

만성신장질환-미네랄골질환 (CKD-MBD) 치료제 개발 현황

임지윤 주임 정진국제특허법률사무소
이제호 교수 CHA 의과학대학교

개요

만성신장질환 환자들에게 칼슘-인의 대사 이상과 골질환은 중요한 합병증이자, 사망률과 입원율을 증가시키고 삶의 질을 저하시키는 중요한 원인이 됨. 기존에는 ‘신성골이영양증’ (renal osteodystrophy) 이라는 용어를 만성신장질환(CKD)에 동반되는 골형태의 이상을 의미하는 것으로 사용되어 왔으나 이는 기저의 골 병리(bone pathology)를 의미하는 것일 뿐이며, 이 용어만으로는 만성신장질환에서 발생하는 다양한 미네랄 대사의 이상과 혈관 석회화 등 골 질환 양상을 모두 포함하고 있지 않음에 따라 ‘Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD)’라는 임상적인 명칭을 통일하였으며, 이는 만성신장질환자에게서 나타나는 임상적, 생화학적 이상 또는 혈관석회화 및 골이영양증을 포함하는 광범위한 의미로 사용되게 됨.

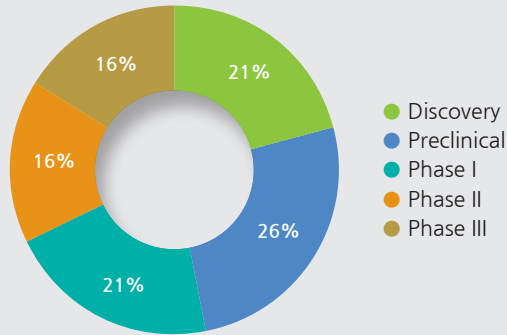
CKD-MBD는 전세계적으로 5~8%의 유병율을 나타내며, 만성신장질환이 진행중인 환자에서는 미네랄과 골 대사 이상이 초기부터 발생하여 환자의 체내 인 조절을 위한 활성화된 비타민 D 대사에 변화가 나타나고 부갑상선호르몬의 분비가 증가하여 결국 MBD가 동반될 수 밖에 없음. CKD-MBD와 관련된 주요 증상으로는 고인산혈증, 이차성 부갑상선 기능 항진증, 저칼슘혈증 등이 있음.

CKD-MBD 파이프라인 개발 현황

CKD-MBD 치료제에 대한 파이프라인은 모든 개발단계를 포함하여 약 19가지가 있으며 이 중 3분의 2에 해당하는 약물은 발굴 단계, 전임상 등의 초기 개발 단계에 있음.

그림 1의 파이프라인에서 임상 3상에 있는 약물 중 66%가 small molecule인 저분자의약품에 해당하며 저분자의약품은 CKD-MBD 전제 파이프라인의 60%이상을 차지하고 있음. OPKO 헬스는 CKD-MBD 적응증과 관련하여 각각 임상 3상과 전임상 단계에 있는 두가지 약물을 개발하고 있으며 아델릭스(Ardelyx)의 테나파노(Tenapanor)와 산와가가쿠엔큐소(Sanwa Kagaku Kenkyuso)의 SK-1403 또한 CKD-MBD 개발 약물의 임상 3상 단계에 있는 파이프라인임.

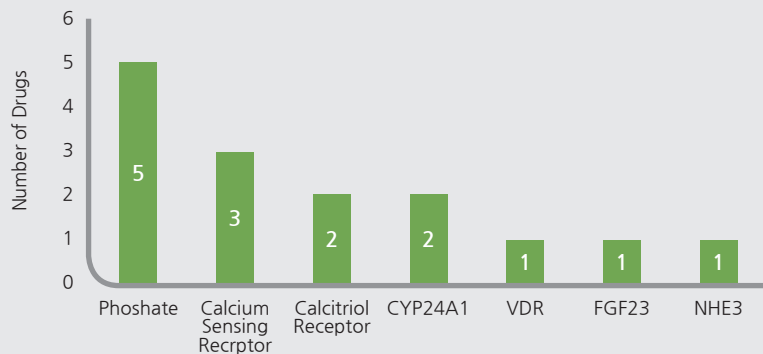
[그림 1] 개발 단계별 CKD-MBD 파이프라인 현황



출처: Globaldata, Pharma Intelligence Center

CKD_MBD 파이프라인에서 임상 3상에 있는 약물 중 66%가 small molecule인 저분자의약품에 해당하며 저분자의약품은 CKD-MBD 전제 파이프라인의 60% 이상을 차지하고 있음. OPKO 헬스는 CKD-MBD 적응증과 관련하여 각각 임상 3상과 전임상 단계에 있는 두가지 약물을 개발하고 있으며 아델릭스(Ardelyx)의 테나파노(Tenapanor)와 산와가가쿠겐큐소(Sanwa Kagaku Kenkyuso)의 SK-1403 또한 CKD-MBD의 임상 3상 개발 단계에 있음. 이 외에도 새로운 약물들이 개발되어 파이프라인에 추가 되고 있으나 임상 1상 이전인 초기 개발 단계에 밀집되어 있는 경향이 있음.

[그림 2] CKD-MBD 약물 개발을 위한 주요 타겟



출처: Globaldata, Pharma Intelligence Center

CKD-MBD 약물은 다양한 타겟이 있을 수 있으나 현재의 파이프라인에서는 인산염 결합제가 주를 이루고 있음. 임상 2b 또는 그 이후 단계인 4개의 후기단계에 접어든 약물들은 인산염 결합제 역할을 하는 저분자 의약품임.

칼슘감지수용체 효능제 (calcium-sensing receptor agonist)는 2차 부갑상선 기능 항진증 치료에 가장 유망한 치료법으로 부상하고 있으며, 임상 1상 이전의 초기 개발 단계 약물들은 칼슘감지수용체 (CASR), 칼시트리올 수용체, CYP24A1, VDR 작용제 및 FGF23 의 5가지 약물로 분류할 수 있음.

[표 1] CKD-MBD 유망 개발 약물

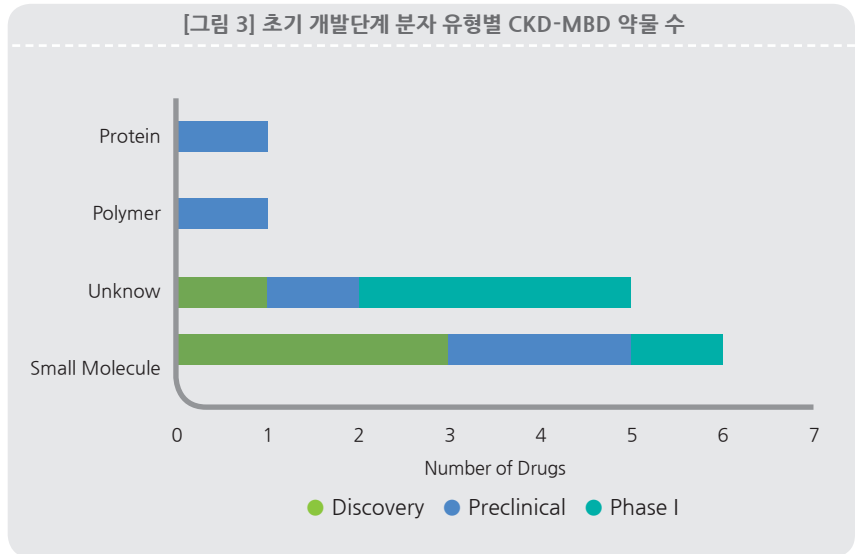
Product	Company	Highest Phase of Development
Alpharen	OPKO Health	Phase III (hyperphosphatemia in CKD)
Tenapanor	Ardelyx	Phase III (hyperphosphatemia in CKD)
SK-1403	Sanwa Kagaku Kenkyusho	Phase III (secondary hyperparathyroidism in CKD)
PT-20	Shield Therapeutics	Phase II (hyperphosphatemia in CKD)

출처: Globaldata, Pharma Intelligence Center

현재 CKD-MBD 파이프라인의 영향력은 적정수준으로 2차 부갑상선 기능항진증 및 고인상혈증에 대한 4가지 약물이 후기 임상 단계에 개발되고 있는데, 인산염 결합제가 후기 개발 단계 약물 파이프라인의 대부분을 차지하고 있음.

NHE3 억제제인 테나파노 (Tenapanor)는 인산염 결합제를 이용한 보조 요법으로 임상 2상/3상 개발 단계에 있으며 최근에 완료된 전임상 연구에 따르면 OPKO 헬스가 개발한 알파렌은 혈관 석회화를 억제하는 것으로 나타났으며, 이는 CKD-MBD와 관련된 주요 합병증 중 하나를 완화 시키는 것으로 나타남.

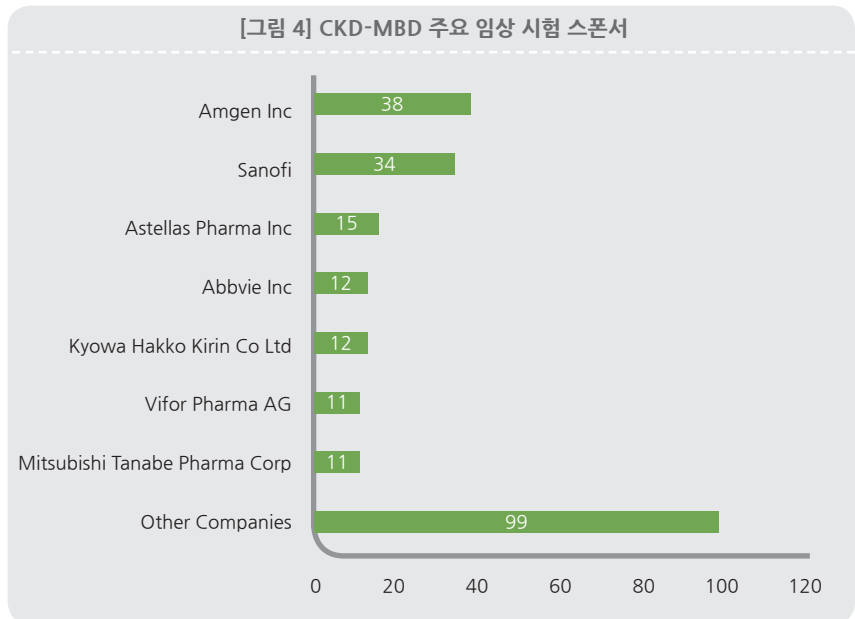
[그림 3] 초기 개발단계 분자 유형별 CKD-MBD 약물 수



출처: Globaldata, Pharma Intelligence Center

저분자의약품은 CKD-MBD 파이프라인의 상당수를 차지하여 개발중인 약물의 50%에 해당함. CKD-MBD 분야의 초기 개발 단계에 있는 분자 유형은 3가지로 1개의 단백질 약물, 1개의 고분자 약물이 모두 전임상 개발단계에 있으며 Vidasym은 두 가지 약물로 초기 단계의 약물 개발을 주도하고 있는데 각각 임상 1상, 전임상 개발 단계에 있음.

[그림 4] CKD-MBD 주요 임상 시험 스폰서



출처: Globaldata, Pharma Intelligence Center

70%이상의 CKD-MBD 임상 시험은 주요 업계 기업들에 의해 수행되고 있어 상위 7개 스폰서가 232건 중 133건 (57%)의 임상 시험을 담당하고 있으며 이는 CKD-MBD 연구 분야에서 주요 제약 기업들이 많은 영향력을 미치고 있음을 나타냄.

특히, 암젠(Amgen)은 38개의 임상 시험을 수행하여 CKD-MBD 분야의 상위 임상 연구 스폰서로 부상하였으며 사노피(Sanofi)와 아스텔라스(Astellas Pharma)가 암젠의 뒤를 잇는 적극적인 CKD-MBD 임상 시험 스폰서임.

〈참고자료〉

1. GlobalData, Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorders (CKD-MBD): Competitive Landscape to 2027
2. 서울대학교 의과대학, Ca-P Metabolism and Vascular Calcification

Writer

임지윤 정진국제특허법률사무소, 주임
 전화: 02-6677-7661
 e-mail: jyrhim@jjpat.com

Reviewer

이제호 CHA 의과대학, 교수

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2020년 06월 | 발행인 : 서정선 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 93
 ISSN 2508-6812