만성 간염 환자에서 유디비(UDB)와 대조약(DDB)의 유효성 및 안전성 비교평가: 8주 무작위배정, 활성약물 대조, 이중맹검 및 평행군에 의한 제3상 임상시험

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

손동균, 김재광, 정대영, 장우임, 박수현, 양진모, 한준열, 정규원, 설희식

=Abstract=

A 8weeks, Double blind, Randomized Comparative Clinical Trial Comparing The Efficacy and Safety between UDB and DDB for Chonic Hepatitis : Phase III Study

Dong Kyun Son, M.D., Jae Kwang Kim, M.D., Dae Young Cheung, M.D., U Im Chang, M.D.,
Soo-Heon Park, M.D., Jin Mo Yang, M.D., Joon-Yeol Han, M.D., Kyu Won Chung, M.D.
and Hee Sik Sun, M.D.

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Background/Aims : UDB is a new product of DDB(biphenyl dimethyl dicarboxylate) and UDCA(urso-desoxycholic acid) combination, each of which has been used for managing chronic liver disease. We conducted a phase III randomized clinical trial to compare the efficacy and safety of UDB versus DDB in Korean with chronic liver disease.

Methods : 122 voluntary patients with chronic hepatitis who showed increased level of serum alanine aminotransferase(ALT) were randomly allocated to two groups. For 8 weeks, UDB were administered to 61 patients and DDB to 61 patients. To evaluate the efficacy and safety of UDB, we primarily evaluated the degree of decrement of serum ALT level between two groups. Secondly the proportions of patients who showed normal of ALT at 4th week, 8th week and 10th week in each group were also evaluated. We also examined the effect of underlying etiologies of chronic hepatitis on the results. Adverse effects were monitored during the 8-week treatment and 2-week follow up period.

Results : The serum level of ALT of UDB group was lower than that of DDB group at the end of 8-week administration(24.5 ± 18.5 IU/L vs. 32.3 ± 22.2 IU/L, $p=0.038$). The proportions of patients who showed normal ALT level in UDB and DDB group were 86.9% and 73.8% at 4th week($p=0.068$), 78.7% and 72.7% at 8th week($p=0.077$) and 18.0% and 16.4% at 10th week($p=0.638$). The viral etiologic factors had no influence on the results. There were no significant adverse effects or toxicities during treatment and follow-up period.

Conclusions : UDB is safe and more effective than DDB in the treatment of chronic hepatitis.

Key words : Chronic hepatitis, UDB, DDB.

교신저자 : 김재광

소 속 : 가톨릭대학교 성모병원 내과

주 소 : 서울시 영등포구 여의도동 62번지 (우편번호 150-731)

전 화 : (02) 3779-1329 Fax : (02) 3779-1331 E-mail : jk kim@catholic.ac.kr

서 론

우리나라는 B형 간염바이러스의 유행지역으로 급성 또는 만성 간염, 간경변증 그리고 간암 등의 유병률이 매우 높다. 이러한 바이러스성 만성 간염은 간경변증 뿐 아니라 간암의 발생 위험도를 증가시키는 등 건강상의 위해로 인하여 다양한 치료 방법이 시도 되고 있다.¹⁾

본 연구의 대상약품인 UDB캡셀은 DDB(biphenyl dimethyl dicarboxylate) 12.5mg과 UDCA(ursodeoxycholic acid) 50.0mg의 복합제제로 이 두 약물은 이미 안전성 및 유효성이 잘 알려져 있다.²⁻⁴⁾ UDB캡셀은 이들 두 성분이 가지는 간질환에 대한 효과를 보완적으로 높이도록 구성하였으며, 특히 DDB는 위장관 흡수를 증가시키기 위하여 부형제인 폴리에틸렌글리콜 6000을 함유한 캡슐제를 사용하여 치료효과를 향상시켰다.⁵⁾ DDB는 오미자 열매에서 추출된 성분 중 하나인 Schizandrin-C의 반합성 물질로 cytochrome P-450 2B, aminopyrine demethylase 등의 해독 물질을 증가시켜 간질환에서 간세포가 파괴되는 것을 억제하며 만성간염 환자의 간효소치와 증상을 개선시키는 것으로 알려져 있다.^{6,7)} DDB는 동물 실험에서 CCl₄, thiotic amide 등의 약물에 의한 독성 간염 및 알코올에 의한 간손상의 치료 및 예방에 효과가 있음이 입증 되었고, 급성 또는 만성 간염 및 다른 원인의 만성 간질환 환자에 대한 단기치료 연구에서 상승된 ALT치와 빌리루빈치를 저하시키는 효과가 있었으며, 투약에 따른 부작용은 소수의 환자에서 위장관증상이 나타난 것을 제외하고는 거의 없다고 알려져 있어⁸⁻¹³⁾ 만성 간염의 발생률과 유병률이 높은 한국을 포함한 중국 등 동남 아시아에서 간질환 처방 제제로 널리 사용되고 있다.

UDCA는 1902년 최초로 동정된 이래 1952년 cholic acid를 이용한 화학적 합성에 성공하여 수십년간 간질환 치료 및 예방에 사용되어 왔으며

만성 간염 환자에서 간효소치를 일부 개선한다고 보고 되고 있다.^{14,15)} 또한 바이러스성 만성 간염의 표준 치료제인 인터페론과 동시 투여시 인터페론 단독 투여보다 생화학적 재발의 지연 및 재발의 정도를 경감시킬 수 있다고 알려져 있으며,¹⁶⁻¹⁸⁾ 만성 C형 간염 환자에서 인터페론과 리바비린 병합 요법으로 치료시 감량된 리바비린과 UDCA를 병용 투여함으로써 비용-이익 효과를 높일 수 있으며 리바비린에 의한 용량 의존성 부작용인 용혈성 빈혈 빈도를 낮출 수 있다.¹⁹⁾

1999년1월부터 2000년 8월까지 한림대학교 의과대학 강동성심병원에서 68명을 대상으로 시행된 UDB에 대한 2상 연구는 시험군을 1군(위약3캡셀 투여군), 2군(유디비1캡셀+위약2캡셀), 3군(유디비2캡셀+위약1캡셀), 4군(유디비3캡셀)으로 나누어 적정 용량을 확인하였다(출판되지 않은 결과임). 투여 전후의ALT변화는 1군과 2군에서 138.9±116.4 IU/L와 113.1±101.2 IU/L로 통계적 유의성이 없었으나, 3군에서는 108.7±47.7 IU/L에서 38.0±33.7 IU/L로, 4군에서는160.4±110.1 IU/L에서 48.6±74.5 IU/L로 통계적으로 유의한 감소가 있었다($p < 0.001$). 투약 종료 후 2주째의 추적 조사에서는 4군에서만 통계적으로 유의한 감소가 있었다(160.4±110.1 IU/L에서 79.0±44.8 IU/L로 감소, $p=0.001$). 따라서 하루 3회 투여하는 것이 적정량으로 판단하였다. 이 결과를 바탕으로 UDB와 대조약 DDB를 만성 간염 환자에게 8주간 투여하는 무작위배정, 활성약물대조, 이중맹검법의 제3상 임상시험을 통해 UDB의 유효성 및 안전성을 알아보았다.

대상 및 방법

대 상

2002년 3월부터 2003년 2월까지 2개 의료기관(가톨릭대학교 의과대학 성모병원, 성빈센트병원)

Fig. 1. Study Design.

에서 18세 이상 65세 이하인 사람으로서 간조직검 사 결과 또는 임상적으로 만성 간염으로 진단되고 선별기간을 기준으로 적어도 6개월 이내에 2회 이상 검사한 혈청 ALT 치가 정상 상한치의 1.5배 이상이거나 또는 검사 당일 정상 상한치의 1.5배 이상인 경우를 피험자로 선정하였다. 이중 연구에 참여하기 전에 만성 간질환 치료제 또는 비타민 제제 등을 복용한 경우는 2주 이상의 wash-out 기간을 둔 후에도 ALT치가 계속하여 정상 상한치의 1.5배 이상으로 상승되어 있는 경우에 시험에 참여 시켰으며 여성의 경우 출산 가능성이 없거나, 가임 여성인 경우 소변 hCG 검사 결과가 선별 방문 시점에서 음성이고 연구 종료시까지 지속적으로 적절한 피임에 동의한 경우에 연구 참여에 대하여 본인 또는 대리인이 서면동의 한 후 피험자로 선정 하였다. 그러나 이중 지난 1년 동안 식도 정맥류출혈, 간성혼수, 복수 등의 병력이 있거나, 독성 또는 알코올성 간염으로 진단 되었거나, 총빌 리루빈치가 3.0 mg/dl 이상이거나, 간암으로 진단 되었거나, 출혈성 또는 혈소판 질환이 있는 경우, 임신 또는 수유 중이거나 연구 기간 중 임신 계획 이 있거나 효과적인 피임방법을 사용하고 있지 아 니한 여성이거나, 항생제, 비스테로이드성 소염진

통제, 아세트아미노펜, 항결핵제 등 간기능에 영향 을 미칠 수 있는 약제를 사용하고 있는 경우, 백혈 구수에 이상이 있는 경우, 전염병 감염자이거나 정 신적 및 법적 무능력인이거나 현재 새로 연구 개 발 중인 다른 연구약을 복용하고 있거나 약물 중 독이나 알코올 중독의 과거력이 있거나 있다고 의 심되거나 이전에 DDB 또는 UDCA에 과민반응을 나타내었거나 기타 연구자에 의해 본 임상연구에 영향을 미칠 수 있다고 판단 되는 사람은 제외 하 였다. 또한 피험자의 자발적인 중지 요청이 있거 나, 시험약의 투여기간동안 피험자에게 심각한 이 상반응이 나타나거나, 피험자가 임상연구 도중 제 외기준이 발생한 경우에는 해당 피험자를 임상시 험에서 제외하였다.

연구의 설계 및 방법

선정기준에 적합한 피험자를 대상으로 무작위에 의한 군배정을 하여 총 8주간 UDB또는 DDB를 투여한 후 2주후 추적조사를 실시하였다(Fig. 1). 대조약물은 간효소치가 지속적으로 상승되어있는 환자의 기저방 중에 있는 DDB를 대조약물로 선정 하여 active-control법으로 두 약물의 동등성을 조

사하였다.

본 연구에서는 2주간의 wash-out기간을 두고 1주간의 위약 투여기간을 두어 이전에 복용하였던 약물에 대한 영향의 배제 및 보다 정확한 환자의 기본지표(baseline)를 측정하는 기간을 확보하였다. 2주전 스크리닝 방문시 선정기준에 따라 피험자를 선정된 후 서면동의를 받고 이학적 검사와 병력 청취 및 검사실 검사를 시행하였으며, 1주전 방문하여 1주간 위약을 투여하였다. 치료 시작시점과, 치료중 4주째 방문, 8주째 치료 종료시 방문, 10주째 추적 조사 방문에서 이학적 검사와 순응도, 약물반응을 조사하고 검사실 검사를 시행 하였다. 총 10주간의 임상시험에서 시험약의 유효성 검정을 위해 일차 평가변수로 UDB 투여전, 중 및 후의 ALT 치의 변화에 대한 검정을 실시하였다. 기저치(baseline)와 투여 4주, 기저치와 투여 8주 및 기저치와 추적기간(10주)의 ALT 수치에 대하여 paired t검정을 실시하였고 각 시점별 UDB군과 DDB군의 ALT 치에 대해 두 표본의 paired t 검정을 실시하였다. 이차 평가변수로 UDB 투여 전, 투여 중 4주째, 투여 종료시(8주째) 및 추적 기간(10주째)에 ALT 치의 정상화율을 DDB를 투여한 군과 비교하여 paired t 검정을 실시하였다. 또한 임상시험 결과가 각 피험자들의 간염의 원인 바이러스 인자(HBV, HCV, NBNC, HBV+HCV)에 의해 영향을 받는지를 알아보았다.

연구약물의 용량 및 용법

선정/제외 기준에 따라 연구 참여가 결정된 환자는 UDB군 또는 DDB군에 무작위 배정 되어 0주와 치료 방문 4주에서 연구 약물을 받도록 하였다. 피험자는 1주간의 위약 투여 기간을 종료 후 시험약인 UDB또는 대조약인 DDB를 8주간 복용토록 하였고, 각 약물은 캡셀의 형태로 1일 3캡셀(아침 점심 저녁 각각 1캡셀)이 투여되었다. 시험

군은 유디비 1캡셀(biphenyl dimethyl dicarboxylate 12.5 mg+ursodesoxycholic acid 50.0 mg)을 대조군은 DDB (biphenyl dimethyl dicarboxylate 12.5 mg) 1캡셀을 1일 3회 식후 복용토록 하였다.

무작위 배정의 방법

시험약과 대조약을 동일하게 포장하고 '임상시험용 의약품'라벨을 부착한 후 임상연구 실시기관에서 지정한 관리약사에게 공급하였다. 1차 방문(2주전 스크리닝)에서 피험자가 임상연구에 최종적으로 적합하다고 판정되면 서면동의서를 받고 혈액 화학검사와 혈청학적검사를 실시하였다. 연구진행자는 서면 동의한 피험자가 임상연구에 참여하는 순서에 따라 배정번호를 부여한 후 미리 결정된 무작위배정표에 따라 제1군과 2군으로 무작위 배정하였다. 연구진행자의 처방전을 전달받은 관리약사는 처방전의 배정번호와 무작위배정표를 확인하여 해당 군의 치료약을 피험자에게 정확히 지급하였고 의료진은 환자의 배정상태에 대하여 알지 못하도록 하였다.

통 계

임상시험이 완료된 피험자의 자료는 per protocol(PP) 분석을 시행하였다. 유효성에 관한 변수는 UDB 캡셀의 투여 전후에 대한 혈청 ALT치의 변화량을 일차결과변수로 평가하였으며, 보조적으로 혈청 ALT치의 정상화율을 검정하였다. 시험의 결과로부터 얻어진 자료의 측정수준, 관련된 변수의 수, 상관관계 및 분포상태에 따라 χ^2 -test, paired t-test, ANOVA의 통계적 기법을 적용 하였으며, 통계적 유의 수준은 p값을 0.05미만으로 하였다. 안전성에 관한 분석은 실험실 검사 결과의 이상과 임상적으로 측정된 이상 반응 자료에 근거하였으며 치료약 투여군별로 실험실 또는 임상적 이상

Table 1. Patient characteristics of UDB and DDB groups.

	UDB	DDB	Total
Age (years)	43.6±10.2	43.9±11.9	43.7±11.1 (p=0.877) ¹⁾
Body Weight (kg)	67.2±10.2	68.4±10.3	67.8±10.3 (p=0.551) ¹⁾
Sex (Male:Female)	46:15	47:14	93:29 (p=1.000) ²⁾
ALT(mean±SD)	126.4±81.5	113.7±54.1	120.1±69.2 (p=0.311) ¹⁾
AST(mean±SD)	79.8±48.7	81.3±54.7	80.6±51.6 (p=0.871) ¹⁾
HBV	37	30	67
HCV	4	11	15
NBNC	18	19	37
HBV+HCV	2	1	3

1) t-test (UDB:DDB), 2) χ^2 -test (UDB:DDB)

Table 2. The ALT level of UDB group and DDB group at 0, 4th, 8th and 10th week.

	0 week	4 th week	8 th week	10 th week
UDB group (IU/L)	128.0±83.2	26.7±20.1	24.5±18.5	75.2±66.2
DDB group (IU/L)	132.4±75.4	36.5±46.2	32.3±22.2	84.6±79.8
p value ¹⁾	0.760	0.130	0.038	0.478

1) t-test (UDB:DDB)

반응이 발생한 경우의 분율을 비교하기로 하였다.

윤리적고려

본 임상시험은 각 임상연구기관의 임상시험 심사위원회의 심의를 거쳐 식품의약품안전청 중앙약사심의회의 승인을 획득하였고, 의약품 임상시험 관리기준에 따른 헬싱키선언의 원칙에 부합하여 본 시험에 참가하는 피험자들의 안정성과 권리를 보호하였다.

결 과

1. 환자기초자료

총 188명을 선별하였으나 39명이 선정기준에 부적합으로 연구전 탈락되었고, 순응도 미달 및 미방

문 19명(대조군 9명, 시험군 10명), 투약완료후 검사 미실시 8명 등 모두 66명이 탈락하였다. 본 시험에서 평가된 최종 평가에는 총 122명 (성모병원 92명, 성빈센트병원 30명)으로 평균 연령은 43.7세였고 연령별 분포는 19세 이하 1명, 20-29세 12명, 30-39세 35명, 40-49세 36명, 50-59세 27명 및 60세 이상 11명이었다. 또한 평균체중은 67.8 kg (시험군, 67.2kg; 대조군, 68.4kg)이었으며 성별은 남자 93명 여자 29명이었다. 연구에 참여한 122명의 약물 투여전 특성은 각 인자별로 시험군과 대조군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 유효성에 대한 결론

총 122명에 대한 8주간의 UDB투여후 혈청 ALT수치의 변화를 분석하였다(Table 2, Fig. 2). 약물 투여 후 4주째와 투여 종료 후 2주째(임상연

Fig. 2. The mean ALT level of UDB group and DDB group at 0, 4, 8 and 10week.

Fig. 3. The mean ALT level of all patients according to viral etiologies at 0, 4, 8 and 10week.

Fig. 4. The mean ALT level of UDB group according to viral etiologies at 0, 4, 8 and 10 week.

구 10주째)의 ALT 수치는 UDB서 DDB군에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.130$, $p=0.478$). 그러나 투여종료 시점인 8주째의 ALT 수치는 UDB군이 DDB보다 통계적으로 유의하게 낮았다($p=0.038$). 이와 같은 결과로 약물 투여 중 UDB의 혈청 ALT수치의 하강 효과

Fig. 5. The mean ALT level of DDB group according to viral etiologies at 0, 4, 8 and 10week.

Fig. 6. The patient proportions of normalized ALT level in UDB and DDB group at 4th week, 8th week and 10th week.

는 DDB군에 비해 유의하게 좋으며 투여 종료후 반동현상은 통계적 유의성은 없으나 비교적 적은 경향을 나타내었다. 또 원인이 되는 간염 바이러스에 따라 ALT치의 변화에 영향을 미치는지에 대한 분석에서 유의성은 없었다(Fig. 3).

한편, 각 군간 피험자의 병력별 ALT평균의 변화 경향은 Fig. 4 및 Fig. 5와 같이 관찰되었다.

3. 혈청 ALT 정상화율

혈청 ALT 정상화율은 각 기관별 정상치 기준을 적용하여 분석에 사용하였다. (5~33 IU/L: 성모병원, 4~43 IU/L: 성빈센트병원) 투여기간동안 나타난 정상화율은 4주, 8주에서 각각 86.9% vs 73.8%, 85.2% vs 72.1%(UDB군 vs DDB군)였고, 투여종

료 후 추적기간에 정상치 기준에 포함될수는 UDB 군의 경우 12/61례 (19.6%)인 반면 DDB군에서는 10/61례(16.4%) 였다(Fig. 6). ALT의 정상화율에 대한 통계학적 검정(χ^2 -test)에서는 약물투여 4주째, 8주째 및 10주째 추적검사에서 양군의 통계학적 유의성이 관찰되지는 않았으나(4주째 $p=0.068$, 8주째 $p=0.068$, 10주째 $p=0.319$) 각 시점별 나타나는 정상 범위의 분율은 시험군이 대조약에 비해 조금 높은 경향을 보였다.

4. 안전성 평가대상

안전성 평가는 시험약물을 한번이라도 투여 받고 적어도 한번 이상 시험 기관을 방문하여 부작용 여부나 실험실 검사치 측정을 통해 이상 여부를 확인할 수 있었던 모든 환자를 대상으로 실시하였다. 이러한 기준에 따른 안전성 평가대상은 148명이었다. 본 시험에서는 투약 기간과 추적기간 내의 방문이 총 5회였으며, 이미 안전성이 확보되어 사용되고 있는 약물(DDB, UDCA)의 특성상 부작용 발생례나 시험 약물로 인한 피험자의 자진 철회례가 발생 하지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 간효소 수치가 지속적으로 증가되어있는 만성 간염의 약물에 대한 치료 반응을 평가하기 위하여 단기간의 혈청 ALT의 변화를 간기능의 지표로 사용하였다.^{20,21)} 즉 약물 유효성을 평가하기 위하여 혈청 ALT수치의 변화와 ALT수치의 정상화율을 조사하여 분석하였다. 시험약으로 사용된 UDB캡셀은 DDB와 UDCA를 일정비율로 포함하는 단일제제이며, 2상 임상시험 결과 간기능 지표인 혈청 ALT 수치를 유의하게 낮추어 줄 뿐만 아니라 투여 종료 후에도 약물의 지속적 효과에 의해 ALT 수치의 반동(rebound) 현상이 줄어든

결과를 나타내었다. 8주간의 약물치료와 종료 후 2주간의 추적 관찰을 하는 본 연구에서 UDB는 대부분의 만성 간염 환자에서 혈청 ALT를 신속하고 효과적으로 조절하고 임상적으로 의미있는 부작용이 나타나지 않아 환자들에게 안전하고 효과적으로 사용될 수 있는 약물임을 알 수 있었다.

본 시험에서 유효성 평가에 포함된 환자의 수는 총 122명으로 각 군간 피험자들의 특성에 따라 시험 결과치에 영향을 줄 수 있는 요인은 관찰되지 않았다. 각 방문 시점의 ALT수치에 대하여 군간 독립표본 t-검정 결과 투여 4주 시점에서는 시험군에서 우월한 경향을 나타내었고($p=0.130$) 8주시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 유효성을 나타내었다($p=0.038$). 또한 UDB 군내에서 투약 전과 4주, 8주, 10주 시점의 ALT의 감소는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p<0.001$). 양군의 ALT 정상화율은 투여 4주, 8주 및 10주 시점에서 UDB군이 86.9%, 85.2%, 19.6%였으며 DDB군은 73.8%, 72.1%, 16.4%로 UDB군이 DDB군보다 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 시험약인 UDB군에서 10주 추적 검사 시점 평균치의 상대적 낮은 패턴을 유지하는 현상은 대부분의 만성 간질환 환자에서 보이는 약물 투여 후 간효소수치의 반동 현상을 개선시켜 줄 것으로 기대된다. 특히 병력별 ALT 변화는 원인 바이러스에 관계 없이 모든 환자에서 약물 투여기간 총괄변화와 일치하는 결과를 나타내었다. 본 연구의 시행 도중 순응도가 떨어지거나 또는 특별한 이유 없이 연구자에게 고지하지 않고 자발적으로 이탈되는 피험자들에 대해서는 적절한 평가가 어려웠기에 per protocol방식을 선택하였다. 따라서 본 연구에서 관찰된 결과는 도중에 탈락한 피험자들의 특성에 의하여 영향을 받을 수 있었을 것으로 판단된다. 향후 이러한 문제를 보완하여 사전에 잘 계획된 전향적 양측능가립 무작위임상시험을 수행하여 피험자의 순응도 평가와 도중 탈락되는 피험자 수를

최소화한 후, 연구결과를 ITT(intention to treat) 분석과 PP(per protocol) 분석을 병행하여 제시함으로써 보다 타당성 높은 결론을 얻을 수 있어야 할 것이다.

결론적으로 피험자의 도중 탈락에 의한 바이어스의 개입이 심각하지 않을 것이라는 전제하에 ALT수치가 지속적으로 상승되어있는 만성 간염 환자에서 UDB의 투여시 혈청 ALT수치를 감소시키는 효과가 통계적으로 유의하였으며 혈청 ALT 정상화율도 대조군에 비해 우월한 경향을 나타내었고 약물의 투여 중지 후에도 대조군에 비해 낮은 ALT수치를 유지하였다. 또한 임상시험 기간 동안 약물과 관련된 부작용(ADR)이 발생하지 않았다. 따라서 UDB는 본 임상연구 기준에서 포함하는 모든 병력의 만성 간질환에서 ALT 수치가 지속적으로 상승해 있는 경우 효과적이고도 안전하게 투여할 수 있는 제제로 생각된다.

요 약

목 적 :

UDB(캡셀은 DDB(Biphenyl dimethyl Dicarboxylate) 12.5mg와 UDCA(Ursodeoxycholic acid) 50.0 mg의 복합제제이다. 2상연구에서 나타난 최적의 용법 및 용량에 따라 UDB와 대조약(DDB)을 만성 간질환 환자에 투여하면서 8주 무작위배정, 활성약물 대조, 이중맹검, 평행군에 의한 제3상 임상시험을 통해 UDB의 유효성 및 안전성을 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법 :

간조직 검사 또는 임상적 소견에 의하여 진단이 확정된 만성 간염 환자 중 자의적으로 본 임상연구에 참가함을 서면으로 동의한 122명을 피험자로 하였고 무작위로 두군으로 나누어 각각 UDB와 DDB를 8주간 투여하였다. 총 10주간의 임상시험에서 시험약의 유효성 검정을 위해 일차 평가변수

로 UDB 투여전(baseline)과 투여4주, 투여8주 및 추적 기간(10주)에 UDB군과 DDB군간 ALT수치의 차이를 비교하였다. 이차 평가변수로 UDB 투여 전, 투여4주 투여8주 및 추적기간(10주)에 ALT수치의 정상화율을 DDB를 투여한 군과 비교하였다. 또한 임상시험 결과가 각 피험자들의 간염 원인 인자(HBV, HCV, 만성간염, 및 HBV+HCV)에 의해 영향을 받는지를 비교하였다.

결 과 :

투여 8주째에 UDB군과 DDB군의 ALT level은 각각 24.5 ± 18.5 IU/L와 32.3 ± 22.2 IU/L($p=0.038$)였다. 투여기간 동안 나타난 정상 화율은 4주, 8주에서 UDB군과 DDB군에서 각각 86.9% vs 73.8%($p=0.068$), 85.2% vs 72.1% ($p=0.068$)이었고, 투여종료 후 추적기간인 10주에서는 각각 19.6% vs 16.4% ($p=0.319$)였다. 만성 간염의 원인인자가 ALT수치의 하강에 미치는 영향은 없었다. 임상시험기간중 전례에서 약물의 부작용은 관찰되지 않았다.

결 론 :

ALT수치가 지속적으로 상승되어있는 만성 간질환 환자에 UDB의 투여시 혈청 ALT수치를 감소시키는 효과가 통계적으로 유의하였으며 혈청 ALT 정상화율도 대조군에 비해 우월한 경향을 나타내었고 약물의 투여 중지 후에도 대조군에 비해 낮은 ALT수치를 유지하였다. 또한 임상시험 기간 동안 약물과 관련된 부작용(ADR)이 발생하지 않았다. 따라서 UDB는 본 임상연구 기준에서 포함하는 모든 병력의 만성 간질환에서 ALT 수치가 지속적으로 상승해 있는 경우 효과적이고도 안전하게 투여할 수 있는 제제로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. *The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A perspective study.*

- Hepatology* 1998;8:493-6.
2. Gu SJ, Wang XL, Gao WW, et al. Bioavailability studies on the preparations of Biphenyl-Dimethyl-Dicarboxylate(DDB). *Yao Xue Xue Bao* 1990;25:215-9.
3. Gu SJ, Gao WW, Qiao PX, Wang AG, Qiang ZY. The dissolution rate and physical dispersion state of preparations of biphenyl-dimethyl-dicarboxylate. *Yao Xue Xue Bao* 1989;24:859-64.
4. Wang X.L, Yi MG, Liu ZM, Song ZY. Absorption, distribution and excretion of biphenyl-dimethyl-dicarboxylate(DDB). *Yao Xue Xue Bao* 1983; 18 (12): 892-9.
5. Gu SJ. Comparison of DDB-polyethylene glycol 6000 pilule and DDB tablet with regard to their bioavailabilities and hepatoprotective action. *National Meeting Drug Metabolism, Naking* 1988.
6. Lee HS, Kim YT, Jung HC, Yoon YB, Song IS, Kim CY. Prospective, randomized, controlled trial with Diphenyl-dimethyl-dicarboxylate in chronic active liver disease: The effect on lowering serum alanine aminotransferase levels. *Korean J Medicine* 1991;40: 172-8.
7. Li Y, Paranawithana SR, Yoo JS, et al. Induction of liver microsomal cytochrome P-450 2B1 by dimethyl diphenyl bicarboxylate in rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1992; 13:485-90.
8. Yu HQ, Yang XU, Zhang YX, Shi JZ. Biphenyl-dimethyl-dicarboxylate in treating and preventing hepatitis due to drug poisoning. *Chin Med. J* 1987;100:122-3.
9. Kim JH, Mun YJ, Chun HJ, Jeon KS, Kim YO, Woo WH. Effect of biphenyl dimethyl dicarboxylate on the humoral immunosuppression by ethanol. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:905-13.
10. Kim SG, Nam SY, Chung HC, Hong SY, Jung KH. Enhanced effectiveness of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate in combination with garlic oil against experimental hepatic injury in rats and mice. *J Pharm Pharmacol* 1995;47:678-82.
11. Kim SN, Kim SY, Yim HK, et al. Effect of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate(DDB) on chemical-induced liver injury. *Biol Pharm Bull* 1999;22:93-5.
12. Ahn YK, Kim JH. Preventive effects of diphenyl dimethyl dicarboxylate on the immunotoxicity of carbon tetrachloride in ICR mice. *J Toxicol Sci* 1993;18:185-95.
13. Kim JH, Ahn YK, Ohsawa M. Enhancing effects of diphenyl dimethyl dicarboxylate on serum anti-body production in BALB/c mice. *Biol Pharm Bull* 1995;18:24-7.
14. Takano S, Ito Y, Yokosuka O, et al. A multicenter randomized controlled dose study of ursodexycolic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:558-64.
15. Puoti C, Magrini A, Filippi T, et al. Effects of ursodexycolic acid on serum enzymes in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:151-4.
16. Suh DJ, Park NH, Chung YH, Lee YS. Efficacy of Combination of Interferon alpha2a, Rivavirin and UDCA in the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Korean J Hepatology* 1998;4:109-19.
17. Angelico M, Gandin C, Pescarmona E, et al. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon-alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 1995;90:263-9.
18. Abdelmalek ME, Harrison ME, Gross JB Jr, et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon with or without ursodeoxycholic acid: a randomized prospective trial. *J Clin*

- Gastroenterol* 1998;26:130-4.
19. Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. *Rivirin treatment for patients with chronic hepatitis C: result of a placebo-controlled study. J Hepatol* 1996;25:591-8.
20. Herfindal ET, Gourley DR. *Hepatitis: Viral and Drug Induced. Textbook of therapeutics. William and Wilkins, USA. 1992. p533-45.*
21. Jay H. Hoofnagle, Adrian M. Di Bisceglie. *The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med* 1997;336:347-56.