



국내 최초 글리타존계 당뇨병 신약 '듀비에'

종근당, 국산신약 20호로 허가...인슐린 저항성 개선 우수

총 10개 임상 통해 안전성·우수성 입증... 지질·대사증후군 개선 효과

종근당의 듀비에(성분명 로베글리타존)는 국내 최초 글리타존계 당뇨병 신약으로 국산신약 20호이다. 2013년 7월 식품의약품안전처로부터 허가받아 이듬해 2월 출시됐다.

듀비에에는 인슐린은 분비되지만 체내 장기의 인슐린 감수성이 떨어져 인슐린을 잘 활용하지 못하는 제2형 당뇨병을 치료하

는 약물이다. 췌장에서 인슐린을 강제로 분비하는 것이 아니라 인슐린 저항성을 개선하기 때문에 다른 당뇨병치료제에 비해 췌장에 부담을 주지 않고 저혈당 등의 부작용을 나타내지 않는 우수하고 안전한 약물로 평가받았다.

특히 비만형 당뇨병 환자의 경우 인슐린 저항성이 높아 고혈압, 고지혈증, 죽상동

맥경화증 등 만성합병증을 동반하게 되므로 인슐린 저항성을 개선하는 약물이 절대적으로 필요한 상황이다.

종근당은 2004년부터 총 10개의 임상시험을 통해 듀비에의 안전성과 우수성을 입증했다. 우수한 혈당강하 효과와 더불어 혈중 지질(저밀도지단백, 고밀도지단백, 중성지방)과 대사증후군을 개선시켜 주는 경향을 보여 당뇨병으로 인한 합병증 예방에 긍정적인 효과를 나타냈다.

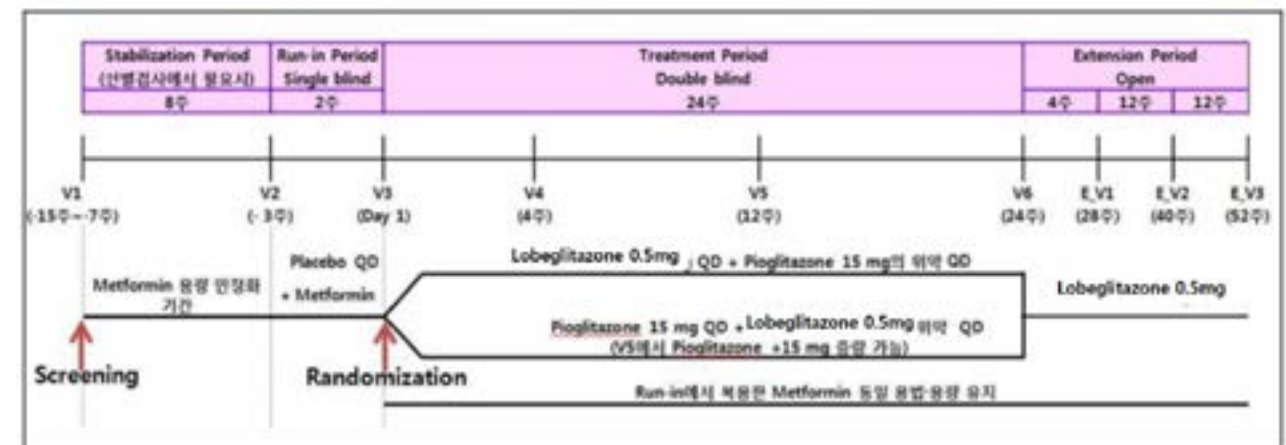
듀비에 제3상 임상시험은 Metformin 단독요법으로 혈당이 적절하게 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 Lobeglitazone 또는 Pioglitazone을 Metformin과 병용투여 하였을 때의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 치료적 확증 임상시험으로 진행됐다.

24주간 진행된 임상시험의 1차 평가변수는 각 투여군에서 측정된 당화혈색소(HbA1c)에 대해서 baseline으로부터

24주 후의 변화량을 비교하여, Lobeglitazone 0.5mg과 Metformin을 병용투여한 군이 Pioglitazone과 Metformin을 병용투여한 군에 비해 HbA1c의 감소 효과가 비열등하다는 것을 증명하는 것이다.

2차 평가변수는 Glycemic parameters (Fasting plasma glucose(FPG), HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI)의 baseline으로부터 24주 후의 변화 비교 HbA1c의 baseline으로부터 24주 후의 시험대상자 비율(HbA1c < 7%) 비교 Lipid parameters(Total cholesterol(TC), Triglyceride(TG), LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, Small dense(Sd) LDL-C, Free fatty acid(FFA), Apolipoprotein(Apo) -A1/B/CIII)의 baseline으로부터 24주 후의 변화 비교(단, Sd LDL-C은 가능한 경우) 신체검사, 활력징후, 실험실 검사, 이상반응 등을 통해 약물의 안전성 평가 등이다.

시험방법



임상시험용 의약품 투여 전후의 HbA _{1c} (%) 변화					
(FA set)	Lobeglitazone 0.5mg		Pioglitazone 15mg		P값
	평균변화	P값	평균변화	P값	
4주	-0.13±0.42	0.0004	-0.13±0.37	<0.0001	0.9975
12주	-0.51±0.62	<0.0001	-0.50±0.58	<0.0001	0.8718
24주	-0.74±0.71	<0.0001	-0.74±0.65	<0.0001	0.9247

도표1

유효성 평가 결과

1차 유효성 평가 변수

Lobeglitazone 0.5mg 투여군 및 Pioglitazone 15mg 투여군 모두 임상 약 투여 24주 후에 HbA1c가 유의하게 감소하였다(24주째, Lobeglitazone 0.5mg -0.74%, p<0.0001; Pioglitazone 15mg -0.73%, p<0.0001). 임상약 투여 24주 시점에서 두 투여군의 변화량의 차이를 확인해 본 결과 0.01%였으며 95% 신뢰구간의 하한값이 비열등성 허용한계인 -0.4보다 큰 -0.16로 나타나, Lobeglitazone 0.5mg 투여군의 HbA1c의 감소효과가 Pioglitazone 15mg 투여군에 비해 비열등함을 확인 할 수 있었으며, 이러한 경향은 모든 방문시점에서 유사하게 나타났다.(도표1)

2차 유효성 평가 변수 : Glycemic parameters

FPG는 Lobeglitazone 0.5mg 투여 후, 투여기간에 의존적으로 baseline 대비 모든 방문 시점에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. 이러한 변화는

Pioglitazone 15 mg 투여군에서도 관찰할 수 있었다. HOMA-IR은 Lobeglitazone 0.5mg 투여군 및 Pioglitazone 15mg 투여군 모두, baseline 대비 모든 방문시점에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. HOMA-β는 Lobeglitazone 0.5mg 투여군에서, 모든 방문시점에 baseline 대비 유의한 개선이 확인되었다. Pioglitazone 15mg 투여군의 경우 임상약 투여 12주 시점부터 통계적으로 유의한 HOMA-β의 개선이 확인되었다. QUICKI는 Lobeglitazone 0.5mg 투여군 및 Pioglitazone 15mg 투여군 모두, baseline 대비 모든 방문시점에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. C-peptide 및 Insulin은 Lobeglitazone 0.5mg 투여군과 Pioglitazone 15mg 투여군 모두, baseline 대비 모든 방문시점에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. Glycemic parameters의 분석결과, 방문 시점별 변화량의 투여군간 유의한 차이를 나타내는 parameter는 없었다.(도표2)

24주째, 임상시험용 의약품 투여 전후의 Glycemic parameters 변화					
(FA set)	Lobeglitazone 0.5mg		Pioglitazone 15mg		P값
	평균변화	P값	평균변화	P값	
FPG	-22.71±39.19	<0.0001	-26.54±35.18	<0.0001	0.4141
HOMA-IR	-1.19±3.61	0.0003	-1.26±2.61	<0.0001	0.8711
HOMA-β	7.78±22.86	0.0002	8.25±36.89	0.0137	0.9035
QUICKI	0.011±0.034	0.0006	0.013±0.035	<0.0001	0.5516
C-peptide	-0.29±0.90	0.0004	-0.36±0.94	<0.0001	0.5649
Insulin	-1.44±5.08	0.0017	-1.86±4.70	<0.0001	0.4904

도표2

2차 유효성 평가 변수 : Lipid parameters

TC는 Lobeglitazone 0.5mg 투여군과 Pioglitazone 15mg 투여군 모두 baseline 대비 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 나타냈다. TG는 두 투여군 모두 임상약 투여 24주 시점에서만 baseline 대비 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. LDL-C는 두 투여군 모두 baseline 대비 투여 24주 시점에서 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났다.

HDL-C, Sd LDL-C, 그리고 FFA는 두 투여군 모두 baseline 대비 모든 방문시점에서 통계적으로 유의하게 개선이 되는 것으로 나타났으며, Non-HDL-C, Apo-AI 그리고 Apo-CIII는 두 투여군 모두 통계적으로 의미 있는 변화는 확인되지 않았다. Apo-B는 두 투여군 모두 baseline 대비 투여 24주 시점에서 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타

났다.

Baseline과 임상약 투여 24주 시점에서 adiponectin의 변화를 관찰한 결과, Lobeglitazone 0.5mg 투여군 및 Pioglitazone 15mg 투여군 모두 baseline 대비 투여 24주 후 adiponectine이 약 2.3 배 정도 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 이는 baseline 대비 통계적으로 유의하였다. 모든 lipid parameter들은 baseline 대비 투여 시점별 변화량에 대하여 투여군간의 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 항목은 없었다.

요약 및 결론

본 임상시험은 종근당에서 개발한 경구 혈당강하제인 Lobeglitazone 0.5mg 또는 Pioglitazone 15mg의 임상시험 결과, 임상약 투여 24주 시점에서 두 투여군의 변화량의 차이는 0.01%였으며 95% 신뢰구간의 하한값이 비열등성 허용한계인 -0.4보다 큰 -0.16으로 나타

나, Lobeglitazone 0.5mg 투여군의 HbA1c 감소효과가 Pioglitazone 15mg 투여군에 비해 비열등함을 확인할 수 있었다.

2차 유효성 평가 변수로는 크게 Glycemic parameters와 Lipid parameters로 나누어 확인하였고, 그 결과 Lobeglitazone 0.5mg 투여군과 Pioglitazone 15mg 투여군이 유사한 경향의 결과가 나타나는 것을 관찰 할 수 있었다.

Glycemic parameters에서는 FPG, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI 및 C-peptide, Insulin 모두 임상약 투여 후 baseline 대비 통계적으로 유의하게 개선되는 것을 확인하였다. 더불어 baseline 대비 임상약 투여 24주 후의 HbA1c의 목표(< 7%)달성 비율을 조사 해 본 결과, Lobeglitazone 0.5mg 투여 군에서 47.66%, Pioglitazone 15mg 투여군에서 48.00%로 두 투여군의 목표달성 비율은 유사하였으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이러한 Glycemic parameters의 통계적으로 유의한 변화들을 종합해보면 Lobeglitazone 0.5mg 투여 시 효과적인 혈당조절과 인슐린기능들을 개선시키는 것을 알 수 있었으며, 이러한 결과는 Pioglitazone 15mg 투여군의 변화양상과 유사하였다.

Lipid Parameters에서 Total cholesterol은 Lobeglitazone 0.5mg 투여군과 Pioglitazone 15mg 투여군 모

두 baseline 대비 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 나타냈다. TG는 두 투여군 모두 투여 24주 시점에서 baseline 대비 유의하게 감소하였다. LDL-C는 Lobeglitazone 0.5mg 투여군에서 baseline 대비 유의한 증가가 관찰되었고, Pioglitazone 15mg 투여군에서는 투여 24주에 baseline 대비 통계적으로 유의하게 증가한 것으로 나타났다.

HDL-C, Small dense LDL-C, FFA는 두 투여군 모두 baseline 대비 모든 방문 시점에서 통계적으로 유의하게 개선이 되는 것으로 나타났으며, Adiponectin 은 Lobeglitazone 0.5mg 투여군 및 Pioglitazone 15mg 투여군 모두 baseline 대비 투여 24주 후 Adiponectine이 약 2.3배 정도 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 이는 baseline 대비 통계적으로 유의하였다.