

대사증후군- 당뇨합병증 치료제

PH-100신약임상결과(요약본)

2024.5

生物树



www.biotree.kr

● 씨폴리놀 연구진

Seapolynol®

PH-100



Haengwoo Lee, PhD (U. Iowa)
 Founder of Phloronol, Inc., USA



Masashi Komeda, MD, PhD
 Cardiothoracic Surgeon, **Iseikai Hospital**
 Professor and Chairman, **Kyoto University**, Japan



Greg M. Cole, PhD
 Professor of Neurology and Medicine and
 Associate Director of Alzheimer's Center,
UCLA, USA



Lon Schneider, MD
 Professor of Psychiatry, Neurology and
 Gerontology, **University of Southern California**, USA



Geoffrey A. Kerchner, MD
 Clinical Associate Professor of Neurology
Stanford University, USA



Hyeon-Cheol Shin, PhD
 Director of Botamedi Research Center,
 USA
 Research Professor, **SUNY**, Korea/**Stony Brook**, USA



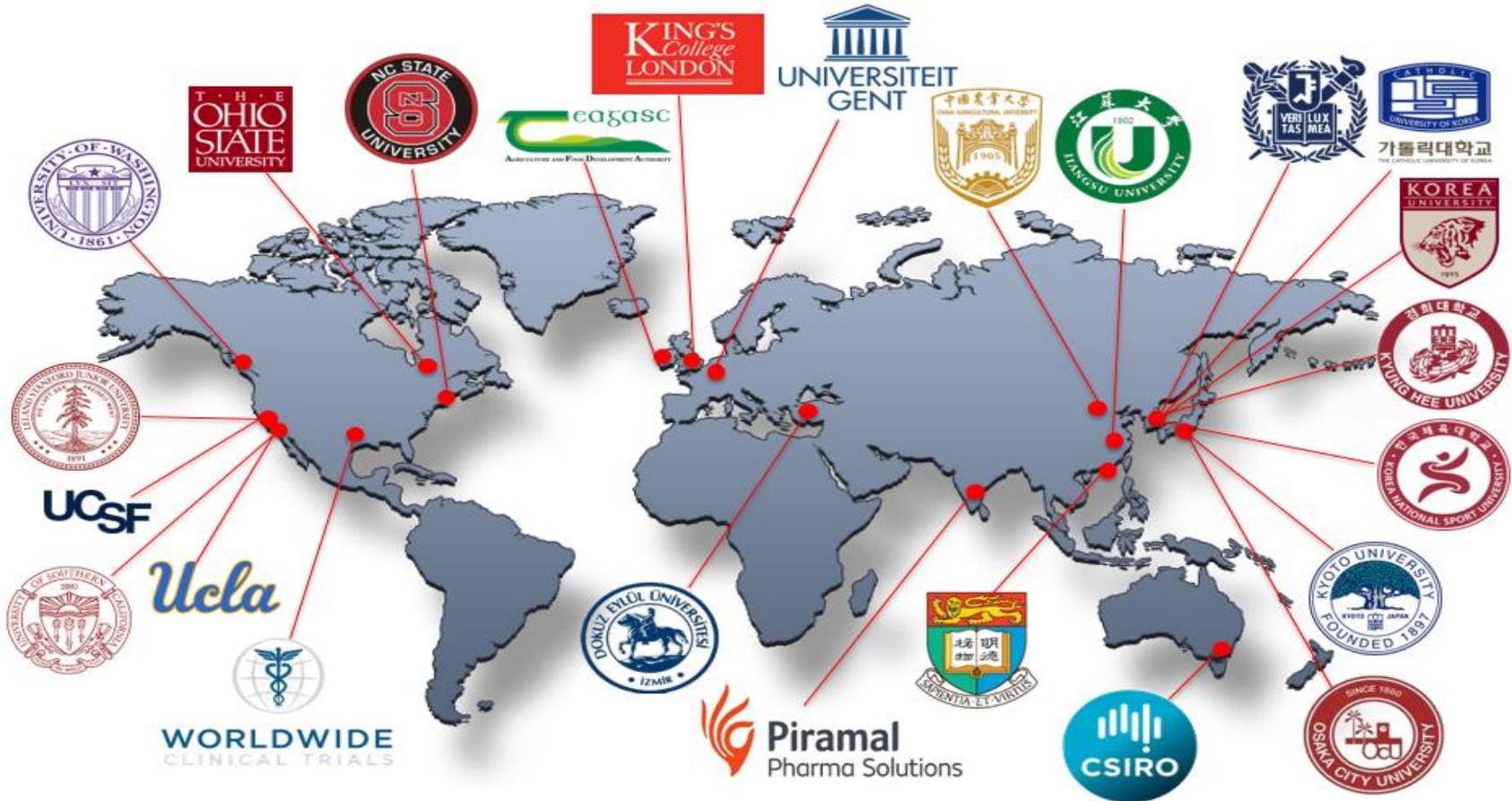
Gary D. Stoner, PhD
 Professor Emeritus of Medicine (cancer)
Ohio State University, USA

해외 연구소 및 대학 연구진 확보

● 글로벌 R & D 협력기관

Seapolynol®

PH-100



● PH-100(2a상)임상시험 결과(병원 전문의 종합소견)

Seapolynol® PH-100



- ✓ 2a상 임상을 통해 얻은 PH-100물질의 효과로 의약품으로 기대됨
- ✓ 기존 당뇨병 치료 보조제의 주요 단점인 독성 및 부작용에 없어 기존 환자들에 대한 중복 처방 가능한것이 최대 장점으로 기대된다.

■ 의정부 성모병원 전희경 교수

PH-100은 모든 당뇨/심혈관 약제와 더불어 사용될 수 있으며, 의사들이 기존 환자들에게 처방하기에 이상적이며, 기존 major 제약사와의 서로 win-win이 될 수 있는 특성을 보유함. 특히, hs-CRP의 소그룹 분석을 통한 항염 효과 입증에 가장 큰 임상적 의의가 있음.

■ 여의도 성모병원 조은주 교수

PH-100 2a상 임상시험은 심혈관계 질환이 있는 고위험군 환자와 당뇨환자들에게 가장 중요한 항염 효과를 탐색할 수 있는 물질임을 파악

■ 서울 성모병원 박훈준 교수

PH-100 임상시험은 다수의 환자에서 주로 항염효과와 부가적으로 혈류 개선과 항응고 효과를 볼 수 있는 탐색연구로서 그 의미가 크다.

■ 강북 삼성병원 성기철 교수

PH-100은 다른 물질보다 항염 효과, 안전성과 독성 검사에서 무독성임을 알게 된 것이 이번 임상시험의 가장 큰 효과임.

향후 물질 대한 탐색적인 부분은 medication이 적은 환자를 대상으로 연구를 지속할 경우, 그 유효성이 증대될 것.

■ 고대 안암병원 임도선 교수

PH-100 임상시험은 환자 모집에 어려움이 큰 protocol이었고, 쉽지않은 연구임에도 불구하고, 항염 효과와 혈류 개선 등의 효과가 우수하고, 기존의 약제를 복용하는 환자들에게 천연물 신약으로의 가능성을 보여준 연구결과임

● PH-100 신약임상결과 (FDA1상, KFDA 2상 a)

신약개발명	▪ PH-100
신약효과	▪ 대사증후군-당뇨합병증 치료제 (비만, 고혈압, 고지혈, 고혈당- 심혈관 질환 치료제)
임상결과	▪ FDA 1상 / KFDA 2a상 완료 / KFDA 2b상 진행중
임상병원	▪ 가톨릭 의대 등 전국 12개 병원서 임상
핵심기술 및 가치	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 갈조류(감태)에서 추출한 해양 폴리페놀(sea polyphenol)은 슈퍼 항산화, 항염 효과가 있는 천연 물질로 MOP 응용 기술을 적용하여 세포에 수분을 전달하여 활성화시킵니다. ▪ 특히 천연물질로서 신약개발 임상 성공에 절대적으로 필요한 정량적 데이터인 미국 FDA NDI(식품), FDA IND(신약) 및 유럽 EFSA NFI(식품)인증을 획득하였습니다. ▪ 임상 2상 a 결과 데이터(12개 병원)에 따르면 PH-100은 유효성, 항염증 효과, 무독성, 안전성과 함께 스타틴 계열 약물과 중복처방하여도 부작용이 없는 등 글로벌 경쟁력을 갖추고 있다.
PH-100 임상... KFDA 2a상 결과	➢ 유효성: 임상결과 Hs-crp(염증지수) 감소 (82명을 대상으로 12주 복용시 20-40% 정도)
	➢ 안전성: 당뇨병 관련 고위험군인 심혈관질환자(38%)는 아무런 부작용 없이 유효성이 입증됨
	➢ 가치성: 혈당개선 및 당화혈색소 6,5 이내 감소로 천연물의약품으로 활용가능성 높음
	➢ 특히 12시간의 반감기(체내 잔류치유시간) 효과로 다른 물질의 30분에 비해 차별점을 확보 하였다.

● 2014. 12. 美国 미국 FDA에서 완료

시험약 및 시험명 (Title)	PH-100 Single, Ascending Dose, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of PH100 in Healthy Adult volunteers	
효능/효과	당뇨병 환자의 심혈관 기능 개선(합병증 예방 및 완화) 1 st Objective: to assess the safety and tolerability of single, ascending, oral doses of PH100. 2 nd objective: to characterize the pharmacokinetics of 8,8'-bieckol, dieckol, and PFF-A in normal, healthy volunteers after single, ascending, oral doses of PH100.	
시험대상자 수	54명(고용량군 18명, 저용량군 18명, 위약군 18명)	
시험기관(임상병원)수	6개소(미국 대학병원 : 5, 중소병원 : 1)	병원당 평균 9명
환자 등록기간	10개월	2014.03. 환자 모집 시작
환자당 투약기간	3개월(12주)	2014.12. 최종환자 투약 종료
주요결과	<ul style="list-style-type: none"> • No severe or serious AEs. None of the AEs were related to abnormal lab number • No clinically significant abnormalities in vital signs / physical exams 	

● 2019. 8. 대한민국에서 임상 2a상 시험 종료 (결과보고서 KFDA 승인)

시험약명	PH-100 PH-100(<i>Ecklonia cava</i> Phlorotannin)	
효능/효과	제2형 당뇨병 환자의 심혈관질환 치료제 임상2a상 시험 (약물의 안전성과 유효성, 약물동태 등에 대해서 검토)	
시험대상자 수	114명(고용량군 38명, 저용량군 38명, 위약군 38명)	3개군(각 군당 38명)
시험기관(임상병원)수	가톨릭대학교 성모병원 포함 12개 병원 8개소(서울/수도권 : 7, 지방 : 1)	병원당 평균 10명
환자 등록기간	28개월	2016.03. 환자 모집 시작
환자당 투약기간	3개월(12주)	2018.12. 최종환자 투약 종료
식약처 신청 및 허가	임상시험 신청 : 6월, 식약처 임상 허가 : 10월	허가 완료
1차 평가변수	제2형 당뇨병 환자의 항염효과 (hs-CRP) 비교 평가	
2차 평가변수	Interleukin-6(IL-6), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Malondialdehyde(MDA), Oxidized LDL, GPX, SOD, TAS, HbA1c의 변화량, etc	

√ 2a상 Protocol 주요내용

임상시험 의뢰자	바이오텐리 (주)	의약품 명	PH-100
주성분	<i>Ecklonia cava</i> Phlorotannin (갈조류-감태 생성 폴리페놀)	임상시험기간	임상승인 후 12개월(실제 36개월)
임상시험 제목	급성 심혈관 질환을 가진 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 PH100 정제의 안전성 및 항염 효과에 대한 유효성을 탐색하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 12주, 치료적 탐색, 제 2상 임상시험		
시험대상	급성 심혈관 질환을 가진 제2형 당뇨병 환자	임상시험 조정자	전희경 교수 (가톨릭대학교 의정부성모병원)
임상시험 목적	<p>- 1차 목적 :</p> <p>급성 심혈관 질환을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 PH100에 대한 항염 효과 (hs-CRP)를 위약군과 비교 평가한다.</p> <p>※ CRP (C-reactive protein, C-반응단백)는 염증이 있을 경우 체내에서 생성되는 급성반응 물질</p> <p>hs-CRP는 심장질환의 위험도 평가 및 예후를 추정하는 지표로서 미국심장학회에서 추천한 첫번째 검사항목</p> <ul style="list-style-type: none"> - 심혈관계 질환 발생이 없었던 성인에서 앞으로 혈관질환의 발생을 예측할 수 있는 포괄적인 표지자 - 일차성 심혈관계질환 환자에서 위험성을 평가하고 치료 결과를 예측하는 데 도움 - 심근경색이나 경피적 관상동맥중재술 이후 재협착 등 심장질환의 재발 가능성을 평가하는 독립적인 표지자 <p>- 2차 목적 : 기타 염증지표 개선 효과, 항산화효과, 혈당/지질 개선 효과, 심혈관 기능개선 효과, 혈압강하 효과 등</p>		
투여기간	12주	1회 투여량	고용량군 : 1600mg/day(8+0) 저용량군 : 800mg/day(4+4) 위약군 : 0mg/day(0+8)
환자 선정기준	<p>- 19세 이상 성인 / 제2형 당뇨병 환자 / 등록4주 이내에 심혈관 질환 진단자 / 스타틴 계열의 약을 안정적 복용자</p>		

● 2a상임상 주요 참여기관 (병원 및 전문의)

임상시험 의뢰자	바이오투리 (주) BIO TREE
임상총괄 주관기관	(주)엘에스케이 글로벌파머서비스 : 임상시험관련 업무대행 및 보고서 작성



(PH-100 임상 참여기관인 가톨릭대학교 서울성모병원)

Site No.	Institute	Principal Investigator
1	가톨릭대학교 의정부성모병원	안효석교수(CI)
2	가톨릭대학교 성빈센트병원	유기동교수
3	가톨릭대학교 성바오로병원	조은주교수
4	가톨릭대학교 서울성모병원	박훈준교수
5	인제대학교 일산백병원	이성운교수
6	동아대학교병원	박태호교수
7	원주세브란스병원	김장영교수
8	고려대학교 안암병원	임도선교수
9	경희대학교병원	김수중교수
10	부산대학교병원	차광수교수
11	강북삼성병원	성기철교수
12	국민건강보험 일산병원	전동운교수

검체검사기관	녹십자랩셀(주)
기타참여기관	한국콜마, 퀴네앤드나겔 : 임상약 보관 및 검출

● 2a상 임상 주요 전문의



전희경교수 (2a상 전문의 주임교수)

내과전문의·순환기내과 분과전문의· 심장초음파 지도인증의·심장혈관 중재술 인증의

- 가톨릭의과대학 내과학교실 순환기내과 교수
- 가톨릭의과대학 학사 / 내과학 박사
- 가톨릭의과대학 의정부성모병원 심장내과 과장 / 심혈관 센터장

대한 보험이사 역임
 대한 고혈압학회 정회원
 대한 심혈관중재학회 정회원, 인증의
 대한 부정맥학회 정회원
 한국 지질동맥경화학회 정회원
 대한 심부전학회 정회원
 대한 당뇨병학회 정회원
 미국 심장초음파학회(American Society of Echocardiography) 정회원
 Marquis WHO'S WHO 세계인명사전 등재



안효석교수(심혈관센터)

의정부 성모병원 순환기내과 임상조교수
 의정부성모병원 순환기내과 전임의
 서울대병원 순환기내과 전임의
 부여 성요셉병원 내과과장
 네산군 보건소 의사
 경희의료원 내과 전공의

대한심장학회 정회원
 한국심초음파학회 정회원

- 바이오텐리(주) 상임고문

김의신(金義信)교수



E. Edmund Kim, MD, MS, FACR, FACNM

- 미국 캘리포니아 어바인 의대 방사선의학과 교수
- 한국 서울대학교 융합과학 대학원 분자의학과 및 의과대학과 핵의학과 교수
- Current Medical Imaging 편집인
- 존슨 홉킨스 대학교 대학원 박사

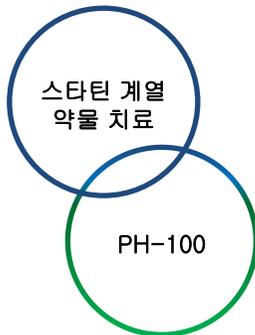
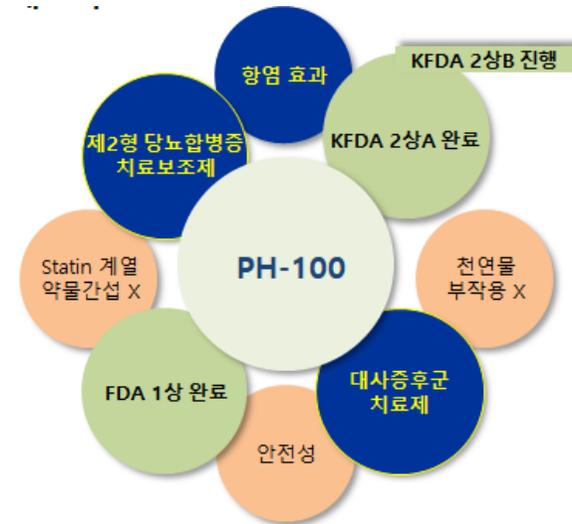
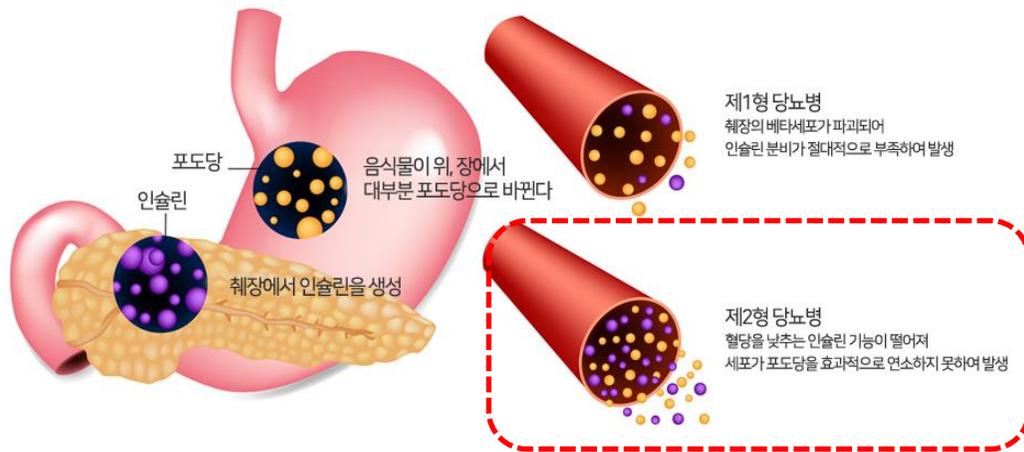
전) 미국, 텍사스 대학교 의대 및 엠디앤더슨 암센터 핵의학, 방사선 및 내과 종신교수
 전) 경희대학교, 종양과 석학교수

5126 Scholarship, Irvine, CA. 101 City., S., Orange, CA. 92868, USA(UCI)

- ❖ 김의신박사는 35세라는 최연소 나이로 미국 최고의 암전문병원 MD앤더슨 암센터의 방사선 및 내과 교수로써 활동하며, 미국 최고의 의사에 11차례 선정된 세계적인 암치료 권위자이다.

독성 및 부작용이 없는 혁신적인 **대사증후군 및 제2형 당뇨 합병증 치료제** (천연물약제)로 기존 약물치료에 병행하여 처방이 가능(중복처방 가능)하며, 강력한 항염-항산화 물질로서 임상 2a상 시험을 통해 신약으로서의 가능성이 증명되었으며, 대사증후군 치료제를 목적으로 임상 2상 시험을 진행중.

대사증후군의 대표적 질병인 당뇨병 환자의 만성 고혈당은 눈, 신장, 신경에 영향을 미치는 미세혈관 합병증과 심혈관 질환의 원인

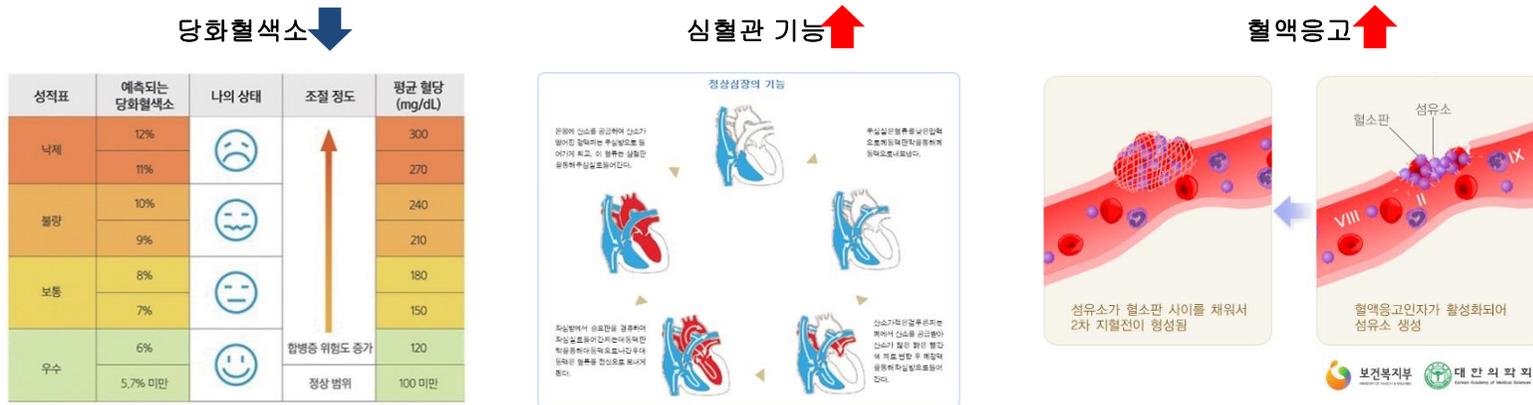


스타틴(Statin) 당뇨 및 합병증 치료중 가장 보편적으로 지질대사 이상의 개선 및 심혈관 질환 예방에 매우 효과적이거나 다양한 부작용 내포.

천연물약제로 강력한 항염-항산화 효과를 지니며, 스타틴 계열 약제와 병행 치료(중복 처방가능)가 가능하며, 부작용이 없음.

PH-100 2상 (2b진행중) 및 3상 임상시험 가능성

이차 유효성 평가 분석결과



이차 유효성 평가분석결과 당화혈색소 감소, 심혈관 기능 개선, 혈액응고 개선 효과 등이 확인됨.

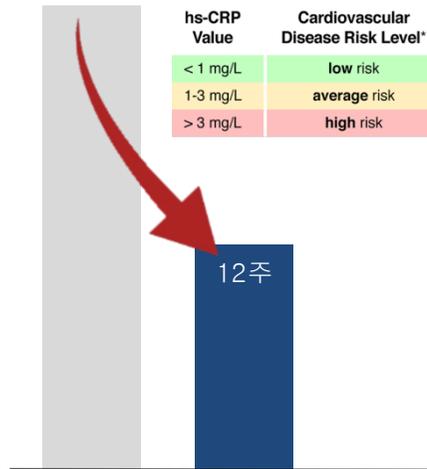
- ✓ PH100의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 탐색적 임상시험을 통하여, 기존 비 임상 과정에서 알려진 당뇨합병증 치료와 관련된 다양한 약리작용이 실제로 일어난다는 점을 증명.
- ✓ 이러한 임상적 환경은 통계적 유의성까지 확인되어 다음 2b상 임상시험(대사증후군 치료제)을 디자인을 고려할 때 유효성 측면에서의 가능성 확인은 의미 있는 결과로 사료됨.
- ✓ 다음 임상 수행을 추진함으로써 난치병인 대사증후군 및 당뇨합병증 분야에 있어서 PH100이 가진 탁월한 가치(부작용 없이 당뇨병과 당뇨합병증의 증상 뿐만 아니라 질병의 근본 원인인 염증을 치료함으로써 수 많은 **당뇨환자, 나아가 당뇨 예비 환자인 대사증후군의 필수약**이 될 잠재력을 증명할 수 있을 것으로 예상됨. (현재 2b상 진행 중)
- ✓ 또한 천연물 유래 의약품으로 간 독성, 근육 독성 등의 부작용이 알려져 있는 statin과 비교하면 비교적 안전한 의약품이므로, 추가적인 임상시험을 통해 PH100의 유효성이 입증된다면, **대사증후군 환자의 천연물 신약으로 적용가능한 의약품이 될 것으로 기대됨.**

PH-100 2a상 임상시험

	목적	심혈관 합병증이 발생한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 PH-100 정제의 안전성 및 유효성 탐색.
	시험기간	2016.02~2019.08 (보고서 제출일 : 2019.08.09)
	시험대상자 구성	12개의 시험기관에서 103명의 시험대상자가 서면 동의 후 스크리닝 검사를 받고, 총 82명의 시험대상자가 무작위 배정 (PH100 800mg/day군: 27명, PH100 1600mg/day군: 27명, Placebo군: 28명)을 받음.

PH-100 2a상 임상시험결과 주요 Summary

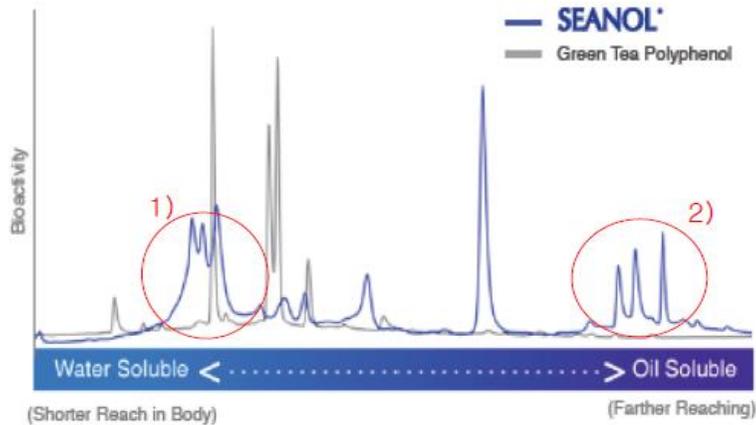
Hs-CRP 변화



- ✓ 일차 유효성 평가 변수인 임상시험용 의약품 투여 후 12주 시점에서 **hs-CRP 변화**를 살펴보면, PH100 투여군과 Placebo군에서 베이스라인 대비 감소한 것으로 나타났으며, PH100 800mg/day군과 Placebo군에서의 변화는 **통계적으로 유의**하였다 (p-value=0.0320, 0.0227). 특히 베이스라인 hs-CRP가 3mg/L을 초과하는 심혈관 질환 고위험군(PH100 800mg/day: 6명, PH100 1600mg/day: 6명, Placebo군: 10명)을 대상으로 분석한 결과에서는 PH100 투여군 모두 hs-CRP가 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이와 같은 결과를 토대로 비록 적은 대상자수(통계적)이었지만 **PH100은 심혈관 질환 고위험군에서 항염 효과가 있음을 확인할 수 있었다.**
- ✓ 본 임상시험에서 임상시험용 의약품의 영구적인 투여 중단을 초래한 이상반응, 사망을 초래한 이상반응은 발생하지 않았다. 약물이상반응과 실험실적 검사 및 이학적 검사 결과를 종합해봤을 때, Placebo군과 비교하여 PH100 투여군에서 안전성에 대해 특이한 사항은 발견되지 않았으며, 이에 **PH100의 투여는 안전한 것으로 판단된다.**
- ✓ 2a상 보고서는 2019. 08. 제출되었으며 2a상 임상완료 식약처 승인완료.

PH-100의 물질특성은 빠른 체내흡수력과 장시간 체내에서 잔존함.

PH-100 vs 카테킨 물질분포에 따른 특징



- ✓ 카테킨은 육상 폴리페놀 중 가장 우수한 항산화 물질
- ✓ PH-100은 항균 및 항산화 작용, 내장지방의 저하작용 혈관 확장 작용 등 다양한 작용에서 카테킨을 능가함
- ✓ PH-100의 반감기는 12시간, 카테킨 30분
⇒ 장시간 체내에 머물면서 항산화 효능의 지속시간이 길다는 의미

항산화 물질 효과 비교

Functional Efficacy	기타 항산화 물질	PH-100
항산화 효과	△ ~ ○	○
항염증 효과	△	○
혈류개선 효과	△	○
지질대사 개선 효과	△	○
항알러지 효과	X ~ △	○
인지기능 개선 효과	X ~ △	○
통증개선 효과	X ~ △	○
항균/바이러스 효과	X ~ △	○

PH-100은 독성 및 부작용이 없는 혁신적인 제2형 당뇨병 치료제 (천연물약제)

- 당뇨병은 인슐린 분비 감소, 인슐린 감수성 악화에 의한 혈당 증가를 특징으로 하는 대사 장애로서(대한당뇨병학회, 2017)당뇨병 환자의 만성 고혈당은 눈, 신장, 신경에 영향을 미치는 **미세혈관 합병증과 심혈관 질환의 원인**.
- 현재까지 미국 FDA로부터 당뇨병 예방약으로 승인된 약제는 없음.
- 현재 당뇨 및 합병증의 치료제는 **스타틴(statin) 계열의 약물 치료가 보편화** 된 상태.
- 스타틴 제제는 현재 당뇨병 및 심혈관질환 약물치료에 가장 널리 사용되고 있고, 많은 임상연구들을 통해 지질대사 이상의 개선과 심혈관질환의 예방에 매우 효과적이라고 알려져 있으나 다양한 부작용을 내포.

PH-100은 기존 약물치료에 병행하여 처방이 가능한 신약 (중복처방 가능)

- 82명의 화자를 대상으로 한 임상 2a상의 안전성 분석결과 중대한 약물이상반응, 임상시험용의약품의 영구적인 투여 중단을 초래한 이상반응, 사망을 초래한 이상반응은 발생하지 않음.
- 실험실적 검사, 이학적 검사 및 활력 징후에서도 안전성에 영향을 미칠 것으로 판단되는 결과는 관찰되지 않음.
- 본 임상시험은 현재 처방약으로 사용되는 혈압약, 항혈소판제, 고지혈증 치료제인 스타틴 제제 및 당뇨병을 조절하는 최신 당뇨약을 모두 사용하는 표준 치료를 반드시 진행하면서 병행되었으며, **PH100을 기존 치료의 보조제로 추가하였을 때 안전성 측면에서 위험이 증가하지 않았다는 점은 매우 우수한 결과임**.

PH-100은 강력한 항염-항산화 물질로서 신약으로서의 가능성이 증명됨

- PH100은 천연물 유래 의약품으로 직접적인 효과를 비교할 수 있는 대상 의약품이 없지만, 당뇨성 심혈관 합병증 환자에서 심혈관 질환 재발 방지 의약품으로 사용되는 statin의 후향적 연구를 참고하면, 고지혈증 환자에서 투여 40일에 비해 180일에서 더 큰 hs-CRP 감소를 보이는 것을 확인.
- 항염효과(IL-6, TNF- α), 혈당개선(Adiponectin), 지질개선(HDL-C), 혈액응고(Fibrinogen) 개선의 경향성을 확인.
- 스타틴 복용으로 인해 얻게 되는 심혈관계 건강상의 유익이 당뇨병 발생 위험 증가보다 훨씬 크다. 고혈압, 심장병 등으로 스타틴을 꼭 복용해야 하는 경우 당뇨병을 걱정해서 스타틴을 끊는 것보다는 현명하게 복용하는 방법이 필요한 상황.
- **천연물 신약으로서 스타틴 계열 약제와 같이 복용했을 시 부작용이 없고 약물 간섭 또한 없는 PH-100을 의사의 진단시 함께 처방하는 것이 현명한 선택**임을 본 2a상 임상 연구를 진행한 각 의료기관 책임교수들의 공통된 의견임.

● PH-100(2a상)임상시험 결과(병원 전문의 종합소견)

Seapolynol® PH-100



- ✓ 2a상 임상을 통해 얻은 PH-100물질의 효과로 의약품으로 기대됨
- ✓ 기존 당뇨병 치료 보조제의 주요 단점인 독성 및 부작용에 없어 기존 환자들에 대한 중복 처방 가능한것이 최대 장점으로 기대된다.

- 의정부 성모병원 전희경 교수 _____

PH-100은 모든 당뇨/심혈관 약제와 더불어 사용될 수 있으며, 의사들이 기존 환자들에게 처방하기에 이상적이며, 기존 major 제약사와의 서로 win-win이 될 수 있는 특성을 보유함. 특히, hs-CRP의 소그룹 분석을 통한 항염 효과 입증에 가장 큰 임상적 의의가 있음.
- 여의도 성모병원 조은주 교수 _____

PH-100 2a상 임상시험은 심혈관계 질환이 있는 고위험군 환자와 당뇨환자들에게 가장 중요한 항염 효과를 탐색할 수 있는 물질임을 파악
- 서울 성모병원 박훈준 교수 _____

PH-100 임상시험은 다수의 환자에서 주로 항염효과와 부가적으로 혈류 개선과 항응고 효과를 볼 수 있는 탐색연구로서 그 의미가 크다.
- 강북 삼성병원 성기철 교수 _____

PH-100은 다른 물질보다 항염 효과, 안전성과 독성 검사에서 무독성임을 알게 된 것이 이번 임상시험의 가장 큰 효과임.
향후 물질 대한 탐색적인 부분은 medication이 적은 환자를 대상으로 연구를 지속할 경우, 그 유효성이 증대될 것.
- 고대 안암병원 임도선 교수 _____

PH-100 임상시험은 환자 모집에 어려움이 큰 protocol이었고, 쉽지않은 연구임에도 불구하고, 항염 효과와 혈류 개선 등의 효과가 우수하고, 기존의 약제를 복용하는 환자들에게 천연물 신약으로의 가능성을 보여준 연구결과임