



LA Basal Insulin과 GLP-1 유사체 복합제의 맞대결 솔리쿠아 vs 줄토피

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)의 솔리쿠아 100/33(Soliqua[®]), 성분명: 인슐린글라진 100단위/릭시세나타이드 33mg, 100units insulin glargine/33mcg lixisenatide)는 2016년 11월 미 FDA에서 ‘1일 60단위 이하의 기저인슐린 또는 릭시세나타이드로 증상을 충분하게 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 성인 환자들의 혈당 수치 조절을 개선하기 위해 식이요법 및 운동에 병행해 투여하는 보조요법제’에 승인되었다.

Soliqua[®](insulin glargine/lixisenatide)Xultophy[®](insulin degludec/liraglutide)

노보노디스크(Novo Nordisk)의 줄토피 100/3.6(Xultophy[®] 100/3.6, 성분명: 인슐린 데글루데 100단위/리라글루타이드 3.6mg, 100units insulin degludec/3.6mg liraglutide)는 2016년 11월 미 FDA에서 ‘1일 50단위 이하의 기저인슐린 또는 1일 1.8mg 이하의 리라글루타이드로 증상을 충분하게 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 성인 환자들의 혈당 수치 조절을 개선하기 위해 식이요법 및 운동에 병행해 투여하는 보조요법제’에 승인되었다.

두 약제는 최초의 장시간 지속형(long acting, LA) 기저 인슐린(basal insulin)과 GLP-1 유사체의 복합제로 국내에는 아직 소개되지 않았다. 즉 솔리쿠아는 insulin glargine U100(제품명: 란투스, Lantus[®])과 lixisenatide(제품명: 릭수미아, Lyxumia[®])의 복합제이고 줄토피는 insulin degludec(제품명: 트레시바, Tresiba[®])와 liraglutide(제품명: 빅토자, Victoza[®])의 복합제이다.

이 약제들은 기존에 기저 인슐린 병용 요법으로 중간형 NPH insulin를 사용했을 때 그 작용시간이 비교적 짧고 체내 혈중농도의 변화가 심하여 24시간 동안의 혈당 변화 정도가 심하다는 단점과 저혈당, 체중증가 등의 부작용을 동시에 해결할 수 있다. 특히 저혈당증은 당뇨병 환자들에게 매우 심각한 문제이며 경미한 경우에는 발한과 어지럼증 같은 약간의 불편함만 유발하지만 심할 경우 중증 착란, 의식소실, 사망을 일으킬 수 있다.

본격적으로 이 약제들이 임상에 적용되면 HbA1c 감소효과, 저혈당, 체중감소 등의 임상 결과에 따라 사노피 아벤티스와 노보 노디스크 양사 간 치열한 맞대결이 예상된다.

인슐린은 어떤 약제인가 ?

인슐린은 1921년 Banting과 Best가 개 체장에서 인슐린을 추출한 후 1922년부터 상용화가 되었다. 1936년 Haagedorn은 작용시간을 연장시킨 NPH insulin을 개발하였다. 1970년 이전에 제조된 인슐린은 소나 돼지의 체장에서 추출하여 경제한 것으로 많은 불순물을 함유하고 있었다. 불순물로는 proinsulin, 인슐린 중간 산물, 체장 조직 단백뿐 아니라 glucagon, somatostatin 또는 체장 polypeptide 등을 함유하고 있었다.

이후 1980년 사람 인슐린이 개발되면서 인슐린의 사용량이 급속히 증가 하였다. 1990년 이후 DNA 재조합 기술을 이용하여 합성한 사람 인슐린로 개발된 인슐린 유도체가 널리 쓰이고 있다. 사람 인슐린은 돼지의 인슐린 분자 중에서 B chain의 carboxyl 말단부에 있는 alanine을 threonine으로 치환시켜 만든 반합성 인슐린제제와 DNA 재조합 기술을 이용한 생합성 인슐린제제가 있으며, 거의 완전한 순도를 가지고 있다. 사람 인슐린은 돼지 인슐린에 비하여 피하에서의 흡수가 빠르고 작용시간이 다소 짧은 경향을 보이며 항체 생성이 적은 편이다.

1990년대 이후 초속효성 인슐린(rapid 혹은 ultrashort acting insulin)이 개발되면서 식후 혈당강하와 야간 저혈당 발생에 있어 개선 효과를 보였으며, 2000년대 들어 insulin glargine과 insulin detemir 같은 장시간 지속형 인슐린(long acting insulin)이 개발됨으로써 야간 저혈당 발생의 감소와 함께 중간형 인슐린에 비해 혈당을 안정적으로 유지할 수 있게 되었다. 또한 인슐린 주사를 용이하게 할 수 있도록 중간형 및 속효성 인슐린이 다양한 비율로 혼합 조제된 혼합형 인슐린(pre-mixed insulin)이 소개되었으며 이를 사용하는 용기도 개발되어 펜형 인슐린 주사 및 다양한 인슐린 펌프들이 널리 사용되고 있다.

국내의 임상에서 이용되는 거의 대부분의 인슐린은 1mL에 100단위의 인슐린이 함유되어 있다. 인슐린용 주사기도 대부분이 100단위에 맞게 제작되어 공급되고 있다.

국내에는 어떤 종류의 인슐린제제들이 있는가?

국내 인슐린제제 현황

종류	성분명	제품명® 제형	제조사	작용시작	최고작용	작용시간
식전 인슐린(Prandil insulin)						
초속효성(Rapid acting) 인슐린 유사체(투명)						
	Insulin Aspart	NovoRapid Vial, FlexPen	Novo	10-15분	1-1.5시간	3-5시간
	Insulin Lispro	Humalog Quickpen	Lily	10-15분	1-2시간	3.5-4.75시간
	Insulin Glulisine	Apidra Vial, SoloStar	Sanofi	10-15분	1-1.5시간	3-5시간
속효성(Short-acting) 인슐린(투명)						
	Human Insulin	Humulin R Vial	Lily	30분	2-3시간	6.5시간
기저 인슐린(Basal insulin)						
	Human Insulin (흔탁)	Humulin N Vial, Quickpen	Lily	1-3시간	5-8시간	18 시간까지
장시간형 기저 인슐린(투명)						
	Insulin Detemir	Levemir FlexPen	Novo	90분	없음	24시간
	Insulin Glargine U100	Lantus Vial, SoloStar	Sanofi	90분	없음	24시간
	Insulin Degludec	Tresiba Flextouch	Novo	60-90분	없음	42시간 이상
	Insulin Glargine U300	Toujeo SoloStar	Sanofi	6시간	없음	36시간 이상
혼합형 인슐린(Mixed insulin)						
	NPH 70/30					
	Human Insulin	Humulin 70/30 Vial	Lily			
		Mixtard 70/30 HM Vial	Novo			
인슐린유사체 혼합형						
	Insulin Aspart, Insulin Aspart protamine	Novomix 30, 50, 70 FlexPen	Novo			
	Insulin Lispro, Insulin Lispro protamine	Humalog Mix 25, 50 Quickpen	Lily			

바이알 또는 펜형 인슐린 안에 고정 비율의 인슐린이 섞여 있는 형태(속효성 인슐린 또는 속효성 인슐린 유사체와 중간형 인슐린이 혼합상태)

▲ 식전 인슐린(Prandial Insulin)

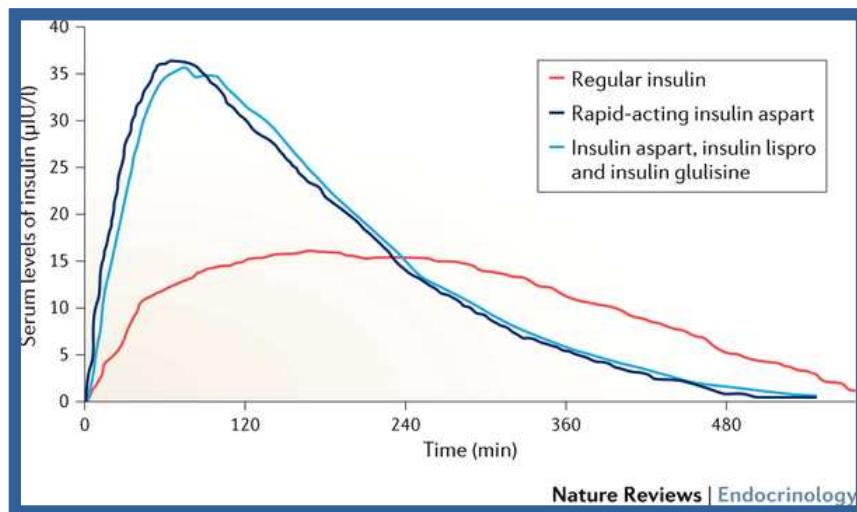
- 초속효성(Rapid acting) 인슐린 유사체

초속효성(Rapid acting) insulin은 ultrashort acting insulin 또는 fast acting insulin이라고도 한다. Insulin Lispro(제품명: 휴마로그, Humalog®)는 1996년 미 FDA 승인되었으며 비병원성의 *Escherichia coli*를 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 B chain 28번째 아미노산 proline이 lysine으로 치환되고 B chain 29번 아미노산 lysine이 proline으로 치환된 인슐린 유사체이다. Insulin Aspart(제품명: 노보래피드, NovoRapid®)은 2000년 미 FDA 승인되었으며 *Saccharomyces cerevisiae*(baker's yeast)를 이용하여 DNA

재조합 기술에 의해 사람 인슐린 B chain 28번째 아미노산 proline이 aspartic acid로 치환된 인슐린 유사체이다. Insulin Glulisine(제품명: 애피드라, Apidra[®])은 2004년 미 FDA 승인되었으며 비병원성의 Escherichia coli를 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 B chain 3번째 아미노산 asparagine이 lysine로 치환되고 B chain 29번 아미노산 lysine이 glutamic acid로 치환된 인슐린 유사체이다.

Insulin Lispro는 인슐린과 비슷한 인슐린 유사 성장인자-1(insulin-like Growth factor-1, IGF-1)의 구조로부터 착안하여 개발하게 되었다. IGF-1은 인슐린과 달리 인슐린 수용체와의 친화력이 낮은 반면 insulin lispro는 인슐린 수용체와의 친화력이 인슐린과 동일하다.

속효성 인슐린인 regular insulin(RI)은 피하주사인 경우 최대 효과 발현 시간이 2시간 이후에야 나타나므로 식후 고혈당을 방지하기 위하여 식전 30분에 주사해야 하는 불편이 있는 반면 rapid acting insulin들은 효과 발현 시간이 짧기 때문에 식사 직전(15분 이내)에 주사하면 된다. 그러므로 식후 고혈당이 문제가 되거나 저혈당이 빈번히 발생하는 사람에서 효과적이다.



Pharmacokinetic Action Profiles of Rapid-Acting Insulins

- 속효성 인슐린(Short acting insulin)

속효성 인슐린은 regular insulin(RI)이라고도 하며 인슐린의 가장 기본적인 형태이며 포장지는 알(R)이라는 글씨로 표시가 되어 있고 투명한 용액이다. 이 약제는 보통 피하주사 시 30분 정도 후에 작용이 시작되어 2-3시간 후 최대 효과가 나타나며 6.5시간 정도 작용하고 이후 점차적으로 약효가 떨어진다. 이 약제는 응급 상황에서 정맥주사로 사용할 수 있으며 인슐린 펌프용으로도 사용된다.

▲ 기저 인슐린(Basal Insulin)

- 중간형 인슐린(Intermediate acting insulin)

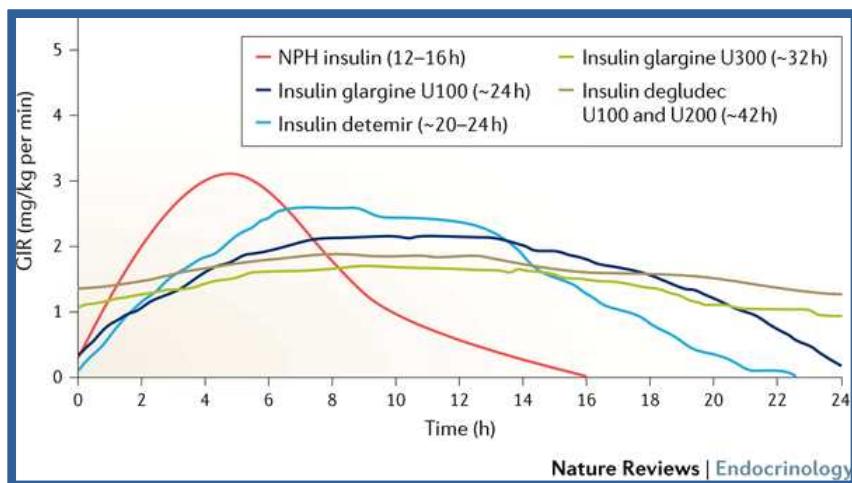
중간형 인슐린은 Haegedorn이 zinc과 protamine을 혼합하여 제조한 NPH(neutral protamine

Haagedorn) insulin으로 작용 시간이 짧은 RI의 단점을 보완하여 피하주사 시 RI보다 서서히 흡수되어 작용 시간을 길게 만든 인슐린이다. 포장지는 엔(N)이라는 글씨로 표시가 되어 있고 백색의 훈탁한 용액이다. 피하주사 시 1-3시간 후 작용이 나타나기 시작하여 5-8시간 후에 최대 효과가 나타나며 18시간 정도 효과가 지속된다.

- 장시간 지속형 인슐린(Long acting insulin)

기저 인슐린 병용 요법으로 기존에 많이 사용되던 인슐린은 NPH, Ultralente(국내에는 없음) 등이 있지만 이러한 인슐린 제제는 그 작용시간이 비교적 짧고 체내 혈중농도의 변화가 심하여 24시간 동안의 혈당 변화 정도가 심하다는 단점이 있었다.

이를 보완한 장시간 지속형 인슐린에는 미 FDA에서 2000년 insulin glargine U100(제품명: 란투스, Lantus[®]), 2005년 insulin detemir(제품명: 레베미어, Levemir[®])이 승인된 약제가 있다. 또한 2015년 insulin glargine U300(제품명: 투제오, Toujeo[®])와 insulin degludec(제품명: 트레시바, Tresiba[®])이 추가 소개되었다.



Pharmacodynamic Action Profiles of Long-Acting Insulins

- Insulin Glargine U100(제품명: 란투스, Lantus[®])

란투스는 최초의 장시간 지속형 인슐린 유사체이다. 이 약제는 비병원성의 *Escherichia coli*를 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 A chain 21번째 아미노산인 asparagine이 glycine으로 치환되어 있고, B chain의 말단 부분에 2개의 arginine이 붙어 있는 구조이다.

이러한 아미노산 조성의 변화는 생리적 pH에서의 약제의 수용성을 감소시켜 분해를 지연시키는 작용을 한다. 이는 주사 부위로부터 점진적으로 용해시키고 흡수 지역에 의해 작용시간이 연장되어 주사 시 정상인에서의 기저 인슐린처럼 약 24시간 일정한 농도를 유지할 수 있다.

특히 피하주사 후 장시간에 걸쳐 서서히 일정속도로 흡수되어 혈중 인슐린의 peak가 없이 비교적 일정한 혈 중 농도를 유지하는 특징이 있다. 이 약제를 이용한 혈당 조절의 향상은 임상적으로 NPH와 동등하며 야간 저혈당의 빈도는 유의하게 낮았다. 하지만 산성으로 충성 pH로 된 다른 종류의 인슐린과 혼합할 수 없는 단점이 있다.

- Insulin Glargine U300(제품명: 투제오, Toujeo[®])

투제오는 2015년 미 FDA와 유럽 EMA 그리고 국내에서 '성인에서의 당뇨병 치료'승인되었다. 이 약제는 란투스의 농축형으로 란투스가 1ml 당 100단위(units)의 인슐린을 포함하는 데 비해 1ml 당 300단위의 고농축 인슐린을 포함하고 있다.

이 약제는 란투스에 비해 긴 반감기 및 작용시간(36시간)을 가지고 있어 투여 시간이 24±3시간으로 유연해져 환자들의 편의성이 개선되었으며, 기저 인슐린으로 더 안정적이고 지속적인 혈당강하 효과를 나타냈다.

Edition 임상연구에서 이 약제는 란투스와 혈당강하 효과 및 저혈당 유발 빈도에서 유의한 차이가 없었으나 이 약제 투여군에서 야간 저혈당 발생이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 제2형 당뇨병의 경우 이 약제는 란투스에 비해 지속적인 혈당유지 효과, 야간 저혈당, 저혈당의 발생 및 체중 증가에 있어 유의한 이점이 있는 것으로 보고되었다.

- Insulin Detemir(제품명: 레베미어, Levemir[®])

레베미어는 *Saccharomyces cerevisiae*를 이용하여 DNA 재조합 기술에 의해 사람 인슐린 B chain 30번째 아미노산인 threonine이 삭제되고 B chain 29번째에 C14 fatty acid chain이 붙어 있는 구조이다.

이 약제는 중성 pH를 가지고 있고, 피하로 흡수된 후에 혈장의 알부민과 결합되어 서서히 분리됨으로써 작용 시간의 연장을 가져온다. 작용시간은 약 20시간 정도로 insulin glargin에 비해 다소 짧으며, 1일 2회 주사가 필요할 수 있다.

- Insulin Degludec(제품명: 트레시바, Tresiba[®])

트레시바와 리조덱스(Ryzodeg[®], 성분명: insulin degludec/insulin aspart)는 2013년 유럽 EMA와 2014년 국내에서 '1세 이상의 소아와 청소년 및 성인에서의 당뇨병 치료'와 '성인에서의 당뇨병 치료'에 각각 승인되었다. 이후 미 FDA는 트레시바의 잠재적인 심장 위험성에 대한 추가 임상을 요청하면서 승인이 보류했다가 2015년 9월 승인되었다. 현재 국내에서는 트레시바 플렉스터치주 100단위/mL이 소개되고 있다.

트레시바는 하루 중 언제든 투여가 가능한 데다 낮은 저혈당증 수반률과 용이한 취급 등의 장점이 있다. 특히 트레시바는 기존 기저 인슐린 란투스(insulin glargin)과의 임상시험을 통해 트레시바가 란투스에 비해

저혈당증 발생률을 크게 감소시킨 것으로 나타났으며 HbA1c 감소효과는 란투스와 동등한 수준으로 입증되었다. 또 활성시간이 42시간이 넘기 때문에 환자들이 투여시간을 자유롭게 조정할 수 있는 장점도 있다.

Insulin degludec는 phenol과 zinc를 포함하여 dihexamer 형태의 안정된 상태로 있게 되며 피하주사 후 phenol이 빠르게 분해되어 multi-hexamer 형태로 주입부위에서 저장(depot)하게 되어 전신순환으로의 흡수를 지연시키고 일부 알부민과 결합한다. 이후 zinc이 서서히 제거되면서 dimer나 monomer 형태로 분해되어 약효를 발휘한다.

이 약제는 피하주사 시 서서히 지속적으로 혈관에 흡수되어, 2~3일 후 안정 상태(steady state)에 도달하여 초장시간의 매우 안정적인 프로파일을 나타낸다. 상용량에서 42시간 이상의 작용시간을 나타내므로, 혈당 강하 작용과 효과에 있어 일간 차이(day-to-day variability)를 줄일 수 있다. 이런 약동학적 양상은 저혈당의 발현을 감소시키며 주사시간 간격을 늘려 주사의 횟수를 줄일 수 있게 한다.

▲ 혼합형 인슐린(Mixed Insulin)

혼합형 인슐린은 속효성 인슐린과 중간형 인슐린을 일정비율로 섞어 만든 제제로서 혼합 비율에 따라 용도를 달리 선택 할 수 있다. 속효성 인슐린이 들어 있어 빠른 작용시작 시간을 가질 수 있게 되었고, 중간형 인슐린이 들어 있어 긴작용 시간을 갖게 되었다.

속효성 인슐린과 중간형 인슐린을 미리 혼합하여 상품화한 것이 혼합형 인슐린이다. 속효성 인슐린과 중간형 인슐린의 혼합 비율에 따라 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50 등이 있다. 중간형 인슐린이 혼합되어 있기 때문에 용액이 혼탁돼 보인다. 가장 많이 쓰이는 종류가 20/80과 30/70이다.

인슐린은 어떤 경우에 사용하는가?

제2형 당뇨병의 치료는 당뇨병에 의한 합병증을 예방 또는 지연시키기 위해 부작용 없이 적절한 혈당조절 목표에 도달하도록 맞춰져야 한다. 경구혈당강하제 만으로 혈당조절 목표에 도달하지 못하면 인슐린요법을 시작한다. 경구혈당강하제를 최대용량으로 사용하거나 두 종류 이상의 약제를 병용해도 당화혈색소가 목표에 도달하지 못하면 혈당조절이 더 악화되기 전에 인슐린 치료를 시작하는 것이 합리적이다.

제2형 당뇨병환자는 당뇨병 진단 당시 이미 인슐린 분비능이 50% 이하로 저하되어 있으며 6년 후에는 25% 정도로 매우 저하되기 때문에, 베타세포 기능을 보호하기 위하여 조기 인슐린요법이 필요하게 된다. 따라서 충분한 경구혈당강하제 투여에도 불구하고 HbA1c가 높게 지속되면 혈당조절이 더욱 악화되기 전에 인슐린 치료를 시작하는 것이 좋다.

생활습관교정과 약물요법으로 혈당조절에 실패한 경우 인슐린을 사용하며, 대사이상을 동반하거나 당화혈색소 9-10% 이상의 중증고혈당인 경우 초기 치료로 인슐린을 투여할 수 있다. 새로 진단된 382명의 제2형 당뇨병환자에서(평균 당화혈색소 10.1%) 2주간 지속적 인슐린 피하주사를 시행한 결과, 약제 투여 없이 1년 후 51.1% 환자에서 정상 혈당이 유지되었다.

이러한 장기 효과는 적극적 인슐린요법에 의한 인슐린 초기 분비(first-phase secretion)의 정상화가 중요한 역할을 한 것으로 추정된다. 또한 조절되지 않는 체중감소와 같은 고혈당에 의한 증상이 있을 경우에도 인슐린요법이 필요하다. 비대상성(uncompensated) 간질환이 동반된 경우 인슐린 치료를 적극 고려한다. 심근경색, 뇌졸중, 급성질환의 동반, 수술 시에는 인슐린 치료를 적극 고려한다.

기저 인슐린은 어떤 역할을 하는가?

경구혈당강하제에 기저 인슐린을 병용한 환자의 30-50%에서만 HbA1c 7% 이내로 유지가 가능하였으며 초기에 목표혈당에 도달한 환자도 시간 경과에 따라 공복 혈당(fasting plasma glucose, FPG)은 유지되나 점차 식후혈당이 증가하여 HbA1c가 다시 상승하므로 식후혈당 조절이 필요하게 된다. 이 경우 인슐린요법의 변경 없이 기저 인슐린만 증량하면 식후혈당의 변화 없이 저혈당 위험만 증가한다.

그러므로 일반적으로 FPG 100 mg/dL 이하에서는 기저 인슐린용량의 증가 보다는 기저 인슐린요법의 한계를 극복하는 새로운 집중 인슐린요법(intensified insulin therapy)으로 전환이 필요하다.

집중 인슐린요법은 기저 인슐린에 식전 인슐린을 추가하는 방법(basal-plus)과 혼합형 인슐린으로 전환하는 방법이 있다. 전자는 기저 인슐린요법을 유지하면서 식전 인슐린을 1회 이상 추가하는 방법인데, 이는 식사에 의해 상승된 식후 혈당을 조절하여 목표혈당에 도달할 때까지 인슐린을 단계별로 추가하므로 다회 인슐린 주사법으로 자연스럽게 이행되도록 한다. 후자는 기저 인슐린요법에 비해 저혈당 위험과 체중증가의 부담이 있으나 기저 인슐린요법으로 조절되지 않은 많은 환자에서 적절한 혈당조절이 가능하다. 혼합형 인슐린 요법은 엄격한 식사관리와 규칙적인 주사가 필요하다.

기저 인슐린요법에 식전 인슐린추가요법(basal-plus) 또는 혼합형 인슐린 2회 주사요법으로 목표혈당에 도달하지 못하면 다회 인슐린 주사법(multiple dose of insulin, MDI)으로의 전환이 필요하다. 기저 인슐린을 사용할 때, 저혈당의 위험이 적기 때문에 중간형 인슐린보다 장시간형 기저 인슐린이 선호된다. 하지만 혈당조절의 측면(HbA1c)에서는 중간형 인슐린과 장시간형 기저 인슐린 간에 차이가 없었다.

GLP-1 유사체에는 어떤 약제가 있는가?

GLP-1 유사체(glucagon-like peptide-1 analogues)는 사람의 주요 incretin인 GLP-1이 DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)에 의해 분해되는 억제하여 혈당을 저하시키는 약제이다. GLP-1 유사체에는 사람 GLP-1과 약 53%의 상동성(homology)을 가지며 DPP-4의 분해에 저항성을 가지는 아메리카 독도마뱀(Gila monster)의 타액에서 유래한 exendin-4를 기반으로 개발된 exenatide와 lixisenatide 등이 있고, 사람 GLP-1를 기반으로 합성된 liraglutide, albiglutide 등이 있다.

▲ Lixisenatide(제품명: 릭수미아, Lyxumia®)

Lixisenatide는 exendin-4 구조를 기반으로 C 말단부위를 변형시킴으로써 DPP-4 분해에 저항성을 가지며 사람 GLP-1보다 4배 정도 강하다. GetGoal-S 연구에서의 HbA1c 감소는 약 0.74%였으며 유의한 체중 감소도 동반되었으나 약 22%의 환자에서 경미한 구역 증상이 나타났다. 치료용량은 1일 1회 20mcg에서 가장 좋은 효능 및 내약성을 나타낸다.

▲ Liraglutide(제품명: 빙토자, Victoza®)

Liraglutide의 펩타이드 전구체는 *Saccharomyces cerevisiae*에서 DNA 재조합 기술로 생산된다. 사람 GLP-1의 34 부위에 lysine을 arginine으로 대체하여 사람 GLP-1과 97%에 유사하다. liraglutide는 펩타이드 전구체 26번 부위에 lysine에 glutamic acid spacer와 함께 palmitic acid를 부착시켜 제조된다.

이 약제는 피하주사 후 중합체로 결합되어 흡수가 지연되면서 1일 1회 주사가 가능하다. GLP-1과 97%의 상동성을 가지며 혈중 반감기는 9~14시간이다. 초회 용량은 0.6mg으로 시작하며 매주 증량하여 최대 1.8mg까지 사용한다. 신장으로 배설되지 않고 중등도 이상의 간기능 장애 시 배설에 영향을 받을 수 있다. 평균 HbA1c 감소율은 -1.6%, 30주에 최대 2.5 kg의 체중감소가 발생한다.

GLP-1 유사체는 어떤 특징을 가지는가?

경구혈당강하제로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 기저 인슐린을 추가 투여한 군과 GLP-1 유사체를 추가 투여한 군을 비교한 연구에서, GLP-1 유사체는 HbA1c 감소효과에 대하여 insulin glargine 대비 비열등성을 입증하였다. GLP-1 유사체는 insulin glargine 대비 체중감소를 보였으며, 저혈당의 빈도는 적었다. 하지만 오심, 구토, 설사 등의 위장관 부작용은 더 흔하였다.

기저 인슐린으로 혈당조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자에서 집중 인슐린 요법(intensified insulin therapy)과 GLP-1 유사체 추가 투여를 비교한 무작위 대조 연구로 3개의 연구가 있다. 한 연구는 insulin glargine으

로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 exenatide 1일 2회 추가 투여군은 insulin lispro 1일 3회 추가 투여 군과 비교하여 HbA1c 감소효과가 비열등하였다.

다른 연구에서 insulin glargine으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병환자를 대상으로 albiglutide 주 1회 추가 투여군은 insulin lispro 1일 3회 추가 투여군과 비교하여 HbA1c 감소효과에 대하여 비열등하였다. 또 다른 연구에서 insulin degludec으로 혈당 조절이 불충분한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 liraglutide 1일 1회 추가 투여군과 insulin aspart 1일 1회 추가 투여군과 비교하여 liraglutide 투여군에서 insulin aspart 투여군보다 HbA1c 감소가 더 컸다.

세 연구를 통해 공통적으로 GLP-1 유사체는 장시간 지속형 인슐린제제보다 저혈당 발생률이 적었고 체중 감소효과가 있었으나 오심, 구토 및 설사 등의 위장관 부작용 발생은 더 높게 나타났다. 따라서 GLP-1 유사체는 위장관 부작용으로 인해 순응도가 떨어지는 점, 투약비용이 비싼 단점이 있는 반면, 체중감소를 일으키고 저혈당의 빈도가 낮은 장점이 있는 것을 고려하여야 한다.

솔리쿠아 100/33(100units insulin glargine/33μg lixisenatide)는 언제 어떻게 승인되었는가?

사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)의 솔리쿠아 100/33(Soliqua[®], 성분명: 인슐린 글라진 100단위/릭시세나타이드 33mg, 100units insulin glargine/33mcg lixisenatide)는 2016년 11월 미 FDA에서 ‘1일 60단위 이하의 기저인슐린 또는 릭시세나타이드로 증상을 충분하게 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 성인 환자들의 혈당 수치 조절을 개선하기 위해 식이요법 및 운동에 병행해 투여하는 보조요법제’에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다.

솔리쿠아는 장시간형 사람 인슐린 유사체인 insulin glargine(제품명: 란투스, Lantus[®])과 glucagon-like peptide-1(GLP-1) 효능제인 lixisenatide(제품명: 릭수미아, Lyxumia[®])의 고정 용량 복합제로 1일 1회 피하 주사한다.

이 약제는 잘 밝혀지지 않은 췌장염(pancreatitis) 병력을 가지고 있는 환자에 대해서는 연구가 되지 않았고 다른 항당뇨약제를 고려해야 한다. 식전 인슐린(prandial insulin)과의 병용에 대해서도 연구되지 않았다. 제1형 당뇨병 혹은 당뇨병성 케토산증(diabetic ketoacidosis)에서는 사용해 서는 안 되고, 위장마비(gastroparesis) 환자에게는 권고하지 않는다. 이 약제는 임상연구에서 가장 빈도 높게 수반된 부작용은 구역, 비인두염, 설사, 상기도 감염증 및 저혈당 등 이였다.

이 약제의 투여시 먼저 다른 기전 인슐린이나 lixisenatide는 중단시킨다. 다음 기저 인슐린 30단위 또는 lixisenatide에 충분히 조절이 안 되는 경우 솔리쿠아 100/33 15단위(15units insulin glargine/5mcg

lixisenatide)로 1일 1회 피하주사한다. 또한 기저 인슐린 30~60단위에서 조절이 안 되는 경우 솔리쿠아 100/33 30단위(30units insulin glargine/15mcg lixisenatide)을 사용한다.

솔리쿠아 100/33은 어떤 약제인가?

솔리쿠아는 미리 충전된(pre-filled) 후대용 펜 타입으로 insulin glargine 300단위와 lixisenatide 100mcg 이 3ml에 함유된 거의 무색투명하고 멸균된 수용액이다. 따라서 1ml 당 insulin glargine 100단위와 lixisenatide 33.3mcg 이 함유되어 있다. 이 약제는 매 ml 당 부성분으로 methionine 3mg, metacresol 20mg, glycinezinc 30mcg 등이 함유하고 있다. Insulin glargine은 중성 pH에서 낮은 수용성을 가지고 있다. Insulin glargine은 pH 4에서 완전 수용성으로 분자량은 6063이며 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arghuman insulin)의 구조를 가지고 있다.

이 약제는 15~60단위의 insulin glargine 100단위/mL과 5~20mcg의 lixisenatide를 가장 빈도높게 사용되고 있는 휴대용 인슐린 주사용 펜을 지칭하는 솔로스타(SoloStar) 기술을 사용해 1일 1회 투여하는 pre-filled 펜 타입 제품으로 소개될 예정이다.

솔리쿠아 100/33은 어떤 약리기전을 가지는가?

Insulin glargine은 포도당 대사 조절이 가장 기본적인 작용이다. 인슐린과 그 유도체들은 말초(특히 골격근과 지방조직) 당 섭취를 시키고 간에서 당신생을 억제하여 혈당을 저하시킨다. 또한 인슐린은 지방분해(lipolysis)와 단백분해(proteolysis)를 억제하고 단백질 합성을 증가시킨다.

Lixisenatide는 포도당-의존성 인슐린 방출(glucose-dependent insulin release)을 증가시키고 글루카곤 분비를 억제시키고 위장공복(gastric emptying)을 지연시킨다.

솔리쿠아 100/33의 허가 임상은 어떻게 진행되었나?

제2형 당뇨병 환자 736명을 대상으로 무작위 배정, 30주간, 활성대조군, 공개형, 2가지 치료군, 병행군, 다기관 연구로 insulin glargine 투여군에 비교하여 솔리쿠아 투여군의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

선별된 환자는 기저 인슐린을 최소 6개월이상 15~40단위에서의 안정 용량을 단독으로 사용했거나, 한 개 혹은 두 개의 경구용 혈당강하제(metformin, sulfonylurea, glinide, SGLT-2 inhibitor, DPP-4 inhibitor)와 병용하였으며 Hb1Ac 7.5~10%이고 이전 당뇨병 치료에 따라 FPG가 180mg/dL 혹은 200mg/dL 보다 이

하이거나 같은 경우였다.

평균 HbA1c는 도입기(run-in period) 동안 8.5%에서 8.1%로 감소하였고 다른 경우 혈당강제는 중단했다.

도입기 종료시점에서, 환자는 HbA1c 7 또는 10% 사이, FPG ≤140mg/dL이였고 insulin glargine 1일 용량 25-50단위(평균 35units)이였으며 솔리쿠아 투여군 367명, insulin glargine 투여군 369명을 무작위 배정하였다.

솔리쿠아 투여군과 insulin glargine 투여군은 FPG <100 mg/dL를 목표로 하여 매주 용량을 조절하였다. 기저치로부터 평균 insulin glargine 용량은 35단위였다.

이 임상에서 허용되는 최대 용량은 두 군 모두 insulin glargine 60단위였다. 목표로 하는 FPG는 30주에서 모두 33%를 달성하였다.

기저치로부터 30주까지의 HbA1c의 감소는 솔리쿠아 투여군에서 -1.1%, insulin glargine 투여군에서 -0.6%이였다. 두 투여군 평균 차이는 -0.5였으며 이는 통계적으로 유의하였다.

이 임상연구는 insulin glargine과 별도로 lixisenatide 자체의 혈당 감소효과를 확인하고, lixisenatide의 효과와 분리하여 insulin glargine 용량의 알고리즘을 결정하기 위해 설계되었다.

임상 종료시점에서 insulin glargine의 용량은 두 투여군 사이에 동등하였다. 30주에서 솔리쿠아 투여군과 insulin glargine 투여군 최종 평균은 46.7단위였다. 따라서 솔리쿠아 투여군에서 insulin glargine이 46.7단위인 경우 lixisenatide는 15.6mcg에 해당한다.

Table 5: Results of a 30-Week Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin

	SOLIQUA 100/33	Insulin Glargine 100 units/mL
Number of Subjects (randomized and treated)	365	365
HbA1c (%)		
Baseline (mean; post run-in phase)	8.1	8.1
End of study (mean)	6.9	7.5
LS change from baseline (mean)*	-1.1	-0.6
Difference vs insulin glargine [95% confidence interval]		-0.5 [-0.6, -0.4]†
Patients [n (%)] reaching HbA1c <7% at week 30‡	201 (55.1%)	108 (29.6%)
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)		
Baseline (mean)	132.3	132.0
End of study (mean)	121.9	120.5
LS change from baseline (mean)	-5.7	-7.0



줄토피 100/3.6(100units insulin degludec/3.6mg liraglutide)는 언제 어떻게 승인되었는가?

노보노디스크(Novo Nordisk)의 줄토피 100/3.6(Xultophy® 100/3.6, 성분명: 인슐린 데글루데크 100단위/리라글루타이드 3.6mg, 100units insulin degludec/3.6mg liraglutide)는 2016년 11월 미 FDA에서 ‘1일 50단위 이하의 기저인슐린 또는 1일 1.8mg 이하의 리라글루타이드로 증상을 충분하게 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 성인 환자들의 혈당 수치 조절을 개선하기 위해 식이요법 및 운동에 병행해 투여하는 보조요법제’에 승인되었고, 국내에는 아직 소개되지 않았다. 미국에서는 제품명이 아이덱리라(IDegLira)이다.

줄토피는 장시간형 사람 인슐린 유사체인 insulin degludec(제품명: 트레시바, Tresiba®)과 glucagon-like peptide-1(GLP-1) 효능제인 liraglutide(제품명: 빙토자, Victoza®)의 고정 용량 복합제로 1일 1회 피하주사 한다.

이 약제는 잘 밝혀지지 않은 췌장염(pancreatitis) 병력을 가지고 있는 환자에 대해서는 연구가 되지 않았고 다른 항당뇨약제를 고려해야 한다. 식전 인슐린(prandial insulin)과의 병용에 대해서도 연구되지 않았다. 제1형 당뇨병 혹은 당뇨병성 케토산증(diabetic ketoacidosis)에서는 사용해 서는 안 되고, 위장마비(gastroparesis) 환자에게는 권고하지 않는다. 이 약제는 임상연구에서 가장 빈도 높게 수반된 부작용은 구역, 비인두염, 설사, 상기도 감염증 및 저혈당 등 이였다.

이 약제 투여 시 먼저 다른 기저 인슐린 혹은 liraglutide을 중단시킨다. 시작용량은 줄토피 100/3.6 16단위(16units of insulin degludec and 0.58mg of liraglutide) 1일 1회 피하주사한다. 최대용량은 50단위(50units of insulin degludec and 1.8mg of liraglutide)이다.

줄토피 100/3.6는 어떤 약제인가?

줄토피 100/3.6는 멸균투명한 수용액으로 3ml에 insulin degludec 300단위와 liraglutide 10.8mg이 함유되어 있다. 각 ml 당 insulin degludec 100단위와 liraglutide 3.6mg이 함유되어 있다. 줄토피 100/3.6는 부성분은 매 ml 당 glycerol 19.7mg, phenol 5.70mg, zinc 55 mcg 등을 함유하고 있다. pH는 대략 8.150이다.

줄토피 100/3.6는 어떤 약리기전을 가지는가?

Insulin degludec은 포도당 대사 조절이 가장 기본적인 작용이다. 인슐린과 그 유도체들은 말초(특히 골격근

과 지방조직) 당 섭취를 시키고 간에서 당신생을 억제하여 혈당을 저하시킨다. 또한 인슐린은 지방분해(lipolysis)와 단백분해(proteolysis)를 억제하고 단백질 합성을 증가시킨다.

Liraglutide는 포도당-의존성 인슐린 방출(glucose-dependent insulin release)을 증가시키고 글루카곤 분비를 억제시키고 위장공복(gastric emptying)을 지연시킨다.

줄토피 100/3.6의 허가 임상은 어떻게 진행되었나?

제2형 당뇨병 1393명 환자를 대상으로 3가지 종류(Study A, B, C)의 무작위 배정, 병행 및 활성대조군 3상 임상이 26주간에 걸쳐 시행되었다.

Study A는 liraglutide 1.8mg 이상 투여하는 환자, Study B는 기저 인슐린을 투여하는 환자, Study C는 insulin degludec 100단위 이상 투여하는 환자를 대상으로 시행하였다. 줄토피(Study A, B, C)와 기저 인슐린 대조약(Study B, Study C)은 사전에 정해진 FPG 72-90mg/dL를 목표로 하여 줄토피 또는 기저 인슐린을 2단위 씩 매주 2회 각각 주사하여 조절하였다. Study B에서 대조약 insulin degludec의 최대 용량은 50 단위로 제한하였다.

▲ Study A(Converting to XULTOPHY® 100/3.6 from liraglutide)

제2형 당뇨병 환자 348명을 대상으로 임상 전 1일 liraglutide 1.8mg 이상 투여하는 환자가 줄토피로 전환할 경우 줄토피의 안전성 및 유효성에 임상연구를 26주간, 무작위 배정, 공개형, 목표 치료(FPG goal of 72-90mg/dl) 방식으로 시행하였다.

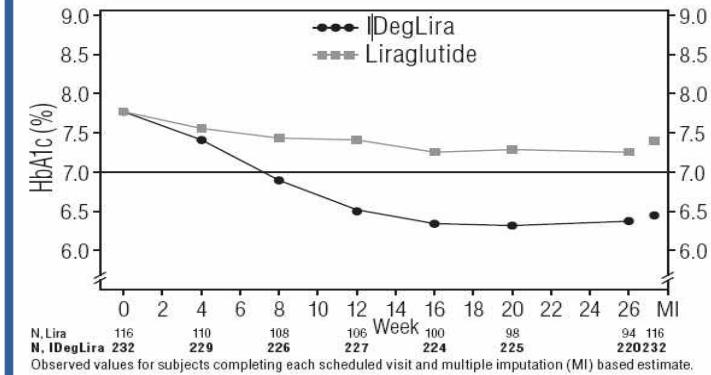
환자군은 liraglutide와 metformin 단독 혹은 pioglitazone, sulfonylurea과 혹은 두 개 모두 병용에서 조절이 안되는 경우였는데, 임상연구중에도 경구용 약제들은 계속 복용하였으며 전체 환자의 21.8%는 metformin과 sulfonylurea(SU)를 병용하는 환자로 pioglitazone도 복용하거나 아닌 환자였다.(줄토피+metformin ± pioglitazone ± SU vs. liraglutide + metformin ± pioglitazone ± SU).

줄토피 투여군의 시작 용량은 16단위였고 liraglutide 투여군의 평균 시작 용량은 1.7mg이었다. 줄토피 투여군은 FPG <90mg/dL를 목표로 매주 2회 조절하여 종료 시 용량은 줄토피 투여군은 44단위(44units insulin degludec/1.58mg liraglutide)이였다.

일차 평가 목표에서 HbA1c의 감소는 고정 용량(1.8mg)이 투여된 liraglutide 투여군에 비해 줄토피 투여군이 우월하게 나타났다. 26주 종료시점에서 HbA1c의 감소가 줄토피 투여군에서 1.31%, liraglutide 투여군에서 0.36이였다.

Table 5: Results of a 26-Week Trial with XULTOPHY® 100/3.6 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Liraglutide up to 1.8 mg Daily (Study A)		
	XULTOPHY® 100/3.6 + metformin ± pioglitazone ± SU	liraglutide 1.8 mg + metformin ± pioglitazone ± SU
Total (N)	232	116
HbA _{1c} (%)		
Baseline	7.8	7.8
End of Trial (LS Mean)*	6.4	7.4
Change from baseline (LS Mean)*	-1.31	-0.36
Estimated treatment difference [95% CI]	-0.95 [-1.15; -0.75]▲	
Percentage of patients achieving HbA _{1c} <7%**	74.6%	30.2%
FPG (mg/dL)		
Baseline	161	169
End of Trial (LS Mean)*	112	153
Change from baseline (LS Mean)*	-51.1	-10.9

Figure 3: Mean HbA_{1c} (%) By Treatment Week in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Liraglutide (Study A)



▲ Study B(Converting from basal insulin)

제2형 당뇨병 환자 398명을 대상으로 주 1회 insulin degludec과 부가적으로 metformin을 복용하는 환자가 줄토피로 전환할 경우 줄토피의 안전성 및 유효성에 대한 임상연구가 26주간, 무작위 배정, 이중맹검으로 시행하였다. 환자군은 인슐린과 metformin 단독 혹은 sulfonylurea, glinides와 병용하는 환자이였다(줄토피+metformin vs. insulin degludec+metformin). 기전 인슐린 단독 또는 sulfonylurea/glinides 복용자는 무작위 배정 과정에서 중단시켰다.

줄토피 투여군과 insulin degludec 투여군은 FPG <90mg/dL를 목표로 매주 2회 조절하였다. 줄토피 투여군과 insulin degludec 투여군의 시작 용량은 각각 동등하게 16단위(16units insulin degludec/0.58mg liraglutide)과 16단위였다.

환자는 매주 4단위 이상 증가할 수 없었고 사전 정해진 최대 용량은 50단위였다.

26주 종료시점에서 FPG 목표에 줄토피 투여군 31.6%, insulin degludec 투여군에서 24.0% 도달했다. 또한 기저치로부터 26주 까지 HbA_{1c}의 감소에서 줄토피 투여군은 1.94%, insulin degludec 투여군은

1.05%이였다. 줄토피 투여군과 insulin degludec 투여군와의 HbA1c 차이는 -0.89이였고 통계적으로 유의하였다.

이 임상연구는 insulin degludec과 별도로 liraglutide 자체의 혈당 감소효과를 확인하고, liraglutide의 효과와 분리하여 insulin degludec 용량의 알고리즘을 결정하기 위해 설계되었다.

최종적으로 insulin degludec군의 용량은 두 군 사이에 동등하였다. 최종 줄토피 100/3.6 투여군의 평균 용량은 줄토피 100/3.6 46단위(46units insulin degludec/1.66mg liraglutide)이였다.

Table 6: Results of a 26-Week Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin (Study B)		
	XULTOPHY® 100/3.6 + metformin	Insulin degludec* + metformin
Total (N)	199	199
HbA1c (%)		
Baseline	8.7	8.8
End of Trial (LS Mean) [#]	6.9	7.7
Change from baseline (LS Mean) [#]	-1.94	-1.05
Estimated treatment difference [95% CI] [#]	-0.89 [-1.10; -0.68] ^A	
Percentage of patients achieving HbA1c <7% ^{##}	57.3%	22.6%
FPG (mg/dL)		
Baseline	175	172
End of Trial (LS Mean) [#]	110	118
Change from baseline (LS Mean) [#]	-63.5	-55.5

▲ Study C

제2형 당뇨병 환자 557명을 대상으로 주 1회 insulin degludec U-100과 부가적으로 metformin을 복용하는 환자로부터 줄토피로 전환 시 줄토피의 안전성 및 유효성에 대한 임상연구를 26주간, 무작위 배정, 공개형, 두 투여군, 병행으로 시행하였다(줄토피+metformin vs. insulin degludec U-100+metformin).

줄토피 투여군과 insulin degludec 투여군은 FPG <90mg/dL를 목표로 매주 2회 조절하였다. 줄토피 투여군의 시작용량은 16단위(16 units insulin degludec/0.58 mg liraglutide)이였고 insulin glargine 투여군의 시작용량은 32단위였다.

환자는 매주 4단위 이상 증가할 수 없었고 insulin glargine의 최대 용량은 정해지 않았다.

26주 종료시점에서 FPG 목표에 줄토피 투여군은 32.9%, insulin degludec 투여군은 39.6%가 도달했다. 기저치로부터 26주까지 HbA1c의 감소에서 줄토피 투여군은 1.67%, insulin degludec 투여군은 1.16%이였다.

최종적으로 줄토피의 평균 투여 용량은 41단위(41 units insulin degludec/1.48 mg liraglutide)이였고

glargine는 66단위였다, 이러한 차이는 임상적으로 중요한 점에 대해서는 불분명하다.

Table 7: Results of a 26-Week Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Insulin Glargine U-100 (Study C)

	XULTOPHY® 100/3.6 + metformin	Insulin glargine U-100 + metformin
Total (N)	278	279
HbA_{1c} (%)		
Baseline	8.4	8.2
End of Trial (LS Mean) [#]	6.6	7.1
Change from baseline (LS Mean) [#]	-1.67	-1.16
Estimated treatment difference [95% CI]		-0.51 [-0.67; -0.34] ^A
Percentage of patients achieving HbA _{1c} < 7% **	68.3%	46.2%
FPG (mg/dL)		
Baseline	161	160
End of Trial (LS Mean) [#]	110	110
Change from baseline (LS Mean) [#]	-49.9	-49.6

결론

제2형 성인 당뇨병 환자에서 인슐린을 매일 투여하는 요법으로 혈당 수치를 조절할 수 없는 경우가 약 50% 정도가 된다. 또한 기저 인슐린 또는 GLP-1 유사체 투여에도 충분히 조절할 수 없는 제2형 성인 당뇨병 환자들에서 치료적 대안이 그동안 없었다.

이에 2015년 미 FDA에서 장시간 지속형(long acting, LA) 기저 인슐린(basal insulin)과 GLP-1 유사체의 복합제로 솔리쿠아와 줄토피가 승인되었다. 솔리쿠아는 ‘1일 60단위 이하의 기저인슐린 또는 릭시세나타이드로 증상을 충분하게 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 성인 환자’, 줄토피는 ‘1일 50단위 이하의 기저인슐린 또는 1일 1.8mg 이하의 리라글루타이드로 증상을 충분하게 조절할 수 없는 제2형 당뇨병 환자’로 승인되었다. 이는 솔리쿠아 100/3에서 줄토피 100/3.6 보다 대상 환자의 범위가 넓어 보인다.

두 약제는 장시간 지속형 기저 인슐린을 함유하고 있는데, 솔리쿠아의 경우 란투스(insulin glargine)이고 줄토피의 경우 트레시바(insulin degludec)이다. 저혈당증 위험이 높은 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 트레시바와 란투스의 안전성 및 효능을 비교한 최초의 이중맹검, 교차, 기저 인슐린 연구(SWITCH 1, 2 등)에서 트레시바 투여군은 란투스 투여군에 비해 유지기간 동안 저혈당증 에피소드로 확인된 증후성 혈당, 야간 저혈당증, 중증 저혈당증 비율은 모두 통계적으로 유의하게 감소했다고 한다. 또한 트레시바는 당화혈색소 감소 측면에서 란투스와 비교했을 때 비열등한 것으로 나타났다.

저혈당증은 당뇨병 환자들에게 매우 심각한 문제이며 경미한 경우에는 발한과 어지럼증 같은 약간의 불편함만 유발하지만 심할 경우 중증 착란, 의식소실, 사망을 일으킬 수 있기 때문에 매우 중요하고, 평균적으로 제

1형 당뇨병 환자는 1주에 증후성 저혈당증 에피소드 2번, 제2형 당뇨병 환자는 최소 2주일마다 1번 증후성 저혈당증 에피소드를 경험하며 모든 유형의 저혈당증 중에 50%는 밤중에 발생한다고 알려져 있다.

이러한 임상연구는 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 하였고, GLP-1 유사체가 함유된 솔리쿠아와 줄토피에도 이 결과가 적용되는지는 단정하기 어려우므로 새로운 두 약제 간 임상연구에서 밝혀져야 한다고 생각한다.

향후 새로운 초속효성 기저 인슐린으로 PEGylated lispro(PEGlispro)가 개발 중이라 한다. 이는 insulin lispro의 lysine B chain 28번째 부위에 polyethylene glycol(PEG)을 결합하는 PEGylation을 통해 만들어지며, 안술린 분자량이 커지면 사구체에서 잘 여과되지 않아 반감기가 증가하게 된다. 그 외 초속효성 인슐린으로 여러 약제들이 개발되면서 제2형 당뇨병 환자의 약제의 선택의 폭은 훨씬 넓어 질 것으로 예상한다.

최근 기저 인슐린 혹은 GLP-1 유사체 투여에도 충분히 조절할 수 없는 제2형 성인 당뇨병 환자들에서 치료적 대안으로 새롭게 떠오르는 LA basal insulin과 GLP-1 유사체 복합제는 국내외 가이드라인에서 어떤 치료적 위치로 자리매김 할지 궁금하며, 또한 HbA1c 감소효과, 저혈당, 체중감소 등에 대한 임상연구에서 어떤 결과들이 나올지 매우 궁금하다.

참고자료

국내 허가사항

미 FDA 허가사항

당뇨병 진료지침 2015

J Korean Diabetes. 2015 Dec;16(4):242-251.

J Korean Diabetes. 2013 Sep;14(3):125-127.

기타 인터넷 자료

