

Alpha-Lipoic Acid 2상 임상시험 경험

대사성 질환의 새로운 치료제 개발
New Therapeutics for Metabolic Disorders

경북의대 내분비내과
이인규

비만 치료제 시장규모



국내 비만치료제 시장 규모

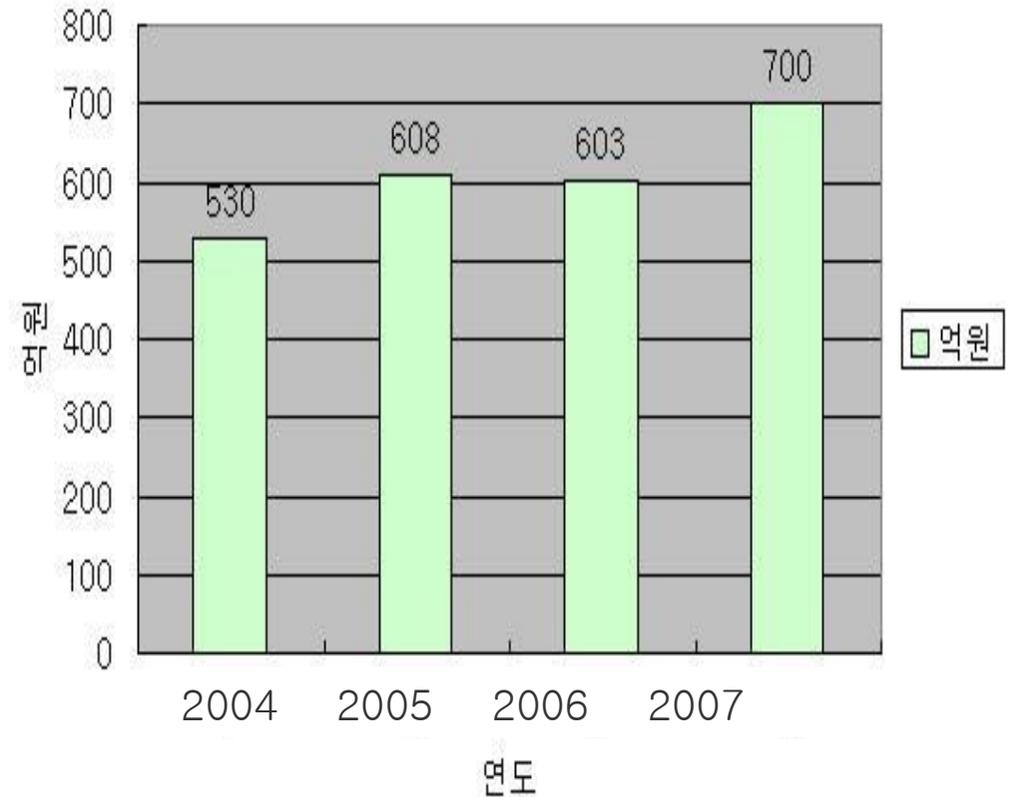


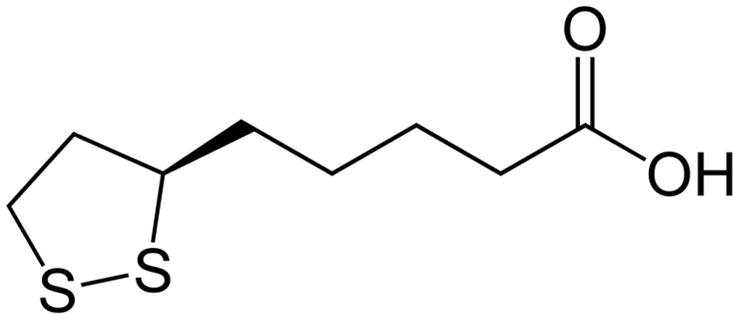
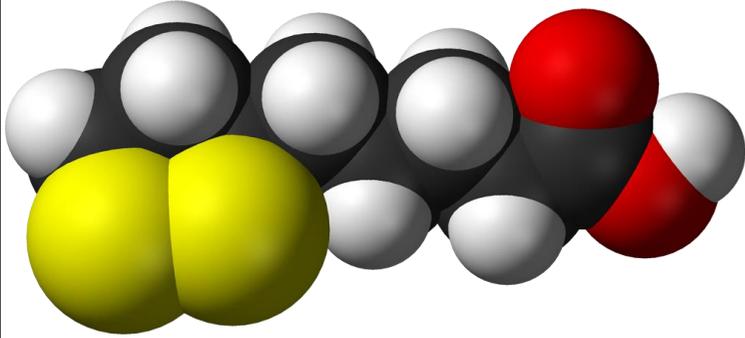
Figure 1 | Sales of main drugs/classes (US \$m) in the seven major markets.

주요 비만 치료제 비교

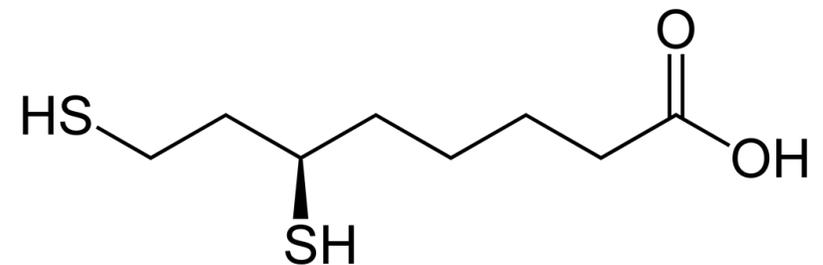
제품명	리덕틸 캡셀	제니칼 캡셀	푸링정	살사라진정
판매원 / 구분	한국애보트 / 전문(399)	한국로슈 / 전문(399)	드림파마 / 전문(123)	휴온스 / 일반(219)
주성분	염산시부트라민 10mg/15mg	오르리스타트 120mg	주석산펜디메트라진 35mg	방풍통성산건조 엑스-에프 237.5mg
약리기전	<ul style="list-style-type: none"> • SNRI(Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor) • 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 억제, 시상하부에서 농도 증가 • 식욕 억제, 식후 만복감 증가 	<ul style="list-style-type: none"> • 중성지방과 유사한 구조 • 위장관 리파제 결합 • 지방이 장내 흡수 및 소화 억제 • 가수분해(유리지방산과 monoacyl-glycerol) 억제 	<ul style="list-style-type: none"> • 노르에피네프린 유리증가 및 재흡수 억제 	<ul style="list-style-type: none"> • 자가중독물(自家中毒物, 습담노폐물)이 쌓여져 있는 것을 피부 비노기와 소화기를 통하여 배설하고 해독
복용방법	1회/일, 식사와 관계없이 아침에 복용	3회/일, 식사와 함께 복용하거나 식사 후 1시간 이내	1일 2회 또는 3회(1정/회), 식사 1시간 전에 투여	1일 3회(4정/회), 식전 또는 식간에 복용
부작용	두통, 혈압상승, 빈맥, 불면, 어지러움, 심계항진, 우울, 구갈, 변비, 오심, 가려움, 구역, 비염, 여드름, 무력증, 관절통, 월경불순	지방변, 설사(초기에 발생), 급변, 배변실금, 배변증가, 복부팽만, 방귀, 구역, 하지통, 피로, 질염, 요로감염, 우울	심계항진, 빈맥, 혈압상승, 과자극작용, 불안감, 현기증, 불면증, 진전, 도취감, 두통, 흥분, 홍조, 발한, 시야흐림, 구갈	저칼륨혈증, 혈압상승, 나트륨 체액의 저류, 부종, 체중증가, 근무력감, 사지경련, 사지마비, 간기능장애, 황달, 과민증

II. *Alpha* – lipoic acid(알파리포산)

Alpha – lipoic acid(알파리포산)



Alpha – lipoic acid
(oxidized form)



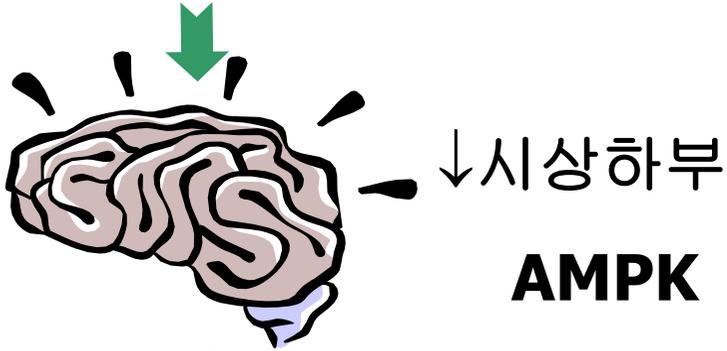
Alpha – dihydrolipoic acid
(reduced form)

Alpha – lipoic acid

- 미토콘드리아 내에 존재, 생체효소반응의 중요한 보조 인자
- 강력한 항 산화제
- 당뇨병성 신경병증의 치료제로서 사용되고 있음
 - 1정중 lipoic acid 200mg, 1일 200-600mg 복용
 - 치옥타시드정(부광), 리포에이정(다림) 등

Alpha – lipoic acid의 항 비만효과 규명

알파 리포산



↓ 먹이 섭취



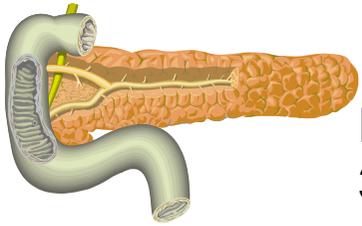
↑ 에너지 소모

Anti-obesity effects of α -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase

Min-Seon Kim¹, Joong-Yeol Park¹, Cheri Namkoong², Pil-Geum Jang², Je-Won Ryu², Hai-Sun Song², Ji-Young Yun², Il-Seong Namgoong¹, Joohun Ha³, In-Sun Park⁴, In-Kyu Lee⁵, Benoit Viollet⁶, Jang Hyun Youn⁷, Hong-Kyu Lee⁸ & Ki-Up Lee¹



Alpha – lipoic acid의 대사증후군 예방 효과



BBRC
326:197,2005

베타세포 파괴 예방



지방산 산화 증가

BBRC
332:885,2005

혈관내피세포 사멸 예방



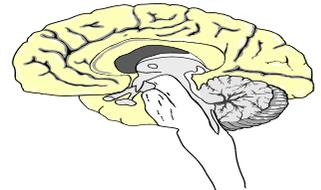
Arterioscler Thromb Vasc Biol
25:2488, 2005



Alpha-Lipoic Acid



식욕억제



에너지 소비 증가

Nature Medicine 10:727, 2004

III. 연구 계획 수립

비만치료제 개발 계획 : 적응증 추가

- 리포에이정 (*alpha-lipoic acid* 200mg/tab, 다림바이오텍)
- 허가효능: 당뇨병성 다발성 신경염의 완화
- 투여용량 : 200-600mg/day

→ “비만치료” 효능 추가,

용량 : 1일 600, 1200, 1800mg 중 적정 용량

임상2상 및 3상 시험 수행하여 효과 입증 및 적정 용량결정



* 선행연구결과로부터 추정해보면 1일 적정 투여용량은 1200mg 이상으로 추정됨.

1. 비만치료제 임상 시험

제1세부과제

Alpha-lipoic acid 항비만 효과에 임상 2상 연구 수행

N=171, 배정 전 피험자

Lead-in period 동안 탈락, N=47

1kg 체중감소 기준 미달- (14)

개인사정- (24)

약물순응도 저하- (5)

이상반응- (4)

다른 질환 발생- (1)

N=124

이중맹검법으로 투여받은 피험자

위약군 N=30

600mg 군 N=31

1200mg군 N=33

1800mg 군 N=30

탈락 N=17

탈락 N=14

탈락 N=11

탈락 N=15

유효례 67명

Per-protocol 분석 대상자 67명

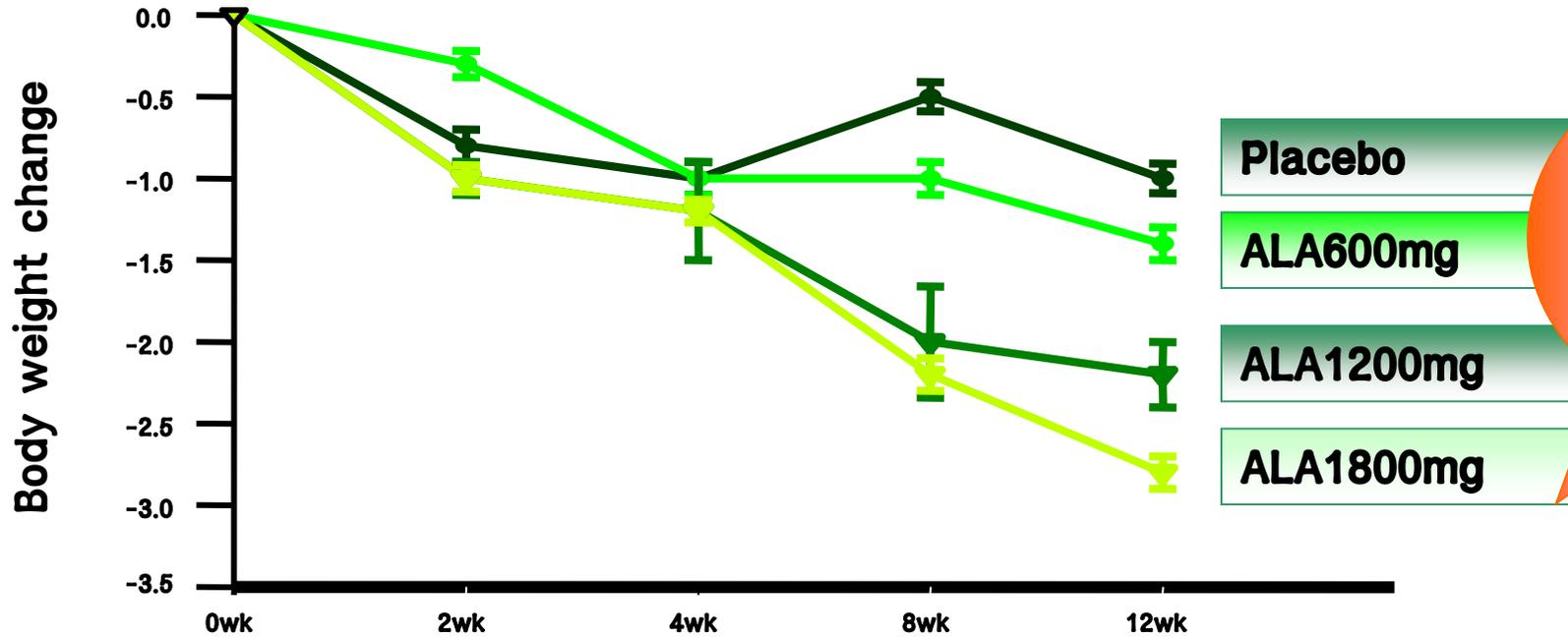
이상반응 - (5)

다른 질환 발생- (3)

순응도 저하- (17)

개인사정으로 인한 중단- (32)

Alpha-lipoic acid 항비만 효과 임상 2상 연구 수행

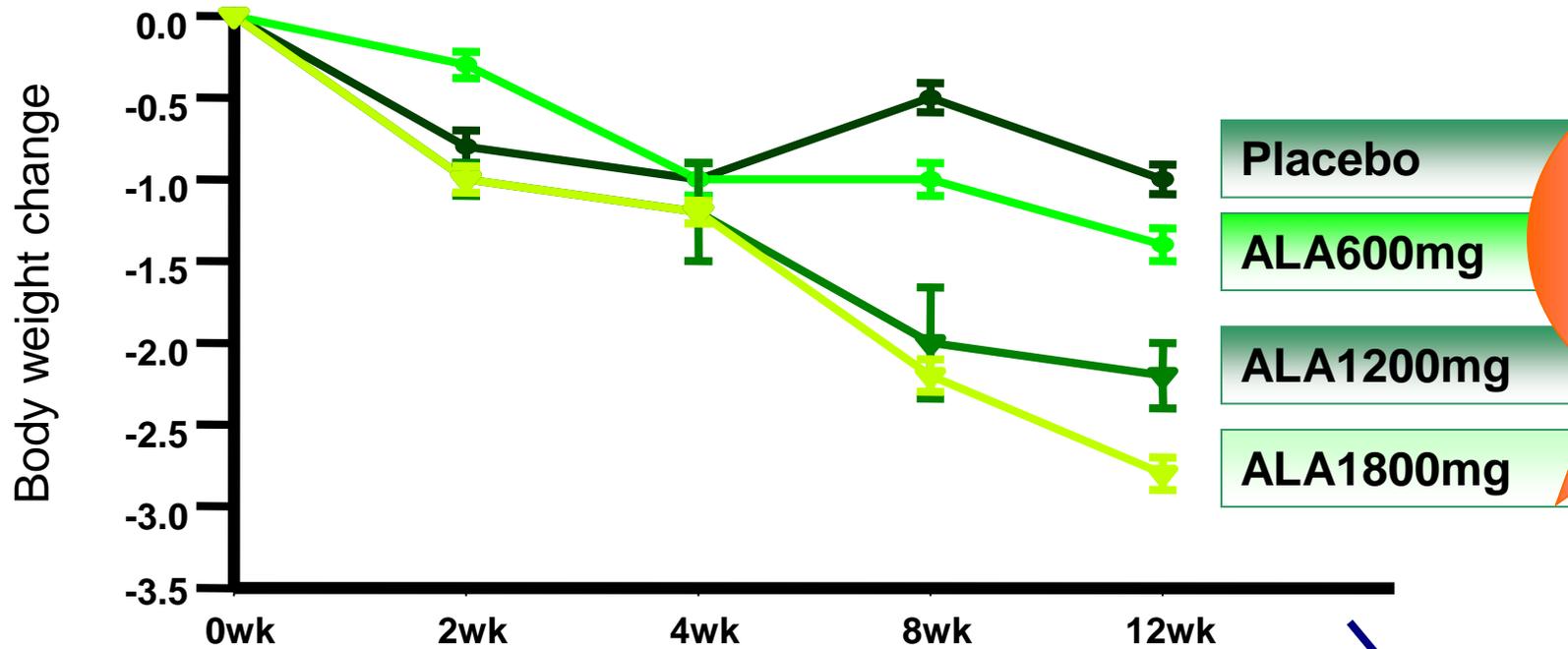


위약군에 비해
3배 이상의 체
중 감소 효과

특별한 이상 반응 보이지 않았음

alpha-lipoic acid 항비만 효과에 대한 임상 2상(IIa) 연구 결과

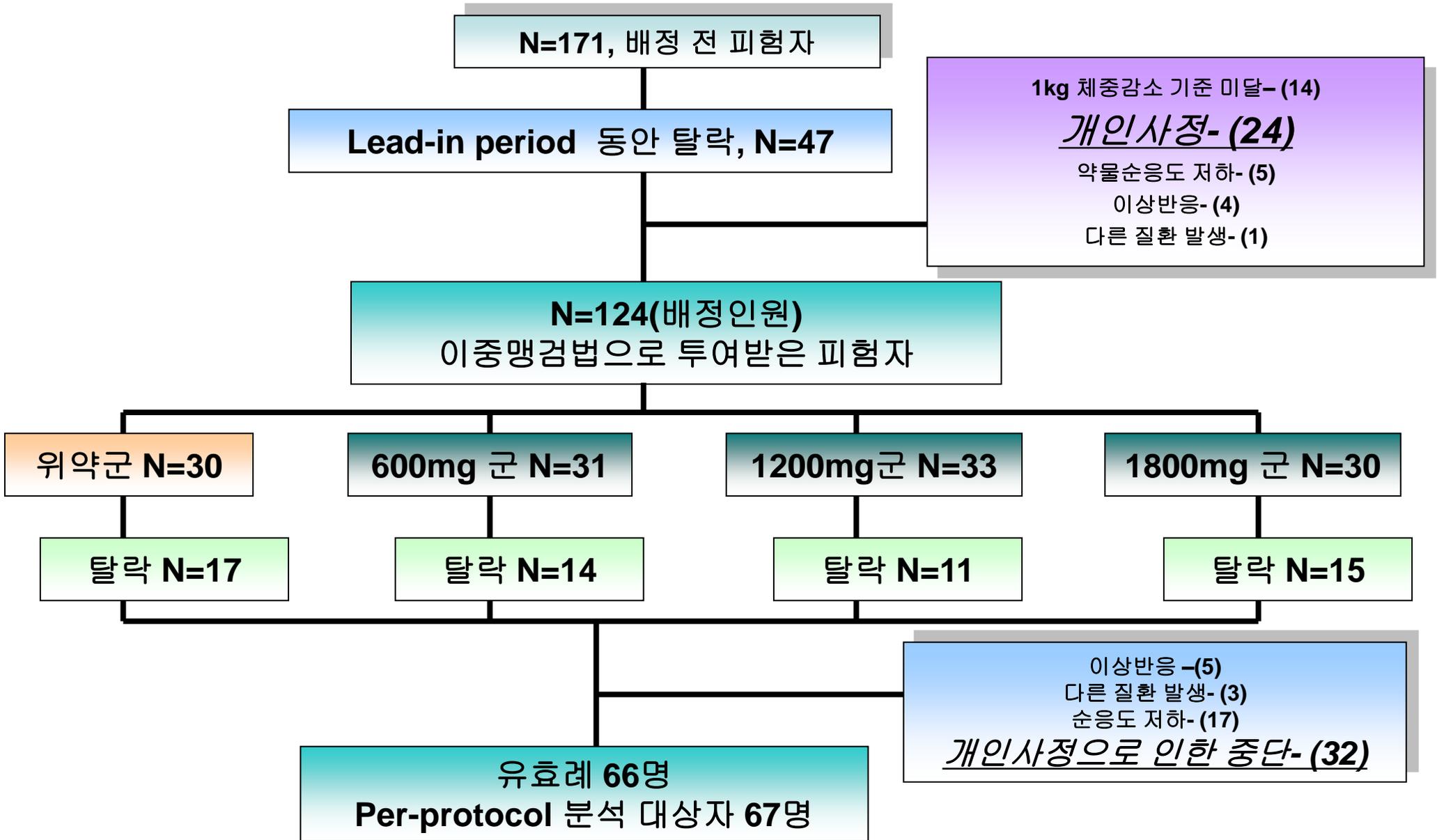
서울아산병원



위약군에 비해
3배 이상의 체
중 감소 효과

특별한 이상 반응 보이지 않았음

통계적 유의성
획득에는 실패



2. 연구 성과

Figure 1. Disposition of subjects entered into the study

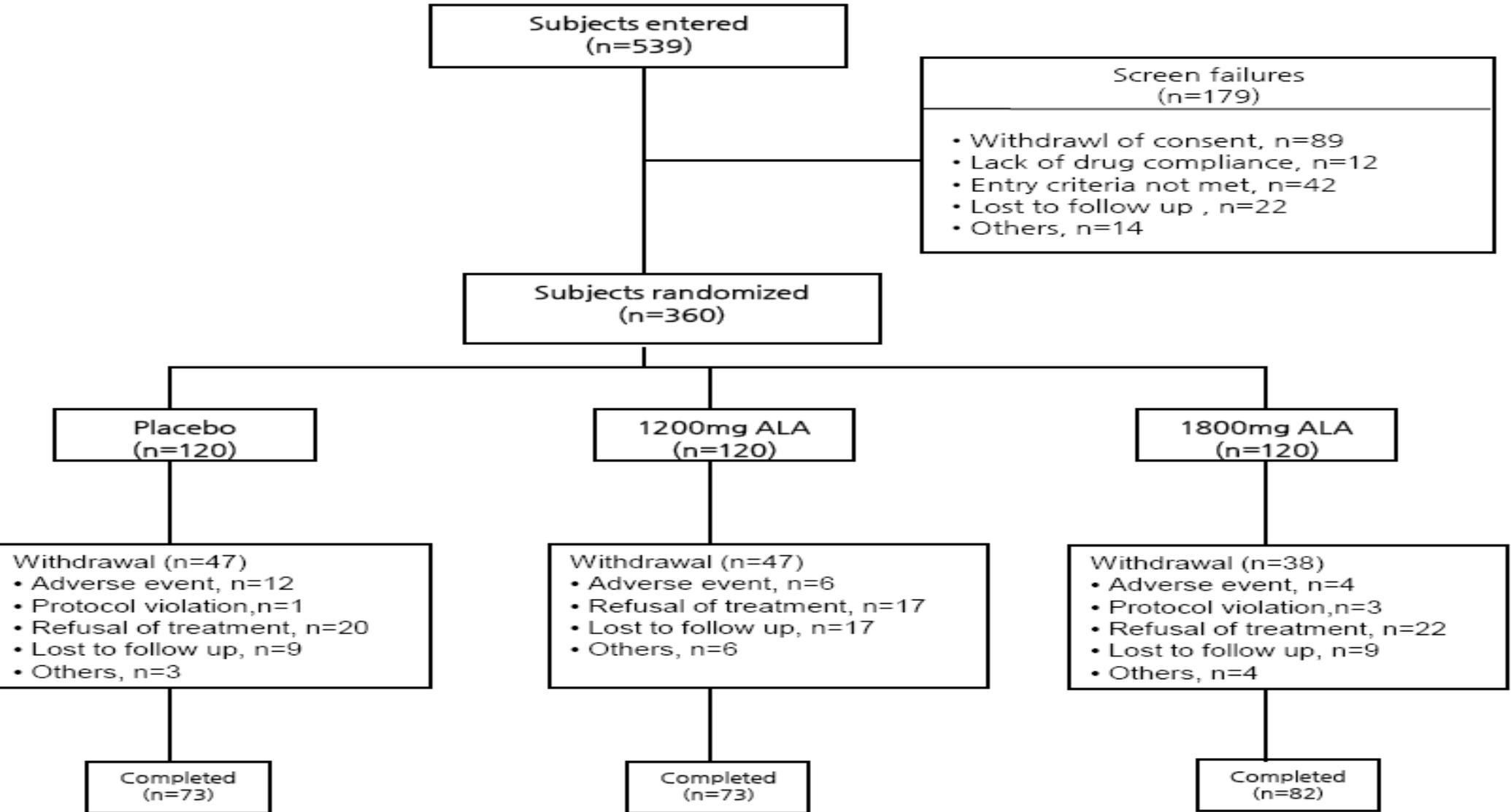


Table 1. Clinical Characteristics at randomization

	Placebo (n=120)	ALA 1200 mg (n=120)	ALA 1800 mg (n=120)
Age (years)	40.7 ± 1.1	41.6 ± 1.1	41.4 ± 1.0
Sex, No. (%)			
Female	46 (38%)	41 (34%)	38 (31%)
Male	74 (62%)	79 (66%)	82 (69%)
Anthropometric measurements			
Weight (kg)	89.6±1.4	89.2±1.4	88.8±1.5
BMI (kg/m ²)	33.1±0.4	33.2±0.4	33.3±0.4
Waist circumference (cm)	103.5±0.9	103.8±0.9	103.9±1.0
Fat mass (kg)	41.9 ± 0.8	42.3 ± 0.7	43.6 ± 0.6
Vital sign			
SBP (mmHg)	133.6 ± 1.1	131.1 ± 1.3	132.2 ± 1.2
DBP (mmHg)	82.6 ± 0.7	80.7 ± 1.0	80.8 ± 0.9
Heart rate (beats/min)	75.4 ± 1.0	73.0 ± 1.0	75.9 ± 0.9
Laboratory data			
Cholesterol (mg/dl)	188.3 ± 3.4	193.2 ± 3.5	197.9 ± 3.2
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	112.8 ± 3.0	115.0 ± 3.5	118.1 ± 3.3
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	50.1 ± 1.0	50.0 ± 0.9	50.1 ± 1.1
Fasting glucose (mg/dl)	108.1 ± 2.5	113.3 ± 3.4	113.4 ± 3.0
HbA1C (%)	6.1 ± 0.1	6.2 ± 0.1	6.2 ± 0.1
Comorbidities, No.			
Hypertension	32	44	33
Hyperlipidemia	27	26	25
Type 2 diabetes mellitus	31	33	34

Values are mean ± SEM.

Table 2. Efficacy in the changes of body weight, waist circumference, BMI and fat mass.

	ITT			Per-protocol completers		
	Placebo	ALA 1200 mg	ALA 1800 mg	Placebo	ALA 1200 mg	ALA 1800 mg
Weight loss, kg (%)	-0.77±0.34 (-0.86±0.38)	-1.07±0.24 (-1.18±0.28)	-1.83±0.34* (-2.08±0.35*)	-0.94±0.45 (-1.03±0.49)	-1.49±0.38 (-1.65±0.45)	-2.76±0.53* (-3.04±0.54*)
Waist circumference, cm (%)	-1.69±0.43 (-1.58±0.39)	-1.33±0.29 (-1.28±0.28)	-2.00±0.33 (-1.93±0.32)	-1.39±0.43 (-1.32±0.42)	-2.13±0.43 (-2.04±0.41)	-3.03±0.49* (-2.89±0.47*)
Fat mass, kg (%)	-0.45±0.26 (-0.96±0.66)	-0.53±0.20 (-1.15±0.54)	-0.93±0.24 (-2.04±0.63)	-0.42±0.36 (-0.99±0.98)	-0.59±0.32 (-1.15±0.87)	-1.41±0.31 (-3.12±0.75)
BMI, kg/m ² (%)	-0.28±0.13 (-0.87±0.38)	-0.38±0.09 (-1.10±0.28)	-0.72±0.12* (-2.17±0.35*)	-0.33±0.16 (-1.03±0.49)	-0.57±0.14 (-1.65±0.45)	-1.06±0.17** (-3.14±0.54**)

Data are given as means ± SEM. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Table 3. Subgroup analysis in additional risk-groups showing efficacy in body weight change and parameters of cardiovascular risk factors.

Subgroup	Outcomes	Placebo	ALA 1200 mg	ALA 1800 mg
Hypertension	Weight loss, kg (%)	-0.00±0.34 (-0.10±0.42)	-0.96±0.39 (-1.10±0.48)	-2.73±0.88* (-2.90±0.80*)
	Systolic blood pressure (mmHg) Initial 20 weeks Change	134.36±2.66 134.90±2.52 0.50±3.55	135.48±2.08 128.96±2.27 -8.45±2.83	137.39±2.64 134.41±2.44 -3.60±2.36
	Diastolic blood pressure (mmHg) Initial 20 weeks Change	77.76±2.86 79.15±1.87 0.15±2.09	84.04±1.39 79.03±1.58 -5.79±1.68	82.58±1.66 79.10±1.83 -3.57±1.58
Diabetes	Weight loss, kg (%)	0.38±0.27 (0.50±0.32)	-0.96±0.47 (-1.00±0.54)	-2.20±0.61* (-2.60±0.72*)
	Fasting serum glucose, mg/dl Initial 20 weeks Change	127.58±6.06 138.05±7.81 10.48±6.89	147.88±10.81 147.13±9.79 -1.50±0.89	131.20±5.23 133.47±4.82 2.19±3.96
	HbA1C, % Initial 20 weeks Change	7.21±0.24 7.66±0.39 0.45±0.23	7.28±0.30 7.16±0.34 -0.11±0.18	7.17±0.21 6.77±0.16 -0.38±0.14
Hyper-cholesterolemia	Weight loss, kg (%)	-0.63±0.84 (-0.70±0.96)	-0.27±0.33 (-10.40±0.39)	-3.57±1.09* (-3.80±1.00*)
	Total cholesterol (mg/dl) Initial 20 weeks Change	178.44±11.26 180.13±14.26 1.68±0.62	189.00±12.22 199.15±13.16 8.80±3.25	176.35±9.00 188.30±9.83 6.31±2.22
	LDL cholesterol (mg/dl) Initial 20 weeks Change	97.91±8.96 102.69±14.15 4.77±1.82	110.06±11.29 114.05±13.03 3.45±1.95	94.76±9.54 113.84±8.60 11.36±7.69
	HDL cholesterol (mg/dl) Initial 20 weeks Change	44.50±6.10 43.75±6.17 -0.75±0.45	45.38±2.19 45.46±6.68 0.06±0.01	49.15±2.26 44.70±2.18 -4.26±1.36

Table 4. Overall incidence of treatment-related adverse events occurring at least 1% of subjects and withdrawal

	Placebo (n=120)		ALA 1200 mg (n=120)		ALA 1800 mg (n=120)	
	Event	Withdrawal	Event	Withdrawal	Event	Withdrawal
Headache	3 (2.5)	1	0	0	4 (3.3)	0
Fever	0	0	1 (0.8)	1	3(2.5)	3
Dizziness	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
Palpitation	3 (2.5)	1	1 (0.8)	0	0	0
Epigastric soreness	4 (3.3)	2	4 (3.3)	3	1 (0.8)	0
Abdominal pain	1 (0.8)	2	5 (4.2)	0	0	0
Urticaria	4 (3.3)	0	7 (5.8)	0	8 (6.7)	0
Itching sensation *	3 (2.5)	0	13 (10.8)*	3	13 (10.8)*	1

Some patients experienced more than 1 adverse event.

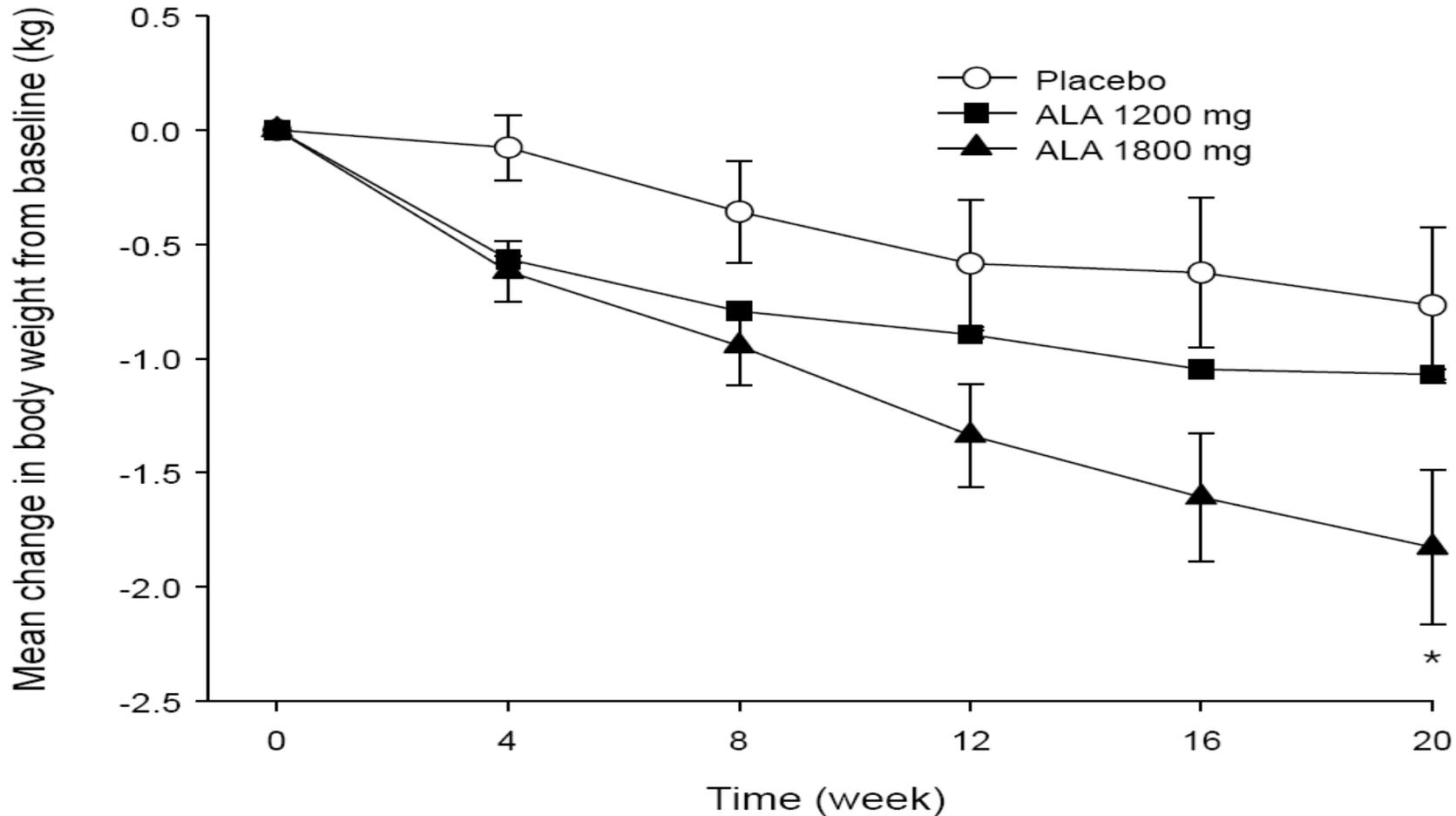
Data are adverse event number (%)/ withdrawal number.* $P < 0.05$

	Placebo (n=120)		ALA 1200 mg (n=120)		ALA 1800 mg (n=120)	
	Event	Withdrawal	Event	Withdrawal	Event	Withdrawal
Headache	3 (2.5)	1	0	0	4 (3.3)	0
Fever	0	0	1 (0.8)	1	3(2.5)	3
Dizziness	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0
Palpitation	3 (2.5)	1	1 (0.8)	0	0	0
Epigastric soreness	4 (3.3)	2	4 (3.3)	3	1 (0.8)	0
Abdominal pain	1 (0.8)	2	5 (4.2)	0	0	0
Urticaria	4 (3.3)	0	7 (5.8)	0	8 (6.7)	0
Itching sensation *	3 (2.5)	0	13 (10.8)*	3	13 (10.8)*	1

Some patients experienced more than 1 adverse event.

Data are adverse event number (%)/ withdrawal number.* $P < 0.05$

Figure 2. Mean body weight change during 20 week of double-blind treatment with placebo or 1200, 1800 mg ALA .

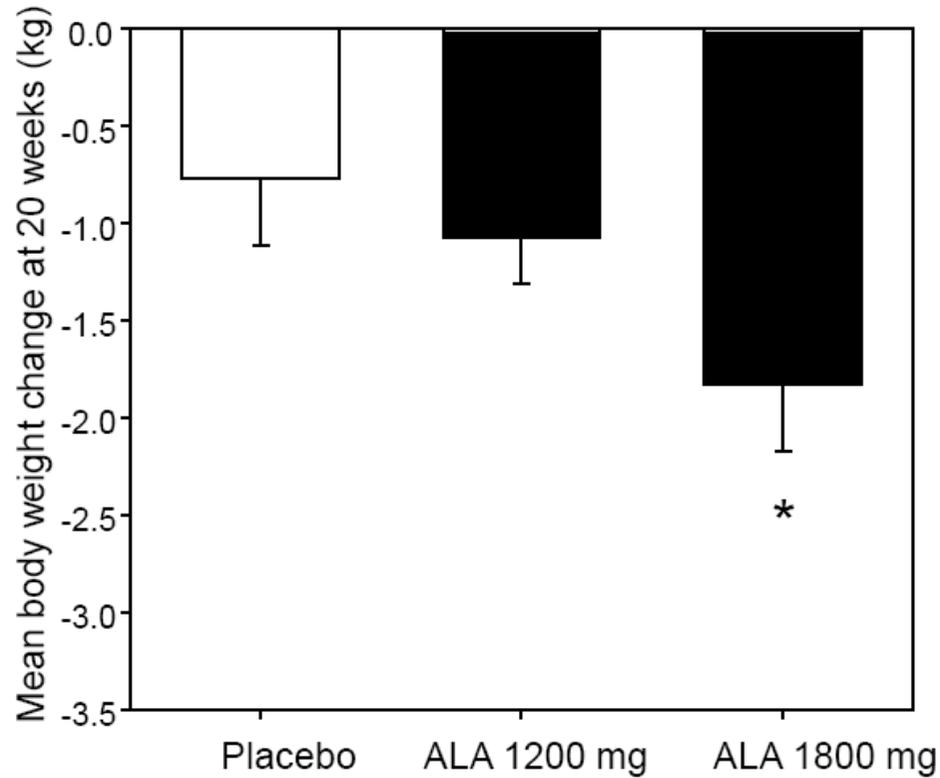


Data are given as mean \pm SEM.

Figure 3. Mean weight loss at 20 week of treatment. * $P < 0.05$

A

ITT



B

PCC

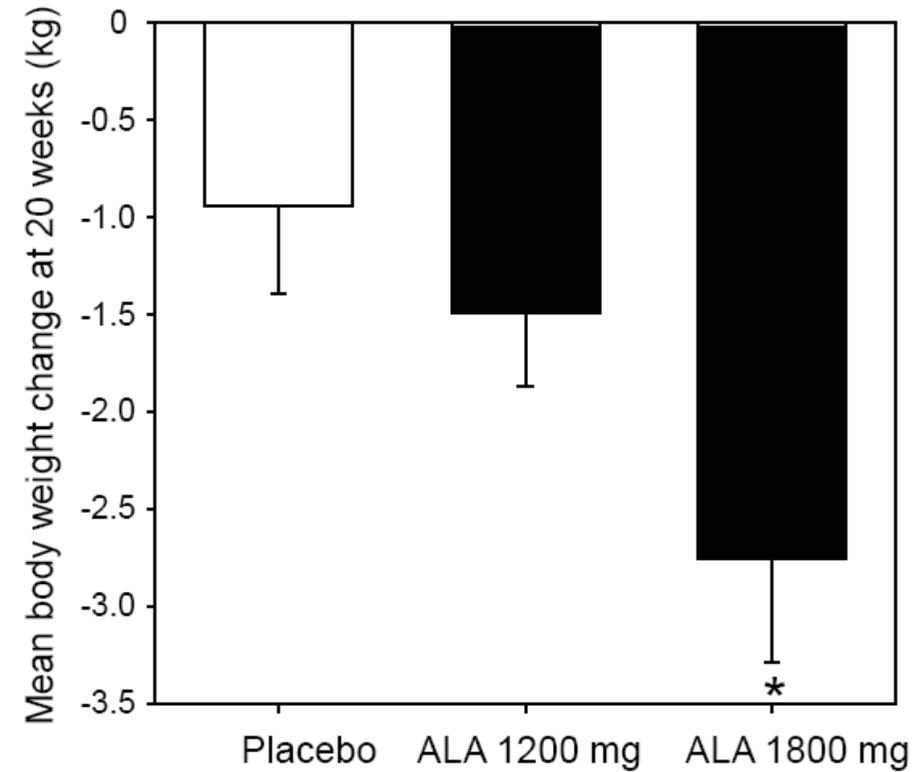


Figure 4. Percentage of subjects who lost $\geq 5\%$ of initial body weight in each treatment group (ITT population). * $P < 0.01$

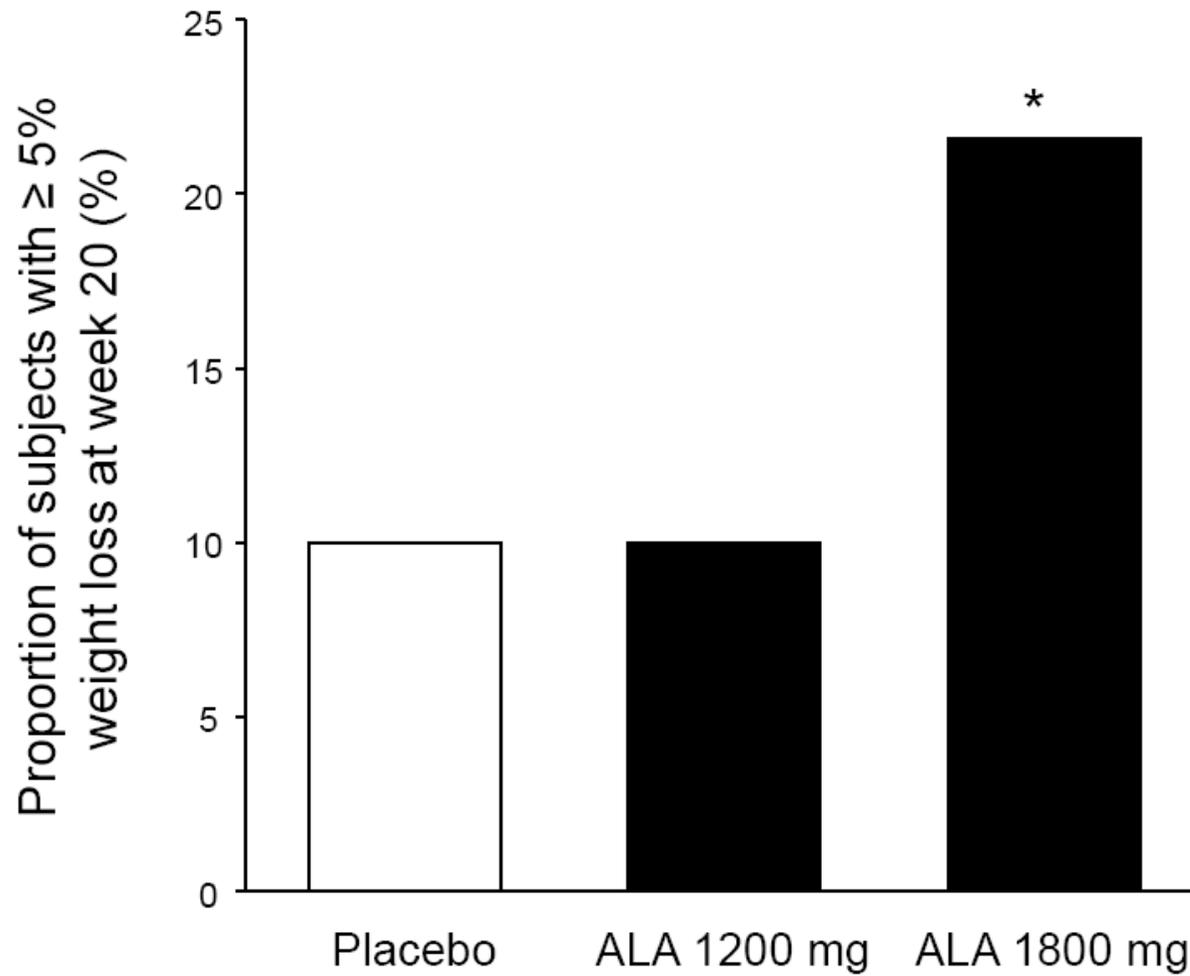


Table 1 | Summary of outcomes in studies of orlistat

Outcome	No of studies (sample size)	Weighted mean difference or risk difference (active minus placebo) (95% CI)
Change in weight (kg)	15 (9833)	-2.87 (-3.21 to -2.53)
Change in weight (%)	13 (6196)	-2.93 (-3.35 to -2.50)
5% responders (absolute % difference)	14 (9389)	0.21* (0.18 to 0.24)
10% responders (absolute % difference)	13 (8857)	0.12* (0.09 to 0.14)
Change in:		
Waist circumference (cm)	9 (4631)	-2.06 (-2.86 to -1.26)
BMI	3 (1276)	-1.05 (-1.40 to -0.71)
Systolic blood pressure (mm Hg)	13 (6965)	-1.52 (-2.19 to -0.86)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	12 (8322)	-1.38 (-2.03 to -0.74)
Total cholesterol (mmol/l)	13 (5206)	-0.32 (-0.37 to -0.28)
Low density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	13 (5206)	-0.26 (-0.30 to -0.22)
High density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	11 (4152)	-0.03 (-0.04 to -0.02)
Triglycerides (mmol/l)	11 (4456)	-0.03 (-0.12 to 0.07)
Weight in those with diabetes (%)	5 (1678)	-2.61 (-3.06 to -2.17)
Weight in those with diabetes (kg)	4 (1737)	-2.30 (-3.00 to -1.60)
Fasting glucose in those with diabetes (mmol/l)	5 (1678)	-1.03 (-1.49 to -0.57)
Haemoglobin A _{1C} in those with diabetes (%)	5 (1678)	-0.38* (-0.59 to -0.18)
Overall gastrointestinal adverse events (%)	14 (8938)	0.24* (0.20 to 0.29)
Faecal incontinence (%)	4 (1636)	0.06* (0.05 to 0.08)
Discontinuation because of gastrointestinal side effects (%)	12 (5994)	0.02 (0.01 to 0.03)

*Risk difference. All other calculations represent weighted mean difference.

Table 2 | Summary of outcomes in studies of sibutramine

Outcome	No of studies (sample size)	Weighted mean difference or risk difference (active minus placebo) (95% CI)
Change in weight (kg)	10 (2348)	-4.16 (-4.73 to -3.59)
Change in weight (%)	8 (1725)	-4.34 (-5.01 to -3.67)
5% responders (absolute % difference)	7 (1464)	0.32* (0.27 to 0.37)
10% responders (absolute % difference)	7 (1464)	0.18* (0.11 to 0.25)
Change in:		
Waist circumference (cm)	8 (1837)	-3.99 (-4.70 to -3.28)
BMI	5 (956)	-1.54 (-1.79 to -1.30)
Weight in those with diabetes (%)	3 (450)	-4.99 (-3.78 to -6.20)
Weight in those with diabetes (kg)	3 (450)	-4.91 (-3.64 to -6.18)
Systolic blood pressure (mm Hg)	7 (1906)	1.69 (0.11 to 3.28)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	7 (1906)	2.42 (1.51 to 3.32)
High density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	5 (977)	0.04 (0.01 to 0.08)
Triglycerides (mmol/l)	4 (785)	-0.18 (-0.30 to -0.07)
Heart rate (beats/minute)	7 (1658)	4.53 (3.49 to 5.57)

*Risk difference. All other calculations represent weighted mean difference.

Table 3 | Summary of outcomes for rimonabant

Outcome	No of studies (sample size)	Weighted mean difference or risk difference (active minus placebo) (95% CI)
Change in weight (kg)	4 (4099)	-4.67 (-5.26 to -4.07)
5% responders (absolute % difference)	4 (4099)	0.33* (0.29, 0.37)
10% responders (absolute % difference)	4 (4099)	0.19* (0.15 to 0.23)
Change in:		
Waist circumference (cm)	4 (4098)	-3.89 (-4.47 to -3.30)
Systolic blood pressure (mm Hg)	3 (2273)	-1.78 (-2.81 to -0.76)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	3 (2273)	-1.23 (-1.93 to -0.54)
Total cholesterol (mmol/l)	3 (2223)	-0.04 (-0.11 to 0.03)
Low density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	3 (2223)	-0.05 (-0.12 to 0.01)
High density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	4 (4050)	0.10 (0.08 to 0.11)
Triglycerides (mmol/l)	4 (4049)	-0.24 (-0.30 to -0.17)
Weight in those with diabetes (kg)	1 (1047)	-3.90 (-4.57 to -3.23)
Haemoglobin A _{1c} in those with diabetes (%)	1 (1047)	-0.70 (-0.84 to -0.56)
Fasting glucose in those with diabetes (mmol/l)	1 (1047)	-0.97 (-1.30 to -0.64)
Discontinuation because of adverse event (absolute % difference)	4 (4105)	0.06* (0.05 to 0.08)
Serious adverse event (absolute % difference)	4 (4105)	0.02* (0.00 to 0.03)
Psychiatric disorders (absolute % difference)	4 (4105)	0.03* (0.02 to 0.05)

*Risk difference. All other calculations represent weighted mean difference.

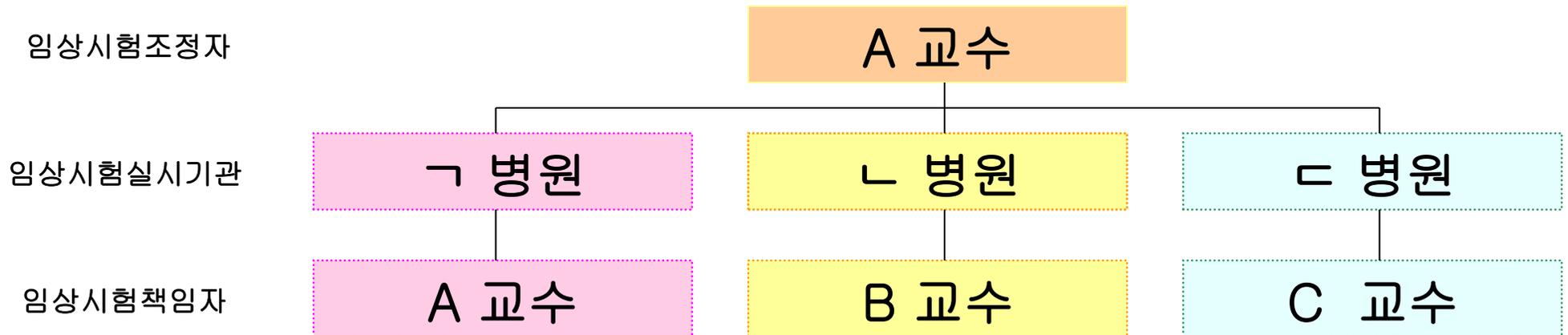
In summary, our study shows that oral administration of 1800 mg/day of ALA is effective in achieving a significant weight loss in obese subjects.

Although the therapeutic potency of ALA was only modest, no serious side effects were observed. In addition, difference in side effects from currently used anti-obesity drugs suggests its use as an adjunctive medication for obesity.

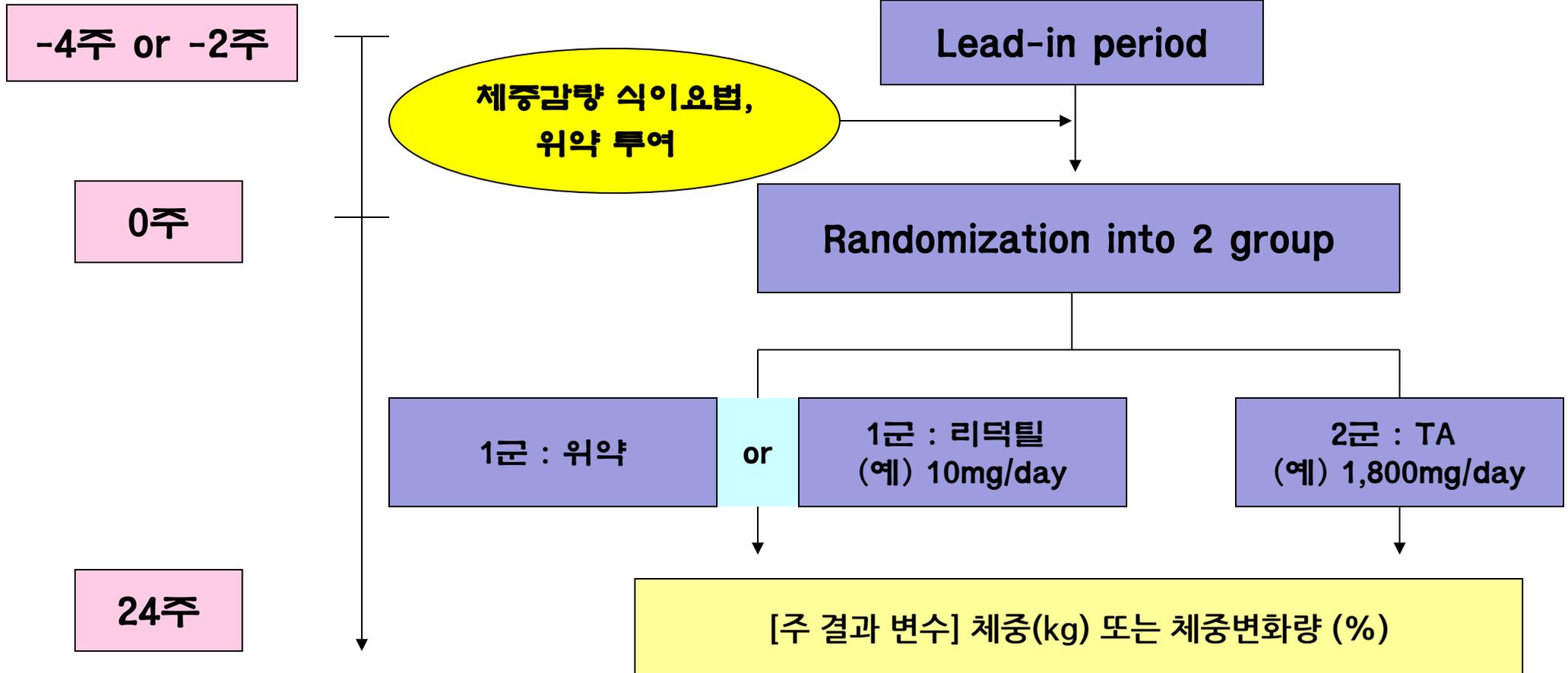
Further studies are needed to evaluate adequate dosage of ALA and long-term safety and efficacy.

리포에이정 3상 임상시험 (안)

- **연구목적** : 당뇨병성 신경증 치료제로 기허가된 리포에이정과 관련하여 비만환자에 있어 저칼로리 식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만치료의 적응증추가를 위한 치료적 확증시험
- **연구제목 (1안)** : 비만환자의 체중감소효과에 대한 thioctic acid의 안전성·유효성 확증을 위한 24주간, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행군, 위약대조 3상 임상시험
- **연구제목 (2안)** : 비만환자의 체중감소효과에 대한 Sibutramine제제와 Thioctic acid 제제를 비교 평가하기 위한 24주간, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 평행군 3상 임상시험



리포에이정 3상 임상시험 흐름도 (안)



리포에이정 3상 임상시험계획 (안)

	위약 비교	대조약 비교
특 징	※ 식약청 “체중조절약의 임상평가지침 (2006.09)” 상의 권고사항	※ 2상(IIa·IIb)임상의 결과 위약효과에서 유효성이 입증됐다는 전제하에 임상이 가능함.
디자인	※ 무작위배정 후 24주간 투약 ※ 각 군당 150명 - 시험군 (예) 리포에이정 1,800mg - 대조군 (예) 위약	※ 무작위배정 후 24주간 투약 ※ 각 군당 150명 - 시험군 (예) 리포에이정 1,800mg+리덕틸캡셀 위약 - 대조군 (예) 리덕틸캡셀 10mg + 리포에이정 위약
문제점	① 위약군 탈락률이 높을 수 있음.	① 부작용이 상이하여 실질적인 double dummy의 맹검성 유지의 어려움. ② 리덕틸 위약의 공캡셀 공급 어려움. ③ 대조약과 시험약의 용법이 다름.

리포에이정 3상 임상시험 평가 (안)

<p>유효성 평가</p>	<p>임상시험기간 중 변화한 [주 결과 변수] 체중(kg) 또는 체중변화량 (%) [부 결과 변수] 허리둘레(cm) 와 체지방율 (%) [기타 결과 변수] Total cholesterol, LDL cholesterol, Glucose</p>
<p>결과분석 원칙</p>	<ul style="list-style-type: none">• 의도된대로 분석법(ITT, intention-to-treat analysis)을 원칙• 순응 피험자 분석법(PP, per-protocol analysis)을 병행• 복약순응도가 80% 미만인 경우에는 계획서 순응 피험자 분석법에서 제외한다.

Alpha-lipoic acid 나노약물의 기대효과



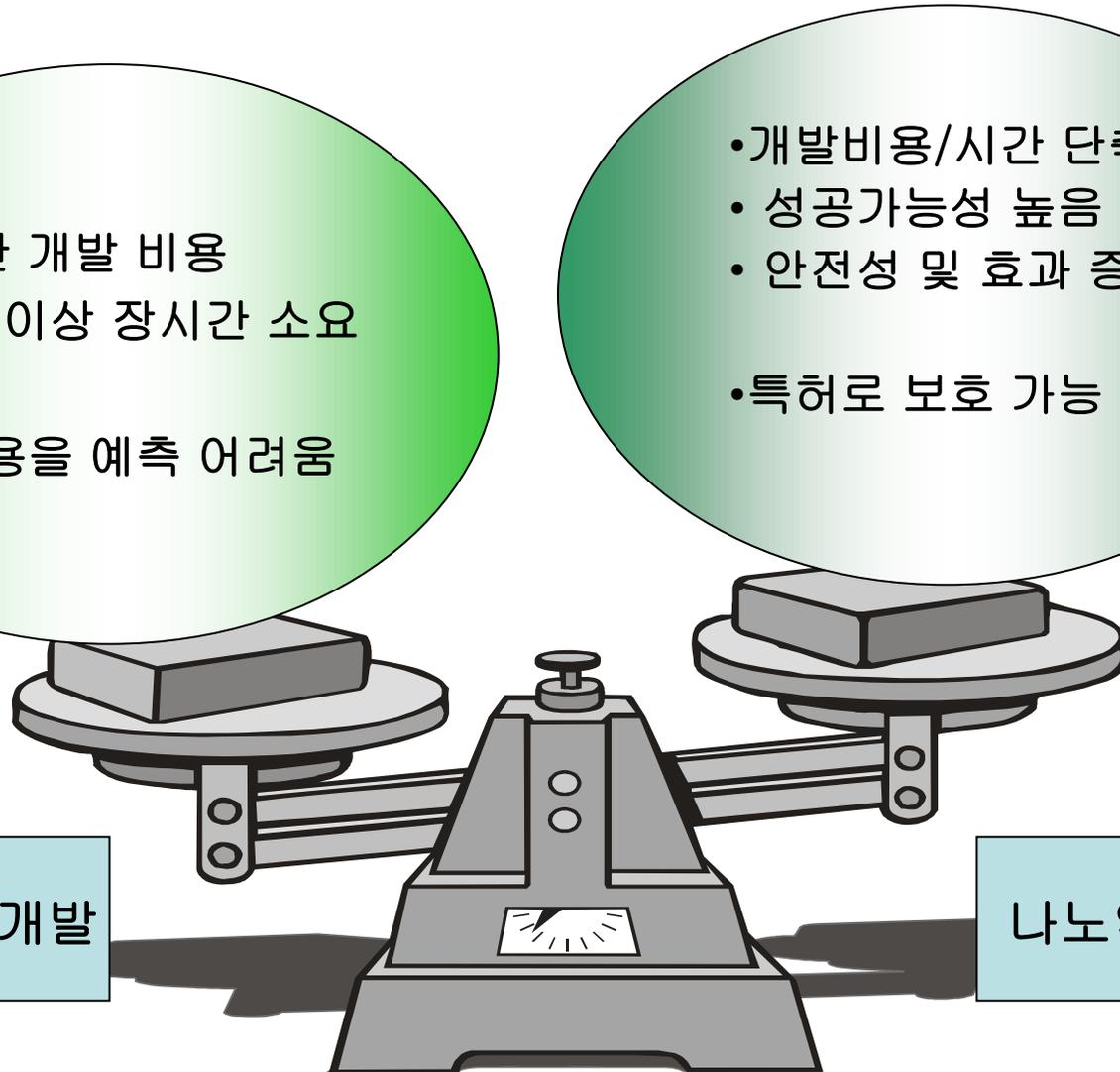
- 막대한 개발 비용
- 10년 이상 장시간 소요
- 부작용을 예측 어려움

- 개발비용/시간 단축
- 성공가능성 높음
- 안전성 및 효과 증대

- 특히 보호 가능

일반적 신약 개발

나노약물 개발





꼭, 탐스런 결실을 맺겠습니다.