
Nav1.7 Selective Pain Killer OLP-1002

OLP-1002 임상1b상 및 임상2a상 임상 결과에 대한 종합 분석



2023년 11월 20일

1. OLP-1002 임상 효능 입증의 의미와 난관

 **[사업적 의미]** OLP-1002는 OliPass PNA 인공유전자 플랫폼에 기반하여 개발된 “신개념 진통제” 신약으로서 OLP-1002의 임상 효능 입증은 사업적으로 매우 중요.

- 연간 수십조원 이상의 시장 잠재력을 보유한 신약으로서 거대 규모 기술 수출 촉진.
- 신약개발 플랫폼으로서 OliPass PNA 인공유전자의 범용성이 확인됨을 의미하므로, 올리패스가 세계적인 RNA 치료제 신약개발 플랫폼 바이오 기업으로 널리 인지됨.
- RNA 치료제 분야는 기술적 한계로 고가의 희귀 질환 치료제 개발에 국한되어 왔으나, OLP-1002 임상 효능 입증을 통하여 OliPass PNA 인공유전자 플랫폼이 거대 규모 질환 분야에 본격 적용 가능성을 의미.

 **[일관성 없는 임상 결과]** OLP-1002의 임상 효능 입증을 위하여, 관절염 통증 환자들을 대상으로 다수의 임상 효능 평가 시험들이 진행되었지만, 상식을 벗어난 과도한 위약 효과의 반복과 효능 평가 시험 간 일관성 없는 결과.

- 호주 임상 1b상 평가 (위약 대조 이중맹검 효능 평가 시험)
- 호주 임상 2a상 1 단계 평가 (오픈 라벨 효능 평가 시험)
- 호주 임상 2a상 2 단계 중간 평가 (위약 대조 이중맹검 효능 평가 시험)
- 호주 임상 2a상 2 단계 확장 평가 (위약 대조 이중맹검 효능 평가 시험)

 **[합리적 대응 전략 수립]** 환자 대상 효능 평가 결과들에 대한 면밀한 분석을 통하여 임상 시험에 대한 정확한 현황 파악과 대응 전략 수립 필요.

2. 진통제 신약 임상 통계 파워(Statistical Power) 및 위약 효과

👉 **[선거 여론 조사와 통계 파워 및 유의성]** 두 후보가 출마할 경우 각 후보의 당선 가능성을 평가하기 위하여 유권자 표본을 대상으로 여론조사가 널리 활용되고 있음. 여론 조사의 샘플 사이즈가 “통계 파워”에 해당되며, 95% 이상의 당선 가능성이 “유의성”에 해당.

- 후보간 지지율 격차가 클 경우 $\Rightarrow$ 100명 내외의 유권자 여론 조사로도 당선 후보를 “95% 이상의 확률”로 예측 가능.
- 후보간 지지율 격차가 작을 경우 $\Rightarrow$ 500명 이상의 유권자 여론 조사로 당선 후보를 “95% 이상의 확률”로 예측 가능.
- 후보간 지지율 격차가 1% 미만일 경우 $\Rightarrow$ 만여명 이상의 유권자 여론조사로도 당선 가능성 예측이 어려울 수 있음.

👉 **[진통제 임상의 통상적인 통계 파워]** 관절염 통증 환자 대상 임상 시험의 경우, 위약군 대비 우월한 진통 효능을 유의하게 ($p < 0.05$) 입증하기 위하여, 임상2상에서는 통상적으로 50~100명 이상의 투약군과 50~100명 이상의 위약군을 대상으로 임상 평가가 진행됨.

- 이러한 통상적인 통계 파워는 현재까지 개발된 진통제들의 효능 수준이 강하지 못함을 설명.
- Pfizer/Eli Lilly 가 공동 개발하였던 NGF 항체 신약인 Tanezumab는 10명 내외의 투약군과 위약군으로도 임상 효능이 입증되었을 정도로 진통 효능이 강하였지만, 부작용 이슈로 미국 FDA 시판 허가 취득 실패.

👉 **[진통제 임상의 위약 효과]** 진통제 임상에서 위약 효과는 위약군의 통증 감소가 투약군의 통증 감소와 통계적으로 구분될 정도로 크지 않은 경우가 대부분. 위약군의 통증 감소가 투약군과 비교하여 유의하게 ($p < 0.05$) 과다할 경우, 다음에 해당하며 이는 신뢰하기 힘든 임상 결과로 볼 수 있음.

- 진통제 신약이 통증을 감소시키기는 커녕 통증을 유발.
- 이중맹검 통제가 문란해져 위약군 환자들이 선택적으로 별도의 진통제 복용.
- 현장에서 위약과 진통제가 뒤바뀌어 투약되는 경우.

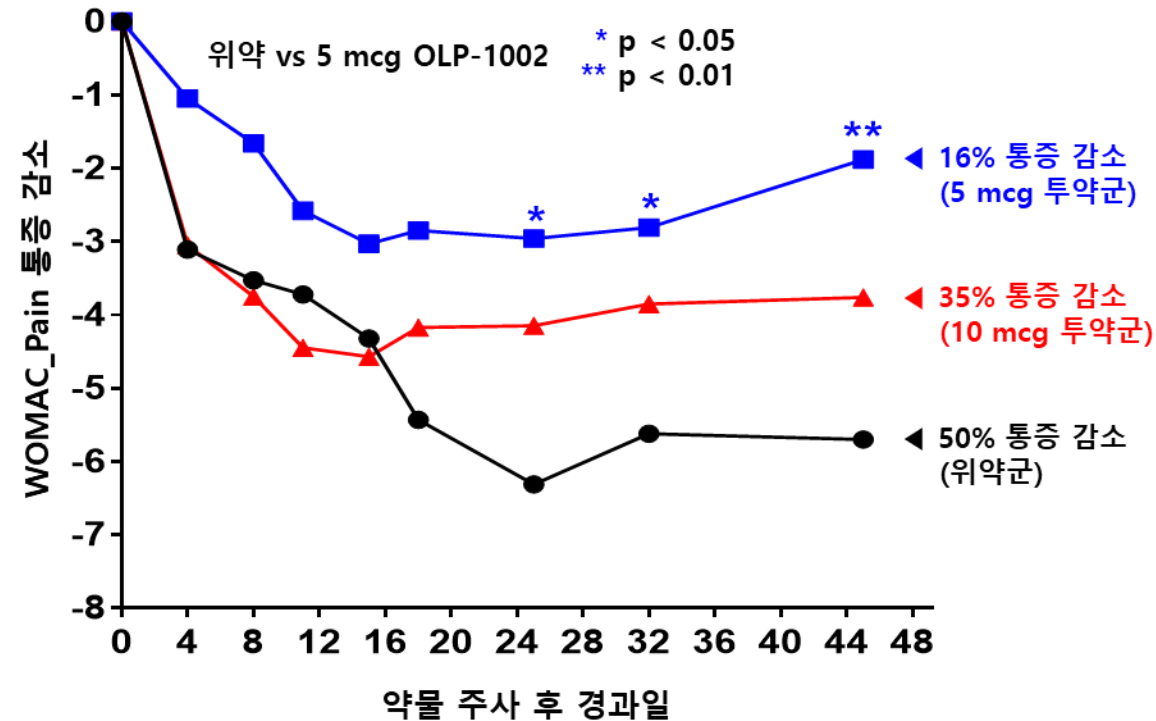
3. OLP-1002 임상 효능 평가 시험 이력 요약

임상 단계	시험 대상	진통 효능 평가 개요	주요 임상 결과
임상 1상 (영국)	건강한 피험자	- 고추의 매운 성분인 캡사이신을 피험자의 팔뚝에 피하 주사하여 강한 통증을 유발한 후, OLP-1002 투약군과 위약군의 통증 감소 정도를 비교하여 OLP-1002의 진통 효능을 평가. - 통증이 강하게 유발되어 진통제의 효능이 관측되기 매우 어려운 통증 모델로 널리 알려짐 (위약 대조 이중맹검).	6 mcg OLP-1002 투약군의 진통 효능이 위약군 보다 강함. ($p < 0.05$) - 각 시험군의 피험자가 6 명임에도 불구하고 유의한 ($p < 0.05$) 진통 효능 관측 $\Rightarrow$ 6 mcg OLP-1002의 진통 효능이 매우 강함을 방증.
임상 1b상 (호주)	관절염 통증 환자	- 각 환자에 위약, 5 mcg OLP-1002, 혹은 10 mcg OLP-1002를 2주간 총 5회 피하 주사하면서 45 일간 통증 변화 추적. - 위약 대조 이중 맹검 평가 시험. (시험군 당 10 ~ 13명 환자)	- 효능: 위약 > 10 mcg OLP-1002 > 5 mcg OLP-1002 위약이 5 mcg OLP-1002 보다 강한 효능 ($p < 0.05$).
임상 2a상 (호주)	관절염 통증 환자	오픈 라벨 임상 용량 탐색 (단회 투약 시험). 6개 용량 별 환자 5 명 평가 (1, 3, 10, 25, 50, 80 mcg OLP-1002).	1 mcg OLP-1002 투약군이 가장 우수한 진통 효능. 1 mcg 투약받은 5명 모두 강한 통증 감소.
		- 위약 대조 이중맹검 (위약, 1 mcg 혹은 2mcg OLP-1002 단회 투약) - 각 시험군당 10 명 총 30 명 대상 예비 효능 평가 (중간 평가)	- 효능: 2 mcg OLP-1002 > 위약 > 1 mcg OLP-1002 2 mcg 이 1 mcg 보다 우월한 진통 효능 ($p < 0.05$)
		- 위약 대조 이중맹검 (위약, 1 mcg 혹은 2mcg OLP-1002 단회 투약) - 각 시험군당 20 명 총 60 명 대상 확장 효능 평가 (최종 평가)	- 효능: 위약 > 2 mcg OLP-1002 ~ 1 mcg OLP-1002 위약이 OLP-1002 보다 우월한 진통 효능 ($p < 0.05$).

👉 진행된 관절염 통증 임상 시험에서 **위약군이 OLP-1002 투약군 보다 강하며 통계적으로 유의한 ($p < 0.05$) 통증 감소**를 나타내는 결과가 지속 도출됨.

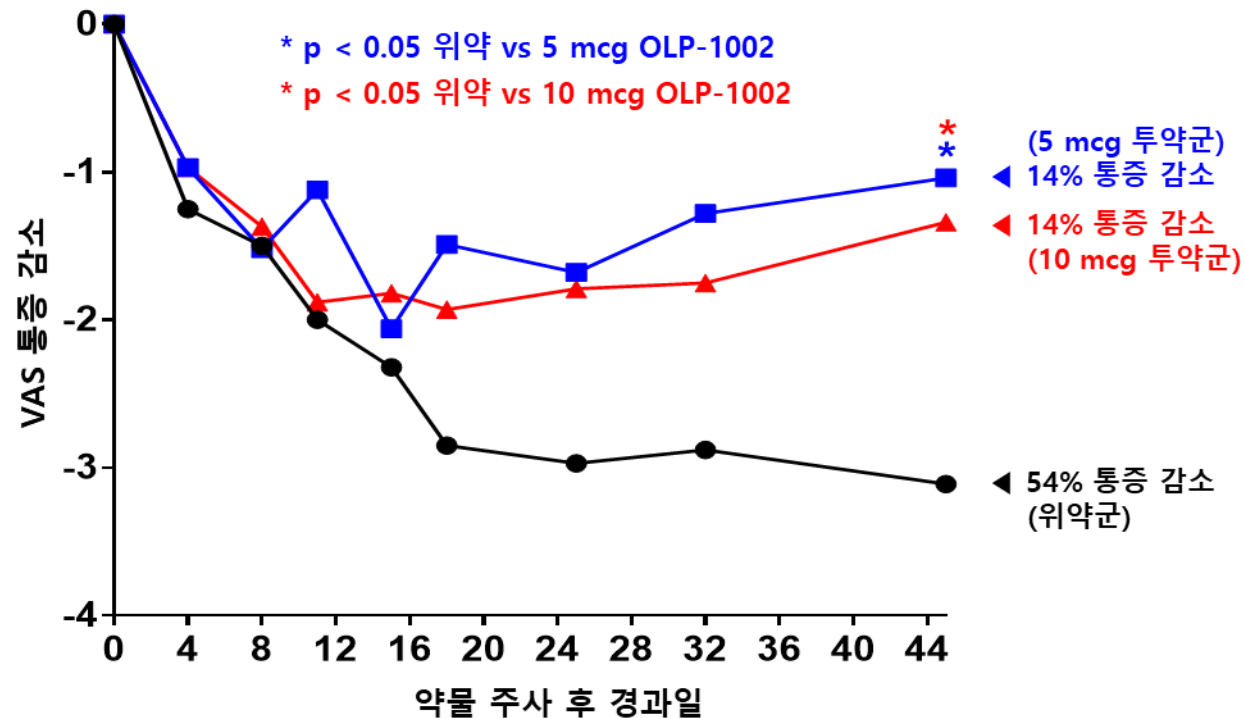
👉 관절염 통증 임상2a상 시험들 사이에 상충되는 결과들이 관측되는 것으로 보아, 해당 임상 시험결과의 신뢰성이 매우 떨어짐을 확인.

4-1. 임상1b상 임상 평가 결과 요약 (WOMAC_Pain 통증 스코어)



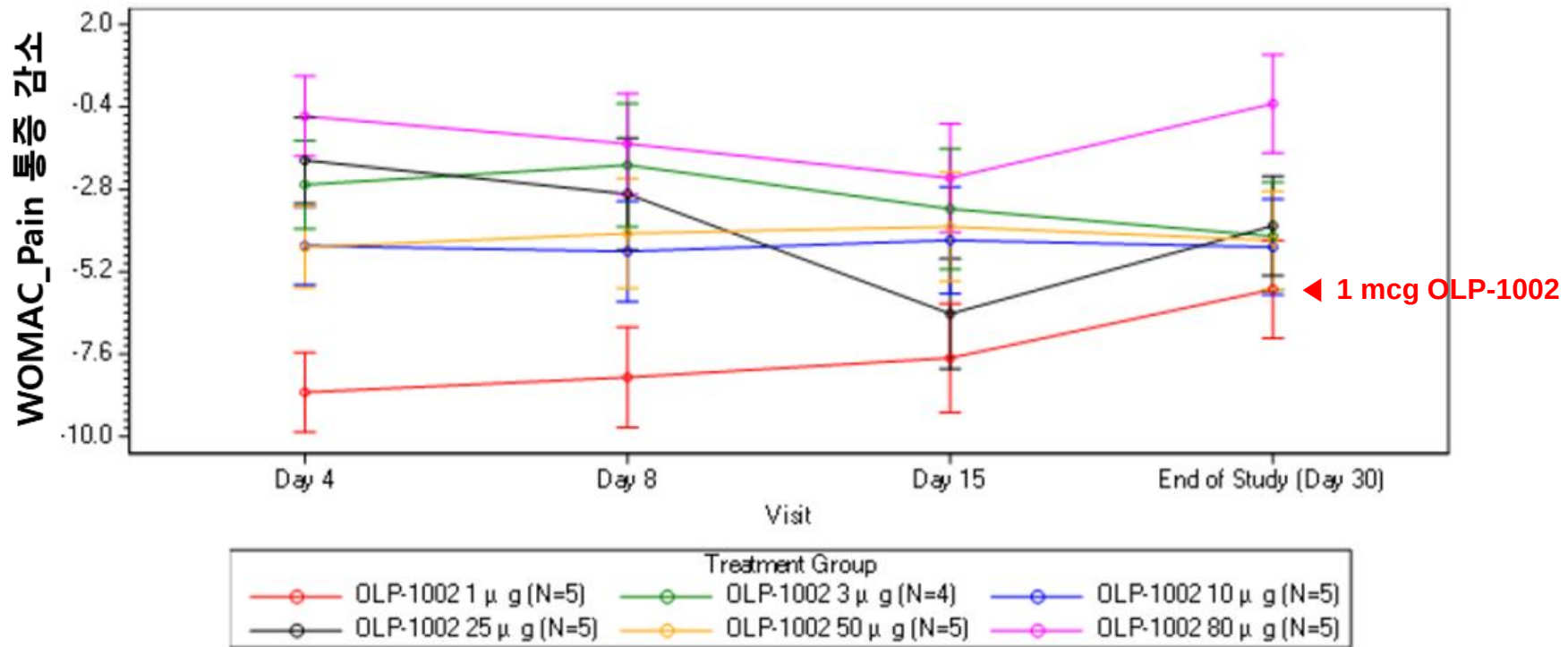
- 통증 감소의 순서는 위약군 (N = 10) > 10 mcg OLP-1002 투약군 (N = 11) > 5 mcg OLP-1002 투약군 (N = 13).
- 위약군이 5 mcg OLP-1002 투약군 보다 압도적으로 강한 통증 감소를 나타냈으며, 투약 후 25, 32, 45 일차에는 유의성 ($p < 0.05$) 확보.
- 5 mcg OLP-1002 투약군의 통증 감소 정도는 통상적인 관절염 통증 임상 시험에서의 위약군의 통증 감소와 매우 유사.
- OLP-1002 투약 용량은 “애완견 관절염 환자”들에서 진통 효능이 확인된 투약 용량 $\Rightarrow$ 신뢰도 높은 임상 효능 용량.
- 위약군의 통증 감소가 투약 후 45 일 동안 지속된 것은 위약군의 임상 데이터의 신뢰성이 매우 낮음을 보여줌.

4-2. 임상1b상 임상 평가 결과 요약 (VAS 통증 스코어)



- 통증 감소의 순서는 위약군 ($N = 10$) > 10 mcg OLP-1002 투약군 ($N = 11$) > 5 mcg OLP-1002 투약군 ($N = 13$).
- 위약군이 압도적으로 강한 통증 감소를 나타냈으며, 투약 후 45 일차에는 5 mcg, 10 mcg 투약군 모두에 대하여 유의성 ($p < 0.05$) 도달.
- 5 mcg OLP-1002 투약군의 통증 감소 정도는 통상적인 관절염 통증 임상 시험에서의 위약군의 통증 감소와 매우 유사한 수준.
- VAS 및 WOMAC_Pain 지표 결과를 고려할 때, 5 mcg OLP-1002 투약군의 시험데이터는 통상적인 위약군의 데이터로 보임.

5-1. 임상2a상 1 단계 오픈 라벨 임상 용량 탐색 (WOMAC_Pain 통증 스코어)

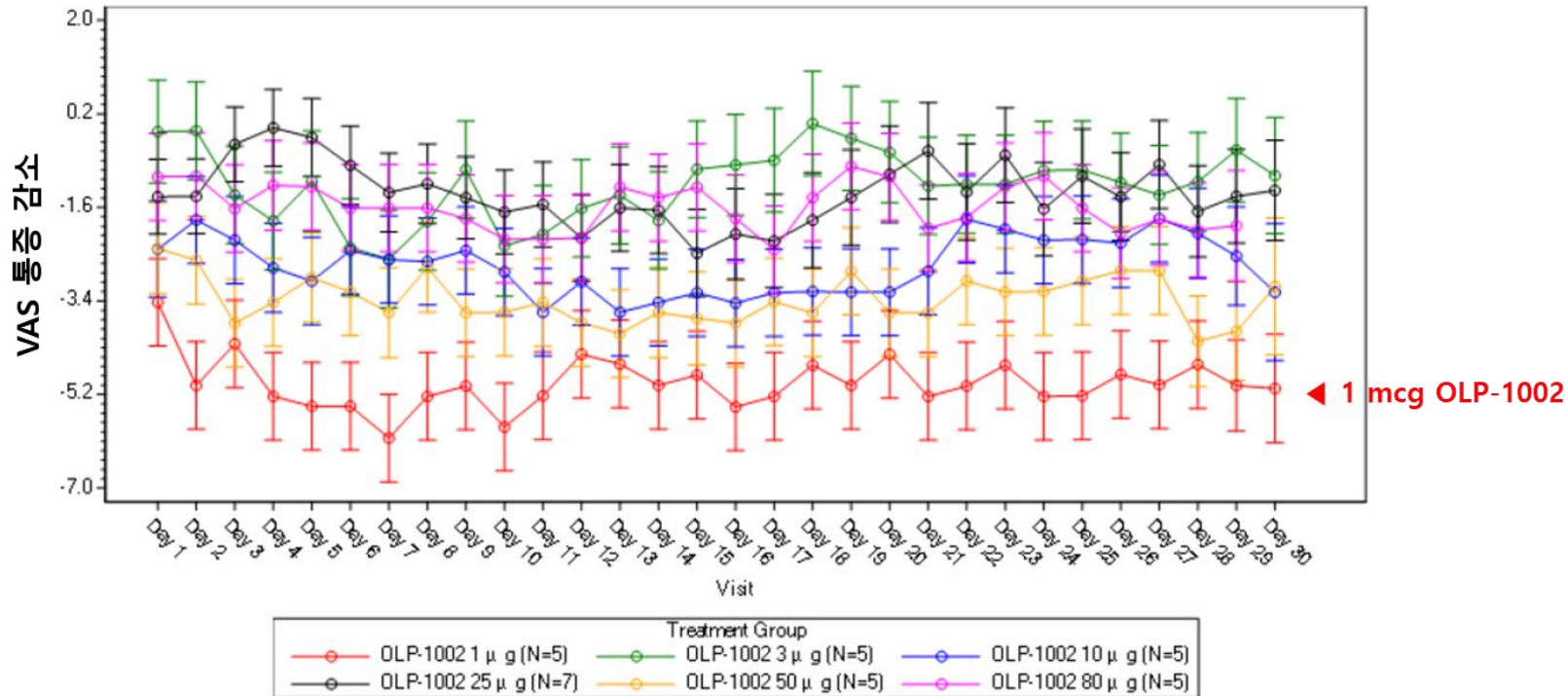


☞ [시험 방법] 1, 3, 10, 25, 50 혹은 80 mcg OLP-1002 단회 투약 후 30 일간 통증 변화를 추적하여, 가장 효능이 우수한 용량을 확인하여 Stage 2 위약대조 이중맹검 평가에 적용. 각 투약군별 환자 수는 5 명.

☞ 1 mcg OLP-1002 투약군의 통증 감소가 다른 투약군에 비하여 압도적 강하였으며, 5 명 모두 강한 통증 감소를 보여줌.

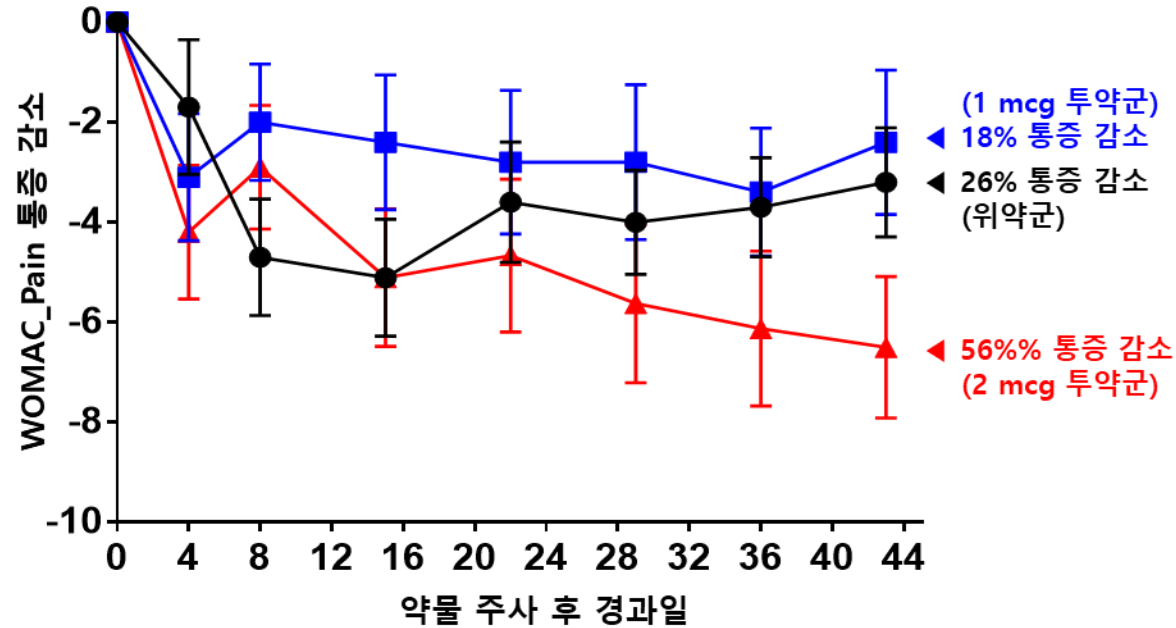
☞ 투약 후 2 주차까지 통증 감소가 65% 이상으로 유지되다가 점차 약해져서 4 주차에는 48% 수준으로 떨어짐.

5-2. 임상2a상 1 단계 오픈 라벨 임상 용량 탐색 (VAS 통증 스코어)



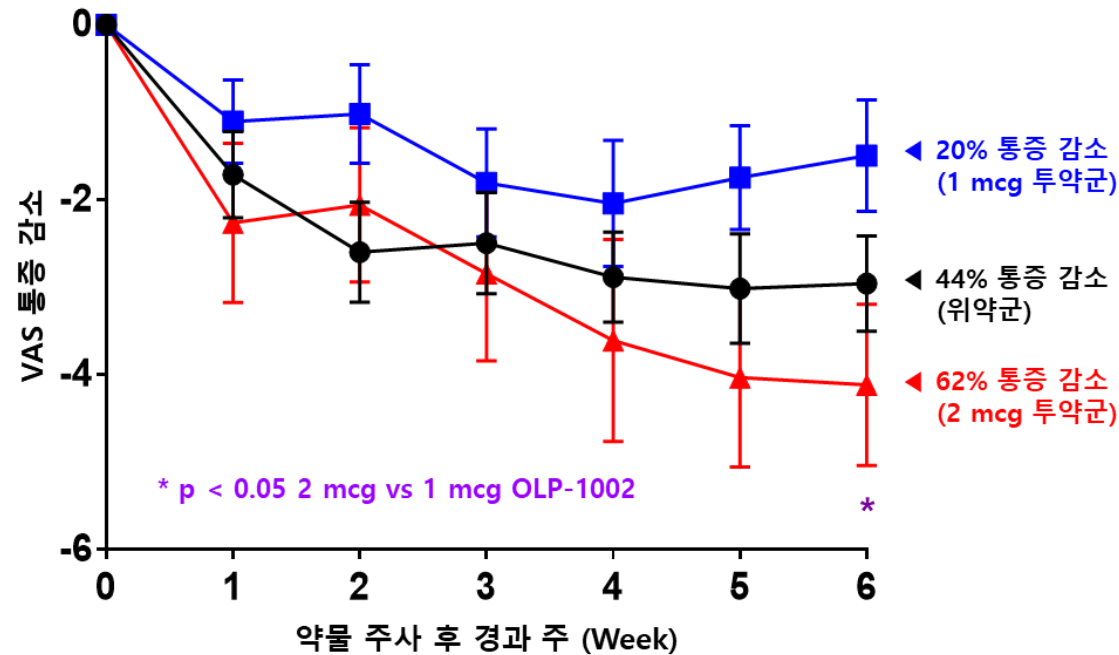
- 1 mcg OLP-1002 투약군의 통증 감소가 다른 투약군에 비하여 압도적 강하였으며, 5 명 모두 강한 통증 감소를 보여줌.
- 1 mcg OLP-1002 투약군의 경우, 투약 후 4 주간 VAS 통증 감소가 60 ~ 70% 수준에서 유지 $\Rightarrow$ 주사제로서는 이상적인 긴 약효 지속력.
- WOMAC_Pain, VAS 통증 감소 및 긴 약효 지속력을 종합 고려하여, 1 mcg OLP-1002를 “Stage 2 위약대조 이중맹검” 평가에 추천.

6-1. 임상2a상 2 단계 중간 평가 (WOMAC_Pain 통증 스코어)



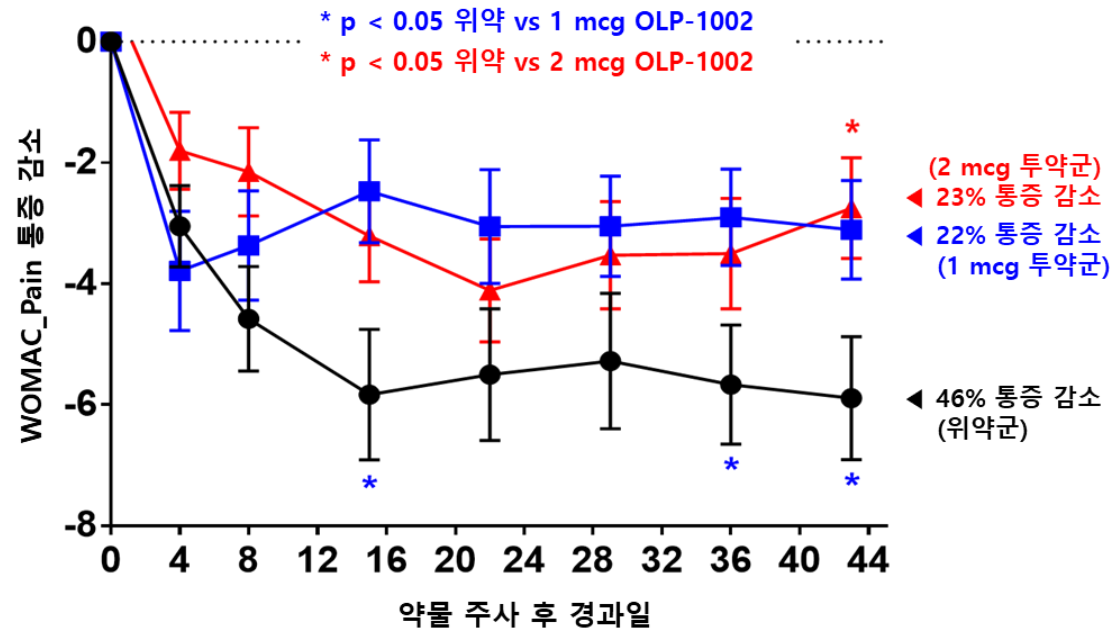
- [시험 방법] 총 30명의 관절염 통증 환자들에 위약, 1 mcg OLP-1002 혹은 2 mcg OLP-1002 단회 투약 후 6주간 통증 변화를 추적하여, OLP-1002의 진통 효능을 통계적으로 입증할 수 있는 환자 수를 산출 (통계 파워 확인).
- 통증 감소의 순서는 2 mcg OLP-1002 투약군 > 위약군 > 1 mcg OLP-1002 투약군.
- 2 mcg OLP-1002 투약군과 위약군의 6 주차 통증 감소의 차이는 유의하지 않았으나, 효능의 강한 트렌드는 확인됨 ($p = 0.05 \sim 0.1$).
- 시험군당 20명, 즉 총 60명의 환자들로 임상 평가를 진행할 경우, 2 mcg OLP-1002의 위약 대비 진통 효능 입증이 예상됨.
- 오픈라벨 평가에서 확인된 1 mcg OLP-1002의 강한 진통 효능이 전혀 재현 안됨.

6-2. 임상2a상 2 단계 중간 평가 (VAS 통증 스코어)



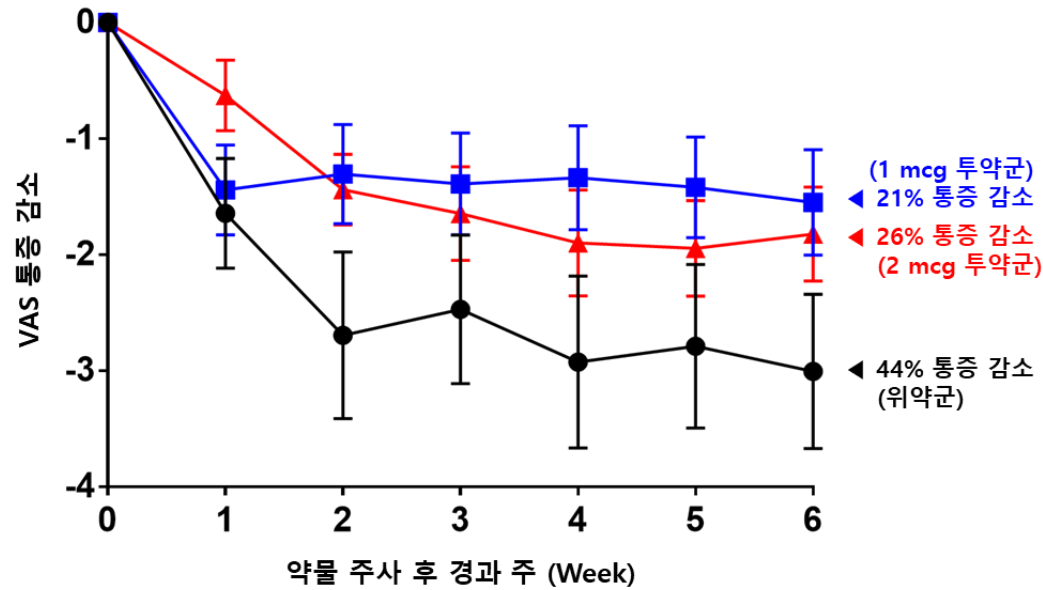
- 통증 감소의 순서는 2 mcg OLP-1002 투약군 > 위약군 > 1 mcg OLP-1002 투약군.
- 2 mcg OLP-1002 투약군이 1 mcg 투약군과 비교하여 6 주차 통증 감소는 통계적으로 유의한 차이를 보임 ($p < 0.05$).
- 총 60 ~ 90명의 환자로 임상 평가를 진행할 경우, 2 mcg OLP-1002이 위약 대비 유의적인 진통 효능을 나타낼 것으로 예측됨.
- 임상2a상 1 단계 오픈라벨 평가에서 확인된 1 mcg OLP-1002의 강한 진통 효능이 전혀 재현 안됨.
- 1 mcg OLP-1002 투약군의 통증 감소 수준은 통상적인 진통제 임상 위약군 수준에 근접.

7-1. 임상2a상 2 단계 확장 평가 (WOMAC_Pain 통증 스코어)



- ☞ [시험 방법] 총 60명의 관절염 통증 환자에게 위약, 1 mcg OLP-1002 혹은 2 mcg OLP-1002 단회 투약 후 6주간 통증 변화를 추적하여, OLP-1002의 진통 효능을 통계적으로 입증.
- ☞ 통증 감소의 순서는 위약군 > 2 mcg OLP-1002 투약군 ~ 1 mcg OLP-1002 투약군. 위약군이 투약군들 보다 압도적인 수준의 진통 효능.
- ☞ 위약군은 6 주차에 1 mcg 뿐만 아니라 2 mcg 투약군 모두와 비교해도 통계적으로 유의한 통증 감소를 나타냄.
- ☞ 위약군의 과도한 통증 감소는 진통제 임상의 통상적인 위약 효과를 훨씬 상회하는 수준 ⇒ 데이터의 신뢰도 수준이 매우 낮음.
- ☞ 오픈라벨 평가에서 확인된 1 mcg OLP-1002의 강한 진통 효능이 전혀 재현 안됨.

7-2. 임상2a상 Stage 2 확장 평가 (VAS 통증 스코어)



- 통증 감소의 순서는 위약군 > 2 mcg OLP-1002 투약군 > 1 mcg OLP-1002 투약군. 위약군이 투약군 대비 압도적인 수준의 진통 효능.
- 위약군은 6 주차에 1 mcg 투약군과 비교하여 통증 감소가 현저하게 강했지만, 통계적 유의성까지는 확보되지 못함 ($p < 0.1$).
- 위약군의 과도한 통증 감소는 진통제 임상 의 통상적인 위약 효과를 훨씬 상회.
- 임상2a상 2 단계 중간 평가와 달리 2 mcg 투약군과 위약군의 통증 감소의 순서가 바뀐 것은 여러모로 일관성이 부족한 임상 결과.
- 오픈라벨 평가에서 확인된 1 mcg OLP-1002의 강한 진통 효능이 전혀 재현 안됨.
- 임상 시험 별로 앞뒤가 맞지 않는 결과가 나오는 것으로 미루어, 해당 임상 시험결과의 신뢰성이 매우 떨어진다고 판단됨.

8. 환자 대상 임상 효능 평가 시험들에 대한 종합 결론

- ☞ **[과도한 위약 효과]** 호주에서 진행되어 온 관절염 환자 대상 임상 시험들은 통상적인 수준을 훌쩍 뛰어넘는 과도한 위약 효과로 인하여 임상 시험 결과들에 대한 신뢰도 추락.
- ☞ **[임상 시험 별 효능 평가 결과의 일관성 결여]** 임상 시험별 효능 평가 결과들이 상호 상충하는 경우가 많아서, OLP-1002의 임상 효능에 대한 실체적 판단을 내리기에는 시기상조.
- ☞ **[호주 CRO 및 임상기관에 대한 감리 및 전문가 자문]** 본 임상 CRO 및 호주내 임상 수행 병원에 대한 감리 실시 (Sponsor Data Audit) 및 감리결과 기반 세계적 통증 전문가로 구성된 올리패스 과학자문단 (OliPass SAB) 과 함께 모든 가능성을 열고 대응 방안 수립 및 실행.
- ☞ **[OLP-1002 진통 효능에 대한 실체적 진실]** 일관성 없는 호주 임상 결과로 인하여 OLP-1002의 임상 효능 입증에 난관이 있지만, 과도한 위약 효과 자체가 OLP-1002의 진통 효능을 강하게 암시함. 일회 투약으로 금번 임상 실험의 위약 효과만큼 강력한 진통 효능이 6 주 이상 지속하는 시판 진통제는 없음.
- ☞ **[OLP-1002 공동 개발]** OLP-1002에 대한 추가적 자체 효능평가 임상을 진행하기 보다는 축적된 임상 경험을 보유하고 있는 글로벌 다국적 제약사를 통하여 임상 공동개발을 추진.