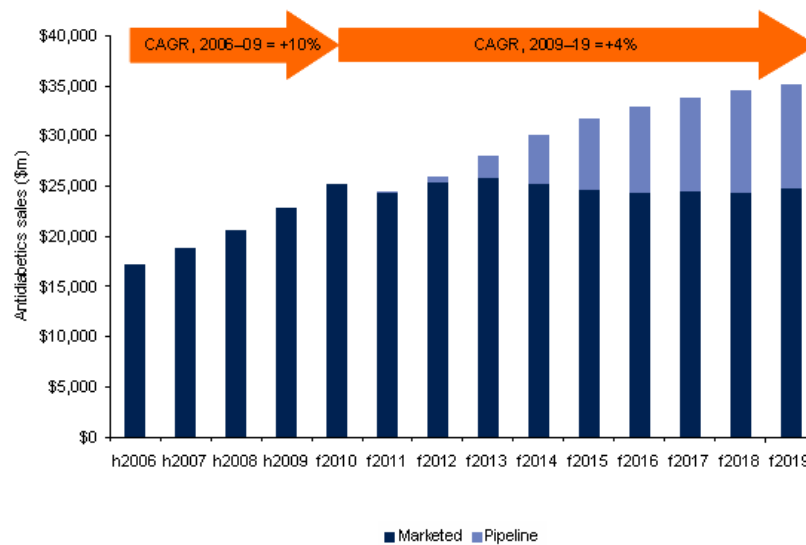
	2010	2030		2010	2030	INCREASE
			REGION	Millions	Millions	%
Total world population (billions)	7.0	8.4	Africa	12.1	23.9	98%
Adult (20-79 years, billions)	4.3	5.6	Middle East/North Africa	26.6	51.7	94%
DIABETES AND IGT (20~79 years)			South-East Asia	58.7	101.0	72%
Diabetes			South/Central America	18.0	29.6	65%
Global prevalence (%)	6.6	7.8	Western Pacific	76.7	112.8	47%
Comparative prevalence (%)	6.4	7.7	North America/Caribbean	37.4	53.2	42%
Number of people with diabetes (millions)	285	438	Europe	55.2	66.2	20%
			World	284.6	438.4	54%

출처: 2010-2030 (International Diabetes Federation, IDF)

6.2 당뇨병 치료제 시장 규모(그림1)

2010년 주요 7개국 당뇨병 치료제 시장은 약 220억불의 매출을 기록하였고(CAGR 9.9% 2006 ~ 2009), 전세계 약 320억 달러의 매출을 기록하여 향후 5년간 환자 수의 증가와 새로운 당뇨병 신약의 출시로 약 6~8%의 성장률을 꾸준히 보일 것으로 전망되며, 2019년 약 350억 달러의 거대

시장을 형성할 것으로 예측되고 있다 (출처, Datamonitor 2010). 2010년도 국내 당뇨병 치료제 시장 규모는 전년보다 7.8% 성장한 4,491억 원으로 매년 꾸준한 성장세를 보이고 있다.



Seven major markets = US, Japan, France, Germany, Italy, Spain, and the UK
h = historical data, f = Datamonitor forecast

그림 1. 당뇨병 치료제 시장 예측

당뇨병 치료제 중 주사용 인슐린 제제가 37%의 시장을 점유하고 있고 나머지는 아래(표 2)에 나타난 바와 같이 비인슐린 계열 약물이 차지하고 있다. 미국의 경우 2011년 약 42억불의 매출을 올린 Actos franchise, Pioglitazone generics와 같은 Glitazone 약물은 2020년에 약 12억불로 그 시장규모가 줄어들 것으로 예상되며, Januvia(Sitagliptin), Janumet(Sitagliptin+metformin), Juvisync(Sitagliptin+simvastatin), Onglyza(Saxagliptin), Kombiglyze(Saxagliptin+metformin), Nesina(Alogliptin), Tradjenta(Linagliptin), Jentadueto(Linagliptin+metformin)과 같은 DPP-IV 저해제 단독 또는 다른 계열과의 복합제제에 대한 시장규모는 2011년 약 30억불에서 2020년에는 54억불 이상으로 계속 증가할 것으로 예상된다. 또는 2011년 11억불의 매출을 올린 Exenatide(Byetta), Liraglutide(Victoza), Exenatide LAR(Bydureon), Albiglutide(Syncria) 등과 같은 GLP-1 agonist 시장 또한 2020년에는 40억불 이상으로 성장할 것으로 예상된다.

표2. 비인슐린 계열 주요 당뇨치료제의 매출(미국, \$m, 2011-2020)

약물계열	년도						CAGR (2011-20)
	2011년	2012년	2014년	2016년	2018년	2020년	
Glitazones	4,247	3,082	1,108	1,138	1,179	1,231	-12.85%
DPP-IV inhibitor	3,002	3,374	3,975	4,471	4,939	5,404	6.75%
GLP-1 agonist	1,103	1,456	2,233	3,175	3,673	4,022	15.46%
SGLT-2 inhibitor	0	0	252	726	1,069	1,272	-

출처: key branded sales for non-insulin antidiabetics in the US, by brand (\$m), 2011-20, Datamonitor Healthcare

6.3 기존의 당뇨 치료제 현황 및 문제점(표3)

기존 당뇨 치료제로는 크게 인슐린 제제, 설폰우레아 계열약물, 티아졸리딘디온(TZD)계열 약물, 비

구아니드계열 약물, α -Glucosidase 저해제, 미글리티나이드계, Incretin mimetics, DPP-IV 저해제 등으로 구분할 수 있다. 당뇨 진단 후 운동, 식이 요법을 이용한 치료에 실패할 경우 당뇨의 치료는 일반적으로 미국 당뇨병 학회(ADA: American Diabetes Association)의 가이드라인을 참고하여 항 당뇨 치료제의 단독 또는 병용 투여 요법이 사용되고 있는데 1차로 선택되는 약제는 biguanide계의 metformin이고 2, 3차 약제는 sulfonylurea계, glinide계, thiazolidinedione 및 DPP4 inhibitors 등이며 이후 GLP-1 (glucagon like peptide-1) agonist 주사제 또는 insulin 주사제가 사용된다. 현재 임상에서 사용되고 있는 기존 경구용 당뇨 치료제의 경우 지속적인 혈당의 정상화 유지라는 긍정적인 측면 이외에 장기 복용 시 저혈당 유발, 설사, 복부팽만감, 체중증가, 젖산 혈증, 심장 독성, 간 독성과 같은 다양한 부작용을 일으킬 뿐만 아니라 결국에는 인슐린 분비 기능을 하는 췌장의 베타세포가 비가역적으로 손상/파괴되고 인슐린 저항성이 생기기 때문에 결국 약효가 떨어져 인슐린을 주사해야 되는 상태가 된다. 또한 당뇨병 치료제로 가장 많이 사용되고 있는 인슐린의 경우도 매일 2-3회 피하주사를 해야 하기 때문에 주사에 대한 불편함/거부감이 크며 이 또한 저혈당 유발 가능성이 매우 큰 문제점을 지니고 있다. 따라서 장기 복용해도 췌장 베타세포 보호 기능을 가지면서 저혈당 유발이 없이 혈당 수치를 매우 효과적으로 낮춤과 동시에 체중 증가 및 인슐린 저항성을 획기적으로 해결할 수 있는 보다 효능이 우수하고 안전한 약물의 개발이 필요하며 또한 환자의 편의성을 도모하기 위한 장기 지속형 당뇨병 치료제의 개발이 절실히 요구되고 있다.

표3. 상용화 2형 당뇨치료제의 종류 및 문제점

계열	약물명	특징	문제점
Biguanide (Insulin sensitizer)	Metformin	AMPK활성화, 간에서 혈당생성 억제	위장장애 (설사, 복통, 소화불량, 오심), 젖산 혈증 (Lactic acidosis) 신기능 장애, 장기간 사용 시 효능 상실
Sulfonylurea (Insulin secretagogue)	Glimepiride, Glipizide, Gliquidone, Glibenclamide	K ⁺ ATP, 췌장 β -cell의 insulin 분비 자극	저혈당 유발, 체중 증가, 위장관 장애 (설사, 오심), 장기간 사용 시 효능 상실
Glinides	Repaglinide, Nateglinide	인슐린 분비 촉진	체중 증가, 저혈당 부작용, 소화기 장애 부작용, 효능 미흡
Insulin 제제 (Insulin analog)	Glulisine, Aspart, Bovine neutral, Porcine neutral, Glargine, Biphasic lispro Detemer,	Insulin수용체에 의한 autophosphorylation	저혈당 유발, 발암성 주사제로 인한 불편함, 주사 시 allergy (발진, 가려움), 피하근육 변화
α -Glucosidase inhibitor	Acarbose, Voglibose, Miglitol	α -Glucosidase 저해, 탄수화물분해 저해	복부 팽만감, 설사, 간독성
Thiazolidinedione (TZD) (Insulin sensitizer)	Pioglitazone, Rosiglitazone	선택적 PPAR- γ 수용체 활성화를 통한 인슐린 감수성 개선	간독성, 심장독성, 방광암 (시장퇴출), 체중증가, 부종, 골절
Meglitinide (Insulin secretagogue)	Nateglinide, Repaglinide, Mitiglinide	K ⁺ ATP, 췌장 β -cell의 insulin 분비 자극	저혈당, 관절통, 요통, 두통, 설사
Incretin mimetics (GLP-1 analog)	Exenatide, Liraglutide	GLP-1 수용체 효현제	오심, 구토, 주사제로 인한 불편함

DPP-IV inhibitor (Insulin secretagogue)	Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin, Linagliptin	DPP-IV 효소 억제, GLP-1 분비 촉진	신장환자 사용 제한 (Linagliptin 제외), 효능 다소 미흡, 장기 안전성 우려((혈 관부종, 췌장염, 감염 위험)
--	--	------------------------------	--

6.4 Pipeline 분석

차세대 당뇨 치료제로는 SGLT-2 저해제, PPAR α/γ agonist, GPR 40 (FFAR1) agonist, glucagon-like peptide 1(GLP-1) 수용체 agonist, Glucokinase activator, DGAT-1 저해제, GPR119 agonist, 11 β -HSD1 저해제, 소분자 GLP-1 수용체 agonist 등에 대한 개발이 활발하게 이루어지고 있으며, 현재 임상시험을 진행하고 있는 세계 주요 10대 글로벌 제약회사의 파이프라인을 분석해 보면 GLP-1 agonist, DPP-4 inhibitor, SGLT-2 inhibitor가 주요 파이프라인으로 구성되어 있는 것을 볼 수 있다.

표4. DPP4 inhibitor

개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
Sitagliptin (Januvia)	MSD	Launched	<ul style="list-style-type: none"> · 최초 DPP-IV 저해제 · First in class (2007년 출시) · 기전적인 상부 호흡기 감염증 우려 · 췌장염 및 췌장암 위험성 발견 · 비교적 낮은 부작용 및 적절한 효능으로 현재 2형 당뇨병 시장 매출 1위(2010년 총 매출 자누비아 24억불(*자누멧 9.5억불))
Vildagliptin (Galvus)	Novatis	Launched	<ul style="list-style-type: none"> · Sitagliptin 대비 낮은 효능 · 짧은 지속 시간으로 1일 2회 투여가 일반적
Saxagliptin (Onglyza)	BMS	Launched	<ul style="list-style-type: none"> · 저용량 (2.5mg), 1일 1회 투여가 장점 · 광범위 임상으로 다양한 병용 투여에 대한 효능 입증
Linagliptin (Trajenta)	Boehringer Ingelheim	Launched	<ul style="list-style-type: none"> · 신장 및 간 배설을 거치지 않으며 저용량 (5mg) · 1일 1회 투여가 장점 · 감염 부작용은 여전히 존재
Anagliptin (SK-0403)	Sanwa	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> · 고용량 (>100mg) 투여로 경쟁력 낮음

표 5. SGLT-2 inhibitor

개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
Dapagliflozin	AstraZeneca- BMS	Pre- registration	<ul style="list-style-type: none"> · First in class · 혈당 강하 외에 체중 감소 및 혈압 감소 · 저용량(2.5mg), 1일 1회 투여가 장점 · 기전적인 요로 및 생식기 감염증 우려
Canagliflozin	Tanabe, J&J	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> · Dapagliflozin 대비 용량, 용법에서 불리함
Empagliflozin (BI-10773)	Boehringer Ingelheim	Phase 3 완료	<ul style="list-style-type: none"> · 효능 (HbA1c% 감소) 다소 미약
İpragliflozin	Astellas	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> · 고용량, 요로 및 생식기 감염증 우려

(ASP-1941)			
------------	--	--	--

표 6. PPAR agonist

개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
Aleglitazar	Roche	Phase 3	· PPAR α / γ dual agonist. HDL, TG level 개선 · 낮아진 CV risk가 강점
Balaglitazone	Novo Nordisk	Phase 3 완료	· 기존 TZD 약물 대비 water retention 부작용 감소 · 타겟의 한계 및 경쟁품 대비 장점 미약으로 개발 기간 장기화
Lobeglitazone	Chong-kun dang	Phase 3 완료	· 2011년 국내 3상 완료

표 7. GPR40 agonist

개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
TAK-875	Takeda	Phase 3	· 최초 임상 진입 GPR 40 agonist · Glimepiride와 동등 수준

표 8. GPR119 agonist

개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
MBX-2982	Metabolex	Phase 2 완료	· GPR119 계열 중 제일 앞선 물질 · 당 조절 효능이 낮은 것으로 전해짐
PSN-821	OSI	Phase 2 완료	· 체중 감소효과 있음 · 당뇨 효능은 타 개발물질 대비 낮음.
GSK-1292263	GSK	Phase 2 완료	· 2상 결과 GPR119 agonist가 당뇨병 치료 효능을 나타내지 않는 것으로 결론 · Dyslipidemia 적응증으로 임상 진행 중

표 9. GLP-1 수용체 agonist

개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
Albiglutide (Biologics)	GSK	임상 3상	· GLP-1 analog. 우월한 반감기 · 지속형 주사제 · 4일~1주 제형
Lixisenatide (Biologics)	Sanofi-Aventis	임상 3상	· GLP-1 analog. 주사제 · 1일 제형
TTP-054	TransTech	임상 2상 완료	· 소분자 GLP-1R agonist

	Pharma		<ul style="list-style-type: none"> · Allosteric binding · 낮은 효능으로 병용투여 개발 집중
--	--------	--	--

표 10. 11β-HSD1 inhibitor

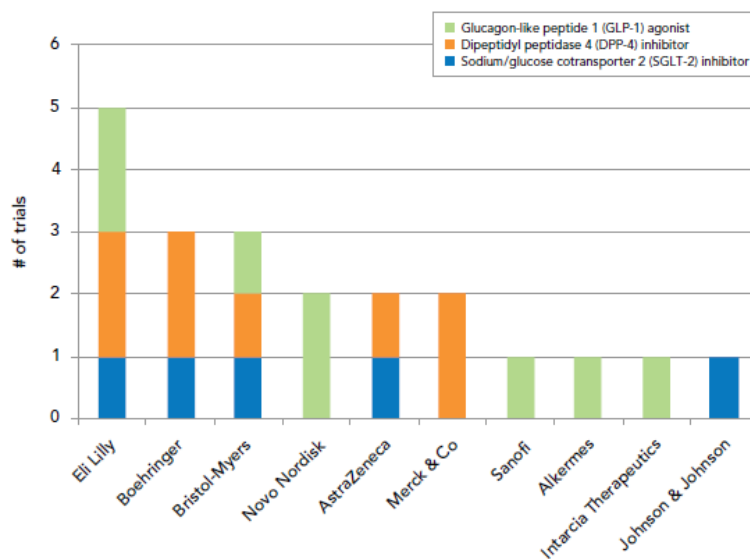
개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
INCB-13739	Incyte	임상 2상 완료	<ul style="list-style-type: none"> · 11β-HSD2에 >1000-fold 선택성 · HbA1c 0.5% (200mg, 12 주)
AZD-4017	AstraZeneca	임상 1상 완료	<ul style="list-style-type: none"> · 간의 당신생작용 억제 · 비만효과 임상 중 · 고혈압 부작용 가능성 존재

표 11. Glucokinase activator (GKA)

개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
AZD-1656 AZD-6370	AstraZeneca	임상 2상 완료	<ul style="list-style-type: none"> · 간, 췌장 2중 작용. 저혈당, 지방간 유발 가능성

표 12. DGAT-1 저해제

개발 약물	개발 회사명	개발단계	비고
LCQ-908	Novartis	임상 3상	<ul style="list-style-type: none"> · 개선된 lipid profile (triglyceride, 콜레스테롤 감소) · 인슐린 민감도 증가



Source: Trialtrove®, 2013 Citeline

그림2. 회사별 임상시험 현황(출처: Citeline, 2013)

6.5 향후 당뇨병 치료제 개발 방향

2008년 12월, Rosiglitazone의 post-marketing report에서 사망, 심혈관계 이상의 심각한 부작용에 대한 보고를 계기로 FDA는 “Guidance for Industry Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes”를 발간하고 심혈관 안전성이 새로운 제2형 당뇨병 치료제로 승인하는 것에 대한 적절성을 결정하는데 매우 중요한 요인으로 판단하고 있다. 가이드에서 FDA는 혈당 조절에 관여하는 타겟 조절용 약물의 primary efficacy endpoint로 HbA1c를 다시 인정함과 동시에 당뇨병은 환자의 사망과 가장 밀접한 원인인 심혈관계 질환 발생 가능성이 높아지는 것과 깊은 상관관계가 있다는 것을 명시하면서 새로운 제2형 당뇨병 치료제는 받아들일 수 없을 정도의 심혈관계 위험도가 증가되는 결과가 없다는 것을 sponsor가 보여주어야 한다는 것을 요구하고 있다. 따라서 향후 새로운 당뇨병 치료제를 개발하기 위해서는 sponsor는 신약개발 프로그램에 다음 사항을 포함시켜야 한다.

- 임상 2상과 3상 시험 동안에 주요 심혈관계 문제를 객관적으로 판단할 수 있는 독립된 심혈관 endpoint committee를 확립해야 한다.
- 임상 2상과 3상 시험이 적절히 디자인되어 주요 심혈관계 문제에 대한 pre-specified meta-analysis가 합리적으로 시행될 수 있어야 한다.
- Sponsor는 모든 placebo-controlled trial, add-on trial, active-comparator trial에 대한 제안된 meta-analysis를 위한 통계적 방법을 서술한 프로토콜을 제시하여야 한다. Controlled trial은 충분한 수의 event를 얻기 위해, 또한 만성적으로 사용된 치료제에 대한 long-term cardiovascular risk에 대한 데이터를 제공하기 위해 일반적인 3-6개월 지속기간 보다 더 길게 지속되어야 한다. 따라서 향후 제2형 당뇨병 치료제 개발은 심혈관 안전성 문제가 없으면서 매우 진보된 항당뇨 효능을 지닌 약물을 개발하는 것은 필수적인 사항이 되었다. 이에 더불어 향후 개발될 당뇨병 치료제는 장기간 섭취에 따라 인슐린 분비를 담당하는 췌장의 베타세포의 손상을 일으키는 기존 치료제와는 달리 베타세포 보호 효과와 함께 혈당조절 기능과 안전성이 우수한 약물을 개발하는 방향으로 연구개발이 진행될 것으로 판단된다.

참고문헌

2010-2030 (International Diabetes Federation, IDF)

Citeline, 2013

Datamonitor 2013

Medtrack 2013

<http://en.wikipedia.org>