



주 1회로 혈당 및 체중 감소 ‘트루리시티’

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

머리말

트루리시티(Trulicity)는 주 1회 투여하는 장시간 지속형(long-acting) GLP-1(Glucagon-like peptide 1, 글루카곤 유사 펩타이드-1) 유사체 계열의 2형 당뇨병치료제로 성인 당뇨병 환자의 혈당조절 개선을 위해 식이요법 및 운동요법 보조제로 투여되고, DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) 억제제보다 당화혈색소 강하 및 체중 감소에 대한 효과가 입증된 약제이다.

GLP-1 유사체는 내인성 GLP-1의 효과와 유사하게 설계되어 포도당 의존성 인슐린 분비를 자극하고, 췌장에서의 글루카곤 분비를 억제하며 위 배출 속도를 줄이고 식욕을 감소시키는 작용을 한다.

국내 당뇨병 환자들은 다른 나라보다 주사 치료에 대한 거부감이 높아 주사 횟수, 투여 방법 등 편의성이 개선된 치료옵션에 대한 요구가 높은 편이다.

따라서 트루리시티는 주 1회 투여만으로 혈당 강하 효과뿐 아니라 체중 감소까지 기대할 수 있으며 복용 순응도 및 치료 편의성도 개선될 수 있다.



그림 1. Trulicity(Dulaglutide) injection

Incretin(인크레틴)은 무엇인가?

Incretin은 췌장의 내분비선을 자극하는 상부 위장관 추출물을 일컫는 'incrétine'에서 유래되었다. 즉 췌장 베타세포의 인슐린 분비 능력을 향상시키는 소장에서 분비되는 체내 호르몬이다. 음식이 식도와 위를 거쳐 소장으로 내려가면 incretin은 일단 췌장 베타세포에게 인슐린을 어느 정도 합성할지를 지시한다. 하지만 음식이 들어온다고 무조건 인슐린 분비를 명령하는 것은 아니다. 혈중 포도당을 파악한 후 혈당이 높을 때만 인슐린 분비를 명령한다.

더욱이 췌장 알파세포에게 간에서의 포도당 생성을 촉진하는 글루카곤 호르몬의 작용을 억제하게 함으로써 인슐린의 혈당조절 기능을 우회적으로 돕는다. 이와 반대로 혈당이 지나치게 낮을 경우에는 혈당을 높여 혈당의 균형을 맞추기도 한다. 즉 알파세포에게 glucagon(글루카곤) 호르몬을 분비하도록 함으로써 포도당을 증가시키고, 베타세포에게 인슐린 분비를 억제하도록 명령한다.

Incretin은 췌장 베타세포의 기능을 향상시키고 사멸을 억제시키는 데도 관여함으로써 비만 등으로 손상된 베타세포의 인슐린 생산 능력을 개선하기도 한다.

따라서 incretin은 건강한 사람에게 경구로 당부하 할 경우, 포도당을 주사로 투여한 경우보다 인슐린의 분비 반응이 증가되어 나타내는데 이러한 반응의 중추적인 물질을 통틀어 말한다.

HCV는 단일 나선 RNA 바이러스로, 간세포 내로 들어간 바이러스 유전자로부터 약 3,000개의 아미노산으로 구성된 다단백이 형성되고 이 다단백으로부터 숙주 세포와 바이러스 자체의 단백분해효소(Proteases: NS2/3, NS3/NS4A)들에 의해 구조단백과 비구조단백들이 잘려져 나온다. 비구조단백 중 NS2단백과 NS3단백은 단백분해효소로 작용하며 NS4A와 NS5A단백의 기능은 아직 명확하게 알려지지 않았으며 NS5B단백은 RNA 복제에서 가장 중요한 중합효소이다. 따라서 대부분의 약제 개발은 이러한 비구조단백질을 표적으로 이루어지고 있다.

Incretin(인크레틴)은 어떻게 발견되었는가?

1902년, 췌장 외분비선을 자극하는 장 점막 추출물인 secretin의 존재가 밝혀지기 시작하였다. 이후 secretin이 췌장 외분비선뿐 아니라 췌장 내분비선을 자극하여 혈당을 감소시키는 효과가 있을 것이라는 가설이 제기되었다.

1929년, 동물 실험에서 secretin 추출물은 혈당을 감소시키는데, 이는 secretin이 췌장에서 인슐린 분비를 촉진하기 때문이라는 가설을 제기되었다.

1930년, secretin이 췌장 외분비선과 내분비선을 자극하여 혈당을 감소시키며 혈당 감소에는 인슐린 분비가 가장 중요하나 그 외에 다른 기전도 작용할 것이라는 가설이 제기되었다.

1932년, 췌장 외분비선은 자극하지 않고 혈당만 감소시키는 상부 위장관 추출물을 'incretin'이라고 처음 명명하였으며 당뇨병 치료제로서의 가능성이 언급되었다.

1960년대, 혈중 인슐린 측정에 방사선면역분석(radioimmunoassay, RIA)이 사용되면서 정맥 당부하 시보다 경구 당부하 시 혈중 인슐린이 더 많이 증가되는 것이 확인되었다. 이때 incretin이라 불리는 장 펩타이드들이 포도당 부하 후 인슐린 분비를 자극한다는 증거가 제시되었다. 그 중 특히 glucagon-secretin superfamily가 incretin의 후보 물질로 제시되었다.

1970년, John C. Brown 등이 장 점막에서 위산 분비 억제 효과가 있는 펩타이드를 분리하여 gastric inhibitory polypeptide(GIP)라고 하였다. GIP 중 secretin, cholecystokinin과 gastrin 등은 포도당 섭취 후 장에서 분비가 되며, 영양분 섭취 후 쉽게 얻어지는 혈중 농도에서 인슐린 분비를 자극하고, 혈중 포도당 농도가 상승되었을 때만 인슐린 분비를 자극하지 않으므로 후보물질에서 배제되었다.

1973년, Brown과 Dupré 등은 gastric inhibitory polypeptide가 인슐린 분비를 자극하는 것을 확인하면서 'glucose-dependent insulintropic polypeptide(GIP)'로 변경되었다. 이 물질이 바로 첫번째 발견된 'incretin'이다. 하지만 장추출물에서 GIP를 제거하여도 여전히 인슐린 분비가 자극되고 이는 또 다른 incretin이 존재할 가능성을 가지게 하였다.

1985년, preproglucagon(전구 글루카곤)의 유전자 클로닝(gene cloning)을 통해 두번째 incretin인 glucagon-like peptide 1(GLP-1)이 발견되면서 새로운 당뇨병 치료제로 개발하기 시작하였다.

GIP(glucose-dependent insulintropic polypeptide)와 GLP-1(Glucagon-like peptide 1, 글루카곤 유사 펩타이드-1)은 어떤 차이가 있는가?

GIP(glucose-dependent insulintropic polypeptide)는 42개의 아미노산으로 구성된 폴리펩타이드로 상부소장인 십이지장과 공장 enteroendocrine K cell에서 분비된다. 위장관으로 섭취된 음식물이 GIP 분비를 자극하고 그 중 포도당은 가장 강력한 자극제이다. GIP는 혈장 반감기가 5-7분으로, 식후 곧 분비되어 혈중 농도가 식전에 비해 10-20배에 달하며 식후 초기 인슐린 분비를 자극한다. GIP 수용체는 췌장 베타세포, 지방 조직, 장, 뇌, 심장, 뇌하수체, 부신에 존재한다. GIP는 제2형 당뇨병 환자에서 저항성을 보이므로 치료제로 사용하기 곤란하다.

GLP-1은 proglucagon으로부터 만들어지며, 원위부 회장과 대장에 존재하는 enteroendocrine L cell에서 GIP와 마찬가지로 포도당, 지방산 혹은 펩톤에 의해 자극되어 분비된다. GLP-1은 혈당 반감기가 1-2분으로, 식후 곧 증가하여 식후 초기 인슐린 분비를 자극한다. GLP-1 수용체는 췌도, 신장, 폐, 심장, 근육, 뇌 등 많은 조직에 존재한다. GLP-1은 GIP와 더불어 incretin 반응의 90%를 담당한다.

GLP-1은 어떤 호르몬인가?

▲GLP-1의 생성과 분해

GLP-1은 30개의 아미노산으로 구성되어 있으며, 아미노산 서열은 모든 포유류에서 100% 동일하다. GLP-1은 활성화되기 위하여 N 말단의 일부가 잘려 GLP-1(7-37) 또는 GLP-1(7-36) 아마이드(amide) 형태가 된다. 생성된 GLP-1은 체내에서 DPP-4 효소에 의해 말단의 2개의 아미노산이 끊기면서 GLP-1(9-36) 아마이드가 되면서 활성도가 없어진다.

GLP-1은 베타 세포 표면에서 발현되는 GLP-1 수용체와 결합하여 전사인자인 pancreatic duodenal homeobox-1(PDX-1)의 상향조절(upregulation)을 통하여 인슐린 유전자의 전사와 증식이 증가된다.

▲GLP-1의 작용기전

-인슐린 분비 촉진

GLP-1은 강력한 인슐린 분비 증가 물질 중 하나로 포도당 농도에 비례하여 인슐린 분비를 촉진시킨다. 하지만 혈당이 4.5 mmol/L 이하로 떨어지면 인슐린 분비가 정지되므로 저혈당을 일으키지 않는다.

-Glucagon 분비 억제

GLP-1은 포도당 농도에 비례하여 glucagon 분비를 억제시킨다. 높은 혈당에서는 glucagon 분비를 억제하고 낮은 혈당에서는 glucagon 분비가 억제되지 않아 저혈당이 발생한 상황에서도 심각한 문제를 유발하지 않는다.

-소화기관에 대한 효과

GLP-1은 원위부 소장엔 영양소가 다 흡수되지 않고 존재할 경우 내분비적 기전에 의하여 상부 위장관의 운동과 분비를 억제시킨다. 이는 위장을 비우는 속도가 늦어져 결과적으로 인슐린 분비를 자극할 영양소의 흡수를 지연시키게 된다.

-식욕억제

GLP-1은 정상인에서 조기 포만감을 주고 음식물 섭취를 감소시킨다. 이는 위장의 운동을 저하시켜 포만감을 증가시키는 작용과 시상하부에 있는 GLP-1 수용체에 작용하여 식욕을 떨어뜨리는 것으로 추측된다.

-기타

베타세포의 기능을 보존 또는 향상시키는 작용, 베타-세포의 신증식(neogenesis)을 촉진하는 작용도 있음이 밝혀지고 있다. 또한 포도당이 부하된 경우에만 작용을 하므로 저혈당의 빈도가 적다.

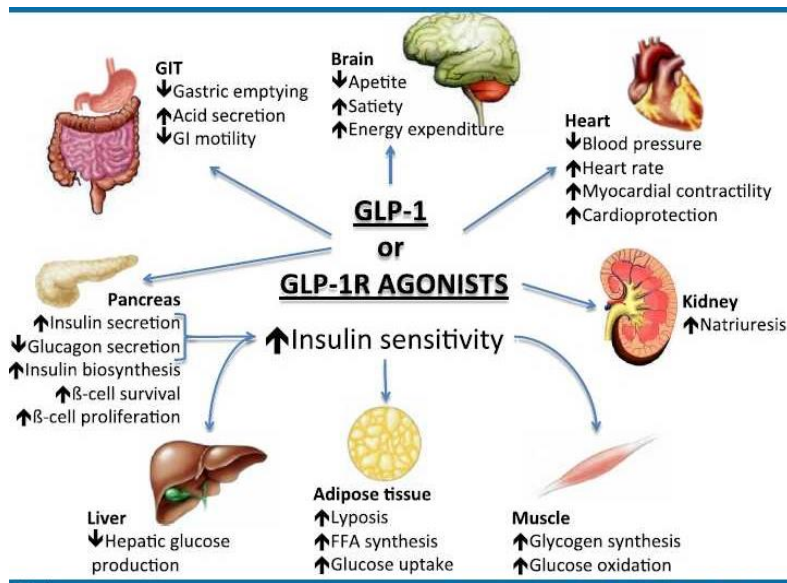


그림 2. Pleiotropic effects of GLP-1 or GLP-1R agonists(출처: www.medscape.com)

Incretin effect(인크레틴 효과)란 무엇인가?

Incretin effect란 포도당을 정맥 내 투여한 경우보다 경구투여 시 인슐린 분비능이 훨씬 높게 나타나는 현상이다. 원인은 알 수 없지만 제2형 당뇨병 환자에서는 incretin effect가 감소되는데, 특히 혈중 GLP-1 수치가 감소되며 이는 분비된 GLP-1이 DPP-4 효소에 의해 쉽게 파괴된다.

DPP-4 억제제는 GIP나 GLP-1을 불활성화하는 DPP-4 효소를 억제함으로써 혈당을 조절하는데, sulfonylurea와 달리 포도당 농도에 의존적으로 인슐린과 글루카곤을 조절하여 생리적으로 작용하므로 저혈당이 거의 발생하지 않고 베타세포 기능을 보존하며, metformin과 병용 시 가장 효과적이다.

Diabetes & The "Incretin Effect"

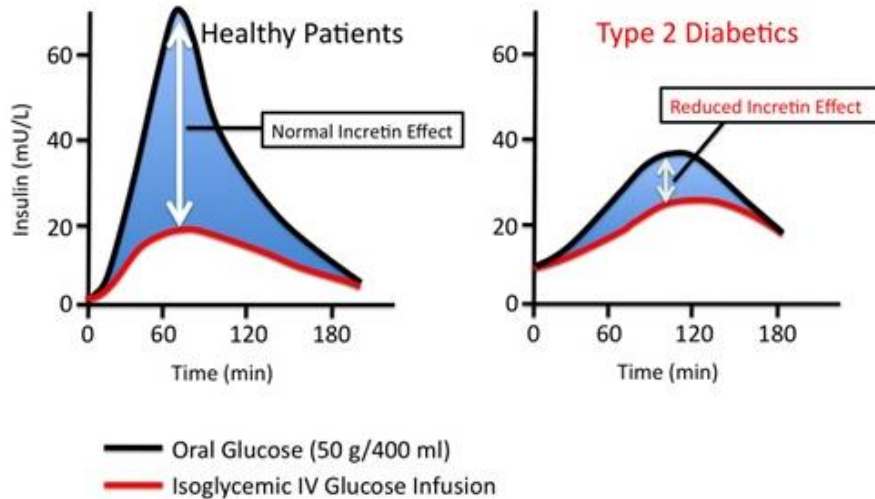


그림 3. Diabetes and 'The incretin effect'(참조: Nauck et al. Diabetologia 29:46-52, 1986)

Incretin based therapy(인크레틴 기반 약물치료)란 무엇인가?

Incretin이 경구 당부하 시 정주 당부하에 비해 인슐린 분비반응이 더 크다는 임상연구 결과에 따라, incretin의 분해를 막기 위한 incretin을 기반으로 하는 약물치료법이 개발되고 해당하는 incretin 기반 약제들이 개발되었다.

이들 약제로는 DPP-4 효소에 대해 저항성을 가지는 합성 incretin인 'GLP-1 유사체'와 DPP-4 효소를 억제하는 'DPP-4 억제제'가 있다.

이들 약제들은 기존의 경구 치료제나 인슐린 주사제의 잠재적 부작용인 저혈당 쇼크, 심장발작, 고인슐린 혈증, 비만 등이 거의 나타나지 않고 췌장 베타세포의 기능을 되살리는 등 좀 더 근본적인 치료가 가능해질 것으로 예상된다.

그중 GLP-1 유사체는 DPP-4 억제제와 달리, 인체에 incretin과 같은 성분의 약물을 직접 주사함으로써 incretin이 수행하는 혈당조절과 간에서의 포도당 과잉 생성 억제 작용을 돕는다.

Incretin 기반 약제는 제2형 당뇨병 중에서도 마르고 젊은 사람이 잘 걸리는 '한국형 당뇨병'의 가장 적합한 치료제로 알려졌다. 한국형 당뇨병은 전체 당뇨병 환자의 50-60% 정도이며, 인슐린 분비량을 좌우하는 췌장 베타세포의 수가 서양인에 비해 70~80% 적어 혈당조절에 어려움이 많은 점이 특징이기 때문이다.

특히 한국형 당뇨병의 가장 큰 취약점인 약한 췌장 베타세포의 기능을 향상시켜 자연스럽게 인슐린 분비를 늘리고 혈당조절 능력을 키우는 데 기여할 것으로 보고 있다.

Exendin-4(엑센딘-4)란 무엇인가?

GLP-1의 혈중 반감기가 너무 짧기 때문에 약제로 개발에 문제가 되었다. DPP-4에 대해 저항성을 가지고 있는 물질을 찾다가 힐러몬스터 도마뱀(Gila monster lizard)의 타액에서 분리한 39개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로 GLP-1과 53%의 염기서열 동질성을 보이며 2-4시간정도의 생물학적 반감기를 갖고 있는 'Exendin-4'을 우연히 발견하였다.

힐러몬스터 도마뱀은 미국 남서부와 멕시코의 사막지대에 서식하는 도마뱀으로 1년에 서너 번만 먹이를 먹고, 한 끼에 자기 체중의 3분의 1에 달하는 먹이를 섭취한다. 이 도마뱀은 먹지 않는 기간에는 에너지를 보존하기 위해 인슐린을 만드는 췌장 기능이 쇠퇴했다가 먹을 때가 되면 췌장 기능이 되살아나는 것으로 알려져 있다.

이에 주목하여, 힐러몬스터 도마뱀의 침 성분에서 'Exendin-4'를 추출한 후 재합성 과정을 거쳐 최초의 GLP-1 유사체 'Exenatide(엑세나타이드, 제품명: 바이에타, Byetta)'가 개발되었고 GLP-1 유사체로써 처음으로 미 FDA 2005년, 유럽 EMA 2006년, 국내 2008년에 승인되었다.

GLP-1 유사체는 무엇인가?

1992년 GLP-1을 처음 이용하여 거의 인슐린 필요 없이 혈당이 정상화될 수 있음이 보고되었다. 그 후 경구혈당 강하제에 대하여 2차 실패가 온 당뇨병 환자들을 대상으로 GLP-1을 점적하여 혈당을 완전히 정상화시켜 GLP-1의 당뇨병 치료제로서의 가능성을 보여 주었다.

초기 GLP-1 유사체로 exenatide와 lixisenatide가 개발되었다. 이들 약제들은 식후 혈당에 주로 효과를 나타내며 혈당을 개선시키는 효과를 보였으나 하루 1-2회 피하주사를 해야 한다는 점에서 사용에 제한이 있었다.

이에 따라 약제의 작용시간을 늘리려는 노력들이 크게 두 가지로 시도되었는데, 알부민이나 의료용 중합체에 결합시켜 피하주사 후 흡수를 지연시키는 방법과 신장에서의 배설을 지연시키는 방법을 통해 liraglutide, exenatide LAR, albiglutide, dulaglutide와 같은 장기 작용 GLP-1 유사체가 개발되었다.

이들 약제들은 제2형 당뇨병 환자들 중 metformin, sulfonylurea 또는 thiazolidinedione을 복용하고 있거

나 metformin과 sulfonylurea 병합요법 또는 metformin과 thiazolidinedione 병합요법으로 치료함에도 적절한 혈당조절이 되지 않는 경우에 사용된다. 최근 FDA에서는 운동이나 식이요법으로 조절되지 않는 환자에서 첫 번째 단독요법으로 사용을 승인하였다.

제2형 당뇨병은 병이 진행되는 과정에서 췌장 베타세포의 기능이 저하되고 인슐린 저항성이 지속되는 경향이 있기 때문에 유병 기간이 길어질수록 경구용 혈당 강하제로는 치료에 한계가 있을 수 있다. 특히 한국인을 포함한 아시아 제 2형 당뇨병 환자들의 경우 인슐린 분비 기능이 감소되는 경우가 많은데, 혈당이 높을 때 인슐린 분비를 증가시키는 기전을 가지고 있는 GLP-1 유사체를 투여하면 혈당 강하 효과가 더 높게 나타나는 것으로 알려져 있다.

DPP-4 억제제란 무엇인가?

정상적으로 소장에서 분비된 incretin은 DPP-4 효소에 의해 1-2분 사이에 급속히 분해되어 그 중 80%가 비활성화된다. 결국 식후에 분비된 incretin의 15~20%만이 췌장과 간에 도달해 혈당조절 기능을 한다.

Incretin 분비량이 현저하게 감소되어 있는 당뇨병 환자의 경우 활성화한 incretin의 양이 더욱 적어질 것이다. 그러므로 DPP-4에 가역적이고 경쟁적으로 부착하여 DPP-4 억제 효과를 나타내고 GLP-1의 급속한 분해를 지연시켜야 치료 약제로서 가능하다.

또한 DPP family에는 DPP-4뿐만 아니라 구조적으로 유사한 DPP-2, DPP-8, DPP-9, 그리고 FAP(fibroblast activation protein) 등이 포함되어 있어, 이상유해반응을 최소화하기 위해서는 DPP-4에 대한 선택적 억제능력이 요구된다.

이러한 여러 문제를 해결하고 체중 증가가 적고 저혈당 위험이 낮다는 장점을 앞세워 최초 치료제인 sitagliptin(제품명: 자누비아)가 2008년 출시되었다.

현재 국내에는 sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, gemigliptin, anagliptin, teneligliptin 등이 있다. 이들 약제들은 구조적인 측면에서 서로 상이하지만 결합방식의 측면에서는 크게 두 가지 계열로 나눌 수 있다.

Sitagliptin, linagliptin, alogliptin, gemigliptin은 DPP-4의 촉매영역과 비공유 결합(non-covalent bonds)을 형성하지만, vildagliptin과 saxagliptin은 공유결합을 통한 효소-억제제 복합체를 형성하여 결합과 해리 모두가 지연하므로 짧은 반감기에도 불구하고 오래 작용할 수 있는 이유가 된다.

또한 이들 약제들은 모두 높은 DPP-4 선택성을 가지고 있으나, vildagliptin, saxagliptin에 비해 alogliptin, linagliptin, gemigliptin, sitagliptin이 보다 높은 선택성을 가지고 있다.

DPP-4 억제제 간에 혈당강하효과는 비슷하며 당화혈색소 0.5~1.2% 강하 능력을 가지고 있다. DPP-4 억제제는 일반적으로 내약성이 우수하고 약제 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 전통적인 인슐린 분비 촉진제에 비하여 체중 증가와 저혈당의 위험이 유의하게 적은 것으로 보고되었다. 그러나 드물게는 혈관부종이나 아나필락시스, 그리고 Stevens-Johnson 증후군과 같은 피부 부작용도 보고된 바 있다.

트루리시티는 언제 어떻게 승인되었나?

릴리의 트루리시티(성분명: 둘라글루티드, dulaglutide)는 GLP-1 유사체로 미 FDA으로부터 2014년 9월 승인되었고, 같은 해 11월 유럽 EMA로부터 승인되었다. 국내는 2015년 5월 '성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절 개선을 위하여 식이 요법과 운동 요법의 보조제로 투여'로 승인되었다. 저용량인 0.75mg와 고용량인 1.5mg 두 가지로 국내 당뇨병 환자의 혈당 수치 등 환자 상태에 따라 적절한 용량 선택을 통한 맞춤 치료가 가능하다.

트루리시티는 ▲설치류의 C 세포 암 발생과 인체에서의 발생에 대한 연관성이 불분명하므로 식이 및 운동 요법으로 적절히 조절되지 않는 환자에 대한 1차 요법으로 권장되지 않는다. ▲췌장염의 병력이 있는 환자에게에 대해 연구되지 않았다. 췌장염의 병력이 있는 환자에게는 다른 항 당뇨 치료법을 고려한다. ▲제 1형 당뇨병 환자 또는 당뇨병성 케톤산증의 치료에 사용해서는 안 된다. 이 약은 인슐린에 대한 대체 치료제가 아니다. ▲중증의 위 마비를 포함하여, 중증의 위장관 질병이 있는 환자에서 연구되지 않았다. 기존의 중증 위장관 질병이 있는 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다. ▲기저 인슐린과의 병용은 연구되지 않았다.

트루리시티의 경고(갑상선 C 세포 종양의 위험)는 무엇인가?

수컷 및 암컷 랫트에서 이 약은 생애 노출 후, 용량 의존적 및 투여 기간 의존적 갑상선 C 세포 종양(선종 및 암종)의 발생률을 증가시킨다. 글루카곤 유사 펩티드(GLP-1) 수용체 작용제가 임상적으로 관련된 노출 수준에서 마우스와 랫드에서 갑상선 C 세포 선종 및 암종을 유도하였다. 이 약에 의해 유도된 설치류의 갑상선 C 세포 종양과 인체에서의 관련성이 밝혀지지 않았기 때문에 이 약이 인체에서 갑상선 수질암(MTC)을 포함한 갑상선 C 세포 종양을 일으키는지 여부는 알려지지 않았다.

갑상선 수질암의 개인 또는 가족력이 있거나 2형 다발성 내분비선종(MEN 2)이 있는 환자에게는 금기이다. 이 약 사용 시 MTC의 잠재적 위험에 대해 환자에게 알리고, 갑상선 암의 증상에 대해서도 알린다(예, 목의 종괴, 연하곤란, 호흡곤란, 지속적인 쉼 목소리).

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Dulaglutide causes thyroid C-cell tumors in rats. It is unknown whether TRULICITY causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance could not be determined from clinical or nonclinical studies (5.1, 13.1).
- TRULICITY is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) (4.1).

그림 4. FDA boxed warning

트루리시티의 특징은 무엇인가?

GLP-1을 IgG4의 Fc fragment에 결합시켜 DPP-4 가수분해에 저항하도록 만들어진 장기 작용 GLP-1 유사체로 주 1회 용법으로 개발되었다. 특히 주사 펜은 바늘(needle) 탈부착 및 남은 약물 보관의 불편함이 없는 일회용이다.

트루리시티는 exenatide 대비 직접비교임상시험에서 유의하게 높은 HbA1c 강하 효과 및 베타 세포 기능 개선을 나타냈다. 또한 오심과 구토 발생률이 유의하게 낮았고, 저혈당 발생률도 유의하게 낮았다.

트루리시티는 주 1회 투여 및 편리한 투여방법으로, 대체가능약제와 비교해 자가투여 시 편의성을 개선하였다. 트루리시티는 1일 1회 투여하는 약제에 비해 주사 횟수 절감을 가져온다. 이는 당뇨병 환자의 복약순응도 및 투여지속률을 높여 장기적 관점에서 치료 결과를 개선시킬 수 있다.

트루리시티의 임상연구(Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes, AWARD)는 어떤가?

AWARD-1 phase III study: metformin과 pioglitazone을 투여한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 dulaglutide의 효능과 안전성을 exenatide와 직접 비교한 임상시험이다.

연구 결과 26주째에 베이스라인 대비 dulaglutide 0.75mg 주 1회 투여군은 HbA1c(당화혈색소) 수치가 1.3%p 감소했으며, exenatide 10 μ g 하루 2회 투여군은 0.99%p 감소하였다. 위약 투여군은 0.46%p 감소해 dulaglutide 투여군이 더 높은 HbA1c 감소 효과를 보였다.

AWARD-2 phase III study: metformin과 설포닐우레아(glimepiride)를 투여한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 dulaglutide의 유효성 및 안전성을 인슐린 glargine과 비교한 임상시험이다.

연구 결과, 52주째 HbA1c 수치가 기저선(baseline) 대비 dulaglutide 1.5mg 투여군은 1.08%p, dulaglutide 0.75mg 투여군 0.76%p, 인슐린 glargine 투여군은 0.63%p 감소해 인슐린 glargine 대비 dulaglutide가 HbA1c 감소에 더 효과적이었다. 체중 변화 역시 dulaglutide 1.5mg 투여군 -1.87kg, dulaglutide 0.75mg 투여군 -1.33kg, 인슐린 glargine 투여군 +1.44kg로 dulaglutide 투여군에서 더 나은 체중 감소 결과를 보였다.

AWARD-3 phase III study: 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 dulaglutide의 유효성 및 안전성을 metformin을 단독 투여하여 비교한 임상시험이다.

연구 결과 dulaglutide 투여군의 26주째 HbA1c 감소효과가 metformin 투여군보다 우수하였다.

AWARD-4 phase III study: 인슐린으로 혈당이 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 dulaglutide와 인슐린 glargine에 각각 인슐린 lispro를 병합하여 투여 후 유효성 및 안전성을 비교한 임상시험이다.

연구 결과 dulaglutide 투여군의 HbA1c 감소효과가 인슐린 glargine 투여군에 비열등(non-inferiority)하였다.

AWARD-5 phase III study: metformin 투여한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 dulaglutide의 유효성 및 안전성을 sitagliptin과 비교한 임상시험이다.

연구 결과 dulaglutide 투여군의 52주째 HbA1c 감소효과가 sitagliptin보다 우수하였다.

WARD-6 study: metformin 투여한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 주 1회 dulaglutide 투여 후의 유효성 및 안전성을 일 1회 liraglutide를 투여하여 비교한 임상시험이다.

연구 결과 dulaglutide 투여군의 HbA1c 감소효과가 sitagliptin 투여군에 비열등하였다.

2015 년 American Diabetes Association(ADA) 가이드라인은 어떻게 개정되었나?

GLP-1 agonist는 dual therapy(이중 요법), triple therapy(삼중 요법) 및 combination injectable therapy(병합 주사 요법)으로의 사용을 권고하고 있다. 또한 다른 약제들과 비교하여 효과가 높고, 저혈당 위험이 낮고, 체중 감소, 위장장애의 부작용이 있을 수 있고, 고가라는 점을 언급하고 있다.

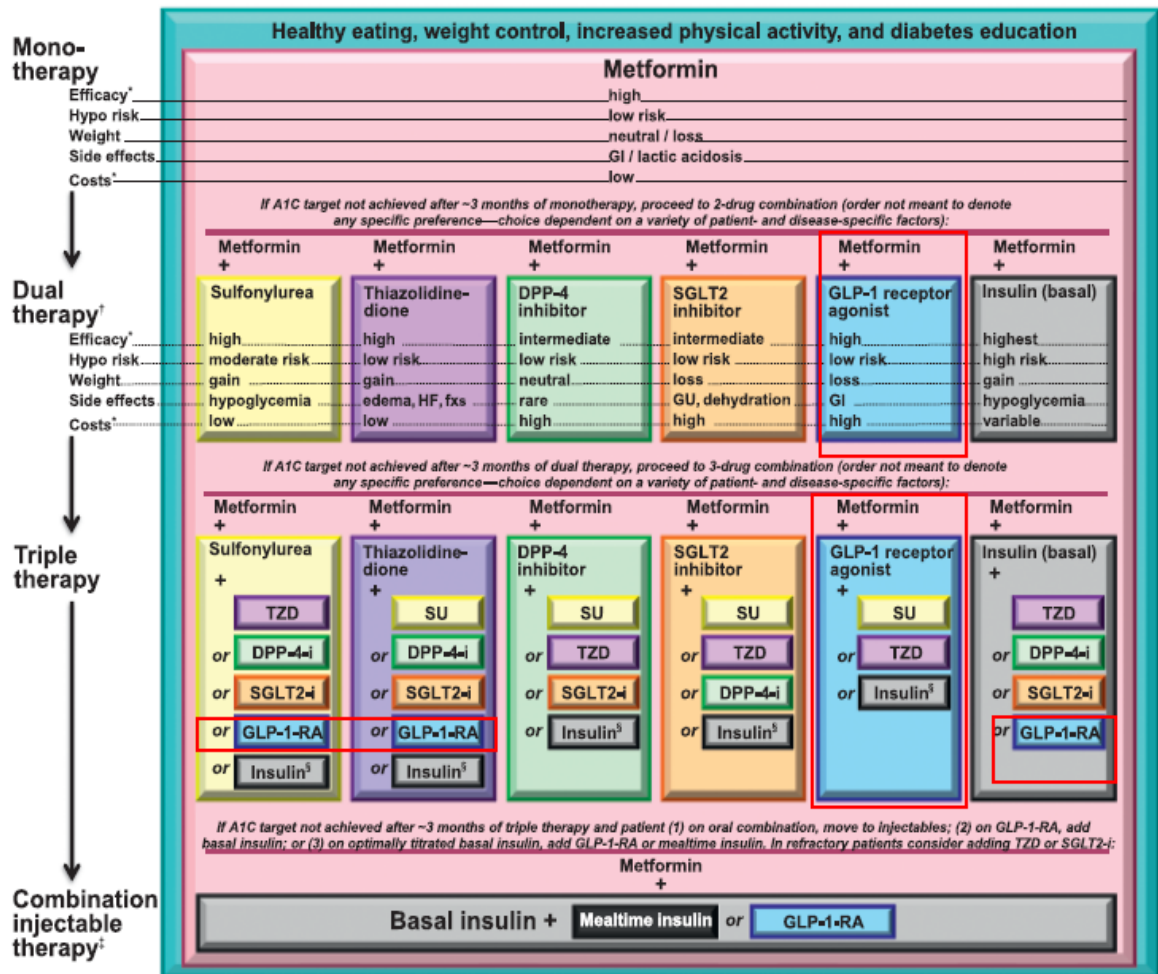


그림 5. Diabetes Care, Standards of Medical Care in Diabetes (ADA 2015)

결론

GLP-1 유사체는 포도당 의존성으로 인슐린 분비를 촉진하고 저혈당 발생이 적고, 글루카곤 분비를 감소시켜 체중감소 효과를 가진 인크레틴 호르몬으로 위장관 배출 속도 감소, 식욕 억제 등의 효과도 가진다.

트루리시티는 주 1회 투여하는 일회용 펜 형태로 바늘이 보이지 않고 복용량을 조절할 필요가 없어 환자들의 복용 순응도를 높였다. 또한 편의성 측면에서 투여 빈도 및 주사펜 사용 측면에서 다른 GLP-1 유사체보다 임상적 개선을 보였다. 안전성 측면에서도 오심, 구토 등 GLP-1 유사체 사용시 빈번하게 발생하는 부작용 발생률이 적다고 할 수 있다. 이는 환자의 삶의 질을 높일 뿐 아니라 장기적인 관점에서 치료 결과의 개선과도 관련이 있을 것이다.

트루리시티는 오심과 구토와 같은 위장관 부작용이 동반되나 지속적으로 사용하면서 호전되는 양상을 보이므로 초기 사용 시 위장관 부작용에 대해 설명해 주는 것이 치료에 도움이 될 수 있으며 췌장암과 췌장염 발생에 대해서는 아직 연관성이 명확히 밝혀진 바는 없지만 췌장염 병력이 있는 환자에서는 사용에 주의가 요한다.

따라서 다른 나라 환자보다 주사제에 거부감이 큰 국내 당뇨병 환자는 주 1회만 투여하는 트루리시티에 관심이 갈 것이라 예상하며 부작용을 최소화하면서 반감기가 더 긴 장기간 지속형 제제가 개발되길 기대한다.

참고자료

식약처 허가사항

대한내분비학회지: 제21권 제6호 2006

대한내과학회지: 제72권 제5호 2007

한국임상약학회지 제21권 제2호, 2011

J Korean Diabetes 2012;13:167-171

<http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-trulicity-dulaglutide-type-2-diabetes-4083.html>

기타 인터넷 자료